



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

І. Л. ДИКИЙ,
І. Ю. ХОЛУПЯК, Н. Ю. ШЕВЕЛЬОВА,
М. Ю. СТЕГНІЙ, Н. І. ФІЛІМОНОВА

МІКРО- БІОЛОГІЯ

ПІДРУЧНИК
для студентів
вищих навчальних закладів

*За редакцією
професора І. Л. ДИКОГО*

Харків
Видавництво НФаУ
«Оригінал»
2006

УДК 616.9(075.8)
ББК 52.64я73
М59

Затверджено
Міністерством освіти і науки України
(лист 1/11-224 від 21.05.2004 р.)

Рецензенти:

А. Я. ЦИГАНЕНКО, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського державного медичного університету, академік вищої школи України;
А. А. ВОРОБІЙОВ, професор, завідувач кафедри мікробіології з вірусологією та імунологією Московської медичної академії ім. І. М. Сеченова, академік РАМН, академік Міжнародної академії наук вищої школи.

Мікробіологія: Підручник для студентів вищих навчальних закладів / І. Л. Дикий, І. Ю. Холупяк, Н. Ю. Шевельова, М. Ю. Стегній, Н. І. Філімонова; За ред. І. Л. Дикого.— Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2006.— 432 с., 0,5 арк. іл.: іл.
ISBN 966-615-293-2.
ISBN 966-649-031-5.

У підручнику узагальнено сучасні досягнення в галузі медичної, фармацевтичної, санітарної та хімічної мікробіології. Представлено фундаментально-прикладні положення з морфології, фізіології прокаріотів, еукаріотів і вірусів; розглянуто методи культивування бактерій і вірусів, механізми взаємодії вірусів із клітиною. Висвітлено питання інфекції, хіміотерапії, імунітету, імунопатологічних станів, імунобіотехнології. Узагальнено матеріали з мікроекології, основ асептики й антисептики, мікробної контамінації лікарської сировини та препаратів. Викладено відомості про збудників інфекційних хвороб.

Розрахований на студентів та викладачів фармацевтичних і медичних вищих навчальних закладів.

УДК 616.9(075.8)
ББК 52.64я73

ISBN 966-615-293-2
ISBN 966-649-031-5

© Дикий І. Л., Холупяк І. Ю., Шевельова Н. Ю., Стегній М. Ю., Філімонова Н. І., 2006
© Видавництво Національного фармацевтичного університету, 2006

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

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

DDC — хівід, противірусний препарат

DDI — відекс, противірусний препарат

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

Fab-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 (НВП), зведення обов'язкових принципів, норм і правил у хіміко-фармацевтичному виробництві

HA — 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 людини, що має тропізм до Т-лімфоцитів

HBsAg — серцевинний антиген вірусу гепатиту В

HBsAg — поверхневий антиген вірусу гепатиту В

Ig — імуноглобулін (те саме, що Ат)

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

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

- NA — нейрамінідаза
- NNN-середовище — середовище Нові — Ніколь — Ніль
- Ag — антиген
- Ag — At — імунний комплекс антиген — антитіло, утворюваний в результаті їхньої специфічної взаємодії
- Адс-анатоксин — дифтерійно-правцевий анатоксин
- АЗТ — азидотимідин, противірусний препарат
- АКДП — асоційована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина
- АЛС — антилімфоцитарна сироватка
- At — антитіло (синонім імуноглобуліну — Ig)
- БЦЖ (від франц. *Bacille de Calmette et de Guerin* — BCG) — жива протитуберкульозна вакцина, отримана французькими вченими Альбером Кальметтом і Камілем 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
- ГСІ — 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
- КВА — казеїново-вугільний агар
- КОКАВ — концентрована культуральна антирабічна вакцина

- мкм — мікромметр (10^{-6} м)
- МНС (від англ. *major histocompatibility complex*) — головний комплекс гістосумісності, група зчеплених генів, що відіграють головну роль в сумісності тканин при трансплантації
- МПА — м'ясо-пептонний агар
- МПБ — м'ясо-пептонний бульйон
- МРВ-А — повільно реагуючі речовини при анафілаксії, жирні кислоти — медіатори алергії
- МФФ — Міжнародна федерація фармацевтів
- НАГ-вібріони — вібріони, що неаглютинуються типовими холерними сироватками
- нм — наномметр (10^{-9} м)
- ПАР — поверхнево-активні речовини
- ПАСК — парааміносалицилова кислота
- РА — реакція аглютинації
- РБН — реакція біологічної нейтралізації
- РГГА — реакція гальмування гемаглютинації
- РЕМА — реакція ензимомічених антитіл
- РЕС — ретикулоендотеліальна система
- РЗК — реакція зв'язування комплекменту
- РІА (від англ. *radioimmunoassay* — RIA) — радіоімунний аналіз
- РІАГА — реакція імуноадгезивної гемаглютинації
- РІТ — реакція іммобілізації трепонем
- РІФ — реакція імунофлуоресценції
- РМА — реакція мікроаглютинації
- РН — реакція нейтралізації
- РНГА (РПГА) — реакція непрямой (пасивной) гемаглютинації
- РНП — рибонуклеопротейн
- РОЕ — реакція осідання еритроцитів
- РП — реакція преципітації
- РТ — ретикулярні тільця, вегетативні форми хламідій
- РТПХ — реакція «трансплантат проти хазяїна»
- РХІТ — реакція «хазяїн проти трансплантата»
- СІП — система індикаторного паперу, використовується для видової диференціації бактерій за ферментативними властивостями

- СМР— спинномозкова рідина
СМФ— система моноклеарних фагоцитів
СНІД— синдром набутого імунодефіциту людини
СЧВ — системний червоний вовчак
T₅₀ — 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 враження 50 % моношару клітин
УФ-промені — ультрафіолетові промені
ФГА — фітогемаглютинін, мітоген рослинного походження
ФПР— фрагмент R-плазмиди, відповідальний за перенесення резистентності
ХКЯ — хвороба Крейцфельда — Якоба
ЦМ — цитоплазматична мембрана
ЦНС — центральна нервова система
ЦПД — цитопатична дія (вірусів, токсинів та інше) у культурі клітин
ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів

ПРЕДМЕТ, ЦІЛІ ТА ЗАВДАННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ

Мікробіологія (від грец. *micros* — малий, *bios* — життя, *logos* — навчання) — наука про дрібні, невидимі неозброєним оком мікроорганізми рослинного або тваринного походження. Мікробіологія є однією з галузей загальної біології і вивчає закономірності життя та розвитку мікроорганізмів в єдності з умовами середовища їхнього перебування, а також тих змін, які вони викликають в організмах тварин і рослин. Ця наука розробляє методи використання мікробів для потреб людини, шляхи і способи знешкодження тих з них, що є небезпечними для життя і здоров'я людей.

Знання основ мікробіології вкрай необхідні фармацевту в його професійній діяльності, оскільки без знань у цій сфері немислиме раціональне виробництво багатьох лікувально-профілактичних засобів: вакцин, сироваток, антибіотиків, гормонів та інших препаратів, а також неможливо оцінити псування лікарської сировини і розробити ефективні заходи його попередження.

Особливо слід зазначити, що виникнення і швидкий розвиток біотехнології, що набуває все більшого значення в народному господарстві, базується насамперед на використанні мікроорганізмів як продуцентів безлічі корисних речовин: кормового білка, багатьох ферментів, антибіотиків, стероїдних препаратів, амінокислот, вітамінів і т. д. На використанні мікроорганізмів побудовані методи генної інженерії, що дозволяють створювати нові штами із заданими біологічними властивостями.

Технологія одержання багатьох лікарських засобів вимагає асептичних умов. Асептика й антисептика — це невід'ємні компоненти знань в мікробіології, тому в кожній контрольно-аналітичній лабораторії передбачений мікробіологічний контроль.

Провізору необхідні найточніші і конкретні знання про збудників заразних захворювань людини і тварин, лікарських рослин, про способи передачі, патогенези захворювань, їх лікування і профілактику.

Медична мікробіологія вивчає морфологію, фізіологію, відношення до зовнішніх впливів середовища, мінливість мікроорганізмів

мів, основи інфекційного процесу, імунітету, особливості збудників, патогенез інфекційних захворювань, методи їхньої лабораторної діагностики, специфічного лікування і профілактики.

Крім медичної, мікробіологія має ряд інших самостійних наукових розділів:

- *загальну мікробіологію* — вивчає загальні закономірності розвитку і життєдіяльності мікроорганізмів, їхню роль у круговороті речовин у природі, загальні ознаки спадковості і мінливості;
- *ветеринарну мікробіологію* — вивчає хвороботворні мікроорганізми, що викликають інфекційні захворювання у тварин, розробляє методи їхньої специфічної діагностики, профілактики і лікування;
- *сільськогосподарську мікробіологію* — вивчає роль мікроорганізмів у ґрунтоутворювальних процесах, розробляє методи підвищення родючості ґрунту за допомогою мікроорганізмів, одержання добрив і кормів для тварин;
- *харчову мікробіологію* — розробляє методи одержання харчових продуктів за допомогою мікроорганізмів, а також способи захисту харчових продуктів від мікробного псування;
- *санітарну мікробіологію* — вивчає мікрофлору повітря, води, ґрунту для гігієнічної характеристики та їх оцінки як можливого джерела і шляхів передачі інфекції; розробляє методи очищення води, ґрунту, повітря від мікробів, насамперед, патогенних;
- *технічну, або промислову, мікробіологію* — розробляє наукові основи одержання антибіотиків, вітамінів, ферментів, шляхи і методи запобігання мікробному псуванню сировини.

Фармацевтична мікробіологія — 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 сировини і контамінації препаратів у процесі виготовлення і зберігання; правила асептики, антисептики і дезінфекції при промисловому та екстемпоральному виготовленні фармацевтичних препаратів; технології одержання антимікробних та імунобіологічних препаратів лікувально-профілактичного і діагностичного призначення.

ОСНОВНІ ЕТАПИ НАУКОВОГО СТАНОВЛЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ

Медицина мікробіологія є однією з фундаментальних дисциплін сучасного природознавства. «Медицина, що служить людині, складається з науки і мистецтва, і над ними простирається чудесний 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 довели ризиком власного життя, усім історичним досвідом боротьби з пандеміями й епідеміями, що їх головний життєвий девіз — «Світязи іншим, згоряю сам!».

В анналах історії драматичної медицини — героїчні вчинки Макса Петтенкофера, що випив на доказ епідемічної природи холери культуру збудника, І. І. Мечникова, М. Ф. Гамалії, Д. К. Заболотного, І. Г. Савченка, які повторили цей дослід.

Першим прищепив собі чуму і загинув від неї англійський лікар А. Уайт. Незважаючи на трагічний результат, проводились нові досліді із самозараження чумою, їх здійснили Рене Дженнет, А. Ф. Бюллар, Антуан Клот, Алоїс Розенфельд, Еузебіо Валлі.

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

Історія боротьби з малярією також надзвичайно багата напруженими драматичними ситуаціями, головними діючими особами якої по праву визнані Рональд Росс, Джованні Грассі, А. Біньямі. Останній зумів здійснити перше навмисне зараження малярією за допомогою укусу комара.

Ще до тієї пори, коли вчені приступили до вивчення інфекційних хвороб точними науковими методами, в Одесі в 70-х роках ХІХ століття російський лікар Осип Осипович Мочутковський провів на собі експеримент із висипним тифом. П'ять разів він безрезультатно заражав себе і лише на шостий занедужав висипним тифом. Французький бактеріолог Шарль Ніколь завдяки дослідом на собі також установив, що проміжним хазяїном збудника висипного тифу є одежна воша. За це відкриття він 1928 року був удостоєний Нобелівської премії.

Росіяни, вчені Григорій Миколайович Мінх та Ілля Ілліч Мечников, заражали себе поворотним тифом, Євген Іванович Марциновський (згодом директор Московського інституту тропічних хвороб) — лейшманіозом, італійський лікар Д. Профета — проказою. Ці дослідження не були даремними. Вони допомогли в боротьбі проти хвороб, що спричиняються бактеріями й іншими мікроорганізмами. У підсумку ця боротьба закінчилася найбільшими перемогами, що вписали славні сторінки в книгу прогресу медицини, у становлення мікробіології як фундаментальної наукової дисципліни.

Виникнення і розвиток медичної мікробіології як науки найтіснішим чином пов'язані з розвитком знань у вивченні інфекційних хвороб. Епідемічні хвороби існували на всіх ступенях розвитку людського суспільства. Відомо, що ліквідована на планеті 1977 року натуральна віспа забрала мільйони життів ще за 1120 років до н. е. За 500 років до н. е. було відомо про сказ. Спостерігаючи за розвитком епідемії, люди намагалися пояснити їхнє походження. Гіппократ (460—370 роки до н. е.) вважав, що причиною епідемії є вдихуване людьми повітря, яке під час епідемії містить особливі хвороботворні випари — міазми.

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

Заслуга відкриття мікроорганізмів належить Антоні ван Левенгуку (1632—1723), голландському шліфувальнику стекол, що сконструював перший у світі мікроскоп. За допомогою цього приладу, оснащеного двовипуклою лінзою з 300-кратним збільшенням, Левенгук спостерігав клітинну структуру рослин, зародків, відкрив існування сперматозоїдів, а також різних мікроорганізмів. У зубному нальоті, відварах і настоях він знайшов невидимих неозброєним оком «живих звірків» — *animalcula viva* і замалював різні їхні форми — кулясті, паличкоподібні, звивисті. Левенгук — основоположник першого, морфологічного періоду в розвитку мікробіології, що дав послідовникам найважливіше інструментальне забезпечення — мікроскоп. Однак сам Левенгук не міг указати, яку роль у природі й житті людини відіграють відкриті ним мікроорганізми або, як назвав їх у подальшому французький дослідник Седілло, мікроби.

З відкриття Левенгука починається описовий період у розвитку мікробіології. Сто років потому О. Мюллер (1786) у Данії, користаючись більш досконалим мікроскопом, описав велику кількість мікроорганізмів, розділивши їх на два роди — *Vibrio* і *Monas*. У 1838 році Крістіан Еренберг на основі їхніх ознак установив дві

родини мікроорганізмів *Monadina* і *Vibrionia* з родами *Bacterium*, *Spirillum*, *Spirochaeta*.

У 1775 році російський дослідник Мартин Матвійович Тереховський вперше описує експериментальний метод дослідження руху мікроорганізмів, вивчає вплив низки фізико-хімічних чинників (електричні заряди, варіації температури, кислотність і под.) на життєздатність мікроорганізмів. Він описує результати своїх дуже важливих спостережень щодо потреб мікроорганізмів у кисні, уперше відзначає, що перед поділенням мікроорганізми ростуть і збільшуються в розмірах.

Однак на початку XIX століття більшість досліджень в царині мікробіології носили описовий характер. Друга половина XIX століття ознаменувалася воістину революційними успіхами в розвитку медичної мікробіології, чому значною мірою сприяли досягнення природознавства, такі як відкриття клітини, закону перетворення енергії, створення еволюційного вчення Чарльза Дарвіна. Саме в цей час жив і працював геніальний французький дослідник — хімік і біолог за освітою — Луї Пастер. Роль цього видатного натураліста в бурхливому розвитку мікробіології неоціненна. От як її охарактеризував В. Л. Омелянський: «З Пастера починається другий, фізіологічний період в історії мікробіології. І якщо Левенгуку з повною підставою приписується назва «батька мікрографії», то Пастер став справжнім творцем і натхненником сучасної мікробіології, яка з неймовірною швидкістю розрослась у величезну науку» (Вибрані праці. Т. 2.— М., 1953.— С. 6).

Будучи основоположником вивчення фізіології та біохімії мікробів, Луї Пастер розкриває суть молочнокислого і маслянокислого бродіння, показує, що воно викликається ні чим іншим, як бактеріями. Луї Пастер відкриває анаеробний тип дихання в бактерій, доводить, що будь-яке заразне захворювання має свого мікробазбудника.

Дослідження в галузі бродіння і спонтанного зараження послужили основою вирішення питання про «хвороби» вина і пива. Як засіб боротьби Пастер запропонував прогрівати вино при 50—60 °С. Ці дослідження встановили принципи стерилізації і метод пастеризації.

Грунтуючись на дослідженнях Луї Пастера, Джозеф Лістер 1867 року ввів у хірургічну практику метод антисептики. Упродовж короткого часу Пастером були відкриті збудники гнійно-запальних захворювань, курячої холери і т. д. 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 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 одержує вакцину проти сибірки, а потім антирабічну вакцину. Це було одне з найбільших досягнень в галузі медицини: відкриття ефективного засобу профілактичного лікування хвороби, що протягом сторіч вважалася невиліковною.

Друге, не менш славне ім'я в розвитку мікробіології — Роберт Кох, що остаточно встановив етіологію сибірки (1876); розробив і застосував тривні живильні середовища, виділив чисті культури; увів у мікробіологічну практику анілінові барвники, розробив метод імерсії і мікрофотографування; обґрунтував і сформулював триаду Генле — Коха, за якою визнається роль мікроба як збудника захворювання; заклав наукові основи дезінфекції; відкрив збудника туберкульозу і довів інфекційну природу цього захворювання, отримав туберкулін; відкрив збудника холери і вивчив епідеміологію цього захворювання.

Винятково велике значення в розвитку нового, оригінального напрямку мікробіології мають дослідження Іллі Ілліча Мечникова — засновника вчення про імунітет — несприйнятливості організму до інфекційних захворювань. За визначенням Еміля Ру, Ілля Мечников — це поет мікробіології. Йому належить пріоритет творця фагоцитарної теорії імунітету, основоположника фізіологічного напрямку в імунології.

І. І. Мечников заклав основи вчення про антагонізм бактерій, що з'явився плідним джерелом для створення вчення про антибіотики, указав на величезне значення зовнішнього середовища для зміни властивостей мікробів, що передаються в спадщину, досліджував проблеми довголіття у зв'язку зі спрямованою зміною мікрофлори кишечника молочнокислими бактеріями. Разом з Емілем Ру він розробив модель експериментального сифілісу, досліджував патогенез холери. І. І. Мечников створив блискучу школу російських мікробіологів, серед яких О. М. Безредка і М. Ф. Гамалія, В. Л. Омелянський та І. Г. Савченко, Л. О. Тарасевич і Д. К. Заболотний та багато інших.

У 1888 році французькі вчені Еміль Ру й Александр Іерсен відкрили дифтерійний токсин, а Шибасабуро Кітазато — правцевий токсин.

У 1889—1892 роках Еміль Берінг у Німеччині, Еміль Ру у Франції, Я. Ю. Бартах у Росії незалежно один від одного одержали антитоксичну дифтерійну сироватку. У 1923 році Гастон Рамон отримав дифтерійний анатоксин. Ці два препарати дали можливість

ефективно боротися з грізними, нерідко смертельними інфекціями.

Наприкінці XIX століття, що по праву вважається епоєю бактеріології, відкрито велику кількість збудників інфекційних захворювань:

- 1880 — збудник черевного тифу (Карл Еберт);
- 1883 — збудник дифтерії (Елвін Клебс);
- 1891 — збудник дизентерії (Кіесі Шига);
- 1892 — вірус тютюнової мозаїки (Д. Й. Івановський);
- 1894 — збудник чуми (Александр Іерсен, Шибасабуро Кізатато).

У цей же період С. М. Виноградський установлює роль мікробів у кругообігу азоту в природі, запроваджує метод елективних живильних середовищ. У 1909 році Ховард Ріккетс відкриває збудника висипнотифозної пропасниці, а 1913-го — Станіслав Провачек відкриває збудника висипного тифу.

В історії мікробіології початок XX століття відзначено інтенсивною розробкою проблеми специфічної профілактики інфекційних захворювань: вакцина проти туберкульозу (Альбер Кальметт і Каміль Герен), протичумна вакцина (Г. Жирар і К. Робік), протитуляремійна вакцина (Б. Я. Ельберт, Н. А. Гайський), вакцина проти поліомієліту (Альберт Сейбін, М. П. Чумаков, А. О. Смородинцев), дифтерійний і правцевий анатоксини (Гастон Рамон). У 1917 році Фелікс д'Еррель відкриває бактеріофаги.

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

З 1929 року завдяки дослідженням Александра Флемінга з розробки пеніциліну відкривається нова ера в лікуванні інфекційних захворювань — ера антибіотикотерапії. У розвитку цього напрямку взяли участь Ернст Чейн і Ховард Флорі, Зінаїда Віссаріонівна Єрмольєва і Зелман Ваксман.

У 30-ті роки нашого століття в мікробіологічну практику був введений електронний мікроскоп, що дозволяє детально досліджувати ультраструктуру вірусів і бактерій, розроблені основи мікроскопічної техніки (ультратонкі зрізи, гістохімічні методи забарвлення).

ЕТАПИ РОЗВИТКУ ВІРУСОЛОГІЇ

Честь відкриття вірусів належить Дмитру Йосиповичу Івановському, який уперше 1892 року на прикладі мозаїчної хвороби тютюну довів існування нової форми збудника.

Слово «вірус» у давньоримській мові означало «отрута». Це слово застосовув ще Луї Пастер для позначення заразного начала.

У 1949 році відбувається відкриття, що відіграло важливу роль в історії вірусології, — можливість культивування клітин у штучних умовах. У 1952 році Джон Ендерс, Томас Уеллер і Фредерік Роббінс за розробку методу культивування культури клітин одержали Нобелівську премію. З'явилася можливість виділення численних нових вірусів, одержання культуральних вакцин. Так, Михайло Петрович Чумаков і Анатолій Олександрович Смородинцев у співдружності з американськими вірусологами Джоном Солком і Альбертом Сейбіном розробили вбіту і живу вакцини проти поліомієліту. У 1959 році в нашій країні було проведено масову імунізацію 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 їхньої будови є широкоживаною моделлю для молекулярної біології. Жодне відкриття молекулярної біології не обходиться без вірусної моделі, включаючи генетичний код, весь 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 році виникає новий розділ молекулярної біології — гена інженерія. З'являється можливість одержання великої кількості нуклеїнових кислот і білків шляхом уведення рекомбінантних ДНК до складу генома прокаріотів і найпростіших.

РОЛЬ ВІТЧИЗНЯНИХ УЧЕНИХ У РОЗВИТКУ МІКРОБІОЛОГІЇ

Вітчизняні дослідники збагатили світову мікробіологію своїми видатними відкриттями. Так, Данило Самойлович (1744—1805), випробувавши на собі, першим застосував щеплення проти чуми і розробив методи боротьби з цією грізною інфекцією.

Величезний внесок у розвиток вітчизняної медицини і мікробіології зробив сучасник Луї Пастера і І. І. Мечникова — Лев Семенович Ценковський. У 1883 році за аналогією до методу атенуа-

ції Пастера він розробив і отримав вакцину проти сибірки, яка протягом 60 років застосовувалася в нашій країні для профілактики захворювання у тварин. Л. С. Ценковський по праву вважається засновником медичної мікробіології в Росії.

Наприкінці XIX століття виникла сільськогосподарська мікробіологія, основоположником якої був Сергій Миколайович Виноградський. У 1890 році він відкрив нітрифікувальні бактерії і разом з Василем Леонідовичем Омелянським довів їхню роль у кругообігу азоту в природі. Основоположником учення про заразні хвороби є вітчизняний учений Григорій Миколайович Мінх (1836—1896). Він першим знайшов у крові хворих бацили сибірки і, на противагу усталеній на той час думці про її спадкоємне походження, довів інфекційну природу сибірки.

Видатний учень І. І. Мечникова Микола Федорович Гамалія першим освоїв методику приготування вакцини проти сказу і використав її в Росії, організував першу пастерівську станцію в Одесі для щеплень населення від сказу, провів великі дослідження з вивчення туберкульозу, сказу, холери.

У 1898 році М. Ф. Гамалія вперше спостерігав явище бактеріофагії, провів фундаментальні дослідження з вивчення несприйнятливості організму і створив одну з теорій імунітету, обґрунтував застосування так званих хімічних вакцин — профілактичних препаратів, визнаних у цей час найбільш перспективними. Значний внесок М. Ф. Гамалії — у виробництво і застосування вакцин для профілактики віспи, висипного тифу, чуми і т. д.

Лев Олександрович Тарасевич розробив методи боротьби з висипним тифом, довів ефективність щеплень проти туберкульозу, зробив величезний внесок у вивчення механізмів дії ферментів фагоцитів. Російський державний науково-контрольний інститут медичних біологічних препаратів носить ім'я Л. О. Тарасевича.

Особливо обтяженим за епідеміологічними та інфекційними показниками став період революції 1917 року, громадянської війни і подальшого відновлення народного господарства. Активну участь в організації протиепідемічної боротьби брали Даниїл Кирилович Заболотний, Лев Васильович Громашевський, Михайло Миколайович Соловйов.

Після закінчення громадянської війни вітчизняними мікробіологами виконані фундаментальні дослідження, що стали етапними в історії вітчизняної і світової мікробіології.

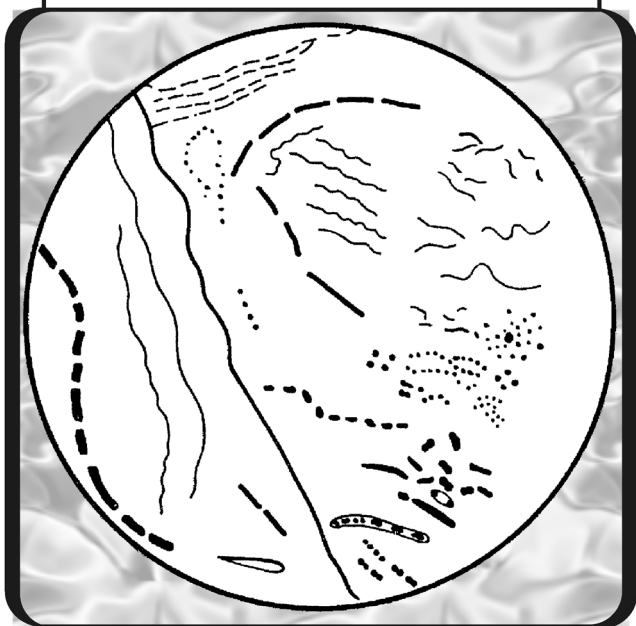
Д. К. Заболотний, М. М. Жуков-Вережников, М. П. Покровська, С. І. Коробкова, В. М. Туманський отримали ефективні вакцини проти чуми, розробили схему лікування чуми. У 30-х роках минулого століття Зінаїда Віссаріонівна Єрмольєва і Георгій Францович Гаузе очолили роботи з пошуку й одержання антибіотиків.

3. В. Єрмольєвій належить пріоритет одержання першого кристалічного пеніциліну.

У країні сформувалися великі наукові школи зі світовим ім'ям. Це, насамперед, школи вірусологів — Лева Олександровича Зільбера, що розробив вірусогенетичну теорію походження пухлин, Віктора Михайловича Жданова, Михайла Петровича Чумакова, Анатолія Олександровича Смородинцева, Павла Феліксовича Здродовського.

Вітчизняні мікробіологи, перебуваючи на передових рубежах боротьби з інфекційними захворюваннями, сформували профілактичний напрям медицини, який отримав всесвітнє визнання і покладений в основу міжнародних програм Всесвітньої організації охорони здоров'я.

ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ



МОРФОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ

Світ мікробів дуже різноманітний і не утворює єдину систематичну групу. Усі мікроорганізми об'єднані трьома загальними ознаками:

- мають надзвичайно малі розміри, що коливаються від десятих часток до десятків, іноді сотень мікрометрів;
- більшість мікроорганізмів — одноклітинні істоти. Зустрічаються і багатоклітинні, але диференціація клітин у них відсутня або виражена слабо;
- малі розміри мікробів визначають специфічні, подібні для всіх мікроорганізмів методи дослідження і техніку культивування.

Як відомо, основною структурною одиницею живого, за винятком вірусів, є клітина; при цьому на підставі глибоких відмінностей в ультраструктурі розрізняють прокаріотичний і еукаріотичний типи організації клітин. Таким чином, всі організми за принципом будови підрозділяються на три царства: прокаріоти (*Procariota*), еукаріоти (*Eucariota*) і віруси (*Vira*).

До *прокаріотів* належать фотобактерії і скотобактерії, до *еукаріотів* — тварини, рослини, гриби, найпростіші. У третє царство виділені *неклітинні форми життя* — віруси і віроїди.

Усі мікроорганізми з прокаріотичним типом будови об'єднані в царство *Procariota*, що складається з двох розділів: фотобактерії (ціанобактерії, або синьо-зелені водорості) і скотобактерії. До першого розділу відносять тільки сапрофітні форми; вони не є предметом нашого вивчення. Серед скотобактерій, які живуть в організмі людини і тварин, існують патогенні види, що складають предмет медичної мікробіології.

Скотобактерії поділяють на три класи. До класу *Bacteria* належать основні види бактерій: коки, палички, звивисті форми й актиноміцети. Клас *Rickettsiae* об'єднує облігатних внутрішньоклітинних паразитів — рикетсій і хламідій. Клас *Mollicutes* складається із скотобактерій, які не мають клітинної стінки, — мікоплазми.

Відповідно до Міжнародного кодексу номенклатури бактерій прийняті такі таксономічні категорії царства прокаріот:

РОЗДІЛ — КЛАС — ПОРЯДОК — РОДИНА — РІД — ВИД.

Для позначення виду бактерій використовують подвійну (бінарну) номенклатуру, тобто назва бактерій складається з родового і видового позначень. Вид може поділятися на підвиди або варіанти: *біовари* (за біологічними властивостями), *серовари* (за антигенною структурою), *фаговари* (за чутливістю до фагів).

У практичній мікробіології використовують більш вузькі ніж вид поняття: «штам» і «клон». *Штами* — це різні мікробні популяції того самого виду, виділені з різних джерел (організмів людей, тварин, об'єктів навколишнього середовища) або з одного джерела в різний час. *Клоном* називають популяцію мікроорганізмів одного виду, отриману з однієї клітини.

ЦАРСТВО ПРОКАРІОТИ (*PROCARIOTA*)

УЛЬТРАСТРУКТУРА ПРОКАРІОТИЧНОЇ КЛІТИНИ

Для всіх мікроорганізмів, які входять у царство, характерний прокаріотичний тип організації клітини, що визначається особливостями їх ультраструктури, а також будови і функцій ряду макромолекул. З усіх відомих клітин прокаріотична найпростіша і, імовірно, перша клітина, що виникла близько 3,6 мільярда років тому.

Нині припускають, що в якийсь момент часу еволюція клітин пішла двома самостійними напрямками. З'явилися дві групи організмів — прокаріоти, в яких ядерний матеріал не був обмежений оболонкою, і еукаріоти, що мають оформлене ядро з ядерною оболонкою.

Основні відмінності прокаріотів від еукаріотів:

— у клітинах прокаріотів відсутні компартменти, або органили, обмежені від цитоплазми спеціалізованими внутрішньоклітинними ліпопротеїдними мембранами: ендоплазматична мережа (ретікулум), мітохондрії, апарат Гольджі, лізосоми, хлоропласти;

— ядерна структура прокаріотів, названа нуклеоїдом, не має ядерної оболонки з поровим комплексом і представлена макромолекулою ДНК із білками (без гістонів);

— геном прокаріотичної клітини організований в одну кільцеву хромосому, що являє собою єдиний реплікон і не поділяється мітозом;

— додаткові реплікони можуть бути представлені кільцевими молекулами плазмідних ДНК;

— прокаріотична клітина містить тільки один тип рибосом з константою седиментації 70 S, причому частина рибосом асоційована з цитоплазматичною мембраною, що ніколи не спостерігається в еукаріотів;

— клітинна стінка прокаріотів містить характерний тільки для бактерій біогетерополімер — пептидоглікан.

Деякі прокаріоти мають структури, які відсутні в еукаріотів:

— рухливі бактерії мають особливі бактеріальні джгутики з білків-флагелінів;

— спороутворювальні форми бактерій у несприятливих умовах перетворюються в унікальні за ступенем стійкості типи спочиваючих клітин — бактеріальні спори;

— клітини прокаріотів дуже малі; діаметр більшості клітин бактерій не перевищує 1 мкм, однак довжина може бути значною, наприклад, у деяких спірохет — до 500 мкм. Малі розміри прокаріотів пов'язані, як вважається, з відсутністю в їхній ультраструктурі спеціалізованих мембранних систем, що утруднює координацію внутрішньоклітинних процесів пропорційно зі збільшенням розмірів клітини.

Клітинна будова чітко відокремлює прокаріотів від вірусів. Підкреслюючи примітивність організації бактеріальних клітин, необхідно однак відзначити, що вони еволюціонували у своєму напрямку протягом набагато більшого часу, ніж еукаріотичні, і, хоча еволюційні можливості прокаріотичної клітини, як видно, обмежені, у процесі еволюції відбувалися зміни їхньої клітинної організації, що призвело поступово до її ускладнення.

За цілою низкою ознак бактерії мають принципові відмінності з еукаріотами, і знання особливостей їх будови і функціонування дозволяє зрозуміти можливість виборчої антимікробної дії хіміотерапевтичних препаратів. Застосування електронної мікроскопії і тонких цитохімічних досліджень дає можливість вивчити їх ультраструктуру (рис. 1). Обов'язковими компонентами бактеріальної клітини є цитоплазматична мембрана, що оточує цитоплазму, в якій містяться рибосоми і нуклеоїд. Клітини всіх бактерій, за винятком L-форм і мікоплазм, мають клітинну стінку. Інші структури є додатковими і визначають морфологічні та функціональні особливості різних видів: капсули, джгутики, пілі, спори, укралення.

Поверхневі структури. *Капсула* — це зовнішній, самий верхній слизований шар клітини різної товщини фібрилярної або глобулярної структури. Вона має полісахаридну, мукополісахаридну або поліпептидну природу і містить до 98 % води. Залежно від товщини розрізняють мікрокапсулу (товщиною менше 0,2 мкм) і макрокапсулу. Капсула не є обов'язковим структурним елементом

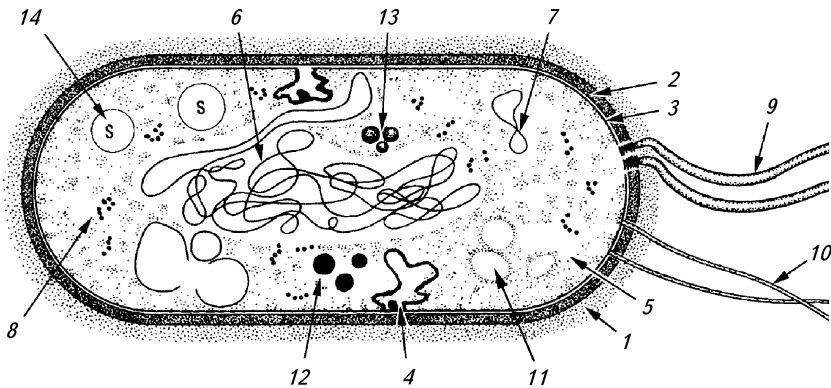


Рис. 1. Схема будови прокаріотичної клітини:

1 — капсула; 2 — клітинна стінка; 3 — цитоплазматична мембрана; 4 — мезосоми; 5 — цитоплазма; 6 — нуклеоїд; 7 — плазмїда; 8 — рибосоми і полісоми; 9 — джгутики; 10 — пілі; 11 — гранули глікогену; 12 — ліпідні крапельки; 13 — гранули волютину; 14 — уключення сірки

клітини. Біологічне значення капсулоутворення визначається цілою низкою функцій, серед яких: захист від фагоцитів і вірусів, токсинів і радіації; імунологічна мімікрія в патогенних бактерій; збереження вологи в умовах зниженої вологості; прикріплення клітини до щільної поверхні.

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

Розрізняють пілі загального типу, що сприяють прикріпленню бактеріальної клітини до субстрату, клітин людини (явище адгезії мікроорганізмів) і пілі статеві, що беруть участь у передачі генетичного матеріалу від донора до реципієнта в процесі кон'югації, а також обумовлюють адсорбцію специфічних бактеріофагів на клітинах.

Джгутики — органи руху бактерій у вигляді спіральні вигнутих циліндричних утворень білкової природи (білки-флагеліни) на поверхні клітини довжиною 3—12 мкм і товщиною 10—30 нм, прикріплені базальним тілом (системою дисків) до цитоплазматичної мембрани (див. вкл. I). Кількість і розташування джгутиків може бути різним і є видовою ознакою (рис. 2). Розрізняють монотрихи (бактерії з одним джгутиком на кінці), амфітрихи (бактерії з джгутиками, розташованими полярно), лофотрихи (клітини з пучком джгутиків на одному кінці) і перитрихи (з 2—30 джгутиками по всьому тілу клітини).

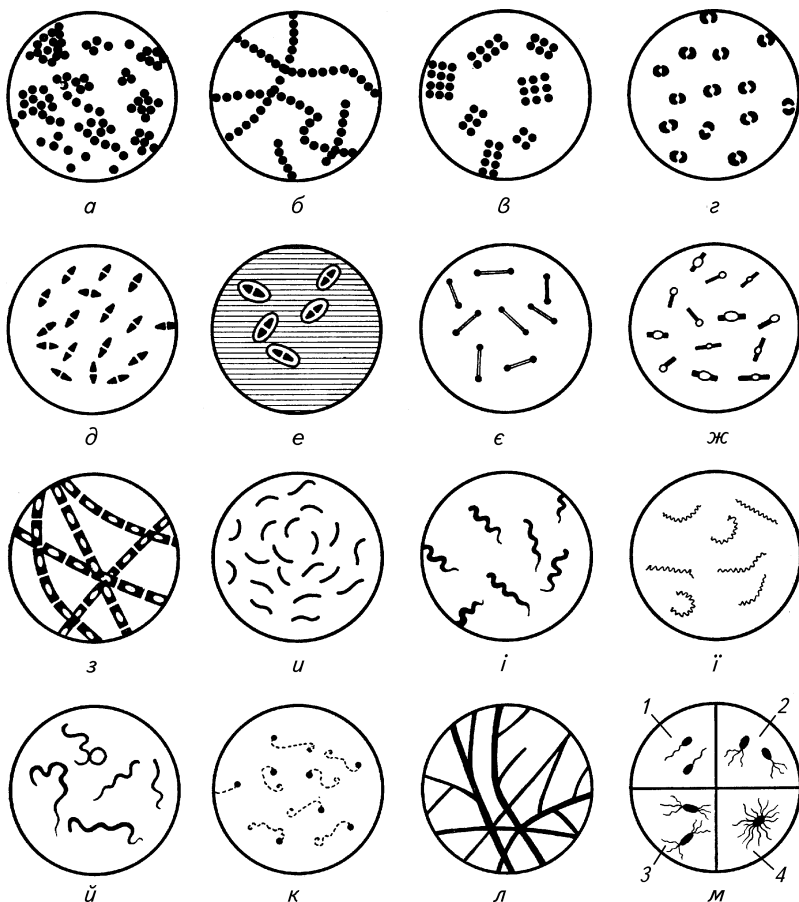


Рис. 2. Основні форми бактерій
(за А. А. Воробйовим і співавт., 1994):

а — стафілококи; *б* — стрептококи; *в* — сарцини; *г* — гонококи; *д* — пневмококи; *е* — капсули пневмококів; *ж* — коринебактерії дифтерії; *з* — бацили; *и* — вібріони; *і* — спірили; *ї* — трепонеми; *й* — борелії; *к* — лептоспіри; *л* — актиноміцети; *м* — розташування джгутиків: 1 — монотрихи; 2 — лофотрихи; 3 — амфітрихи; 4 — перитрихи

Пілі і джгутики не є обов'язковими органοїдами бактеріальної клітини.

Клітинна стінка — один з основних структурних елементів бактерії, що виконує механічний захист клітини. Крім мікоплазм і L-форм, клітини всіх бактерій покриті клітинною стінкою, товщина якої в різних видів коливається в межах 0,01—14 мкм. Вона являє собою щільну еластичну структуру, що оточує протопласт клітини і надає їй постійної форми і твердості. Клітинна стінка

перешкоджає осмотичному набряканню і розриву клітин, коли вони потрапляють у гіпотонічне середовище. Вода, інші малі молекули та різні іони легко проникають через крихітні пори в клітинній стінці, але через них не проходять великі молекули білків і нуклеїнових кислот.

Основним хімічним компонентом клітинної стінки є специфічний гетерополімер — пептидоглікан (мурейн, мукопептид, глюкозамінопептид, глікопептид), що складається з ланцюжків, в яких чергуються залишки N-ацетилглюкозаміну і N-ацетилмурамової кислоти, з'єднані між собою β -1,4-глікозидними зв'язками. Це різко відрізняє оболонкові структури бактерій від еукаріотичних і створює «ахіллесову п'яту» бактерій, що використовується для антимікробної хіміотерапії.

Організація цитоплазми. *Цитоплазматична мембрана (ЦМ)* належить до числа обов'язкових клітинних структур, має товщину 7—13 нм і розташовується безпосередньо під клітинною стінкою, обмежуючи протопласт клітини. За своєю будовою мембрани бактеріальних, тваринних і рослинних клітин дуже подібні. Нині 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 %). У мембрані присутні також вуглеводи (2—5 %) і РНК. Цитоплазматична мембрана — це пластичне «текуче» 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). З ЦМ пов'язані процеси дихання, що доставляють клітині енергію, тобто ті функції, за які в еукаріотичній клітині відповідальні мембрани мітохондрій і хлоропластів.

Вирізняють так звані *мезосоми* — впинання ЦМ — змішані мембранні системи, утворені трубочками, пухирцями і ламелами. Передбачається виконання ними функцій центру дихальної активності бактерій, участь у поділенні клітини і розбіжності дочірніх хромосом після реплікації.

Цитоплазма заповнює собою об'єм бактерії, обмежений ЦМ. Це складна колоїдна система, що складається з білків, нуклеїнових 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 порівняно з тваринними і рослинними кліти-

нами є відсутність ендоплазматичного ретикулума і висока електронна густина.

Нуклеоїд — ядерний матеріал бактеріальної клітини. Він представлений подвійною ниткою макромолекули ДНК із молекулярною масою $2-3^{10}$ у сполученні з білками, серед яких відсутні характерні для еукаріотів ядерні (гістони і гістонаподібні) білки. На відміну від справжнього ядра еукаріотичних клітин нуклеоїд не має ядерної перфорованої мембрани, не поділяється мітозом і є в період ділення одною кільцевою хромосомою, яка кодує всю генетичну інформацію.

Плазмід — необов'язкові внутрішньоклітинні структури у вигляді позахромосомних кільцевих ділянок ДНК, здатних до самореплікації. Обумовлюють спадкування додаткових ознак: лікарської сталості, токсигенності, бактеріоциногенності та ін.

Рибосоми — органели, в яких здійснюється синтез білка. Кожна рибосома має розміри $20 \times 30 \times 30$ нм і константу седиментації 70 S (тому що при ультрацентрифугуванні рибосоми осідають зі швидкістю близько 70 одиниць Сведенберга (S), на відміну від більш великих цитоплазматичних рибосом еукаріотів з константою седиментації 80 S). 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, звичайно зв'язані з ЦМ. Бактерії можуть містити від 5000 до 50 000 рибосом, що залежить від віку клітини й умов культивування.

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

Спори (ендоспори) бактерій — форми, які перебувають у спокої, деяких видів грампозитивних бактерій у несприятливих умовах зовнішнього середовища.

Спороутворення відбувається в кілька стадій, при повному дозріванні спори вегетативна частина клітини лізуються і відмирає (див. вкл. I, II).

У процесі спороутворення (споруляції) можна виділити кілька основних етапів. Перехідна до спороутворення клітина 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, яка ніби росте в глиб клітини, при цьому утворюється проспора, оточена подвійною мембранною оболонкою.

Потім між двома мембранами йде формування багатошарової стінки і кори (кортекса) спори пептидогліканової природи. Зовні мембран утворюється також поліпептидна оболонка і екзоспорій, що оточує спори у вигляді вільного чохла. Повністю сформована бактеріальна спора — це ущільнена ділянка клітини з нуклеоїдом і рибосомами, обмежена щільною багатошаровою оболонкою, просоченою кальцієвими солями дипіколінової кислоти.

Спороутворення характерне для паличкоподібних бактерій — бацил і клостридій (див. рис. 2). Розрізняють центральне, термінальне і субтермінальне розташування спор у вегетативній частині клітини, що є диференційно-діагностичною ознакою збудника.

В одній бактерії утвориться одна спора, яка знаходиться в стадії спокою, при цьому всі процеси обміну речовин практично зведені до нуля, але зберігається потенційна життєздатність клітини. Оскільки збільшення кількості мікроорганізмів у цьому процесі не відбувається, спороутворення в 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 (десятки років), утруднюючи боротьбу зі спороносними патогенними бактеріями.

Внутрішньоплазматичні включення. Терміном «включення» позначають такі внутрішньоклітинні структури бактерій, що, мабуть, не є абсолютно необхідними для їхньої життєдіяльності. Однак їхня природа і функції можуть бути різні. В одних випадках включення є продуктами обміну бактеріальної клітини, в інших — запасом поживних речовин.

З резервних полісахаридів особливо поширені глюкани — глікоген, крохмаль, гранулеза. Вони виявляються в клітинах бацил, клостридій, ентеробактерій і т. ін.

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

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

ОСНОВНІ ФОРМИ БАКТЕРІЙ

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

Усі бактерії, за винятком мікоплазм, мають певну форму клітини, що підтримується 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 має циліндричну, сферичну або звивисту форми. Основні форми мікроорганізмів, які належать до класу *Bacteria*, наведені на рис. 2.

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 розділення і збереженням зв'язку між ними, розрізняють кілька морфологічних форм.

Поодинокі розташовані кулясті клітини називаються *мікрококами*. Коки, що поділяються в одній площині й одному напрямку, утворюють пари (*диплококи*) або ланцюжки (*стрептококи*). При розділенні у двох взаємно перпендикулярних площинах виникають групи з чотирьох клітин (*тетракоки*), а в трьох взаємно перпендикулярних площинах — пакети правильної форми з 8—16 клітин (*сарцини*). При нерівномірному розділенні в кількох площинах спостерігаються скупчення неправильної форми, що нагадують гроно винограду (*стафілококи*). Патогенні для людини коки належать до диплококів (гонококи, менінгококи, пневмококи), стрептококів і стафілококів.

Палички, або паличкоподібні бактерії, мають циліндричну форму, їх довжина складає 1—8, а товщина — 0,5—2 мкм; це найчисленніша група бактерій, яка вирізняється великою морфологічною розмаїтістю. Їх розрізняють за формою кінця клітини, що може бути закругленим, стовщеним, підрубленим; взаємному розташуванню в мазку — безладному, попарному (диплобактерії, диплобацили), у вигляді ланцюжка (стрептобактерії, стрептобацили); спороутворенню — неспоротвірні паличкоподібні форми (бактерії) і споротвірні (бацили, клостридії).

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

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

Спірили мають форму нитки з кількома правильними завитками, серед них відомий один патогенний вид, що викликає хворобу содоку.

Спірохети — дуже рухливі тонкі і довгі клітини, які мають вигляд спіралі. За відсутності джгутикового апарата характерними для них є різні типи руху: хвилясті, поступальні, гвинтоподібні, маятникоподібні.

Особливостями ультраструктури клітини спірохети є наявність трьох структурних елементів: зовнішньої оболонки, що відповідає клітинній стінці, осьовій нитці (аксостіля), яка складається з мік-

рофібрил, 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. Очевидно, їхнє скорочення або обертання обумовлює рух спірохет.

Спірохети, що відіграють роль в інфекційній патології людини, належать до трьох родів — *Treponema*, *Leptospira*, *Borrelia*.

L-ФОРМИ МІКРООРГАНІЗМІВ І ЇХ РОЛЬ У ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ

Здатність до L-трансформації властива багатьом видам бактерій. L-форми утворюються незалежно від їхньої видової приналежності при впливах, які блокують синтез основних компонентів клітинної стінки, або при її руйнуванні відповідними ферментами в умовах підвищеної осмотичної концентрації середовища.

Відомий L-трансформувальний ефект пеніциліну. Механізм дії цього антибіотика пов'язаний з порушенням перехресного з'єднання пептидних ланцюгів муреїну, що забезпечує ригідність клітинної стінки бактерій. Муреїн складається з повторюваних мукопептидних одиниць і одиниць пептидоглікану.

L-варіанти можуть індукуватися пеніциліном у грампозитивних і грамнегативних бактерій.

У результаті вивчення спроможності деяких антибіотиків індукувати утворення L-форм бактерій антибіотики умовно розділяють на три групи:

- універсальні індуктори L-форм, що викликають їх утворення незалежно від видової приналежності мікроорганізмів (пеніцилін);
- антибіотики, які виконують вибірково L-трансформувальну дію залежно від видової приналежності мікроорганізму. Наприклад, бацитрацин викликає індукцію L-форм стрептококів; бацитрацин, ванкоміцин і ристоміцин індукують утворення L-форм *N. meningitidis*. Стрептоміцин — активний чинник індукції L-форм молодих культур холерного вібріона і *Mycobacterium tuberculosis*;
- до антибіотиків, дія яких не викликає L-трансформувального ефекту, належать тетрациклін, канаміцин, хлорамфенікол та ін. L-форми деяких грампозитивних бактерій нерідко утворюються при комбінованому впливі лізоциму, пеніциліну і гліцину.

При вивченні дії різноманітних хімічних препаратів встановлено, що солі ртуті, кадмію, хрому, літію, а також фенол і формальдегід практично не викликають індукції L-форм. З фізичних фак-

торів, що викликають L-трансформацію, можна відзначити дію ультрафіолетових променів.

Неодмінною умовою індукції L-варіантів бактерій є включення до складу середовища нормальної сироватки ссавців, що має інактивуючий вплив на ті речовини живильних середовищ, які інгібують ріст L-форм.

Морфологія L-варіантів бактерій вивчається за допомогою світлової мікроскопії, забарвлених препаратів, фазово-контрастної мікроскопії із серійною і цейтраферною кінозйомкою, люмінесцентної мікроскопії з негативним контрастуванням і ультратонкими зрізами.

Нестабільні L-форми бактерій мають дві периферичні мембрани, з них зовнішня, мабуть, являє собою деградовану клітинну стінку, а внутрішня — цитоплазматичну мембрану. Стабільні L-форми мають тільки цитоплазматичну мембрану.

Цитоплазма L-форм структурно подібна до цитоплазми інтактних бактерій, але в L-формах у ній є великі вакуолі і гранули всередині вакуолей. У L-формах мезосоми втрачаються, і відбувається безпосереднє прикріплення нуклеоїду до мембрани. Унаслідок цього L-форми втрачають клітинну стінку, іноді зберігаючи змінені її фрагменти; відзначається примхливість конфігурації мембран і наявність безлічі тілець і волокон, що містяться в бульбашках, обмежених мембраною. Структурні елементи L-форм підрозділяють на прості і комплексні. Їх розміри варіюють від великих (10 мк) до субмікроскопічних гранул (250 нм) форм, що фільтруються. Здатність L-форм проростати через дрібні пори бактеріальних фільтрів пов'язана не тільки з їхніми розмірами, але і з пластичністю — великі структури, легко деформуючись, проходять через пори більш дрібних фільтрів.

Мікроструктури L-форм представлені РНК- і ДНК-вмісними елементами, переважають останні.

L-форми іноді зберігають деякі види ферментативної активності. Наприклад, деякі штами L-форм стрептокока продукують O-стрептолізин, стрептокіназу, ДНК-азу, М-білок; L-форми холерних вібріонів продукують нейрамінідазу, L-форми *Cl. tetani* — правецвий екзотоксин.

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

Здатність бактерій культивуватися в L-формі незалежно від наявності в середовищі L-трансформувальних агентів називається стабілізацією. При цьому відбувається необоротна втрата певних ланок біосинтезу клітинної стінки і здатності їхнього відновлення. Нестабільні L-форми відрізняються тим, що при їх культивуванні

на середовищах, які не містять індукуючого чинника, відбувається реверсія бактерій вихідного виду.

Питання про природу спадкоємних механізмів, що обумовлюють індукцію, стабілізацію і реверсію L-форм бактерій, мало вивчене. Імовірно, перетворення в L-форми і їхню реверсію можуть відбуватися в результаті мутацій. Крім мутаційного механізму, існує масова конверсія L-форм у результаті безпосереднього впливу різних агентів на клітинну стінку.

У 1944 році Dienes і Smith виділили L-форми бактерій з організму хворого перитонітом. З 1953 року з'явилися відомості про виділення L-форм стрептокока з крові хворих септичним ендокардитом, гнійним менінгітом і менінгоенцефалітом, а також у періоди ремісії при пієлонефриті.

Утворення L-форм і близьких варіантів бактерій під дією антибіотиків та інших чинників в організмі, тривала їх персистенція і можливість реверсії вихідних видів бактерій показує, що L-форми далеко не байдужі для організму хазяїна. Є дані про L-форми, які зберегли вихідний ступінь патогенності, наприклад, вірулентні штами L-форм холерного вібріона, *Clostridium tetani*, *Cl. perfringens*. Здатність L-форм продукувати ферменти агресії, екзо- і ендотоксини свідчить про збереження багатьох факторів вірулентності.

Видова ідентифікація L-форм за допомогою визначення виду бактерій, які реверсувалися з L-форм, утруднена у зв'язку з неповним відновленням при цьому ознак вихідного виду. Усе це ускладнює мікробіологічну діагностику, перебіг інфекційного процесу, веде до рецидивів інфекції, бактеріоносійства, знижує ефективність лікування і створює осередки інфекції, що не піддаються епідеміологічному контролю.

МОРФОЛОГІЯ І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МІКОПЛАЗМ

Мікоплазми — найбільш дрібні поліморфні мікроорганізми, що живуть в умовах штучних живильних середовищ і не мають клітинної стінки. Через відсутність клітинної стінки мікоплазми поліморфні, їх розміри — 50...300 нм, форма — кулі, кільця, ниткоподібні форми, зерна.

Більшість мікоплазм нерухома, однак у деяких (*Mycoplasma pneumoniae*) виявлені структури, яким приписують функцію руху. Мікоплазми не утворюють спор і капсул, слабо забарвлюються аніліновими барвниками, для забарвлювання використовують метод Романовського — Гімзи.

Мікоплазми виділені в клас *Mollicutes* («м'якошкірі»). Єдиний критерій об'єднання цих мікроорганізмів у клас — відсутність клітинної стінки і її попередників.

З приводу філогенетичного походження мікоплазм існують кілька точок зору. М. А. Пешков (1969) вважав, що саме мікоплазми

стали предками прокаріотів, у тому числі й бактерій, а здатність до синтезу клітинної стінки є наслідком серії мутацій. Інша гіпотеза Edvard і Freundt (1969) припускає відсутність спорідненості між мікоплазмами і бактеріями на підставі наявності в усіх стеринзалежних мікоплазм холестерину, включеного в мембрану, відсутності генетичного споріднення мікоплазм і їх можливих бактеріальних предків у дослідах з молекулярної гібридизації ДНК-ДНК і ДНК-РНК, а також різні, на думку авторів гіпотези, способи репродукції мікоплазм і L-форм бактерій.

У клас *Mollicutes* входить один порядок *Mycoplasmatales*, у складі якого відомі дві родини. Стеринзалежні мікоплазми об'єднані в родину *Mycoplasmataceae* з одним родом *Mycoplasma*, куди входять 33 види мікоплазм людини і тварин. Стериннезалежні мікоплазми об'єднані в родину *Acholeplasmataceae*, що складається з одного роду *Acholeplasma*, і на сьогодні до нього входять три види.

На густих живильних середовищах мікоплазми ростуть у вигляді характерних колоній з ущільненим, що вростає в середовище, центром і нижнім краєм, за формою нагадують яєчно — «fried egg». В умовах рідких і напіврідких середовищ ріст відбувається у вигляді ніжного дифузійного помутніння.

Залежно від характеру живильних середовищ мікоплазми мають такі морфологічні особливості: при вирощуванні в густих живильних середовищах представлені пластичними згустками протоплазми невизначеної форми, а в рідких середовищах — різноманітністю форм — кільцями, нитками, гранулами, паличкоподібними і спіральними утвореннями.

Одним з найбільш значимих факторів стабільності й еластичності мембрани мікоплазм є холестерин — головний ліпідний компонент у так званих паразитичних мікоплазм. Уміст значної кількості холестерину зближає мембрани мікоплазм із мембранами тваринних клітин, хоча за ферментативною активністю мембрани мікоплазм ближче до мембран бактеріальних протопластів.

Патогенні мікоплазми можуть виробляти екзотоксин. Наприклад, *M. neurolyticum* виділяє справжній екзотоксин, який є термолабільним білком і швидко прикріплюється до рецепторів астрцитів мозку. За здатністю продукувати гемолізін мікоплазми підрозділяються на види, що викликають β -гемоліз, наприклад *M. Laidlawii*, *M. Pneumoniae*, α -гемоліз, і такі, що не викликають гемоліз.

Вид *M. mycoides var. mycoides* відрізняється від інших мікоплазм наявністю галактанової капсули; екстрагований галактан за своєю дією подібний до ендотоксину грамнегативних бактерій.

Мікоплазми мають низку ферментів, що порушують нормальний метаболізм клітин. Так, аргініндегідролазні ферменти руйнують необхідний для життя клітин аргінін. Нуклеозидфосфорила-

за — фермент мікоплазм, що викликає розщеплення в клітинах тимицину, який порушує їх нормальне розмноження.

Ультраструктурні зміни в клітинах, індуковані мікоплазмами, як при латентній, так і при гострій мікоплазмовій інфекції подібні до відповідних змін, викликаних вірусами. Мікоплазми, як і віруси, викликають феномен бляшкоутворення.

При електронній мікроскопії мікоплазми, розміщені усередині клітин, важко відрізнити від вірусних частинок. Мікоплазми можна знайти і на мембранах клітин хазяїна, причому зв'язок такий, що неможливо диференціювати мембрану клітини від мембрани мікоплазм. У цитоплазмі клітин при мікоплазмоінфекції нерідко виявляються гранулярні вклучення, явища пікнозу і каріорексису.

Багато видів мікоплазм є патогенними для людини, викликаючи ураження дихальних і сечостатевої шляхів, суглобів, серця, нервової системи. Серед них найбільше значення в інфекційній патології людини мають: *M. pneumoniae* (збудник небактеріальної пневмонії, бронхітів, запалення середнього вуха); *M. hominis 1* (збудник запальних процесів верхніх дихальних шляхів, фарингітів, ангіні, шийної аденопатії); *M. hominis 1* і *M. hominis 2* (збудники уретритів небактеріального походження); мікоплазми T-групи (збудники негонорейних уретритів та інших захворювань сечостатевої сфери).

МОРФОЛОГІЯ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РИКЕТСІЙ І ХЛАМІДІЙ

Рикетсії і хламідії складають клас *Rickettsiae*. **Рикетсії** відрізняються поліморфізмом, їхні розміри варіюють від 0,4 до 10—40 мкм. Виділяють коко-, паличко-, ниткоподібну форми. Вони не мають джгутиків, не утворюють спор і капсул, забарвлюються за Грамом, Романовським — Гімзою, Здродовським. Ця група прокариотів є облігатними внутрішньоклітинними паразитами різних груп тварин і людини. У людини рикетсії викликають висипний тиф, ку-гарячку, плямисту пропасницю скелястих гір та інші рикетсіози.

Хламідії — облігатні внутрішньоклітинні організми прокариотної природи. Вивчення ультраструктури хламідій за допомогою електронного мікроскопа почалося з кінця 40-х років ХХ століття.

Цикл розвитку хламідій представлений двома основними формами, що міняють одна одну — ретикулярні тільця (вегетативні форми) і елементарні тільця (спороподібні форми).

До виду *Ch. trachomatis* належать патогенні для людини збудники трахоми, уrogenітальних хламідіозів, венеричної лімфогранулеми, мишачої пневмонії.

На підставі унікальності циклу розвитку хламідій вони були виділені в особливий порядок *Chlamydiales*, родина *Chlamydiaceae*, рід *Clamidia*, що поєднує два види: *Ch. trachomatis*, *Ch. psittaci*.

Хламідії є збудниками трахоми, венеричного лімфогранулематозу. До виду *Ch. psittaci* віднесені збудники пситакозу (орнітозу), пневмонії, поліартритів, ентеритів, кон'юнктивітів, енцефалітів свійських, сільськогосподарських і диких тварин. Нерідко ці мікроорганізми викликають хламідіози в людей з можливим поширенням інфекції від людини до людини.

Основа циклу розвитку хламідій — закономірна зміна вегетативних неінфекційних репродуктивних клітин (ретикулярних тілець — РТ) спороподібними інфекційними клітинами (елементарними тільцями — ЕТ). Ці дві форми розрізняються за ультраструктурою, але подібні серед різних штамів хламідій.

Морфологічно вегетативні форми хламідій подібні до деяких грамнегативних бактерій, наприклад, збудників туляремії. Вони округлої форми, діаметром до 1—1,5 мкм, оточені клітинною стінкою і цитоплазматичною мембраною, що має тришарову структуру.

Спороподібні клітини хламідій не мають морфологічних аналогів серед бактерій і являють собою дрібні, діаметром 0,25—0,3 мкм, сферичні клітини із щільним ексцентричним нуклеоїдом.

Вегетативні ретикулярні клітини мають виражену метаболічну активність. Спороподібні хламідії відрізняються дуже слабким метаболізмом.

Проходження циклу розвитку — обов'язкова умова внутрішньоклітинного паразитування хламідій, без нього неможливе утворення нового покоління збудника.

Зрілою морфологічною структурою є елементарні тільця — вони грамнегативні й інфекційні.

Основні етапи циклу розвитку мікроорганізму: контакт ЕТ з поверхнею чутливої клітини; проникнення ЕТ у цитоплазму шляхом фагоцитозу; перетворення ЕТ у вегетативну форму з крихкою клітинною стінкою; поділ РТ з послідовним зменшенням їхнього розміру, реорганізацією внутрішнього вмісту й утворенням «перехідних форм»; їх перетворення в ЕТ нового покоління мікроорганізму; вихід мікроорганізму з клітини.

Цикл розвитку хламідій відбувається в цитоплазматичних включеннях, обумовлених як тільця Гальбершtedтера — Провачека, що являють собою обмежену фагоцитарну вакуоль, яка містить різні морфологічні структури мікроорганізму.

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

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 клітини-хазяїна.

Резистентність хламідій у зовнішньому середовищі висока і для знезаражування водних резервуарів громадського використання, інфікованих збудником паратрахоми, що живе в уrogenіталіях людини, необхідне гіперхлорування води. Багато штамів цих мікроорганізмів виявляють високу чутливість до сульфаніламідів і антибіотиків широкого спектра дії: тетрациклінів, макролідів, рифампіну. Культивуються в курячих ембріонах і культурах клітин.

Хламідії містять стабільний (100 °С) ліпопротеїновий антиген, розташований у клітинній стінці. Антигени хламідій мають слабку імуногенну активність. Рівень гуморального імунітету на інфікування хламідіями звичайно низький.

МОРФОЛОГІЯ І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АКТИНОМІЦЕТІВ

Актиноміцети належать до класу *Bacteria*. Морфологічною особливістю актиноміцетів є утворення одноклітинного міцелію — скупчення ниткоподібних виростів (гіф) однієї клітини. Свою назву актиноміцети отримали від першого з описаних видів — *Actinomyces bovis* — «променистого грибка», що являє собою в уражених тканинах радіально розміщені сплетення гіф з колбоподібними здуттями на кінцях (друзи променистої форми).

В 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.

Забарвлюються актиноміцети за Грамом, будучи грампозитивними, що свідчить про спільність хімічного складу їхньої клітинної стінки з іншими прокаріотами.

Більшість видів є сапрофітними, багато з них — продуценти антибіотиків. Патогенні види викликають у людини актиномікоз і нокардіоз.

ЦАРСТВО ЕУКАРІОТИ (*EUCARIOTA*)

МОРФОЛОГІЯ ГРИБІВ

Гриби — велика група еукаріотичних організмів, яка об'єднує понад сто тисяч видів. У систематиці органічного світу гриби займають особливе положення. З тваринами гриби зближає наявність в оболонці їхньої клітини полісахаридної субстанції — хітину (виняток складають ооміцети, в яких виявлена целюлоза), участь в обміні азоту — сечовини, а в обміні вуглеводів — глікогену. Тільки в клітинах тварин і грибів присутні цитохроми, що беруть участь

в окисно-відновних процесах. Однак за способом живлення (адсорбтивне — шляхом усмоктування, а не заковтування їжі) і необмеженим ростом гриби нагадують рослини. Вони не містять хлорофілу і за типом живлення є гетеротрофами: сапрофітичні гриби використовують залишки рослинного чи тваринного походження, а паразити — тканини рослин і тварин.

Проблеми систематики грибів дотепер не можна вважати вирішеними. Розглядається питання про виділення грибів у самостійне царство, але зараз користуються ботанічною класифікацією. В її основу покладено морфологічний принцип будови тіла грибів і органів статевого відтворення в культурі. Відповідно до цього гриби розподіляються на вищі та нижчі, завершені й незавершені. Розрізняють п'ять класів:

- архіміцети (*Archimycetes*);
- фікоміцети (*Phycomycetes*) із трьома групами:
 - хітридіоміцети (*Chitridiomycetes*),
 - ооміцети (*Oomycetes*),
 - зигоміцети (*Zygomycetes*);
- аскоміцети (*Ascomycetes*);
- базидіоміцети (*Basidiomycetes*);
- дейтероміцети (*Deuteromycetes*).

Архіміцети і факоміцети належать до нижчих грибів. Перші з них міцелію не мають, міцелій других несептований. Ці гриби мають найбільш просту форму спороношення у вигляді спорангіїв, в які вкладені спори.

В аскоміцетів і базидіоміцетів, які є вищими грибами, міцелій септований (багатоклітинний), будова органів спороношення більш складна.

Представники перших чотирьох класів мають статевий і безстатевий цикли розвитку і називаються завершеними.

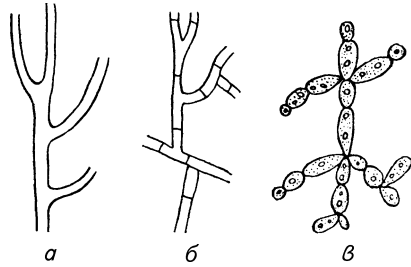
Дейтероміцети — вищі незавершені гриби: вони мають септований міцелій, але статеве спороношення в них відсутнє або не виявлене. Група незавершених грибів непостійна, оскільки виявлення в гриба статевих форм розмноження дозволяє віднести його до одного з перелічених класів.

Патогенні для людини гриби — збудники мікозів (від грец. *mykes* — гриб) відносять до різних систематичних груп ботанічної класифікації.

Гриби розрізняють за величиною, будовою, місцями зростання і фізіологічними функціями. Їх розміри варіюють від мікрометрів (мікроскопічні гриби) до метрів (шапінкові). Виходячи з особливостей живлення і місць зростання сформовані різні екологічні групи: ґрунтові, фітопатогенні, ентомофіли, зоофіли, антропофіли і т. ін.

Рис. 3. Типи міцелію в грибів:

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



Поряд з відмінностями гриби мають спільні риси будови. Гриби — це своєрідні еукаріотичні організми, що в процесі свого розвитку зазнають морфологічних змін. Ці зміни можуть бути пов'язані з життєвими циклами — статевим і безстатевим або із впливом чинників зовнішнього середовища. Основу клітинної будови більшості з них складає маса тонких, розгалужених трубчастих ниток, названих гіфами, а вся ця маса гіф називається міцелієм (рис. 3). Діаметр гіф варіюється від 1 до 10 мкм, а їхня довжина — від 4—6 до 80—100 мкм і більше. Кожна гіфа оточена тонкою твердою стінкою, основним компонентом якої є хітин — азотовмісний полісахарид, що є, як відомо, структурним компонентом зовнішнього кістяка членистоногих. Гіфи не мають клітинної будови. Протоплазма гіф або зовсім не розділена (в одноклітинних), або розділяється поперечними перегородками, названими септами (у багатоклітинних). Такі септи поділяють уміст гіф на окремі ділянки, зовні схожі на клітини, при цьому утворення септ не пов'язане з діленням ядер. У центрі септи, як правило, залишається невеликий отвір (пора), через яке протоплазма може переходити з одного компартмента в інший. У кожному компартменті можуть знаходитися одне, два чи кілька ядер. Гіфи, що не мають перегородок, утворюють несептований міцелій, а ті, що мають, — септований.

У дріжджових і дріжджоподібних грибів утворюється псевдоміцелій, який на відміну від справжнього міцелію, що являє собою гіллясту трубку, розділену у вищих грибів поперечними перегородками, не має спільної стінки, є ланцюжком із клітин, що формується в процесі розмноження брунькуванням.

Основою *клітинної стінки* грибів на відміну від бактерій є полісахариди, які складаються з п'яти-шести моноцукрів. У зв'язку з їх меншою, ніж у бактеріальних оболонкових білків, варіабельністю, спостерігається антигенне споріднення між далекими за своїми морфологічними властивостями видами грибів. До складу полісахаридних фракцій входять глюкозамін, манноза, глюкоза, ксилоза.

Безпосередньо до внутрішньої частини клітинної стінки прилягає *цитоплазматична мембрана*, з якою в тісному контакті знаходиться *цитоплазматичний ретикулум*, часто гранулярний, — складова основна частина *цитоплазми*. У ній розташовані одне або кілька *ядер*, що мають свою оболонку з порами, і *ядерце*, яке містить у своєму складі хромосом ДНК. У цитоплазмі є *центральна вакуоль*, а також *мітохондрії*, *мікросоми*, *лізосоми*, *рибосоми*, *пластиди*, *комплекс Гольджі*, *гліко-*, *ліпо-*, *хромопротеїди*, *секреторні гранули*, *мієлоїдні утворення*, різні включення (*волютин*, *глікоген*, *пігменти* та ін.).

Крім того, у клітинах можуть накопичуватися продукти метаболізму грибів — *антибіотики*, *ферменти*, *вітаміни*, *токсини* і под.

Під час росту в живильному середовищі міцелій гілкується бічними виростами гіф; переплітаючись, утворює грибницю. Розрізняють міцелій вегетативний — занурену в субстрат живильну частину грибниці; репродуктивний — повітряну, спороносну частину грибниці; склероцій — спочиваючий тип грибів. Останній є округлим або довгастим тілом густої консистенції діаметром від кількох міліметрів до десятків сантиметрів, що утворюється речовинами тісного переплетення гіф. Він багатий запасними поживними речовинами і забезпечує життєздатність гриба в несприятливих умовах зовнішнього середовища (нестачі вологи, низьких температурах тощо).

Розрізняють два типи розмноження грибів — *статеве* і *безстатеве*. 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 (хламідоспори, артроспори, бластоспори, оїдії, геми).

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

Безстатеве розмноження здійснюється за допомогою спор, що розвиваються ендогенно (ендоспори, спорангіоспори) і екзогенно — на кінцях окремих виростів міцелію або на міцелії (конідії).

Статеве розмноження в грибів здійснюється шляхом злиття чоловічих і жіночих статевих гамет, унаслідок чого утворюється зигота. Способи статевого розмноження в грибів дуже різноманітні. У нижчих грибів відбувається злиття однакових (ізогамія) або

різних за розмірами (гетерогамія) гамет. Із зиготи після періоду спокою виростає спорангієносець зі спорангієм, наповненим ендоспорами. У вищих грибів для статевого розмноження утворюються аскоспори і базидіоспори.

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

Патогенні для людини мікроскопічні гриби належать до зигоміцетів, аскоміцетів, дейтероміцетів.

Зигоміцети — група грибів класу фікоміцетів; це наземні, найчастіше ґрунтові сапрофіти, міцелій в основному несептований. Вони мають особливий тип статевого процесу — злиття двох недиференційованих на гамети клітин, з утворенням спочиваючої 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*), булавоподібну (*Actinomucor*) та ін. Кожна спора дає початок новому міцелію.

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

Клас *аскоміцетів* — 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 плісневих грибів, останні мають розчленований багатоклітинний міцелій.

В аскоміцетів унаслідок 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. В одних аскоміцетів сумки виникають безпосередньо на міцелії, в інших — усередині чи на поверхні плодових тіл, утворених у результаті сплетення гіф міцелію.

Аспергілі і пеніцили утворюють сумки найчастіше округлої форми. У більшості аскоміцетів плазмогамія і каріогамія при статевому процесі розділені в часі. Безстатеве розмноження в дріжджів здійснюється брунькуванням, а в міцеліальних форм грибів — за допомогою екзоспор (конідій), що утворюються на конідієносцях. Гриби роду *Aspergillus* і роду *Penicillium* відрізняються будовою органів вегетативного спороношення. В аспергілів на конідієносцях знаходяться видовжені клітини (стеригми), що формують ланцюжки екзоспор — конідій. Плодоносна гіфа пеніциліуму має три

ряди стеригм, на яких розташовуються округлі конідії у вигляді ланцюжків.

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

Дейтеромицети — незавершені гриби (*Fungi imperfecti*), поєднують більше 25 тисяч видів, із септованим міцелієм, весь їхній життєвий цикл проходить у гаплоїдній стадії, без зміни ядерних фаз. Міцеліальні гриби розмножуються лише за допомогою конідій. З патогенних для людини до них належать збудники дерматомикозів: трихофітії, мікроспорії, епідермофітії, фавусу. Уражають шкіру та її придатки (волосся, нігті), викликають важкі, схильні до хронічного перебігу захворювання, що супроводжуються алергією.

Морфологічно дерматофіти дуже різноманітні залежно від умов місцеперебування. У таких тканинах, як шкіра і нігті, дерматофіти представлені нитками міцелію, а у волосі — спорами з різним типом розташування (зовні й усередині волосини). У живильному середовищі вони мають септований міцелій з його різними видозмінами (спіралями, «канделябрами», «оленичими рогами» і под.) і різні види конідій — макро- і мікроконідії.

До незавершених грибів належать і дріжджоподібні гриби роду *Candida*, що утворюються в результаті брунькування псевдоміцелій; у патогенних видів *Candida* присутні також спочиваючі форми у вигляді хламідоспор (товстостінними округлими, заповненими ліпідами клітин, які утворилися з вегетативних). Ці гриби є умовно-патогенними і можуть викликати враження шкіри, слизових оболонок і внутрішніх органів (кандидози або кандидомікози). Оскільки гриби роду *Candida* є представниками нормальної мікрофлори людини, зараження відбувається найчастіше ендемічним шляхом на фоні зниження імунної реактивності, дисбактеріозів, порушення обміну речовин, при тривалому застосуванні антибактеріальних засобів широкого спектра дії.

МОРФОЛОГІЯ НАЙПРОСТІШИХ

Найпростіші (*Protozoa*) представлені одноклітинними еукаріотичними організмами, що належать до тварин. Вони досить поширені в природі (майже 2500 видів) 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 імунодефіцитних станів (лямблії, пневмоцисти); і, нарешті, частина видів представлена тканинними і кров'яними паразитами, що викликають гострі або

хронічні захворювання (лейшманії, трипаносоми, малярійні плазмодії).

Будучи за ультраструктурою еукаріотами, 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 і скорочувальною вакуолями. Ядро містить набір хромосом, що після реплікації розділяються шляхом мітозу.

У цитоплазмі виділяють ендоплазму з органелами і більш згущену 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 в більшості найпростіших периферичний шар цитоплазми має еластичну щільну мембрану — пелікулу, що підтримує певну форму цих мікроорганізмів. Деякі види найпростіших поверх пелікули формують тверду структуру, нерідко просочену солями кальцію, стронцію і кремнекислих сполук — кутикулу, що служить додатковим засобом захисту від механічних, хімічних впливів і висихання.

Ряд найпростіших у певних умовах може перетворюватися в цисти. Вони оточені щільною двоконтурною оболонкою, подібною до кутикули, і містять по кілька ядер. Цисти найпростіших є спочиваючими формами.

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

Багато найпростіших рухливі. Одні види пересуваються за допомогою псевдоподій, інші оснащені спеціальними 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 одиночні нитки (структура 9 + 2). Зовні ця система покрита плазматичною мембраною. Основа джгутика закріплена в зовнішньому шарі цитоплазми за допомогою базального тільця (блефаропласта). Для забарвлення найпростіших найчастіше застосовують метод Романовського — Гімзи, при якому цитоплазма клітини забарвлюється в блакитний, а ядро, блефаропласт і джгутики — у червоний колір.

Найпростіші можуть розмножуватися безстатевим і статевим шляхом. Розмноження деяких видів буває дуже складним, зі зміною безстатевого і статевого 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 самозапліднення — автогамії, при якій зливаються окремі ядра.

Розподіл найпростіших на класи ґрунтується на способах пересування й особливостях розмноження. Тип *Protozoa* складає чотири класи: джгутикові (*Fragellata*); саркодові (*Sarcodina*); споровики (*Sporozoa*); війчасті (*Ciliata*).

В еволюційному плані примітивними найпростішими є джгутикові форми. Амебоподібні і війчасті форми утворилися, як вважають фахівці, у результаті розвитку предківських джгутикових. Зупинимося на більш докладній характеристиці патогенних найпростіших перелічених класів.

Клас джгутикові — найпростіші з одним або кількома джгутиками, а в деяких випадках з ундулюючою (хвилеподібною, від лат. *undula* — хвиля) мембраною, що має спільну з джгутиками природу, розмножуються шляхом простого поздовжнього поділу. У цю групу входять найпростіші, що живуть у кишечнику і сечостатевої ділянці (лямблії, трихомонади), а також джгутикові, які паразитують у крові або тканинах (трипаносоми, лейшманії).

З лямблій специфічним паразитом людини є *Lambliа intestinalis*, що викликає лямбліоз (ураження тонкого кишечника, жовчного міхура і жовчовивідних шляхів). Клітина лямблій — грушоподібної форми з двосторонньою симетрією і довжиною 10—18 мкм. У найбільш широкій передній частині найпростішого знаходиться увігнутий (присисний) диск, за допомогою якого лямблія щільно прикріплюється до епітелію кишечника. У клітині наявні 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 скорочувальні вакуолі. У товстому кишечнику вегетативні клітини переходять у стадію цист, що мають вигляд двох- і трьохядерних еліптичних форм з товстою оболонкою, довжиною 8—12 мкм і шириною 3—10 мкм.

Рід *трихомонади* включає три паразитичні для людини види: *Trichomonas hominis* — живе в кишковому тракті; *T. tenax* — паразити ротової порожнини; *T. vaginalis* — уражає уrogenітальні шляхи.

З перелічених безумовно патогенним є останній вид. Інфекцію, викликану трихомонадами, називають трихомонозом. Ці найпростіші мають грушоподібну форму довжиною близько 15—30 мкм, з чотирма розташованими пучком попереду джгутиками, один з яких обмежує зовнішній край короткої ундулюючої мембрани, і опорною еластичною ниткою, що проходить через усю цитоплазму. Стадія цисти в них відсутня.

Серед патогенних *трипаносом* розрізняють збудників африканського трипаносомозу, або сонної хвороби (*Trypanosoma brucei*), який переносить кровососна муха цеце; американського трипаносомозу, названого ще хворобою Шагаса (*T. cruzi*), що поширюється кровососними триатомовими клопами.

Трипаносоми облігатно пов'язані з двома хазяїнами: у людини і ссавців вони паразитують у вигляді трипомастигот, а в організмі безхребетних і культурі — у вигляді епімастигот.

У крові людини трипаносоми наявні у вигляді веретеноподібного тіла довжиною 25—30 мкм, з одним джгутиком, закріпленим блефаробластом на задньому кінці. Джгутик з'єднується з пелікулою за допомогою ундулюючої мембрани, розташованої вздовж клітини, і закінчується вільним кінцем на передній частині паразита. Крім центрально розташованого ядра, клітина містить кінетопласт (кілець, що добре забарвлюється, з ДНК).

В епімастигот відсутня ундулююча мембрана, джгутик короткий, кінетопласт розташований ближче до центра. Інцистування для трипаносом нехарактерне.

Лейшманії поділяють на три патогенні для людини види (*L. tropica*, *L. donovani*, *L. braziliensis*), що є збудниками шкірного («східна виразка», хвороба Боровського), вісцерального і шкірно-слизистого («кала-азар») лейшманіозу, переданого через укуси москітів родів *Phlebotomus*, *Lutzomyia*. Життєвий цикл лейшманій характеризується облігатною зміною хазяїнів: хребетного (лейшманіальна стадія, або амастиготи) і безхребетного (лептомонадна стадія, або промастиготи).

Амастиготи лейшманій (або тканинні форми, оскільки в цій формі лейшманії внутрішньоклітинно паразитують в організмі людини та інших ссавців) — безджгутикові овальні клітини розміром 2—5 мкм, що мають ядро, кінетопласт, блефаропласт.

Промастиготи — веретеноподібні клітини із загостреним кінцем (довжина 20—30 мкм, ширина 5—6 мкм), на якому блефаропластом закріпленій один джгутик; в їхній протоплазмі розрізняють ядро і кінетопласт. При культивуванні в штучних середовищах лейшманії ростуть у промастиготній формі. Цист лейшманії не утворюють.

Клас саркодові — типові амeboподібні 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: тканинну, велику вегетативну, просвітну, предцистну.

У зовнішньому середовищі амеби знаходяться у вигляді чотирьохядерних цист (9—12 мкм) із щільною двоконтурною оболон-

кою. При потраплянні в тонку кишку людини з цист утворюється вісім одноподібних вегетативних форм, що заселяють товсту кишку.

Тканинна форма (20—25 мкм) має велике ядро, амебоїдний рух, у цитоплазмі розрізняють два шари — енто- і ектоплазму. Інвазивні властивості амеб пов'язані з тканинними формами.

Велика вегетативна форма є найбільш крупною, її розміри досягають при витягнутих псевдоподіях 60—80 мкм. В ентоплазмі зустрічаються фагоцитовані еритроцити.

Просвітна форма (15—20 мкм) живе в просвіті товстої кишки. Пересувається повільно, у цитоплазмі виявляються фагоцитовані бактерії.

Предцистна форма (12—20 мкм) вирізняється найбільш повільними рухами, гомогенною цитоплазмою, відсутністю включень.

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

Плазмодії малярії. Паразитами людини як проміжного хазяїна є чотири види плазмодіїв малярії: *Plasmodium vivax* і *P. ovale* — збудники триденної малярії; *P. malariae* — збудник чотириденної малярії; *P. falciparum* — збудник тропічної малярії.

Усі збудники, незалежно від виду, проходять у людському організмі безстатеву фазу розвитку (шизогонія). Другим, остаточним хазяїном є самка малярійного комара роду *Anopheles*, у шлунку якої відбувається статева фаза розвитку плазмодія (спорогонія).

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

Спорозоїти проникають у клітини печінки і проходять прееритроцитарний, або тканинний цикл розвитку, послідовно проходячи через стадії тканинного шизонту, у результаті поділу (меруляції) якого утворюється величезна кількість тканинних мерозоїтів. Останні проникають в еритроцити, і з цього моменту починається їхній розвиток у крові — еритроцитарний цикл.

Мерозоїти в еритроцитах, живлячись гемоглобіном, швидко ростуть і через кілька годин перетворюються в молоді шизонти, що мають вигляд кільця («персня з рубіном»), оскільки при забарвленні 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 шизонт майже повністю заповнює еритроцит.

Через 48—72 год паразит поділяється шляхом множинного дроблення, утворюючи мерозоїти.

Руйнуючи еритроцит, мерозоїти виходять у кров'яне русло, їх частина, що не піддалася фагоцитозу, проникає в нові еритроцити, і еритроцитарний цикл шизогонії повторюється.

Процес еритроцитарної шизогонії строго циклічний, його тривалість у різних видів плазмодіїв різна: для *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* — складає 48 год, для *P. malariae* — 72 год.

Напад гарячки при малярії збігається з моментом руйнування еритроцитів і виходу мерозоїтів, оскільки в кров надходять токсичні продукти життєдіяльності паразита і розпаду еритроцитів.

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 із 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, що, 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 поділ 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; у стадії меруляції шизонт поділяється на 12—24 мерозоїти.

Морфологія *P. ovale* подібна з попереднім видом, але він утворює 6—12 мерозоїтів.

Зрілий шизонт *P. malariae* має стрічкоподібну форму; у 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.

Токсоплазми — найпростіші, що інфікують різні види тварин і птахів. У них спостерігається чергування статевого і безстатевого

розмноження зі зміною хазяїнів. Остаточними хазяїнами є кішки й інші тваринні сімейства котячих. Людина — один із проміжних хазяїнів. У людей ці найпростіші викликають токсоплазмоз, що в основному перебігає безсимптомно.

Морфологічно токсоплазми — це серпоподібні клітини довжиною 5—7 мкм і шириною 2—4 мкм, з центрально розташованим ядром. Завдяки своєрідній системі мікротрубочок вони роблять повільні обертальні і ковзні рухи.

Токсоплазми можуть утворювати в мозку і деяких інших тканинах цисти (30—300 мкм), що мають щільну оболонку і містять кілька тисяч паразитів.

Клас війчасті — найпростіші, що мають найбільш складну внутрішню структуру, зокрема, несуть на поверхні клітин війки, які розташовуються характерними ділянками, із двома видами ядер — макро- і мікронуклеусом.

Єдиний представник цієї групи, який паразитує в організмі людини — кишковий балантидій (*Balantidium coli*), що має війки і живе в кишечнику людини та свиней. 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 двохшаровою оболонкою. Кишковий балантидій паразитує в товстому кишечнику, викликаючи балантидіаз, що є досить рідким захворюванням.

ЦАРСТВО ВІРУСИ (*VIRA*)

МОРФОЛОГІЯ Й УЛЬТРАСТРУКТУРА ВІРУСІВ. ОСОБЛИВОСТІ КЛАСИФІКАЦІЇ

Віруси — це форми життя, що належать до окремого царства *Vira*. Наука про віруси — вірусологія — одна з наймолодших медичних наук.

Тепер віруси визначають як самостійні самопродукуючі неклітинні структури, здатні функціонувати в сприйнятливих для них клітинах тварин, рослин, бактерій.

Цілий ряд ознак відрізняє віруси від прокаріотів і еукаріотів:

— відсутність клітинної структури — це неклітинні форми існування;

— наявність у вірусів тільки однієї з двох нуклеїнових кислот, у той час як у всіх інших мікроорганізмів є ДНК і РНК;

— відсутність власних білоксинтезувальних систем. Синтез вірусних білків здійснюється білоксинтезувальним апаратом клітини-хазяїна, в якій вірус паразитує;

— рівень паразитизму у вірусів, на відміну від внутрішньоклітинного паразитизму бактерій і найпростіших, визначається як генетичний паразитизм;

— віруси не ростуть, і розмноження в них відбувається шляхом диз'юнктивної репродукції. У клітині окремо синтезуються білки і нуклеїнові кислоти вірусів, а потім відбувається їх складання у вірусні частинки.

У той же час віруси, безумовно, мають основні властивості всіх інших форм існування — здатність розмножуватися, спадковість, мінливість, пристосовуваність до умов зовнішнього середовища; вони займають певну екологічну нішу, на них поширюються закони еволюції органічного світу на землі.

Морфологію й ультраструктуру вірусів вивчають за допомогою електронного мікроскопа, тому що їх розміри малі порівняно з товщиною оболонки в бактерій. Розміри вірусів визначають методом ультрафільтрації через фільтри з відомим діаметром пор, а також методом ультрацентрифугування. Одним з найдрібніших вірусів є вірус поліомієліту, що має розміри 20—24 нм, а найбільші — віруси віспи — близько 350 нм.

Поза клітиною-хазяїном вірус існує у вигляді віріона. Форма віріона може бути різною — паличкоподібною, сферичною, кулеподібною (рис. 4). Центральну частинку віріона займає нуклеїнова кислота — ДНК або РНК, що є хранителем спадкоємної інформації, виконуючи в такий спосіб функції генома. У РНК-вмісних вірусів розрізняють віруси з «плюс»-нитка РНК-геномом, оскільки РНК цих вірусів виконує не тільки спадкоємну, але і «плюс»-функцію інформаційної РНК. До «плюс»-ниткових, або вірусів з позитивним геномом, належать пікорнавіруси, тогавіруси, коронавіруси, ретровіруси.

У РНК-вмісних вірусів з «мінус»-нитка геномом РНК виконує лише спадкоємну функцію. До вірусів з негативним геномом належать ортоміксовіруси, параміксовіруси, буньявіруси, рабдовіруси. РНК цих вірусів не викликає інфекційного процесу.

РНК-геном здебільшого є гаплоїдним, але в ретровірусів він диплоїдний, тому що складається з двох одониткових молекул РНК.

У ДНК-вмісних вірусів ДНК може бути представлена як одонитковими, так і двонитковими, лінійними і кільцевими молекулами. У геномах, репрезентованих двонитковими ДНК, інформація звичайно закодована на обох нитках ДНК, що свідчить про максимальну економію генетичного матеріалу у вірусів як генетичних паразитів.

Нуклеїнову кислоту вірусів оточує білковий капсид. Існують два типи будови капсидів віріонів. В одному випадку структурні одиниці капсиду — капсомери асоціюються з геномом і утворю-

ють спіралеподібну гвинтоподібну структуру. Такий тип укладання називається спіральним типом симетрії, а сама структура — нуклеокапсидом. В іншому випадку капсомери утворюють порожнисте ізометричне тіло, у центрі якого перебуває геном. Таке укладання називають кубічним типом симетрії (див. рис. 4).

Віруси складної будови мають ліпопротеїдну оболонку — суперкапсид (див. вкл. III). Під оболонкою віріона мають на увазі ліпо-

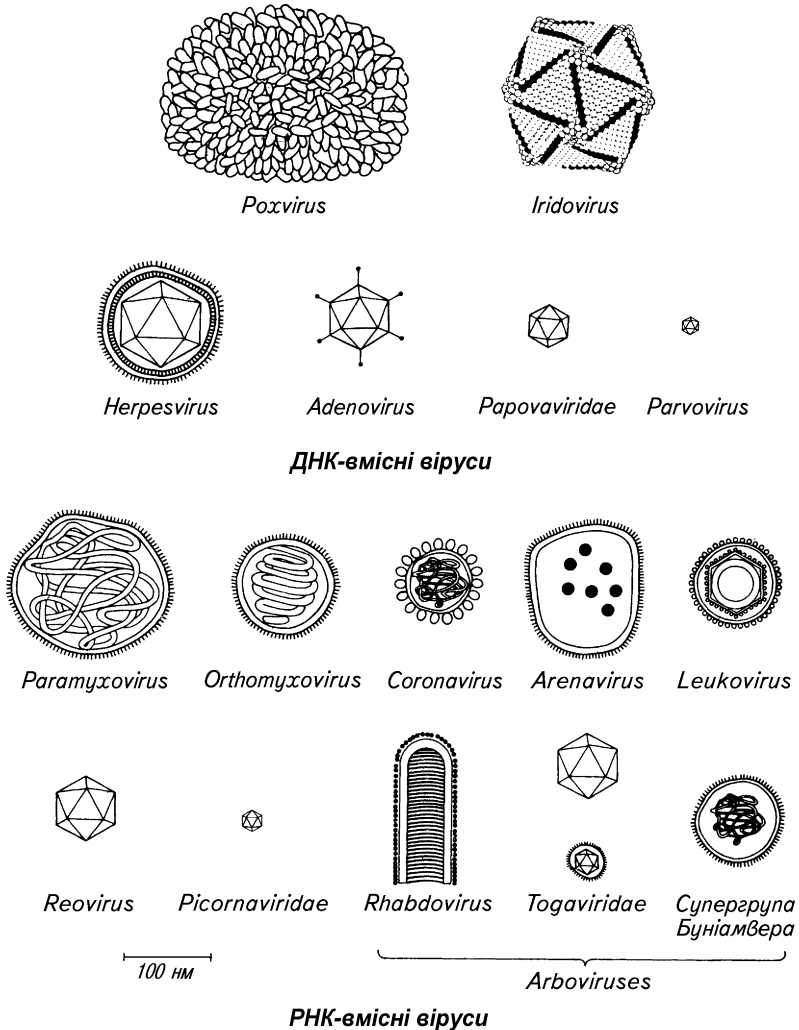


Рис. 4. Форма і відносні розміри вірусів (за Ф. Феннером і співавт., 1977)

глікопротеїдний шар, що формується в процесі брунькування вірусу на мембрані клітини-хазяїна.

Капсид і суперкапсид захищають віріони від фізичних і хімічних впливів і насамперед від ферментів нуклеаз, а також обумовлюють адсорбцію певними клітинами, визначають антигенні та імуногенні властивості віріонів.

На основі типу і структури нуклеїнової кислоти (РНК або ДНК), наявності або відсутності ліпопротеїдної оболонки віруси поділяють на родини. Усі відомі нині віруси поділяють на 19 родин, з них 7 — ДНК- і 12 — РНК-вмісні віруси.

В основу розподілу вірусів на підродини покладено такі основні критерії: стратегію вірусного генома, розмір, морфологію віріона, тип симетрії, кількість капсомерів; коло сприйнятливих хазяїнів; патологічні зміни в клітинах; географічне поширення, спосіб передачі та антигенні властивості. Вид вірусу біномінальної назви, як у бактерій, не отримав. Однак на практиці більшість вірусологів продовжує умовно підрозділяти віруси відповідно до типу хазяїна, оскільки віруси вражають хребетних і безхребетних тварин, рослини і бактерії. Будучи основними збудниками інфекційних захворювань людини, віруси беруть участь також у процесах канцерогенезу і можуть призводити до розвитку міокардитів, панкреатитів, імунодефіцитів і т. д.

Крім звичайних вірусів, відомі так звані неканонічні віруси — пріони, тобто білкові інфекційні частинки, які мають вигляд фібрил розміром $(10...20) \times (100...200)$ нм. Пріони, мабуть, є одночасно індукторами і продуктами автономного гена людини або тварин і в умовах повільної вірусної інфекції викликають у них енцефалопатії.

Близькими до вірусів агентами є вірусоподібні структури — плазмиди і віроїди. Плазмиди, або епісоми, епівіруси — це дві нитки ДНК, утворені клітиною, але не зв'язані з клітинною хромосоною. Плазмиди забезпечують деякі властивості бактерій, наприклад, стійкість до антибіотиків. Пізніше плазмиди були виявлені в еукаріотів (грибів). Деякі віруси тварин можуть існувати у вигляді плазмід.

Віроїди — невеликі молекули кільцевої суперспіралізованої РНК, які не містять білка і викликають захворювання в рослин.

ВІРУСИ БАКТЕРІЙ — БАКТЕРІОФАГИ

Віруси, здатні паразитувати в бактеріальних клітинах, репродукуватися в них і викликати їхнє розчинення (лізис), дістали назву бактеріофаги, або просто фаги. Тепер ці віруси відкриті не тільки в більшості хвороботворних бактерій, але й у деяких грибів.

Більшість фагів під електронним мікроскопом мають форму пуголовка або сперматозоїда (рис. 5), але можуть бути ниткоподібної або кубічної форми, розміром від 20 до 800 нм. Краше вивчені

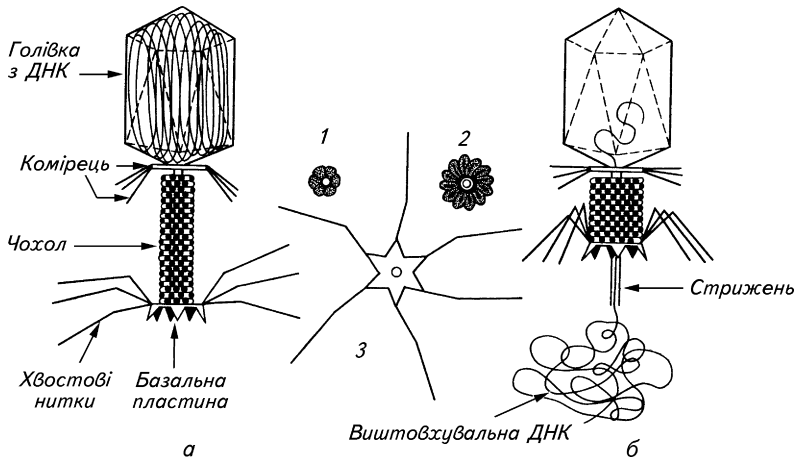


Рис. 5. Модель бактеріофага Т2 (за Г. Шлегелем, 1987):

a — фаг з видовженим чохлом до адсорбції; *б* — фаг з чохлом, що скоротився, після адсорбції та ін'єкції; 1 — поперечний розріз видовженого відростка: видно шість білкових субодиниць чохла в одній площині; 2 — поперечний розріз чохла, що скоротився: видно 12 білкових субодиниць чохла в одній площині; 3 — базальна пластинка готового до адсорбції фага з вільними нитками

великі бактеріофаги, що мають форму сперматозоїда. Вони складаються з ікосаедричної голівки розміром 65—100 нм і хвостового відростка довжиною 100 нм. У голівці міститься нуклеїнова кислота — ДНК, рідше РНК. Вона оточена білковим капсидом.

Структурні білки фага розрізняються за складом поліпептидів і представлені у вигляді величезної кількості ідентичних субодиниць, укладених за спіральним або кубічним типом симетрії. Крім структурних білків, у деяких фагів виявлені внутрішні (геномні) білки, зв'язані з нуклеїновою кислотою, і білки-ферменти (лізоцим, АТФ-аза, що беруть участь у взаємодії фага з клітиною). У середині хвостового відростка є порожній циліндричний стрижень, що сполучається отвором з голівкою, зовні — чохол, спроможний скорочуватися. Хвостовий відросток закінчується шестикутною базальною пластиною з короткими шипами, від яких відходять ниткоподібні структури — фібрили. У деяких видів фагів чохол не може скорочуватися. Фаги зустрічаються скрізь, де є або були бактерії. Наприклад, дизентерійних, черевнотифозних фагів виявляють в стоячій воді, ґрунті, випорожненнях людини.

Практичне застосування фагів обумовлене їхньою строгою специфічністю. Фаги використовують для терапії і профілактики інфекційних захворювань, а також при лабораторній діагностиці для визначення виду або штаму мікроорганізмів. Препарати бактеріофага випускають у вигляді рідини й у вигляді таблеток.

ПРІОНИ

Пріони — це білок, який нагадує нормальний білок мозку, що накопичується в ураженому організмі і має властивість проникати в організм інших людей та тварин, уражаючи ЦНС.

Термін «пріон» запропонував С. Прузинер від анаграми англійських слів *proteinaceous infectious (particle)* — білкова інфекційна (частинка). Він визначив пріон як малу білкову частинку, стійку до інфекційних впливів, що модифікують нуклеїнові кислоти.

Нині відомо, що пріоновий білок — це сіалоглікопротеїд з молекулярною масою 33 000—35 000 Да (дальтон) (33—35 кДа), закодований єдиним геном, розташованим у людини в 20-й хромосомі. Він складається з 254 амінокислот, до складу його входить також 22-членний N-термінальний сигнальний пептид (рис. 6). Пріон може існувати у двох ізоформах (рис. 7).

Його клітинна (нормальна) форма, що позначається як PrP^c (аббревіатура від Prion Protein of Cell), виявляється в організмі всіх ссавців, включаючи людину. Нормальний пріонний білок відіграє важливу роль у життєдіяльності організму, беручи участь у передачі нервових імпульсів. Найголовніше те, що PrP^c відіграє визначальну роль у підтримці «циркадіанних» ритмів, регулюючи добові цикли активності та спокою в клітинах, органах і організмі в цілому. В організмі людей або тварин, уражених пріонним захворюванням, пріонний білок знаходиться в іншій ізоформі, що позначається як PrP^{sc}. Це позначення — та ж аббревіатура, але доповнена символом S (від сло-

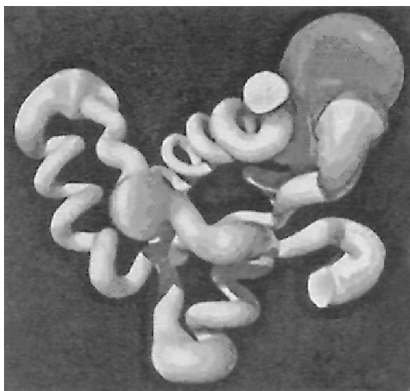


Рис. 6. Модель пріона, побудована за даними рентгено-структурного аналізу

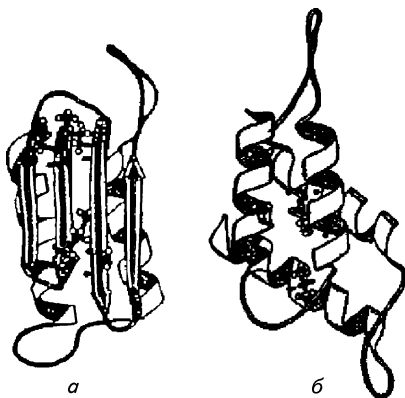


Рис. 7. Структура патологічної і нормальної ізоформ пріонового білка (Riek R., Wider G. 1998):

a — патологічна (інфекційна) ізоформа пріона; *b* — нормальна (клітинна) ізоформа пріона

ва *scrape*). Визначається це тим, що природним резервуаром інфекційної форми пріонів служать тварини (вівці, кози), в яких зустрічається захворювання скрепі, яке розвивається спонтанно.

ВЛАСТИВОСТІ ПРІОНІВ ВИЗНАЧАЮТЬСЯ:

- здатністю проходити через бактеріальні фільтри з діаметром пор 25—100 нм;
- відсутністю здатності до розмноження в живильних середовищах;
- стійкістю до високих температур, іонізуючої реакції, ультрафіолетових променів, дії нуклеаз і протеаз;
- здатністю легко проникати через мембрани клітин, зумовлюючи високу інфекційність;
- відсутністю формування реакцій клітинного і гуморального імунітету в інфікованому організмі;
- відсутністю чутливості до інтерферону і неспроможністю до його індукції;
- характерним феноменом «титрування» (викликає загибель заражених тварин при високих значеннях інфікувальної дози для 50 % тварин ID_{50});
- можливість нагромадження в мозковій тканині до титрів 10^5 — 10^{11} ID_{50} на 1 г мозкової тканини;
- здатністю спочатку репродукуватися в селезінці й інших органах, багатих клітинами РЕС, а потім у мозковій тканині;
- можливість адаптації до нового хазяїна (нерідко це супроводжується скороченням інкубаційного періоду);
- наявністю генетичних механізмів контролю чутливості деяких хазяїнів (наприклад, в овець і мишей до збудника скрепі); охопленням специфічного для конкретного штаму кола хазяїнів; здатністю до зміни патогенності і вірулентності для певного кола хазяїнів;
- здатністю селекціюватися зі штамів дикого типу;
- можливість інтерференції (наприклад, між штамми збудника скрепі, які повільно репродукуються зі штамом в організмі мишей, що швидко репродукується);
- здатністю до персистенції в культурі клітин, отриманих із тканини зараженого організму.

ФІЗІОЛОГІЯ ПРОКАРІОТІВ

Предмет фізіології бактерій — дослідження функцій, тобто всіх фізичних, хімічних і біологічних процесів, що відбуваються в бактеріальній клітині, а також фізичних, хімічних і біологічних перетворень, спричинених мікроорганізмом у навколишньому середовищі.

ХІМІЧНИЙ СКЛАД БАКТЕРІАЛЬНОЇ КЛІТИНИ

Основою вивчення фізіології бактерій є дослідження хімічного складу цих мікроорганізмів. Анатомія і хімічний склад бактерій є рамками, а отже, і матеріалом, за рахунок якого розвиваються життєві процеси.

Хімічний склад прокаріотів майже такий, як і в інших живих організмів: складається з двох компонентів — води і сухого залишку, представлених сумішшю органічних і мінеральних сполук.

Основу мікробної клітини складає вода — 80...90 % загальної маси. Вода знаходиться у вільному і зв'язаному стані.

Вода, яка вільно міститься в клітині, необхідна бактеріям як розчинник органічних і мінеральних сполук; дисперсійне середовище для колоїдів; джерело водневих і гідроксильних іонів; фактор осмотичного тиску (тургор клітини).

З водою, як головним хімічним компонентом структури, пов'язані основні процеси життєдіяльності бактеріальної клітини — живлення, дихання, ріст і розмноження. Підкреслюючи особливу роль води у визначенні хімічного складу і життєдіяльності бактеріальної клітини, необхідно звернути увагу на головну особливість — вона має бути біологічно доступна для бактерій. Біологічна зона води перебуває в температурному діапазоні від 2 °С (або нижче в розчинах з високим осмотичним тиском) до 100 °С.

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

Мінеральний склад бактерій характеризується фосфором, сіркою, натрієм, магнієм, калієм, кальцієм та ін.

Органічні компоненти хімічного складу бактерій — білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи, ліпіди, вітаміни та ін.

Понад 50 % сухого залишку бактерій складають білки, відповідальні за життєвизначальні функції всіх організмів, у тому числі і мікроорганізмів.

Розрізняють прості і складні білки бактерій.

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

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

Нуклеїнові кислоти (10—30 % сухого залишку) представлені в бактерій двома типами — ДНК і РНК. ДНК міститься в 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 синтезі білків.

Вуглеводи складають 10—30 % сухого залишку, представлені у вигляді моносахаридів, дисахаридів і полісахаридів. Вуглеводи виконують пластичну, енергетичну, живильну і запасну (глікоген, крохмаль) функції та обумовлюють такі властивості патогенних мікроорганізмів, як агресивність, токсичність, алергенність тощо.

За вмістом азоту бактеріальні полісахариди підрозділяються на азотовмісні полісахариди, наприклад, гексозаміни (глюкоза + глюкозамін); безазотисті полісахариди (полімери альдобіонової кислоти).

При повному гідролізі бактеріальні полісахариди утворюють глюкозу і глюкуронову кислоту.

Ліпіди в більшості бактерій складають 5—10 %, у дріжджоподібних грибів і мікобактерій досягають до 40 % сухого залишку.

У складі мікроорганізмів ліпіди зустрічаються у вигляді простих жирів (гліцерин і вищі кислоти) та складних ліпідів (фосфоліпіди).

Значна частинка ліпідів перебуває в комплексному зв'язку з білками і вуглеводами. Вони є необхідними компонентами цитоплазматичної мембрани і клітинної стінки і виконують роль за-

пасних поживних речовин; енергетичного матеріалу; фактора стійкості мікроорганізмів до дії зовнішнього середовища (спора, клітинна стінка мікобактерій).

Мінеральний склад мікроорганізмів представлено більшістю елементів таблиці Менделєєва. Мінеральні речовини входять до складу різних клітинних структур бактерій. Загальний їх вміст у перерахунку на зольний залишок після спалювання бактерій складає 2—30 % і залежить від виду і того живильного середовища, в якому вирощувалися бактерії.

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 частинка головних органодів бактеріальної клітини, відповідальних за її життєдіяльність і життєздатність:

- P — складова частинка нуклеїнових кислот;
- Fe — компонент цитохромоксидази, каталази, пероксидази;
- Cu — складова дихальних ферментів;
- S — неорганічний компонент білків і амінокислот.

Ростові речовини — фактори росту, біоактиватори — найважливіші регулятори обмінних процесів, росту і розмноження мікроорганізмів.

Залежно від фактора росту мікроорганізми поділяються:

- на **прототрофи** — здатні синтезувати всі необхідні для росту і розмноження органічні сполуки;
- **ауксотрофи** — їх ріст і розмноження неможливі при відсутності речовини, яку бактеріальна клітина нездатна або втратила спроможність синтезувати.

Неодмінною умовою росту і розмноження ауксотрофів є обов'язкова присутність у середовищі існування необхідної речовини. До чинників росту належать, насамперед, вітаміни (B_1 — тіамін, B_2 — рибофлавін, B_6 — піридоксин, Н — біотин, B_{12} — ціанкобаламін, РР — нікотинова кислота, вітамін K_1 — філохінон). Ауксотрофи потребують також надходження ззовні певних амінокислот. Для кожного представника ауксотрофів така амінокислота строго визначена і незамінна.

Потреба мікроорганізмів у факторах росту не є сталою і може змінюватися залежно:

— від умов культивування. Так, плісневий гриб *Mucor rouxii* потребує вітаміни B_1 і B_6 лише при зростанні в анаеробних умовах, а в аеробних умовах ці вітаміни він синтезує самостійно;

— *хімічного складу навколишнього середовища*. Більшість вітамінів входить до складу коферментів, тому мікроорганізми можуть обійтися без необхідних вітамінів, якщо продукти відповідної ферментативної реакції містяться в самому середовищі.

Таким чином, потреба у вітамінах означає іноді потребу у відсутньому ферменті або продуктах його активності.

Приклад. Збудник дифтерії має потребу в пантотеновій кислоті. Одночасно відомо, що пантотенова кислота синтезується з пантоєвої кислоти і β-аланіну. Тому потребу дифтерійної палички в пантотеновій кислоті можна задовольнити, унісши в живильне середовище β-аланін.

ЖИВЛЕННЯ БАКТЕРІЙ

Для росту і розмноження мікроорганізмів необхідні джерела живлення, яке забезпечує бактеріальну клітину пластичним матеріалом для самовідтворення й енергією.

Однак при наявності необхідних джерел енергії і живлення швидкість розмноження мікроорганізмів значною мірою залежить від умов середовища. Тому механізми клітинної саморегуляції можна умовно розділити на дві основні групи: неспецифічні механізми регуляції росту і розмноження; специфічні механізми саморегуляції.

До групи **неспецифічних** механізмів зараховують сукупність дії різних фізико-хімічних факторів, що регулюють загальну швидкість усіх основних процесів життєдіяльності: температура, рН, концентрація іонів, ступінь забезпечення середовища киснем і т. д.

Таким чином, цю форму регуляції можна визначити ще як *неконтрольовану з боку клітини*, тобто характеристичну дію факторів зовнішнього середовища.

Специфічні механізми обмінних процесів бактеріальної клітини виникли з неспецифічних і обов'язково включають їх у себе, однак становлять більш складну форму взаємозв'язку.

Основу специфічної саморегуляції живих систем складає *ферментосубстратна реакція*.

Бактеріальна клітина має великий спектр ферментів. Наприклад, у геномі *E. coli* штам К-128 міститься інформація, достатня для кодування близько 4000 індивідуальних білків.

Способи живлення мікроорганізмів визначаються залежно від джерела енергії, донора водню (електронів), джерела вуглецю.

Джерела енергії. За цим показником визначають два головні типи метаболізму:

1. Фототрофні бактерії, які використовують для росту електромагнітне випромінювання (світло) як джерело енергії. Серед них розрізняють:

— анаеробні фототрофні бактерії, що не виділяють молекулярний кисень;

— аеробні фототрофні бактерії (водорості), які виділяють на світлі кисень.

2. Хемотрофні (хемосинтезувальні) бактерії, що отримують енергію в результаті окисно-відновних реакцій за участю субстратів, які служать для них джерелом живлення.

Донори водню. За цим критерієм бактерії поділяють:

— на метатрофні, що використовують як донорів електронів неорганічні елементи (H_2 , NH_3 , HS , S , CO , Fe^{2+} і т. ін.);

— органотрофні, для яких донорами водню (електронів) служать органічні сполуки.

Джерела вуглецю. За цим показником бактерії групуються:

— на автотрофні, що здобувають вуглець шляхом фіксації CO_2 з повітря;

— гетеротрофні, які засвоюють вуглець з органічних сполук.

Гетеротрофи діляться на сапрофітів і паразитів.

Сапрофіти (від лат. *saprophyticus*) — ті, що зростають за рахунок мертвих субстратів.

Паразити — ті, що живуть за рахунок органічних сполук людини і тварини. Саме до них належать збудники інфекційних захворювань людини і тварин. Ознака паразитизму може бути абсолютною (облігатною) і відносною (умовна патогенність).

Механізми живлення. Першооснову механізму живлення бактерій становить різниця осмотичного тиску, яка виникає при відмінності концентрацій між живильним середовищем і цитоплазматичним складом бактеріальної клітини. Принципове значення для розуміння механізмів живлення має те, що їх внутрішньоклітинний осмотичний тиск, як мінімум, удвічі нижчий, ніж у клітини тваринного походження.

Відповідно до законів фізичної хімії, при різниці осмотичного тиску рідина рухається в бік більш високої концентрації, а розчинена в ній речовина — у бік меншої концентрації.

Молекула розчиненої речовини може пройти через цитоплазматичну мембрану, якщо на неї діє яка-небудь сила або існують механізми, що забезпечують перенесення цієї молекули через мембрану. Тому розрізняють такі механізми живлення:

1. *Пасивна дифузія* — перенесення поживних речовин у клітину за рахунок різниці концентрацій з обох сторін цитоплазматичної мембрани. Спостерігається здебільшого при надходженні в бактеріальну клітину води. Інші молекули за рахунок пасивної дифузії практично не потрапляють.

2. *Полегишена дифузія* (перенесення «за течією») — проходження більшості розчинених речовин через цитоплазматичну мембрану здійснюється за рахунок їх підхоплення на зовнішній і перенесення до внутрішньої поверхні мембрани молекулами-переносниками, які називаються пермеазами. Вони характеризуються різним ступенем специфічності до речовин.

3. *Активне перенесення* — проти градієнта концентрації, тобто «проти течії», здійснюється зі значною витратою енергії АТФ, що виділяється в процесі метаболізму.

Приклад. *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, що в цілісному вигляді нездатні пройти через цитоплазматичну мембрану. Екзоферменти фрагментують їх до одиничних радикалів, кожний з яких окремо переносять пермеази через цитоплазматичну мембрану усередину клітини, де відбувається ресинтез цієї сполуки.

ФЕРМЕНТИ БАКТЕРІЙ

Ферментні системи бактеріальної клітини умовно класифікують на такі основні групи:

- системи, що забезпечують активний транспорт поживних речовин у клітину з навколишнього середовища,— пермеази;
- системи, що регулюють перетворення енергії в клітині;
- системи, що здійснюють біосинтез амінокислот і нуклеотидів, тобто попередників білків і нуклеїнових кислот;
- системи, що забезпечують власне синтез білків і нуклеїнових кислот;
- системи, що регулюють реплікацію і сегрегацію хромосом, тобто поділ ядерного апарата;
- системи, що регулюють власне клітинний розподіл;
- системи біосинтезу ліпідів, полісахаридів і клітинних мембран.

Узгоджена взаємодія цих систем і складає суть процесів клітинної саморегуляції. Вирішальне значення при цьому мають:

- узгодженість швидкостей реакцій;
- суворе дотримання послідовності їх включення;
- регулювання кількісного і якісного складу ферментів.

Кінцевим результатом регуляції біосинтетичних процесів у клітині є відтворення потомства, а показником збалансованості — швидкість росту бактерій.

За характером контрольованих реакцій бактеріальні ферменти підрозділяються на такі основні групи:

— *гідролази*, що здійснюють гідроліз (естерази, протеази, нуклеази);

— *трансферази*, що забезпечують каталіз шляхом переносу певних радикалів від однієї молекули до іншої;

— *окисні ферменти* (оксидоредуктази), які каталізують процеси окиснення-відновлення (оксидази, пероксидази, каталази);

— *ізомерази* і *рецемази*, що відіграють роль у вуглеводному обміні;

— *ліази*, які забезпечують ферментацію негідролітичним шляхом певних хімічних груп;

— *лігази*, що регулюють біосинтетичні реакції клітини.

Поряд з ферментами обміну патогенні бактерії мають ферменти агресії, що обумовлюють фактори їх вірулентності: гіалуронідазу, коагулазу, колагеназу, нейрамінідазу, дезоксирибонуклеазу.

Залежно від постійності присутності в бактеріальній клітині й обов'язковості участі в її клітинному обміні ферменти підрозділяються:

— *на конститутивні*, які постійно перебувають в клітині незалежно від умов її існування,— це основні ферменти клітинного обміну (ліпази, протеїнази і т. ін.);

— *адаптивні* (індуцибельні) — синтезуються тільки при наявності в середовищі відповідного субстрату.

Залежно від точки прикладення дії бактеріальні ферменти поділяються на екзоферменти і ендоферменти.

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

Ендоферменти містяться всередині клітини, здійснюють пластичну функцію і синтез складних сполук у клітині.

Оскільки ферменти бактерій мають високу специфічність, саме ця властивість широко використовується для ідентифікації мікроорганізмів.

ДИХАННЯ БАКТЕРІЙ

Необхідну для життєдіяльності енергію бактеріальна клітина отримує за рахунок екзотермічних хімічних реакцій окиснення різних хімічних сполук, що містять запаси потенціальної енергії.

Суть процесу дихання бактерій полягає в перебігу біохімічних реакцій, у результаті яких утворюється АТФ, що є універсальним переносником хімічної енергії між взаємно протилежними процесами виділення і споживання енергії.

Таким чином, під терміном «дихання» мають на увазі окиснювання органічних речовин клітини киснем, унаслідок чого утворюється кінцевий продукт — вуглекислий газ.

Одні бактерії для біохімічних реакцій окиснення використовують вільний кисень. Такий тип дихання називається **аеробним**. Мікроорганізми, що здійснюють аеробний тип дихання при наявності в атмосфері не менше 20 % кисню, називаються **облігатними аеробами**.

Інші бактерії одержують енергію в результаті окиснювання, при якому як акцептори H_2 -електронів виступають неорганічні сполуки. Такий процес називається **анаеробним** диханням. Розрізняють два основні типи анаеробного дихання: нітратний і сульфатний.

При нітратному типі джерелом енергії є відновлення нітратів до азоту й аміаку.

Бактерії, що використовують нітратний тип анаеробного дихання, належать до **факультативних анаеробів**. Серед них: кишкова, дизентерійна, черевнотифозна палички, стафілококи, стрептококи і т. ін.

При сульфатному типі внаслідок окиснення сполук утворюється сульфат, що відновлюється до сірководню. Бактерії, що використовують сульфатний тип дихання, належать до **облігатних анаеробів**, нездатних рости в присутності кисню, оскільки при аеробному диханні водневі атоми закономірно зв'язуються з киснем, у результаті чого утворюється надзвичайно токсичний для бактеріальної клітини гідрогену пероксид H_2O_2 , що інактивується двома основними ферментами — каталазою і пероксидазою.

Облігатні анаероби не містять каталазу. Тому при наявності кисню гідрогену пероксид, що утворюється, діє згубно на облігатний анаероб. Серед облігатних анаеробів — збудники правця, газової гангрені, ботулізму.

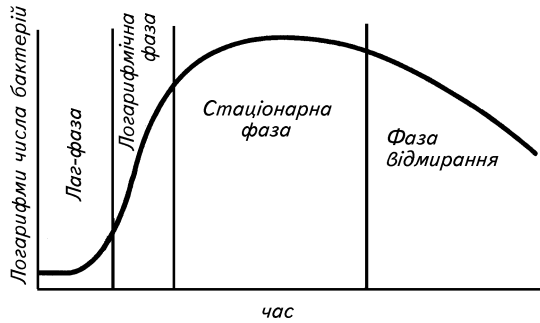
Особливу групу за типом дихання складають **мікроаерофіли**. За необхідністю використання кисню мікроаерофіли відрізняються від облігатних аеробів тим, що кисень їм необхідний у значно меншій кількості. До мікроаерофілів належать актиноміцети, бруцели, лептоспіри.

РІСТ І РОЗМНОЖЕННЯ БАКТЕРІЙ

За визначенням Е. Роуза, «ріст — це координована реплікація (відтворення) усіх структур, органел і компонентів клітини мікроорганізму».

Іншими словами, під ростом бактеріальної клітини слід розуміти збільшення маси її цитоплазми, що відбувається в результаті синтезу клітинного матеріалу в процесі живлення. На рис. 8 наве-

Рис. 8. Фази росту популяції бактерій (за А. А. Воробйовим і співавт., 1994)



дена типова крива росту популяції бактерій, в якій розрізняють чотири стадії: лаг-фазу, експонентну або логарифмічну, стаціонарну фазу і фазу відмирання.

Ляг-фаза (4—5 год) настає після того, як у середовище внесений посівний матеріал. Це період адаптації бактерій до живильного середовища, коли відбувається диференціальна активація екзо- і ендоферментів для наступного здійснення ферментосубстратної реакції. При стабільному вмісті ДНК відзначається різке підвищення бактеріального білка і РНК.

Зазвичай лаг-фаза нетривала, виміряється годинами і залежить від виду бактерій; кратності посіву в це середовище; стану культури; температури, використаної для вирощування; складу живильного середовища.

За відсутності видимих виявів росту в лаг-фазі відбувається збільшення біомаси, у результаті чого розмір бактеріальної клітини збільшується в кілька разів.

Досягши певного розміру, «нагромадивши» потрібну кількість білка, РНК і ДНК, активувавши екзо- і ендоферменти, бактеріальна клітина починає активно ділитися. Розмноження бактерій відбувається шляхом поперечного поділу клітини (див. вкл. III).

З початком ділення настає наступна стадія — **фаза логарифмічного росту** (5—6 год) — це фаза розмноження, здійснювана за допомогою бінарного поділу материнської клітини на дві дочірні. «Ланцюгова» реакція бінарного ділення бактеріальних клітин, що прогресивно прискорюється, призводить до швидкого наростання бактеріальної маси в живильному середовищі, інтенсивної витрати її енергетичного субстрату і нагромадження продуктів бактеріального метаболізму. У результаті середовище стає все більш несприятливим для подальшого росту і розмноження бактерій.

У цей період настає третя, **стаціонарна фаза росту**, під час якої швидкість розмноження залишається стабільною. Залежно від виду культивованих бактерій може тривати досить довго, після чого настає четверта стадія — **фаза відмирання**, яка характеризується

прогресивним відмиранням бактеріальних клітин за логарифмічним типом. Тривалість цієї фази — від 48 год до кількох тижнів.

Характер росту бактерій у рідких живильних середовищах різний:

- дифузійне помутніння живильного середовища ;
- утворення плівки або осаду («придонний ріст»);
- ріст у вигляді «грудочки вати».

Характер росту в рідкому живильному середовищі використовують для диференціації бактерій.

Для культивування бактерій у лабораторних умовах застосовують штучні живильні середовища різного складу.

Звичайні, або прості, живильні середовища (м'ясо-пептонний агар, м'ясо-пептонний бульйон) використовують для культивування багатьох видів бактерій і приготування складних живильних середовищ.

До складних належать елективні і диференційно-діагностичні живильні середовища. Елективні середовища забезпечують розвиток певного виду мікроорганізму, при цьому супутня мікрофлора не виростає або росте дуже повільно. Диференційно-діагностичні середовища використовуються для вивчення біохімічних властивостей мікроорганізмів і дають можливість їх диференціювання за ферментативною активністю.

За консистенцією живильні середовища можуть бути рідкі; напіврідкі (0,3—0,7 % агару); густі (1,5—2 % агару).

Будь-яке живильне середовище має містити необхідні для розмноження легкозасвоювані речовини, мати оптимальну вологість, в'язкість, рН, бути ізотонічною, прозорою, стерильною.

БІОЛОГІЯ ВІРУСІВ

ВЗАЄМОДІЯ ВІРУСІВ ІЗ КЛІТИНАМИ

Вірусні частинки, або віріони, є інертними, статичними формами вірусу. Коли віріони знаходяться поза клітиною, вони не репродукуються. Тепер відомо три типи взаємодії вірусів із клітинами хазяїна.

Продуктивний тип взаємодії закінчується утворенням вірусного потомства.

Абортивний тип не завершується утворенням вірусних частинок, оскільки інфекційний процес переривається і не супроводжується формуванням інфекційного потомства.

Інтегративний тип взаємодії вірусів із клітиною характерний для онкогенних вірусів, нуклеїнова кислота яких здатна вбудовуватися (інтегруватися) у клітинну хромосому, викликаючи трансформацію клітин. Границі між вірусами з автономною реплікацією геномів та інтеграційними вірусами досить умовні, і той самий вірус, залежно від виду клітин, може поводитися або як інфекційний, або як інтеграційний геном. Результатом такої взаємодії вірусу і клітини є зміна спадкоємних властивостей клітини. Цей тип взаємодії вірусу і клітини називають *вірогенією*, подібно до лізогенії при взаємодії фагів з бактеріями. Віруси, здатні викликати вірогенію, належать до групи помірних.

Продуктивний тип взаємодії вірусу і клітини дістав назву репродукції вірусів (від англ. *reproduce* — відтворювати). *Репродукція вірусів* — це утворення за принципом комплементарності і шляхом реплікації копій вірусних нуклеїнових кислот та індукування молекулами останніх біосинтезу вірусних білків з подальшою самоорганізацією цих компонентів у вірусні частинки.

Синтез і реплікацію нуклеїнових кислот вірусів здійснюють ферменти. Використовуючи нуклеотиди клітини, ферменти створюють з них полінуклеотидні ланцюги нових молекул нуклеїнових кислот вірусів. Залежно від типу синтезованих нуклеїнових кислот вони називаються ДНК-полімеразами або РНК-синтетазами. У деяких випадках нуклеїнові кислоти вірусів реплікуються клітин-

ними полімеразами — ферментами, присутніми в клітині до її зараження вірусом, хоча частіше реплікацію вірусних нуклеїнових кислот здійснюють полімерази, що з'являються після зараження клітини вірусом. Такі полімерази називають віруспецифічними, тому що їхній біосинтез закодований у структурі нуклеїнових кислот самих вірусів. І, нарешті, реплікація нуклеїнових кислот деяких вірусів відбувається за рахунок полімераз, які існували перед цим у віріоні. Синтез віруспецифічних полімераз і вірусних структурних білків здійснюється на рибосомах клітини. Вірусні полімерази, наприклад РНК-реплікази, є строго специфічними.

При великій розмаїтості механізмів репродукції вірусів спільним для них є те, що джерелом мономерів для синтезу і реплікації нуклеїнових кислот служать нуклеотиди клітини. Джерелом мономерів для синтезу і побудови білків усіх вірусів є амінокислоти, і синтез білків усіх вірусів незалежно від ультраструктури їх нуклеїнових кислот здійснюється в клітинних рибосомах. Джерелом енергії для біосинтетичних процесів при репродукції вірусів є АТФ, що виробляється в мітохондріях клітини-хазяїна.

Процес репродукції вірусів включає шість етапів: адсорбцію вірусу на клітині; проникнення в клітину; депротейнізацію і вивільнення вірусного генома; синтез вірусних компонентів у клітині-хазяїні; збирання і формування вірусів; вихід зрілих вірусів із клітини.

Адсорбція, тобто прикріплення вірусу до клітини, здійснюється специфічними і неспецифічними механізмами. Неспецифічний — визначається силами електростатичної взаємодії. У цьому процесі беруть участь позитивно заряджені амініні групи вірусного білка і кислі фосфатні групи клітинної поверхні, що мають негативний заряд. Специфічний механізм взаємодії вірусу і клітини обумовлений комплементарними клітинними і вірусними рецепторами. Вірусні рецептори підрозділяють на ліпопротеїнові (в арбовірусів) і мукопротеїнові (у міксовірусів і аденовірусів). Спектр чутливості клітин до вірусів часто визначається наявністю відповідних рецепторів.

Резистентність клітин можна перебороти шляхом руйнування клітинної мембрани, для чого використовують інактивовані вірус Сендай. Специфічні противірусні антитіла й антитіла до нормальних клітин перешкоджають адсорбції вірусів. Процес адсорбції складається з двох періодів — оборотного і необоротного. Період оборотної адсорбції може закінчитися десорбцією вірусу. При тривалому контакті клітин і вірусу настає стадія необоротної адсорбції. Адсорбовані віріони в такий спосіб можуть частково елююватися з поверхні клітин, невелика частина залишається інтактною, а основна маса вірусних частинок проникає в клітину.

Проникнення вірусів у клітину здійснюється шляхом віропексису або піноцитозу. При цьому в місці адсорбції віріона відбувається спочатку інвагінація зовнішньої мембрани клітини й утворення внутрішньоклітинної вакуолі з вірусною частинкою. Через якийсь час вірусна і клітинна мембрани вакуолі лізуються, і вивільняється нуклеокапсид вірусу. Інші віруси, наприклад вірус *Herpes simplex*, проникають у клітину не шляхом віропексису, а розплавлення мембран вірусу і клітини. Після розплавлення вірусний нуклеопротеїд виявляється в цитоплазмі. Більшість вірусів проникають у клітину шляхом віропексису, меншість видів — шляхом сплавлення. У фагів цей процес, тобто вивільнення ДНК і її подальша ін'єкція через оболонку бактеріальної клітини, відбувається безпосередньо на поверхні цієї клітини відразу ж після прикріплення до неї фага.

Депротейнізація, або «роздягання», відбувається поступово в кілька етапів. Процес вивільнення вірусної нуклеїнової кислоти проходить за активної участі самого вірусу, індукуючого утворення в клітині ферментів і активаторів ферментів, необхідних для депротейнізації вірусної нуклеїнової кислоти. У процесі депротейнізації вірусів можуть брати участь ферменти клітинних лізосом. Таким чином, депротейнізація завершується вивільненням вірусного генома.

Як тільки вірусний геном звільняється від білка, вірусна нуклеїнова кислота дезорганізує роботу клітинних систем. Вірус стимулює синтез інгібітору клітинних РНК. Інгібітор являє собою білок — гістон, що, крім того, блокує процес синтезу клітинної ДНК. Другий «ранній» вірусний білок перешкоджає здійсненню функції клітинної і-РНК. Термін «ранні» позначає молекули, синтезовані до реплікації ДНК.

Реалізація генетичної інформації вірусів здійснюється відповідно до процесів транскрипції — синтезу інформаційних РНК, комплементарних до матричних ДНК або РНК; трансляції — синтезу білків на рибосомах клітини за участю і-РНК; реплікації — синтезу молекул нуклеїнової кислоти, гомологічних геному (рис. 9).

Синтез вірусних ДНК у ДНК-утримуючих вірусів здійснюється за допомогою ДНК-полімераз. Завдяки участі цього ферменту з нуклеотидів клітини синтезується і будується друга комплементарна нитка ДНК, у результаті чого утворюються нові дволанцюжкові молекули ДНК. Процес реплікації молекул ДНК продовжується доти, поки в клітині не нагромадиться їх певна кількість, необхідна для потомства вірусної частинки, що проникла в клітину.

Оскільки типи і форми нуклеїнових кислот різноманітні — крім дволанцюжкових ДНК можуть бути РНК, одно- і дволанцюжкові, лінійні та кільцеві молекули — то і механізми їхньої реплікації різні.

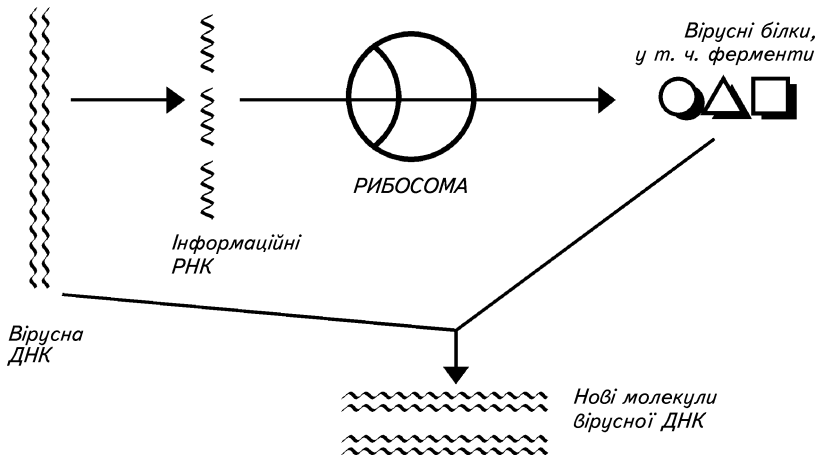


Рис. 9. Схема реплікації дволанцюжкових молекул вірусних ДНК і передачі генетичної інформації в рибосоми

У вірусів, що містять двониткову РНК, синтез вірусних компонентів відбувається подібним чином. «Рання» транскрипція в них здійснюється завдяки віріонному ферменту — РНК-залежній РНК-полімеразі. Віруси з одностаточною РНК за характером синтезу білків поділяються на дві групи: віруси, в яких РНК має інформаційні властивості і направляє синтез специфічних білків (пікорна- і тогавіруси); віруси, в яких РНК не є інформаційною, а служить лише матрицею для синтезу і-РНК (ортоміксо-, параміксо-, рабдовіруси) (рис. 10).

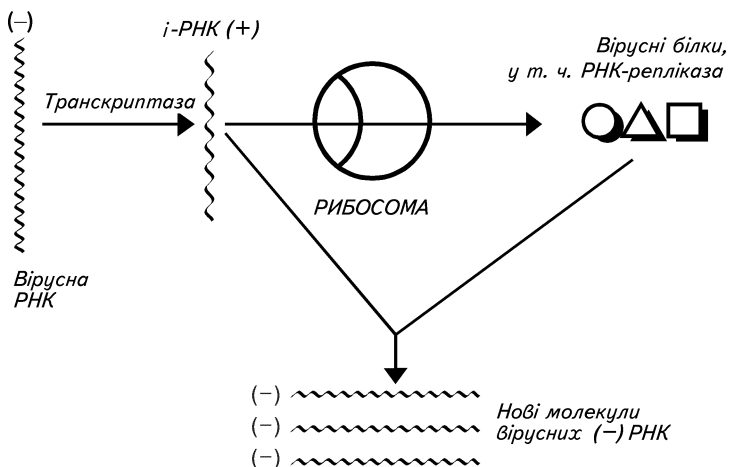


Рис. 10. Схема реплікації вірусних мінус-РНК і передачі генетичної інформації в рибосоми

Особливим способом реплікації відрізняються РНК-вмісні дво-ланцюжкові ретровіруси. Суттєва відмінність полягає в тому, що в них міститься фермент — РНК-залежна ДНК-полімераза, за допомогою якої на матриці віріонної РНК синтезується ДНК-провірус кільцевої форми. Цей провірус вбудовується в клітинну хромосому і транскрибується клітинною РНК-полімеразою точно так само, як і звичайні клітинні гени. РНК, яка утворюється, направляє синтез вірусних білків і одночасно є віріонною РНК. Вірусна нуклеїнова кислота кодує синтез двох класів білків: неструктурних білків — ферментів, які забезпечують процес репродукції вірусів на різних його етапах, і структурних білків, що ввійдуть до складу віріонів потомства. Поряд із синтезом білків у клітині при репродукції вірусів, які містять суперкапсид, наприклад, вірусу грипу, відбувається синтез вуглеводних ланцюгів, що входять до складу глікопротеїдів. Приєднання вуглеводів здійснюється за допомогою клітинних ферментів трансфераз, синтез ліпідів суперкапсиду — клітиною-хазяїном. Вірусний суперкапсид формується при включенні ліпідів із плазматичної мембрани клітини-хазяїна. Синтез вірусних нуклеїнових кислот і вірусоспецифічних білків відбувається майже одночасно і не менше ніж на годину випереджає дозрівання вірусних частинок.

Складання і формування віріонів здійснюється після досягнення критичної концентрації нуклеїнової кислоти і білка як чисто фізико-хімічна реакція агрегації білка з вірусними нуклеїновими кислотами. Так, у параміксовірусів формування віріонів відбувається шляхом самоскладання, зумовленого «пізнаванням» РНК білками. Імовірно, «пізнаючим» білком є білок Р, який найбільш жорстко пов'язаний із РНК у віріонах. Нуклеокапсиди накопичуються в цитоплазмі заражених клітин, причому швидкість утворення внутрішньоклітинних нуклеокапсидів набагато вища від швидкості утворення вірусу. Дозрілі вірусні складнозбудовані частинки формуються при проходженні їх нуклеопротеїдів через цитоплазматичну або ядерну мембрану клітини-хазяїна.

Компоненти цих мембран стають елементами зовнішньої оболонки віріона — суперкапсиди. Заключна стадія репродукції вірусів — вихід знову сформованих віріонів із клітини. У різних груп вірусів цей процес відбувається по-різному. При виході з клітини вірусів, що не мають суперкапсидної оболонки, як правило, клітина гине через вибуховий вихід одночасно великої кількості вірусних частинок. Віруси, що мають суперкапсидну оболонку, виходять із клітини шляхом брунькування. На заключному етапі складання нуклеокапсиди складнозбудованих вірусів фіксуються на клітинній мембрані, модифікованій вірусними білками, і поступово випинають її, у результаті чого утворюється «брунька», що містить нуклеокапсид. Потім «брунька» відокремлюється від клітини,

тобто зовнішня суперкапсидна оболонка цих вірусів формується в процесі їхнього виходу з клітини.

При такому механізмі **виходу віріонів із клітини** остання зберігає певною мірою свої функції. Так, наприклад, процес виходу вірусів грипу може продовжуватися більше 30 год. Герпесвіруси можуть виходити з клітини через цитоплазматичні трубочки, які з'єднують ядерну оболонку із зовнішньою мембраною клітини. Завдяки такому механізму виділення ці віруси передаються від клітини до клітини, не виходячи в зовнішнє середовище. Віріони, що утворилися в процесі репродукції, можуть інфікувати нові клітини і проходити в них новий цикл репродукції.

Інтегративний тип взаємодії характеризується вбудовуванням нуклеїнової кислоти вірусу в хромосому клітини-хазяїна. При цьому вірусний геном функціонує як складова частинка клітинного генома. Інтегративний тип взаємодії присутній у бактеріофагів, онкогенних вірусів, вірусу гепатиту В, вірусів герпесу і вірусу імунодефіциту людини. Зокрема, помірні фаги вступають у симбіоз з частинкою бактерій, при цьому ДНК фага вбудовується в хромосому бактерії. У цьому разі геномом фага називають профаг, що став частинкою хромосоми бактерії і не викликає її лізису.

Симбіоз мікробної клітини з помірним фагом називають лізогенією. Спонтанно або під дією ультрафіолету чи хімічних факторів профаг може з хромосоми переходити в цитоплазму і поводитися як вірулентний фаг, що лізує бактерії.

В онкогенних вірусів і вірусу імунодефіциту людини процес інтеграції є обов'язковим у циклі їх репродукції. У цих вірусів на матриці РНК за допомогою ферменту РНК-залежної ДНК-полімерази синтезується ДНК-копія, що вбудовується в хромосому клітини. ДНК вірусу, що перебуває в складі хромосоми клітини, називається ДНК-провірусом. Клітина зберігає свої функції і при діленні передає ДНК-провірус дочірнім клітинам.

Таким чином, стан вірогенії успадковується. ДНК-провірус несе додаткову генетичну інформацію, тому інтеграція є причиною деяких автоімунних і хронічних захворювань, пухлин. Під дією деяких фізичних і хімічних факторів ДНК-провірус може вирізатися з клітинної хромосоми і переходити в автономний стан, включаючись у цикл репродукції.

КУЛЬТИВУВАННЯ ВІРУСІВ У ЛАБОРАТОРНИХ УМОВАХ

Культивування вірусів здійснюють для лабораторної діагностики вірусних захворювань людини і тварин, виготовлення живих та інактивованих протівірусних вакцин і сироваток, вивчення питань патогенезу й імунітету.

Культивування вірусів в організмі природно сприйнятливих тварин проводять у тому разі, якщо дослідник зацікавлений зберегти у вірусі вихідну патогенність і антигенні властивості.

Культивування вірусів в організмі лабораторних тварин обмежене через несприйнятливості тварин до багатьох вірусів людини.

Одним з найбільш доступних і зручних методів для виділення і культивування вірусів є використання курячих ембріонів. У курячих ембріонах здатні розмножуватися віруси з різним тропізмом, оскільки вони містять чотири субстрати для вірусу — амніон, алантоїс, хоріоалантоїсну мембрану і жовтковий мішок.

Індикацію вірусів у курячих ембріонах здійснюють за характером ураження тіла й оболонки ембріона, а в гемаглютинувальних вірусів — у реакції гемаглютинації (склеювання еритроцитів).

Віруси — це абсолютні внутрішньоклітинні паразити, що не здатні розмножуватися в жодному з безклітинних живильних середовищ. У 1949 році Джон Ендерс, Томас Уеллер і Фредерік Роббінс повідомили про те, що вірус поліомієліту може розмножуватися і викликати характерні зміни в культурах не з нервової тканини. Завдяки цьому відкриттю стало можливим вирощування вірусів у клітинних культурах, а також удалося виділити й описати безліч раніше невідомих вірусів. Відкриття аденовірусів, ехо- і риновірусів, розробка вакцин проти поліомієліту, кору і краснухи безпосередньо пов'язані з використанням культур клітин.

Для культивування різних вірусів використовують первинні, диплоїдні і перещеплювані клітинні лінії.

Первинні культури клітин одержують зі здрібнених тваринних тканин, обробляючи їх протеолітичними ферментами. Після відмивання і підрахунку клітин суспензію розводять живильним середовищем і дають можливість клітинам прикріпитися до плоскої поверхні скляного або пластмасового посуду. Клітини швидко прикріплюються до поверхні і при оптимальних умовах діляться приблизно один раз у день. Первинні або первиннотрипсинізовані культури клітин здійснюють не більше п'яти-десяти поділів. Для лабораторних досліджень і виробництва вакцин їх отримують з ембріональних тканин людини (нирок, амніону), мавп, мишей, курячих ембріонів.

Диплоїдні клітинні культури — це клітини фібробластів, отримані з ембріонів людини. Вони можуть здійснювати до 100 ділень, зберігаючи при цьому свій вихідний диплоїдний набір хромосом.

Перещеплювані клітинні лінії — це клітини одного типу, здатні розмножуватися *in vitro* надзвичайно довго, їх одержують із трансформованих клітин. Часто вони втрачають подібність з тими клітинами, від яких народилися, зазнаючи упродовж тривалого культивування послідовні мутації. Перещеплювані клітинні лінії Нер-1, Нер-2, Нелі і КВ беруть початок від карцином людини. Ці лінії,

а також лінії, що походять від клітин тканин мишей (L929), хом'ячків (ВНК-21), широко використовуються в експериментальній вірусології.

Про розмноження вірусів у культурі клітин можна судити за цитопатичним ефектом — ЦПЕ (див. вкл. IV); утворенням в клітинах вірусних уключень; бляшками у клітинному моношарі; за явищем гемадсорбції; зміною кольору індикатора живильного середовища для клітин.

ЗБЕРІГАННЯ ВІРУСІВ І ВІРУСОВМІСНОГО МАТЕРІАЛУ

Віруси можна зберігати при плюсових температурах, у замороженому і ліофілізованому стані.

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

Неочищені суспензії вірусів зберігають у холодильнику при температурі від -40 до -70 °С. Чим нижча температура зберігання, тим краще зберігаються віруси та вірусовмісні матеріали.

Тепер найбільш досконалим способом зберігання вірусів є заморожування (кріоконсервування) при температурі від -165 °С (у парах рідкого азоту) до -196 °С (у рідкому азоті). При такій температурі деякі віруси зберігають ультраструктуру і біологічні властивості упродовж 3—5 років. Тому метод кріоконсервування широко використовується для створення кріобанків вірусів.

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

ГЕНЕТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ

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

У 1906—1907 роках А. Нейссер і Р. Манссіні описали появу «дочірніх» колоній кишкової палички, на відміну від материнської, що не ферментували лактозу. Нині центральне місце в генетиці мікроорганізмів, як і раніше, займає інтенсивне вивчення кишкової палички (*Escherichia coli*) і її численних вірусів-паразитів. Новим напрямом у генетиці мікроорганізмів є гена інженерія, за допомогою якої можна деякою мірою керувати спадковістю мікроорганізмів.

Явище спадковості пов'язане зі специфікою молекул ДНК, які програмують процеси індивідуального розвитку особин бактерій. У вищих рослинних і тваринних організмів уся генетична інформація закладена в ядрі, що містить повний набір хромосом. Аналог ядра в бактерій репрезентований нуклеоїдом, який має одну складену або розгорнуту молекулу ДНК. Генетичний матеріал бактерій поданий ДНК, у молекулах якої закодована інформація про структуру клітинних білків. Двониткова молекула ДНК-хромосоми бактерії кишкової палички складається з $1,7 \cdot 10^7$ нуклеотидних пар. Її молекулярна маса складає 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 особи. На відміну від рослин і тварин бактерії переважно є гаплоїдними — містять одинарний набір генів і поєднують функції гамети й особини. Синтез кожного ферменту, або більш точно поліпептидного ланцюга контролюється окремим геном генома. Якщо в геномі бактерії відсутній ген цього ферменту, то цей фермент не може бути синтезований. ДНК — це довгий полімер-полінуклеотид. Кожний 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 складає 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 вияву генотипу. Процес синтезу білка, закодований у молекулах ДНК, здійснюється в кілька етапів і вимагає участі трьох типів РНК: інформаційної (матричної) — і-РНК; транспортної — т-РНК; рибосомальної — р-РНК. Інформаційна РНК утворюється за допомогою специфічного ферменту РНК-полімерази на матриці молекули ДНК. При цьому генетична інформація, зумовлена типом послідовності чергування нуклеотидів, копіюється в молекулі і-РНК. Цей етап передачі інформації називається *транскрипцією*.

Інформаційна РНК направляється до рибосом, які перебувають в цитоплазмі. У всіх живих організмів рибосоми є рибонуклеопротеїдами, що містять 63 % РНК і 37 % білка. Краще від інших рибосоми вивчені в кишковій паличці. Метаболічно активні рибосоми *E. coli* мають константу седиментації 70 S. У середовищі, що містить двовалентні іони, вони взаємо-зворотно дисоціюють на складові 50 S і 30 S субодиниць. Рибосоми бактерій вміщують три типи власної рибосомальної РНК: 5 S; 16 S; 26 S. Крім РНК, субодиниць рибосоми 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 в певних умовах зовнішнього середовища. Відмінності в умовах середовища накладають свій відбиток на розвиток особин бактерій. Тому розвиток бактерій слід розглядати як результат дії двох найважливіших чинників — дії генотипу; впливу на особину факторів середовища. Під дією фізичних, хімічних та біологічних впливів деякі мікроорганізми можуть змінювати свої морфологічні ознаки, набуваючи форми великих куль, стовщених ниток, колбоподібних утворень, розгалужень і т. д. 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 чинників. Будь-яка зміна морфологічних ознак, як правило, супроводжується зміною і фізичними властивостями. Наприклад, при висіванні на густе живильне 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 торкається і їх потреби в метаболітах. Під впливом антибіотиків, хімічних речовин, ультрафіолетового опромінення в деяких мікробів з'являється потреба у вітамінах, амінокислотах, факторах росту, чого не потребували вихідні штами. Таким чином, на відміну від вихідних прототрофів ці мікроорганізми перетворюються в ауксотрофів.

Під дією деяких речовин можуть змінюватися ферментативні властивості бактерій. Індукцію біосинтезу ферменту β -галактозидази в *E. coli* можна відтворити культивуванням цієї бактерії в присутності лактози.

Дуже важливим моментом є те, що під впливом різних факторів змінюється ступінь патогенності в хвороботворних мікробів.

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

У 1885 році Луї Пастер змінив властивості збудника сказу шляхом проведення 133 послідовних пасажів через мозок кроликів. При підшкірному введенні вірус виявився нешкідливим і в той же час спроможним запобігти виникненню захворювання в людей, укушених сказаними тваринами.

Ослаблений штам мікобактерій туберкульозу бичачого виду був отриманий у Франції 1919 року Альбером Кальметтом, Камілем Гереном шляхом тривалого пасерування в картопляному середовищі з жовцю і гліцерином при температурі 38 °C упродовж 13 років через кожні 14 днів. Отриманий штам був названий вакциною БЦЖ (BCG — від франц. *Bacille Calmette — Guerin*), яку використовують для щеплень проти туберкульозу.

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

У процесі зниження ступеня патогенності мікроорганізмів — атенуації відбуваються спадкоємні генотипові зміни хімічного складу бактерій. У мікобактерій туберкульозу зменшується вміст ліпідів,

у збудника чуми — білка, у туляремійних бактерій і бруцел — зниження спроможності ліпідів до комплексотворення.

При дії пеніциліну, хімічних речовин або імунних сироваток на стафілококи, мікобактерії туберкульозу і багато інших бактерій виникають L-форми бактерій, в яких порушується синтез клітинної стінки. Мікробна клітина перетворюється у велику кулю з вакуолями, гранулами, зернистістю.

МУТАЦІЇ

При безповоротній утраті певних ланок біосинтезу клітинної стінки бактерії здатні перещеплюватися в L-формі незалежно від наявності в середовищі пеніциліну та інших трансформуючих агентів. У цьому випадку спостерігається спадкоємна генотипна мінливість, пов'язана з мутаціями — **мутаційна мінливість**. Мутації, що ведуть до зміни генотипу, завжди спадково закріплені. Розрізняють *нуклеоїдні* мутації, що відбуваються в нуклеоїді, і *цитоплазматичні* мутації — у ДНК цитоплазми. Мутації можуть супроводжуватися зміною послідовності нуклеотидів ДНК, випаданням (делеція) або додаванням (дуплікація) однієї основи або їх невеликої групи.

За походженням бактеріальні мутації поділяються на спонтанні, що утворюються під впливом зовнішніх чинників без втручання експериментатора, та індуковані, які виникають унаслідок обробки мікробної популяції мутагенними факторами.

За механізмом дії на геном мікробної клітини мутації класифікують:

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

— великі або множинні, при яких в основному спостерігається летальний кінець;

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

ГЕНЕТИЧНІ РЕКОМБІНАЦІЇ

Серед мікроорганізмів 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, що взаємодіє з цільною хромосоною реципієнта, у результаті чого відбувається перерозподіл — рекомбінація генетичного матеріалу з утворенням рекомбінанта, який 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* — плідність). Фертильність визначається за спроможністю бактерій адсорбувати специфічні донорські фаги на поверхневих пілях, синтез яких детермінується F-плазмідною, або на специфічних ділянках поверхні клітини-донора при відсутності таких пілей у деяких видів бактерій. Рекомбінація може відбутися за наявності в реципієнта рекомбінаційних генів, а також при відсутності чинників обмеження експресії чужорідної ДНК.

ТРАНСФОРМАЦІЯ

Трансформація — передача генетичної інформації введенням 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 в реципієнта виникає стан компетентності, який полягає в 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. Фрагменти, що проникли, розщеплюються на комплементарні нитки, з яких одна включається в хромосому реципієнта. Трансформувальна активність ДНК дуже висока. Досить 10—15 хв її контакту з досліджуваною культурою, щоб викликати початок мінливості, яка завершується через 2 год. При трансформації від донора до реципієнта можуть передаватися гени, що визначають резистентність до антибіотиків, фаголізабельність та інші властивості мікроорганізмів. При суттєвих розбіжностях у ступені гомології нуклеотидного складу ДНК-компонентів донора і реципієнта частота одержання трансформантів обмежена. Проте міжвидова трансформація отримана в бактерій родів *Neisseria*, *Bacillus*, *Streptococcus*.

ТРАНСДУКЦІЯ

Трансдукція — перенесення генетичної інформації від донора реципієнту за допомогою помірних бактеріофагів, які на відміну від вірулентних не завжди викликають лізис бактеріальної клітини.

В явищі трансдукції беруть участь бактерія-донор, трансдукуючий фаг і бактерія-реципієнт. Помірні бактеріофаги можуть знаходитися в цитоплазмі бактерії в автономному стані або включаються в структуру ДНК у вигляді профага. В інтегрованому стані геном помірного 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 з місцем включення до неї профага. При інфікуванні нових бактерій помірні фаги, що несуть хромосомні гени, виконують функції переносника генетичного матеріалу. Розрізняють три види трансдукції: загальну, або неспецифічну, специфічну й абортивну.

При *загальній* трансдукції може бути передана будь-яка ділянка хромосоми бактерій або кілька ділянок, що визначають цілу низку наслідуваних ознак. *Специфічна* трансдукція здійснюється групою фагів, здатних трансдукувати гени, розміщені поруч з місцем включення генома фага в нуклеоїд бактерій при її лізогенізації. Деякі помірні фаги сальмонел і шигел здійснюють лізогенну або фагову конверсію антигенів одночасно з лізогенізацією клітини-реципієнта. При конверсії разом з фагом передається фрагмент хромосоми, який контролює синтез соматичного антигену, що змінює антигенну структуру реципієнта.

Важливе значення має фагова конверсія в дифтерійних бактерій. Один з помірних фагів *Corynebacterium diphtheriae* одночасно з лізогенізацією надає 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 нуклеоїда не включається в нуклеоїд реципієнта; він знаходиться в цитоплазмі і при діленні передається тільки одній клітині, друга дочірня клітина отримує генетичний апарат реципієнта.

Значне поширення лізогенності в стафілококів і ентеробактерій дозволяє припустити значний вплив трансдукції на формування атипичних бактерій, що веде до ускладнення епідеміологічного аналізу. Наочно це виявляється в антигенній конверсії, яка спричиняє зміну антигенної структури близькоспоріднених бактерій, в яких основу диференціальної діагностики складає серологічна характеристика.

КОН'ЮГАЦІЯ

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⁻×F⁻ — безплідністю. Діаметр каналу пілей у *E. coli* досягає 2,5 нм, це дозволяє проходити через нього нитці ДНК донора при контакті з клітиною реципієнта.

Позахромосомні елементи, за участю яких відбуваються процеси кон'югації, називаються кон'югативними плазмідами. *Кон'югативна плазміда* — це позахромосомна генетична структура бактерій, яка являє собою замкнуте кільце двониткової ДНК, що знаходиться в цитоплазмі в автономному стані і орієнтується 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 порівняно з бактеріями, що не мають плазмід.

До кон'югативних плазмід належать фактор фертильності, а також плазміди, які контролюють резистентність бактерій одночасно до кількох лікарських речовин (R-плазміди); плазмиду Ent, що регулює синтез ентеротоксину в патогенних ешерихій; плазмиду Hly — забезпечує синтез гемолізинів; плазміди, які 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, плазміди можуть бути виведені з клітини шляхом її обробки акридиновими барвниками і деякими іншими речовинами. Особливість кон'югативних плазмід — наявність у їх структурі генетичного елемента трансмісивності — фактора передачі — tra, що забезпечує передачу генетичної інформації. Плазміди, які не мають такої частинки і відповідно нездатні до самопередачі, називаються *некон'югативними*. До них належать туберкулоцини, пестицини, вібріоцини — тобто деякі чинники синтезу антагоністичних субстанцій.

Останнім часом вивчається роль плазмід у формуванні умовно-патогенних бактерій, оскільки умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми розрізняються ступенем стабільності генетичних чин-

ників, що контролюють інвазивність і продукцію ендо- і екзотоксинів. Патогенний ефект у лізогенних сальмонел може підсилюватися порівняно з нелізогенними бактеріями за рахунок вивільнення ендотоксину при їх лізисі в результаті спонтанної або індукованої активації профагів. Плазміда Ent надає бактерії-хазяїну спроможність продукувати ентеротоксини. Особливості поліплазмідних систем умовно-патогенних бактерій необхідно враховувати при лабораторній діагностиці гострих ентеритів, токсикозів, колібактеріозів за відсутності облігатно-патогенних збудників захворювання.

Плазміди — зручна модель для генної інженерії, широко використовуються для одержання рекомбінантних штамів. Крім того, завдяки можливості кон'югаційної передачі плазмід не тільки всередині виду, але і між видами і родами плазміди відіграють важливу роль в еволюції бактерій.

УЧЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЮ

Між мікробом і макроорганізмом існує кілька форм симбіотичних відносин (від лат. *symbios* — співжиття): мутуалізм — взаємовигідні відносини двох організмів; коменсалізм — обидва організми, не приносячи користі, не заподіюють і шкоди один одному; паразитизм — один з партнерів по симбіозу шкідливо діє на іншого. Паразитизм надто поширений у природі. Мікроби-паразити виникали в міру появи рослинного, а потім тваринного світу й у процесі еволюції пристосовувались до існування в одному або обмеженій кількості видів вищих організмів. Явище паразитизму становить інтерес для медичної мікробіології, оскільки на ґрунті цієї форми взаємин між мікробом і макроорганізмом з'явилися інфекційні хвороби.

Інфекція (від лат. *infectio* — заражати) — процес складної активної взаємодії макроорганізму з мікроорганізмом, що проник в його тканини й органи.

Інфекційний процес — сукупність фізіологічних захисних і патологічних процесів, які розвиваються в організмі в результаті проникнення в нього хвороботворного (патогенного) мікроба.

Інфекційна хвороба — крайній ступінь прояву інфекційного процесу, що супроводжується рядом характерних симптомів. Клінічна картина сказу відрізняється від захворювання дизентерією, черевного тифу — від висипного тифу.

Для виникнення інфекційного процесу, захворювання необхідна взаємодія трьох чинників (рис. 11): патогенний мікроорганізм; сприйнятливий макроорганізм; умови навколишнього середовища, у тому числі й соціальні.

МІКРООРГАНІЗМ І ІНФЕКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС

Роль мікроорганізму у виникненні інфекційного процесу вперше була визначена 1840 року Яковом Генле і пізніше уточнена Робертом Кохом у його триаді, відповідно до якої:



Рис. 11. Схема взаємодії чинників, що беруть участь в інфекційному процесі

- збудник будь-якого захворювання може бути виявлений тільки у хворих;
- з організму хворого його потрібно виділити лише в чистій культурі;
- виділена культура збудника має викликати захворювання в сприйнятливих лабораторних тварин.

У свій час тріада Генле — Коха відіграла позитивну роль, оскільки в ній були сформульовані умови, яким має відповідати мікроб — збудник інфекційного захворювання.

Нині тріада багато в чому втратила своє значення. Тепер не викликає сумніву можливість виявлення збудника не тільки у хворих із клінічно вираженою формою захворювання, але й у практично здорових осіб — бактеріоносіїв. Добре відомо, що в деяких захворюваннях, викликаних рикетсіями, вірусами, виділити збудника в чистій культурі не завжди вдається, тому що він не росте в штучних живильних середовищах. І, нарешті, дуже велика кількість патогенних мікробів не може викликати в експериментальних тварин типової клінічної картини захворювання у зв'язку з тим, що до багатьох з них у тварин характерна 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 обумовленою ознакою.

Патогенний мікроб має специфічність, тобто кожний 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 опірності людини або тварини можуть ставати паразитами. До них належать: *E. coli*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* і т. 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, що викликає загибель 95 % заражених сприйнятливих лабораторних тварин певного виду і стандартної маси;
- LD_{50} — мінімальна доза мікроорганізмів, що викликає загибель 50 % експериментальних тварин.

Вірулентність не є постійною ознакою і зазнає змін. Підвищенню вірулентності сприяє вплив на мікроорганізм сприятливих чинників. Потрапляння мікроба в середовище, несприятливе для його розвитку, нерідко призводить до зниження вірулентності. Штучне зниження вірулентності шляхом культивування мікробів у невідповідних середовищах, пасажів через несприйнятливий організм, унесення в живильні середовища антибіотиків, різних хімічних речовин, дії підвищеної або зниженої температури і так далі застосовується для одержання атенуйованих (ослаблених) вакцин. Таким чином, вірулентність — це досить пластична властивість, схильна до мінливості як у природних, так і в експериментальних умовах.

Матеріальну основу вірулентності складають: капсула, токсини, ферменти вірулентності.

Капсула захищає патогенний мікроб від дії фагоцитів і антитіл при потрапленні в макроорганізм.

Токсини — мікробні отрути. Розрізняють екзотоксини і ендотоксини, що відрізняються цілим рядом властивостей.

Екзотоксини легко дифундують у навколишнє середовище з клітини в процесі її життєдіяльності. За хімічною природою є білками, термолабільні, дуже отруйні, мають специфічність дії, тобто уражають окремі органи і системи (правцевий токсин — рухові нейрони спинного мозку, дифтерійний — серцевий м'яз і надниркові залози), викликають утворення в організмі антитіл — антитоксинів. Від дії формаліну і температури 39—40 °С втрачають отруйність. Екзотоксини, які 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 зв'язані з бактеріальною клітиною і надходять у зовнішнє середовище тільки після її загибелі і руйнування. Мають ліпополісахаридну природу, термостабільні, менш отруйні. Потрапивши в організм, викликають явища загальної інтоксикації, а як відповідну реакцію — утворення антибактеріальних анти-

тіл. Під дією формаліну знешкоджуються частково. Більшість патогенних бактерій містить ендотоксин (збудник черевного тифу, паратифів, дизентерії, коклюшу і т. ін.).

Ферменти вірулентності сприяють проникненню (інвазивність) і поширенню (інфекційність) мікробів в організмі. До них належать: гіалуронідаза, що розщеплює гіалуронову кислоту (мукополісахарид) сполучної тканини; фібринолізин, лізуючий фібрин кров'яного згустку; коагулаза, яка згортає плазму крові; лецитиназа, що руйнує оболонку клітин крові і різних органів; гемолізину, які розчиняють еритроцити і лейкоцитидини, що руйнують лейкоцити. Деякі патогенні мікроби (збудник чуми, сибірки) продукують агресини — речовини, які нейтралізують антитіла; антифагіни, що перешкоджають фагоцитозу.

Вірулентним мікробам притаманна також адгезія і колонізація.

Адгезія — здатність адсорбуватися на певних, чутливих до цього збудника захворювання клітинах організму хазяїна. Обумовлено, з одного боку, поверхневими структурами мікробної клітини (пілі), з іншого боку — наявністю рецепторів клітини макроорганізму, спроможних з'єднуватися з мікробною клітиною.

Колонізація — здатність мікробів розмножуватися або на поверхні клітини макроорганізму, до якої вони прикріпилися (холерних вібріонів на ентероцитах), або усередині клітин, куди проникають мікроби (дизентерійна паличка 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, в яких мікроб-паразит знаходить оптимальні умови існування. Людина найбільш сприйнятлива до тих захворювань, якими хворіють лише люди (сифіліс, дифтерія і т. ін.) і несприйнятлива до захворювань, що уражають тварин (чумка 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 поверхню рани; віруси грипу, кору — через слизові оболонки верхніх дихальних шляхів і т. д. Виникненню і розвитку інфекційного процесу сприяють недоїдання, переохолодження, пе-

ревтома, хронічне отруєння алкоголем, авітамінози. Усе це веде до ослаблення організму, зниження його захисних сил. Одним з важких наслідків голодування є те, що при нестачі білків зменшується вироблення організмом захисних речовин (антитіл), активність фагоцитів.

Велику роль у сприйнятливості організму до інфекції відіграє гіповітаміноз. Нестача вітаміну А знижує бар'єрну функцію шкіри, сприяє виникненню гнійно-запальних процесів на шкірі. Гіповітаміноз В і С підвищує сприйнятливість до туберкульозу, дифтерії, стрептококових, стафілококових уражень.

Захворювання нервової та ендокринної систем сприяють виникненню і більш важкому перебігу інфекційних хвороб (гнійно-запальні процеси при діабеті).

На сприйнятливості до інфекції як відомо впливає вік і стать. До багатьох захворювань діти більш сприйнятливі, ніж дорослі (кір, скарлатина, паротит). У людей літнього віку захворювання перебігає тяжче.

Певні фізіологічні стани жіночого організму при несприятливих умовах можуть понизити опірність до інфекції.

НАВКОЛИШНЄ СЕРЕДОВИЩЕ ТА ІНФЕКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС

До чинників навколишнього середовища слід зарахувати кліматичні умови. Охолодження або перегрівання знижує стійкість організму до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. В осінньо-зимовий сезон підвищується захворюваність грипом та іншими респіраторними захворюваннями. На півночі відмічена більш висока захворюваність скарлатиною, ніж на півдні.

В умовах жаркого клімату частіше реєструються кишкові захворювання, зокрема, амебна дизентерія.

Розвитку інфекційних хвороб сприяє іонізуюча радіація в підвищених дозах, тривала й інтенсивна дія сонячного світла.

Немаловажну роль у виникненні і поширенні інфекцій відіграють погані санітарно-гігієнічні умови праці і побуту людей, невпорядкованість населених пунктів, недостатнє водопостачання і низька якість питної води, відсутність ветеринарного нагляду тощо.

ПЕРЕБІГ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Інфекційний процес, який виник після проникнення в організм патогенного мікроба, складається з кількох періодів, що послідовно перебігають один за одним.

1. Інкубаційний період (час від моменту проникнення мікроба до появи перших ознак захворювання). При різних захворюваннях інкубаційний період триває від кількох годин (грип, чума) до кількох днів (скарлатина, дифтерія), місяців (туберкульоз) і навіть років (лепра).

2. Продромальний період — поява перших ознак захворювання (нездужання, слабкість, підвищення температури, іноді нудота і блювання).

3. Клінічний період — розпал хвороби з розвитком симптоматики, характерної для певного захворювання.

4. Період видужання або летальний кінець. Іноді інфекція переходить у хронічну форму або бактеріоносійство.

За низкою ознак інфекційні захворювання відрізняються від інших хвороб: наявністю збудника; заразливістю; інкубаційним періодом; неповторюваністю (у тому разі, якщо після перенесеного захворювання залишається імунітет).

Потрапивши в сприйнятливий організм, патогенні мікроби можуть поширюватися різними шляхами. У зв'язку з цим розрізняють:

- бактеріемію — збудник з місця локалізації надходить у кров і розноситься по всьому організмові, але мікроби в крові не розмножуються (черевний тиф);
- септицемію — збудник із крові надходить у внутрішні органи;
- септикопемію — мікроби з крові потрапляють у внутрішні органи, де утворюють гнійні осередки;
- токсинемію — проникнення в кров мікробних токсинів;
- вірусемію — вірус у крові.

ФОРМИ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Проста, або моноінфекція, — в організм проник один вид збудника;

— **змішана інфекція** — в організмі знаходяться одночасно дватри збудники (наприклад, грип і кір, газова гангрена і стафілококова інфекція). Результат змішаних інфекцій часто буває несприятливим;

— **реінфекція** — повторне потрапляння у видужалий організм тих же мікробів, що викликали первинну інфекцію. Це свідчить про відсутність імунітету до таких інфекцій (сифіліс, гонорея);

— **суперінфекція** — на основне захворювання нашаровується нове зараження цими ж мікробами (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) долучається інфекція, викликана іншим збудником (наприклад, стафілококом або стрептококом).

Існують **типові** форми інфекційного захворювання, коли клінічна картина характерна для цієї хвороби, і **атипові**, або **амбулаторні, стерті**, при яких ряд ознак відсутній або виражений слабо.

Безсимптомна форма інфекції — відсутні зовнішні прояви ознак захворювання.

Латентні (дрімаючі) інфекції — збудник захворювання тривалий час знаходиться в організмі, не виявляючи себе. При ослабленні захисних сил організму латентна інфекція може переходити в типове захворювання.

Різновидом латентної інфекції є **персистенція** — тривале зберігання в організмі деяких вірусів, бактерій, найпростіших, які можуть бути причиною найтяжчих поствакцинальних ускладнень, захворювань нервової системи.

Бактеріоносійство — одна з форм інфекції, що перебігає без ознак хвороби і виникає після перенесеної інфекції або в здорової особи. Носійство буває гостре, коли збудник зберігається в організмі упродовж трьох місяців, і хронічне — більше трьох місяців і навіть усе життя (наприклад, після перенесеного черевного тифу).

Залежно від тривалості перебігу інфекції поділяють:

- на гострі — кілька днів (грип, чума);
- затяжні — півтора-два місяці (туляремія);
- хронічні — роки (туберкульоз, СНІД).

ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС

З ученням про інфекцію тісно пов'язана наука епідеміологія. Вона займається вивченням причин і закономірностей розвитку і поширення інфекційних захворювань. Ті інфекції, що протягом короткого періоду часу вражають значну кількість людей, охоплюючи великі території, називаються **епідеміями**. Якщо інфекційне захворювання охоплює цілі країни, материки, континенти, говорять про **пандемію** (раніш — віспа, чума, зараз — грип). Існують також **ендемії** і **природно-осередкові інфекції**, коли інфекційні захворювання виникають і повторюються регулярно в одній і тій же місцевості. Це пов'язано з природними умовами цієї місцевості. В окрему групу виділено особливо небезпечні, карантинні (конвенційні) інфекції (чуму, холеру).

Виникнення і поширення інфекційних захворювань залежать від сукупності і взаємодії трьох чинників (трьох ланок епідемічного ланцюга): джерела інфекції, механізмів передачі та сприйнятливого організму.

Усі інфекційні захворювання поділяють:

- на *антропонозні* (інфекція вражає тільки організм людини) — черевний тиф, дизентерія, коклюш, дифтерія, сифіліс, скарлатина, холера;
- *зоонозні* (хвороби тварин, що передаються людині) — чума, сап, бруцельоз, сказ, туляремія, сибірка, орнітоз.

Зоонози також класифікують з урахуванням назви їх хазяїнів-резервуарів:

- строгі зоонози — захворювання, властиві тільки тваринам (чума великої рогатої худоби і свиней, чумка собак);
- зооантропонози — захворювання, передані хворими тваринами людині (сказ, чума, туляремія);
- антропозоонози — захворювання, передані хворою людиною тваринам.

Однак ці терміни часто вживаються як рівнозначні.

Як впливає з поданого вище, можна відзначити, що в природі існує два джерела інфекції:

- хвора людина або бактеріоносій (людина, що перехворіла або не хворіла, але виділяє зі свого організму патогенні мікроби);
- хворі тварини або здорові носії (велика рогата худоба, гризуни, дикі і домашні тварини, птахи).

Від хворих до здорових збудники можуть передаватися різними шляхами і способами. Існує кілька механізмів передачі:

- фекально-оральний (аліментарний) — їжа, вода, мухи, брудні руки (холера, дизентерія, гепатит А);
- повітряно-краплинний (коклюш, грип, кір);
- повітряно-пиловий (туберкульоз, туляремія);
- трансмісивний — передача через кровососних комах (блохи, комарі, москіти, воші) — чума, малярія, поворотний і висипний тиф;
- контактний — прямий (рукоштовання, статевий контакт, обробка тушок тварин) і непрямий (через предмети побуту);
- вертикальний — від матері до плоду при внутрішньоутробному розвитку (СНІД, сифіліс).

Останнім часом виділений так званий артифіціальний механізм передачі інфекції (від лат. *artificial* — штучний) — створений штучно медициною, пов'язаний з парентеральними діагностичними та лікувальними процедурами.

У боротьбі з інфекційними захворюваннями першочергове значення мають загальні заходи, до яких належать: санітарний благоустрій населених пунктів, охорона джерел водопостачання, санітарно-харчовий нагляд, рання діагностика, швидка ізоляція і госпіталізація хворих, обстеження оточуючих осіб на бацилоношення.

Велике значення має 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.

КЛАСИФІКАЦІЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Систематизація накопичених наукових даних про природу інфекційних хвороб подана у вигляді класифікації, тобто їх розподіл за окремими групами, у межах яких подібні між собою хвороби об'єднані якоюсь спільною і в той же час відмінною для них ознакою від інших інфекційних хвороб.

Як база однієї з класифікацій закладений етіологічний фактор, на підставі якого розрізняють інфекції:

- бактеріальні;
- спірохетозні;
- протозойні;
- вірусні;
- хламідійні;
- інфекції, етіологія яких невідома;
- захворювання, викликані гельмінтами.

Л. В. Громашевський відкрив закономірний зв'язок між специфічною локалізацією збудника в організмі зараженого і механізмом його передачі від джерела збудника інфекції до сприйнятливо організму. Відповідно до його класифікації, інфекції людини, які найчастіше зустрічаються, поділені на чотири групи:

1. Кишкові інфекції з фекально-оральним механізмом передачі збудника.

2. Інфекції дихальних шляхів із краплинним механізмом передачі.

3. Кров'яні інфекції з трансмісивним механізмом передачі.

4. Інфекції зовнішніх покривів, при яких збудник найчастіше передається за допомогою контакту.

УЧЕННЯ ПРО ІМУНІТЕТ

Під терміном «імунітет» (від лат. *immunitas* — звільнення, рятування від чого-небудь) розуміють несприйнятливість організму до дії інфекційних і неінфекційних чинників, що мають генетичну чужорідність. Імунітет — це еволюційно сформована складна система відповідних реакцій організму, в основу яких закладений універсальний біологічний принцип «заборони реакції на своє». Саме тому імунні реакції формуються на чинники, що мають генетичну чужорідність.

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 чинників досягається трьома основними механізмами, що складають самостійні види імунітету:

- неспецифічна резистентність;
- уроджений (видовий, або спадкоємний) імунітет;
- придбаний імунітет.

НЕСПЕЦИФІЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ І ВИДОВИЙ ІМУНІТЕТ

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, у той час як уроджений і набутий імунітет — додаткові чинники, що компенсують недостатність факторів неспецифічної резистентності стосовно певних патогенів.

Відмінною рисою неспецифічної резистентності є те, що вона здійснюється без включення специфічних імунологічних механізмів і не супроводжується спеціальною перебудовою імунної системи.

ОСНОВНІ КОМПОНЕНТИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Шкіра — механічний бар'єр для проникнення мікроорганізмів, продукти секреторної функції розташованих у ній залоз (потових і сальних), що мають бактерицидні властивості — оцтова та інші жирні кислоти, молочна кислота, певні ферменти.

Слизові оболонки — механічний бар'єр, бактерицидна дія секретів, лізоцим, кисла реакція, імуноглобулін А, інтерферон.

Шлунково-кишковий тракт (травна система) — шлунковий сік, бактерицидна здатність якого пов'язана із соляною кислотою, пристінкове травлення, муциновий шар, який покриває епітеліальні клітини, і їх постійне відновлення упродовж відносно короткого терміну, антагоністична дія нормальної мікрофлори, коротколанцюжкові жирні кислоти, комплемент, лізоцим, інтерферон, лактоферин, лактопероксидаза, секрет ентероцитів з ацидофільними гранулами.

Гуморальні фактори — бактерицидні компоненти крові (лізоцим, інтерферон, комплемент, нормальні антитіла, опсоніни, ферменти, інтерлейкіни, простогландини, тромбоцитоактивуючий фактор, β-лізини, еритрин, С-реактивний білок).

Немаловажне значення в характеристиці проявів неспецифічної резистентності має фізіологічно визначена **клітинна, тканинна, органна і системна ареактивність**, пов'язана з відповідною стійкістю до дії агресивних чинників мікроорганізмів та інших патогенів.

Уроджений (видовий, спадкоємний) імунітет — особливий вид захисту організму, який склався за селективним принципом в процесі еволюції. Уроджений імунітет передається в спадщину і має чітку видову приналежність. Він також ґрунтується на клітинній, тканинній, органній ареактивності.

Так, наприклад, відома значна кількість захворювань, що зустрічаються тільки в людини — сифіліс, гонорея, епідемічний гепатит, епідемічний менінгіт і т. ін.

Ареактивність є основою неспецифічної резистентності та видового імунітету і спрямована на підтримку фізіологічного гомеостазу в організмі. Однак це не абсолютний показник. За певних умов неспецифічна резистентність може виявлятися реактивно, тобто певними клінічними і морфологічними змінами.

ФАГОЦИТОЗ

Основу реактивного прояву неспецифічної резистентності становить **запалення**, що виникає як у місці проникнення патогена, так і в прилеглому лімфатичному вузлі.

Залучення у відповідну реакцію лімфатичного вузла забезпечує органічний взаємозв'язок між неспецифічною резистентністю, уродженим і набутиим імунітетом.

Лімфатичні вузли поєднують у собі як бар'єрні ефекти механічного захисту від патогена і реактивної відповіді на нього запаленням за механізмом неспецифічної резистентності, так і змогу запуску складних механізмів набутого імунітету.

Неспецифічно в лімфовузлах розгорається запалення — виробляються лейкотоксин, лейкопенічний фактор, медіатори запалення, унаслідок чого відбувається активація лейкоцитів, досягається їх скупчення, у зоні інфекції утворюється грануляційний вал з фагоцитарних елементів, що перешкоджають подальшому поширенню збудника.

Значення грануляційного валу фізіологічно не обмежується роллю механічного бар'єра. Складові валу клітини мають здатність до **фагоцитозу** — захоплення, переварювання, елімінування з організму мікробів та інших патогенів.

Клітини, що беруть участь у запаленні, виконують різні функції. Головними з них є ті, які здатні до пожирання патогена. **Фагоцити** (пожирателі) були відкриті І. І. Мечниковим, який сформулював фагоцитарну теорію імунітету, за що був визнаний гідним Нобелівської премії. Здатність до фагоцитозу в клітин різних органів людини збереглася в процесі еволюційного розвитку від одноклітинних організмів.

Фагоцити підрозділяються на вільні і фіксовані. Перші містяться в крові і тканинних рідинах, другі фіксовані в тканинах і органах. За морфологічними характеристиками їх поділяють на мікрофаги і макрофаги. *Мікрофаги* — це гранулоцити (базофіли, нейтрофіли та еозинофіли). *Макрофаги* можуть бути рухливими — моноцити, полібласти, гістіоцити — і нерухомими — тканинні макрофаги ендотелію кровеносних судин, лімфоїдної тканини, тимуса, селезінки, печінки (зірчасті клітини Купфера). Усі одноядерні фагоцити разом з їхніми кістково-мозковими попередниками об'єднані в систему мононуклеарних фагоцитів (СМФ).

Ефект фагоцитозу, що може бути завершеним або незавершеним, і запобігає розвитку запалення.

Принципові стадії фагоцитозу

Наближення фагоциту до об'єкта поглинання. Досягається за рахунок утворення в осередку проникнення інфекції хемотаксичних факторів.

Адсорбція мікроорганізму на поверхні фагоциту.

Поглинання.

Утворення фагосоми і злиття її з лізосоною, вакуолою, в якій перебуває більше 80 ферментів з різною спроможністю розщеплювати ліпіди, вуглеводи, білки.

Внутрішньоклітинна інактивація мікроба.

Ферментативне переварювання і видалення мікробних елементів, що залишилися.

Залежно від достатності ферментативної активності фагоцитоз може бути завершеним або незавершеним. Для більшості антропонозних інфекцій фагоцитоз є незавершеним, його кінцевим результатом є загибель фагоцита і розвиток запалення. Фагоцитоз як фактор неспецифічної резистентності є тією системою організму, яка відповідає за руйнування і виведення патогена з організму. Однак він здійснюється неізолювано від усіх інших факторів неспецифічної резистентності. Його прискорюють і підсилюють солі кальцію, магнію, електроліти, комплемент, антитіла (опсоніни, бактеріотропіни, бактеріолізینی), лімфокіни, гістамін, пірогенні речовини.

Фагоцитоз пригнічують захисно-адаптивні «стрес-фактори» (Ганс Сельє):

- різка зміна холоду і тепла;
- ультрафіолетові промені, радіація;
- патогенні мікроорганізми та їхні токсини;
- лейкоцидин;
- ліпополісахариди бактерій та їх капсул;
- муцини;
- стероїди;
- аміназин;
- десенсибілізуючі речовини і протизапальні препарати.

Крім виконання функцій неспецифічної резистентності, фагоцитозу належить абсолютна відповідальність за розвиток і виявлення різноманітних ефектів набутого імунітету. Це пов'язано з тим, що фагоцитоз (завершений чи незавершений) переводить проникнутий в організм патоген в імуногенну форму, на яку здатні відповідним чином реагувати системи набутого імунітету. Без фагоцитозу набутий імунітет не формується і не виявляється.

НАБУТИЙ ІМУНІТЕТ

Основа механізмів виявлення набутого імунітету визначає імунна реактивність, яка поєднує в собі дію таких чинників: антитіла, гіперчутливість негайного типу, гіперчутливість уповільненого типу, імунологічна пам'ять, імунологічна толерантність, ідіотипи-антиідіотипи, фагоцитоз, комплемент.

Набутий імунітет — специфічна несприйнятливість до чужорідних субстанцій (антигенів), якої набуває організм у результаті перенесеного захворювання або іншої взаємодії з антигеном, за допомогою імунних препаратів.

Таким чином, на відміну від неспецифічної резистентності та видового імунітету набутий імунітет створюється в процесі життя людини і є результатом взаємодії з патогенними мікроорганізмами. Набутий імунітет завжди високоспецифічний, тобто формується строго на конкретний вид або штам мікроорганізмів. В основі його розвитку закладена специфічна реактивність (імунореактивність).

Залежно від походження набутий імунітет підрозділяється на природний і штучний, а за механізмами набуття — на активний і пасивний.

Природний активний — вид набутого імунітету, що формується в результаті інфікування людини вірулентними штамми.

Штучний активний — створюється в результаті імунізації людини бактерійними або вірусними антигенними препаратами (вакцинами).

Природний пасивний — вертикальний, трансплацентарний шлях передачі імунних антитіл від матері до плоду.

Штучний пасивний — уведення в організм імунних сироваток, імуноглобулінів.

Таким чином, активний набутий імунітет визначається специфічною реакцією імунної системи на введений антиген, а пасивний — уведенням в організм продуктів імунної реакції.

Імунна система — сукупність усіх лімфоїдних органів і скупчень лімфоїдних клітин в органах і тканинах.

Існує два види імунної дії. Одна з них визначається антитілами (гуморальна), а інша — клітинами (клітинна). Основними імунокомпетентними клітинами, відповідальними як за клітинний, так і за гуморальний імунітет, є *лімфоцити*.

Початковий етап розвитку імунітету пов'язаний з міграцією, проліферацією і диференціацією стовбурових (вихідних) клітин, зосереджених у кістковому мозку людини. Звідти стовбурові клітини, підкоряючись гуморальній регуляції, надходять у первинні лімфоїдні органи, де вони отримують «інструктаж», що визначає їх подальші диференціювання і функцію у відповідь на зустріч з антигеном. З первинного лімфоїдного органа клітини розселяються в різні відділи периферичної лімфоїдної тканини.

Первинним лімфоїдним органом, який контролює клітинно-зумовлену імунну дію, є виличкова залоза (*thymus*). Ствобурні клітини, що отримують «інструктаж» у тимусі, називаються *T-лімфоцитами*.

Інший первинний лімфоїдний орган — бурса (сумка) Фабриціуса (у птахів). У ссавців, у тому числі й у людини, фабрицієва сумка відсутня. Припускають, що цю функцію виконують кістковий мозок, мигдалини, червоподібний відросток (апендикс), групові лімфатичні фолікули (пейєрові бляшки), міжепітеліальні лімфоцити і т. ін. Клітини, що спеціалізуються в цьому первинному лімфоїдному органі, називаються *В-лімфоцитами*. Ними контролюється антигінна дія, тобто виконується функція гуморального імунітету.

За імунологічною функцією *Т*-клітини неоднорідні. Деякі з них продукують речовини, названі медіаторами, або лімфокінами, які дають ефект гіперчутливості уповільненого типу. Існують *Т-лімфоцити-помічники (хелпери)*, що стимулюють *В-лімфоцити*, *Т-лімфоцити-ефектори*, здатні руйнувати чужорідний антиген, *Т-кілери (убивці)*, які руйнують клітини-мішені, *Т-супресори*, що придушують функції *В-лімфоцитів*, *Т-лімфоцити*, які мають імунологічну пам'ять.

АНТИТІЛА

Основна функція *В*-клітин — продукція антитіл, що є імуноглобулінами. Розрізняють п'ять класів імуноглобулінів — *IgA*, *IgG*, *IgM*, *IgD*, *IgE*, це подібні за будовою білки плазми крові, але відрізняються молекулярною масою, константою седиментації, вмістом вуглеводів, електрофоретичною рухливістю, стійкістю до протеолізу, біологічними властивостями (табл. 1).

Сучасні уявлення про будову молекули імуноглобуліна ґрунтуються на ряді класичних робіт Р. Р. Портера, Д. М. Едельмана і Дж. В. Флайшмана (1959—1962).

Тепер прийнята схема будови імуноглобуліну, відповідно до якої кожна молекула включає одну або кілька структурних одиниць (мономерів), які складаються з двох важких (м. м. 50 000—77 000) і двох легких (м. м. 22 000) ланцюгів, тримірно з'єднаних між собою дисульфідними містками.

Легкі, або *L*-ланцюги (від англ. *light* — легкий) — ідентичні і є спільними для всіх класів імуноглобулінів, а важкі, або *H*-ланцюги (від англ. *heavy* — важкий) за своєю антигенною, імунологічною і хімічною специфічністю в кожному класі імуноглобулінів різні. *L*-ланцюги за антигенними властивостями поділяють на два типи, що позначаються як χ (каппа)-тип і λ (лямбда)-тип; при цьому в кожній даній молекулі обидва легкі ланцюги завжди належать до того самого типу.

Антигенні типи *H*-ланцюгів позначаються також грецькими буквами, що відповідають латинському позначенню того або іншого класу імуноглобулінів: γ (гама)-ланцюга для *IgG*, α (альфа)-ланцюга для *IgA*, μ (мю)-ланцюга для *IgM*, δ (дельта)-ланцюга для *IgD*, ϵ (іпсилон)-ланцюга для *IgE*.

**Основні фізико-хімічні і біологічні характеристики
імуноглобулінів людини (за O. G. Bier et al., 1981)**

Властивість	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Позначення:					
Н-ланцюга	μ	γ	α	δ	ϵ
L-ланцюга	χ або λ	χ або λ	χ або λ	ϵ або λ	χ або λ
Молекулярна формула	$(\chi_2\mu)_5$	$\chi_2\gamma_2$	$(\chi_2\alpha_2)_n$	$\chi_2\delta_2$	$\chi_2\epsilon_2$
	$(\lambda_2\mu)_5$	$\lambda_2\gamma_2$	$(\lambda_2\alpha_2)_n$	$\lambda_2\delta_2$	$\lambda_2\epsilon_2$
Константа седиментації S	19	7	7	7	8
Катаболізм, % у день	14	3	12	—	2,5
Концентрація в сироватці, мг/мл	0,9	13,1	1,6	0,12	$0,33 \times 10^{-3}$
Аглютинуюча активність	100	1	—	—	—
Фіксація комплекменту	+	+	—	—	—
Транспорт через плаценту	—	+	—	—	—
Цитофільність:					
до макрофагів	—	+	—	—	—
лімфоцитів	—	+	—	—	+
K-клітин	+	+	—	—	—
нейтрофілів	—	+	+	—	—
моноцитів	—	+	—	—	—
гладких клітин	—	+	—	—	+
Взаємодія з A-білком стафілокока	—	+	—	—	—
Взаємодія з ревматоїдним фактором	—	+	—	—	—

Кожний ланцюг складається з постійної ділянки з кінцевою карбоксильною групою і варіабельної ділянки з амінною кінцевою частиною. При розщепленні імуноглобуліну протеолітичним ферментом папаїном виділяють:

- Fab-фрагменти (від англ. *fragment antigen binding* — фрагмент, що зв'язує антиген), здатні з'єднуватися з антигенною детермінантою молекули антигена;
- Fc-фрагмент (від англ. *fragment crystalline* — кристалічний), який обумовлює такі функції антитіл, як зв'язування білка С1q при адсорбції комплексу, реакцію з макрофагами і транспорт через клітинні мембрани.

Антигензв'язувальний центр молекули імуноглобуліну локалізований в амінному кінці молекули (кінець Fab-фрагмента) і утворений гіперваріабельними сегментами ділянок Н- і L-ланцюгів. Антитільна специфічність обумовлена як послідовністю амінокислот, так і тривимірною конфігурацією молекули.

Імуноглобуліни містяться в різних біологічних рідинах людського організму. Їх підрозділяють на зовнішні (жіноче молозиво і молоко, слина, слиз, виділення травного тракту і сечостатевої шляхів) і внутрішні (сироватка крові, синовіальна рідина, сперма, спинномозкова рідина). У зовнішніх секретах у найбільшій концентрації містяться IgA, у димерній формі (90 %), а у внутрішніх — IgG (90 %).

Біологічні властивості імуноглобулінів:

- IgG — нейтралізують антиген, опсонізують і знищують його;
- IgM — приєднують комплекс, блокують і нейтралізують антиген;
- IgE — (реагіни), відповідальні за феномен ГЗТ;
- IgA — розрізняють сироватковий і секреторний імуноглобуліни, визначають місцеву імунну реакцію;
- IgD — можливо, беруть участь в індукції імунологічної толерантності.

АНТИГЕНИ

Характер імунної відповіді залежить від виду антигену, кратності контакту з ним, шляху введення і т. д. Імунна дія може бути первинною і вторинною.

Пусковим чинником всіх імунних процесів є антиген. **Антигени** — це речовини, що несуть ознаки генетичної чужорідності і при введенні в організм викликають розвиток імунологічних реакцій.

Властивості антигенів:

- генетична чужорідність;
- антигенність — міра антигенної якості, обумовлена рівнем відповідної імунологічної реакції;
- імуногенність — здатність створювати імунітет;
- специфічність — імунологічні особливості, що відрізняють антигени один від одного;

- колоїдний стан (денатуровані білки втрачають антигенні властивості), кристалічні речовини не мають антигенних властивостей;
- розчинність у тканинних рідинах;
- великомолекулярна структура.

Від хімічної будови залежить вид імунної дії на антиген. Ідеальною характеристикою антигену є білки або великомолекулярні комплекси ліпопротеїдів. На такі антигени, як правило, формується гуморальний імунітет. На неповні антигени (гаптени) відповідні реакції виявляються за механізмами клітинного імунітету.

Антигенна будова бактеріальної клітини

Розрізняють групо-, видо-, типоспецифічні антигени бактерій. За розташуванням і хімічною структурою виділяють такі антигени:

- *O-антигени (соматичні)* — ліпополісахарид-поліпептидні комплекси, термостабільні і мають властивості ендотоксину;
- *H-антигени (джгутикові)* — білки, термолабільні, руйнуються при 70—80 °С;
- *K-антигени (капсульні)* полісахаридної або поліпептидної природи (пневмококи, клебсієли);
- *Vi-антиген* — полімер N-ацетилгалактозаміноуронової кислоти, має виражені імунізувальні властивості, зустрічається у вірулентних мікроорганізмів (черевний тиф);
- *протективні антигени* — високоімуногенні речовини білкової природи, термолабільні (сибірка, чума, бруцельоз, туляремія, коклюш).

На кожний з цих антигенів може формуватися імунна дія, що виявляється за гуморальним або клітинним типом залежно від структури і біологічних властивостей антигену.

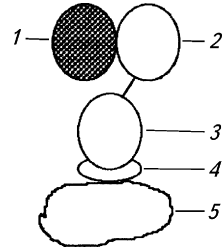
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ

Матеріальну основу гуморального імунітету складають імунні антитіла — імуноглобуліни, що відрізняються від нормальних глобулінів сироватки крові тим, що їх видозмінений синтез відбувається під впливом антигену, що накладає на них відбиток своєї будови. У результаті в імуноглобулінів виникає певна подібність у будові полярних (периферичних) груп з детермінантними групами антигену. Детермінантні групи антигену складаються з амінокислот, полісахаридів та ліпідів, відповідальних за антигенну специфічність.

Центральна частина антигену додає молекулі антигенності (це шлепер, буксир, провідник, трактор-антиген). Під дією антигенних детермінант синтез імуноглобуліну змінюється так, що кінцеві

Рис. 12. Схема взаємодії молекул антигену й антитіла:

1 — молекула Аг; 2 — Fab-фрагмент молекули Ат (імуноглобуліну), здатний зв'язуватися з антигенною детермінантою молекули антигену; 3 — Fc-фрагмент молекули Ат (імуноглобуліну), обумовлює такі функції антитіл як зв'язування комплементу, з'єднання з макрофагами і транспорт через клітинні мембрани; 4 — комплемент, тобто система імунологічно активних білків сироватки крові; 5 — макрофаг



ділянки його поліпептидних ланцюгів набувають комплементарної до антигену будови.

Антиген і антитіло мають протилежні заряди, це забезпечує їх взаємодію (рис. 12).

Місцем утворення антитіл є РЕС і особливо лімфоїдна тканина, тобто та ж тканина, в якій синтезуються нормальні γ -глобуліни сироватки — кістковий мозок, лімфатичні вузли, селезінка, печінка, пейєрові бляшки, мигдалини і т. д. Імуноглобуліни продукуються плазматичними клітками, що у відповідь на антиген проходять наступну морфологічну диференціацію:

ПЕРЕХІДНІ РЕТИКУЛЯРНІ КЛІТИНИ



БЛАСТИ



ПЛАЗМОБЛАСТИ



НЕЗРІЛІ ПЛАЗМАТИЧНІ КЛІТИНИ



ЗРІЛІ ПЛАЗМАТИЧНІ КЛІТИНИ

(Багаті РНК — показник високої активності клітини).

Відповідно до клонально-селекційної теорії Ерне, в організмі на кожний вид антигену існує певний клон плазматичних клітин, саме ці клітини у відповідь на антиген починають активно розмножуватися.

Після введення антигену в організм антитіла з'являються через якийсь період часу, що необхідний для його імунологічного розпізнавання і включення складних клітинно-функціональних механізмів імунологічного реагування. Цей період називається індуктивною фазою:

антиген — макрофаги — Т-лімфоцити — макрофаги —
В-лімфоцити — антитіла.

За нею настає фаза продукції і виділення антитіл (одна-дві доби після введення антигену). Молекули імуноглобулінів стійкі до короткочасної дії кислот і лугів, температури до 60 °С, не інактивуються трипсином, мають заряд, протилежний зарядові антигену.

Установлено, що одна частина Аг може адсорбувати на своїй поверхні багато антитіл. При цьому формується комплекс «антиген — антитіло». Взаємодія між Аг і Ат відбувається за типом колоїдних та хімічних реакцій і характеризується специфічністю. Молекули Аг і Ат з'єднуються своїми полярними групами.

Такі комплекси (Аг + Ат) адсорбують комплемент і через рецептор С-3 приєднуються до макрофагів. Крім С-3, у макрофага є також рецептори HLA, до гістаміну і Fc. Приєднані до макрофага комплекси фагоцитуються.

Результат біологічної взаємодії Аг і Ат:

- склеювання (для корпускулярних антигенів);
- осадження (преципітація для розчинних антигенів);
- розчинення (лізис).

Реакції взаємодії антигену й антитіла відбуваються не тільки в організмі, але і *in vitro*. Вони характеризуються двома фазами: специфічною, яка полягає в сполучі Аг + Ат (візуально невидима), і неспецифічною, видимою — колоїдна реакція.

У присутності комплементу спостерігається цитоліз або бактеріолізис.

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 дії, що забезпечує її результат, є Т-лімфоцит.

Участь Т-лімфоцитів у клітинній імунній дії складається з чотирьох етапів:

- зв'язування антигену;
- проліферації лімфоцитів;
- продукування медіаторів;
- безпосередньої цитотоксичної дії.

ПРОТИВІРУСНИЙ ІМУНІТЕТ

Обов'язковий внутрішньоклітинний паразитизм багато в чому визначає специфічність механізмів противірусного захисту, який включає гуморальні і клітинні фактори.

ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ

Уключення 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 дії на вірусного збудника в основному беруть участь імуноглобуліни трьох класів: М, G, А. Первинна імунна дія починається із синтезу низькоафінних імуноглобулінів М з подальшим переключенням на синтез IgG і IgA.

Віруси на стадії **позаклітинного** поширення інактивуються вірусонейтралізуючими антитілами.

Механізми цього процесу різні:

— реакція вірусної частинки з імуноглобуліном (комплекс Ag—Аг) може перешкоджати приєднанню вірусу до клітинних рецепторів;

— комплекс Ag—Аг 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 живучість вірусу в місці його проникнення.

Віруси, що розмножуються безпосередньо в слизових оболонках (наприклад, аденовіруси, вірус грипу), як правило, викликають захворювання, які відрізняються коротким інкубаційним періодом. Важливе значення в цих випадках, через запізнювання імунної дії, 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, що, незважаючи на імунну дію, довічно персистують в організмі хазяїна** (віруси герпесу, гепатиту, цитомегаловірусу); вони можуть інтегруватися в геном хазяїна без клінічних ознак. Можливо, що довічний імунітет побудований 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 із сенсibiliзацією відповідних клонів Т-лімфоцитів і 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:

- пряий фізичний контакт між макрофагом і Т-клітинами або безпосередня дія антигену на клітину;
- синтез і секреція біологічно активних сполук, дія яких на клітину-мішень забезпечує формування ефекторних клітин імунних реакцій.

Сенсибілізовані Т-лімфоцити посідають 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 й активовані макрофаги руйнують інфіковані клітини, які 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 Ag.

Лімфокіни є медіаторами клітинного імунітету. Це розчинні фактори, що виділяються сенсибілізованими Т-лімфоцитами. Розрізняють:

- лімфокіни-інгібітори (лімфотоксини, імунні інтерферони);
- лімфокіни запалення (беруть участь у ГУТ);
- лімфокіни-стимулятори.

Імунні інтерферони — видоспецифічні білки з дією на РНК- і ДНК-вмісні віруси. Припускають, що інтерферони:

— впливають на синтез особливого клітинного білка, інгібуючого трансляцію; саме ці білки і пригнічують реплікацію вірусів.

Крім того, інтерферони:

- діють на т-РНК 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^{2+});
- пошкодження клітини-мішені (не менше 10 хв, наявність іонів Ca^{2+}). Ніяких токсичних субстанцій, які виділяються лімфоцитами, не виявлено. Пошкодження, імовірно, пов'язане зі

зростанням електролітної проникності мембрани клітини-мішені;

- лізис клітини-мішені, що вже не залежить від лімфоцита-кілера, обумовлений осмотичним набряканням 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 зменшити тим самим їх цитотоксичність.

ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ ПРИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Крім вищезгаданих імунологічних механізмів, особливості імунологічних реакцій, що виникають при вірусних захворюваннях, визначають такі імунопатологічні процеси:

- алергійні реакції;
- імунокомплексна патологія;
- руйнування заражених вірусом клітин;
- розвиток аутоімунних реакцій;
- імунодефіцитні стани.

До алергійних реакцій на вірусні антигени належить реакція гіперчутливості уповільненого типу. При вірусних інфекціях ГУТ є формою виявлення клітинного імунітету (див. розділ «Алергія»).

До імунокомплексної патології долучають хвороби імунних комплексів і збереження інфекційності збудника.

Утворення імунних комплексів (Аг—Ат) при взаємодії вірусів з антитілами є одним з важливих механізмів противірусного 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;
- удруге зв'язуватися з різними молекулами — компонентами комплементу, антитілами.

Дрібні імунні комплекси осідають на стінках судин або мембрані ниркових клубочків. Укрупнення імунних комплексів, їх сорбція на стінках судин і тканинах викликає ушкодження органів і тканин та обумовлює «хвороби імунних комплексів» (гломеруло-нефрит).

Для розуміння сенсу збереження інфекційності вірусу в імунному комплексі і макрофагах треба згадати, що нейтралізація інфекційної активності вірусів антитілами здійснюється двома шляхами:

- необоротною конформацією структури вірусних білків (здебільшого глікопротеїдів) за участю комплементу;

— блокадою вірусних прикріпних білків до поверхні клітини-мішені.

У другому випадку можливий інфекційний процес, якщо не всі прикріпні 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-фрагмента імуноглобуліну. Особливо яскраво цей феномен виявляється при зараженні вірусами макрофагів: вірусні частинки, зв'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, яке з'являється при вірусних інфекціях, є руйнування заражених вірусом клітин у результаті їх цитолізу. Імунна деструкція заражених клітин відбувається:

— під дією лімфотоксинів, що синтезуються лімфоцитами (неспецифічна ферментативна дія поблизу секретуючих клітин);

— цитотоксичною дією Т-лімфоцитів (природних і вірусоспецифічних 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 у геном хазяїна.

Тимчасові імунодефіцити часто спостерігаються при вірусних інфекціях у зв'язку з процесами, про які говорилося раніше. Але іноді спрямоване враження імунокомпетентних клітин завдає суттєвої шкоди імунореактивності. Таким прикладом може бути ВІЛ-інфекція, що призводить до СНІДу.

Існує кілька способів «утечі» вірусів з-під імунологічного контролю:

— придушення 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 поза-клітинний 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 симпласта (синтиція).

ТРАНСПЛАНТАЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ

Методи сучасної хірургії принципово придатні для пересадження будь-яких органів. Ще на початку ХХ століття було пересаджено голову однієї собаки іншій, яка зберігала життєздатність протягом трьох тижнів.

Зараз трансплантологія розвивається як один з найбільш перспективних напрямів хірургії. Це стало можливим завдяки успіхам у корекції трансплантаційного імунітету. Ще 1944 року П. Медовар установив, що повторне пересадження трансплантата шкіри від того ж донора призводить до прискореного його відторгнення. В основі цього лежать феномени трансплантаційного імунітету.

Трансплантаційний імунітет — це реактивність імунокомпетентних клітин проти чужорідних антигенів, що знаходяться на поверхневих мембранах клітин трансплантата, пухлинних клітин, а також проти нормальних власних клітин, які адсорбували вірусні та бактеріальні антигени.

Призначення трансплантаційного імунітету — суворий контроль «своїх» антигенів, елімінація генетично чужорідних антигенів, що потрапили в організм, а також власних клітин, які синтезують чужорідні речовини або адсорбують чужорідні антигени.

При трансплантації організм реципієнта розпізнає чужорідні структури і здійснює проти них імунні реакції, які ведуть до відторгнення. Це досягається за рахунок імунного розпізнавання трансплантаційних антигенів або антигенів гістосумісності (HLA).

Трансплантаційні антигени є в усіх ядровмісних клітинах. Найбільша їх кількість у лімфоїдній тканині, а потім по низхідній — у 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.

Експериментально доведено, що за умови ідентичності донора і реципієнта в антигенному відношенні (інбредна лінія), пересаджувани між ними трансплантати, що є **сингенними**, не відторгаються.

Якщо донор і реципієнт належать до різних генетичних ліній, то **алогенні** трансплантати відторгаються. Алогенна тканина роз-

різняється за одним або кількома антигенами, а імунна система здатна розрізнити продукти єдиної хромосоми.

Більш виражені відмінності по антигенах 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 трансплантата — реакція «хазяїн проти трансплантата» (РХПТ).

МЕХАНІЗМИ ВІДТОРГНЕННЯ ТРАНСПЛАНТАТА

При алогенній і тим більше ксеногенній трансплантації розвивається імунологічний конфлікт. Його інтенсивність залежить від ступеня розходжень антигенів HLA.

Відмирання і відторгнення трансплантата 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 трансплантата викликають сенсibilізацію лімфоцитів, що веде до їх міграції в трансплантат і виділення медіаторів.

Розпізнавання антигенів HLA трансплантата відбувається в регіонарних лімфатичних вузлах, у результаті чого формується відповідний клон імунокомпетентних клітин.

Роль клітинних і гуморальних факторів у РХПТ значною мірою визначається природою трансплантата. У випадку шкірного трансплантата відторгнення обумовлюється в основному клітинними чинниками без участі антитіл. При алотрансплантації нирок ефект відторгнення пов'язаний з чинниками як клітинного, так і гуморального імунітету.

КЛІТИННІ ФАКТОРИ

Основне значення належить Т-кілерам. Це підтверджується тим, що при механічному видаленні лімфоцитів із грудної протоки, дії імунодепресантів і випромінювання, алотрансплантати приживляються. За допомогою Т-лімфоцитів можливий адаптивний перенос трансплантаційного імунітету (трансфер-реакція).

Якщо в реципієнта після пересадження трансплантата взяти лімфоцити з регіонарного лімфатичного вузла і ввести інтактній тварині, то наступна трансплантація буде прискорюватися відторгненням. Вона виявляється туберкуліновим типом ГУТ. Суть реакції така: лімфоцити, сенсibilізовані антигеном донора, після

васкуляризації мігрують у трансплантат і здійснюють на його клітини цитотоксичну дію. Унаслідок дії Т-кілерів і лімфоцитів порушується проникність цитомембран клітин-мішеней, що призводить до їх ушкодження, потім до руйнування приєднуються лімфотоксин, макрофаги.

Взаємодія сенсibilізованих лімфоцитів із клітками-мішенями складається з двох фаз:

— розпізнавання детермінант антигену і прикріплення лімфоцитів до клітин-мішеней з утворенням агрегатів (аферентна ланка);

— руйнування чужорідних клітин за рахунок лімфотоксинів (еферентна ланка).

ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ

Експериментально доведена можливість переносу трансплантаційного імунітету з використанням імунної сироватки. Установлено також, що обробка алотрансплантатів специфічною сироваткою прискорює їхнє руйнування лімфоцитами і підсилює виявлення адаптивного імунітету.

При алотрансплантації часто утворюються гемаглютиніни, гемолізени, цитотоксини й антитромбіни. Антитіла до антигенів алотрансплантатів виявляються в низьких титрах, що пов'язано з їх адсорбцією на трансплантаті.

У надзвичайно гострому відторгненні трансплантата, крім антитіл, бере участь комплемент. В експерименті показано, що, наприклад, при руйнуванні комплексу отрутою кобри відторгнення трансплантата не відбувається. Роль комплексу в трансплантаційному імунітеті:

— хемотаксичне залучення нейтрофілів за рахунок активації C_3 , C_5 , C_7 при утворенні комплексів $Ag-At$;

— C_3 , C_6 комплексу викликає склеювання тромбоцитів, тромби ведуть до ушкодження трансплантата;

— активація комплексу комплексами, що утворилися, $Ag-At$ веде до лізису ендотелію і згортання крові в трансплантаті під дією субендотелію, здатного до тромбоутворення.

Таким чином, у патогенезі надзвичайно гострого відторгнення трансплантатів вирішальне значення належить антитілам і комплексу.

Антитіла також підсилюють деструкцію сенсibilізованими Т-лімфоцитами клітин-мішеней, але можуть і сприяти приживленню трансплантата. Це доведено на моделях експериментальних пухлин і одержало назву феномен посилення. Припускають, що цей феномен досягається адсорбцією антитіл на відповідних антигенах трансплантата, що перешкоджає дії сенсibilізованих лімфоцитів.

РЕАКЦІЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИ ХАЗЯЇНА»

Ще 1916 року Дж. Мерфі встановив, що при нанесенні на хоріоналантоїсну мембрану курячого ембріона клітин кісткового мозку або селезінки дорослих курей з'являються скупчення лейкоцитів, і в ембріонів розвивається спленомегалія, тобто виникає трансплантаційна хвороба, що одержала назву «хвороба рант» (від англ. *runt* — малорослість).

В експерименті на мишах встановлені основні ознаки цієї хвороби: відставання в рості та прирості маси тіла, стійкі поноси, дерматити, спленомегалія, у 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, витончується і відокремлюється від дерми епідерміс, виникає кров'яний хімеризм — як результат наявності в організмі донорських клітин з відмінним генотипом.

Хвороба рант відтворюється при трансплантації кровотворної і лімфоїдної тканин, клітини яких здатні реагувати на антигени реципієнта.

РТПХ здійснюють алогенні імунокомпетентні клітини за двох умов:

- реципієнт не реагує на клітини донора з невідповідністю HLA;
- при наявності в організмі реципієнта антигенів, відсутніх у трансплантата.

Найбільш активні в РТПХ клітини лімфатичних вузлів:

лімфатичний вузол — селезінка — кров —
тимус — кістковий мозок.

РТПХ викликають Т-лімфоцити, при їх блокаді РТПХ відмінюється. Суть РТПХ складає 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;

— у 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, у тому числі до ендогенної мікрофлори, виникають важкі автоімунні процеси, які найчастіше призводять до смерті.

Тривалість РТПХ — від кількох діб до кількох місяців. Смерть може наступити в гострій або хронічній фазі. Видужання можливе у разі:

- виникнення толерантності;
- старіння трансплантованих клітин;
- алергійної загибелі трансплантованих клітин у зв'язку з надлишком антигену;
- утворення блокуючих антитіл до трансплантата;
- індукції ареактивності реципієнта;
- реакції клітини-хазяїна проти клітини-трансплантата;
- дії розчинних чинників, які гасять РТПХ.

РТПХ у людини найбільше часто розвивається при масивних переливаннях крові. Виявляється через 10—30 днів і при смертності 20 % (при пересадженні кісткового мозку), характеризується дерматитом, жовтяничною формою гепатиту, діареєю, розвитком важких імунодефіцитів, атрофією тимуса, некротичними осередками в шкірі та кишечнику.

Іноді при РТПХ відзначається підвищення імунної дії на деякі антигени. Це пов'язано з неспецифічною активацією В-клітин хазяїна, що призводить до розвитку автоімунних реакцій і автоантитіл.

Агресія імунокомпетентних клітин трансплантата може призвести до імунодефіциту.

ПОДОЛАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ

При пересадженні органів і тканин трансплантаційний імунітет переборюють:

- селекцією донора;
- придушенням імунних реакцій реципієнта.

Селекція донора спрямована на підбір трансплантата, найбільш сумісного з реципієнтом за антигенним набором. Основним методом селекції донора є типування антигенів системи HLA, яка має чотири блоки генів (A, B, C, D). 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 золотавому хом'ячку, якого опромінювали і якому внутрішньошкірно вводили суміш лейкоцитів донора і реципієнта. Ступінь розвитку запалення характеризує несумісність трансплантата і реципієнта.

Типування тканинних антигенів здійснюють з використанням набору антилейкоцитарних сироваток, що містять до 500 компонентів. Такі сироватки одержують від багаторазово народжуваних жінок, імунізованих донорів або мавп.

Оскільки допускаються пересадження і при несумісності по одному-двох антигенах HLA, ця невідповідність коригується дією на імунну систему реципієнта.

Пригнічення імунних реакцій досягається дією на імунну систему організму *фізичними, хімічними і біологічними способами*.

Іонізаційна радіація — уже в малих дозах настає деструкція лімфоїдної тканини та інгібіція синтезу. Виявляється в перші години і потім відновлюється. Імунна дія на трансплантат знижена до 50 днів. Передозування веде до необоротних змін імунної системи реципієнта і загибелі від вторинних інфекцій. У зв'язку із цим у клініці трансплантації загальне опромінення не використовують, а застосовують місцеве опромінення ділянки пересадження. Крім цього, опромінюють трансплантат — кістковий мозок для руйнування імунокомпетентних клітин.

Імунодепресанти — речовини, інгібуючі синтез білка, які мають клітинне ділення і клітинне диференціювання. Основна їх вада — загальнотоксична дія на організм. До них належать:

- кортикостероїди;
- антиметаболіти — меркаптопурин, азатіоприн, дезоксіуридин;
- антагоністи фолієвої кислоти;
- цитотоксичні речовини — актиноміцин С та D, циклофосфамід.

Необхідний ефект досягається тільки за умови їхнього 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 легень, сечостатевої системи, ріст ракових захворювань.

Одночасно імунодепресанти, наприклад азатіоприн, виявляють тератогенну дію, неспецифічно пригнічують ділення і диференціювання не тільки лімфоїдних, але й інших клітин.

Кортикостероїди (кортизол, кортикостерон і т. ін.) регулюють фізіологічні реакції імунітету, впливаючи на диференціювання Т-лімфоцитів, їх міграцію й участь у міжклітинних коопераціях, зменшують вихід макрофагів з кісткового мозку і їхню бактерицидну активність, чинять протизапальну дію, знижують алергію уповільненого типу.

Антилімфоцитарна сироватка (АЛС) пригнічує трансплантаційний імунітет. Є гетерологічною сироваткою, отриманою від тварин, імунізованих антигенами тимуса, селезінки, лімфатичних вузлів, містить аглютиніни і лімфотоксини. АЛС пригнічує реакцію клітинного імунітету, гальмує ГУТ, сповільнює відторгнення трансплантата. При повторному застосуванні викликає алергічну дію й активацію неоплазм.

Циклоспорин А продукується грибом триходерма, має виражену імунодепресивну активність, забезпечує приживлення алогенних і ксеногенних трансплантатів. Основна дія на Т-хелпери.

Імунотоксини — антитіла проти імунокомпетентних клітин, кон'юговані з А- і В-ланцюгами рицину.

Застосовують також елюати дифтерійного, псевдомонадного токсинів у комплексі з відповідними антитілами.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ В КЛІНІЦІ

Трансплантація в клініці почалася з пересадження нирок. Нині цей метод на «клінічному конвеєрі». Зроблено десятки тисяч успішних операцій. У центрі трансплантації підбирають донора, що максимально відповідає реципієнту за антигенами HLA. Реципієнт на термін підбору донора підключається до штучної нирки.

Для України, у зв'язку з Чорнобильською катастрофою, особливе значення має пересадження кісткового мозку. Такі операції роблять при лейкеміях, апластичних анеміях, уроджених комбінованих імунодефіцитах.

При дотриманні HLA-сумісності донора і реципієнта хворі живуть ще до п'яти років. Перед трансплантацією хворі одержують великі дози опромінення.

З непарних органів найчастіше трансплантують серце. Першу пересадку зробив 1978 року Кристіан Бернард. Труднощі пересадження полягають у тому, що донор повинен мати здорове серце, яке отримують від осіб, що загинули в катастрофах. Відомі випадки, коли хворі по кілька місяців очікують в умовах штучного серця. Особи з пересадженим серцем живуть до дев'яти років.

Існують дані про пересадку печінки, легень і підшлункової залози. Більшість таких хворих гинуть протягом кількох місяців після пересадження, хоча описано випадок, коли хворий з пересаженою печінкою прожив сім років.

ПРОТИПУХЛИННИЙ ІМУНІТЕТ

Онкологічним захворюванням належить чільне місце в загальній клінічній патології як за поширеністю, багатофакторністю походження, злоякісністю перебігу, так і проблематичністю ефективного лікування.

Характерними рисами пухлин є нерегульоване розмноження клітин, знижена цитологічна й антигенна диференціація, здатність інвазувати навколишні тканини з формуванням метастазів, викликати їхню деструкцію.

В основі виникнення пухлин закладений 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 істотно ослаблена. Виникненню пухлин сприяють первинні та вторинні імунодефіцити.

Незважаючи на різні теорії походження пухлин, безперечним є думка про те, що в основі їхнього виникнення лежать соматичні мутації клітин під впливом екзогенних і ендогенних канцерогенів (мутагенів), які чинять імунодепресивну дію.

Першорядне значення імунної системи в протипухлинному захисті підтверджується такими фактами:

- до ракової тканини формуються антитіла й активується клітинний імунітет;
- пригнічення імунологічної реактивності в експериментальних тварин збільшує частоту виникнення пухлин і прискорює їх ріст;
- застосування імунодепресантів через автоімунні захворювання підвищує ризик виникнення пухлин.

ПУХЛИННІ АНТИГЕНИ

Пухлинні клітини є мутантами фізіологічно повноцінних клітинних структур, і це багато в чому утруднює визначення їх антигенної специфічності. Сироватка вагітних реагує з екстрактами із тканин ракових пухлин, що вказує на антигенну подібність 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 та тканин цього організму. Останнє і визначає антигенну пухлиноспецифічність, яка виникає в результаті соматичних мутацій.

Залежно від природи мутагенного фактора всі пухлинні антигени поділяються на чотири групи:

- вірусіндуковані (теорія Зільбера);

- індуковані ендо- і екзогенними хімічними канцерогенами (теорія Вірхова);
- ракоембріональні (теорія Конгейма);
- гетероорганні — «свої» для організму, але «чужі» для цієї тканини.

Пухлинотворна дія кожного з цих чинників має клініко-експериментальне підтвердження. Серед факторів першої групи онкогенність підтверджена більш ніж у 200 видів вірусів як ДНК-вмісних (вірус поліоми, SV-40, аденовіруси, вірус папіломи Шоупа), так і РНК-вмісних (вірус саркоми Рауса, Гросса, Роушера, вірус раку молочної залози мишей). Онкогенна здатність цих вірусів складається в експресії ракового гена — онкогена в клітині хазяїна, унаслідок чого настає пухлинна трансформація клітини.

Серед хімічних чинників вираженою канцерогенністю вирізняються метилхолантрен, дибензантрацен, дибензпірен. Пухлинотворення деяких хімічних речовин пов'язане з утворенням метаболітів в організмі. Так, для нітратів — утворення нітритів і нітрозамінів, для бензпірену — утворення 5,6-епоксиду під дією ферменту арилгідроксилази. Особливе місце при цьому належить ендогенним бластомогенним речовинам. Наприклад, холестерин, трансформуючись у холестен-3-он, набуває вираженої онкогенності. Такі ж властивості притаманні деяким метаболітам жовчних кислот.

Відмінною рисою пухлин, індукованих хімічними сполуками, є низька імуногенність для відповідних систем організму. Це зумовлено тим, що ці пухлинні антигени складаються з гліколіпідного гаптена, приєданого до незміненого білка хазяїна. Такі антигени не можуть активувати Т-хелпери і включати в антитілогенез В-клітини.

Для третьої групи чинників 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 клітці можуть бути зведені:

- до антигенного спрощення, яке виявляється в утраті ізоантигенів і зниженні синтезу інших антигенів;
- антигенної дивергенції — отриманні пухлинною кліткою антигенів інших органів і тканин;
- реверсії антигенів — появі ембріональних антигенів.

МЕХАНІЗМИ ПРОТИПУХЛИННОГО ЗАХИСТУ

Противухлинний захист досягається механізмами специфічної імунологічної реактивності, системою алогенної інгібіції, регуляцією міжклітинних контактів і т. д.

Визначальне значення при цьому має тимус-незалежна 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, зимізан, 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 комплекменту виконують в основному IgM. Однак ця дія виявляється при високій густині фіксуємих комплекмент антитіл. При низькій густині антитіла, фіксуємих на пухлинній клітині, ховають їх чужорідність від цитотоксичної дії лімфоцитів. Найбільше демонстративна антитіла діють на пухлини, індуковані онкогенним вірусом.

При спонтанних і індукованих хімічними канцерогенами пухлинах значення антитіл у протипухлинному імунітеті мале. Антитіла можуть виконувати не тільки гальмівний, але і стимулювальний вплив на розвиток пухлин.

РЕАКЦІЇ ІМУНІТЕТУ ТА ЇХНЄ ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Реакції між антигенами й 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 Ag або At, якщо хоча б один специфічний компонент відомий, або встановлюється наявність специфічних антитіл і їх титр у досліджуваній сироватці крові при використанні відповідного антигенного діагностикума, або ідентифікується Ag мікроорганізмів чи іншого біологічного матеріалу за допомогою діагностичних імунних сироваток.

Тип реакції Ag—At, який підходить для цього методу діагностики, значною мірою залежить від фізичного стану Ag. Найбільше поширені типи реакцій Ag—At розглянуто нижче.

Інтенсивний розвиток методів імунохімічного аналізу привів до того, що серологічні реакції стали складовою частиною цілого

набору реакцій, які відбуваються між антигенами й антитілами, і поняття «реакції імунітету» стало більш широким. Для індикації і кількісної оцінки тієї чи іншої речовини антигенної природи нині розроблено способи одержання високоспецифічних (моноклональних) антитіл і високочутливі методи кількісної оцінки компонентів реакції Аг—Ат. Вони пов'язані з кон'югацією Аг і Ат із флуоресцентними барвниками, ферментами, введенням у молекули радіоактивних ізотопів, фіксацією компонентів реакції Аг—Ат на різних типах носіїв. До таких реакцій належать реакції імунофлуоресценції, радіоімунний та імуноферментний методи, імуноблотинг і т. ін.

Залежно від характеру антигену й умов взаємодії з ним у серологічних реакціях антитіла мають коагуляційну (осаджувальну), нейтралізаційну, імобілізуючу і лізуючу (розчинювальну) дію.

Перша з них чітко виявляється в реакціях аглютинації і преципітації, друга — у нейтралізації токсину антитоксином, третя — в імобілізації деяких мікроорганізмів, четверта — у реакціях лізису і зв'язування комплекменту. Кожна 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 вибірковості реакції певного антигену з відповідним йому антитілом, лежить структурна комплементарність (стереохімічна відповідність) антитіла й антигену, специфічне сполучення антигену з відповідним антитілом у комплекс (реакція Аг—Ат). У результаті взаємодії Аг з Ат відбуваються конформаційні зміни молекули антитіла, обумовлені зближенням певних зон його молекул, виникненням нових ділянок або маскуванням деяких з них.

Для розкриття суті реакції Аг—Ат використовують поняття афінності і авідності. **Афінність** — сума сил притягання і відштовхування між молекулами, що виникають при взаємодії активного центра 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 — трохи антигензв'язувальних ділянок: від двох у мономерних молекулах IgG і IgE до десяти в пентамерних молекулах IgM. Тому такі антигени й 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 з полівалентним антигеном.

РЕАКЦІЇ АГЛЮТИНАЦІЇ

Реакція аглютинації характеризує протимікробний імунітет. Полягає в тому, що під впливом імунної сироватки, яка містить антитіла, відбувається склеювання і випадання в осад мікробів.

Реакція між антитілами й антигеном проходить у два етапи:

- починається швидким з'єднанням детермінантної групи антигену зі специфічним активним центром антитіла (специфічна стадія);
- ускладнюється утворенням довгих ланцюгів з молекул антигену, що чергуються, і антитіл, розгалуженням цих ланцюгів і утворенням решітки Аг—Ат (неспецифічна стадія). У другій стадії реакції імунний комплекс, що вирізняється поганою розчинністю, Аг—Ат 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 (завись клітин, частинок, на яких адсорбований Аг), має місце **феномен аглютинації**: конгломерати, що формуються, утворюють візуально помітні пластівці (випадають в осад), мікробні клітини морфологічно помітно не змінюються, утрачаючи 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 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 з реагентів відомий, реакцію можна використовувати для ідентифікації або Аг, або Ат. Цей метод зазвичай застосовують для визначення мікроорганізмів, виділених від хворих, при цьому тест-препаратом служить відома антисироватка. Реакцію аглютинації можна використовувати і для встановлення титру

антибактеріальних аглютининів у сироватках хворих з невідомими захворюваннями. Підвищення протягом хвороби титрів Ат, спрямованих проти якого-небудь 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 з них. Наприклад, при імунній дії 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 антигена з антитілами веде до утворення дрібнозернистого аглютинату (О-аглютинація).

Розрізняють пряму і непряму, або пасивну, аглютинації. У прямої аглютинації антигеном виступає мікробна клітина або структурні компоненти її поверхневої оболонки.

Суть реакції непрямої, або пасивної, аглютинації (РНГА, або РПГА) полягає в тому, що розчинні антигени (білки, полісахариди і їх комплекси мікробного походження) з'єднуються з нерозчинним носієм, який виконує винятково індикаторну функцію. Носієм можуть бути еритроцити (пасивна гемаглютинація), частинки латексу, поліакриламід, бентоніту і т. 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, токсоплазмозу.

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. Осад, що утворюється, називається **преципітатом**, антитіла називаються **преципітинами**, а антигени — **преципітиногенами**.

Існують різні модифікації реакції преципітації. Розрізняють: кільцепреципітацію, реакцію Оухтерлоні (в агарі), у поліакриламідному гелі, імунодифузю й імуноелектрофорез. Застосовують:

— при лабораторній діагностиці інфекцій (сибірка, чума, менингіт і т. ін.);

- у судово-медичній експертизі (визначення видової специфічності білків);
- санітарно-гігієнічній практиці (дослідження харчових продуктів).

Найпростіший спосіб постановки — **кільцепреципітація**, яку виконують у пробірках шляхом нашарування на імунну 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 у лунки, вирізані в гелі на певній відстані, компоненти реакції дифундують у шарі агару назустріч один одному, утворюється в зоні конфронтації преципітат, який стає видимою лінією преципітації.

РЕАКЦІЇ НЕЙТРАЛІЗАЦІЇ

У ході реакції нейтралізації специфічні антитіла нейтралізують шкідливу дію антигену, яка виявляється при його потраплянні в мікроорганізм. Якщо антигеном служить мікробний екзотоксин (дифтерійний, правцевий, ботулінний і т. ін.), то специфічні антитіла нейтралізують його. Коли реакція перебігає 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 веде до втрати токсичності.

Реакція нейтралізації токсину антитоксином строго специфічна, використовувана сироватка містить імунні антитіла проти токсинів і називається антитоксичною. Якщо в пробірці з'єднати антитоксичну сироватку і токсин, то утворяться пластівці (флокули), і тому ця реакція називається **реакцією флокуляції**. У 1992 році Гастон Рамон показав, що такі пластівці швидше утворюються в тій пробірці, де кількість токсину й антиоксину строго еквівалентна. 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 в людини використовується реакція Шіку, яка полягає в тому, що в згинальну частину передпліччя внутрішньошкірно вводять 1/40 DLM дифтерійного токсину для морської свинки. За наявності імунітету реакція негативна, при його відсутності утворюється інфільтрат до 2 см³.

Якщо антигеном служить вірусний матеріал, нейтралізаційні антитіла повністю гасять специфічну активність вірусу, який вияв-

ляється в різних клітинних культурах, курячих ембріонах і на піддослідних тваринах. Вірус припиняє розмножуватися, утрачає свою інфекційність і цитопатогенність.

РЕАКЦІЇ ІММОБІЛІЗАЦІЇ

Ці реакції побудовані на здатності антитіл сироватки крові людей, хворих сифілісом, холерою, амебіозом, зупиняти рух відповідних рухливих мікробів-збудників і викликати їх загибель. Імобілізуючі антитіла діють в присутності комплементу.

РЕАКЦІЇ ЛІЗИСУ І ЗВ'ЯЗУВАННЯ КОМПЛЕМЕНТУ

Лізуюча (розчинювальна) дія антитіл наочно виявляється в реакціях лізису і зв'язування комплементу. В основу реакцій лізису покладено взаємодію корпускулярних антигенів зі специфічними антитілами, що адсорбують комплемент своїми ділянками, розташованими в Fc-фрагменті важких ланцюгів, у результаті чого відбувається розчинення клітин.

Реакція лізису. В імунній сироватці можуть бути антитіла, які розчиняють антигени — *лізини*, залежно від дії — *бактеріолізину*, *гемолізину*, *лейколізину* і т. д. Лізини строго специфічні, їх дія виявляється тільки за присутності комплементу. Розчинення мікробів під дією імунних сироваток уперше відкрили Василь Ісайович Ісаєв і Ріхард Пфейфер на прикладі лізису холерних вібріонів. Реакції лізису застосовують для визначення наявності антитіл, виду мікроорганізмів і т. ін. Імуноглобуліни також завдяки комплементу руйнують оболонку бактеріальної клітини, спостерігається лізис бактерій — *бактеріоліз*.

Реакція зв'язування комплементу (РЗК) за механізмом дії є більш складною порівняно з іншими серологічними реакціями. У РЗК задіяні дві системи Ag—At. При взаємодії Ag і At відбувається адсорбція комплементу. Для візуальної реєстрації зв'язування комплементу основною системою Ag—At у реакцію додатково вводять другу, або індикаторну (гемолітичну), систему, яка складається із суспензії еритроцитів і відповідної антисироватки (гемолітичної).

Якщо основний комплекс Ag—At 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, викликаючи гемоліз еритроцитів (реакція негативна).

Реакцію зв'язування комплементу застосовують у діагностиці сифілісу (реакція Вассермана), висипного тифу, рикетсіозів і багатьох інших вірусних захворювань.

ІМУНОФЛУОРЕСЦЕНТНИЙ МЕТОД ВИЯВЛЕННЯ АНТИГЕНІВ І АНТИТІЛ

Імунофлуоресцентний метод виявлення антигенів та антитіл може бути прямим і непрямим. **Прямий** метод ґрунтується на безпосередньому специфічному з'єднанні антигену з антитілами, поміченими флуоресцентними барвниками.

Непрямий метод полягає в поетапному виявленні комплексів Аг—Ат за допомогою флуоресцентних 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

Радіоімуновизначення — найбільш чутливий різнобічний метод для визначення Аг (гаптенів), які можна позначити 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 здобуває усе більшу популярність завдяки високій чутливості та простоті постановки (простіше, ніж імунофлуоресценція або радіоімуновизначення) і ґрунтується на кон'югації ферменту або з Аг, або з Ат і кількісному врахуванню активності ферменту. Залежно від виду використаного ферменту і системи Аг—Ат розроблено різні варіанти методу.

Досить поширеним варіантом є ферментозв'язане імуносорбційне визначення, яке використовується для встановлення концентрації Аг і Ат. Для визначення Ат відомий Аг фіксують на твердофазному носії (полістиролові, полівінілові пластини або пробірки), інкубують з розведеною випробуваною сироваткою, відмивають і обробляють антиімуноглобуліном, міченим ферментом, наприклад пероксидазою хрому. Активність ферменту вимірюють додаванням специфічного субстрату: реєструють зміни і вимірюють це зрушення колориметрично. Активність ферменту пропорційна кількості антитіл, що зв'язалися.

Для вимірювання Аг відоме специфічне Аг фіксують на твердій фазі, додають випробувану пробу, що містить Аг, відмивають, обробляють тими ж антитілами, але міченими ферментом. Для здійснення реакції необхідно, щоб антиген мав щонайменше два детермінанти. Після відмивання додають субстрат і вимірюють активність ферменту, на підставі чого визначають концентрацію Аг.

МЕТОД ІМУНОБЛОТИНГА (WESTERN BLOT)

Метод імунного блотинга дозволяє здійснити електрофоретичне розділення вірусних білків (Аг) з наступним перенесенням їх на мембрану з нітроцелюлози. Потім мембрана обробляється випробуваною сироваткою. Заключний етап дослідження складається у виявленні антитіл до різних білків збудника, для чого в систему додають антивидові мічені сироватки.

Індикацію імунних комплексів, що утворилися, проводять з використанням імуноферментного або радіоімунного аналізу. За допомогою методу імунного блотинга визначають антитіла до одного або кількох білкових антигенів збудника; використовується в лабораторній діагностиці вірусних інфекцій, наприклад, СНІДу.

АЛЕРГІЯ

Проблема зміненої реактивності організму привертає увагу експериментальної і клінічної медицини більше 90 років, тобто з часів Шарля Ріше і П. Портъє, які описали 1902 року синдром, що спостерігався при вторинному введенні собакам білка анемон (морських зірок): швидке падіння артеріального тиску, судорожні скорочення гладкої мускулатури, диспное і смерть. Цей феномен автори позначили терміном «анафілаксія» (від грец. *ana* — проти, *phyloxis* — захист).

Основоположником учення про алергію вважається Клеменс Пірке, який визначив **алергію** як специфічно змінену реактивність організму стосовно продуктів або живих агентів, що виникає під впливом попередньої взаємодії з цим агентом, тобто при його повторній дії. Що ми сьогодні знаємо про алергію?

Алергія — це:

1) імунологічний механізм, що бере участь у всіх проявах гуморального і клітинного імунітету з різним рівнем вираженості. При напруженій захисній функції імунітету алергійні реакції, як правило, носять нормергічний характер і фоново підсилюють імунологічну відповідь. У разі нестачі гуморального та клітинного імунітету алергійні реакції характеризуються як гіперергічні і поряд із захисним ефектом здатні виступати як фактор, який визначає захворювання. При нестачі функцій імунітету і поза межаму ан-

тигенному подразненні прояви алергії зникають, настає стан анергії. При цьому патологічний процес перебігає особливо зло-
якісно;

2) результат «імунологічного» контакту організму зі слабкими або неповноцінними антигенами;

3) профаза імунітету, проімунітетна стадія.

Вивчення підвищеної чутливості організму до повторного впливу високомолекулярних сполук дозволило розділити етіологічні чинники алергії на дві великі групи: екзоалергени і ендоеалергени.

Основну частину **екзоалергенів** складають продукти біологічного (грибкового, бактеріального та вірусного) походження. Сюди ж віднесені високомолекулярні лікарські засоби і відносно прості хімічні сполуки, пилок трав, квітів, побутовий пил, дрібні частинки епідермісу, волосся, лупи, а також харчові продукти рослинного і тваринного походження.

Ендоеалергени (автоантигени) поділяються на природні (первинні); набуті (вторинні).

Вторинні поділяються на неінфекційні (опікові, променеві, холодові) та інфекційні. Інфекційні підрозділяються 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 дії яких настає алергічна перебудова організму.

Що ж поєднує ці різноманітні алергени? Уже говорилося, що алергійні реакції розвиваються на слабкі або неповноцінні антигени. В алергійній термінології вони називаються гаптенами. Спільною властивістю для них є здатність з'єднуватися з власними білками організму і через нього реалізовувати алергічну активність. Такий білок називається «трактором-антигеном», або «шлепер-білком».

Таким чином, імунологічна реакція на гаптен (екзо- і ендоеалерген) є реакцією проти власних білків. Саме тому алергійні реакції поєднують корисні та шкідливі властивості. На відміну від імунного процесу, який перебігає від патології до норми, алергійний процес, за визначенням Рабка (1939), перебігає «від норми до патології».

Алергійний процес має три основні стадії розвитку (за А. Адо):

- **імунологічна** — в організмі на основі процесу сенсibiliзації утворюються алергійні антитіла (реагіни), які фіксуються на клітинно-тканинних структурах;
- **патохімічна** — відбувається з'єднання утворених антитіл з алергеном, який повторно надходить, у результаті чого порушуються обмінні процеси в клітинах, що містять на своїй поверхні антитіла, клітини руйнуються і вивільняються

медіатори алергії — гістамін, МРВ-А, серотонін та інші медіатори запалення. Через це підвищується проникність капілярів, формується запальний набряк;

- **патофізіологічна** — клінічно виявляються розлади функцій організму, властиві алергійній реакції.

Отже, в основі алергійних процесів лежить феномен сенсibiliзації організму, який ґрунтується на проникненні в нього алергену.

Шляхи надходження алергену в організм:

- парентеральний;
- інгаляційний;
- наскірний;
- ентеральний.

Для інфекційних алергенів шляхи надходження збігаються зі шляхами проникнення збудника в організм.

Слід зазначити, що ступінь вираженості алергійної реакції залежить від шляху надходження алергену в організм і масивності його дози.

Алергійні реакції організму розвиваються трьома основними шляхами:

- гіперчутливість негайного типу (ГНТ);
- гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ: базофільний і туберкуліновий типи);
- алергійні реакції пізнього типу.

Гіперчутливість негайного типу — алергійна реакція, яка розвивається не пізніше 2 год після повторного контакту з алергеном на фоні попередньої алергізації (табл. 2). Обумовлюється антитілами, що належать до IgE і IgE-подібного субкласу імуноглобулінів. Ці антитіла циркулюють у крові і дифундують у тканині, де фіксуються на поверхні клітин. Дозволене введення в організм алергену супроводжується негайною анафілаксією з крайнім вираженням у вигляді анафілактичного шоку з утратою свідомості, різким зниженням артеріального тиску, задишкою і високою імовірністю смертельного кінця.

До проявів ГНТ слід віднести і сироваткову хворобу — симптомокомплекс, що розвивається на однократне внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення в організм чужорідної сироватки, інших лікарських препаратів та 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 виявлення ГНТ та ГУТ, розвивається переважно за участю базофілів, нейтрофілів і частково з IgE. Характерна для виявлення трансплантаційного імунітету, паразитарних, кліщових, вірусних інфекцій.

Типи реакцій гіперчутливості

Особливість реакції	ГНТ	ГУТ	
		базофільна	туберкулінова
Перенос:			
лімфоцитами	—	+	+
антитілами	+	+	—
Участь:			
гістаміну	+	+	—
у мікробній алергії	—	—	+
у протипаразитарному імунітеті	+	+	—
Стимуляція:			
ад'ювантом Фрейнда	—	—	+
коклюшним антигеном	+	+	—
Склад клітин, що беруть участь у реакції	Базофіли, еозинофіли	Базофіли, еозинофіли, меншою мірою мононуклеари	В основному мононуклеари

Гіперчутливість уповільненого (туберкулінового) типу викликається більшістю мікробних антигенів. У формуванні ГУТ беруть участь різні субпопуляції Т- і В-лімфоцитів, базофіли, гладкі клітини, макрофаги.

Алергійні 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 границь), розсмоктуються через 24—48 год з подальшим утворенням петехій.

Усе вищевикладене можна узагальнити в основних законах алергії:

- повторність алергійного впливу на організм;
- зміна швидкості, інтенсивності, якості біологічних процесів у сенсibiliзованому організмі;

— організм, сенсibilізований до одного виду алергії, може відповісти алергійною реакцією на введення іншого, близького за природою алергену — паралергену;

— розвиток алергійних реакцій як результату несумісності антигену й антитіла;

— поява алергійних реакцій при передозуваннях, порушенні схем введення препаратів;

— алергійний статус може бути знятий, якщо алерген застосований фракційно, у мінімальних кількостях, у терміни, що відповідають десенсибілізації.

Для виявлення сенсibilізації і запобігання розвитку алергійних реакцій застосовують алергоімунологічні тести, побудовані на введенні в організм внутрішньошкірно мінімальних кількостей передбачуваного алергену і дослідженні його відповідності крові (антитілам, клітинам).

АВТОІМУННІ ПРОЦЕСИ

Імунологічна система здійснює суворий контроль за внутрішнім гомеостазом організму, фізіологічною відповідністю окремих клітин і систем, їх взаємодією в забезпеченні загального процесу життєдіяльності. Ведучим при цьому є імунологічний ефект супресії — заборона реакції на «своє».

Однак зміна антигенної структури тканин, їх фізіологічна чи патологічна деградація, у результаті якої утворюються секвестровані антигени, а також порушення різних ланок у системі імунітету, наприклад, у результаті соматичних мутацій імунокомпетентних клітин, призводить до розвитку **автоімунітету** — реакції імунної системи проти власних тканин.

Виникнення автоімунних процесів може бути опосередкованим (у результаті травм, інфекційного або іншого захворювання) чи безпосереднім, — пов'язаним з 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» у граничних титрах, які контролюють клітинне відновлення у фізіологічних межах (теорія «транспортів»). Це пов'язано з тим, що імунні антитіла організму містять автореактивні Т- і В-лімфоцити, функції яких — авторозпізнавання, спрямоване на збереження автотолерантності, і підтримка антигенного гомеостазу.

Підтримка автотолерантності забезпечується:

- інактивацією антигенних клонів;
- інгібіцією антитілотворних лімфоцитів;
- регуляцією Т-лімфоцитів.

За 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 отримують поверхневі IgM. Ці антитіла блокують рецептори, а незрілі В-лімфоцити нездатні їх відновлювати.

Участь Т-лімфоцитів в автотолерантності досягається або активацією Т-супресорів, або інактивацією Т-хелперів.

Автоімунітет — виявлення нормальної реакції імунної системи в патологічних умовах.

До розвитку автоімунного захворювання ведуть три головні механізми:

- вивільнення антигену;
- обхідний шунт (T-cell Bypass);
- порушення імунологічної регуляції.

Моделювання автоімунних реакцій в експерименті:

— уведення в кровоносне русло «забар'єрних» тканинних антигенів;

— уведення власних антигенів з ад'ювантом Фрейнда;

— мімікрічні антигени та мікроби (мікробні «продукти» з властивостями ад'юванта Фрейнда). Віруси, проникаючи в клітинні мембрани, додають інфікованим клітинам чужорідність і викликають реакцію імунокомпетентних клітин.

Автоімунні захворювання можуть викликати перехресно реагуючі антигени, коли антитіла виробляються і до автологічних 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 і т. д.

У результаті нагромадження ліків деякі власні тканини можуть набувати чужорідних антигенних властивостей (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 в жінок. З віком частота автоімунних захворювань збільшується.

АВТОАНТИГЕНИ

Автоантигени — речовини власних нормальних тканин, в яких у ембріогенезі відсутній контакт з імунокомпетентними клітинами (забар'єрні антигени).

До забар'єрних антигенів не формується імунологічна толерантність, оскільки органи, що їх уміщують, відділені від крові гістогематичними бар'єрами. Найчастіше автоантитіла виробляються до власних тканинних компонентів, зміненим під дією ліків, токсинів і ферментів бактерій, вірусів.

Класифікація автоалергенів за Адо:

- природні, первинні — антигени забар'єрних тканин (кришталік, нервова тканина і т. д.);
- набуті, вторинні:
 - неінфекційні, які утворюються при дії термофактора, що іонізує випромінювання;
 - інфекційні, які виникають в результаті дії на тканину мікробних токсинів.

Автоантитілоутворення виникає як результат:

- сполучення екзогенного гаптену з білком організму хазяїна;
- вивільнення антигенів, які в нормі не контактують з імунокомпетентними клітинами (антитіла до кришталіка при травмі ока, до міокарда — при інфаркті й т. д.);
- зміни структури макромолекул під впливом біологічних чинників (наприклад, вірус грипу за рахунок гемолізіну оголює внутрішні структури еритроцита й активує антиеритроцитарні антитіла);
- появи в організмі комплексів, антигенно подібних з детермінантами 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 АВТОІМУННИХ ПРОЦЕСІВ

Автоімунні захворювання розвиваються в результаті появи в організмі «заборонених» клонів імунокомпетентних лімфоїдних клітин при генетичних аномаліях. Експериментально це підтверджується при використанні ксеногенних і алогенних тварин, імунізованих тканинними антигенами. Так, миші лінії NZB спонтанно занедужують подібним до СЧВ захворюванням. 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 відносно до 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, що легко зв'язуються з білками морських свинок і стають автоантигенами.

Моделлю для вивчення ЦПД автоантитіл *in vitro* служать культури тканин *HeLa* фібробластів, щитоподібної залози і т. 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 сенсibilізація до основного протеїну мозку, що корелює з титрами циркулюючих антитіл. Остаточно 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, які надходять у кров. При ушкодженні 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 ушкодженнях клітин виникають непоправні порушення проникності мембран клітин і настає лізис.

Автоантитіла можуть справляти протективний ефект. Так, обробка лізосом сироваткою хворих гепатитом знижує інтенсивність вивільнення лізосомальних ферментів під дією ретинолу і запобігає ушкодженню 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, але і до сенсibilізації Т-лімфоцитів.

Під впливом автоантитіл ушкодження виникають у результаті реакції антиген — антитіло. Під час розвитку автоімунних захворювань комбіновано беруть участь і автоантитіла, і сенсibilізовані лімфоцити. На формування автоантитіл можуть діяти бактерії за рахунок антигенів мімікрії й ад'ювантного впливу.

Автоімунні ушкодження вдається відтворити шляхом переносу автоантитіл при експериментальному гломерулонефриті.

Автоантитіла зустрічаються практично при всіх захворюваннях: серцево-судинної системи, органів дихання, крові та кровотвор-

них органів, сечостатевої системи, травного тракту, печінки, шкіри, при інфекційних хворобах, ураженнях сполучної тканини, опорно-рухового апарата, ока і т. д.

Існують **теплові (термічні) автоантитіла** (IgM і IgG) з оптимумом реагування при 37 °С та **холодові автоантитіла** (неповні автоантитіла, здатні проникати через плаценту) з оптимумом реагування близько 4 °С. До останнього належать неповні гемаглютиніни — антиеритроцитарні антитіла.

Значно частіше й у більш високих титрах при автоімунних захворюваннях зустрічаються холододі аглютиніни, які є неповними аглютинінами класу IgM.

Механізм розвитку автоімунних хвороб може бути обумовлений нормальними холододі аглютинінами проти Т-лімфоцитів. Вони з'являються в 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 холододі аглютиніни адсорбуються на цитомембранні клітини і руйнують її.

Теплові автоантитіла до Т-лімфоцитів в основному інгібують функцію Т-супресорів.

АВТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Автоімунні захворювання розділяють на дві групи:

- колагенози (дифузійні захворювання сполучної тканини), при яких у крові з'являються автоантитіла без строгої органної специфічності (СЧВ, ревматоїдний артрит);
- захворювання, при яких у крові містяться органоспецифічні антитіла.

Ознаки автоімунних захворювань:

- наявність у сироватці крові й у тканинах антитіл, що реагують з антигенами певного органа або системи тканин;
- гіпергамаглобулінемія;
- активація проліферативних процесів у лімфатичних вузлах і селезінці;
- дифузійна лімфоїдно-плазмоді клітинна 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 міастенією 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 комплементу, що супроводжується лізисом клітин крові, або запаленням чи деструкцією клітин під впливом цитотоксичної дії кілерів і макрофагів.

Нозологія автоімунних захворювань

Алергійний енцефаломієліт — Т-клітиннозалежне захворювання, виникає після перенесеного кору. Специфічним антигеном є білок мієлінової оболонки білої речовини.

Автоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимота) виявляється симптомами гіпотиреоїдизму. Специфічний антиген — екстракт щитоподібної залози в ад'юванті Фрейнда, в експерименті можливий перенос суспензією лімфоцитів, які справляють цитотоксичну дію на клітини щитоподібної залози. Розвиток захворювання супроводжується ростом титру автоантитіл.

Хвороба Аддісона — ураження надниркових залоз як наслідок автоімунної реакції, що порушує структуру кори надниркових залоз, супроводжується нагромадженням цитотоксичних автоантитіл.

Інсулінозалежний цукровий діабет — можливим етіологічним чинником є вірус енцефаломегалії, провідний фактор — автоантитілоутворення.

Автоімунні захворювання крові викликають холодові антиеритроцитарні автоантитіла двох типів: неповні (4—10 °С) з константою седиментації 7 S і повні з константою седиментації 19 S.

Автоімунні захворювання ШКТ:

- атрофічний гастрит;
- перніціозна 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 сенсibilізації.

Міастенія гравіс — різка загальна слабкість, обумовлена порушенням передачі нервового імпульсу в нервово-м'язовому синапсі внаслідок блокади рецепторів ацетилхоліну, зниження Т-супресо-

рів за рахунок дії автоантитіл. Етіологія, імовірно, 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 й ендокринна системи, сполучна тканина. В основі лежить глибоке порушення функцій імунної системи: антитіла до всіх органів і тканин, антиядерні й антиклітинні антитіла, імунні комплекси ДНК + антиядерні антитіла депонуються в шкірі, слизових оболонках, плеврі, очеревині, суглобних 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 спадкоємні (первинні);
- набуті (вторинні).

Клінічні ознаки первинних імунодефіцитів: рецидивуючі 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 і грибкові.

НЕДОСТАТНІСТЬ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ

Недостатність гуморального імунітету пов'язана з дисфункцією В-клітин і супроводжується гнійно-запальними захворюваннями та 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, спадкоємну, набуту.

Фізіологічна недостатність визначається в 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 вбік останніх. Однак у перші місяці життя кількість секреторних антитіл укрив недостатня, тому такі діти дуже сприйнятливі до респіраторних і кишкових інфекцій.

Спадковий недостатність може виявлятися агамаглобулінемією і гіпоагамаглобулінемією.

Агамаглобулінемія пов'язана з відсутністю в дітей апендикса, групових лімфатичних фолікул і піднебінної мигдалини. Ця патологія характерна для дітей раннього віку.

Доля дітей з гіпоагамаглобулінемією залежить від її характеру — різкого або помірного, транзиторного чи постійного. *Гіпоагамаглобулінемія* 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, інші належать до підкласу G-1.

При хворобі α -ланцюгів частіше вражається травний тракт, оскільки IgA як секреторний імуноглобулін значною мірою виробляється в кишечнику. Морфологічно у ворсинках тонких кишок відзначається інфільтрація лімфоцитами, плазмощитами і ретикулярними клітинами.

При порушенні γ -ланцюгів спостерігаються лімфоаденопатія, гепатоспленомегалія, лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинфілія, плазмощитарна і лімфощитарна інфільтрації тканин.

Для недостатності імуноглобулінів усіх класів характерні рецидивуючі вірусні та бактеріальні інфекції, що з'являються після виснаження титрів материнських антитіл у віці п'яти-шести місяців.

На результат гіпоагамаглобулінемії суттєвий вплив чинить ефективність профілактичних заходів для підвищення стійкості організму дитини до інфекції.

Набутий недостатність антитіл — результат патологічних змін у гуморальній системі імунітету в постнатальному періоді. Так, утрата сироваткових білків при нефриті або їх недостатня продукція при мієломатозі, лімфатичній лейкемії супроводжується підвищеною сприйнятливістю до інфекцій унаслідок вторинної гіпоагамаглобулінемії. У хворих часто виникають тимоми.

Усі види набутої недостатності антитіл розділяють на такі категорії: фізіологічна, катаболічна, токсична, первинна ретикулоендотеліальна неоплазмія.

У хворих з недостатністю гуморального імунітету відзначаються алергійні захворювання, однак прояви анафілаксії в ГУТ у клінічному вираженні ослаблені.

Порушення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові називають *дисагамаглобулінемією*. Вона супроводжує багато захворювань: хронічні гнійно-запальні процеси верхніх дихальних шляхів, ре-

цидивуючі кишкові інфекції, що розвиваються в 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 і грибкових захворювань обумовлена в основному напруженістю клітинного імунітету. Підтверджується це тим, що у хворих з уродженою чи набутою гіпогамаглобулінемією деякі вірусні інфекції перебігають так само, як у здорових. Наприклад, при уродженій агамаглобулінемії кір перебігає нормально і дає стійкий імунітет, хоча імунні антитіла не утворюються.

У той же час при недостатності клітинного імунітету, що супроводжується відсутністю або зниженням імунних реакцій уповільненого типу, відзначаються повторні захворювання вірусними інфекціями, а в експериментальних тварин довгостроково не відриваються алогенні шкірні шматки.

При недостатності клітинного імунітету трансплантовані шматки шкіри дівчаток виживають у хлопчиків, зберігаючи статевий хроматин ядра до п'яти років. Одночасно пересажені лімфовузли втрачають здатність синтезувати антитіла через два місяці після трансплантації.

При розтині трупів дітей, що загинули від недостатності клітинного імунітету, відзначається гіпоплазмія або відсутність лімфоїдної тканини і лімфовузлів, у структурі яких переважають ретикулярні клітини, тимус маленьких розмірів, кількість лімфоцитів у ньому різко зменшена.

Діти з дефіцитом Т-системи імунітету важко переносять краснуху та інші вірусні інфекції. У них виникають захворювання навіть при вакцинації живими вірусними вакцинами. Інфекції в дітей з Т-дефіцитними станами розвиваються звичайно незабаром після народження.

Синдром недостатності клітинного імунітету сполучається з ураженнями тимуса, щитоподібної і парашитоподібної залоз, нерідко комбінується з лімфоцитопенією і гіпогамаглобулінемією.

Розвиток імунодефіциту в тимектомованих мишей запобігається трансплантацією тимуса молодих тварин сингенної лінії.

Взаємозв'язок між Т- і В-імунодефіцитами підтверджується тим, що уроджена гіпогамаглобулінемія 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 і гуморального імунітету характеризується високою сприйнятливістю до інфекції, прогресуючими мозковими розладами, ураженнями кон'юнктиви і судин шкіри навколо очей, порушенням синтезу антитіл, відсутністю ізогемаглютининів. Такі діти гинуть незабаром після народження.

Уроджені імунodefіцити обумовлені генетичною блокадою Т- або В-системи імунітету чи виключенням 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 лімфоїдних 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 у 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 їхнього диференціювання і дозрівання. У цьому разі 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 процесів трансформації клітин-попередників в антитілотворні клітини, процесів синтезу, транспорту або секреції антитіл плазмацитами.

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, уміст імуноглобулінів, антитіл різних класів, автоантитіл.

Тест на оцінку загальної імунореактивності полягає в тому, що обстежуваним вводять внутрішньошкірно 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 з віком захворювань можуть знаходитися під контролем імунологічних факторів.

Важливу роль в етіології і патогенезі старіння відводять різним імунологічним механізмам: тимусній інволюції і порушенню 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 порушенню їх імунорегуляторних властивостей. Знижена реактивність Т-лімфоцитів виявляється:

— у зменшенні здатності проліферації і бласттрансформації під впливом ФГА;

— підвищенні виживаності алогенних шкірних трансплантатів і приживленні 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 у відношенні ендогенних. Смертність таких осіб висока й обумовлена бронхопневмонією, захворюваннями судин мозку і серця.

Закономірним наслідком старіння організму є порушення імунних процесів, пов'язаних з ослабленням автотолерантності і збільшенням вмісту автоантитіл. Автоантитіла з'являються в низьких титрах у 50 % здорових людей похилого віку, особливо в жінок. З віком у сироватці крові кількість IgG і IgA підвищується на тлі зниження IgM.

Смертність людей з високими титрами автоантитіл у сироватці крові вища, ніж в осіб, що не мають автоантитіл. У таких осіб частіше зустрічаються серцево-судинні захворювання і рак.

Парадоксальний факт — підвищене утворення автоантитіл у старості пропорційне зниженню імунореактивності. Думають, що це пов'язано з утратою функцій Т-супресорів і Т-хелперів.

Поява автоантитіл у тканинах можлива в результаті зміни хімічної структури макромолекул, генетичних помилок і мутацій, обумовлених утворенням заборонених клонів.

Існує точка зору (R. 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 і імунодефіцитних процесів, розвиток злоякісних пухлин і важких інфекцій, викликаних слабовірулентними патогенами.

Рядом дослідників (J. E. Hotchin, J. A. Levy, R. C. Mellors та ін., 1971—1974) висловлено припущення про можливу роль вірусів

у патогенезі старіння і таких захворювань, як автоімунні та ракові. Показано існування зв'язку між персистуючою повільною вірусною інфекцією і безліччю автоімунних порушень.

Існують різні теоретичні підходи до оцінки імунологічних основ процесу старіння. Російський імунолог, академік Рем Вікторович Петров, думає, що вікові зниження імунореактивності є результатом старіння всієї імунної системи.

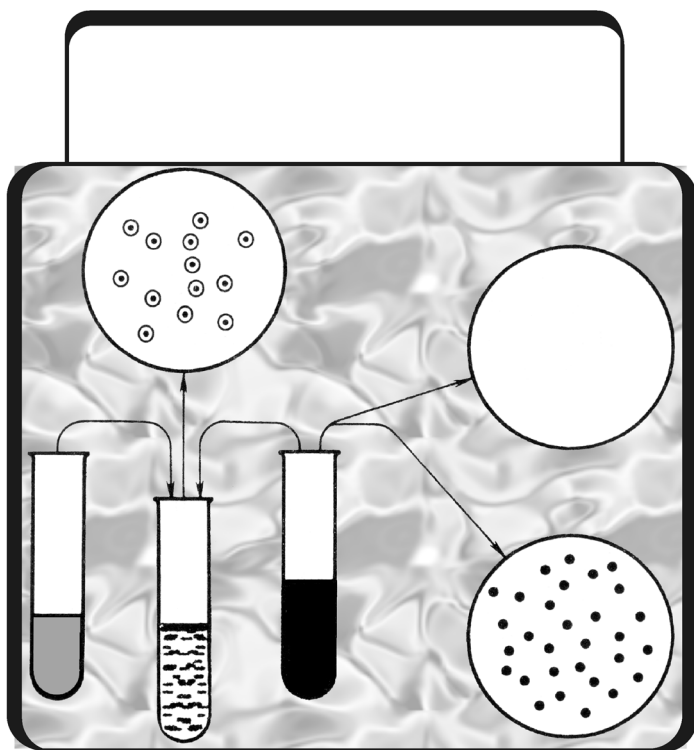
За теорією Френка Бернета старіння — це втрата толерантності до власних структур і поява клонів імунокомпетентних клітин, здатних реагувати проти власних антигенів. У розвитку цих взаємодоповнюючих теорій допускається, що в процесі старіння знижується здатність розпізнавання «свого» і виникають автоімунні реакції. Це супроводжується зменшенням лімфоїдної тканини і кількості плазмочитів, гіпоплазмією лімфоїдних органів, фіброзом, гіалінізацією та атрофією нирок, утратою 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 в складі розчинного та полімерного колагену і еластину. Вільні (розчинні) глікопротеїни надходять у кров і індуюють імунні реакції проти розчинних, полімерних антигенів сполучної тканини та еластину.

Установлено, що філогенетичні глікопротеїни характерні для усіх видів — від бактерій до вищих тварин. У людини значна кількість їх міститься в ембріональних тканинах, у тимусі, селезінці — органах, багатих ретикулярною тканиною і глікопротеїнами, беруть участь у селекції і супресії клонів імунокомпетентних клітин. У літньому віці виникають імунокомпетентні клітини — мутанти, що реагують зі структурними глікопротеїнами і тим самим утягують сполучну тканину у вікову патологію. З віком зменшується тканинна регенерація і підвищується частота помилок розпізнавання клітини клітиною. При цьому глікопротеїни є попередниками розпізнавальних структур.

Остаточно не встановлено, яку (етіологічну чи патогенетичну) роль відіграють порушення імунної системи в процесі старіння. Багато хвороб літнього віку мають імунологічну природу, тому спрямованою дією на імунну систему можна загальмувати процеси старіння.

ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ



ЕКОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ

Екологія (від грец. *oikos* — будинок, місце існування) мікроорганізмів вивчає взаємини мікроорганізмів або їх співтовариств між собою і навколишнім середовищем. Мікроорганізми в природі поширені повсюдно. Вони населяють ґрунт, воду, повітря, рослини, організми тварин і людини.

Взаємини між мікроорганізмами різних груп дуже різноманітні. Спільне існування двох різних організмів називається **симбіозом** (від грец. *symbiosis* — спільне життя). Симбіотичні взаємини можна поділити на асоціативні й конкурентні. До асоціативних взаємин належать мутуалізм, метабіоз, коменсалізм, сателізм.

Мутуалізм — це взаємовигідні відносини. Мікроорганізми, обмінюючись продуктами життєдіяльності, впливають один на одного і спільно розвиваються значно краще, ніж кожен окремо. Так, життєдіяльність анаеробних бактерій у поверхневих шарах ґрунту можлива тільки в результаті зниження окисно-відновного потенціалу, здійснюваного аеробними мікробами, що, у свою чергу, використовують органічні кислоти, утворені анаеробними мікроорганізмами.

Метабіоз характеризується послідовною зміною одних груп мікроорганізмів іншими на основі використання продуктів життєдіяльності попередніх груп. Наприклад, амоніфікувальні бактерії утворюють аміак, який потім окиснюють до нітратів нітрифікувальні бактерії.

Коменсалізм характеризується такими взаєминами особин різних видів, при яких вигоду із симбіозу має один вид, не заподіюючи шкоди іншому. Бактерії, що складають нормальну мікрофлору тіла людини, є коменсалами.

Сателізм — взаємини стимуляції одного виду мікроорганізмів іншим. Наприклад, колонії дріжджів або сарцин, виділяючи в живильне середовище продукти життєдіяльності, стимулюють ріст колоній мікроорганізмів, більш вимогливих до живильних середовищ навколо.

До конкурентних взаємин відносять **антагонізм**, при якому один вид мікроорганізмів пригнічує життєдіяльність іншого за рахунок

утворення шкідливих продуктів, що призводить до його ушкодження або загибелі. Відкриття явища антагонізму належить Луї Пастеру. Він описав загибель збудника сибірки при спільному його культивуванні із синьогнійною паличкою. Відомі антагоністичні взаємини нормальної мікрофлори товстого кишечника людини — лактобактерій, кишкової палички, бифідобактерій відносно до гнільних мікробів, збудників дизентерії і т. д.

Антагоністичні взаємини виникають у боротьбі за речовини живильного субстрату, використання молекулярного кисню і т. ін. Такого роду дії, що перешкоджають життєвим проявам мікробів, називаються **антибіозом**. Звідси і виникла назва «антибіотики».

Бактеріоцини є вихідною субстанцією для отримання антибіотиків природного походження. Найбільш активні продуценти антибіотиків — плісеневі гриби й актиноміцети. Пеніцилін продукують плісеневі гриби *Penicillium chryzogenum* і под. З актиноміцетів отримана більшість антибіотиків: стрептоміцин, тетрациклін, хлороміцетин, біоміцин, неоміцин, ністатин, канаміцин і т. ін.

Крайнім виявленням конкурентних взаємин мікроорганізмів є **паразитизм**, коли один мікроорганізм використовує інший як джерело поживного субстрату. Так, 1963 року була описана бактерія-паразит — *Bdellotribrio bacteriororum*, що паразитує на багатьох грам-позитивних і грамнегативних бактеріях. Наздогнавши бактерію, *Bdellotribrio* пробуравлює клітинну стінку і проникає в клітину. Через 3—5 год у клітині бактерії-жертви утворюється від 20 до 50 клітин-паразитів. Типовим прикладом паразитизму є взаємини вірусів бактерій — бактеріофагів з мікробними клітинами.

Антагонізм може виявлятися при конкуренції за джерела живлення в тому, що ті мікроорганізми, які розмножуються більш інтенсивно, швидко використовують живильний субстрат, пригнічуючи ріст інших мікробів. Існують взаємини хижацтва між мікроорганізмами. Наприклад, амеба в кишечнику може захоплювати і переварювати бактерії.

Безсумнівно, що характер взаємин мікроорганізмів між собою і навколишнім середовищем визначає ту або іншу екологічну нішу, яку займає кожен вид мікробів. Тому немаловажне значення мають взаємини мікробів з фізичними і хімічними чинниками зовнішнього середовища.

ФІЗИЧНІ ФАКТОРИ

Температура — найбільш могутній чинник впливу. Прокаріоти не мають фізіологічного механізму, який регулює температуру клітини, і, отже, їх життєдіяльність залежить від температури навколишнього середовища. Мікроби мають порівняно високу

приспосовність до температурних умов. 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, тоді як гонокок тільки при 35—37 °С. У той же час для кожного виду мікробів — як сапрофітів, так і патогенних — існують температурні межі — оптимум, мінімум, максимум.

Оптимальною температурою є та, при якій мікроби найкраще ростуть і розвиваються. *Мінімальною* температурою вважається та, нижче якої мікроб не спроможний розвиватися. *Максимальна* температура є граничною, вище якої ріст мікроба не відбувається.

Усі мікроорганізми об'єднані в три фізіологічні групи, що пристосувалися в процесі еволюції до життя при певних температурах: психрофіли, мезофіли, термофіли. Для психрофілів температурний оптимум — 15—20 °С, для мезофілів — 30 °С, термофілів — 50—60 °С. Група мезофільних мікроорганізмів є найбільшою, до неї належить більшість сапрофітів і всі патогенні мікроби.

Мікроби надзвичайно стійкі до низьких температур (до -190... -253 °С). Механізм дії низьких температур на мікробну клітину полягає в гальмуванні в ній процесів метаболізму, припиненні росту і розмноження і переході мікроба в стан анабіозу, в якому він може існувати багато місяців. В анабіотичному стані мікроби не викликають гниття, що широко використовується в промисловості, побуті (зберігання продуктів у холодильнику).

У мікробіологічній практиці широко застосовується тривале зберігання мікробів, наприклад, вакцини у висушеному вигляді із замороженого стану (так зване ліофільне сушіння). Повторне заморожування і відтавання викликають загибель мікробів.

На відміну від низьких високі температури діють згубно на мікроорганізми. Чим більше виходить температура за межі максимуму, тим швидше гинуть вегетативні клітини. Спори бактерій значно стійкіші до дії високої температури через малий вміст у них вільної води, високої концентрації кальцію і наявність міцної оболонки. При підвищенні температури вище максимальної межі спостерігається виділення РНК із клітини, порушується активність ферментних систем, відбувається денатурація білків, що зрештою викликає неминучу деградацію клітинних структур.

Застосування високої температури є найпоширенішим, зручним і надійним способом стерилізації. Стерилізація — це звільнення від мікробів різних об'єктів.

Вплив висушування. Розвиток прокаріот, як і будь-яких інших організмів, у першу чергу залежить від ступеня вологості. Саме наявність вологи визначає рівень процесів метаболізму в клітині, надходження до неї речовин поживного субстрату, енергію росту

і розмноження бактерій. Окремі групи прокаріот характеризуються різноманітною потребою до умов вологості і по-різному реагують на висушування. Більшість бактерій нормально розвиваються при вологості середовища понад 20 %.

Висушування бактерій призводить до зневоднювання цитоплазми клітини, майже повному припиненню процесів метаболізму і зрештою до переходу клітини мікробів у стан анабіозу. На відношенні мікроорганізмів до висушування здавна ґрунтується зберігання харчових продуктів у сухому стані, в аптеці — лікарської рослинної сировини.

Однак і в умовах зсушення бактерії зберігають життєздатність. Так, мікобактерії туберкульозу зберігають життєздатність у висохлому мокротинні хворого більше 10 місяців, спори бацил сибірки в сухому стані виживають до 10 років.

Різні види випромінювання справляють бактерицидну (убивчу) дію на мікроби. Вплив випромінювань на прокаріоти залежить від їх енергії і дози опромінення. Інфрачервоне випромінювання не здатне викликати які-небудь істотні зміни в живих клітинах. Рентгенівські промені містять у собі величезну енергію, яка призводить до розвитку мутацій або загибелі клітини.

Сильний мутагенний ефект справляють ультрафіолетові промені. Їх використовують при знезаражуванні продуктів харчування, лабораторного посуду, повітря приміщень, обробці біологічних препаратів — вакцин та сироваток.

Ультразвук (високочастотні коливання звукових хвиль) впливає з могутньою бактерицидною силою на прокаріотів. Механізм дії полягає в незворотних фізико-хімічних змінах компонентів клітини й ушкодженнях усіх клітинних структур. Нині УЗ-датчики застосовуються для стерилізації вакцин, лабораторного обладнання.

Мікроби стійкі до підвищеного атмосферного тиску (200—900 атм на дні морів, океанів). Спори витримують тиск до 20 000 атм.

ВПЛИВ ХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ

Бактерицидна дія хімічних речовин має величезне практичне значення, оскільки їх використовують для дезінфекції — знищення патогенних мікробів у зовнішньому середовищі і знезараження патологічного матеріалу, отриманого від хворих.

Як дезінфікувальні засоби використовують галоїди, окисники, феноли та їх похідні, важкі метали, кислоти, луги, спирти, газоподібні речовини. Згубна дія низки сполук обумовлена виробленими ними окисними реакціями в цитоплазмі клітини, які вони викликають, порушеннями діяльності ферментів.

Основою бактерицидної дії солей важких металів є їх коагуляційний вплив на білки цитоплазми. У дезінфекційній практиці використовують такі хлоровмісні речовини:

- хлорне вапно (10—20 %);
- освітлені розчини хлорного вапна (0,2—0,5 %);
- сухе хлорне вапно;
- хлораміни (Б та ХБ);
- дезам (50 % хлорамін Б + щавлева кислота);
- пантоцид (таблетки, що містять 4 мг активного хлору);
- формалін (35—40 %-ний водний розчин формальдегіду);
- фенол (кристалічна карболова кислота);
- лізол А та Б;
- мийні засоби — це детергенти з високою поверхневою активністю й у зв'язку з цим мийною, деякою мірою дезінфікувальною і розчинювальною дією;
- солі важких металів, ртуті (сулема і т. ін.) використовують рідко, оскільки вони токсичні й малоефективні.

Кислоти застосовуються в суміші з іншими дезінфікувальними засобами. Бактерицидна дія кислот на мікробну клітину ґрунтується на зневоднюванні цитоплазми, розчиненні та розщепленні білків. Використання кислот у дезінфікувальній практиці значно звужується, тому що вони викликають псування оброблюваних поверхонь.

Луги мають бактерицидні, віруліцидні і спороцидні властивості. Вони руйнують мікроорганізми, викликають гідроліз білків, омиляють жири, розщеплюють вуглеводи, викликають набрякання і змінюють осмос мікробної клітини. У практиці знезаражування лугам не знайшли широкого застосування, тому що вони роз'їдають шкірні покриви, подразнюють слизові оболонки очей, пошкоджують оброблені тканини.

Спиртам притаманні слабкі бактерицидні властивості. Бактерицидна ефективність спиртів залежить від їх коагуляційної дії на мікроорганізми і зміни поверхневого натягу. Спирти проникають у клітину, відбирають у неї воду і зсідають білки. Максимально виражені бактерицидні властивості в 70 %-вого спирту. Він повільніше зсідає білки і тому краще проникає в глибину мікробної клітини.

Поряд з дезінфікувальними в медичній практиці широко застосовують антисептичні засоби, або антисептики. **Антисептика** (від *antus* і грец. *septicos* — гнійний) — метод запобігання зараженню і лікування інфікованих ран дією на патогенні мікроби хімічними сполуками.

До появи антисептиків хірургічне лікування різко обмежувалося через післяопераційні ускладнення. У 1867 році англійський хі-

рург Джозеф Лістер уперше розробив теоретично обґрунтований метод боротьби з мікроорганізмами, які потрапляють в рани.

З появою антибіотиків увага до антисептиків зменшилася і коло їх застосування звузилося. Разом з тим багаторічний досвід використання антибіотиків показав, що вони не стримують повною мірою зростання інфекційних і гнійно-запальних захворювань. Цей факт і низка негативних сторін застосування антибіотиків відновили інтерес до антисептиків. Нині антисептичні засоби визначають як хімічні препарати в основному тривалої мікробостатичної дії, їх добре витримують шкіра, слизові оболонки і ранові поверхні, вони розчинні в ліпідах і погано чи помірно розчинні у воді, використовуються в різних лікарських формах для обробки шкіри, слизових оболонок, ран, порожнин з метою лікування інфекційних уражень або їхнього запобігання.

Класифікація антисептичних засобів враховує такі їх характеристики:

- походження — неорганічні речовини; біоорганічні речовини та їх синтетичні аналоги; органічні сполуки абіогенної (синтетичної) природи;
- хімічна будова — галогени та їх органічні і неорганічні похідні (хлорамін, пантоцид, спиртовий розчин йоду, розчин Люголя, йодоформ); окисники — водню пероксид і калію перманганат; альдегіди; спирти (етиловий спирт); важкі метали та їх органічні і неорганічні солі (сулема, ртутні мазі, протаргол, срібла нітрат і т. ін.); барвники (етакридин, метиленовий синій, брильянтовий зелений); фенол і його похідні; 8-оксихіноліни; 4-хіноліни; хіноксоліни; нафтилідіни; нітрофурани; четвертинні амонієві сполуки та їхні аналоги; похідні вищих жирних кислот, антисептики рослинного і тваринного походження; антибіотики антисептичного призначення (граміцидин); іммобілізовані антисептики;
- спрямована дія — антибактеріальні, антивірусні, протигрибкові, антипаразитарні;
- механізм дії — деструктивні, окисні, мембраноатакуючі, антиметаболічні, антиферментні;
- спектр антимікробної дії — універсальні, широкого, помірного і вузького спектра;
- кінцевий ефект — мікробоцидні; мікробостатичні; мікробостатичноцидні; такі, що знижують чисельність мікробної популяції;
- склад — монопрепарати; комплексні, багатокomпонентні лікарські засоби;
- ціль — профілактичні; терапевтичні; лікувально-профілактичні; бінарні (антисептичного і хіміотерапевтичного, антисеп-

тичного і дезінфікувального призначення); багатоцільові (фармакоантисептичні);

- місце аплікації — ранові (хірургічні); шкірні; пероральні; офтальмологічні; отоларингологічні; урологічні; генітальні; стоматологічні, інгаляційні та ті, що транспортуються до місця дії кровоносною або лімфатичною системою.

Найширше застосовуються такі антисептичні засоби, як ПАР (поверхнево-активні речовини) аніонного і катіонного типів. До групи аніонних ПАР належать лужні мила, похідні алкілсульфатів і алкіл-(арил)-сульфонів, натрію холеат.

До катіонних ПАР належить уся група четвертинних амонієвих сполук: цетовлон, цетримід, бензалконію хлорид, бензетхонію хлорид, етоній, декаметоксин, дегмін, церигель, хлоргексидин, деквалін і т. ін. Йодоформ як антисептичний засіб може належати до аніонних, катіонних, амфолітних та неіонних ПАР.

Останнім часом велика увага приділяється створенню іммобілізованих антисептиків. Вони складаються з носія (матриці) та активної речовини. Порівняно з іншими антисептичними засобами виявляють менш виражений побічний ефект на організм хворого, тому що довгостроково і рівномірно звільняють активні речовини в середовище, сповільнюють усмоктування діючих речовин у кров і лімфу, блокують біотрансформацію і протидіють виділенню антимікробних речовин з місця аплікації.

До іммобілізованих антисептиків, що знайшли застосування в різних галузях медицини, особливо в хірургії, належать антимікробні нитки і марля, ткани й неткані матеріали, гранули, плівки, бактерицидні пов'язки, гідрогелеві перев'язні матеріали тощо.

МІКРОФЛОРА ҐРУНТУ

Ґрунт є сприятливим середовищем для мікроорганізмів, тому що в ньому містяться поживні речовини і волога, необхідні для їх розмноження і розвитку. Розподілення мікроорганізмів у Ґрунті нерівномірне і залежить від кількості органічних речовин, впливів кліматичних умов, від багатьох інших чинників.

Поверхневий шар Ґрунту бідний мікроорганізмами внаслідок прямого впливу таких чинників зовнішнього середовища, як ультрафіолетові промені, високі температури, висушування і т. д. Більшість мікроорганізмів Ґрунту розвиваються при нейтральному рН, високій відносній вологості та температурі 25—45 °С.

Найбільша кількість мікроорганізмів міститься у верхньому шарі Ґрунту на глибині 5—15 см. Тут знаходять сприятливі умови амеби, інфузорії, гриби, водорості, актиноміцети, бактерії. У міру заглиб-

лення в ґрунт вміст мікроорганізмів зменшується і на глибині 3—4 м зустрічаються лише поодинокі екземпляри. Якщо порівняти кількість мікробної маси на різних ґрунтах, то на малородючі ґрунти припадає до 3 т, на високородючі — до 16 т мікробної маси на 1 га.

На кількість мікроорганізмів у ґрунті впливає і рослинний покрив: у кореневої зони рослин їх значно більше, ніж поза кореневою зоною. Це пояснюється тим, що в ризосфері (прикореневій зоні рослин) мікроби розвиваються за рахунок корневих виділень і продуктів, що утворюються при розкладанні епітелію корневих волосків, які відмирають.

У ґрунті живуть азотфіксувальні бактерії — це бульбочкові бактерії, специфічні для кожного виду бобових рослин, — конюшини, сої, гороху, квасолі, люцерни. При сприятливих умовах бульбочкові бактерії можуть зафіксувати на 1 га за рік до 200 кг атмосферного азоту, при цьому значно підвищується родючість ґрунтів. Азотфіксатори, які живуть вільно, розвиваються і фіксують азот у ґрунті незалежно від рослин — це азотобактерії, ціанобактерії або синьо-зелені водорості.

До ґрунтових бактерій належать амоніфікувальні бактерії, які здійснюють мінералізацію білків при гнитті органічних залишків: *Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus megatherium* і т. ін. Бактерії роду *Pseudomonas*: *Ps. fluorescens* і *Ps. aeruginosa* беруть участь у процесі відновлення нітратів до молекулярного азоту.

Звичайно ґрунт є несприятливим середовищем для більшості патогенних видів бактерій, вірусів, грибів і найпростіших, оскільки в ньому немає необхідних поживних речовин та інших умов для їхнього розмноження. Проте деякі з них можуть зберігатися в ґрунті від кількох днів до кількох місяців, наприклад, збудники дизентерії, черевного тифу, ентеровірусних інфекцій, бруцельозу, туберкульозу, туляремії, лептоспірозу. Найбільш тривалий час у ґрунті зберігаються споротвірні бактерії: клостридії правця, ботулізму, газової анаеробної інфекції, бацили сибірки (десятки років). Патогенні мікроорганізми можуть потрапляти в ґрунт із фекаліями, трупами, господарсько-побутовими відходами і надалі поширюватися через воду, траву, овочі або за допомогою гризунів та комах.

У ґрунті живуть патогенні гриби, які, проникаючи в організм, викликають такі захворювання, як аспергілез, гістоплазмоз і мікотоксикози.

З огляду на роль ґрунту як чинника передачі деяких інфекційних захворювань тварин і людини, у санітарно-епідеміологічній практиці проводиться знезараження ґрунту, застосовуються заходи, щоб запобігти забрудненню патогенними мікроорганізмами. Наявність у ґрунті мікроорганізмів, які потрапляють туди

з випорожненнями, є показником її санітарно-епідеміологічного неблагополуччя.

Для характеристики обміненія ґрунту мікрофлорою людини і тварин обрані такі санітарно-показові мікроорганізми: *Escherihia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*. Якщо *Cl. perfringens* присутні в ґрунті без *E. coli*, це показник старого фекального забруднення середовища. Навніть у ґрунті *Str. faecalis* свідчить про свіже фекальне забруднення. Для кількісної характеристики мікробного забруднення ґрунту використовують мікробне число — загальна кількість мікроорганізмів у 1 г ґрунту; колі-титр — найменша кількість досліджуваного матеріалу, в якому виявляється життєздатна клітина *E. coli*; перфрингенс-титр ґрунту — найменша кількість ґрунту, в якому міститься одна клітина *Cl. perfringens*; колі-індекс ґрунту — кількість *E. coli* в 1 г досліджуваного ґрунту.

МІКРОФЛОРА ВОДИ

Мікрофлора води багато в чому відбиває мікробний пейзаж ґрунту. З точки зору екології мікрофлору води підрозділяють на власне водяну — автохтонну і таку, що потрапляє у воду з ґрунту, повітря, зі стічними водами.

Постійну мікрофлору природних водойм складають *Pseudomonas fluorescens*, *Bacterium aquatilis*, *Micrococcus roseus* та інші аеробні бактерії. У мулі боліт, нафтових свердловинах, мулистих відкладеннях морів і океанів зустрічаються анаеробні метанотвірні бактерії.

Найбільша кількість мікроорганізмів перебуває у відкритих водоймах та ріках, особливо в поверхневих і прибережних водах. Тут живуть залізобактерії, псевдомонади, аеромонади, синьо-зелені і пурпурні бактерії. Водойми, розташовані біля великих міст, як правило, багаті мікроорганізмами в результаті їх забруднення. Особливо сильно забруднюють поверхневі води целюлозно-паперові та текстильні фабрики, хімічні, металургійні і нафтопереробні підприємства, гірничі установки, а також сільське господарство. Величезна кількість органічних сполук азоту і фосфору потрапляє у водойми з тваринницьких ферм і каналізаційних стоків.

Для характеристики ступеня забруднення природних водойм в екології застосовують поняття сапробності (від грец. *sapros* — гнилий).

Полісапробна зона — багата органічними залишками, сильно забруднена вода. Кількість мікробів у 1 мл досягає 10^6 і більше. Тут переважають бактерії, що викликають процеси гниття і бродіння, з виділенням метану, наприклад, *Vac. cellulosaе metanicum*.

Мезосапробна зона — зона помірного забруднення, де відбуваються процеси нітрифікації — окиснення аміаку, що утворюється

при розкладанні органічних азотовмісних речовин. Кількість мікробів у 1 мл води коливається в межах сотень тисяч.

Олігосапробна зона — зона чистої води, у ній мало органічних речовин, кількість мікроорганізмів у 1 мл складає від кількох десятків до сотень.

Таким чином, мікроорганізми можуть брати участь у процесах самоочищення природних водойм, розщеплюючи органічні відходи, що забруднюють їх середовище існування. Цей процес може бути широко використаний людиною для переробки домашніх відходів та відходів харчової промисловості.

Деякі вчені вважають, що мікроорганізми, які 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.

При потраплянні у водойми погано оброблених або зовсім необроблених каналізаційних стоків населених пунктів і тваринницьких ферм вода стає чинником передачі кишкових інфекцій. Патогенні мікроорганізми можуть тривалий час зберігати у воді свою життєздатність. Так, збудники черевного тифу, дизентерії, лептоспірозу, гепатиту А, поліомієліту зберігаються від кількох днів до тижнів. Холерний вібрион і легіонели можуть навіть розмножуватися у воді.

Вода артезіанських свердловин практично не містить мікроорганізмів, оскільки вони затримуються верхніми шарами ґрунту.

Ступінь біологічного забруднення води оцінюють за колі-титром і колі-індексом. Колі-індекс показує кількість клітин *E. coli* у 1 л води. Колі-титр — це найменша кількість досліджуваного матеріалу, у цьому разі води, в якому виявлена життєздатна *E. coli*.

МІКРОФЛОРА ПОВІТРЯ

Мікрофлора повітря дуже різноманітна, і її кількісний та якісний склад визначається ступенем забруднення повітря пилом, кіптявою, сажею, іншими продуктами життєдіяльності людини, сезоном року, кліматом і вологістю. Оскільки частинки пилу і диму мають здатність адсорбувати безліч мікроорганізмів, більша кількість мікробів знаходиться в повітрі великих міст, менша — у сільській місцевості, над лісами, морями і горами.

Мікроорганізми надходять у повітря з частинками пилу з ґрунту, рослин, від людини і тварин. Повітря не є середовищем, сприятливим для росту і розмноження мікробів, у ньому немає поживних речовин, вологи й оптимальної температури, згубно діють ультрафіолетові промені, висушування. Тому мікрофлора повітря

репрезентована пігментотвірними сапрофітними бактеріями. Наявність пігменту захищає їх від несприятливого впливу ультрафіолету. Крім того, у повітрі виявляються споротвірні бацили, дріжджові та плісеневі гриби, віруси.

Кількість мікроорганізмів у закритих приміщеннях визначається санітарно-гігієнічним режимом цих приміщень. Скупчення людей, погана вентиляція, слабке природне освітлення, нечасте миття підлог створюють умови для нагромадження в повітрі мікробів. При цьому патогенні мікроорганізми, потрапляючи в повітря від хворих людей або носіїв, утворюють у повітрі краплинну, краплинно-ядерну і пилову фази аерозолі. Таким чином, через повітря можуть передаватися збудники грипу, коклюшу, кору, туберкульозу, стафілококових і менінгококових інфекцій і т. д. Побічно про наявність патогенних мікроорганізмів у повітрі приміщень можна судити за присутності таких санітарно-показових бактерій, як золотавий стафілокок, зеленястий стрептокок, показником прямої епідеміологічної небезпеки є наявність гемолітичних стрепто- і стафілококів.

Провітрювання приміщень, вологе прибирання в поєднанні з вентиляцією й обробка приміщень лампами ультрафіолетового опромінення ведуть до зниження мікробного обсіменіння повітря.

РОЛЬ МІКРООРГАНІЗМІВ У КРУГООБІГУ РЕЧОВИН У ПРИРОДІ

У природі постійно відбуваються два протилежні процеси — синтез складних органічних речовин з 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 — круговорот азоту, вуглецю, фосфору, сірки, заліза.

У **кругообігові азоту** вирізняють такі етапи: засвоєння атмосферного азоту, амоніфікацію, нітрифікацію і денітрифікацію.

До основних видів азотфіксуювальних бактерій, які незалежно від рослин вільно живуть у ґрунті, належать *Azotobacter chroococcum* і *Clostridium pasteurianum*. У молодих культурах *Azotobacter chroococcum* — це великі (4—6 мкм) грампозитивні палички, які в подальшому набувають округлої форми, 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, його спори мають трикутну форму,

оточені драглистою капсулою. Мають здатність фіксувати атмосферний азот і бактерії, які живуть на корінні таких бобових рослин, як горох, люпин, вика, конюшина і т. д.

Для підвищення родючості ґрунту в рослинництві використовують препарат азотобактерин, який складається з живої культури азотобактера, і нітрагін — з живих бульбочкових бактерій, який вносять під бобові культури.

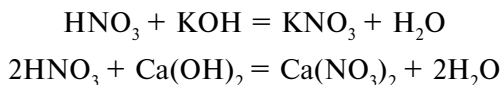
Складні органічні азотовмісні сполуки потрапляють у ґрунт із відмерлими рослинами, які розкладаються, виділеннями і трупами тварин. Гнильні мікроби виконують роль санітарів, очищаючи ґрунт і воду від органічних речовин, що розкладаються. Процес утворення аміаку при розкладанні азотовмісних органічних сполук, що відбувається за участю амоніфікувальних мікробів, які виділяють протеолітичні ферменти, називається амоніфікацією, або мінералізацією. Амоніфікацію викликають мікроорганізми, які розкладають сечовину, споротвірні аеробні й анаеробні бактерії, неспоротвірні аероби, актиноміцети, плісеневі гриби роду *Penicillium*, які живуть у ґрунті.

Амоніфікація в кисневих умовах називається тлінням. Її здійснюють картопляна паличка — *Bacillus mesentericus*; капуста паличка — *Bacillus megatherium*; сінна паличка — *Bacillus subtilis*; грибоподібна паличка — *Bacillus mycoides*; неспоротвірні: кишкова паличка — *E. coli*; *Proteus vulgaris*. В анаеробних умовах відбувається гниття органічних залишків, яке здійснюють *Clostridium sporogenes*; *Clostridium putrificum* і т. д.

Розкладання сечовини, виділеної із сечею людини і тварин, викликають уробактерії. При цьому утворюється амоніак, вода і вуглекислий газ. Продукти життєдіяльності амоніфікувальних мікроорганізмів можуть засвоюватися вищими рослинами у вигляді солей амонію, хоча більш придатними є азотнокислі солі (нітрати) — селітри.

Утворення нітратів пов'язано з мінералізацією азотовмісних сполук спочатку в нітритну, а потім в нітратну кислоти.

Першу стадію нітрифікації здійснюють бактерії роду *Nitrosomonas*; другу — *Nitrobacter*. У ґрунті нітратна кислота, яка утворилася, вступає в реакцію з лугами, у результаті чого утворюються селітри:



Таким чином, нітрати, які утворилися, підвищують родючість ґрунтів. У той же час існує і зворотний процес — денітрифікація — відновлення нітратів з утворенням як кінцевий продукт молекулярного азоту, що призводить до зниження родючості ґрунтів.

До найбільш поширених бактерій, які викликають процес денітрифікації, належать *Pseudomonas fluorescens*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. Stutzeri*.

Процес **кругообігу вуглецю** має важливе значення в життєдіяльності організмів, тому що 50 % усієї живої матерії складається з вуглецю. При цьому автотрофні мікроорганізми, використовуючи сонячну (синьо-зелені, пурпурні бактерії) і хімічну енергію (тіонові бактерії), нарівні із зеленими рослинами беруть участь у перетворенні вуглекислого газу в органічні речовини. Зворотний процес розкладання органічних безазотистих сполук з виділенням вуглекислого газу відбувається, як правило, при окисненні або бродинні, викликаному різними мікроорганізмами. Так, целюлозні бактерії розкладають клітковину рослин з вивільненням вуглекислого газу, який надходить в атмосферу і гідросферу. Клітковину в аеробних умовах можуть розкладати також актиноміцети і гриби родів *Aspergillus*, *Penicillium* і т. ін.

Спиртове бродиння викликають дріжджові гриби, що мають фермент зимазу. Дріжджі надзвичайно поширені в навколишньому середовищі на плодах, листі і стеблах рослин.

Пекарські, або хлібні, дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* — овальні клітини розміром 8—10 мкм, що викликають верхове бродиння при температурі до 24 °С з великим виділенням газу; використовують у хлібопекарстві та 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 бродиння можна подати як ферментацію цукрів до спирту і вуглекислого газу таким рівнянням:



Молочнокисле бродиння відбувається з утворенням молочної кислоти і викликається такими мікроорганізмами: *Streptococcus lactis* — розташовуються звичайно ланцюжками; *Bact. bulgaricum* — уперше 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 бродиння при квашенні капусти. Перелічені молочнокислі бактерії є антагоністами гнильних мікробів, тому молочнокислі продукти використовують для лікування і профілактики кишкових захворювань, викликаних гнильними мікробами.

Маслянокисле бродиння викликається маслянокислими мікробами *Clostridium pasteurianum*, *Cl. pectonovorum*, *Cl. felsineum* — споро-

твірними 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 зобразити таким рівнянням:



Розмножуючись в 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.

МІКРОБІОЦЕНОЗИ ЛЮДИНИ

Із сучасних екологічних позицій **нормальну мікрофлору** людини слід розглядати як сукупність великої кількості мікробіоценозів, що характеризуються певним якісним та кількісним складом, і займають конкретні біотопи в організмі.

На шкірі та слизових оболонках, у відкритих порожнинах людського організму присутні змішані мікробні популяції, які складають нормальну (індигенну) мікрофлору, або автофлору. Вона містить у собі сотні видів мікроорганізмів, а їхня загальна кількість перевищує 10^{13} клітин.

Макроорганізм і його мікрофлора — взаємопов'язані і взаєморегульовані біологічні системи. Для кожної ділянки тіла характерна своя мікрофлора. Розрізняють *автохтонну* — постійно присутню мікрофлору, стабільну за складом і виявлювану в певній локалізації в людей однієї вікової категорії, і *алохтонну* — транзисторну, яка розглядається як додаткова, випадкова флора.

Критеріями автохтонності виду мікроорганізму вважаються: колонізація ним певного біотопу і постійна присутність у всіх дорослих особин; високий популяційний рівень; здатність розмножуватися в анаеробіозі; тісний зв'язок з епітелієм слизових оболонок або шкіри. Такі мікроорганізми є сапрофітами. Їхній розвиток у тих або інших біотопах обумовлений низкою відповідних фізіологічних чинників — температурою, вологістю, рН, наявністю поживних субстратів.

Представники автофлори фіксуються в певних місцях шкіри і слизових оболонках шляхом взаємодії поверхневих бактеріальних структур — мембран і пілей, що містять речовини гліколіпідної природи з рецепторами (глікопротеїнами) мембран епітеліальних клітин. Прикріпившись, мікроорганізми продукують речовини, які утворюють біоплівку товщиною від одного до десятків мікрометрів. Вона складається з екзополісахаридів мікробного походження, муцину, продукованого клітинами хазяїна, і мільярдів мікроколоній. У складі такої біоплівки мікроорганізми найбільш стійкі до зовнішніх, у тому числі інфекційних, чинників. Цей факт є базисним для розуміння ролі нормальної мікрофлори в протиінфекційному захисті організму.

При формуванні індивідуального мікробного пейзажу людського організму деяку роль відіграє генотип, обумовлюючи білкову структуру рецепторного апарату клітин, білкову специфічність муцину і т. под. Утворення мікробних екосистем тіла людини — це еволюційно сформоване біологічне явище, що припускає динамічну рівновагу між мікрофлорою й імунітетом. Імунна система, здійснюючи контроль за антигенною сталістю організму, багато в чому обумовлює характер автофлори і сприяє підтримці її стабільності. Деякі представники нормальної мікрофлори не індукують антитілоутворення; інші — мають однакові антигенні компоненти з клітинами тканин людини (явище імунологічної мімікрії).

Транзисторні мікроорганізми є непатогенними або умовно-патогенними мікробами, що потрапляють в організм людини з навколишнього середовища; при цьому, не будучи його постійними жителями і не викликаючи захворювань, вони можуть знаходитися протягом різного часу на шкірі і слизових оболонках.

Кров і внутрішні органи, які не контактують із зовнішнім середовищем, стерильні. З кишечника та інших порожнин до них можуть потрапляти мікроорганізми, але вони знищуються факторами неспецифічної резистентності. Природні механізми захисту запобігають проникненню мікробів у такі порожнини, як матка і сечовий міхур. Украй мало мікроорганізмів у легенях, оскільки більшість з них не проходить секреторних бар'єрів.

Шкіра і слизові оболонки очей, верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, зовнішніх статевих органів мають нормальну мікрофлору.

Розглядаючи питання кількісного і якісного складу мікрофлори людини, потрібно відзначити, що сучасні технічні методи не дозволяють культивувати до 50 % її складових анаеробних бактерій; це утруднює створення об'єктивної мікроекологічної карти людського організму. Такі мікроекологічні дослідження постають як одна з найцікавіших перспектив у розвитку мікробіології майбутнього.

НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА ШКІРИ

Шкіра належить до відкритих екосистем, підданих регулярному розрідженню, що призводить до втрати мікроорганізмів. Унаслідок постійного контакту із зовнішнім середовищем вона найчастіше стає місцем існування алохтонних мікроорганізмів. Крім них, існує автохтонна мікрофлора, склад якої різний відповідно до особливостей секреції, а також близькості до слизових оболонок (рот, ніс, періанальна ділянка) .

Шкіра — це природний біотоп, населений великою кількістю аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Домінуючий стан в шкірному мікробіоценозі займають коки — представники родів: *Micrococcus* (*M. luteus*, *M. sedentarius*), *Staphylococcus* (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. intermedius*), *Peptococcus*; *Streptococcus* (*S. viridens*, *S. faecalis*); дифтероїди — пропіонібактерії, коринебактерії (*C. lipophilicum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. xerosis*), бревібактерії.

У складі постійної мікрофлори шкіри і слизових оболонок зустрічаються грампозитивні аеробні споротвірні палички, що повсюди поширені в повітрі, воді і ґрунті, *Acinetobacter*. У ділянці шкірних складок часто живуть плісеневі гриби, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, дріжджі. Кислотостійкі непатогенні мікобактерії зустрічаються в зонах скупчення сальних залоз (геніталії, зовнішнє вухо).

Представники мікрофлори шкіри зростають мікроколоніями, утворюючи на поверхні біоплівку різної товщини. Співтовариства автохтонних мікроорганізмів різних видів, які створюють це своєрідне покриття, складають поверхневий шар мікробіоценозу, дуже стійкий до зовнішніх впливів. Чинниками, дія яких спрямована на видалення транзисторної мікрофлори з поверхні шкіри, є кисла реакція середовища, наявність жирних кислот у секретах сальних залоз і присутність лізоциму.

НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА ПОРОЖНИНИ РОТА І ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Слизові оболонки ротової порожнини і глотки дитини при народженні стерильні, однак при проходженні плоду через родовий канал і контакті з навколишнім середовищем відбувається їхня контамінація. Доведено, що відразу після пологів у немовлят з'являється величезна кількість мікробів материнського походження. Через 4–12 год після пологів у складі постійної флори виявляють зеленяві стрептококи. До них у ранньому дитинстві додаються аеробні й анаеробні стафілококи, грамнегативні диплококи (нейсерії, бранхамели), дифтероїди й іноді — молочнокислі бактерії (лактобацили). Під час прорізування зубів на слизових оболонках поселяються анаеробні спірохети, бактероїди, фузобактерії,

деякі анаеробні вібріони. У дорослих людей у тканинах мигдалин і на слизових оболонках ясен зазвичай присутні актиноміцети. У ротовій порожнині можуть виявлятися дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Якісний склад постійної мікрофлори порожнини рота дорослої здорової людини стабільний і змінюється обмежено під впливом характеру харчування, кліматогеографічних умов. До автохтонної мікрофлори порожнини рота належать аеробні й анаеробні мікроорганізми: стрептококи, лактобацили, стафілококи, коринебактерії, гриби роду *Candida*, вейлонели, фузобактерії, актиноміцети, а також вірус простого герпесу.

За даними ряду авторів, у здорових людей з порожнини рота висіваються стрептококи і лактобацили в 100 % випадків, ентерококи — у 20—35 %, дріжджоподібні гриби роду *Candida* — у 30—50 %, стафілококи — 30—60 %.

Випадкова мікрофлора порожнини рота включає ешеріхії, протей, клострідії. Нормальна мікрофлора рота є важливим чинником природного антибактеріального захисту. У змішаних мікробних популяціях ротової порожнини облігатні представники автофлори (негемолітичні стрептококи, лактобацили, непатогенні стафілококи) діють антагоністично проти спектра транзисторних мікроорганізмів (піогенного стрептокока, сарцин, ентеробактерій). Такий бактеріальний антагонізм забезпечує рівновагу мікробної флори цього біотопу. Склад нормальної мікрофлори порожнини рота може впливати на процеси розвитку карієсу, тому що початкову демінералізацію і виникнення бляшок на зубній емалі пов'язують з дією кислот, що утворюються в результаті ферментативної активності бактерій, насамперед стрептококів (*S. mutans*), можливо, в асоціації з актиноміцетами.

Мікрофлору носа складають переважно коринебактерії, стафілококи (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*) і стрептококи. У верхніх дихальних шляхах, зокрема в гортані, переважають негемолітичні і α -гемолітичні стрептококи, нейсерії. Крім того, зустрічаються стафілококи, дифтероїди, гемофільні бактерії, пневмококи, мікоплазми і бактероїди. Дрібні бронхи й альвеоли звичайно стерильні.

НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА ТРАВНОГО ТРАКТУ

Нормальна мікрофлора травного тракту дорослої здорової людини — це складна полікомпонентна, строго збалансована екологічна система. Чисельно переважним компонентом його мікроекології є біфідобактерії, які складають до 90 % від загальної кількості мікробів, що виявляються у фекаліях здорових людей. Серед інших — молочнокислі бактерії, ентерококи, кишкові па-

лички та ін. Молочнокислі бактерії входять до основних компонентів нормальної мікрофлори людини, беручи участь у біологічних перетвореннях їжі, імунітеті та інших фізіологічних функціях людини.

У момент народження дитини його кишечник стерильний, перші мікроорганізми потрапляють у нього з їжею. У грудних дітей у кишечнику знаходяться молочнокислі бактерії і молочнокислі стрептококи. Вони являють собою грампозитивні аеробні й анаеробні кислототвірні мікроорганізми, стійкі до кислого середовища з рН = 5,0. При штучному годуванні в дітей формується більш різноманітна кишкова мікрофлора, що включає коки і клостридії. У міру дорослішання і змін у характері харчування змінюється склад автофлори.

Якісний і кількісний склад нормальної мікрофлори відділів шлунково-кишкового тракту різний. У шлунку перебувають зазвичай сарцини, ентерококи, молочнокислі стрептококи, спорові палички, іноді — кишкові палички, актиноміцети, плісеневі гриби. Нормальна кисла реакція шлункового соку сприяє невисокій концентрації мікроорганізмів (10^3 — 10^5 у 1 г вмісту) і забезпечує захист від деяких збудників кишкових інфекцій, наприклад холери.

У міру того як реакція вмісту кишечника стає більш лужною, збільшується кількість постійної мікрофлори. За даними спеціальної літератури, у кишечнику живе більше 400 видів мікроорганізмів, причому кількість анаеробів у 100—1000 разів перевищує кількість аеробних бактерій. Основу автохтонної мікрофлори складають облигатні анаероби (біфідумбактерії, еубактерії, бактероїди і под.). До транзисторних мікроорганізмів належать ентеробактерії, включаючи кишкові палички, стафілококи, гриби, і складають майже 1—4 % загальної мікробної біомаси кишечника.

На слизовій початковій частині тонкої кишки мікроби, переважно строгі анаероби, живуть у шарі муцину, над і між мікрворсинками, глибоко в криптах Ліберкюна. На слизовій оболонці тонкої кишки виявлені анаеробні стрептококи, вейлонели, бактероїди і фузобактерії.

У дванадцятипалій кишці мається 10^3 — 10^6 бактерій у 1 г вмісту, у тонкій і порожній кишках — 10^5 — 10^8 , у сліпій і ободовій кишках — 10^8 — 10^{10} бактерій. Якщо в початкових відділах кишечника переважають молочнокислі бактерії і ентерококи, то в дистальних відділах тонкої кишки й у сліпій кишці присутня фекальна мікрофлора.

На слизовій оболонці товстої кишки, на поверхні її епітеліальних клітин, знайдені спірохети, кишкові палички, різні анаероби. Домінують бактероїди, еубактерії та пептострептококи, а в поодиноких випадках — біфідобактерії і лактобацили. Мікроби локалі-

зуються або безпосередньо на епітеліальних клітинах слизової оболонки, або у вигляді товстого шару в слизі. У сигмоподібній і прямій кишках знаходяться близько 10^{11} бактерій у 1 г вмісту, причому бактерії складають до 10—20 % фекальних мас.

Постійна мікрофлора ободової кишки на 96—99 % складається з анаеробних бактерій (бактеріоди, особливо *B. fragilis*; біфідумбактерії, клостридії, анаеробні стрептококи). Лише 1—4 % мікрофлори — це аеробні мікроорганізми (грамнегативні коліформні бактерії, ентерококи й у невеликій кількості протеї, псевдомонади, лактобацили, гриби роду *Candida* та інші мікроорганізми).

Нормальна мікрофлора кишечника виконує ряд функцій, які стосуються підтримки на певному рівні гомеостазу в організмі, беручи участь у регуляції функціонування багатьох важливих систем (імунної, серцево-судинної, ендокринної, нервової і т. ін.) шляхом продукування біологічно активних сполук, які утворюються в процесі метаболічної трансформації різних речовин. Кишкові бактерії відіграють важливу роль у синтезі вітамінів К та групи В, обміні жовчних пігментів, утилізації харчових субстратів, утворенні незамінних амінокислот (триптофану і т. ін.), а також в антагонізмі з патогенними мікроорганізмами, формуванні імунобіологічної реактивності організму.

Приймання антимікробних препаратів може викликати тимчасове або тривале пригнічення розвитку чутливих до цих препаратів представників фекальної мікрофлори, яке викликає патологічні зсуви різної тяжкості, розвиток кишкових дисбактеріозів. Важливу роль у цьому відіграє зникнення біфідофлори, що призводить до збільшення кишкових паличок зі зміненими ферментативними властивостями, стафілококів, грибів роду *Candida*, клібсіел, протеїв. Передбачається, що дисбактеріози кишечника відіграють певну роль у патогенезі ревматичних захворювань.

Стан мікробної екології товстої кишки є чи не найважливішим предметом мікроекологічних досліджень, оскільки за численними даними практично всі антимікробні препарати, навіть при парентеральному введенні, спроможні справити модифікувальний ефект на кишкові мікробіоценози.

НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА КОН'ЮНКТИВИ ОКА

На якісний і кількісний склад мікробіоценозів слизових оболонок ока значно впливає слізний секрет, що містить лізоцим. Там живуть дифтероїди (*Corynebacterium xerosis*), нейсерії та грамнегативні бактерії роду *Moraxella*, схожі з *Haemophilus*, виявляються стафілококи і негемолітичні стрептококи.

НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Мікробний пейзаж передніх ділянок сечовипускального каналу і чоловіків, і жінок схожий з мікрофлорою суміжних ділянок шкіри і промежини. Ці мікроорганізми містяться в сечі здорової людини в кількості 10^2 — 10^4 у 1 мл.

НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА ПІХВИ

Незабаром після народження дитини в її піхвовому вмісті з'являються аеробні лактобацили (паличка Дедерлейна), які живуть тут доти, поки реакція середовища залишається кислою (кілька тижнів). Потім вона стає нейтральною (до статевого дозрівання), що сприяє розвитку змішаної мікрофлори (коки і бактерії). Після настання статевого дозрівання знову з'являються у великих кількостях лактобацили, які забезпечують підтримку кислого середовища шляхом утворення кислоти з вуглеводів. Це важливий механізм запобігання колонізації піхви іншими, умовно-патогенними мікроорганізмами. Після настання менопаузи кількість лактобацил знову зменшується, з'являється змішана мікрофлора. До складу нормальної піхвової мікрофлори, крім палички Дедерлейна, названої піхвовою паличкою, зазвичай входять клостридії, анаеробні стрептококи (пептострептококи), аеробні гемолітичні стрептококи групи В, коліформні бактерії, іноді лістерії. Піхвові палички — це грампозитивні нерухомі неспортові бактерії двох форм: тонкі, загострені на кінцях і товсті з обрубленими кінцями; є факультативними анаеробами, ростуть в цукрових і кров'яних середовищах; виявляють цукролітичні та протеолітичні властивості.

Цервікальний слиз має антибактеріальну активність і містить лізоцим. У деяких жінок у піхвовому вмісті присутня патологічна флора, подібна за складом до мікрофлори промежини і періанальної ділянки. Це може сприяти виникненню рецидивних інфекцій сечовивідних шляхів. Бактерії, присутні у піхвовому вмісті в момент пологів, можуть інфікувати немовлятко.

До складу мікрофлори піхви здорових вагітних жінок входять до 20 видів аеробних і анаеробних мікроорганізмів, серед яких за частотою поширення перше місце обіймають лактобацили і стрептококи (54 %), біфідобактерії і пептострептококи (40 %), кандиди і еубактерії (26 %), бактероїди і стафілококи (20 %) і далі по спадній: пропіонібактерії, актиноміцети, фузобактерії, дріжджі, коринебактерії, кишкові палички, β -гемолітичні стрептококи і под. Доведено, що в міру збільшення терміну вагітності підвищується частота колонізації лактобацилами і біфідобактеріями з одночасним зниженням кількості ентеробактерій.

РОЛЬ АВТОФЛОРИ В ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Автофлора відіграє важливу роль у підтримці здоров'я і забезпеченні нормальних функцій різних систем людського організму прямо і побічно завдяки продукції різноманітних біологічно активних речовин у процесі мікробного метаболізму.

Однією з найважливіших функцій нормальної мікрофлори є її участь у забезпеченні **колонізаційної резистентності** — сукупності механізмів, що забезпечують запобігання заселення хазяїна патогенними й умовно-патогенними мікроорганізмами. До них належать: блокування клітинних рецепторів тканин від сторонніх мікроорганізмів і конкурування з ними за поживні субстрати; стимуляція рухливості епітелію слизових оболонок; продукція біологічно активних субстанцій: пероксидів, бактеріоцинів, лізоциму, антибіотикоподібних речовин; детоксикація ксенобіотиків, активація неспецифічної резистентності й імунної дії макроорганізму.

Обмін речовин в організмі людини відбувається за неодмінною участю нормальної мікрофлори, і порушення сформованих нормальних мікробіоценозів може супроводжуватися розвитком різних фізіологічних розладів організму, аж до зміни поведінкових реакцій і злякисних новоутворень. Розвиток автоімунних процесів, діабету, подагри та інших патологічних станів ряд учених пов'язує саме з мікроекологічними змінами в організмі людини.

Процеси детоксикації різних речовин у кишечнику відбуваються під дією мікробних ферментів в анаеробних умовах у реакціях декарбоксилування, відновлення і гідролізу.

Основні функції нормальної мікрофлори:

- регуляція газового складу кишечника;
- вироблення ферментів, які беруть участь у метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів та нуклеїнових кислот;
- продукція біологічно активних речовин (вітаміни, гормони, антибіотики, токсини, медіатори);
- участь у водно-сольовому обміні, забезпеченні колонізаційної резистентності, рециркуляції жовчних кислот і холестерину;
- імуногенна (утворюють мураміддипептид — неспецифічний стимулятор імуногенезу) і мутагенна (антимутагенна) роль;
- джерело ендогенної інфекції, плазмідних і хромосомних генів множинної резистентності.

Розглядаючи взаємодію організму людини з власною мікрофлорою, треба відзначити негативні сторони цього процесу. Одним з його еволюційних результатів є той факт, що автофлора являє собою природний резервуар плазмідних і хромосомних генів, які кодують усталеність до різних хімічних речовин. Це сприяє тому,

що при нераціональній хіміотерапії інфекцій клінічні штами збудників, що потрапили в організм, набувають множинної лікарської тривкості шляхом генетичних обмінів (рекомбінацій) із представниками автофлори.

Порушення імунореактивності макроорганізму, бар'єрних функцій слизових оболонок та шкіри, які виникають у результаті нераціональної лікарської терапії і дії інших факторів, викликають зміни складу, властивостей та асоціативних відносин нормальної мікрофлори — дисбактеріози.

При відповідних умовах (незвичайній локалізації, зниженні захисних бар'єрів організму) нормальна мікрофлора може бути джерелом ендогенної інфекції. Такі мікроорганізми називають «опортуністами» (від лат. *opportunists* — угодовці, умовно-патогенні мікроорганізми). Які ж чинники сприяють розвитку таких інфекцій? Як міркують учені-мікроекологи, нормальна мікрофлора являє собою умовну мішень прикладення дії будь-якої біологічно активної сполуки. З цих позицій раціональне застосування будь-яких фармакологічних засобів, і особливо антимікробних, вимагає оцінки мікроекологічних наслідків їх дії. У літературі накопичені відомості про дію різних хіміопрепаратів, насамперед антибіотиків, які порушують мікроекологію макроорганізму. Стосовно інших груп фармакологічних препаратів, які використовуються у клінічній практиці, таких повідомлень мало. За даними Б. А. Шендерова, ряд лікарських засобів, таких як наркологічні, місцево-анестезувальні, блювотні, обволікаючі, проносні, відхаркувальні, жовчогінні та інші, змінюючи моторику слизових оболонок, порушуючи утворення муцину, можуть призводити до розвитку дисбалансу в складі нормальної мікрофлори.

Якщо автофлора піддається дії антимікробного препарату, який перевищує компенсаторні можливості мікробної екосистеми, то розвиваються мікроекологічні порушення, характер і ступінь вираженості яких визначаються особливостями й умовами введення препарату. Кількісні та якісні зрушення в складі нормальної мікрофлори призводять до зниження колонізаційної резистентності, збільшення кількості і спектра умовно-патогенних мікроорганізмів, що викликають розвиток інфекційних процесів. Так, стрептококи, що живуть на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, при травматичному проникненні в кров'яне русло уражають ушкоджені серцеві клапани, обумовлюючи інфекційний ендокардит. Спірохети, фузобактерії і *Bacteroides melaninogenicus*, які живуть у ротовій порожнині здорової людини, при травмах розмножуються в некротизованих тканинах, викликаючи фузоспірохетоз. При проникненні в черевну порожнину або тканини органів малого таза бактероїди, які зазвичай перебувають у товстому кишеч-

нику, викликають гнійні процеси. Цікавий такий факт: навіть мінімальні травми товстого кишечника при деяких медичних маніпуляціях у 10 % випадків викликають транзисторну бактеріємію.

Питома частка опортуністичних інфекцій у загальній етіологічній структурі хвороб бактеріальної природи нині зростає. Це обумовлено як особливостями їх збудників (природною антибіотикорезистентністю, антигенною мімікрією і т. ін.), так і умовами їхнього виникнення, серед яких зниження рівня неспецифічної резистентності, порушення функцій гуморального і клітинного імунітету.

ФІТОПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ. МІКРОБНЕ ПСУВАННЯ РОСЛИННОЇ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ. МІКРОБНЕ ЗАБРУДНЕННЯ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

ФІТОПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ

Мікроорганізми, які викликають захворювання рослин, називаються **фітопатогенними**. Репрезентовані бактеріями, грибами, актиноміцетами, мікоплазмами, вірусами і віроїдами (молекулярними патогенами, подібними до вірусів). Перше місце серед фітопатогенних мікробів за кількістю захворювань належить грибам, друге обіймають бактерії та віруси, і лише невеликий відсоток хвороб викликаний актиноміцетами, мікоплазмами, віроїдами.

Основне місцеперебування фітопатогенів у природі — ґрунт, але присутні вони також у воді й повітрі, звідки і потрапляють на всі частини зростаючих рослин. Усередину рослинного організму фітопатогенні мікроби проникають через ранову поверхню, яка виникла під дією фізичних (коливання температури), механічних, біологічних (тварини, комахи) факторів, через структурні отвори (сочевички, устячка, нектарники). Більшість збудників хвороб рослин активно синтезують гідролітичні ферменти (пектинази, целюлази, протеази і т. ін.), які викликають мацерацію рослинних тканин і руйнування клітинних оболонок, що дозволяє мікробу проникнути в рослинну клітину. Знаходячись усередині клітини, мікроорганізми порушують нормальний хід фізіологічних процесів, насамперед фотосинтезу і дихання. Токсини, виділені збудниками хвороб, пригнічують життєвизначальні ферментні системи рослинної клітини, викликаючи цим її загибель.

Якщо збудник зосереджений у судинній системі, уражається вся рослина. Нерідко спостерігаються осередкові, або обмежені ураження на листках, стовбурах, гіллях, коренях і кореневищах.

Рослини, у свою чергу, мають різні захисні пристосування, спрямовані на запобігання проникненню мікробів усередину організму: особливість будови покривних тканин, реакція клітинного соку, наявність фітонцидів (антибіотичні речовини), фітоалексинів (інгібують ріст мікроорганізмів у тканинах рослин) і т. д.

Багато хвороб рослин, завдаючи великих економічних втрат, викликають бактерії роду *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Agrobacterium*, *Acetobacter*, *Erwinia*. Представлені грамнегативними паличковими

формами довжиною 1—3 мкм, рідше коками. Більшість видів рухливі, завдяки полярно розташованому джгутикові. Багато фітопатогенних бактерій утворюють капсулу, яка забезпечує їм стійкість до деяких шкідливих чинників зовнішнього середовища. Спортивні види зустрічаються рідко.

Фітопатогенні бактерії характеризуються в основному аеробним типом дихання, ферментативно активні (не усі види), гідролізують крохмаль, розкладають цукор і спирти, зсідають молоко, розріджують желатин, утворюють індол, сірководень, амоніак.

Захворювання, викликані фітопатогенними бактеріями, називаються **бактеріозами**. Майже всі рослини піддаються бактеріальному зараженню. Ознаки (симптоми) бактеріозів: плями на листках, стеблах, квітках і плодах; опік, м'яка гнилизна і вілт (зів'янення). Опік характеризується некрозами (мертві безбарвні плями), які швидко розвиваються, стебел, листків і квіток. Бактеріальна м'яка гнилизна звичайно вражає м'ясисті запасливі частини рослин (бульби, цибулини, соковиті плоди).

Бактеріальні вілти провідних тканин уражають тільки трав'янисті рослини. При цьому мікроорганізми проникають у судини ксилеми і розмножуються в них, розповсюджуються з потоком води і поживних елементів по всій рослині, призводячи її до загибелі.

Фітопатогенні гриби — представники класу Плазмодіофоромицети, Хитридіомицети, Ооміцети, Зигоміцети, Аскомицети та інші породжують численні хвороби рослин — **мікози**. Відмічаються враження кореневої системи в цілому або загнивання окремих коренів, розвитку на них пухлин. У деревних рослин на стовбурах і гілках з'являються нарости. Ураження листків супроводжується плямистістю, кучерявістю, скручуванням, в'яненням. На плодах і бульбах спостерігається плямистість, гнилизна, бородавки і нальоти різного відтінку. У насінні змінюється консистенція (згущується або розм'якшується).

Більше тисячі відомих захворювань рослин спричинюється вірусами. Відкриття вірусів, що уражають рослини (мозаїчна хвороба тютюну), пов'язано з ім'ям видатного вченого Д. І. Івановського.

Вірусні хвороби рослин поширюються, як правило, безхребетними (комахами, нематодами). Сисні комахи (попелиця, цикадки) переносять вірус разом із соком, який вони витягають із флоєми або клітин епідермісу.

Ознакою вірусних захворювань є поява некрозів — ділянок мертвої тканини. При мозаїчній хворобі на листках або інших зелених частинах рослин помічають ясно-зелені та жовті маленькі цяточки або великі смуги. Іноді вся інфікована рослина може бути більш світлою, ніж здорова. Жовті плями або облямівка листя, строкате забарвлення квітів — теж результат вірусної інфекції. Віруси моза-

їки переважно вражають тканини паренхіми, зменшуючи або зводячи до нуля кількість хлоропластів. Інші віруси накопичуються в багатій цукровим соком флоемі і можуть призводити до загибелі її клітин.

Відносно велику групу складають захворювання рослин, викликаних **мікоплазмами**. Ними вражається більше 200 видів рослин. Ці захворювання поширені в зонах з помірним і теплим кліматом, сприятливим для існування деяких видів комах (наприклад цикадок) — основних переносників мікоплазм. *Ознаки мікоплазмової інфекції*: карликовість, пожовтіння, припинення плодоносіння, в'янення або розростання бокових пагонів («відьмині мітли») і т. ін.

Заходи боротьби з хворобами рослин:

- агротехнічні (якість насіння, оптимальні терміни сівби, боротьба з бур'янами і т. ін.);
- хімічні заходи (протруювання насіння, унесення хімікатів у ґрунт);
- боротьба з комахами-переносниками;
- селекція тривких сортів рослин;
- одержання посівного і садильного матеріалу, вільного від патогенів (наприклад вірусів);
- підвищення тривкості рослин до захворювань шляхом прощлення насіння в екстрактах фітопатогенних грибів;
- унесення в ґрунт мікробів — антагоністів фітопатогенним;
- створення імунітету в рослин;
- застосування карантину;
- механічне видалення хворих рослин;
- лікування рослин.

МІКРОБНЕ ПСУВАННЯ РОСЛИННОЇ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Лікарська сировина, використовувана в технологічному процесі одержання ліків, може бути природною (тваринного, рослинного) і синтетичного походження. Синтетична сировина менше піддається мікробному впливові, оскільки лише для невеликої кількості видів мікроорганізмів вона може служити живильним субстратом.

Більшою мірою мікробній контамінації і псуванню піддається сировина рослинна. Це пов'язано з тим, що мікроби величезною кількістю потрапляють на різні частини рослини з ґрунту, повітря і використовують рослинний організм як живильне середовище, багате вуглеводами, білками, жирами.

Процес заготівлі рослинної сировини (сушіння, консервування) впливає на кількість мікробів у сировині та їхню активність.

Навіть при дотриманні норм і правил заготівлі лікарських рослин на коренях залишається мінімальна кількість ґрунту, яка містить мікроби, на листках і квітках присутні мікроорганізми повітря.

Мікрофлора рослинної сировини здебільшого представлена споровими і неспоротвірними бактеріями, плісневими і дріжджовими грибами, актиноміцетами, коками, пігментними та флуоресціювальними мікробами. На консервованих плодах і ягодах можна зустріти спорові й осмофільні бактерії.

В аптечних умовах рослинна сировина зберігається, як правило, у здрібненому вигляді. Це значно збільшує поверхність матеріалу і сприяє додатковій мікробній контамінації, а отже, і небезпеці її псування. Частіше псуються плоди, ягоди, кореневища, багаті цукристими речовинами. Більш тривкі до псування сухе листя, кора, корені.

При порушенні правил зберігання (сире, непровітрюване приміщення, наявність комах) мікроби не тільки тривалий час зберігаються, але і розвиваються, викликаючи істотні зміни в лікарській сировині. Ознаки мікробного псування сировини: зміна кольору і консистенції, поява невластивого запаху, пліснявіння, загнивання. Уражена сировина непридатна до вживання, оскільки в ній знижується вміст діючих речовин, і вона втрачає фармакологічні властивості.

МІКРОБНЕ ЗАБРУДНЕННЯ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Не вільні від мікроорганізмів і багато лікарських препаратів. Ін'єкційні розчини та очні краплі мають бути стерильними, тобто в них неприпустима присутність мікроорганізмів.

Частка лікарських засобів, призначених для неін'єкційного введення і які не мають фармакопейних вимог на стерильність, складає в середньому 82 % препаратів, що випускаються, з них близько 14 % — засоби для місцевого застосування і 68 % — для приймання всередину.

Від часу випадку лікарської інфекції, зареєстрованого у Швеції (1963), коли більше 200 хворих, які приймали таблетки з екстракту щитоподібної залози, заразилися сальмонельозом, проблема мікробного забруднення нестерильних препаратів стала привертати пильну увагу. Численні лікарські інфекції були помічені також в Англії, Данії, США, Австралії та інших країнах. Систематизація й аналіз отриманих даних дозволили зробити висновок про найчастіші випадки виявлення в препаратах, що спричинили захворювання, бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, а також деяких видів спорових

паличок, дріжджових і плісневих грибів. Кількість мікроорганізмів у 1 г (мл) препарату іноді сягала кількох десятків мільйонів.

Мікроорганізми в лікарських середовищах можуть викликати захворювання людини, а також загрожують стабільності самих ліків. Як бактерії, так і гриби, які виявляються в готових лікарських середовищах (ГЛС), містять ряд ферментів, що можуть призвести до зміни хімічного складу препарату й утворенню токсичних продуктів.

У твердих лікарських формах існує невеликий ризик псування препарату, оскільки залишкова вологість менша від мінімального рівня, необхідного для розмноження мікроорганізмів. У рідких і м'яких лікарських засобах є сприятливіші умови для росту і розмноження мікроорганізмів. Більша кількість мікробів міститься у водних настоях, а в настоянках і концентрованих розчинах — значно менша або взагалі відсутня.

Джерела забруднення лікарських препаратів:

- сировина природного походження;
- вода дистильована;
- посуд;
- пробки (особливо коркові);
- аптечне і заводське обладнання;
- руки, одяг персоналу тощо;
- бактеріоносії патогенних мікробів серед працівників аптек і фармацевтичних підприємств.

Ознаки мікробного псування *рідких* лікарських форм (інфузів, відварів) — зміна кольору, каламутність, плівка, невластивий запах; *м'яких* лікарських форм — розшарування, пліснявіння; *твердих* — зміна консистенції.

У зв'язку із зазначеним дуже своєчасними виявилися рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і Міжнародної федерації фармацевтів (МФФ) про введення фармакопейних норм, які обмежують мікробне забруднення нестерильних готових лікарських засобів.

Відповідно до вимог ВООЗ і Державної фармакопеї України (ДФУ) в 1 г (мл) лікарського препарату для приймання усередину має бути не більше 1000 бактерій і 100 плісневих та дріжджових грибів; для дітей у віці до одного року — не більше 50 бактерій і грибів сумарно; для дітей старших одного року — не більше 500 бактерій і 50 грибів (дріжджових і плісневих).

Для лікарських засобів, використовуваних місцево, трансдермально, інтравагінально, для введення в порожнину вуха, носа кількість мікроорганізмів у 1 г (мл) препарату не має перевищувати 100 мікробних клітин (бактерій і грибів).

У лікарських препаратах, що не вимагають стерильності, не має бути бактерій родини Ентеробактерії, синьогнійна паличка, золотавий стафілокок.

При готуванні лікарської продукції її мікробіологічна чистота забезпечується дотриманням правил **асептики** — комплексом заходів, спрямованих на запобігання потраплянню мікроорганізмів в операційне поле, у цьому разі — у ліки.

Асептичних умов досягають використанням дистильованої води, стерильного посуду, інструментарію, знезаражуванням повітря приміщень за допомогою бактерицидних ламп, вологим прибиранням з дезінфікувальним розчином, дотриманням особистої гігієни працівниками аптек.

Міністерство охорони здоров'я видає спеціальні інструкції з бактеріологічного контролю за дотриманням санітарного режиму в аптеках.

Об'єкти бактеріологічних досліджень:

- вода дистильована;
- ін'єкційні розчини до стерилізації;
- ін'єкційні розчини після стерилізації;
- очні краплі після стерилізації;
- очні краплі, приготовлені в асептичних умовах на стерильних основах;
- сухі лікарські речовини, використовувані для готування ін'єкційних розчинів;
- аптечний посуд, пробки, прокладки, інші допоміжні матеріали;
- інвентар, обладнання, руки і санітарний одяг персоналу;
- повітряне середовище.

В умовах хіміко-фармацевтичних виробництв якість лікарських засобів, включаючи мікробну чистоту, гарантована дотриманням зводу 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, яка гарантує одержання якісних 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.

ОСНОВИ ВЧЕННЯ ПРО ХІМІОТЕРАПІЮ. ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Хіміотерапія — медико-біологічний термін фундаментальної дисципліни, що поєднує використання природних і синтезованих хімічних сполук для лікування інфекційних та неінфекційних захворювань.

Незважаючи на те, що останнім часом з'явилася нова галузь хіміотерапії — хіміотерапія злоякісних пухлин, — у цілому під хіміотерапією розуміють специфічне антимікробне, антипаразитарне лікування за допомогою хімічних речовин.

Основу хіміотерапії складає антибактеріальна хіміотерапія. Саме цей розділ визначив становлення хіміотерапії як теоретичної, так і клінічної науки, її розвиток і прогрес.

Що принципово виділяє антибактеріальну хіміотерапію? Хіміотерапевтичні препарати виявляють специфічну дію проти хвороботворних збудників в умовах людського організму (принципово важливе положення — саме в умовах організму, а не в пробірці). Відома ціла низка високоактивних препаратів, які справляють антимікробний ефект поза організмом — дезінфектанти. Однак їх застосовують винятково для впливу на інфекційний агент у зовнішньому середовищі, оскільки, маючи універсальну властивість протоплазматичної, цитоплазматичної отрути, при введенні в організм вони надають рівноцінний токсичний ефект і на збудника, і на організм хворого. Антибактеріальним препаратам притаманна властивість етіотропності, тобто вони чинять виражений інгібуючий ефект на збудника, мінімально впливаючи при цьому на організм людини.

В історичних джерелах розвитку хіміотерапії як медико-фармацевтичної дисципліни закладено необхідність боротьби людини з інфекційними захворюваннями. У минулих століттях саме вони були основною причиною смертності, а набуваючи характеру епідемій і пандемій, одночасно забирали десятки і сотні мільйонів життів. Будучи органічною складовою частиною народної медицини, хіміотерапія спочатку розвивалася суцільно 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 уперше застосував ртуть, а потім арсен для лікування сифілісу.

З другої половини ХІХ століття завдяки дослідженням Пауля Ерліха, Д. Л. Романовського, Ж. Фур'є хіміотерапія формується як науково-теоретична й експериментально-клінічна дисципліна.

Д. Л. Романовський першим сформулював вимоги, яким мають відповідати хіміопрепарати:

- **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.

Пауль Ерліх розвив положення Д. Л. Романовського і на основі врахування співвідношення користі та шкоди від використання хіміопрепаратів сформулював так званий **хіміотерапевтичний індекс**, тобто відношення двох доз препарату — максимально стерпної і мінімальної лікувальної і має бути не менше десяти. Це означає, що специфічна антимікробна дія препарату в організмі має виявлятися в дозах, як мінімум, у три рази менших від доз можливого побічного впливу на організм.

Пауль Ерліх ввійшов в історію як основоположник хіміотерапії. Він створив перший хіміотерапевтичний препарат сальварсан, запропонував принцип хімічних варіацій, що є основою синтезу нових хіміотерапевтичних засобів. Вивчаючи групу арсену, Ерліх синтезував на основі розробленого принципу хімічних варіацій атоксил, ефективний проти спірохет і трипаносом, але який відрізняється високою токсичністю, потім — арсентезол і його подвійну сіль у вигляді препарату 606-сальварсан. Застосування 606-сальварсану сприяло зниженню захворюваності і зниженню поширення сифілісу.

Продовжуючи розвиток принципу хімічних варіацій, вводячи в процесі синтезу нові радикали (йоду, хлору, броду), Пауль Ерліх отримав нові похідні — 914-неосальварсан, міарсенол, осарсол.

Тепер арсенал хіміопрепаратів досить широкий. Вони згруповані за походженням і антиінфекційною дією.

Препарати арсену — новарсенол, міарсенол, осарсол — застосовують для лікування поворотного тифу, амєбної дизентерії, сифілісу та інших захворювань, викликаних патогенними найпростішими і спірохетами.

Препарати бісмуту — бійохінол, бісмоверол, пентабісмол — використовують для лікування різних форм сифілісу, переважно в комбінації з пеніциліном.

Препарати ртуті — антисептики:

- ртуть двохлориста (сулема) — дезінфектант;
- ртуті оксиціанід — для промивань, при бленореї, гонореї, циститах;
- ртутна сіра мазь — при педикульозі;
- 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, бленореї.

Препарати стибію — солюсурмін — застосовують для лікування лейшманіозу.

Препарати акридину — етакридину лактат (риванол) — для лікування захворювань, викликаних гноетворними коками.

Протилепрозні препарати — діафенілсульфон, солюсульфон, діуцифон.

Протималярійні препарати поділяються на групи за етіоспецифічною дією на види і стадії збудника в організмі (табл. 3).

Усі перелічені вище групи препаратів, маючи в цей час обмежене клінічне застосування, складають своєрідну передісторію хіміотерапії.

Таблиця 3

Протималярійні препарати

Гематошизотропні (еритроцитарні форми, безстатеві шизонти)	Гістошизотропні (тканинні та передеритроцитарні шизонти)	Гамотропні (статеві форми)
Хінгамін	Примахін, хіноцид	Примахін, хіноцид — діють гамонтоцидно, тобто викликають загибель гамонтів
Гідроксихлорохін	Бігумаль	Бігумаль
Акрихін	—	—
Сульфаніламід	—	—
Сульфони	—	—
Хінін	Хлоридин	Хлоридин

СУЛЬФАНІЛАМІДНІ ПРЕПАРАТИ

Науково-практичне становлення хіміотерапії як одного з найбільш ефективних напрямів лікування інфекційних захворювань пов'язане із синтезом першого сульфаніламідного похідного — азобарвника — червоний стрептоцид (пронтозил). Уперше протикокову дію стрептоциду довів 1934 року в дослідях *in vivo* німецький бактеріолог Герхард Домагк. Однак вже наступного року було встановлено, що в організмі червоний стрептоцид розпадається на високоактивний в антибактеріальному відношенні амід сульфанілової кислоти та надзвичайно токсичний для організму і не спроможний на специфічну дію тріамінобензен. З цього моменту починається бурхливий розвиток досліджень для синтезу сульфаніламідних препаратів, які мають високу антибактеріальну активність при відсутності або мінімальному виявленні органотропності — токсичної дії на організм.

У 1937 році в колишньому СРСР був синтезований сульфідин, а потім ще більш ефективні сульфаніламідні препарати — норсульфазол, етазол, фталазол і под.

Саме з цими препаратами пов'язані успіхи колишньої радянської медицини в боротьбі з такими грізними інфекційними захворюваннями, як сепсис, менінгіт, пневмонія, гонорея і т. ін. Завдяки їм у період Другої світової війни до солдатських лав поверталися більше 70 % поранених, а у військах майже за чотирирічний період бойових дій не було зареєстровано жодної епідемії.

Тепер сульфаніламідні складають основну групу хіміопрепаратів з розряду синтезованих хімічних сполук, використовуваних для лікування і профілактики інфекційних захворювань.

Відмінна риса сульфаніламідів і зазначених вище хіміотерапевтичних препаратів полягає в тому, що вони непридатні для парентерального застосування. Основні способи їх використання — зовнішній і внутрішній, винятком є сульфален-меглюмін.

Усі сульфаніламідні залежно від здатності всмоктуватися зі шлунково-кишкового тракту і швидкості виведення з організму поділяються на п'ять основних груп. Перша група, у свою чергу, підрозділяється на чотири підгрупи, диференціальною відмінністю яких є швидкість виведення препарату з організму. Її оцінним критерієм є показник T_{50} — час у годинах, протягом якого концентрація препарату в крові зменшується удвічі (табл. 4).

1. Сульфаніламідні загальної дії. Швидко всмоктуються, використовуються для лікування різних інфекційних захворювань.

Підгрупа 1 — T_{50} менше 10 год (стрептоцид, норсульфазол, етазол, сульфадимезин, уросульфан).

Підгрупа 2 (середньої тривалості дії) — T_{50} 10–24 год (сульфазин, сульфаметоксазол).

Класифікація сульфаніламідних препаратів

Термін дії, год	T_{50} , год	Тривалість виділення із сечею, год	Добова доза, г	Інтервал між прийманнями, год	Найменування препарату
Коротке (2—3)	Менше 8—10	16	4—6	4—6 (4 рази на добу)	Стрептоцид, етазол, норсульфазол, сульфадимезин, уросульфан
Середньої тривалості (більше 10)	До 16	16—24	2—3	8—12 (2 рази на добу)	Сульфазин, сульфаметоксазол
Тривале (до 36)	24—48	24—56	1—1,5	24—56 (1 раз на добу)	Сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфамонометоксин
Надтривале	7 днів	65 (60 % циркулює в крові упродовж 9 днів)	1,5—2	7 днів (1 раз на тиждень)	Сульфален (келфізин), сульфален-меглюмін

Підгрупа 3 (тривалої дії) — T_{50} понад 24 год, досягаючи 56 год (сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфапіридозин).

Підгрупа 4 (надтривалої дії) — T_{50} близько 56 год (60 % циркулює в крові упродовж дев'яти діб) — сульфален, або келфізин, сіль сульфалену — сульфален-меглюмін, застосовується парентерально.

2. Сульфаніламіді, що повільно і погано всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту — фталазол, фтазин, сульгін, застосовуються для лікування кишкових інфекцій.

3. Сульфаніламіді, що виділяються в основному нирками — уросульфан — використовуються для лікування гнійно-запальних уражень сечовивідної системи (циститів, пієлітів, пієлонефритів).

4. Салазосульфаніламіді — салазосульфапіридин, салазопіридазин (салазодин), салазодиметоксин — група препаратів, яка поєднує саліцилову кислоту та сульфаніламіді, чинить одночасно антибактеріальну і протизапальну дію. Найбільш ефективні при лікуванні неспецифічних виразкових колітів.

5. Група сульфаніламідів, використовуваних зовнішньо у вигляді емульсій, мазей, розчинів, порошоків, присипок, лініментів. По-

передником цієї групи препаратів є стрептоцид білий, усі інші препарати розглядаються як похідні стрептоциду.

Загальні властивості сульфаніламідних препаратів:

— висока антибактеріальна активність проти гноетворних коків (стрепто-, менінго-, пневмо-, гонококів), що поєднується з дією на грамнегативні бактерії (*E. coli*);

— здатність швидко всмоктуватися і визначатися в терапевтичних концентраціях у крові вже через 2–3 год;

— подолання гематоенцефального бар'єра — через 4 год терапевтична концентрація визначається в спинномозковій рідині. З огляду на цю властивість, препарати цієї групи застосовуються для лікування менінгітів, ангін, хронічного тонзиліту. Вони також ефективні для лікування бешихового запалення, пієлонефриту, циститу, ентероколіту.

Сульфаніламідні виявляють бактеріостатичну дію за рахунок порушення утворення мікробами необхідних для їх розвитку ростових факторів — фолієвої і дигідрофолієвої кислот та інших речовин, у молекулу яких входить параамінобензойна кислота. За хімічною будовою сульфаніламідні близькі до параамінобензойної кислоти, тому замість неї підхоплюються мікробною клітиною і тим самим порушують перебіг у ній обмінних процесів. Усе це гальмує життєздатність мікробної клітини, її ріст, розмноження і сприяє більш ефективній дії специфічних і неспецифічних факторів захисту організму.

Побічний ефект сульфаніламідів. Сульфаніламідні препарати викликають алергійні та інші побічні явища — нудоту, блювання, дерматити, неврити, іноді спостерігається порушення ЦНС і часто — порушення функції нирок. Через погану розчинність сульфаніламідів і продукти їхнього ацетилювання можуть випадати в нирках у вигляді кристалів.

До негативних властивостей стрептоциду та його похідних відносять токсичну дію на кровотворну систему — лейкопенія, агранулоцитоз. Тому з 1986 року медична промисловість припинила виробничий випуск білого стрептоциду та його похідних, а клінічна практика — медичне використання. На заміну рекомендовані менш токсичні препарати — етазол, сульфадимезин і т. ін.

У ряді хіміотерапевтичних препаратів однієї з перспективних груп є похідні нітрофурану. Нітрофурани ефективні відносно грампозитивних і грамнегативних мікробів, деяких вірусів, трихомонад, лямблій. Цінна якість нітрофуранів — здатність затримувати ріст мікроорганізмів, стійких до сульфаніламідів та антибіотиків. Залежно від хімічної будови окремі сполуки цього ряду мають деякі відмінності в спектрі дії: фурацилін діє на грампозитивні та грамнегативні бактерії; фуразолідон ефективний відносно грам-

негативних бактерій, трихомонад і лямблій; фуразолін — відносно грампозитивних бактерій; фурадонін і фурагін — особливо ефективні при інфекціях сечових шляхів.

Протитуберкульозні препарати — особлива група препаратів, із застосуванням яких розвився самостійний напрям — хіміотерапія і хіміопротифілактика туберкульозу. Весь арсенал протитуберкульозних засобів представлений двома групами.

Препарати першого ряду — основні протитуберкульозні препарати, що характеризуються високим рівнем етіоспецифічної дії на збудника туберкульозу: ізоніазид (гідразид ізонікотинової кислоти); фтивазид; салюзид, що комбінується зі стрептоміцином і випускається у вигляді стрептосалюзиду; метазид; стрептоміцин; ПАСК — парааміносаліцилова кислота; рифампіцин; рифампіцин SV.

Однак до препаратів першого ряду швидко формуються лікотривкі варіанти збудника туберкульозу, унаслідок чого протитуберкульозна терапія з використанням цих препаратів стає неефективною або малоефективною.

У таких випадках застосовують протитуберкульозні препарати *другого ряду (або резервні)*. Порівняно з препаратами першого ряду резервні протитуберкульозні препарати менш активні відносно збудника туберкульозу, але, і це надзвичайно важливо, вони здатні пригнічувати життєздатність штамів туберкульозних бактерій, стійких до протитуберкульозних препаратів першого ряду: етіонамід, протіонамід, етамбутол, циклосерин, піразинамід, тіоацитазон, канаміцин, флориміцин.

Такий принциповий поділ протитуберкульозних препаратів на основні та резервні тепер якоюсь мірою втрачає свою первісну значимість у зв'язку з глобальною мікробіологічною проблемою стійкості патогенних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Тому з урахуванням особливостей етіологічної структури сучасного туберкульозу й антибактеріальної резистентності збудника протитуберкульозні препарати поділяють за ступенем ефективності: ізоніазид і рифампіцин — найбільш ефективні; за ступенем зниження ефективності: стрептоміцин — канаміцин — піразинамід — етіонамід — протіонамід — етамбутол — циклосерин — флориміцин — ПАСК.

Противірусні препарати:

- ремантадин — ефективний при грипоznій інфекції, викликаній вірусом типу А;
- оксалін — ефективний при аденовірусних інфекціях шкіри, ока, вірусному риніті;

- теброфен — чинить віруцидну дію, застосовується для лікування вірусних захворювань ока, шкіри, плоских бородавок у дітей;
- ридоксол — у вигляді мазі при простому герпесі;
- бонафтон — при вірусних захворюваннях шкіри, очей, слизової оболонки рота;
- метисазон — пригнічує репродукцію вірусів віспяної групи, затримує поширення вірусу в шкірі;
- ідоксуридин — проти вірусу *Herpes simplex*, що викликає кератит;
- госипол — продукт, одержаний з насіння бавовни, має хіміотерапевтичну активність проти різних штамів вірусів. Випускається у вигляді порошку, лініменту;
- інтерферон — ефективний противірусний препарат, отриманий 1957 року з лейкоцитів донорської крові людини, призначається для профілактики і лікування грипу й інших вірусних інфекцій. Застосовується інтраназально.

Нині на основі елементів генної інженерії отримані мікробіологічні продуценти інтерферону — кишковий паличці переданий ген продуцента інтерферону. Цей інтерферон використовується не тільки інтраназально, але і парентерально.

Основні правила використання хіміопрепаратів:

1. Визначення збудника і його чутливості до використовуваного препарату. При встановленні збудника підбирають препарат з відповідним спектром дії; якщо збудник невідомий, вибирають 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 та росту і, таким чином, найбільш чутливі до дії хіміопрепаратів.

3. Дози препаратів мають бути досить високими, щоб забезпечити в крові і тканинах бактеріостатичні та бактерицидні концентрації. На початку лікування часто дають ударну дозу, що перевищує наступні.

4. Тривалість лікування має бути оптимальною. За необхідності проводять повторні курси лікування.

5. Слід обирати найбільш раціональний шлях введення, з огляду на властивості препарату.

6. При комбінуванні препаратів необхідно знати синергізм їхньої дії та особливості фармакокінетики з урахуванням топоніміки уражених органів.

АНТИБІОТИКИ. МЕХАНІЗМ ДІЇ. ПОБІЧНІ ЯВИЩА ПРИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

Відкриття антибіотиків — одне з найважливіших досягнень природознавства ХХ століття. У медицині використання антибіотиків поклало початок ері ефективної хіміотерапії, яка одержала офіційну назву «антибіотикотерапія».

Із застосуванням антибіотиків пов'язано великі успіхи в боротьбі з інфекційним захворюваннями, зниженні смертності, ліквідації багатьох епідемічних процесів, поліпшенні демографічних показників.

Уперше термін «антибіотик» (від грец. *anti* — проти, *bios* — життя) ввів 1942 року Зельман Ваксман, у перекладі дослівно означає — проти життя. Первинне тлумачення протилежне його біологічному і медичному призначенню. Однак ця термінологія настільки міцно ввійшла в наше життя, що, незважаючи на недосконалість, термін «антибіотик» неможливо заперечувати і замінити іншим.

Найбільш повне, науково обґрунтоване формулювання поняття «антибіотик» дав Н. С. Єгоров у роботі «Основи навчання про антибіотики» (1986): «Антибіотики — специфічні продукти життєдіяльності організмів або їх модифікації, що мають високу фізіологічну активність стосовно певних груп мікроорганізмів (вірусів, бактерій, актиноміцетів, грибів, водоростей, найпростіших) або до злоскісних пухлин, вибірково затримуючи їх ріст або пригнічуючи розвиток». У цьому складному формулюванні немає вказівки на те, життєдіяльність якого організму мається на увазі. І це не випадково. Тепер твердо встановлено, що антибіотики або антибіотичні речовини здатні виробляти будь-які живі організми — рослини і мікроби, холоднокровні, плазуни, безхребетні та ссавці.

Незважаючи на те, що наука про антибіотики — молода галузь медицини, літочислення якої починається з 1940 року, її становленню сприяли пошуки вчених кінця XVIII і XIX століття.

Коротка хроніка найбільш значимих досліджень.

У 1877 році Луї Пастер довів здатність аеробних бактерій придушувати ріст збудника сибірки.

У другій половині XIX століття (1845—1901) росіяни учені В'ячеслав Авксентійович Манассеїн і Олексій Герасимович Полотебнов уперше показали, що гриби з роду *Penicillium* можуть затримувати розвиток деяких шкірних захворювань.

У 1896 році Р. Гозіо виділив з культуральної рідини одного з видів *Penicillium* кристалічну сполуку — мікофенолову кислоту, яка пригнічує ріст збудника сибірки.

У 1899 році Еммеріх і Л. Лоу одержали з *Ps. ruocyanea* активну антибіотичну речовину — піоціаназу, яка має властивість антисептика.

У 1951—1953 роках В. С. Деркач виділив з культуральної рідини синьогнійної палички речовину, що має виражену протипухлинну дію, і створив досить активний протипухлинний препарат неоцид, який протягом багатьох літ використовувався для лікування онкологічних захворювань.

У 1910—1913 роках О. Блек і У. Алсберг виділили з культуральної рідини грибів роду *Penicillium* пеніцилову кислоту. У 1929 році Александр Флемінг відкрив перший антибіотик — пеніцилін, а в 1940 році З. В. Ермольєва одержала пеніцилін у кристалічному вигляді.

З одержання і клінічного використання пеніциліну і починається ера антибіотикотерапії. На відміну від інших продуктів життєдіяльності (органічних кислот, спиртів та подібних їм сполук) антибіотики характеризуються чотирма основними ознаками:

- антибіотики — кінцеві продукти обміну, за біологічними властивостями є антиметаболітами;
- антибіотики мають високу біологічну активність стосовно чутливих до них організмів (наприклад, пеніцилін у концентрації 0,000001 г/мл чинить чітко виражену бактерицидну дію на чутливі до нього бактерії);
- антибіотикам притаманна вибірковість дії. Кожний з них виявляє свою дію лише відносно певних видів, не здійснюючи 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 відрізняє антибіотики від загальнобіологічних отрут — сулеми, фенолу, арсену, які пригнічують життєдіяльність будь-якого організму, що вступає з ним у контакт.

За одиницю антибіотичної активності приймають мінімальну кількість антибіотика, здатну пригнітити розвиток або затримати ріст певної кількості клітин стандартного тест-штаму мікроорганізму в одиниці об'єму живильного середовища.

Нині відомо більше 6000 антибіотичних речовин. І це вимагає їх класифікації. Тепер використовують чотири види класифікації антибіотиків — за біологічним походженням; механізмом біологічної дії; спектром біологічної дії; хімічною будовою.

Класифікація антибіотиків за біологічним походженням

Антибіотики, утворені еубактеріями:

- представниками роду *Pseudomonas* — піоціанін (*Ps. aeruginosa*), віскозин (*Ps. viskosa*);
- представниками роду *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Diplococcus*, *Chromobacterium*, *Escherichia*, *Proteus* — диплоцин, продигіозан, коліформін, протаптини;

- бактеріями роду *Vacillus* — граміцидини, субтилін, поліміксини, колістатин.

Антибіотики, утворені мікроорганізмами роду Streptomyces,— стрептоміцин, тетрацикліни, новобіоцин, актиноміцини.

Антибіотики, утворені завершеними грибами,— пеніцилін, гризеофульвін.

Антибіотики, утворені грибами, що належать до класів базидоміцетів і аскоміцетів,— термофілін, лензитин, хетомін.

Антибіотики, утворені лишайниками, водоростями, нижчими рослинами,— уснінова кислота (бінан), хлорелін.

Антибіотики, утворені вищими рослинами,— аліцин, рафанін, фітоолексин: пізатин (горох), фазеолін (квасоля).

Антибіотики тваринного походження — лізоцим, екмолін, круцин, інтерферон.

Класифікація антибіотиків за механізмом біологічної дії

Антибіотики, що інгібують синтез клітинної стінки,— пеніциліни, бацитрацин, ванкоміцин, цефалоспорин, *D*-циклоспорин.

Антибіотики, що порушують функції мембран,— альбоміцин, аскозин, граміцидини, кандицидини, ністатин, трихоміцин, ендоміцин.

Антибіотики, що вибірково пригнічують синтез (обмін) нуклеїнових кислот:

- РНК-актиноміцин, гризеофульвін, канаміцин, неоміцин, новобіоцин, олівоміцин;
- ДНК-актидіон, брунеоміцин, мітоміцини, новобіоцин, саркоміцин, едеїн.

Антибіотики — інгібітори синтезу пуринів і піримідинів — азасерин, деконін, саркоміцин.

Антибіотики, що пригнічують синтез білка,— бацитрацин, віоміцин, канаміцин, метиміцин, неоміцин, тетрацикліни, хлорамфенікол, еритроміцин.

Антибіотики — інгібітори дихання — антиміцини, олігоміцини, патулін, піоціанін, уснінова кислота (бінан).

Антибіотики — інгібітори окисного фосфорилування — граміцидини, коліцини, олігоміцин, тироцидин, валіноміцин.

Антибіотики, що мають антиметаболітні властивості,— фураноміцин.

Антибіотики-імунодепресанти — актиноміцини С і D, олівоміцин, брунеоміцин, рубоміцин.

Класифікація антибіотиків за спектром біологічної дії

Протибактеріальні антибіотики вузького спектра дії, активні відносно грампозитивних бактерій.

Група пеніциліну — бензилпеніцилін, біцилін, феноксиметилпеніцилін.

Напівсинтетичні пеніциліни:

- кислотостійкі, неактивні відносно пеніциліназотривких стафілококів — пропіцилін, фенетицилін;
- кислотостійкі, активні відносно пеніциліназотривких стафілококів,— оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін.

Напівсинтетичні цефалоспорици — цефалоридин, цефалотин, цефалогліцин, цефалексин, бацитрацин, ванкоміцин, ристоміцин, лінкоміцин, новобіоцици.

Макроліди — еритроміцици, олеандоміцици, карбоміцици, спіраміцици, лейкоміцици, тилозици, фузицици.

Протибактеріальні антибіотици широкого спектра дії:

- біосинтетичні тетрацикліни — хлоротетрацикліци, окситетрацикліци, диметилхлоротетрацикліци, диметилтетрацикліци;
- напівсинтетичні тетрацикліни — метацикліци, доксицикліци, моноцикліци, хлорамфенікол;
- поліміксини, колістин;
- аміноглікозици — стрептоміцици, неоміцици, канаміцици, гентаміцици, гігроміцици;
- грамідин С;
- напівсинтетичні пеніциліни — ампіциліци, карбеніциліци.

Протитуберкульозні антибіотици — стрептоміцици, канаміцици, віоміцици, циклосерин.

Противірикові антибіотици — ністатин, гризеофульвіци, леворин, амфотерицици В, кандіцици, трихотецици.

Противухлинні антибіотици — актиноміцици С, мітоміцици С, олівоміцици, брунеоміцици, рубоміцицици.

Протиамебні антибіотици — фумагіліци.

Класифікація антибіотиків за хімічною будовою

- антибіотици ациклічної будови;
- антибіотици аліциклічної будови;
- антибіотици ароматичні;
- тетрацикліни;
- антибіотици-хінони;
- антибіотици, що містять оксигенгетероциклічні сполуки;
- антибіотици-олігоміцицици;
- антибіотици-макроліди;
- аміноглікозидні антибіотици;
- антибіотици, що містять нітрогенгетероциклічні сполуки;
- антибіотици-поліпептицици;
- антибіотици-дипсипептицици;
- актиноміцицици;
- стрептоміцицици;
- металовмісні сполуки.

Більш ніж піввікове застосування антибіотиків не залишилося без негативних наслідків. Вони сфокусувалися на двох головних напрямках — побічна дія антибіотиків на мікроби і на людський організм.

Підходячи до питань розуміння механізмів антибіотикорезистентності, слід особливо підкреслити, що вчення про антибіотики сформувалося на фундаментальній основі вивчення мікробіологічного ефекту антагонізму і реалізувалося блискучим використанням цих результатів — створенням Александром Флемінгом першого антибіотика — пеніциліну.

Взаємодія мікроорганізмів в умовах природного існування і паразитування відбувається різноманітно, у тому числі шляхом антагонізму, паразитизму, хижацтва, метабіозу і симбіозу.

Усі відомі класи антибіотиків або являють собою біологічні похідні ефекту мікробного антагонізму, або імітують цей ефект синтезованими хімічними препаратами, аналогічними або родинними за хімічним складом до відповідних мікробіологічних продуктів.

Антагонізм між різними мікроорганізмами виявляється:

- у виснаженні живильного середовища більш активним учасником мікробної асоціації, що призводить до затримки розвитку двох мікроорганізмів;
- зміні рН окисно-відновного потенціалу, осмотичних властивостей середовища, її поверхневого натягу та інших чинників, які зумовлюють затримку розвитку і загибель тих чи інших мікробів в асоціації;
- утворенні мікробом-антагоністом токсичних продуктів — антибіотиків.

Антагонізм між різними мікроорганізмами у своєму біологічному ефекті принципово характеризується чотирма типами реакцій:

- антагонізм *in vitro* та *in vivo*;
- антагонізм пригнічувальний (бактеріостатичний), бактеріцидний, бактеріолітичний антагонізм функцій;
- антагонізм росту;
- одnobічний і двобічний, усередині- і міжвидовий, гетеро- і ізоантагонізм.

До створення антибіотиків пряме, вибіркоче відношення має вид антагонізму, що виявляється продукцією токсичних метаболітів, які мають здатність пригнічувати життєдіяльність бактеріальної клітини або вбивати її.

Слід особливо зазначити, що поділ на бактеріцидні і бактеріостатичні є дуже умовним для усіх відомих антибіотиків, оскільки цей біологічний ефект пропорційний концентрації діючого препа-

рату. Універсальна здатність антибіотиків виявляти бактеріостатичний ефект і визначає проблему антибіотикорезистентності.

Будь-який з відомих антибіотиків здатний чинити бактеріостатичну або бактерицидну дію лише відносно тих мікроорганізмів, що є його природними антагоністами. Цим і визначається спектр активності сучасних антибіотиків. Чим глибші антагоністичні взаємозв'язки продуцента антибіотика, тим ширший спектр антимікробної дії одержуваного препарату. Чутливість мікробів-мішеней також залежить від цієї біологічної взаємодії. Мікроби, які в природних умовах паразитування виступають як метабіонти або симбіонти, ніколи не будуть чутливі до антибіотиків, отриманих від відповідних продуцентів. Це перше, провідне положення в ученні про антибіотики, з яким пов'язані як позитивні, так і негативні ефекти застосування цих препаратів.

Друге базове положення, що характеризує позитивні та негативні якості антибіотиків, полягає в тому, що, не маючи здатності прямої дезорганізації хімічної структури бактеріальної мішені-клітини-мішені, як це властиво антисептикам, вони виявляють свою дію через вибіркоче блокування однієї зі складених пластичної і біохімічної функцій мікробної клітини. Саме це і складає основу класифікаційного підрозділу антибіотиків за механізмами біологічної дії (на клітинну оболонку, клітинну мембрану, процеси дихання, інгібіція ДНК і РНК, синтез білків і т. д.).

У чому негативний зміст такої біологічної активності антибіотиків і яке відношення це має до проблеми антибіотикорезистентності? Мікробна клітина, являючи собою одноклітинний організм із винятково розвинутими адаптаційними можливостями, здатна ефективно перебудовувати свої біохімічні та біологічні функції під впливом чинників, що інгібують один з основних процесів життєдіяльності. Так, відомо, що під впливом антибіотиків, які діють на клітинну оболонку, бактерії спроможні, зберігаючи життєздатність та основні біологічні і патогенні властивості, позбавлятися клітинної оболонки, формуючи сферопласти, нестабільні, умовно-стабільні та стабільні L-форми. Під впливом препаратів, що пригнічують процеси аеробного дихання, тобто основні компоненти циклу Кребса, мікроорганізми ефективно переходять на факультативний або облігатний тип анаеробного дихання. Прикладом цього можуть служити антибіотикорезистентні штами стрептокока, які характеризуються облігатним анаеробізмом. Саме антибіотикорезистентні анаеробні стрептококи є основними збудниками обструктивних бронхітів дітей раннього віку, смертність від яких дуже велика.

Таким чином, антибіотикорезистентність, що формується, супроводжується суттєвою зміною структури й основних функцій бактеріальної клітини. З антибіотикорезистентними штамами по-

в'язана зміна основної структури інфекційних захворювань, їх типової клінічної характеристики, що винятково утруднює процес діагностики, лікування і профілактики сучасних інфекційних захворювань. При цьому атипичність основних властивостей мікробних штамів пропорційна рівню їх антибіотикорезистентності. Тому фахівцям у край важливо знати об'єктивні критерії класифікації мікроорганізмів за ступенем чутливості до антибіотиків. А. Б. Черномордик підрозділяє мікроорганізми на п'ять основних груп:

- чутливі — розвиток пригнічується терапевтичними дозами антибіотиків;
- середньочутливі — терапевтичний ефект досягається при використанні максимальних терапевтичних доз антибіотика;
- помірковано стійкі — лікувальна дія спостерігається при локалізації інфекційного агента тільки в тому органі, в якому накопичується антибіотик;
- стійкі — препарати не чинять лікувальної дії;
- залежні — слабо або зовсім не розвиваються, якщо відсутній антибіотик, який став для них фактором росту.

З наведеної класифікації випливає, що мікроби в процесі взаємодії з антибіотиками здатні не тільки на рівні, який підвищується, формувати стійкість, але і включати ці препарати в основний цикл свого росту, тобто визначати життєдіяльність залежно від антибіотика.

Першоосновою формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів є наявність в антибіотиків бактеріостатичної дії. Зареєстрована в мікробіологічних досліджах затримка росту при виявленні антибіотиком бактеріостатичної дії в біологічному плані характеризує собою акт пристосування мікробної клітини до дії препарату, у процесі якого перебудовується відповідна пластична або біохімічна функція, досягається селективний ефект добору найбільш стійких особин, що дають генерації антибіотикорезистентні штами.

Сформувавшись як фундаментальний напрям медико-біологічної науки, проблема антибіотикорезистентності теоретично ґрунтується на двох концепціях — хромосомної і позахромосомної, які взаємно доповнюються.

Основу хромосомної концепції антибіотикорезистентності розробив Demereek (1959) у вигляді гіпотези полігенної системи, при якій кожний наступний рівень формування антибіотикорезистентності контролюється окремою ділянкою (локусом) хромосоми — це мутаційна теорія антибіотикорезистентності. Вона ґрунтується на відомій спроможності антибіотиків чинити мутагенну дію на бактеріальну клітину за допомогою таких генетичних механізмів, як трансдукція, трансформація і кон'югація. Нині доведено два

основні типи формування антибіотикорезистентності за хромосомним типом:

- пеніциліновий — «малі мутації» — багатофазні, повільні, багатоступінчасті наростання резистентності;
- стрептоміциновий — швидке виникнення високих рівнів резистентності.

Але мутаційна (хромосомна) теорія не може пояснити різноманітності формування лікарської стійкості в мікроорганізмів. Проведений у 60-х роках у Лондоні спеціальний симпозіум з питань адаптації мікроорганізмів як альтернативу мутаційної теорії висунув положення про те, що лікарська стійкість у мікробів може формуватися як результат:

- руйнування антибіотиків неспецифічними інгібіторами, у тому числі мікробними ферментами;
- ефекту непроникності клітинної стінки бактерій для проникнення лікарського препарату;
- усунення з біохімічного обміну бактеріальної клітини ензиматичного процесу, що може бути блокований лікарським препаратом.

Визначаючи елементи спільності і відмінності хромосомної та позахромосомної стійкості в бактерій, Д. Г. Кудлай довела таке:

- позахромосомна стійкість, як правило, множинна, а хромосомна — моноспецифічна;
- гени позахромосомної стійкості коротшають одночасно або спонтанно, або під дією певної сполуки. Хромосомна стійкість більш стабільна;
- характерною рисою епісом є незалежність їх поведінки від хромосоми бактерій (при реплікації, елімінації і т. д.).

Тепер встановлено, що генетичну основу позахромосомної стійкості визначають R-плазмідні, які містять гени, що повідомляють клітині-хазяїну резистентність до різних лікарських препаратів, насамперед до антибіотиків.

R-плазмідні складаються з компонентів, які виконують різні функції. В їх сполуці містяться фрагмент — фактор переносу резистентності (ФПР), відповідальний за перенесення резистентності, R-детермінанти і гени резистентності.

Якщо хромосомна стійкість формується за законами мутації від материнської клітини, що відчула дію антибіотика, і, отже, обмежена одним певним штамом, то епідеміологічні аспекти позахромосомної стійкості виражені набагато сильніше. Плазмідні відрізняються високовираженою інфекціозністю, здатні передаватися стійким донором чутливому реципієнту, забезпечуючи його плазміднонаведену стійкість до антибіотика, з яким не було прямого контакту. Цим і визначається вся складність подолання позахромосомної лікарської стійкості.

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:

- запобігання утворенню пілусів на клітинній стінці бактерій через застосування мембранотропних і поверхнево-активних речовин;

- дія на білоксинтезуючу систему бактерій з метою підвищення її чутливості до антибіотиків;

- пригнічення ферментів, що інактивують антибіотики;

- раціональне використання антибіотиків у клініці.

Розглядаючи спектр побічної дії антибіотиків на людський організм, слід зазначити, що частота ускладнень від антибіотикотерапії неухильно зростає. І ускладнення носять насамперед алергійний характер. Так, до 1951 року в літературі був описаний єдиний випадок анафілактичного шоку зі смертельним результатом на введення антибіотика. У 1957 році, за даними ВООЗ, анафілактичний шок зустрічався в середньому на кожні 70 тисяч хворих; 1959 року побічні реакції на введення антибіотиків склали 1 %, причому на кожні 1070 випадків 800 являли собою анафілактичний шок. Тепер побічні явища від антибіотикотерапії пеніциліном реєструються в 37—63 % випадків, причому 89,4 % з них складають алергійні реакції.

Розглянемо основні принципи профілактики лікарської алергії. Вони включають дві групи заходів: обмеження виникнення сенсibilізації та запобігання алергійним реакціям у сенсibilізованих осіб.

Одна з причин високої частоти алергійних реакцій на ліки — ігнорування заходів профілактики.

Усіх хворих, яким потрібно ввести антибіотик, можна розділити на дві групи. До першої групи належать особи, які не мали в минулому яких-небудь алергійних захворювань і добре переносять усі лікарські засоби, харчові продукти, контакти з побутовими хімічними речовинами, а також ті, хто ніколи раніше не приймав ліків. Ця група хворих може одержувати антибіотики без обмежень, і стосовно їх недоцільно проводити будь-які заходи для виявлення прихованої алергії.

Друга група — хворі з обтяженим алергоанамнезом за рівнем ризику можуть бути розділені на три категорії:

перший рівень ризику — особи, в яких відомості про непереносність лікарських речовин відсутні, але вони страждають різними алергійними або інфекційно-алергійними захворюваннями. Для профілактики лікарської алергії та анафілактичного шоку їм спо-

чатку роблять нашкірні (скарифікаційні) або під'язикові (сублінгвальні) проби. При негативному результаті ставлять внутрішньошкірну пробу і через 30 хв при негативному результаті вводять основну терапевтичну дозу;

другий рівень ризику — хворі, які мають в анамнезі непереносимість якогось препарату або страждають харчовою чи хімічною алергією. Лікарські проби їм роблять у такій обов'язковій послідовності: спочатку найбільш безпечні (компресну або краплинну), потім нашкірну і під'язикову і лише після цього внутрішньошкірну. Після цього вводять антибіотик;

третій рівень ризику — в осіб цієї групи в минулому спостерігалися важкі лікарські алергійні 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 краплинну, потім нашкірну чи під'язикову і лише потім — внутрішньошкірну проби. При негативних результатах вводять терапевтичну дозу антибіотика.

ОСНОВИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

ВАКЦИНИ

Винахід і застосування перших вакцин поклало початок розвитку імунології, яка нині перетворилася у фундаментальну біологічну науку.

Одночасно з розвитком імунології удосконалювалася вакцинопрофілактика, що продовжує існувати як самостійна дисципліна — вакцинологія.

Термін «**вакцина**» походить від англ. *vacca* — корова і бере свій початок від видатного результату багаторічних досліджень англійського лікаря Едуарда Дженнера зі створення противіспового профілактичного препарату, який сприяв переведенню цієї грізної інфекції в керовану і завершився повною ліквідацією віспи на планеті.

У класифікації видів придбаного імунітету вакцини і забезпечувана ними вакцинопрофілактика належать до штучного активного імунітету, що ґрунтується на формуванні специфічної несприйнятливості організму за рахунок введення імуногенних препаратів.

Термін «вакцина» нині поєднує різні препарати з бактерій, токсинів, вірусів і т. д., здатних при введенні в організм ініціювати розвиток адекватної імунологічної реакції, що завершується формуванням специфічної несприйнятливості.

Основу активної імунопрофілактики складають традиційні вакцини:

- живі ослаблені (атенуйовані);
- убиті мікроорганізми;
- анатоксини (знешкоджені токсини).

З цієї класифікації випливає, що вакцина — це бактерійний препарат, який зберіг антигенність і імуногенність, але не спроможний викликати в організмі відповідне захворювання.

Однак більшість природних антигенів (мікроорганізми, анатоксини), а також виділені з них хімічні речовини і комплекси (білки, полісахариди і т. д.) є складними структурами, а отже, при імунізації викликають недоцільну імунну дію, спрямовану не тільки проти протективного, але і супутнього антигену. Тому вбиті

вакцини тепер з розділу вакцинології виділилися в самостійні напрями:

- хімічні вакцини — антигенні складові хімічної структури мікробної клітини;
- штучні антигени і вакцини.

Аксіомою будь-якого напрямку вакцинології є збереження в одержуваному бактерійному препараті максимальної антигенності та імуногенності. Розглянемо в цьому аспекті основні способи одержання вакцин, вони не є альтернативними і залежать:

- від *виду надаваного імунітету*
- нестерильний (регламентує одержання атенуйованих живих вакцин);
- стерильний (убиті, хімічні вакцини, штучні антигени і вакцини);
- *напруженості імунітету*
- стійкий (убиті, хімічні вакцини, штучні антигени і вакцини);
- ослаблений, минаючий, короточасний (живі вакцини);
- *наявності структурно оформленого протективного антигену і можливості його ізоляції з мікроорганізму*
- при наявності (хімічні вакцини, штучні антигени і вакцини);
- відсутності (живі або убиті вакцини).

ЖИВІ ВАКЦИНИ

Основним принципом одержання живих (атенуйованих) вакцин є зниження вірулентності мікроорганізмів при збереженні вихідної антигенності та імуногенності. Критерієм профілактичної ефективності для живих вакцин є **залишкова вірулентність** — здатність приживлятися в організмі, викликати локальні зміни специфічного характеру з боку клітин і тканин, алергізувати та імунізувати організм.

Таким чином, в основу способу одержання живих вакцин закладене спрямоване культивування мікроорганізмів у живильних середовищах і пасажі (щепленні) на лабораторних тваринах у культурі тканини (для вірусів), у результаті якого мікроорганізм має послабити і генетично закріпити (обов'язкову умову) знижену вірулентність.

Однак і культивування, і пасаж мають свої особливості — вони спрямовані на позбавлення мікроорганізму оптимальних умов для фізіологічної відтворюваності.

При **культивуванні** це може досягатися такими способами:

- додаванням у живильне середовище інгібуючих речовин. Так, відома вакцина БЦЖ була отримана Альбером Кальметтом і Камі-

лем Гереном у результаті 236 послідовних пересівань вірулентного штаму *Valle* на картопляно-гліцериновому середовищі в присутності 10 % жовчі, до якої збудник туберкульозу чутливий;

- введенням у живильне середовище антибіотиків та антисептиків у суббактеріостатичних концентраціях;
- використанням «голодних» середовищ, які не відповідають за якісним складом культивованому мікроорганізму;
- зміною оптимального температурного режиму;
- використанням для пересівань «старих» культур;
- тривалим культивуванням мікроорганізму на живильних середовищах.

При **пасажі** на лабораторних тваринах неодмінною умовою одержання живої вакцини є використання слабосприйнятливої або несприйнятливої тварини, коли мікроорганізми нездатні повною мірою виявити свою вірулентність, а отже, хвороботворність.

Класичним прикладом є жива вакцина проти сказу, отримана Луї Пастером при багаторазовому пасажі вірусу вуличного сказу через мозок кролика.

Живі вакцини, модулюючи імунну дію, адекватну перенесеному захворюванню, мають суттєві переваги перед іншими вакцинами за цим показником. Однак їм властиві вади, які обмежують застосування цього способу одержання вакцин:

- можливість реверсії вакцинного штаму в патогенну форму;
- гетерогенність мікробної популяції, серед якої можуть зустрітись вірулентні особини;
- складність стандартизації вакцини за антигенним та імуногенним потенціалами через присутність особин, які знаходяться на різних стадіях розмноження: від клітин у стадії логарифмічного розмноження (прискорення) до загиблих клітин, що не мають заданої імуногенності;
- залежність від імунного статусу, наявності супутніх захворювань, або обмеження протипоказання для застосування живої вакцини.

УБИТІ ВАКЦИНИ

Спосіб розрахований на знешкоджувальний ефект фізичних і хімічних факторів, при якому загибель мікробної клітини не спричиняє втрати імуногенних та антигенних властивостей. Звідси впливає дозованість дії знешкоджувального чинника і його спрямованість на хімічні компоненти структури мікробної клітини, які не мають властивості протективного антигену.

До убитих вакцин належать також **автовакцини**, які відрізняються індивідуальним призначенням, і **анатоксини**.

Найбільш поширений фізичний метод утворення убитих вакцин — дія на мікробну клітину температурного фактора, у результаті чого виходять *вигріті вакцини*.

Як було зазначено раніше, повний антиген, який має властивість імуногена, належить до білків або термолабільних комплексів. Це обмежує знешкоджувальну дію температурного фактора 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, використана при одержанні вигрітих клітин, як правило, складає 80 °С. Вигріті вакцини можна одержати не з усіх мікроорганізмів. Цей спосіб поширюється лише на ті з них, повний антиген яких має білкову структуру.

Іншим, також поширеним, методом одержання убитих вакцин є їх знешкодження ультрафіолетовим опромінюванням. **УФ-вакцини** утворюються тільки при суворому дотриманні дози опромінення, оскільки деструктивний потенціал цих променів відносно основних хімічних компонентів структури досить значний.

У літературі описаний спосіб одержання *озвучених вакцин* — знешкоджувальна дія на мікроорганізм ультразвуку певної довжини хвилі.

Поряд з фізичними для одержання вбитих вакцин використовуються і хімічні фактори, наприклад, спосіб одержання *формол-вакцин*, який ґрунтується на доборі мінімально діючої концентрації і температурного режиму, що забезпечують загибель мікроорганізму при зберіганні протективного антигена. Цей спосіб набув широкого застосування для знешкодження токсинів і є основним для виготовлення анатоксинів. До токсину (але не екзо- або ендотоксичної субстанції) додають 0,3—0,4 % формаліну і витримують при 39—40 °С упродовж трьох-чотирьох тижнів.

Убиті вакцини можна також одержати знешкодженням їх антибіотиками, антисептиками, дезінфектантами. Ці способи практично тільки позначені в методології вакцинної справи, оскільки більшість сучасних збудників інфекційних захворювань характеризується високою стійкістю до цих препаратів.

Обов'язкова умова контролю убитих вакцин — перевірка їх стерильності, спрямована на виявлення хоча б однієї мікробної клітини, що зберегла життєздатність.

На відміну від живих убиті вакцини піддаються стандартизації за кількісним вмістом мікробних тіл у певному обсязі, антигенності та імуногенності. Вони створюють стерильний імунітет, що також є позитивною відмінністю.

ХІМІЧНІ ВАКЦИНИ

Хімічні вакцини — імуногенні препарати, що являють собою хімічні компоненти, виділені зі структури мікробної клітини. Матеріально хімічні вакцини, залежно від заряду імуногенності, можуть бути представлені ізольованими зі структури мікробної клітини нуклеїновими кислотами (ДНК або РНК), рибосомами, білками, ліпополісахаридами, гліюцидоліпопротеїдними комплексами, цитоплазматичною субстанцією й обривками оболонки мікробної клітини.

Хімічні вакцини також одержують, використовуючи фізико-хімічні фактори впливу. Однак якщо живі й убиті вакцини засновані на збереженні структури мікробної клітини, то хімічні вакцини одержують з дезінтегрованої (зруйнованої) мікробної клітини.

При використанні *фізико-хімічного способу* одержання хімічних вакцин найчастіше застосовують деструктивне озвучування мікроорганізму з подальшою седиментацією необхідного компонента ультрацентрифугуванням із заданою швидкістю, діленням методами електрофорезу або колонкової хроматографії.

В основу *хімічного методу* закладена екстракція зі структури мікробної клітини необхідного компонента з використанням органічних розчинників, ефекту гідролізу і под. Класичним прикладом є метод Буавена, побудований на застосуванні трихлороцтової кислоти, що дозволяє виділити протективний антиген грамнегативних бактерій.

Хімічні вакцини мають безсумнівні переваги перед живими й убитими: менше реактогенні, характеризуються імуногенною спрямованістю, належать до очищених бактерійних препаратів і, як правило, не викликають при імунізації побічних імунологічних ефектів.

Перспективним напрямом розвитку й удосконалення сучасної вакцинології визнано розробку штучних антигенів і вакцин. В основу одержання штучних антигенів покладено як субстратне використання антигенних детермінант мікроорганізму, так і їх синтез. Зараз створено штучні кон'юговані та пептидні антигени. Також отримано синтетичні антигени для штучних вакцин на основі:

- поліпептидів вірусів;
- поліпептидів бактерій та їхніх токсинів;
- поліпептидів найпростіших;
- полісахаридів бактерій;
- полівалентних комплексів;
- антигенів репродуктивної системи.

Виділені або синтезовані антигенні детермінанти комплексується з природними імунопотенціаторами, до яких належать:

- ад'юванти;

- поліелектроліти;
- полііони.

Модельні штучні антигени на основі синтетичних полііонних подані в такий спосіб:

- гаптен-полііон;
- білок-полііон;
- полісахарид-полііон;
- полісахарид-полііон-білок;
- гаптен-поліетиленгліколь.

Таким чином, одержання штучних вакцин побудоване на використанні антигенної детермінанти або гаптена (неповного антигену) мікроорганізму з додаванням їм імуногенної повноцінності за рахунок комплексації з імунопотенціатором.

Нині розроблено й експериментально випробувано штучні протисальмонельозні вакцини, штучні вакцини проти грипу.

Визначено перспективи створення алерговакцин і протиракових вакцин.

РЕАКТОГЕННІСТЬ ВАКЦИН І ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА МАСОВІСТЮ ТА ОБОВ'ЯЗКОВІСТЮ ЗАСТОСУВАННЯ

Головним критерієм якості вакцини, поза залежністю від способу її одержання, є регламентована реактогенність. До випуску допускаються ареактогенні та малореактогенні вакцини.

Малореактогенність — загальна реакція на введення вакцини, полягає в підвищенні температури тіла до 37,5 °С на один-два дні.

Середня реактогенність — підвищення температури до 38,5 °С упродовж одного-двох днів.

Висока реактогенність — підвищення температури понад 38,5 °С і збереження її більше двох днів.

У деяких випадках показником реактогенності вважається максимальний відсоток вакцинованих, що відповідають реакції певної інтенсивності на введення препарату.

Класифікація вакцин за масовістю та обов'язковістю застосування

Класифікація вакцин включає *характер збудника* (антибактеріальні і противірусні), *його стан* (живі й убиті), *обов'язковість застосування* (вакцини проти масових дитячих інфекцій обов'язкові для застосування), решта використовується за епідемічними показниками; для вакцинації загрозливого контингенту.

Вакцинопрофілактика може проводитися **моновакцинами**, які викликають штучний активний імунітет до однієї інфекції, або **асоційованими** — забезпечують несприйнятливість до кількох інфекційних захворювань.

Вакцини обов'язкового застосування. *Вакцина БЦЖ* (жива, ослаблена) вводиться здоровим дітям на п'ятий — сьомий день після народження з ревакцинаціями в 7, 11—12, 16—17, 22—23, 27—30 років. Варіантом є вакцина БЦЖ-М, що містить удвічі менше мікобактерій у 0,1 мл (не використовується для ревакцинації).

Вакцину проти поліомієліту дають усередину короткими курсами з ревакцинаціями — спочатку трикратно з інтервалом півтора місяця з тримісячного віку. Потім перша ревакцинація в півтора-два й у два-три роки — дворазове введення з інтервалом півтора місяця. Друга ревакцинація в сім-вісім років (одноразове введення), третя ревакцинація в 15—16 років (одноразове введення).

Коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина (АКДП-вакцина) вводиться внутрішньом'язово. Перший курс — три ін'єкції з інтервалом півтора місяця, починаючи з трьох-, шестимісячного віку. Ревакцинація одноразова в півтора-два роки. Через її реактогенність для ревакцинації використовують у шість-сім років АДС, АДС-М, з 16 років — правцевий анатоксин.

Жива протикорова вакцина вводиться підшкірно дітям у віці 12 міс, при відсутності у вагітних протикорових антитіл — у шість місяців.

Жива паротитна вакцина вводиться підшкірно дітям у віці 15—18 міс.

Вакциною за епідемологічними показаниками є вакцина проти кліщового енцефаліту (з чотирьох років), чотири ін'єкції.

Вакцина загрозливого контингенту. Антирабічна мозкова очищена інактивована суха.

Антирабічна культуральна очищена концентрована інактивована.

Протипоказання для вакцинації

1. Гостра інфекція або гострі інфекційні захворювання, загострення хронічної інфекції, у тому числі туберкульозна інтоксикація. Не можна застосовувати вакцини раніше ніж через 30 днів після видужання від грипу, ангіни, ГРВІ.

2. Алергійні захворювання.

3. Захворювання ЦНС — енцефаліти, енцефалопатії, судомний синдром.

4. Хронічні захворювання паренхіматозних органів — нирок, печінки.

5. Важкі захворювання серцево-судинної системи, у тому числі гіпертонічна хвороба II, III ступеня (холерна вакцина).

6. Імунодефіцитні стани.

7. Злоякісні новоутворення і СНІД — абсолютне протипоказання.

ПЕРСПЕКТИВИ В РОЗРОБЦІ НОВИХ ВАКЦИН

Нині зберігається проблема поліпшення вакцин проти багатьох вірусних захворювань. У зв'язку з цим визначені основні напрями і завдання, які вимагають:

— *невідкладного вирішення*

- розробка нових систем експресії для дорослого населення, дітей, осіб, підвладних найбільшому ризику,— віруси ВІЛ, грипу;
- розробка живого атенуйованого вірусу — оперізувальний лишай, вітряна віспа, РСВ;

— *швидкого вирішення*

- розробка атенуйованого вірусу, експресія рекомбінантної ДНК — для всього населення і груп підвищеного ризику — цитомегаловірус, ВГА, вірус простого герпесу, парагрипу, ротавірус.

У довготривалій перспективі основну увагу приділено створенню генно-інженерних вакцин. Поняттю «ідеальна вакцина» відповідають:

- висока ефективність (захист індивідуума і всього населення);
- безпека (відсутність або незначна частота побічних реакцій);
- стабільні результати;
- мінімальна кількість імунізаційних доз (найкраще одна);
- найпростіший метод введення (пероральний);
- низька ціна;
- стабільність під час транспортування і зберігання;
- створення тривалого імунітету (бажано довічного);
- ефективний контроль епідемічної ситуації (у місці застосування);
- можливість передавати технологію для організації широко-масштабного виробництва.

Розглядаючи майбутнє вакцинології, необхідно відзначити, що найважливішим є одержання більш ефективних імуногенів. Так, основну надію з прискорення виробництва нової вакцини проти грипу покладають на рекомбінантні віруси, зразки яких використовуються для виробництва звичайних ротавірусних вакцин. Метод побудований на рекомбінації генів ротавірусів тварин, що забезпечують життєздатність, і генів ротавірусів людини, які забезпечують необхідну імуногенність.

Багатообіцяючим відносно створення стабільної живої атенуйованої вакцини є спосіб конструювання нових геномів, дефектних або доповнених деякими генами, за допомогою клонованої ДНК — вірусної або копій вірусних ДНК, РНК.

Використання вірусних і бактеріальних векторів — це також можливість 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, культурі клітин комах або їх тканинах, тому що сприяє великому виходу основного продукту, його низькою ціною, мінімальним очищенням без ризику алергійних реакцій у реципієнтів на білки (для культури клітин комах).

ОСНОВИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ. КАЛЕНДАР ОБОВ'ЯЗКОВИХ ЩЕПЛЕНЬ

Відповідно до рішень Європейського Регіонального Комітету ВООЗ у рамках «Розширеної програми імунізації» (РПІ), прийнятої 1974 року, на XXI століття поставлені конкретні завдання з ліквідації поліомієліту, елімінування кору, зведення до мінімуму народження дітей із синдромом уродженої краснухи, різкого зменшення захворюваності коклюшем і епідемічним паротитом.

Боротьба з інфекційними хворобами, уключеними в РПІ, дозволяє щорічно уникнути більше 3 мільйонів смертей.

Імунопрофілактика інфекційних хвороб (далі імунопрофілактика) — система заходів, здійснюваних з метою запобігання, обмеження поширення і ліквідації інфекційних хвороб шляхом проведення профілактичних щеплень.

Уведення вакцинних препаратів імітує природний інфекційний процес із щасливим кінцем, у результаті якого розвивається несприйнятливість до інфекційної хвороби. В основі несприйнятливості лежить феномен, названий *імунологічною пам'яттю*. З імунологічної точки зору вакцинація — це *переведення первинної імунної дії на вторинну з формуванням довгостроково живучої популяції лімфоцитів пам'яті*.

Формування імунної відповіді на вакцину характеризується трьома періодами.

Латентний період — від введення вакцини до появи обумовлених антитіл у сироватці крові. Тривалість латентного періоду складає кілька діб, що залежить від фізико-хімічних параметрів вакцинного препарату, способу введення вакцини й особливостей імунної системи вакцинованої особи.

Фаза росту — експонентне збільшення вмісту антитіл у сироватці крові, тривалість якої для різних вакцинних препаратів може коливатися від 4 днів до 4 тижнів (наприклад, при введенні дифтерійного чи правцевого анатоксинів цей період складає 3, а на коклюшну вакцину — 2 тижні, і всього 3—5 днів при введенні корової або менінгококової вакцини).

Фаза зниження настає після досягнення максимального рівня антитіл. Зниження рівня антитіл спочатку відбувається відносно швидко, потім повільно протягом декількох років чи десятиліть, що залежить від швидкості синтезу антитіл і періоду їхнього напіврозпаду. Рівень антитіл класів IgM і IgA знижується швидше, ніж IgG-антитіл.

Ефективна імунна дія на вакцину залежить від спроможності вакцин:

- активувати антигенпродукуючі клітини;
- активувати антигенспецифічні Т і В-лімфоцити;
- індукувати утворення великої кількості Т і В-лімфоцитів пам'яті;
- генерувати утворення Т-хелперів (CD4 Th2) і цитотоксичних Т-лімфоцитів (CDS);
- забезпечувати тривале збереження антигенів у лімфоїдній тканині.

Національний календар профілактичних щеплень — нормативний правовий акт, який встановлює терміни і порядок проведення громадянам профілактичних щеплень.

Кожна країна користується своїм національним календарем профілактичних щеплень, що передбачає проведення планової масової вакцинації населення і які відрізняються один від одного. Обов'язковість таких щеплень, як правило, встановлюється законодавством країни. Основною відмінністю українського календаря є проведення щеплень проти туберкульозу новонародженим дітям, що пов'язано з високим рівнем захворюваності на туберкульоз.

В український календар обов'язкових щеплень входять 8 вакцин проти тринадцяти інфекцій (табл. 5). Терміни імунізації багато в чому залежать від того, які вікові групи людей більш схильні до захворювань. У зв'язку з цим у деяких розвинутих країнах вакцинація проводиться в більш пізній термін порівняно з країнами, що розвиваються.

Вакцинопрофілактика важлива не тільки для дітей, але і для дорослих, особливо для профілактики таких захворювань, як грип, пневмококові інфекції, гепатит В. Недостатньо високий імунітет серед дорослих обертається зростанням захворюваності серед дітей.

З огляду на ціль і форми організації масової вакцинопрофілактики розрізняють планову, селективну і термінову вакцинацію, в якій виділяють специфічну (пасивну) і комбіновану імунопрофілактику.

Селективна, або виборкова, імунізація — спрямована на захист певних професійних груп населення, що під час виконання своїх професійних обов'язків можуть заражатися певними збудниками.

Термінова профілактика проводиться в тих випадках, коли виникає підозра, що в осередку можуть бути заражені, і використовують для цього в основному живі або інактивовані вакцини.

Календар профілактичних щеплень в Україні (витяг з наказу МОЗ України № 48 від 03.02.2006 р.)

Вік	Щеплення проти					
	туберкульозу	гепатиту В				
1 день		гепатиту В				
3—7 днів	туберкульозу					
1 місяць		гепатиту В				
3 місяці			дифтерії, коклюшу, правця	поліомієліту	гемofilьної інфекції	
4 місяці			дифтерії, коклюшу, правця	поліомієліту	гемofilьної інфекції	
5 місяців			дифтерії, коклюшу, правця	поліомієліту	гемofilьної інфекції	
6 місяців		гепатиту В				
12 місяців						кору, краснухи, паротиту
18 місяців			дифтерії, коклюшу, правця	поліомієліту	гемofilьної інфекції	кору, краснухи, паротиту
6 років			дифтерії, правця	поліомієліту		
7 років	туберкульозу					
14 років	туберкульозу		дифтерії, правця	поліомієліту		
15 років						краснухи (лівчата), паротиту (хлопчики)
18 років			дифтерії, правця			
Дорослі			дифтерії, правця			

Специфічна, або пасивна, профілактика — в організм вводять готові антитіла, що вступають у взаємодію із збудником або його токсинами.

Неспецифічну термінову профілактику проводять за допомогою антибіотиків, хіміотерапевтичних препаратів.

Комбінована термінова профілактика лежить в одночасному введенні вакцин і імунних препаратів.

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО ЯКОСТІ ВАКЦИН

При розробці своїх національних вимог до вакцин усі країни керуються рекомендаціями ВООЗ. Експертний Комітет з біологічної стандартизації ВООЗ розглядає, схвалює і публікує рекомендації практично з усіх видів вакцин. У рекомендаціях відбиті всі етапи виробництва і контролю вакцин, починаючи із сертифікації вакцинного штаму і клітинних культур, на основі яких готуються вакцини, і закінчуючи контролем кінцевого продукту. У документах ВООЗ подаються переважно якісні показники вакцин, хоча для найважливіших з них (безпека, імуногенність і т. ін.) наводяться цифрові дані. Для більшості показників ліміти встановлюються Національними органами контролю окремих країн. Ці показники у вимогах різних країн можуть відрізнятись один від одного.

ВООЗ вважає за доцільне розробляти міжнародні вимоги тільки в тому випадку, якщо вакцина ліцензована хоча б в одній країні і на неї існують національні вимоги. Проте, для деяких нових вакцин, наприклад, синтетичних пептидних вакцин і ДНК-вакцин, яких ще немає в практиці, ВООЗ розробила настанови (1997), що носять загальний рекомендаційний характер.

Загальні вимоги стосуються, насамперед, безпеки і специфічної активності вакцин. Для забезпечення безпеки вакцин мають бути вивчені й охарактеризовані властивості вакцинного штаму, клітинного субстрату, властивості напівфабрикату і кінцевого продукту (стерильність, токсичність, пірогенність, хімічні і біологічні домішки, добавки, контамінація тощо).

Вимогами до специфічної безпеки вакцин є повнота інактивації токсинів, бактерій, вірусів, відсутність залишкової вірулентності (або реверсії вірулентності) і контамінації, наявність генетичних стабільності і гомогенності вакцинного штаму.

Специфічна активність вакцин включає такі показники, як кількість антигену в одиницях обсягу (Lf/мл, ОС/мл), кількість живих або вбитих мікробних клітин, що складають основу вакцини, рівень специфічних антитіл у сироватці крові тварин, імунізованих даною вакциною, ступінь захищеності таких тварин на введення дозволеної дози, інфекційного агента тощо.

Побічна дія вакцин і протипоказання до вакцинації. Немає абсолютно безпечних вакцин. Вакцини можуть спричиняти побічну

дію на функцію багатьох органів і систем. Вакцинологія знає випадки, коли доводилося відмовлятися від застосування деяких вакцин через їхню яскраво виражену побічну дію.

За визначенням ВООЗ: «побічна реакція, що виникає після імунізації (adverse event following immunization), є небажаним явищем, викликаним вакциною, процесом імунізації або за часом пов'язано з імунізацією».

Побічні реакції після імунізації можуть бути класифіковані на чотири типи, тобто коли побічні реакції:

- 1) викликані вакциною;
- 2) спровоковані вакцинацією;
- 3) зв'язані з помилками при вакцинації;
- 4) виникли при випадковому збігу з вакцинацією.

Побічна дія вакцин — здатність вакцин викликати функціональні і морфологічні зміни в організмі, які виходять за межі фізіологічних коливань і не пов'язані з формуванням імунітету.

Поняття «побічна дія» вакцин термінологічно має подібність з поняттям «реактогенність» вакцини. Будь-яка вакцина, що вводиться людині, має певний ступінь реактогенності. Рівень реактогенності міняється при зміні дози препарату, схеми або способу його введення.

Поствакцинальні реакції — клінічні і лабораторні ознаки нестійких патологічних змін в організмі, пов'язані з вакцинацією. Розрізняють слабкі, середні і сильні поствакцинальні реакції.

Реакції на вбиті і розчинні вакцини можуть розвиватися рано, тому необхідно обстежувати пацієнтів через 3, 6 і 9 год після імунізації, а потім 1 раз на добу. При введенні живих вакцин реакції розвиваються більш повільно — упродовж доби. Спостереження за пацієнтами має бути не менше за період, характерний для інкубаційного періоду інфекції.

При оцінці односпрямованих вакцин, приготовлених з того самого виду збудника, існує загальна закономірність: найбільшу реактогенність мають живі вакцини, далі ідуть інактивовані корпускулярні вакцини, субцелюлярні і хімічні вакцини.

Побічна дія вакцин здебільшого виражається в нездужанні, невеликому підвищенні температури, нечітко виражених місцевих реакціях. Звичайно такі транзисторні стани проходять самостійно і не потребують втручання лікаря. Поряд з розвитком імунітету при вакцинації відбуваються зміни неспецифічного характеру, що стосуються морфології і білкового складу крові, ферментної активності, згортальної системи крові, функції надниркових залоз та інших ендокринних органів. Ці зміни, як правило, не носять патологічний характер, тривають 1—2 тижні і рідко до 2 міс.

Розрізняють *місцеві і загальні прищеплювальні реакції*. Місцеві реакції розвиваються в зоні введення препарату, при цьому можуть з'являтися місцева хворобливість, гіперемія, набряк, інфільт-

рат, спостерігатися окремі ознаки запалення або їхнє поєднання. При аерозольній та інтраназальній імунізації до місцевих реакцій належать катаральні явища верхніх дихальних шляхів, кон'юнктивіт, при ентеральній вакцинації патологічні ознаки з боку шлунково-кишкового тракту можуть бути інтерпретовані як місцеві, так і загальні реакції.

До загальних поствакцинальних реакцій належать: підвищення температури, нездужання, головний біль, розлади сну, болі в суглобах, животі, нудота, блювання, короткочасний непритомний стан тощо. Загальними реакціями є також зміни з боку систем і органів, які можна виявити за допомогою лабораторних методів.

При введенні вбитих і хімічних сорбованих бактеріальних вакцин, а також анатоксинів місцеві реакції розвиваються через 24 год і зазвичай зникають через 2—7 днів, підвищена температура й ознаки інтоксикації тримаються 24—48 год. У деяких випадках хворобливі затвердіння в місцях уведення сорбованих препаратів зберігаються упродовж місяця.

Місцеві і загальні реакції, що залежать від токсичної дії вакцин, найбільш виражені після першого уведення вакцин, у той час як алергійні властивості вакцин виявляються при повторній вакцинації.

Найбільш об'єктивний показник загальної реакції — підвищення температури. За рівнем підвищення температурні реакції поділяють на слабкі ($37-37,5^{\circ}\text{C}$), середні ($37,6-38,5^{\circ}\text{C}$) і сильні (понад $38,5^{\circ}\text{C}$). Місцеві реакції після введення корпускулярних і хімічних бактеріальних вакцин можуть бути класифіковані за діаметром інфільтрату: слабка реакція (2,5 см), реакція середньої сили (5 см), сильна реакція (більше 5 см або наявність лімфангіту з лімфаденітом).

Алергійні реакції з'являються переважно при введенні хімічних (розчинних) вакцин. Вони характеризуються появою в ділянках уведення вакцин гіперемії і набряку, загальні реакції супроводжуються гарячкою, зниженням артеріального тиску, появою висипу, артралгії і т. ін.

За термінами появи алергійні реакції поділяються: на негайні (упродовж години), уповільнені (через 24—48 год) і змішані.

Види побічної дії вакцин

Побічна дія вакцин може бути зумовлена антигенами вакцини або домішками, що містилися в ній, а загальний побічний ефект вакцини складається з різних видів біологічної дії компонентів вакцини.

Імовірні механізми побічної дії вакцин.

1. Фармакологічна дія вакцин. Реактогенність корпускулярної АКДП-вакцини в більшій мірі обумовлена коклюшним компонен-

том, насамперед коклюшним токсином і ліпополісахаридом. Саме дією цих речовин пояснюється поява ранніх легких реакцій і досить тяжких ускладнень (гарячка, судорожний синдром, енцефалопатія). Крім того, вакцини викликають утворення різних медіаторів імунної дії, у тому числі прозапалювальних цитокинів (МУЛ-1, МУЛ-6, ФНО та ін.), що мають фармакологічну дію.

2. Поствакцинальний інфекційний процес. Причинами виникнення такого ускладнення є залишкова вірулентність вакцинного штаму, реверсія його патогенних властивостей і нерозпізнаний імунодефіцитний стан у щепленого.

3. Туморогенна дія вакцин. У зв'язку з інтенсивним розвитком біотехнології, насамперед рекомбінантної технології, використанням клітинних ліній і гібридом особливого значення набуває проблема безпеки генно-інженерних вакцин, їхнього впливу на людину, на генетичний апарат клітини і можливість обмінення навколишнього середовища генетично зміненими збудниками. Присутність у препаратах клітинної гетерологічної ДНК у великій концентрації становить онкогенну небезпеку, тому що ДНК може викликати пригнічення або активацію особливих генів після проникнення в геном клітини людини. За вимогами ВООЗ рівень такої гетерологічної ДНК у вакцинах не має перевищувати 100 пг на дозу.

4. Утворення антитіл до непротективних (які не мають захисних властивостей) антигенів вакцин. Корпускулярні і багато розчинних вакцин являють собою набір антигенів, з яких лише невелика частина забезпечує розвиток антиінфекційного імунітету, а інші — викликають продукцію антитіл-свідків, що не відіграють суттєвої ролі у формуванні імунітету. Не можна виключити ймовірність, що високий рівень таких антитіл здатний викликати небажані явища, пов'язані з утворенням імунних комплексів.

5. Індукція алергійної відповіді. Вакцини містять різноманітні алергенні субстанції, одні з них викликають переважно негайну алергію, інші — підвищену чутливість уповільненого типу. Підвищена чутливість уповільненого типу, як правило, супроводжує клітинний імунітет. Інші взаємодії складаються між антиінфекційним імунітетом і негайною алергією. Деякі вакцини підвищують рівень сироваткового IgE, що створює можливість появи негайної алергії до неспоріднених антигенів. Прикладом вакцин, що мають такі властивості, є АКДП-вакцина, особливо її коклюшний компонент. АКДП-вакцина може сприяти появі алергійних реакцій на такі алергени, як пилок рослин, домашній пил і под.

6. Імуномодулювальна дія вакцин реалізується завдяки антигенам і цитокинам, що містяться у вакцинах. Багато збудників (*Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium parvum*, *Bordetella pertussis*, *Listeria monocytogenes*) і бактерійні препарати (пептидоглікани, ЛПС,

білок А) мають яскраво виявлені неспецифічні імуномодулювальні властивості. Наприклад, коклюшні бактерії впливають на кістковий мозок; тимус, селезінку, лімфатичні вузли, підсилюють активність макрофагів, Т-хелперів, Т-ефекторів і пригнічують активність Т-супресорів. Неспецифічні реакції клітин виникають не тільки в результаті прямої дії мікробних продуктів на клітини, вони можуть бути опосередковані через медіатори, що виділяються з лімфоцитів або макрофагів під впливом цих продуктів.

7. Індукція автоімунітету. Появу автоімунних уражень після введення вакцин не можна вважати доведеною. Разом з тим деякі вакцини, наприклад, коклюшна вакцина, мають поліклональну стимулювальну дію на В-лімфоцити і можуть індукувати або стимулювати утворення автоантитіл і специфічних клонів лімфоцитів, спрямованих проти власних компонентів організму. Друга можлива причина виникнення автоімунних розладів пов'язана з феноменом мімікрії, з наявністю перехресних антигенних структур між вакциною і власними компонентами організму, наприклад, між полісахаридом менінгококової В вакцини і глікопротеїном клітинних мембран ссавців.

8. Індукція імунодефіцитних станів. Може розвиватися в результаті пригнічуючої дії деяких (вірусних і бактеріальних) мікробних антигенів на імунну систему. За відповідних умов, залежно від властивостей самої вакцини, термінів, дози і схеми її введення може відбуватися розвиток транзисторних імунодефіцитних станів.

9. Психогенна дія вакцин. Яскраво виявлені психоемоційні властивості пацієнта можуть підсилювати місцеві і загальні реакції аж до непритомних станів, що виникають на ін'єкцію вакцин.

Поствакцинальні ускладнення — клінічні прояви стійких патологічних змін в організмі, пов'язані з вакцинацією.

Патологічні процеси, які рееструються при вакцинації, можуть бути наслідком:

- низької якості вакцин або порушенням правил вакцинації;
- загострення хронічних інфекцій і прояву латентних захворювань (загострення ревматизму, туберкульозу, хронічного гепатиту, нефриту, хронічної дизентерії, бронхіальної астми, загострення нейровірусної і бактеріальної інфекції за наявності в щепленого носійства);
- приєднання інτερкурентних інфекцій, появі яких може сприяти вакцинація;
- особливості реактивності організму.

Існують три групи найбільш частих поствакцинальних ускладнень: токсичні, алергійні реакції і враження нервової системи. Найбільш серйозні реакції після введення вакцин пов'язані з порушеннями з боку центральної нервової системи і порушеннями алергійного характеру. Такі реакції в одиничних випадках можуть призвести до летального кінця.

На характер поствакцинальних ускладнень впливають властивості вакцин. При введенні сорбованих вакцин іноді з'являються інфільтрати, стерильні абсцеси, а в разі ендogenous або екзогенного проникнення гноетворної флори на ділянки ін'єкції можуть виникати гнійні абсцеси, флегмона, бешиха. У рідких випадках розвиваються септичні стани і генералізована інфекція. При внутрішньошкірному методі введення вакцин проти туберкульозу розвиваються інфільтрати, холодні абсцеси, лімфаденіти.

До алергійних ускладнень належать: поліморфний висип, набряк Квінке, артралгії, загальні алергійні реакції й анафілактичний шок. Алергійні ускладнення розвиваються частіше після повторного введення вакцин, при первинному введенні препарату реакції, які виникають, є найчастіше проявом параалергії («несправжньої алергії»).

Ендотоксिनний шок виникає після первинного або вторинного введення убитих бактеріальних вакцин унаслідок підвищеної чутливості організму до ендотоксину. Неврологічні ускладнення розвиваються в результаті враження центральної нервової системи (енцефаліт, менінгоенцефаліт тощо) і периферичної (мононеврит, поліневрит, полірадикулоневрити і т. ін.). Клінічно розрізняють два типи неврологічних ускладнень: 1) короточасні напади судом без залишкових явищ; 2) енцефалітоподібний синдром з утратою свідомості, тривалими судомами, тяжким перебігом, залишковими явищами, іноді з летальним кінцем.

Неврологічні ускладнення при введенні коклюшної вакцини характеризуються гострою васкулярною енцефалопатією без демієлінізації. Через кілька годин після введення тифопаразитарних вакцин можуть виникати різноманітні неврологічні явища, починаючи від легких функціональних порушень до тяжкого енцефаломієліту. При вакцинації короною вакциною можуть спостерігатися фебрильні судоми і субклінічні форми енцефаліту.

Рідше при введенні різних за характером вакцин можуть виникати враження інших систем і органів: астматичний синдром, несправжній круп, тромбоцитопенічна пурпура, геморагічний васкуліт, пієлонефрит, гломерулонефрит.

Згідно зі статистичними даними справжні серйозні поствакцинальні ускладнення зустрічаються вкрай рідко. Судоми появляються з частотою 1 : 70 000 при введенні АКДП-вакцини і 1 : 200 000 при введенні короною вакцини, висипи алергійного характеру і (або) набряк Квінке з частотою 1 : 120 000, анафілактична реакція на АКДП 1 : 100 000, неврологічні ускладнення після введення поліомієлітної вакцини — 1 : 5 000 000. Неврологічні ускладнення зустрічаються в 2 рази частіше, ніж алергійні. Ледве менше половини всіх випадків ускладнень пов'язані з уведенням БЦЖ і БЦЖ-М вакцин і виникненням лімфаденітів. На частку АКДП- і АДС-вакцини припадає приблизно третина всіх випадків ускладнень.

Основними причинами виникнення патології, пов'язаними з вакцинацією лише за часом, є: загострення з в'ялим перебігом або латентної інфекції; збіг щеплення з початком гострого захворювання; приєднання інτερкурентного захворювання. У деяких випадках захворювання розвивається внаслідок контакту щепленого з інфекційним хворим незадовго до вакцинації.

З метою профілактики поствакцинальних ускладнень використовують вакцини зі зменшенням вмісту (АДС-М, БЦЖ-М) і інактивовані (хімічні) вакцини замість живих (інактивованої поліомієлітної, безкліткової коклюшної вакцин). Для запобігання алергічним ускладненням проводять збір анамнестичних даних про наявність анафілактичних реакцій на щеплення, установлюють чутливість щепленого до гетерологічного білка, вводять антигістамінні препарати тощо. За необхідності проводять лабораторний аналіз крові, сечі, рентгенографію грудної клітки, електрокардіографію, організують консультацію фахівців і т. ін.

У поствакцинальний період слід дотримувати ощадливого режиму праці, забезпечити повноцінне харчування і не допускати контакту щеплених з інфекційними хворими.

За 20 років зареєстровано 8 летальних випадків від ускладнень, викликаних вакцинами: від анафілактичного шоку після введення АКДП-вакцин — 3 випадки, від генералізованої БЦЖ-інфекції — 2 випадки, від поствакцинального енцефаліту — 2 випадки при введенні АКДП-вакцини і 1 випадок при введенні живої корової вакцини.

Медичні протипоказання до вакцинації

Постійні протипоказання. Існує лише невелика кількість справжніх медичних протипоказань до вакцинації. У середньому по країні не більше 1 % дітей мають такі протипоказання. Для всіх вакцин **протипоказаннями** є сильні реакції (температура вище 40 °С, набряк, гіперемія більше 8 см у діаметрі) або ускладнення (анафілаксія, колапс, енцефаліт і енцефалопатія, нефебрильні судоми) на попередню дозу вакцин. Усі живі вакцини не вводяться за наявності первинного імунодефіцитного стану, імуносупресії, злоякісних новоутворень і вагітності. Для БЦЖ-вакцини протипоказаннями є маса дитини менша 2 кг і колоїдний рубець на попередню дозу вакцини. Щеплення АКДП-вакцин не проводять за наявності прогресуючого захворювання нервової системи, афебрильних судом в анамнезі.

Для живої корової і живої паротитної моновакцин і тривакцини (кір, паротит, краснуха) протипоказаннями є тяжкі реакції на аміноглікозиди й анафілактичні реакції на гетерологічний білок.

Тимчасовими протипоказаннями до щеплень є гострі прояви захворювання і загострення хронічних захворювань. У цьому випадку необхідна відстрочка вакцинації до зникнення гострих симпто-

мів захворювання. При гострих вірусних респіраторних інфекціях і гострих кишкових захворюваннях щеплення проводять відразу ж після нормалізації температури. При багатьох видах патології (екзема, дерматит, бронхіальна астма, тромбоцитопенічна пурпура, уроджені пороки серця, аритмії, ревмакардит, муковісцидоз, хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит) вакцинацію проводять у період ремісії.

Несправжніми протипоказаннями визнані: перинатальна енцефалопатія, стабільні неврологічні стани (хвороба Дауна та інші хромосомні захворювання, дитячий церебрально-параліч, акушерські паралічі і парези, наслідки травми і гострих захворювань), збільшення тіні тимуса, алергія, бронхіальна астма, екзема, уроджені пороки, дисбактеріоз, підтримувальна терапія, місцеве застосування стероїдів.

До несправжніх протипоказань належать стани, відзначені в анамнезі щепленого: недоношеність, сепсис, хвороба гіалінових мембран, гемолітична хвороба новонароджених, ускладнення після вакцинації в сім'ї, алергія в сім'ї, епілепсія, нагла смерть у сім'ї.

Таким чином, існує загальне правило, що живі вакцини не слід застосовувати за наявності вагітності і глибоких імунодефіцитів.

Абсолютними протипоказаннями є:

- анафілактичні реакції;
- колапс або шок;
- енцефаліт або енцефалопатія;
- судоми без гарячки;
- СНІД;
- злаякісні новоутворення.

СИРОВАТКИ. ІМУНОГЛОБУЛІНИ

Серотерапія і серопротекція — це лікувальний або профілактичний ефект, що досягається при введенні в організм сироватки чи сироваткових препаратів, які містять у необхідній кількості імунні антитіла проти збудника інфекційного захворювання або для попередження його виникнення.

Імунні сироватки — матеріальна частина гуморального імунітету, захисний ефект якого принципово характеризується специфічним зв'язуванням відповідного антигену й антитіла.

Основа біологічної активності імунних сироваток складають *антитіла (імуноглобуліни G)*, вироблені В-клітинами (плазмоцитами) у відповідь на стимулювання відповідним антигеном.

При формуванні первинної імунної відповіді під впливом подразливої дії антигену В-лімфоцити починають активно проліферувати, тобто виконувати імуноморфологічну функцію бласттрансформації. У процесі ділення з материнської клітини утворюються

дочірні клітини, названі бластами. У результаті ділення вони набувають різної форми, тому розрізняють великі та середні бласти. Процес антигеностимульованого розмноження В-лімфоцита завершується утворенням імунних малих лімфоцитів, які активно виробляють антитіла проти антигену і постачають їх у кров, де вони накопичуються в кількостях, достатніх для ліквідації подразнювальної дії антигену. Після цього імуностимульовані лімфоцити припиняють функцію антитілоутворення і стають «клітинами пам'яті», здатними до повторної відтворюваності при зустрічі з антигеном.

Вторинна імунна дія виявляється в продукуванні антитіл «клітинами пам'яті» без імуноморфологічного процесу бластоутворення.

Яким чином імунні антитіла впливають на специфічний до них антиген? Принцип блокування антигену імунними антитілами визначається специфічним зв'язуванням. При цьому залежно від фізико-хімічних властивостей антигену зв'язування з антитілами може відбуватися подвійно. Корпускулярні антигени, — наприклад, мікробні клітини, зв'язуються з імунними сироватками за рахунок аглютинації, тому всі антимікробні сироватки називаються аглютуючими.

Розчинні антигени, до яких належать токсини, зв'язуються з імунними сироватками за допомогою преципітації і називаються преципітуючими.

За основним біологічним призначенням сироватки поділяють на два види — лікувально-профілактичні та діагностичні.

До *лікувально-профілактичних* належать сироватки, що містять антитіла до повного антигену мікроорганізму або його токсину. Такі антигени ще називають захисними, або «протективними». Вони так само відповідають або за життєздатність збудника, або за його токсинотворення. Тому при взаємодії з такими сироватками мікроорганізм гине або втрачає спроможність виробляти токсини.

Діагностичні сироватки містять антитіла до антигенів мікроба, що характеризує процеси його життєдіяльності, але не впливають на його життєздатність. Тому їх взаємодія з антигеном (мікробною клітиною або токсином) має діагностичний сенс.

Яким чином одержують лікувально-профілактичні та діагностичні сироватки? У сучасному вакцино-сироватковому виробництві існує два методи одержання імунних сироваток — гетерологічний і гомологічний. Гетерологічні сироватки одержують від імунізованих тварин, гомологічні — від людей-донорів.

ОДЕРЖАННЯ ГЕТЕРОЛОГІЧНИХ СИРОВАТОК

Принцип добору тварини-продуцента. У виробничих умовах такі сироватки одержують від коней. Для імунізації обирають ті види тварин, в яких відсутній видовий імунітет до цього антиге-

ну. Тільки в такому разі можливі антигензалежна імунна дія і одержання сироваток. Тому для кожного антигену підбирають чутливий вид тварин. Кінь за своєю видовою антигенреакційною резистентністю багато в чому подібний до людини. Це з урахуванням виробничих потреб (можливості тривалої експлуатації, щорічного одержання більше 200 л сироватки від кожної тварини) і є обґрунтуванням їх вибору як продуцента для одержання сироваткового препарату.

Перші етапи роботи: карантин — спостереження — добір. Потім проводять *грундімунізацію* — уведення малих доз антигену з урахуванням появи в сироватці імунних антитіл. Імунізацію і гіперімунізацію проводять за циклами з використанням певних схем, які враховують кратність введення антигену, інтервал між ними, наростання доз.

У початковому періоді експлуатації для імунізації використовують знешкоджені антигени (анатоксини і вакцини). При вираженій антитілопродукції переходять на введення незнешкоджених антигенів.

Принципова схема імунізації коня

Через 4—5 днів вводять п/шк 5—10—20—40—80—100—120—150 мл антигену

На 7-му добу — пробне кровопускання

На 10-ту добу — 5 л крові (у коня всього 25 л крові)

Відпочинок 2—3 тижні

Імунізація за схемою

4—5 циклів імунізації

Відпочинок 2—3 міс

10—12 циклів імунізації

Тотальне кровопускання (10—15 л)

Отриману кров збирають у циліндри. Після згортання і відокремлення згустку утворюється прозора частина — нативна сироватка. До неї додають консервант (найчастіше 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 розрахунковий вміст імунних антитіл. Силу сироватки визначають у міжнародних одиницях (МО). За 1 МО приймається та мінімальна кількість сироватки, яка нейтралізує встановлену дозу токсину.

Титрування сироваток проводять трьома методами: за Рамоном *in vitro*; Ерліхом *in vivo*; Ремером *in vitro*.

Після визначення кількості антитіл у сироватці її очищають від баластових білків-альбумінів, з якими не пов'язані їх захисні властивості. Потім сироватку піддають очищенню і концентрують. Концентрація сироватки ґрунтується на виділенні та розчиненні виділених активних фракцій у меншому обсязі порівняно з вихід-

ними — нативною сироваткою. Це дозволяє вводити в організм препарати з меншим вмістом чужорідних для організму людини білків.

Методи очищення і концентрації:

— пропускання через сироватки на холоді вуглекислого газу, при цьому глобуліни випадають в осад;

— висолювання сироваток на холоді амонію сульфатом з подальшим діалізом і т. д.

Нині для очищення і концентрації сироваток застосовується метод «Діаферм-3». Метод ґрунтується на фракціонуванні сироваток амонію сульфатом; обробці їх пепсином з подальшим діалізом протягом 40—42 год.

Для діалізу в сироваток устанавлюють рН = 7,3. Для видалення баластових білків, що залишилися, сироватку емульгують хлороформом (30 % за об'ємом), при цьому в осад випадає остання порція баластових білків. Хлороформ потім видаляють центрифугуванням. Близько 70 % сироваткових білків (імунологічно неактивних) видаляється, а залишається глобулінова фракція — антитіла.

Прозору рідину, що залишилася, стерилізують фільтрацією; титрують; випробовують на пірогенність, нешкідливість і стерильність; розливають в ампули, запаюють, наклеюють етикетку.

ОДЕРЖАННЯ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ

Імуноглобуліни спрямованої дії готують із сироватки крові добровольців, які піддаються спеціальній імунізації проти певного виду інфекції. Такі препарати містять велику кількість антитіл — γ -глобуліни проти грипу, сказу, віспи, кліщового енцефаліту, правця, стафілокока, імуноглобулін Е, анафілактична фракція IgD.

Імунні сироватки або імуноглобуліни слід вводити дуже обережно, тому що можуть спостерігатися реакції у вигляді анафілактичного шоку, сироваткової хвороби і т. д. Щоб уникнути цього, препарат уводять за методом Безредки:

— перед уведенням сироваток визначається індивідуальна чутливість до чужорідного білка. Для цього сироватку розводять 1 : 100, в об'ємі 0,1 мл уводять підшкірно;

— через 20 хв, якщо реакція негативна, уводять 0,1 мл нерозведеної сироватки;

— через 30—60 хв уводять усю призначену дозу.

Якщо при введенні десенсибілізаційної дози 0,1 мл реакція позитивна (папула 1 см, почервоніння), сироватку розводять всю і вводять дуже обережно з інтервалами 20—30 хв у дозах 0,5; 2; 5 мл і т. д. При цьому наготові має бути розчин адреналіну (1 : 1000).

ЕУБІОТИКИ

Інтенсивна хімізація навколишнього середовища, насичення його ксенобіотиками актуалізує проблему дисбактеріозів. **Ксенобіотиками** (від грец. *xenos* — чужий) називають хімічні речовини неприродного, синтетичного походження (у тому числі лікарські препарати, засоби побутової хімії, отрутохімікати, продукти промислового забруднення і т. ін.), які мають біологічну активність і спроможні порушувати мікробіоценози організму людини і тварин, зумовлюючи дисбактеріози. **Дисбактеріози** — це кількісні і якісні зміни складу, властивостей і асоціативних відносин автофлори в екосистемах людського організму.

Ефективним способом корекції мікробної екології різних екосистем організму, насамперед кишечника, є його заселення **еубіотиками** — бактеріальними препаратами з живих представників нормальної мікрофлори. Застосування біопрепаратів є традиційним лікувально-профілактичним напрямом вітчизняної медицини. Його суттєва перевага перед хіміотерапією — повна фізіологічність для організму людини і відсутність будь-якої побічної дії, характерної для синтетичних антимікробних препаратів та антибіотиків.

Питання про позитивну роль кишкової мікрофлори виникло ще в часи Луї Пастера, який 1885 року висловив думку про її можливе позитивне значення для організму. Початок робіт з дослідження мікробного антагонізму пов'язано з ім'ям І. І. Мечникова, з його ідеєю боротьби з гнильними кишковими бактеріями за допомогою молочнокислих культур. Мечниковське кисле молоко (лактобацилін) являло собою молоко, заквашене культурами болгарської палички (*Lactobacillus bulgaricum*), виділеної з йогурту, і молочнокислого стрептокока. Подальшим кроком у цих дослідженнях з'явилася пропозиція А. Гартґе, який 1910 року в Петербурзі запропонував застосовувати ацидофільне молоко, заквашене ацидофільною паличкою, виділеною з кишечника. У 1900 році Тіссє вперше описав виявлені ним у кишечнику новонароджених дітей грампозитивні безспорові палички і назвав їх біфідобактеріями.

Теорія і практика сучасної бактеріотерапії пов'язана з такими іменами вітчизняних учених, як Л. Г. Перетц, Б. І. Бланков, О. В. Чахава, Б. А. Шендеров, А. А. Ленцнер, І. А. Ситник, С. І. Климнюк.

Значне поширення різних форм дисбіотичних станів, обумовлених порушенням еволюційно сформованих біологічних зв'язків між макроорганізмом і нормальною мікрофлорою, вимагає створення арсеналу відповідних лікарських засобів для відбудовної терапії. Вона забезпечується бактеріальними препаратами, склад яких

відбиває багатоланкову структуру нормального мікробіоценозу людини. Для цих цілей використовують біопрепарати, що випускаються вітчизняною промисловістю, у сухій формі — біфікол, біфідумбактерин, колібактерин, лактобактерин, а також культури антагоністично активних штамів у нативній формі (на молоці) — кисломолочні продукти культур лактобактерій (*L. acidophilum*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. bulgaricum*). Лактобактерії в монокультурі або різних сполученнях з біфідумбактеріями складають основи багатьох зарубіжних біопрепаратів — антибіофілюс, ацидофілюс, «Зума», синерлак, ортобактер, омніфлора і т. ін. На підставі численних досліджень у цій галузі сформульовані основні принципи створення сучасних еубіотиків.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ СТВОРЕННЯ МІКРОБНИХ БІОПРЕПАРАТІВ

Доведено, що нормальна мікрофлора людини — це складна полікомпонентна екологічна система, кожний зі співчленів якої складає важливу ланку в забезпеченні стану еубіозу. Це визначає доцільність створення полікомпонентних біопрепаратів, що включають у свій склад мікроорганізми облигатного біоценозу з різним механізмом біологічної активності.

Перспективність використання того або іншого виду мікроорганізмів у виробництві біопрепаратів визначається, насамперед, високою частотою їх поширення серед здорових людей, починаючи з трьох років. Щодо кишкової мікрофлори цим критеріям відповідають, у першу чергу, біфідобактерії, які складають на 99 % мікрофлору кишечника здорового немовляти і на 60—90 % — дорослої людини. Механізм антагоністичної дії біфідобактерій пов'язаний з тим, що вони утворюють оцтову і молочну кислоти, антибіотичні речовини, перешкоджаючи розмноженню патогенної й умовно-патогенної флори, а також сприяють усмоктуванню в кислому середовищі вітаміну D, заліза, іонів кальцію. Інші 10 % складають лактобактерії, ешерихії і т. ін. Саме з цієї причини біопрепарати, які уже використовуються в медичній практиці, містять перелічені види бактерій. Однак цим далеко не вичерпуються перспективи створення нових препаратів еубіотиків, досить згадати, що, за даними Б. А. Шендерова, основу автофлори складають облигатно анаеробні бактерії, серед яких кількість вивчених видів у людських мікробіоценозах складає лише 7—50 % від їхньої справжньої кількості.

Важливим етапом створення бактеріального препарату є добір виробничих штамів мікроорганізмів за рядом ознак: *антагоністичної активності* в умовах змішаних популяцій, *наближених до природних екологічних*, і *помірності кислототворення* в розрахунку на виявлення справжньої антибіотичної активності. Хоча в механізмі

антагоністичної активності біфідо- і лактобактерій прийнято надавати великого значення кислототворенню, з чим і пов'язують їх захисну функцію, сучасні дослідження не виявили прямої кореляції між цими властивостями. Ще І. І. Мечников при вивченні штаму болгарської палички, виділеної з йогурту, указував на участь в антагоністичній активності цього мікроба якоїсь речовини, не ідентичної молочній кислоті. Очевидно, більш суттєве значення в механізмі антагоністичної активності кислототворних мікроорганізмів має продукування ними антибіотичних речовин.

При доборі необхідного виробничого штаму враховується його *повна генетична характеристика*, важливими є дослідження позахромосомних факторів спадковості — плазмід, помірних фагів, які можуть визначати антибіотичні властивості мікроорганізмів, а також вивчаються *адгезивні властивості* мікроорганізмів на субстраті природних біотопів. При розробці нових еубіотиків для відновлення кишкової мікрофлори потрібно використовувати штами, здатні прикріплюватися до слизової оболонки кишечника і жити в муцині, оскільки для заселення кишечника мікроорганізми мають, у першу чергу, колонізувати муцин товстої і тонкої кишок.

Полікомпонентні мікробні сполуки мають формуватися на основі природного синергізму видів, шляхом одночасного нагромадження біомаси при загальному культивуванні. Актуальним напрямом у проблемі створення нових біопрепаратів є комплексування біфідобактерій з кишковими паличками,— яке ґрунтується на їхньому природному синергізмі, а також з кислототворними бактеріями роду *Lactobacillus*.

Важливим моментом у створенні препаратів еубіотиків є оптимальний вибір лікарської форми і застосування сучасних фармацевтичних технологій. Розробка нових біопрепаратів, створення лікарських форм — таблеток, мікрокапсул, свічок та інших базується на використанні принципів біофармації, потенціувальної і протективної дії допоміжних речовин. Наприклад, біологічна активність допоміжної речовини з групи похідних інозину пов'язана із заміщенням молекул води в структурі клітинного білка в процесі дегідратації, а також зі здатністю стимулювати ріст мікроорганізмів при ентеральному введенні. Застосування допоміжних компонентів з багатофакторним механізмом дії, які виконують роль протекторів на стадіях нагромадження біомаси, її зневоднювання, зберігання і регідратації, суттєво підвищує ефективність біопрепаратів. Крім того, обрані мікробні композиції при виробництві та зберіганні повинні мати стабільність.

Актуальні дослідження спрямовані на подальше зниження ефективних доз біопрепаратів з живих бактерій. Відомий феномен «фізіологічної бактеріємії», який виникає слідом за ентеральним введенням бактерійних препаратів з високою концентрацією

мікробних тіл. Тому важливе значення мають усебічне вивчення високоактивних виробничих штамів і створення нових препаратів, захищених від регідратації в тонкій кишці.

СУЧАСНІ ЕУБІОТИКИ

Для відновлення нормальної мікрофлори і біологічної санації бактеріоносіїв патогенних ентеробактерій практика сучасної охорони здоров'я має у своєму розпорядженні вітчизняні біопрепарати в монокультурах (сухі колібактерин, біфідумбактерин і лактобактерин) і з одним двокомпонентним складом (біфікол). Ці препарати випускають у вигляді біомаси виробничих штамів, ліофілізованої у флаконах або ампулах.

Біфідумбактерин — ліофільно висушена жива культура біфідумбактерій. Використовується для лікування хронічних форм дизентерії і санації шигелоносіїв, а також для лікування дисбактеріозів, викликаних антибіотикотерапією.

Основою є виробничий штам № 1 *Bifidobacterium bifidum*. Це анаеробні неспоротвірні грампозитивні палички, відмітною морфологічною ознакою яких є роздвоєння на кінцях клітини. Не розріджують желатин, не утворюють газу і каталазу. Цукролітично активні з утворенням оцтової і молочної кислот. Виявляють антагоністичні властивості стосовно шигел та інших патогенних ентеробактерій.

Колібактерин складається з кишкових паличок, антагоністично активних відносно шигел та інших ентеробактерій. Рекомендується при хронічних колітах, кишкових дисбактеріозах, санації носіїв ентеропатогенних бактерій.

Біфікол — комплексний препарат з культур біфідумбактерій і кишкової палички. Широко застосовується у відновлювальній терапії при кишкових інфекціях.

Лактобактерин — ліофільно висушена жива культура молочно-кислих бактерій. Використовується для лікування кишкових дисбактеріозів, може призначатися паралельно з антибіотиками.

Для біологічної санації порожнини рота і верхніх дихальних шляхів застосовується штам 1Б, виділений з ротової порожнини.

Основою є виробничі штам *Lactobacillus fermentum* і *L. plantarum*. Неспоротвірні короткі грампозитивні палички, з'єднані в ланцюжки, нерухомі. *L. fermentum* ферментує глюкозу з утворенням газу, розкладає лактозу, мальтозу і галактозу, слабо — манозу, сахарозу, не розщеплює — сорбіт, целюлозу, рамнозу, саліцин. *L. plantarum* ферментує глюкозу з утворенням кислоти без газу, розкладає рамнозу, сахарозу і галактозу, слабо — сорбіт, мальтозу, лактозу, саліцин і маніт. Виявляє антагоністичну активність проти шигел, ентеропатогенних кишкових паличок, золотавого стафілокока, протей.

Препарати з живих культур лактобацил видів плантарум і ацидофілюс (у таблетованій формі), які допомагають скоригувати і нормалізувати порушений мікробний ценоз, можуть знайти широке застосування в стоматології, у комплексному лікуванні запальних захворювань слизової оболонки рота.

У Росії розроблений новий лікувально-профілактичний препарат — антрацидний біфілакт, який містить біфідобактерії, лактобактерії і лізоцим. Цей продукт поряд зі спроможністю нормалізувати мікроекологію кишечника і підвищувати місцеві захисні механізми травного тракту, має антрацидні властивості і застосовується при гастроентерологічних захворюваннях.

В Інституті мікробіології і вірусології НАН України (Київ) розроблено селекційовані штами молочнокислих бактерій з високими антагоністичними й адгезивними властивостями. На їхньому підґрунті створено лікувально-профілактичні препарати, пропоновані при дисбактеріозах, судинних патологіях, діабеті — геролакт і «Буряковий напій». Основою геролакту є стрептосан — молочний стрептокок. «Буряковий напій» — продукт ферментації бурякового соку спеціальними штамами молочнокислих бактерій, містить молочну кислоту, вітаміни групи В, амінокислоти, природні антиоксиданти.

Використання молочнокислих лактобактерину, біолакту, «Нарине», «Мацоні» також показало їх ефективність як лікувально-профілактичних препаратів у комплексній терапії дисбактеріозів різної локалізації.

Із зарубіжних **еубіотиків** для регулювання рівноваги кишкової мікрофлори у вітчизняній медицині використовується ряд капсульних препаратів. Серед них: біфіформ (Данія), який містить *Bifidobacterium longum* і *Enterococcus faecium*; бактосубтил (США), що складається з чистої культури *Bacillus subtilis*; флонівін БС (ICN Pharmaceuticals Inc.), що являє собою культури *B. subtilis* і *B. cereus*; лінекс (Словенія) із вмістом молочнокислих бактерій, стійких до антибіотиків та інших хіміотерапевтичних засобів — *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus faecium*.

Перспективним є препарат у вигляді оральних крапель Хілак форте (Австрія) — концентрат продуктів біосинтезу грамположитивних і грамнегативних симбіонтів кишкової флори, пропонований для відновлення автофлори, нормалізації рН, водно-сольового балансу кишечника і стимуляції синтезу епітеліальних клітин кишкової стінки.

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;
- гібридомні технології;
- генна інженерія;
- інженерна ензимологія;
- інженерна імунологія.

Імунобіотехнологія (інженерна імунологія) — розділ біотехнології, що розробляє аспекти одержання імунобіологічних препаратів (антитіл та їх фрагментів, вакцин, ад'ювантів, імунодепресантів і т. д.) на основі промислового освоєння досягнень сучасної молекулярної імунології.

Сучасну біотехнологію характеризують як біотехнологію на основі генної інженерії. Дійсно, це основний шлях, який використовується для спрямованої модифікації біооб'єктів у результаті введення штучно створених генетичних програм.

Розрізняють три рівні генної інженерії:

- генна — пряме маніпулювання рекомбінантними ДНК, які включають окремі гени;
- хромосомна — маніпуляція з великими групами генів або цілими хромосомами;
- геномні — перенесення усього 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. До робіт у галузі генної інженерії включають чотири основні етапи:

1. Одержання потрібного гена.
2. Вбудовування гена в генетичний елемент (вектор), здатний до реплікації.
3. Введення гена, що входить до складу вектора, в організм-реципієнт.
4. Ідентифікація (скринінг і селекція) клітин, які здобули бажаний ген (гени).

1. Одержання потрібного гена:

- виділення його з ДНК;
- хіміко-ферментативний синтез;
- відтворення на основі ізольованої матричної РНК за допомогою РНК-залежної ДНК-полімерази (ревертази).

Виділення генів із ДНК. Ізольовану ДНК піддають фрагментації, використовуючи рестрикційні ендонуклеази (рестриктази), які каталізують розщеплення ДНК на ділянках, що мають певні послідовності нуклеотидів. Тепер відомо більше 400 рестриктаз, які пізнають 85 різних нуклеотидних послідовностей.

Утворені фрагменти нуклеотидної послідовності можуть бути:
— приєднані до вектора, попередньо обробленого тією ж рестриктазою;

— перетворені з лінійної молекули в кільцеву шляхом зшивання взаємно комплементарних кінців за допомогою рестриктаз.

Метод виділення генів із ДНК має ряд суттєвих вад:

— важко підібрати рестриктази, які дозволяють вирізувати з ДНК саме ту ділянку, що відповідає потрібному гену;

— поряд із потрібним геном фрагменти ДНК, як правило, включають зайві нуклеотидні послідовності, які створюють перешкоди для використання гена;

— рестриктаза може відрізати частину нуклеотидного ланцюжка гена, у результаті чого ген утрачає функціональну повноцінність.

Хіміко-ферментативний синтез є важливою альтернативою «вирізання» генів з нативної ДНК за допомогою рестриктаз. Він включає хімічний синтез коротких (8—16-ланкових) одноланцюжкових фрагментів ДНК (олігонуклеотидів) за рахунок поетапного утворення ефірних зв'язків між нуклеотидами і зшивку олігонуклеотидів між собою за допомогою ДНК-лігази з утворенням дволанцюжкових полінуклеотидів.

Цей метод дає можливість точно відтворити мінімально необхідну послідовність нуклеотидів і уникнути проблем, пов'язаних з елімінуванням зайвих нуклеотидних послідовностей у фрагментах ДНК. Крім того, є можливість введення в гени ділянок пізнання різних рестриктаз, регуляторних послідовностей і под.

Для хіміко-ферментативного синтезу генів потрібна наявність повної інформації про його нуклеотидну послідовність, тому використання методу обмежене можливостями одержання такої інформації. За допомогою цього методу створені гени А- і В-ланцюгів інсуліну, проінсуліну і т. ін.

Ферментативний синтез генів на основі виділеної з клітини матричної РНК — найбільш популярний метод синтезу генів. Зворотна транскриптаза (ревертаза) каталізує синтез нитки ДНК, комплементарної м-РНК. Отриману одноланцюжкову ДНК, названу комплементарною ДНК, використовують як матрицю для синтезу другої нитки ДНК із застосуванням ДНК-полімерази.

Перевага розглянутого методу полягає в тому, що ген виходить без інтронів (незначних нуклеотидних послідовностей). Крім того, легше створити умови, коли клітина акумулює потрібний вид м-РНК, ніж відбирати ген із суміші фрагментів ДНК. Великим успіхом у застосуванні цього методу є одержання в 1979 році гена гормону росту людини — соматотропіну.

2. Введення гена у вектор. Ген, отриманий тим або іншим способом, 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 в складі векторів. *Вектори* — це, як правило, кільцеві молекули, здатні до самостійної реплікації. Ген разом з вектором утворює рекомбінантну ДНК.

Конструювання рекомбінантних ДНК здійснюється *in vitro*. Кільцева молекула вектора розмикається рестриктазою. Необхідно, щоб отримана лінійна молекула ДНК містила кінці, комплементарні кінцям, що вводиться ДНК. 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, що 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. У цьому відношенні відкриваються перспективи лікування спадкоємних захворювань людини шляхом уведення вірусів, що розносять відсутні гени по всіх клітинах людського організму.

Плазміди — автономні саморепліційовані генетичні одиниці. Найбільше застосування в генній інженерії знайшли бактеріальні плазміди (особливо плазміди *Escherichia coli*). Бактеріальні плазміди поділяють:

- на кон'югативні (переносять генетичну інформацію від клітини до клітини шляхом кон'югації бактерій);
- некон'югативні (передаються від однієї клітини до іншої за способом механізму бактеріальної трансформації).

Перенесення некон'югативних плазмід шляхом кон'югації можливе тільки в тому разі, якщо існує плазміда-помічник, спроможна до самостійного транспорту. Деякі плазміди здатні до ампліфікації, тобто утворюють у клітині велику кількість копій, що різко підвищує рівень фенотипового вираження генів.

При конструюванні векторів дослідник вводить у нього ділянки пізнавання рестриктаз, а також гени-маркери, що кодують легко розпізнавані ознаки.

Найбільшу зацікавленість викликають косміди — плазміди, до складу яких уведена ділянка ДНК фага λ *E. coli*, відповідальний за упакування ДНК у фагову частинку. Такі плазміди здатні передавати дуже великий обсяг генетичної інформації.

3. Перенесення генів у клітини організму-реципієнта. Передача генів, вбудованих у плазмиду, здійснюється шляхом трансформації, кон'югації і трансфекції.

Генетичний матеріал, що проникає в клітину, може бути атакований внутрішньоклітинними нуклеазами. У цьому зв'язку успішній трансформації сприяє:

- пригнічення активності або синтезу нуклеаз;
- включення трансформуючої ДНК у ліпосому — штучні мембранні ліпідні везикули.

Трансформація є найбільшим універсальним шляхом передачі генетичної інформації. Кон'югацію і трансфекцію можна розглядати як варіанти трансформації, ускладненої наявністю спеціальних пристосувань для ефективного переносу генів.

4. Ідентифікація клітин-реципієнтів, які здобули бажаний ген. Після трансформації, кон'югації або трансфекції необхідно ідентифікувати клітини, які несуть ген-мішень. Успіх генно-інженерного проекту часто залежить від ефективності використаного методу добору. Значення цього етапу стає очевидним, якщо врахувати той факт, що після трансплантації генів, як правило, лише невелика частина клітин містить необхідний ген. Добір клітин проводять у дві стадії.

Перша стадія — добір клітин, які несуть відповідний вектор. Найчастіше такий добір відбувається за генетичними маркерами, якими позначений вектор.

Друга стадія — пошук клітин, які несуть не тільки вектор, але і ген-мішень. Для цього використовуються дві групи методів.

1. Методи, які ґрунтуються на безпосередньому аналізі ДНК клітин-реципієнтів:

- визначення нуклеотидної послідовності ДНК;
- гібридизація виділеної з клітини ДНК із зондом, що може бути або геном, який нас цікавить, або відповідною йому м-РНК.

2. Методи, побудовані на ідентифікації ознаки, кодованої геном:

- безпосередній добір клітин, які синтезують білок, — продукт транскрипції і трансляції гена-мішені;
- використання селективних середовищ, що підтримують ріст тільки тих клітин, які одержали ген-мішень;
- імунологічна детекція.

ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ ТА КОНСТРУЮВАННЯ НОВИХ ОРГАНІЗМІВ-ПРОДУЦЕНТІВ

За допомогою методів генної інженерії можна конструювати за визначеним планом нові форми мікроорганізмів, здатних синтезувати всілякі речовини, у тому числі продукти тваринного і рослинного походження. При цьому варто враховувати високу швидкість росту і продуктивність мікроорганізмів, їх спроможність до утилізації різних видів сировини. Широкі перспективи перед біотехнологією відкриває можливість мікробіологічного синтезу білків людини. Таким способом були отримані соматотропін, інтерферони, інсулін, гормони росту.

Конструювання нових мікроорганізмів-продуцентів зводиться до таких основних проблем:

— продукти генів рослинного, тваринного і людського походження потрапляють у далеке для них внутрішньоклітинне середовище, де вони піддаються руйнуванню мікробними протеазами;

— здебільшого продукт трансплантованого гена не вивільняється в культуральну рідину і накопичується всередині клітини, що істотно утрудняє його виділення;

— більшість спадкоємних ознак кодується кількома генами, і генно-інженерна розробка має включати стадії послідовної трансплантації кожного з генів.

МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА

Імунні сироватки є базовими препаратами серотерапії й екстреної профілактики, широко використовуються в діагностичних цілях. Разом з тим для всіх імунних сироваток характерна істотна вада — **гетерогенність**. Він визначений тим, що незалежно від об'єкта-донора і способу одержання імунні сироватки навіть при максимальному очищенні містять антитіла до різних детермінантів 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 величезна кількість клонів імунокомпетентних клітин, що синтезують антитіла різного рівня **афінності**.

Зняття ефекту гетерогенності імунних сироваток реальне тільки при одержанні моноклональних антитіл, в основу якого покладена **клонально-селекційна теорія Ерне**, постульоване 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.

Складність одержання моноклональних антитіл полягає в тому, що в умовах організму-донора це недосяжно, а в умовах *in vitro* В-лімфоцити не розмножуються. Вирішення проблеми було знайдено при створенні **гібридомних технологій** (С. Kohler, С. Milstein, 1975), в основі яких лежить ефект гібридизації нормальних лімфоцитів білих мишей і лімфоцитів цих мишей, хворих мієломою.

Отримані в такий спосіб **гібридоми** поєднують основні властивості обох клітин:

— спроможність нормальних лімфоцитів до синтезу моноклональних антитіл проти однієї антигенної детермінанти, що нале-

жать до одного класу, підкласу, з одним видом легких ланцюгів і однозначною афінністю;

— здатність клітини злякисної пухлини (плазмоцитоми) нестримно рости і розмножуватися *in vitro*.

Слід звернути увагу на такі закономірності одержання гібридом:

— гомологічність клітин, які піддаються гібридизації (миша — миша, людина — людина);

— однотипність функції гібридизованих клітин (В-лімфоцити — продукція антитіл);

— сполучуваність нормальних і злякисних клітин.

Процес одержання гібридом

1. Імунізація тварини відповідним антигеном, що, як правило, має багатофакторні антигенні, імуногенні та гаптенні властивості.

2. Через три-чотири дні після імунізації в мишей із селезінки виділяють субпопуляції В-лімфоцитів, відповідно реагуючі антиглоутворенням на кожний компонент комплексного антигену.

3. Виділяють В-лімфоцити, відповідальні за продукцію протективно активної частини антигену, і суспендують їх із клітинами плазмоцитоми міеломних мишей BALB/c при наявності поліетиленгліколю (ПЕГ) молекулярною масою 1000—4000 у концентрації 35—50 % або в присутності вірусу Сендай. ПЕГ розчиняє мембрани клітин, що призводить до появи гібридів пухлинних клітин і лімфоцитів імунізованих мишей. Суміш клітин відмивають і інкубують в середовищі, яке містить гіпоксантин і тимідин. При цьому виживають тільки гібридні клітини.

4. Після п'яти-семи днів середовище змінюють, а потім через такий же період супернатант зростаючої культури перевіряють на спроможність гібридом синтезувати специфічні антитіла і на активність синтезу. Антиген іmobilізують на плівках або пластинках і обробляють культуральною рідиною. Ефект сполучення антигену й антитіла враховують внесенням міченої радіоактивної, ферментної або флуоресцентної мітки в складі антиглобулінової сироватки.

5. Клонування. Гібридні клітини переносять в живильне середовище, де вони розмножуються й утворюють клон клітин-нащадків однієї гібридоми.

6. Клонування гібридоми перевіряють на здатність синтезувати антитіла і на продуктивність. Відібрані гібридоми зберігають при -70°C .

7. Для отримання моноклональних антитіл гібридні клітини розмножують шляхом вирощування на живильних середовищах або вводячи в черевну порожнину гістосумісних мишей, попередньо простимульованих на активізацію росту гібридомних клітин.

Переваги цього методу:

1. Можливість одержання індивідуальних і подвійних гібридом. Останні мають велику цінність для імунохімічних та діагностичних досліджень.

2. Виражена масштабність одержання. Моноклональні антитіла можуть бути синтезовані в необмеженій кількості проти будь-яких антигенних субстанцій у титрах $1 : 10^8$ (10 мг антитіл/мл).

3. Гібридизація уможливорює одержання моноклональних антитіл при імунізації неочищеним антигеном.

4. Можливість одержання моноклональних антитіл до пухлинних антигенів з реальною перспективою їх використання для лікування злоякісних новоутворень.

5. Застосування в клініці моноклональних антитіл для інгібіції субпопуляції Т-лімфоцитів, які відторгують трансплантат.

6. Створені гібриди мієлом мишей і лімфоцитів людини, є повідомлення про одержання людських гібридом, зокрема, до інтерлейкіна, що дозволяє виділяти його в очищеному вигляді.

7. Застосування для таксономічних цілей, вивчення бактеріофагів і боротьби з бактеріофагією в умовах мікробіологічної промисловості.

8. Можливість одержання великої кількості функціонально імунокомпетентних клітин та їх продуктів.

9. Використання антиідіотипових моноклональних антитіл як вакцинні препарати.

ІНТЕРФЕРОНИ

Інтерферони — низькомолекулярні глікопротеїни, продуковані під дією вірусів лейкоцитами, фібробластами і лімфоцитами з властивостями противірусної, антибластомної та імуномодулюючої активності.

Залежно від походження розрізняють три типи інтерферонів:

— *альфа-інтерферон (лейкоцитарний)* одержують у культурі лейкоцитів у присутності вірусу Сендай;

— *бета-інтерферон (фібробластичний)* одержують 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 іmunної відповіді відносно вірусіндукованих пухлинних клітин.

Понад 20 років інтерферони природного походження широко використовують в клініці для лікування гострих і хронічних вірус-

них інфекційних захворювань, бактеріальних інфекцій і деяких видів злоякісних пухлин.

Однак природним інтерферонам, отриманим із клітин ссавців, властива видоспецифічність. Тому основне завдання — одержання інтерферонів з відповідних клітин людського організму — було вирішене шляхом використання генної інженерії в умовах мікробіологічних технологій і застосуванням методів молекулярної гібридації ДНК і РНК та рестриктазної техніки.

За допомогою рестриктаз із клітин-продуцентів інтерферону виділено відповідні ділянки і-РНК, обробкою РНК-залежною ДНК-полімеразою створено комплементарні ДНК; отримано гени введені у векторну (плазмідну) ДНК кишкової палички, до них приєднано регуляторні елементи, що програмують транскрипцію і трансляцію.

Таким чином, було створено рекомбінантні виробничі штами кишкової палички, що продукують 5 мг інтерферону на 1 л бактеріальної суспензії. Потім рекомбінантні виробничі штами-продуценти інтерферону було отримано 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

Імунотоксини — білкові токсини, ковалентно з'єднані зі специфічними антитілами, що замінюють роль векторів у молекулі токсину.

Імунотоксини вивчають як препарати з протираковими властивостями і відкривають нову главу в боротьбі з онкологічними захворюваннями. Найбільш повно експериментально доведено використання як протиракового токсину препарату рицину — білка, виділеного з рицини. Рицин складається з двох субодиниць — А і В, сполучених ковалентно. Протираковий ефект досягається в такий спосіб. Ланцюг В з'єднується з поверхневими глікопротеїнами клітин і забезпечує їх проникність, де в цитоплазмі частинка А звільняється, інгібує синтез білка в рибосомах і призводить клітину до загибелі. Однак цей ефект не несе протиракової спрямованості. Остання досягається тим, що до субодиниці А приєднуються як вектор моноклональні протиракові антитіла, які спрямовано транспортують цей комплекс до ракової клітини.

Крім того, імунотоксини широко використовують у трансплантології для запобігання ефекту відторгнення. При трансплантації кісткового мозку моноклональні антитіла проти Т-лімфоцитів-кілерів донорського кісткового мозку роздільно кон'югують

з А- і В-ланцюгами рицину, після чого вони поглинаються Т-лімфоцитами-кілерами, де спонтанно поєднуються в ендосомах і викликають загибель Т-лімфоцитів.

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 одержують синтетичним або генно-інженерним способом.

Такі вакцини можуть бути моно- і полівалентними, вони позбавлені побічних ефектів, реалізують імуногенність через продукцію антитіл і нейтралізують бактерії і віруси. Суттєвою перевагою цих вакцин є їх імуногенна «чистота» і висока активність за рахунок сполучення з ад'ювантом.

Попередниками біотехнологічних вакцин є хімічні вакцини, що складаються з антигенних субстанцій мікробних клітин, виділених з культуральної рідини або екстрагованих з маси дезінтегрованих мікробних клітин.

У 1980 році у Франції одержали генетично сконструйовані клітини бактерій і мишей, здатних синтезувати білок вірусу гепатиту В, який викликав імунітет до вірусу. При цьому відпадає необхідність у використанні убитих або ослаблених вірусів, відсутній токсичний або інфекційний матеріал, що часто забруднює антиген, отриманий із клітинних структур, а також скорочуються надзвичайно тривалі і дорогі випробування на токсичність.

Розглядаючи питання профілактики гепатиту В, ряд дослідників продемонстрували оригінальні шляхи біотехнології вакцин: інтеграція геномів вірусів гепатитів у геном вірусу віспяної вакцини; клонування вірусної ДНК у клітинах *E. coli* та її подальше введення в лінії клітин ссавців; одержання клітин дріжджів, які утворюють гліколізований поверхневий антиген.

У 1981—1982 роках дослідники з французької компанії «Трансжен» почали спробу змусити генетично сконструйовані клітини *E. coli* синтезувати поверхневий білок вірусу сказу. Був виділений клон *E. coli*, що утворює вірусний білок з молекулярною масою 58 000 дальтон, ДНК якого ввели в бактерії. Потім синтезували цю ДНК шляхом використання як матрицю м-РНК, що кодує вірусний білок і виділену з клітин, інфікованих вірусом сказу.

Проведено спроби синтезу вірусного білка в культурах клітин ссавців для того, щоб поліпшити його якості й установити, чи має він потрібні імуногенні властивості.

Збудника сифілісу не вдається культивувати в штучному середовищі. Неможливо також одержати вакцину проти нього за допомогою загальноприйнятих методів, побудованих на екстракції

й очищенні антигенів. ДНК цієї спірохети була виділена з ячок спеціально заражених кроликів, після чого її клонували в клітинах *E. coli* з використанням бактеріофага як вектора. Відзначено, що один зі штамів генетично конструйованих бактерій містить не менше семи специфічних антигенів трепонеми.

Використання техніки рекомбінантних ДНК при одержанні вакцин — ще один крок на шляху розробки їх синтетичних аналогів. Синтетичні вакцини можуть замінити наявні, які часто містять сторонні антигенні детермінанти білки та інші речовини, що забруднюють основний імуноген і викликають побічні ефекти.

Уперше про активну імунізацію проти дифтерії з використанням синтетичних антигенів було заявлено в 1981 році. Синтетичний антиген викликав у морських свинок утворення антитіл, які блокують дермонекротичну і летальну дію токсину. Це вдалося за допомогою синтезу тетрадекаптиду, ковалентно зв'язаного з двома ризними носіями.

За допомогою того ж принципу — введенням синтетичного пептиду, що відповідає частині білка *Streptococcus pyogenes*, — удалося визначити підхід до розробки безпечних вакцин проти стрептокової інфекції.

При одержанні вірусних вакцин, у тому числі проти гепатиту В, СНІДу та інших, одним з головних напрямів прийнято введення в геном вірусу вісяної вакцини генів, які кодують білки, кількох вірусів, що дозволяє одержувати рекомбінантні віруси і виготовляти живі противірусні вакцини.

Рибосомальні вакцини — це ділянки рибосомальної РНК, яка 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 з туберкульозної палички, холерного вібриона, сальмонел, стрептокока, шигел.

Отримано **штучні антигени** шляхом кополімеризації штучних антигенних детермінант О-полісахаридів сальмонел з акриламідом, розроблено підходи до створення **протиалергійних вакцин**.

ДІАГНОСТИЧНІ ТА ЛІКУВАЛЬНІ ІМУНОБІОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ

До діагностичних препаратів належать: флуоресціювальні та 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 тимопоетином, що дозволяє використовувати їх при створенні імунорегуляторних препаратів.

Визначено перспективу введення до складу антигенних структур Т- і В-клітин мітогенів, інтерферону, інтерлейкіна, специфічних антитіл.

Використання ліпосомальних лікарських засобів виключає розвиток сироваткової хвороби, гранулем у місці введення, дає змогу істотно підвищити специфічну активність включених препаратів, знизити терапевтичні дози препаратів і запобігти розвиткові побічних ефектів.

Ліпосоми — це обмежені об'єми, що виникають шляхом самоскладання амфифільних ліпідних комплексів. Їх одержують упорядкуванням ефірних розчинів фосфоліпідів у водяний розчин або шляхом змішування фосфоліпідів з детергентами. При утворенні ліпосом водорозчинні речовини включаються у внутрішній об'єм, а жиророзчинні — у фосфоліпідні структури.

Як лікарську форму ліпосоми характеризують:

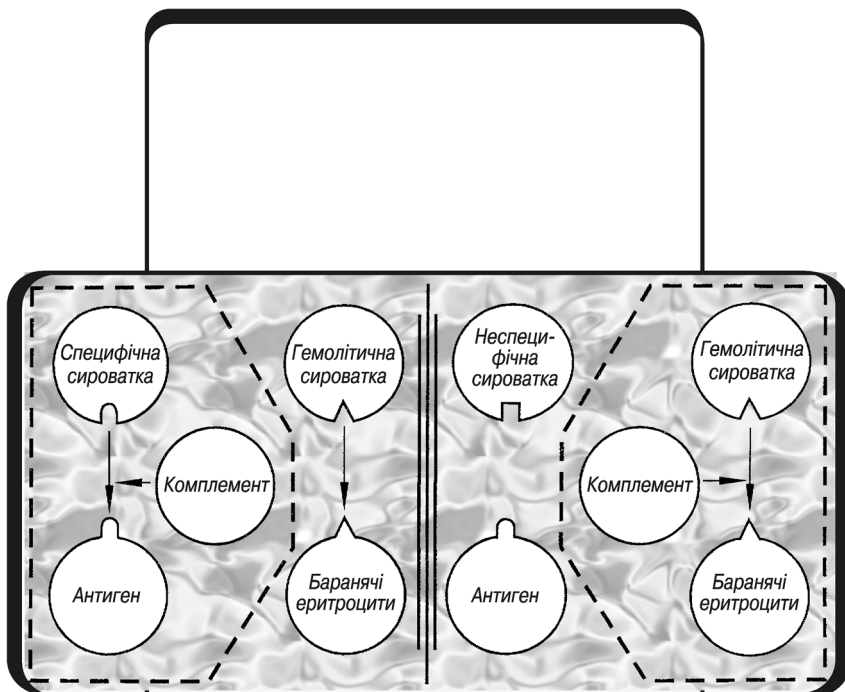
- можливість включення малорозчинних і токсичних речовин;
- сукупність біологічних властивостей, характерних для функцій клітинних мембран;
- певну фармакодинаміку в організмі (векторні властивості) з послідовним розподілом і нагромадженням в органах; сумісність з імунологічними системами організму;
- адгезивність і властивість ендоцитозу 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 відносно збудника сироваток та імуноглобулінів (для спрямованої дії на збудник);
- введенням у ліпосоми тканинних антигенів (для спрямованого транспорту ліпосом у патологічний осередок).

Сконструйовано імуноліпосомальні комплекси для цілеспрямованого транспорту лікарських речовин, імунотоксинів, розроблено принципи одержання антифертильної вакцини.

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'єднуються під принциповою назвою «коки». Деякі з коків патогенні для людини. Їх хвороботворна здатність виявляється в тому, що вони викликають в організмі запальні процеси, які перебігають з активним гноєутворенням, тому їх називають ще гноєтворними 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.

Першочергове значення в патології людини мають коки грам-позитивні (стафілококи, стрептококи) і грамнегативні (гонококи, менінгококи).

Стафілококи як найбільше ферментативно активні невибагливі до живильних середовищ і здатні викликати неспецифічні гнійно-запальні захворювання.

Стрептококи, що мають більш обмежений спектр ферментативних властивостей, потребують того, щоб у живильних середовищах була сироватка крові тварин або людини. У плані паразитизму ця їхня особливість поряд зі здатністю викликати неспецифічні гнійно-запальні захворювання виявляється етіологічною відповідальністю як збудників скарлатини, бешихового запалення, ревмокардиту, гломерулонефриту.

Менінгококи та гонококи, що мають слабо виражені ферментативні властивості, характеризуються як облігатні паразити, при вирощуванні вимагають присутності в живильному середовищі сироватки крові або спинномозкової рідини і викликають такі антропонозні інфекції, як епідемічний менінгіт і гонорею. Зіставлення культуральних, ферментативних і патогенних властивостей піогенних коків демонструє залежність рівня паразитизму, культуральної вибагливості спектра ферментативної активності.

**ГРАМПОЗИТИВНІ КОКИ
(СТАФІЛОКОКИ, СТРЕПТОКОКИ)**

Стафілококи

Стафілококи (від грец. *staphylos* — виноградне гроно) належать до родини *Micrococcaceae*, роду *Staphylococcus*, в якому розрізняють три основні види: *St. aureus*, *St. epidermidis*, *St. saprophyticus*. Вони дуже поширені в зовнішньому середовищі — повітрі, воді, ґрунті. В організмі людини стафілококи живуть на шкірних покривах, а також слизових оболонках верхніх дихальних шляхів і травного тракту.

Кожний вид стафілокока підрозділяється на екологічні варіанти (ековари). *St. aureus* включає шість ековарів за основними хазяїнами: А (людина), В (свиня), С (свійська птиця), D (велика рогата худоба), Е (собаки, вівці), F (голуби).

Резервуаром патогенних штамів є бактеріоносії і хворі люди, в яких стафілококи виявляються на шкірних покривах та слизових оболонках верхніх дихальних шляхів і травного тракту.

Морфологія. Стафілококи — бактерії сферичної форми діаметром 0,5—3,5 мкм. Діляться вони безладно в кількох площинах, утворюючи скупчення у вигляді виноградного грона. Нерухомі, не утворюють спор і капсул, іноді трансформуються в L-форми.

Культуральні та ферментативні властивості. За типом дихання стафілококи належать до факультативних анаеробів; при вирощуванні в аеробних умовах мають потребу в амінокислотах і вітамінах, а в анаеробних — в урацилі та вуглеводах. Серед них є і строгі анаероби.

До живильних середовищ невибагливі і добре ростуть на м'ясо-пептонному бульйоні і м'ясо-пептонному агарі при рН = 7,0...7,2. На м'ясо-пептонному агарі утворюють дрібні, округлі, опуклі, з рівними краями колонії білого, лимонно-жовтого або золотавого кольорів. Краще ростуть в живильних середовищах, в яких міститься 15 %-вий розчин NaCl, тому елективними вважаються молочно-сольовий і жовтково-сольовий агар Чистовича. При культивуванні в м'ясо-пептонному бульйоні стафілококи викликають дифузійне помутніння.

Ферментативна активність стафілококів визначається досить широким спектром 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 амоніак і сірководень. Протеолітичні властивості стафілококів виявляються також у спроможності роздждувати желатин, зсідати молоко, іноді — сироватку.

Антигенна структура представлена трьома полісахаридами: А (антиген вірулентних штамів), полісахарид В (антиген невірулентних штамів), С (особливий антиген). Їх специфічність лежить в основі поділу стафілококів на серовари.

Фактори вірулентності. Токсиноутворення характеризується здатністю до синтезу понад 25 екзотоксинів і ферментів патогенності, які мають гемолітичну, летальну і дермонекротичну дію. Серед екзотоксинів виділяють α -, β -, γ -гемолізину; α -токсин; лейкоцидин; ентеротоксин; ексфоліатин. Гемолізину викликають руйнування оболонки еритроцитів; α -токсин лізує еритроцити людини, чинить цитотоксичну, кардіотоксичну дію, викликає необоротний спазм судин; лейкоцидин руйнує лейкоцити і макрофаги; ентеротоксин викликає харчові отруєння, а ексфоліатин — пухирчатку новонароджених й імпетигу. До основних ферментів патогенності належать: коагулаза, гіалуронідаза, лецитиназа, пеніциліназа.

Патогенні стафілококи за ознакою патогенності поділяють на три групи:

- безумовно патогенні (утворюють зони гемолізу на кров'яному агарі, викликають коагуляцію плазми крові протягом 1—2 год, при внутрішньошкірному введенні кролику — некроз);
- умовно-патогенні (викликають частковий гемоліз кров'яного агару, коагуляцію плазми через 6—8 год, при вимушеному введенні — почервоніння без некрозу тканин);
- сапрофітні (не мають зазначених вище властивостей).

Резистентність. Стафілококи стійкі до чинників зовнішнього середовища: висушування, заморожування, сонячного світла; чутливі до багатьох анілінових барвників. Багато штамів за рахунок вироблення пеніцилінази мають множинну антибіотикорезистентність.

Епідеміологія. Джерелом інфекції може бути хворий або бактеріоносій. Вхідними воротами інфекції служить будь-яке ушкодження шкіри і слизових оболонок. Основні механізми передачі: повітряно-краплинний, повітряно-пиловий, контактнo-побутовий і аліментарний.

Патогенез. Проникаючи, стафілококи викликають гнійні ураження. Поширюючись потім з первинного осередка інфекції, можуть викликати септицемію і септикопемію. Практично всі органи і тканини організму людини можуть бути вражені запальними процесами, викликаними стафілококами. Залежно від локалізації збудників розвиваються: фурункульоз, карбункульоз, піодермія, екзема, абсцеси, пневмонії, апендицити, холецистити, ентероколіти, сепсис тощо. Стафілококи визначають тяжкість перебігу змішаних інфекцій і часто виступають як збудники госпітальних інфекцій.

Лабораторна діагностика. Як досліджуваний матеріал використовують гній, сечу, кров, мокротиння, виділення слизових оболо-

нок; при токсикоінфекціях — блювотні маси, промивні води, випорожнення. Використовують бактеріоскопічний і бактеріологічний методи.

При *бактеріоскопічному* методі застосовують забарвлення за Грамом, визначаючи в мазку типові морфологічні ознаки. Незважаючи на те, що стафілококи належать до коків, які найбільш легко виявляються і розпізнаються, при підтвердженні діагнозу виникають певні труднощі через такі явища:

— стафілококи мають велику розмаїтість проявів біологічної активності, що залежить від різних чинників, які не завжди враховуються, а також виражену морфологічну широку мінливість, у тому числі і під впливом антибіотиків;

— стафілококи є представниками нормальної мікрофлори з групи умовно-патогенних мікробів, і нарівні з непатогенними патогенні стафілококи живуть в організмі людей, поширюючись у ньому дуже нерівномірно. Наприклад, застосування антибіотиків у неактивних дозах сприяє утворенню L-форм стафілококів, які, маючи деякі нетипові властивості, зберігають основне — спроможність викликати гнійно-запальний процес. Хронічні стафілококові інфекції найчастіше і викликають L-форми збудника. Існує також думка, що білий стафілокок, який не викликає коагуляції плазми і не типується специфічними фагами, тобто не має класичних ознак патогенності, відповідальний за гнійно-запальні ускладнення в хірургії.

Бактеріологічний метод. Для виділення чистої культури здійснюють посів на жовтково-сольовий, молочно-сольовий, кров'яний агарі. Ідентифікацію проводять за гемолітичними властивостями, лецитовітєлазною активністю, плазмокоагуляційною і гіалуронідазною здатністю і характером пігменту. Обов'язковим тестом на хвороботворність є також підтвердження здатності розщеплювати маніт в анаеробних умовах. Для виявлення джерел інфекції проводять фаготипування. У зв'язку із значним поширенням антибіотикотривких штамів визначають чутливість до антибіотиків.

Профілактика та лікування. До заходів загальної і специфічної профілактики стафілококових захворювань належать:

— боротьба з осередками інфекції (лікування хворих, санація носіїв, санітарно-гігієнічні заходи);

— активна імунізація за показаннями стафілококовим анатоксином, стафілококовою вакциною.

Для лікування гострих стафілококових інфекцій рекомендують використовувати антибіотики, що належать до похідних пеніциліну, тетрацикліну, макролідів і сульфаніламідні препарати. Використовують також бактерійні препарати (антифагін, бактеріофаг, анатоксин), що чинять специфічну дію й одночасно стимулюють неспецифічну резистентність організму.

Терапія важких форм стафілококових уражень вимагає поєднувальної дії антибіотиків і протистафілококового глобуліну або гіперімунної протистафілококової плазми.

Хронічні стафілококові інфекції лікують інакше. Головна причина розвитку цих форм полягає в неповноцінності факторів природного захисту організму (низький рівень імунологічної реактивності, слабка реакція на антигенні подразники). Для лікування застосовують:

— автовакцини, що стимулюють фагоцитоз і підсилюють антимікробний імунітет;

— анатоксини, які створюють антитоксичний захист.

Стрептококи

Стрептококи (від грец. *streptos* — ланцюжок) належать до родини *Streptococcaceae*, в якій розрізняють відповідно до класифікації Д. Бергі (1974) 21 вид, п'ять з яких не мають виявлених групових антигенів.

За ознакою виразності гемолітичної активності їх поділяють на три групи: β -стрептокок — гемолітичний, α -стрептокок — зеленуватий, γ -стрептокок негемолітичний.

Екологія стрептококів вивчена недостатньо, у зв'язку з чим остаточно не визначена класифікація за цим показником. Орієнтована класифікація показана таким чином:

- облігатні паразити людини — *Streptococcus pyogenes*;
- облігатні й умовно-патогенні паразити людини, що мають спільні видові назви з паразитами тварин, — *Str. pneumoniae*, *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 й умовно-патогенні паразити для тварин — *Str. zooepidermicus*, *Str. bovis*, *Str. avium*, *Str. uberis*.

Морфологія. Стрептококи мають кулясту й овальну форму, розмір близько 2 мкм, у мазках розташовуються попарно або утворюють ланцюжки. Спори не утворюють, нерухомі, здатність до капсулоутворення має *Str. pneumoniae*.

Культуральні та ферментативні властивості. У простих живильних середовищах стрептококи не ростуть, потребують додавання глюкози, сироватки і крові, оскільки нездатні синтезувати амінокислоти, пурини, вітаміни.

За типом дихання належать до факультативних анаеробів, але зустрічаються й облігатні анаероби.

У густих живильних середовищах утворюють дрібні, напівпрозорі, сіруваті колонії; на рідких — спостерігається придонний ріст з утворенням пластівчастого осаду без поверхневої плівки.

Стрептококи мають цукролітичну активність відносно глюкози, лактози, маніту, зброджуючи їх до кислоти без утворення газу; не відновлюють нітрати в нітрити; не розріджують желатин; зсідають молоко; розчиняють фібрин.

Антигенну структуру репрезентують чотири антигенні фракції:

— М-білок, визначає вірулентність та імуногенність стрептококів; у його склад входять: тейхоєва кислота, ліпопротеїназа й антиген, асоційований з М-білком (активний при ревматизмі і гломерулонефриті);

— Т-білок (у його склад входять О-, К- і L-антиген) характеризується варіантною специфічністю; термолабільний, стійкий до трипсину і пепсину;

— С-речовина, полісахарид, загальний для всієї групи гемолітичних стрептококів;

— R-білок, не має відношення до вірулентності, антитіла до нього не мають захисних властивостей.

Фактори вірулентності. Токсинотворення стрептококів визначається спроможністю синтезувати екзотоксин. Стрептококовий екзотоксин (токсин Діка, еритрогенний токсин, пірогенний екзотоксин, скарлатинозний токсин) існує у формі кількох серологічних типів: А, В, С. Має високий рівень токсичності, алергенності та імуногенності. До нього отримані анитоксичні сироватки із захисними властивостями. Особливістю стрептококового екзотоксину є спроможність підвищувати чутливість до дії різних токсинів, наприклад, до токсину черевнотифозних бактерій. Крім цього, стрептококи групи А здатні продукувати ферменти патогенності і так звані «токсини окремого прикладення»:

- стрептолізин S — гемолізін, містить 2 млн гемолітичних одиниць (ГО), стійкий до кисню;
- стрептолізин O — гемолізін, який інактивується в присутності кисню, має гемолітичні властивості, кардіотропність;
- нуклеази — підсилюють інвазійні властивості стрептококів;
- гіалуронидаза — фактор інвазивності;
- протеїназа, стрептокіназа, ліпаза і т. ін.

В організмі людини стрептококи виявляються в ротовій порожнині, верхніх дихальних шляхах, у кишечнику, на шкірі.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є хворі та носії. Основні механізми зараження — аспіраційний і контактний, контактнo-побутовий.

Патогенез. Стрептококи можуть викликати гнійно-запальні процеси різної локалізації. Стрептококові інфекції поділяють на нагноювальні (ангіни, пневмонії, бешихові запалення, імпетиги, сепсис і т. ін.) та ненагноювальні (скарлатина, ревматизм). Анаеробні стрептококи є збудниками важких післяпологових сепсисів, гангрени; стрептококи групи А — ревматизму, скарлатини,

ангіни, бешихи, пієлонефриту, гломерулонефриту, хронічного тонзиліту; *Str. faecalis* викликає гастроентероколіти; *Str. pneumoniae* зумовлює розвиток бронхопневмоній.

Імунітет після перенесення стрептококових інфекцій малонапружений, нетривалий, антиінфекційний (поєднує антибактеріальний і антитоксичний) з високим рівнем алергійних проявів.

Лабораторна діагностика. Досліджуваним матеріалом є мокротиння, гнійні виділення, кров, сеча, випорожнення. Використовують бактеріоскопічний, бактеріологічний, серологічний методи дослідження.

Бактеріоскопічний метод припускає забарвлення мазків за Грамом (грампозитивні) і спостереження характерного розташування бактерій попарно та у вигляді ланцюжків.

Бактеріологічний метод пов'язаний з виділенням чистої культури на кров'яному агарі та цукровому бульйоні з її подальшою ідентифікацією.

Серологічна діагностика полягає у визначенні в сироватці крові О-стрептолізину, антистрептогіалуронідази, стрептокінази, у тому числі з люмінесцентними сироватками.

ГРАМНЕГАТИВНІ КОКИ (МЕНІНГОКОКИ, ГОНОКОКИ)

Менінгококи

Менінгококові інфекції перебігають у трьох клінічних формах — назофарингіту, менінгіту і менінгококцемії, з них найважче — *епідемічний цереброспинальний менінгіт*. Це інфекційне захворювання викликається менінгококами і супроводжується гнійним запаленням мозкових оболонок і змінами черепно-мозкових нервів.

Менінгококи належать до родини *Neisseriaceae*, роду *Neisseria*, виду *Neisseria meningitidis*.

Морфологія. Менінгококи являють собою парні коки бобоподібної форми (у мазку нагадують кавові зерна), вони нерухомі, спор і капсул не утворюють.

Культуральні та ферментативні властивості. Аероби або факультативні анаероби. У звичайних живильних середовищах не ростуть, використовують ті, які містять сироватку або спинно-мозкову рідину людини. Оптимум рН середовища 7,2...7,4, температура — 36...37 °С. У згущених середовищах утворюють ніжні прозорі колонії діаметром 2—3 мм, на сироватковому бульйоні — каламуть 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. Токсинотворення характеризується наявністю субстанцій, які мають властивості екзо- і ендотоксинів.

Антигенна структура. В антигенній структурі виділяють три фракції: вуглеводну, спільну для всіх менінгококів; протеїнову, спільну з гонококами і пневмококами; полісахаридну, специфічну.

Епідеміологія. Джерела інфекції — хворі та носії. Зараження відбувається повітряно-краплинним шляхом.

Патогенез і клініка. За даними В. І. Покровського, носійство в 25—35 % випадків визначає менінгококові назофарингіти, риніти.

З'явилися дані про те, що менінгококи можуть переборювати бар'єри лімфоїдного кільця і розмножуватися в тканинах і органах. Часто менінгококова інфекція перебігає у вигляді легких, стертих форм. Гнійні менінгіти є хворобою носіїв. Сприйнятливість у різних людей до менінгококу залежить у цілому від стану носоглоткового бар'єра, природного імунітету і природної імунізації при носійстві.

Менінгококи викликають епідемічний церебральний менінгіт — важкий інфекційний процес, при якому вражаються оболонки головного і спинного мозку. Клінічно виражається у вигляді сильних головних болів, високої температури, судом, ригідності потиличних м'язів.

Спинномозкова рідина містить велику кількість лейкоцитів, менінгококів. Можливий розвиток менінгококоцемії і назофарингітів.

Лабораторна діагностика. Досліджуваним матеріалом є спинномозкова рідина, кров, змив з носоглотки. Застосовують бактеріоскопічний, серологічний методи діагностики.

Бактеріоскопічний метод використовують при мікроскопії забарвлених за Грамом і Леффлером мазків з осаду спинномозкової рідини.

Виділення чистої культури та її ідентифікацію проводять в спеціальних середовищах за допомогою тестів на оксидазну активність, ферментативні й антигенні властивості.

Серодіагностику проводять, застосовуючи реакції преципітації, зв'язування комплекменту.

Лікування і профілактика. Для хіміотерапії використовують антибіотики групи пеніциліну і тетрацикліну, стрептоміцин, сульфаніламід. Загальна профілактика полягає в проведенні санітарно-профілактичних заходів при епідеміях та санації носіїв; препарати для специфічної профілактики відсутні.

Гонококи

Гонорея — гостре гнійне запалення слизових оболонок статевих шляхів, викликається грамнегативними коками, що на-

лежать до родини *Neisseriaceae*, роду *Neisseria*, виду *Neisseria gonorrhoeae*.

Морфологія. Диплококи бобоподібної форми, у мазку розташовуються поза- і внутрішньоклітинно, нерухомі, спор і капсул не утворюють.

Культуральні та ферментативні властивості. Аероби або факультативні анаероби. У звичайних живильних середовищах не ростуть. Для росту потребують додавання крові або сироватки крові людини. Оптимальна температура культивування — 35...36 °С. У густих живильних середовищах утворюють дрібні прозорі колонії з рівними краями і гладкою блискучою поверхнею. Під час росту в асцитбульйоні гонококи викликають дифузійне помутніння середовища з утворенням невеликого осаду. Ферментативна активність маловиражена. Ферментують глюкозу з утворенням кислоти, дають позитивну реакцію на цитохром-оксидазу.

Фактори вірулентності. Мають ендотоксин, що утворюється в результаті руйнування бактеріальних тіл. Екзотоксину гонококи не виділяють. Введення під шкіру гонококового ендотоксину викликає в людини інфільтрати, підвищення температури, м'язові та суглобні болі, а введення в уретру — виділення гною.

Антигенна структура. В антигенній структурі виділяють два комплекси: протейіновий, спільний з білковим антигеном менінгокока і пневмокока; полісахаридний, високоспецифічний, який поділяє гонококи на серовари. Гонококи містять три типоспецифічні антигени (E, C, G), але диференціація типів збудника не має практичного значення, тому що при культивуванні гонококи змінюють свою антигенну структуру.

Резистентність. Гонококи чутливі до різних чинників зовнішнього середовища: висушування, охолодження, дезінфікувальних засобів, при температурі 56 °С гинуть через 5 хв, а в гної, сечі та культурі — через 5 год.

Епідеміологія. Джерело інфекції — хвора людина, механізм зараження — контактний, шляхи передачі — статевий і контактнопобутовий. Найчастіше зараження відбувається при статевих контактах. Випадки зараження очей дитини в процесі пологів, а також через предмети доглядання за ним більш рідкі.

Патогенез і клініка. Вхідними воротами інфекції є слизова оболонка уретри та ока, а також покрита циліндричним епітелієм шийка матки. Гонококи проникають у міжклітинний простір епітелію і сполучнотканинного шару, при їх руйнуванні вивільняється ендотоксин, що чинить патогенну дію. У жінок виникає гнійне запалення матки, труб і яєчників, у чоловіків — запалення передміхурової залози, яєчок і придатків.

Бленорея характеризується гнійним запаленням кон'юнктиви ока, яка часто закінчується втратою зору внаслідок ураження його

рогівки. До екстрагенітальних форм інфекції належать ендокардити, менінгіти, артрити, стоматити, кон'юнктивіти, септицемії. Імунітет відсутній. Перенесена інфекція практично не захищає від наступного зараження, відомі випадки суперінфекції.

При гонорейі чітко виражений процес фагоцитозу (див. вкл. IV), але оскільки він носить незавершений характер, фагоцити можуть переносити гонококи в прилеглі органи і тканини, захищаючи збудників від дії захисних чинників організму.

Лабораторна діагностика. Для лабораторного дослідження беруть гнійні виділення, застосовують бактеріоскопічний, бактеріологічний і серологічний методи діагностики.

Бактеріоскопічний метод припускає виявлення в мазках, забарвлених метиленовим синім і за Грамом, явища незавершеного фагоцитозу у вигляді внутрішньо- і позаклітинновмісних диплококів.

Бактеріологічне дослідження пов'язане з висіванням у спеціальні середовища — асцит-агар, асцит-бульйон, сироваткові середовища.

Серологічна діагностика проводиться за допомогою реакції зв'язування комплементу, непрямой гемаглютинації.

Лікування і профілактика. Лікування проводиться антибіотиками групи пеніциліну, тетрацикліну, сульфаніламидами пролонгованої дії.

Для лікування хронічних форм використовують також полі-і автовакцини та імуномодулятори (продигіозан, метилурацил і т. ін.), проводиться автогемотерапія. Профілактика визначається загальними заходами, спрямованими на підвищення культурно-гігієнічного рівня, раннім виявленням джерел та контактів, ефективним лікуванням хворих. Для запобігання бленорейі в кон'юнктивальний мішок новонароджених уводять 1—2 краплі 25 %-вого розчину аргентуму нітрату і масляного розчину пеніциліну.

РОДИНА ENTEROBACTERIACEAE

Родина кишкових бактерій *Enterobacteriaceae* — це динамічна система різних родів і типів. Найбільш давніми з вегетуючих у кишечнику тварин і людини є ешерихії, потім сформувалися сальмонели, а ще пізніше і тільки в організмі людини — шигели.

Усі представники родини ентеробактерій мають спільні генетичні зв'язки і упродовж тривалого часу пройшли значну еволюцію.

Загальні ознаки ентеробактерій полягають у таких чинниках: єдність морфології (палички довжиною 1—3 мкм, із закругленими кінцями); відсутність здатності до споротворення; грамнегативне забарвлення; факультативно — анаеробний тип дихання; наявність

цукролітичних властивостей; деяка спільність антигенної структури; фекально-оральний механізм зараження.

Через спільність морфологічних властивостей бактерії кишкової родини диференціюють одна від одної за рядом ознак: ферментацією вуглеводів; утворенням індолу та сірководню; рухливістю (усі ентеробактерії, за винятком шигел, рухливі, перитрихи); антигенними властивостями в серологічних реакціях з видовими і типовими сироватками.

Для ферментативних властивостей групи ентеробактерій характерна така ознака: чим більше мікроб патогенний, тим він менше активний у ферментативному відношенні. Це відображає еволюцію зазначених мікроорганізмів, у процесі якої ряд їх, придбавши паразитичні властивості, утратив ферментні системи.

Родина *Enterobacteriaceae* налічує більше десяти родів. Три з них — *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* поєднують патогенні види родини — збудників ешерихіозів, черевного типу і паратифів, харчових токсикоінфекцій, дизентерії.

КИШКОВА ПАЛИЧКА — ЗБУДНИК ЕШЕРИХІОЗІВ

Escherichia coli (кишкова паличка) була виділена 1885 року дитячим лікарем професором К. Ешеріхом спочатку з випорожнень грудних дітей, потім від дорослих. Це нормальний житель кишкового тракту людини, тварин, риб, комах, поширений у зовнішньому середовищі.

Після відкриття кишкової палички почалося її вивчення в різних аспектах. Спочатку *E. coli* розглядали як сапрофіт, що засіменяє кишечник дорослих і дітей. Потім було встановлено, що вона здатна проникати в тканини і розмножуватися там, викликаючи інтоксикацію аж до летального кінця. У зв'язку із цим згодом кишкову паличку почали вважати умовно-патогенним мікробом. Потім стало можливим відокремити банальну (звичайну) кишкову паличку від патогенної. У наш час розрізняють кишкові палички: непатогенну, ентеропатогенну (ЕПКП), ентероінвазивну (ЕІКП), ентеротоксигенну (ЕТКП).

Морфологія та тинкторіальні властивості. *E. coli* — грамнегативна паличка довжиною 0,5—2 мкм із закругленими кінцями, рухлива (перитрих), спори не утворює, деякі ешерихії мають капсулу.

Культуральні властивості. Ешерихії — факультативні анаероби, добре ростуть в простих живильних середовищах (МПБ і МПА) при рН = 7,2...7,8. Оптимальна температура росту — 37 °С. Кишкова паличка теплокровних тварин на відміну від кишкової палички холоднокровних росте і при температурі 43 °С.

Ріст в м'ясо-пептонному бульйоні характеризується дифузійним помутнінням середовища й утворенням осаду. В м'ясо-пеп-

тонному агарі ешерихії утворюють дрібні напівпрозорі, злегка опуклі колонії.

Ферментативні властивості. Ешерихії дуже активні, ферментують більшість вуглеводів до кислоти і газу, білки — до індолу та сірководню, відновлюють нітрати в нітрити. Желатин не розріджують. Здатність розщеплювати лактозу дає можливість диференціювати їх за допомогою середовища Ендо, Левіна, де ешерихії ростуть у вигляді забарвлених колоній (колір залежить від відповідного індикатора в середовищі), у той час як лактозонегативні бактерії в цих середовищах утворюють безбарвні колонії.

Антигенна структура. Кишкова паличка має складну антигенну структуру. У неї розрізняють три типи антигенів: О (соматичний), К (капсульний) та Н (джгутиковий). О-антиген термостабільний і пов'язаний з ліпополісахаридами клітинної стінки. О-антигени визначають серологічну групу ешерихій. К-антиген складається з кількох компонентів — термостабільних (А, М) і термолабільних (В, L). Ешерихії містять близько 100 типів К-антигенів. Н-антиген термолабільний. Описано 50 їх типів. Поєднання антигенів характеризує антигенну формулу ешерихій і вказує на їх серогрупу та сероваріант. Існує міжнародна домовленість про порядок розміщення символів антигенів у формулі ешерихій: О, К, Н.

Фактори вірулентності. Кишкова паличка містить ендотоксин і продукує екзотоксин.

До чинників вірулентності ешерихій, крім продукування ними ентеротоксину, належить здатність до адгезії й інвазії епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника. Для ЕТКП основним фактором, відповідальним за адгезію, слід вважати пілі (фімбрії) — білкові утворення на поверхні мікробної клітини.

Резистентність. У воді та ґрунті кишкова паличка зберігається від кількох тижнів до кількох місяців. При 55 °С гине упродовж години, при 60 °С — через 15 хв, у дезінфікувальних розчинах — через кілька хвилин.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є хворий колієнтеритом (в основному хворіють діти першого року життя). Механізм передачі — фекально-оральний.

Велике значення мають ешерихії у виникненні внутрішньолікарняних інфекцій. У цих випадках збудник може передаватися аспіраційним шляхом (потрапляння кишкової палички в повітря приміщення з дитячого одягу, постільної білизни).

Крім екзогенного зараження, нерідко мають місце й ендогенні інфекції, викликані кишковою паличкою.

Патогенез і клініка. Інфекційні процеси, викликані ешерихіями, прийнято називати *ешерихіозами*. Залежно від локалізації патологічного процесу в різних органах і системах розрізняють ентеральні (кишкові) та парентеральні (позакишкові) форми.

Кишкові форми можуть перебігати у вигляді колієнтеритів, дизентеріє- і холероподібних захворювань.

Ентеропатогенні кишкові палички (серогрупи O20, O26, O44, O125, O126 і т. ін.) — збудники колієнтериту (колідиспепсії) у дітей раннього віку, головним чином першого року життя.

Ентероінвазивні кишкові палички (серогрупи O24, O129, O143 і т. ін.) викликають дизентерієподібні захворювання в дітей і дорослих, тому що здатні паразитувати, як і дизентерійні бактерії, в епітелії кишечника.

Ентеротоксигенні кишкові палички (серогрупи O6, O8, O16 і т. ін.) — збудники холероподібних захворювань у дітей віку до двох років і дорослих, тому що виробляють ентеротоксин, що має властивості токсину холерного вібріона.

Парентеральні форми ешерихіозів можуть перебігати у вигляді менінгіту, енцефаліту, циститу, сепсису.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження при закишкових формах ешерихіозів служать гній, кров, жовч, сеча; при кишкових — випорожнення, блювотні маси. Як матеріал використовують змиви з іграшок, рук персоналу пологових будинків, лікарень, молочних кухонь, харчові продукти. Основний метод дослідження — *бактеріологічний*. Висівають матеріал у середовище Ендо, виділяють чисту культуру й ідентифікують за біохімічними властивостями в середовищах Гісса та антигенними властивостями в реакції аглютинації з ОК- і О-аглютинуючими сироватками.

Лікування. Для лікування колієнфекцій застосовують антибіотики (тетрациклін, левоміцетин, ампіцилін), нітрофуранові препарати, біологічні препарати (біфідумбактерин, біфікол, колієнтовакцину, колієпротейний фаг). Боротьба з токсикозом.

Профілактика. Специфічна (вакцинопрофілактика) відсутня. Для запобігання ешерихіозів необхідне: раннє виявлення хворих, їх госпіталізація, ізоляція, проведення дезінфекції; обстеження працівників дитячих установ на носійство патогенних серотипів кишкової палички; дотримання санітарно-гігієнічного режиму в дитячих установах, пологових будинках, молочних кухнях; захист від фекального забруднення води, харчових продуктів; боротьба з мухами.

САЛЬМОНЕЛИ — ЗБУДНИКИ ЧЕРЕВНОГО ТИФУ, ПАРАТИФІВ А І В

Черевний тиф — гостре інфекційне захворювання людини, що характеризується бактеріємією, інтоксикацією, пропасницею, ураженням лімфатичного апарату й утворенням виразок у тонкому кишечнику.

Паратифи А і В — це гострі інфекційні хвороби, які за клінічним перебігом і патологоанатомічною картиною подібні до черевного тифу.

Морфологія та тинкторіальні властивості. Сальмонели черевно-го тифу (*Salmonella typhi*), паратифу А (*Salmonella paratyphi A*), паратифу В (*Salmonella schottmuelleri*) — паличкоподібні, іноді овальні клітини довжиною 1—3 мкм, з 8—20 перитрихіально розташованими джгутиками; рухливі. Джгутиковий апарат може на тривалий або короткий час зникати. Деякі штами черевнотифозних бактерій мають також бахромки. Не утворюють спор і капсул, добре забарвлюються аніліновими барвниками, грамнегативні.

Культуральні властивості. Сальмонели за типом дихання є факультативними анаеробами. Оптимальна температура їхнього росту 37 °С. Збудники черевно-го тифу і паратифу В добре ростуть у звичайних живильних середовищах при рН = 7,4...7,5. Сальмонела паратифу А росте дуже повільно. У м'ясо-пептонному агарі S-форми сальмонели тифу та паратифів А і В розвиваються у вигляді колоній середньої величини. Колонії круглі, тонкі, майже прозорі, із блискучою поверхнею. R-форми ростуть у вигляді шорстких колоній з нерівними краями; вони більш каламутні і сухі. Колонії сальмонел паратифу В при вирощуванні упродовж доби в термостаті й одно-, дводобового витримування при кімнатній температурі утворюють слизовий вал, що круто піднімається по краях колоній. Валютворення — диференціальна ознака для паратифозних В-бактерій.

При рості в бульйоні гладкі форми сальмонел черевно-го тифу і паратифів дають однорідне помутніння середовища без осаду, а шорсткі утворюють осад, над яким бульйон залишається майже прозорим.

На бісмут-сульфитному агарі бактерії черевно-го тифу і паратифу В ростуть у вигляді чорних колоній з обідком, а паратифу А — нижніх колоній із зеленуватим відтінком.

Ферментативні властивості. Від інших бактерій кишкової групи сальмонели відрізняються набором ферментів. Вони не ферментують лактозу, сахарозу й адоніт, не розріджують желатин, не утворюють індол, не розкладають сечовину. Паратифозні А- і В-бактерії ферментують глюкозу з утворенням газу, черевнотифозні — без газу, що є важливою діагностичною ознакою.

Антигенна структура. Сальмонели містять два основні антигени: О (соматичний) і Н (джгутиковий). Свіжовиділені культури черевнотифозних бактерій мають поверхово розташований Vi-антиген, який захищає бактеріальну клітину від фагоцитозу та бактерицидних властивостей сироватки крові. Vi-антиген має велике значення у формуванні імунної відповіді при черевному тифі, тому при створенні черевнотифозних вакцин їх збагачують Vi-антигеном. Крім цього, Vi-антиген використовується з діагностичною метою для виготовлення еритроцитарного діагностикума і для постановки шкірної проби.

Фактори вірулентності. Екзотоксину черевнотифозні та паратифозні бактерії не утворюють, при їх руйнуванні звільняється ендотоксин, який відіграє основну роль у патогенезі захворювання.

Нарівні з ендотоксином патогенність черевнотифозних мікробів деякою мірою визначають ферменти агресії. До них належать гіалуронідаза, фібринолізин, лецитиназа, гемолізін, гемотоксин і т. ін.

Резистентність. Сальмонели черевного тифу, паратифів А і В резистентні до різних впливів зовнішнього середовища. Низьку температуру вони переносять протягом кількох місяців, при 60 °С гинуть через 20—30 хв, при кип'ятінні — миттєво. Дезінфікувальні речовини не завжди викликають загибель сальмонел.

Епідеміологія. Джерелом інфекції при черевному тифі і паратифі А є хвора людина і бактеріоносій, а при паратифі В ним можуть бути і тварини (велика рогата худоба, коні та ін.). Механізм передачі — фекально-оральний. Поширюється черевний тиф і паратифи водяним, харчовим і контактнo-побутовим шляхами. Зараження людей відбувається через рот. Захворювання може набувати характеру епідемії. Залежно від шляхів поширення захворювання в колективі розрізняють спалахи: контактні, харчові (молочні) та водяні.

Патогенез. Потрапивши в організм людини через рот, збудник черевного тифу частково виводиться з випорожненнями, частково затримується в отворі кишечника і проникає в лімфатичні утворення (солітарні фолікули та пейерові пляшки) тонкої кишки. Бактерії, які розмножилися, послаблюють бар'єрну функцію лімфатичних вузлів і проникають у кров'яне русло — розвивається бактеріємія, що знаменує собою кінець інкубаційного періоду і початок клінічних проявів хвороби. Частина мікробів, що циркулюють у крові, у силу її бактерицидності гине, при цьому вивільняється ендотоксин. Разом з потоком крові бактерії розносяться по всіх органах і тканинах. Виділення черевнотифозних бактерій через жовчні ходи в отвір кишечника і їх повторне проникнення в сенсибілізовані тканини лімфатичних вузлів призводить до запалення з некрозами і виразці останніх. Істотна роль у патогенезі черевного тифу належить алергійним реакціям.

Клініка. Інкубаційний період при черевному тифі — від 10 до 14 днів. Захворювання починається зі стійкого головного болю, безсоння, наростання температури тіла й інтоксикації. У хворого виникають нудота, блювання, болі в животі, метеоризм. Потім головний біль підсилюється, температура підвищується до 39—40 °С, розвивається тифозний стан, тобто потьмарення свідомості, марення, галюцинації. На восьмий-дев'ятий день з'являються роzeоли — висипання на шкірі живота. Видужування характеризується

припиненням гарячки, поступовою нормалізацією всіх функцій організму.

Патогенез та клініка паратифів А і В подібні з черевним тифом.

Імунітет. Перенесена хвороба залишає досить стійкий і тривалий імунітет.

Лабораторна діагностика розроблена на основі патогенезу хвороби. На першому тижні захворювання, коли інтенсивність бактеріємії найбільш висока, застосовується *бактеріологічний* метод — посів крові в середовищі Рапопорта або жовчному бульйоні для виділення гемокультури.

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 (реакція Відаля). Діагностичним прийнято вважати титр 1 : 200. Неакція Відаля може бути позитивною не тільки в хворих, а й у тих, хто перехворів, і вакцинованих, але у хворих у розпалі хвороби знаходять О- і Н-аглютиніни, у щеплених і тих, хто видужав, — тільки Н-аглютиніни.

Для серологічної діагностики черевного тифу та паратифів А і В застосовують реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА) з Vi і О-антигенами, яка є більш чутливою, ніж реакція Відаля.

У період реконвалесценції, коли збудники у великій кількості залишають організм із випорожненнями і сечею, виділяють копро- і уринокультуру, висіваючи випорожнення в бісмут-сульфітний агар і сечу на середовище збагачення.

Одним із сучасних методів діагностики є імуноферментний та імунорадіометричний аналізи.

Лікування. Основним препаратом етіотропної терапії тифопаратифозних захворювань є левоміцетин. Застосовується також ампіцилін, рифампіцин, бактрим, фуразолідон.

Профілактика зводиться, у першу чергу, до загальносанітарних заходів: поліпшення якості водопостачання, санітарного очищення каналізації, боротьби з мухами тощо. Дуже важливі рання діагностика захворювання, виявлення бактеріоносіїв.

Для специфічної профілактики застосовують хімічну сорбовану черевнотифозну моновакцину.

САЛЬМОНЕЛИ — ЗБУДНИКИ ХАРЧОВИХ ТОКСИКОІНФЕКЦІЙ

Харкові токсикоінфекції — це гострі кишкові захворювання, що виникають у результаті вживання харчових продуктів, заражених різними видами сальмонел (S. heidelberg, S. typhimurium, S. derby і т. ін.).

Морфологія та тинкторіальні властивості. Палички з закругленими кінцями довжиною 1—3 мкм. Більшість з них, завдяки пери-

трихіяльно розташованим джгутикам, рухливі. За Грамом забарвлюються негативно.

Культуральні властивості. Збудники харчових токсикоінфекцій — факультативні анаероби. Оптимальна температура для їх розмноження 35—37 °С. Можуть рости при значеннях рН = 4,1...9. У живильних середовищах утворюються невеликі діаметром 2—4 мм прозорі, блакитнувато-голубого кольору колонії. У середовищі Ендо вони злегка рожеваті, прозорі; у середовищі Плоскірева — безбарвні, мутнуваті, більш згущені. У бісмут-сульфітному агарі колонії завжди чорного кольору, з металічним блиском. Живильне середовище під колонією забарвлене в чорний колір.

Антигенна структура. Сальмонели — збудники харчових токсикоінфекцій, мають три основні антигенні комплекси: О-соматичний, Н-джгутиковий і К-капсульний.

Резистентність. У навколишньому середовищі та у харчових продуктах сальмонели довго зберігають життєздатність. Добре і тривало переносять низькі температури, при температурі ж понад 46 °С швидко, а при 100 °С миттєво гинуть.

Фактори вірулентності. Основним чинником, відповідальним за розвиток захворювання, є ендотоксиновий комплекс. Адгезивні властивості сальмонел також визначають їх вірулентність.

Епідеміологія. Основним джерелом інфекції є сільськогосподарські тварини і птахи — хворі сальмонельозом або безсимптомні носії. Основний шлях зараження — аліментарний, а фактори передачі інфекції — різні харчові продукти (м'ясо тварин, яйця та яечні продукти, молоко). Однією з важливих проблем сучасної медицини стає сальмонельоз як «внутрішньолікарняна» інфекція. Джерелом її в цьому разі є людина, найчастіше хворі діти. Поширення таких сальмонельозів відбувається трьома шляхами: контактно-побутовим, повітряно-пиловим і харчовим.

Патогенез і клініка. Харчові токсикоінфекції супроводжуються значною інтоксикацією, глибокими враженнями шлунково-кишкового тракту, а також бактеріємією і розвитком токсично-септичних станів. Хворих, як правило, непокоїть загальна слабкість, підвищена температура, біль у животі, нудота, блювання, понос, нерідко смердючий. Існує кілька клінічних форм сальмонельозів: гастроінтестинальна, генералізована, бактеріовиділення.

Лабораторна діагностика. З лабораторних методів найбільш важливе значення мають бактеріологічний та серологічний.

Бактеріологічним методом можуть досліджуватися випорожнення хворих, блювотні маси, промивні води шлунка, сеча, кров, жовч.

Із *серологічних* методів застосовують реакцію аглютинації і непрямой гемаглютинації.

Лікування. У хворих з гастроінтестинальною формою хвороби основним методом лікування є патогенетична терапія, що вклю-

чає заходи, спрямовані на дезінтоксикацію та відновлення водно-електролітного балансу і гемодинаміки. При генералізованих формах сальмонельозу поряд з патогенетичною терапією необхідне застосування антибактеріальних засобів (левоміцетин, ампіцилін).

Профілактика зводиться до контролю за забоем тварин, транспортуванням і збереженням м'ясних, молочних та інших продуктів; госпіталізація і лікування хворих з харчовими токсикоінфекціями, ретельне їхнє обстеження для виявлення можливого носійства; недопущення забруднення харчових продуктів, води і молока виділеннями домашніх тварин, гризунів, птахів; боротьба з мухами. Не рекомендується вживати в сирому вигляді яйця водоплавних птахів, оскільки вони можуть містити сальмонели. Специфічних методів профілактики немає.

ШИГЕЛИ — ЗБУДНИКИ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ДИЗЕНТЕРІЇ

Дизентерія — гостре інфекційне захворювання, що перебігає з переважним ураженням слизової оболонки дистального відділу товстого кишечника і загальною інтоксикацією.

Збудниками є група мікроорганізмів роду *Shigella* родини *Enterobacteriaceae*.

У 1891 році А. В. Григор'єв знайшов у трупах людей збудника дизентерії й описав його. У 1898 році японський дослідник Кіесі Шига виділив чисту культуру дизентерійних бактерій і довів їх роль у виникненні захворювання. Пізніше були виділені й описані інші види бактерій, що викликають дизентерію (Флекснера, Зонне, Штуцера — Шмітца).

Відповідно до Міжнародної класифікації рід *Shigella* поділяються на чотири групи: *A. Sh. dysenteriae*, *B. Sh. flexneri*, *C. Sh. Boydii*, *D. Sh. Sonnei*. У першу ввійшли бактерії Григор'єва — Шига, Штуцера — Шмітца, Лардж — Сакса, у другу — підвид Ньюкастл. Крім того, кожна група, за винятком *Sh. Sonnei*, має різну кількість серологічних варіантів (серотипів).

Морфологія та тинкторіальні властивості шигел такі ж, як в інших представників родини *Enterobacteriaceae*. Винятком є відсутність джгутиків, тому збудники дизентерії нерухомі. На поверхні клітини знаходяться короткі ворсинки (пілі).

Культуральні властивості. Шигели невимогливі до живильних середовищ. Розмножуються в МПА і МПБ при температурі 37 °С і рН = 7,2...7,4. У згущених середовищах колонії невеликі (діаметром 1,5—2 мм), круглі, напівпрозорі, S-форми. *Sh. Sonnei* утворюють також R-форми колоній — великі, плоскі, з порізаними краями.

Ріст шигел на МПБ супроводжується дифузійним покаламутнінням середовища. Диференційно-діагностичними для дизенте-

рійних мікробів є середовища Ендо, Левіна, ЕМС, 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 всі дизентерійні бактерії поділяють на манітпозитивні (*Sh. flexneri*, *Sh. boydii*, *Sh. sonnei*) і манітнегативні (*Sh. dysenteriae*). Здатність розщеплювати білки виражена слабо: індол та сірководень утворюються не постійно, молоко не зсідують, желатин не розріджують; редукують нітрати в нітрити.

Антигенна структура. До складу шигел входять соматичний О-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- та ендотоксинів.

Екзотоксин утворюють бактерії Григор'єва — Шига. Це термолабільний білок, чинить нейротоксичну і ентеротоксичну дію на організм людини, мавп, собак, кроликів. Інші види шигел утворюють термостабільний ендотоксин, що являє собою ліпоїдно-полісахаридно-білковий комплекс.

Резистентність. Збудники бактеріальної дизентерії зберігаються протягом 5—10 діб у воді, ґрунті, на різних продуктах і предметах. При низькій температурі шигели залишаються життєздатними до двох місяців, при температурі 100 °С гинуть миттєво, а при 60 °С — через 20—30 хв; пряме сонячне світло, загальноприйняті концентрації дезінфікувальних розчинів викликають загибель дизентерійних паличок через 20—30 хв. Найменш стійкі в зовнішньому середовищі бактерії Григор'єва — Шига, а найстійкіші — Зонне і Бойда.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина. Велику епідеміологічну небезпеку представляють хворі легкими і стертими формами гострої дизентерії, що страждають хронічною дизентерією, а також здорові бактеріоносії. Механізм передачі інфекції — фекально-оральний. Реалізація цього механізму здійснюється харчовим (овочі, фрукти, салати, молоко), водяним шляхом, через брудні руки та 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, потрапивши через рот у шлунок, можуть знаходитися в ньому добу і більше, при цьому частина з них руйнується, звільняючи ендотоксин. Бактерії, що зали-

шилися, проникають в тонкий кишечник, де можуть затримуватися до кількох діб і навіть розмножуватися, що порушує його рухову, всмоктувальну і травну функції. Далі шигели надходять у нижні відділи шлунково-кишкового тракту, локалізуючись у дистальному відділі товстого кишечника.

Важлива роль у патогенезі дизентерії належить токсинам, що з кишечника всмоктуються в кров і впливають на слизову оболонку кишечника та розташовані в ній судини, нервові закінчення і таке інше; на центральну нервову систему, а також викликають специфічну сенсibiliзацію.

Ураження слизової оболонки, переважно дистального відділу товстої кишки (набряклість, геморагії, ерозії, виразки), є наслідком трофічних розладів, що розвиваються в результаті ушкоджувальної дії дизентерійного токсину на периферійні нервові ганглії. Певну роль у патогенезі дизентерії відіграє алергійний чинник.

Клініка. Інкубаційний період триває від одного до семи днів (частіше два-три). У типових випадках захворювання починається гостро. У клінічних проявах дизентерії виділяють два основні синдроми: синдром загальної інтоксикації та 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 звичайно тупі, стійкого характеру, охоплюють увесь живіт; потім стають більш гострими, переймоподібними, локалізуються в нижніх відділах живота, частіше ліворуч, підсилюються перед дефекацією. Виникають також своєрідні болісні відчуття — тенезми (тягнучі болі) в ділянці прямої кишки під час дефекації і протягом 5—15 хв після неї, помилкові позиви на низ, затяжний акт дефекації, відчуття його незавершеності. Випорожнення частішають (від 2—5 до 10 і більше разів на добу), екскременти спочатку калового характеру, потім у них з'являються прожилки слизу та крові. У більш важких випадках при дефекації виділяється лише невелика кількість кров'янистого слизу.

За клінічними проявами дизентерію поділяють на гостру, хронічну та постдизентерійні дисфункції кишечника.

Імунітет. Перенесена хвороба залишає після себе короткочасний імунітет, видо- і типоспецифічний. При захворюванні, викликаному бактеріями Григор'єва — Шига, він більш стійкий, антитоксичний.

Лабораторна діагностика побудована на бактеріологічних та серологічних дослідженнях. Для *бактеріологічного* аналізу у хворих беруть випорожнення (обов'язково до призначення етіотропних препаратів) або грудочки слизу, гною, крові у випорожненнях

і висівають у чашки Петрі з диференційно-діагностичними середовищами Ендо, ЕМС, Плоскірева і на селенітове середовище, що містить фенолові похідні, яку гальмують ріст супутньої мікрофлори. Через 18—24 год 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 використовують реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА) з еритроцитарними діагностикумами. РНГА проводять повторно з інтервалом не менше семи днів («парні сироватки»). Діагностичне значення має наростання титру антитіл учетверо, що виявляється на 10—12-й день хвороби.

Лікування має бути своєчасним і комплексним. При тяжких формах дизентерії як етіотропний засіб призначають ампіцилін, доксициклін; при середньотяжких — антибіотики тетрациклінової групи, левоміцетин, ефективний також бактрим; при легких формах застосовують нітрофуранові препарати (фуразолідон, фурадонін, фуразолін). Використовують також похідні 8-оксихіноліну (ентеросептол), сульфаніламід (фтазин, сульгін, фталазол, сульфадиметоксин). Крім етіотропної терапії проводять у разі потреби патогенетичне лікування (внутрішньовенно вводять сольові розчини, розчин глюкози, преднізолон). При хронічній дизентерії і для запобігання формуванню бактеріоносійства показана вакцина-терапія (використовується вакцина Чернохвостова). Обов'язковим компонентом лікування при усіх 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 з методів профілактики є дотримання санітарно-гігієнічних норм: санітарний нагляд за водопостачанням та каналізацією, контроль на підприємствах громадського харчування і харчової промисловості, особливо молочної. Велику роль відіграє дотримання правил особистої гігієни, боротьба з мухами. Методів специфічної профілактики немає.

ПРОТЕЙ (*PROTEUS*)

Мікроорганізми роду *Proteus*, виділені 1885 року Г. Хаузером, таксономічно належать до родини *Enterobacteriaceae* і включають п'ять видів: *Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *Pr. morgani*, *Pr. rettgeri*, *Pr. inconstans*.

Більшість видів протеїв живе у відкритих водоймах, стічних водах і ґрунті. *Pr. vulgaris* нерідко виявляється в складі нормальної

мікрофлори кишечника; *Pr. morganii* виділяють при літніх діареях дітей, а *Pr. rettgeri* і *Pr. inconstans* характеризуються як збудники госпітальних інфекцій.

Морфологія. Протея являє собою грамнегативну поліморфну паличку довжиною 1—3 і шириною 0,4—0,6 мкм. У мазку бактеріальні особини розташовуються парно або ланцюжками, спор і капсул не утворюють, рухливі (перитрихи).

Культуральні та ферментативні властивості. За типом дихання протеї належать до факультативних анаеробів, добре ростуть в простих живильних середовищах при оптимумі температури 25—37 °С. У МПБ ріст виявляється дифузійним помутнінням середовища, у МПА формуються колонії в Н- або О-формі. У Н-формі (типова) утворюються колонії у вигляді зон «роїння» за рахунок «розповзання» дочірніх генерацій мікробних клітин. При висіванні в конденсаційну воду скошеного агару за методом Шукевича поверхня живильного середовища покривається блакитнувато-сріблястим нальотом.

За наявності в живильному середовищі речовин, які інгібують рухливість (фенол, брильянтовий зелений, жовч, акридинові сполуки, фенілетиловий спирт або 0,1 %-вий хлоралгідрат), формуються великі, з рівними краями О-колонії.

Палички протея мають широкий спектр ферментативних властивостей, виразність яких дозволяє проводити видову диференціацію, яка ґрунтується на їх вибірковій здатності ферментувати мальтозу (*Pr. vulgaris*), маніт та інозит (*Pr. rettgeri*), розріджувати желатин і утворювати сірководень (*Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis*), виявляти орнітиндекарбоксилазну активність (*Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*).

Антигенна структура. Палички протея містять термостабільний соматичний О-антиген і термолабільний джгутиковий Н-антиген. Відповідно до класифікації Кауфмана, *Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *Pr. morganii* мають 66, *Pr. rettgeri* — 45 і *Pr. inconstans* — 156 сероварів. Деякі штами (*Proteus OX*) виявляють антигенну подібність до ліпополісахаридних комплексів рикетсій, унаслідок чого використовувалися в реакції аглютинації Вейгля — Фелікса для 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 чинником патогенності є ендотоксин.

Епідеміологія. Головним джерелом зараження є людина, що виділяє палички протея з випорожненнями; основні шляхи передачі — фекально-оральний і контактно-побутовий.

Патогенез і клініка. В основі патогенезу протейних інфекцій лежить здатність збудника викликати в організмі розвиток осеред-

ків гнійного запалення. Відзначаються протейні харчові токсикоінфекції, отит, кон'юнктивіт, піелонефрит, цистит, у тяжких випадках септикопемії з ендотоксичним шоком, які нерідко закінчуються летальним кінцем.

Імунітет. Після перенесеної протейної інфекції формується маловиражений, короточасний антимікробний імунітет.

Лабораторна діагностика. Однотипна для кишкових інфекцій.

Лікування та профілактика. Для лікування використовують поліміксин, гентаміцин, канаміцин, карбеніцилін, фуразолідон, левоміцетин і т. ін. Специфічних методів профілактики немає. Для запобігання поширенню протейної інфекції важливо не допускати мікробного забруднення води і продуктів харчування, дотримувати санітарно-гігієнічних норм.

КЛЕБСІЄЛИ (*KLEBSIELLA*)

Рід *Klebsiella* входить у родину *Enterobacteriaceae* і складається з видів: *K. pneumoniae* (збудник катаральної пневмонії), *K. rhinoscleromatis* (збудник риносклероми) і *K. ozaenae* (збудник озени).

Морфологічною ознакою, що об'єднує всі види клебсієл, є здатність утворювати слизову капсулу, яка найбільш чітко виражена у свіжовиділених з організму штамів і втрачається при тривалому культивуванні.

Клебсієли персистують у хворих і здорових людей на слизовій оболонці носа, зіва і дихальних шляхів. Зустрічаються також у ґрунті, воді та на рослинах.

Морфологія. Клебсієли мають вигляд товстих коротких паличок із закругленими кінцями, довжина яких — 0,6—6, а ширина — 0,3—1,5 мкм. У мазку розташовуються поодинокі або попарно у вигляді коротких ланцюжків; звичайно оточені капсулою. Нерухомі, спори не утворюють. *K. pneumoniae* і *K. ozaenae* мають пілі. За Грамом забарвлюються негативно.

Культуральні властивості. Клебсієли — факультативні анаероби, ростуть в простих живильних середовищах з рН = 7,2 при температурі 35—37 °С. Ріст в рідких живильних середовищах виявляється інтенсивним покаламутнінням, в агарі утворюються слизуваті, мутні, різні за структурою колонії у вигляді S- і R-форм.

Ферментативні властивості. Клебсієли не мають протеолітичних властивостей, не продукують індол та сірководень. Цукролітичні властивості також виражені слабо. Диференційно-діагностичне значення має оцінка ферментативної активності видів клебсієл відносно глюкози, дульциту і сечовини. Ці властивості найбільше виражені в *K. pneumoniae*.

Токсиноутворення. Для клебсієл пневмонії встановлена здатність продукувати термостабільний екзотоксин, токсичність інших видів пов'язана з дією ендотоксину.

Антигенна структура. Клебсієли містять К-антиген (капсульний), О-антиген (соматичний) і Р-антиген (деградований О-антиген).

Резистентність. При нагріванні до 60 °С клебсієли гинуть упродовж 1 год, чутливі до дії хлораміну, фенолу та інших дезінфікувальних речовин. При кімнатній температурі зберігаються упродовж кількох місяців.

Клебсієли пневмонії. Збудник виділений у 1882 році К. Фрідлендером, тому його ще називають паличкою Фрідлендера. Патогенні для багатьох видів тварин: морських свинок, кроликів, собак. Особливо чутливі до них білі миші, в яких при підшкірному або внутрішньоочеревинному введенні виникає сепсис і спостерігається загибель через одної-двох діб після зараження.

Збудник викликає в людини катаральну пневмонію, яка характеризується ураженням однієї або кількох часточок легені у вигляді утворення численних зливних осередків та абсцесів. Уражена тканина легені містить велику кількість клебсієл і просочена слизом. У деяких випадках пневмобактерії викликають менінгіт, апендицит, піємію, мастоїдит, цистит, септицемію (особливо в дітей), іноді — запальні захворювання сечостатевої системи, нерідко ускладнюють кір, коклюш та інші інфекції.

Клебсієли озени. Збудник описаний 1893 року Р. Абелем, викликає смердючу нежить (озену). Патогенний для собак і білих мишей. При внутрішньоочеревинному зараженні останніх дозою 0,5—1 млрд мікробних тіл загибель настає на другу-третю добу.

Захворювання в людини носить хронічний характер і виражається в запаленні слизової оболонки носа, глотки, трахеї, гортані, атрофії придаткових порожнин і носових раковин. Це клінічно виявляється через виділення смердючого секрету, який після підсихання утворює щільні кірки, що утруднюють дихання. Джерелом інфекції є хвора людина. Захворювання зустрічається в Європі й Азії (Індія, Китай, Японія та ін.), переважно серед населення, яке живе в несприятливих санітарно-гігієнічних умовах.

Клебсієли риносклероми. Збудник уперше описаний 1882 року С. Фрішем. Експериментально риносклерома відтворюється на білих мишах при інтраназальному або внутрішньоочеревинному зараженні. При розтині загинувших тварин клебсієли виявляються внутрішньо-, позаклітинно в інфекційних грануламах, сформованих у внутрішніх органах та тканинах.

Джерелом інфекції є хвора людина. Мікроорганізм викликає ураження слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, носа, глотки, гортані, трахеї, бронхів з утворенням гранулем та подальшим їх склерозуванням. Характерна наявність у грануляційній тканині

гігантських клітин (клітин Мікулича), які містять у протоплазмі скупчення паличок риносклероми. Хвороба перебігає хронічно, з поступовим поширенням хрящоподібних інфільтратів. Смерть зазвичай настає в результаті звуження просвіту дихальних шляхів.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується мало-напружений гуморальний імунітет.

Лабораторна діагностика. Виявлення капсульних бактерій має діагностичне значення при риносклеромі та катаральній пневмонії. При озені для постановки діагнозу досить наявності специфічних клінічних ознак.

Матеріалом для дослідження служать мокротиння, слиз із носа, біоптати гранулематозної тканини.

Використовують *бактеріоскопію* нативного матеріалу, посів на слабоосновний м'ясо-пептонний або гліцериновий агар з подальшим виділенням чистої культури і її ідентифікацією за культуральними, біохімічними, фаголізабельними та антигенними ознаками.

Серед *серологічних* методів застосовують постановку реакції зв'язування комплементу із сироватками хворих та О-антигеном, а також реакцію аглютинації з безкапсульним антигеном.

Лікування та профілактика. Для лікування застосовують гентаміцин, стрептоміцин, левоміцетин, канаміцин, тетрациклін. За показниками проводять вакцинотерапію з використанням капсульних штамів бактерій, знешкоджених нагріванням.

Методи специфічної профілактики відсутні. Профілактика досягається раннім виявленням хворих, їх відповідним лікуванням та попередженням можливості передачі інфекції.

СИНЬОГНІЙНА ПАЛИЧКА (*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*)

За захворювання, викликані синьогнійною паличкою, називаються *псіоціанози*. Виникають вони переважно як госпітальні інфекції в хірургічних, опікових, урологічних, онкологічних та інших відділеннях як гнійно-запальне ускладнення ранового процесу або інших оперативно-маніпуляційних втручань.

Синьогнійна паличка належить до роду *Pseudomonas* родини *Pseudomonaceae*. Серед досить великої кількості мікроорганізмів, які входять у рід *Pseudomonas*, найбільшу важливість для медицини і ветеринарії становлять 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 особи синьогнійної палички розташовуються поодинокі або парами у ви-

гляді коротких ланцюжків. Рухливі, монотрихи, спори не утворюють, за певних умов культивування продукують капсулоподібну речовину — позаклітинний слиз, який оточує тонким шаром навколишню мікробну клітину. Зустрічаються мукоїдні штами, найчастіше виділені від хворих муковісцидозом, бронхоектатичною хворобою, рідше — при інших ураженнях бронхолегеневої системи.

Культуральні та ферментативні властивості. Синьогнійна паличка за типом дихання належить до факультативних анаеробів, добре росте в простих живильних середовищах при температурі 30—37 °С, але можливе культивування і при 42 °С.

У рідкому живильному середовищі утворюють поверхнево розташовану характерну плівку сірувато-сріблястого кольору. У 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.

Цукролітичні властивості в синьогнійної палички слабо виражені і практично обмежуються ферментацією глюкози. Протеолітична активність виявляється спроможністю розріджувати желатин, згорнуту кінську сироватку, а також гідролізувати казеїн. Родова ознака псевдомонад — здатність синтезувати цитохромоксидазу, а в 5 %-вому 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 живильне середовище і пов'язки хворих у синьо-зелений колір. Крім того, переважна більшість штамів утворює зелений, флуоресціюючий в УФ-променях, пігмент піовердин, а деякі штами можуть виробляти й інші пігменти — червоний (піорубін), чорний (піомеланін) або жовтий (α -оксифеназин).

Антигенна структура. Синьогнійна паличка містить О-антиген (соматичний), тобто ендотоксин ліпополісахаридної структури, і Н-антиген (джгутиковий).

Токсинутворення. Синьогнійна паличка продукує термолабільний екзотоксин А, ентеротоксин, містить ендотоксин ліпополісахаридної природи.

До чинників патогенності належать термостабільний екзоензим S, гіалуронідаза, нейрамінідаза, гемолізину, екстрацелюлярний слиз.

Резистентність. Синьогнійна паличка чутлива до висушування, дії хлоровмісних дезінфікувальних препаратів та високої температури. Стійка до дії йодоформу, фурациліну, діюциду, в анаеробних умовах життєздатність зберігає до двох тижнів.

Епідеміологія. Особливості поширення і клінічної циркуляції синьогнійної палички відповідають закономірностям епідеміологічних особливостей госпітальних інфекцій.

Патогенез і клініка. Синьогнійна паличка виявляє патогенність тільки в ослабленому організмі, при потраплянні на місця з порушеними механізмами захисту або при участі в змішаних інфекціях. Це спостерігається при обсіменінні раневих і опікових поверхонь, проведенні люмбальної пункції, оперативних офтальмологічних утручаннях, 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, некротичною пневмонією, уретроциститами, пієлонефритами і т. д. У ослаблених дітей або онкологічних хворих нерідко розвивається сепсис, що завершується летально.

Імунітет. При синьогнійній інфекції формується маловиражений, короткочасний гуморальний і антимікробний імунітет.

Лабораторна діагностика. Бактеріологічна діагностика синьогнійної інфекції включає: виділення чистої культури, видову ідентифікацію, внутрішньовидову або штамову диференціацію.

Для виділення чистої культури використовують селективні середовища з фурагіном, брильянтовим зеленим, пропонідом або етонієм та пеніциліном.

Видову диференціацію здійснюють на підставі постановки цитохромоксидазної проби з використанням набору СІП (системи індикаторного паперу). Для ідентифікації безпігментних та слабопігментних штамів синьогнійної палички використовують середовища, які підсилюють пігментоутворення.

Серологічна діагностика включає методи двомірної імунодифузії (ІД), 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 тощо. При 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.

ХОЛЕРНИЙ ВІБРІОН

Холера — гостре карантинне (конвенційне) кишкове захворювання, яке характеризується ураженням тонкого кишечнику

і порушенням водно-сольового обміну внаслідок профузної діареї значної блювоти.

Збудник холери — *Vibrio cholerae*, належить до родини *Vibrionaceae* і має 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 1883 року Робертом Кохом і довгий час вважався єдиним збудником холери. У 1906 році Ф. Готшліх виділив із вмісту кишечника прочан, що померли на карантинній станції El-Tor (Синайський півострів), збудника холери біовар *el-tor*.

Холероподібні захворювання зрідка можуть викликатися так званими НАГ-вібріонами (неаглютинуючі типові холерні сироватки). НАГ-вібріони виділяють з води, організму морських ракоподібних та інших об'єктів. За морфологічними, біохімічними властивостями ці вібріони не відрізняються від стравжніх холерних.

Морфологія та тинкторіальні властивості. Холерний вібріон — це короткі, вигнуті у вигляді коми палички довжиною 1,5—3 мкм. Біовар *el-tor* трохи коротший і товстіший. Під дією бактеріофага та у старих культурах вібріон набуває спіралеподібної, кулястої та інших форм. Спор і капсул не утворює, має полярно розташований джгутик (монотрих), що зумовлює різко виражену рухливість вібріона.

Добре забарвлюється аніліновими барвниками, грамнегативний.

Культуральні властивості. За типом дихання холерний вібріон аероб або факультативний анаероб, оптимальна температура росту 37 °С. Добре росте в малопоживних середовищах (1 %-ва лужна пептонна вода, лужний агар). Вибагливий до рН середовища (від 7,6 до 9,2). У рідких середовищах через 6—8 год каламутніє і утворює ніжну блакитнувату плівку; в агарі через 12—14 год — прозорі колонії, які опалесціують у прохідному світлі. Селективними для холерного вібріона є середовища Аронсона, Монсура, TCBS.

Ферментативні властивості. Холерний вібріон має могутні ферментні системи. Розкладає до кислоти (без газу) сахарозу, мальтозу, маніт, манозу, глюкозу, лактозу. Характерним є відношення до трьох цукрів: розкладання манози і сахарози та відсутність розкладання арабінози. Протеолітична активність виражається в здатності розріджувати желатин, гідролізувати казеїн, утворювати індол, відновлювати нітрати в нітрити. Сірководню не утворює.

Антигенна структура. Збудник холери має два антигени: термостабільний соматичний О-антиген і термолабільний джгутиковий Н-антиген. Останній є загальним для всього роду *Vibrio*. О-антиген має видо- і типоспецифічність. По О-антигену вібріони поділяють на кілька серологічних груп. *V. cholerae* біовар *cholerae* та біовар *el-tor* належать до О1 серологічної групи (аглютинуються

O1 аглютинуючою сироваткою). O1-антиген представлений трьома компонентами (А, В, С), різне сполучення яких визначає наявність трьох сероварів холерного вібріона: Інаба, Огава, Гікошима. Ці серологічні варіанти спостерігаються як у класичного вібріона, так і в *el-tor*.

Фактори вірулентності. Холерний вібріон утворює два типи токсинів — ендотоксин та екзотоксин. Ендотоксин має ліпополісахаридну природу, виділяється при руйнуванні вібріонів і сприяє формуванню антибактеріального імунітету.

Екзотоксин (холероген) чинить ентеротоксичну дію; йому належить основна роль у зневоднюванні організму. Холерний вібріон продукує ферменти патогенності — гіалуронідазу, лецитиназу, фібринолізин, плазмокоагулазу, колагеназу.

Резистентність. Холерний вібріон добре переносить низькі температури і заморожування. У льоду зберігається кілька місяців, у морській та річковій воді — кілька тижнів. У воді поверхневих водойм, мулі, організмі деяких гідробіонтів у теплий час року можливе не тільки тривале зберігання, але і розмноження вібріона. Добре виживає в стічних водах. Кип'ятіння вбиває його упродовж 1 хв, швидко гине під дією сонячного світла, висушування.

Збудник холери чутливий навіть до слабких концентрацій сульфатної і хлороводневої кислот, а також до дезінфікувальних засобів. Вібріони *el-tor* більш стійкі.

Епідеміологія. Холера — антропоозне захворювання. Джерелом інфекції служить тільки людина, хвора різними клінічними формами холери, і вібріононосій. Механізм передачі фекально-оральний. Шляхи поширення інфекції — водяний, аліментарний, контактно-побутовий. Головний шлях передачі — водний.

Холера належить до групи карантинних інфекцій і може набувати характеру епідемій та пандемій. Людство пережило шість пандемій холер, збудником яких був *Vibrio cholerae* (класичний). З 1961 року поширилась холера *el-tor*, обумовивши сьому пандемію. Особливостями холери, викликані біоваром *el-tor*, є можливість тривалого вібріононосійства і стерті форми хвороби, які зустрічаються часто.

Патогенез. Зараження холерою відбувається через рот. Потрапивши в шлунок, частина холерних вібріонів гине в його кислому середовищі, вивільняючи ендотоксин. Проникнувши в тонкий кишечник, де лужне середовище і достатньо продуктів розпаду білків (пептонів), вібріони активно розмножуються, виділяючи екзотоксин (холероген) і так званий фактор проникності, що відіграє певну роль у порушенні проникності судин та клітинних мембран кишкової стінки. Під дією холерогену в епітеліальних клітинах тонкого кишечника активізується фермент аденілицклаза, який сприяє посиленню синтезу аденозинмонофосфату, що призводить

до підвищеної секреції електролітів і води з клітини в просвіт кишечника. У результаті цього слизова оболонка тонкого кишечника починає виділяти величезну кількість ізотонічної рідини, яку не встигає всмоктувати товста кишка. Це служить причиною профузного поносу. Утрата рідини відбувається також унаслідок сильного блювання. Добовий об'єм випорожнень і блювотних мас може досягати 10 л і більше. Така 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 з розвитком ацидозу та гіпоксії тканин. Через різке зневоднення припиняється сечовиділення, що, у свою чергу, викликає уремічні явища. Неправильне лікування або відсутність його призводить до розвитку гострої ниркової недостатності та гіпокаліємії. Остання, у свою чергу, може викликати атонію кишечника, гіпотонію, аритмію, зміни в міокарді.

Клініка. Інкубаційний період коливається від кількох годин до п'яти діб (частіше дві-три). Клінічна картина відзначається великою різноманітністю — від найлегших проявів ентериту до найтяжких форм, що перебігають з різким зневодненням і закінчуються летально на 12-ту добу хвороби.

Рівень дегідратації визначає різні клінічні форми холери: легку, середньої тяжкості, тяжку і дуже тяжку (алгідну). Для легкої форми характерна дегідратація I ступеня: рідке випорожнення і блювання в 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.

Холера середньої тяжкості зумовлена дегідратацією II ступеня (утрата рідини складає до 6 % маси тіла): гострий початок з появою рідкого випорожнення, що частішає до 15—20 разів на добу, поступово втрачає каловий характер і набуває вигляду рисового відвару. До поносу приєднується масивне блювання. Швидко наростають явища зневоднювання: шкіра суха і бліда, на дотик холодна, тургор її понижений. З'являються короткочасні судомні ікроножних та жувальних м'язів, м'язів кистей, стіп. Виникає ціаноз губ і пальців рук, захриплість голосу.

Тяжка форма холери характеризується дегідратацією III ступеня (утрата рідини складає до 9 % маси тіла): розвиток усіх симптомів зневоднювання в перші 10—12 год хвороби. Швидко наростає слабкість, ціаноз шкіри, риси обличчя загострюються.

Дегідратація IV ступеня (утрата рідини доходить до 10 % маси тіла і більше) відповідає найбільш тяжкій формі холери (алгідна форма): шкіра, зібрана в складки, не розправляється («руки пралі»), голос беззвучний, очні яблука запалі, артеріальний тиск

знижений, температура тіла — 35...34,5 °С. Діурез різко зменшується, припиняється понос і блювання, хворий непритомніє, розвивається холерна кома.

До найбільш тяжких форм перебігу належать суха і блискавична холера. Суха починається раптово з явищ вираженої інтоксикації, підвищення температури тіла. Блювання і поносу нема. З'являється ригідність різних груп м'язів, розвивається судинно-серцева слабкість. Наслідки при цій формі захворювання часто летальні. Майже так само перебігає блискавична холера, при якій, крім тяжких загальних проявів, виникають виражені кишкові розлади.

У деяких хворих під час реконвалесценції раптово підвищується температура, з'являються головний біль, занепокоєння, марення. Розвивається надзвичайно тяжке ускладнення — холерний тифоїд, у патогенезі якого відіграють роль підвищення проникності слизової оболонки кишок та активізація нормальної мікрофлори.

Імунітет. Після перенесеного захворювання залишається міцний імунітет.

Лабораторна діагностика. Основним методом лабораторної діагностики холери є *бактеріологічний*. Матеріалом для дослідження служать випорожнення, блювотні маси, секційний матеріал, а також вода, харчові продукти. У зв'язку з тим, що холера — особливо небезпечна інфекція, дослідження проводяться в спеціалізованих лабораторіях.

Діагностика холери здійснюється поетапно:

1. З випорожнень готують мазки, забарвлюють за Грамом і розведеним фуксином. У мазках виявляють вигнуті палички, розташовані у вигляді зграйок риб.

2. Висівають досліджуваний матеріал в 1 %-ву лужну пептонну воду і лужний агар для виділення чистої культури.

3. Ідентифікують виділену культуру: за морфологічними ознаками (у мазку); рухливістю в препараті «вісяча крапля»; ферментативними властивостями в середовищах Гісса (відсутність ферментації арабінози), у м'ясо-пептонному желатині (воронкоподібне розрідження) та нітросоіндоловій пробі (рожеве забарвлення внаслідок появи нітросоіндолу під дією холерного вібріона); антигенними властивостями в реакції аглютинації з О1 аглютинуючою сироваткою.

4. Для диференціації біовара *V. cholerae* та біовара *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 бактеріофага С Мукерджи четвертого типу.

Біовар *el-tor* викликає гемоліз баранячих еритроцитів, стійкий до поліміксину, лізується бактеріофагом *el-tor II*.

Остаточний висновок про виділену культуру видають через 36—48 год.

Для ретроспективної діагностики застосовують *серологічний* метод — реакцію аглютинації та реакцію непрямой гемаглютинації. Прискорені методи діагностики: імунофлуоресцентний; іммобілізація вібріонів O1 холерної сироватки.

Лікування. Основними цілями терапії при холері є відновлення об'єму циркулюючої крові, електролітного складу крові, тканин та дія на збудника.

При холері середньої тяжкості відновлення водно-сольового балансу здійснюється пероральним уведенням глюкозо-сольових розчинів «Регідрон», «Ораліт». При тяжких формах внутрішньовенно вводять полііонні розчини «Дисоль», «Трисоль», «Квартасоль», «Ацесоль», «Хлосоль».

Після припинення блювання одночасно з регідратацією проводять етіотропну терапію, призначаючи тетрациклін або левоміцетин.

Профілактика холери включає охорону державних кордонів від можливого проникнення захворювання і комплекс протиепідемічних заходів: виявлення хворих та вібріононосіїв, їх ізоляція, лікування, санація; нагляд за водопостачанням; боротьба із забрудненням водою; санітарно-просвітницька робота тощо.

Для специфічної профілактики населення вакцинують за епідеміологічними показаннями холероген-анатоксином у поєднанні з O-антигеном холерного вібріона.

ЗБУДНИКИ ЗООНОЗНИХ ІНФЕКЦІЙ

Збудник чуми

Чума — гостра, природно-осередкова, особливо небезпечна карантинна інфекція, яка характеризується ураженням слизових оболонок, шкіри, лімфатичних вузлів, легень, а також сепсисом.

Збудник чуми належить до родини *Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*, виду *Yersinia pestis*. Уперше виділений і описаний Александром Йерсеном і Шибасабуро Кітазато 1894 року під час чуми в Гонконзі.

Морфологія. Збудник чуми — нерухома, грамнегативна паличка овоїдної форми, з характерним біполярним забарвленням, довжиною 0,7—1,5, шириною 0,3—0,5 мкм. Спори не утворює, має ніжку капсулу. Характерною ознакою є поліморфізм.

Культуральні та ферментативні властивості. Факультативні анаероби, ростуть у простих живильних середовищах при оптимальній температурі 28 °С. Ріст у МПБ характеризується утворенням білого розсипчастого осаду і ніжної плівки з нитками у вигляді

сталактитів. У згущених середовищах колонії мають характерний вигляд: ущільнений центр оточений нерівним фестончастим краєм і нагадує мереживну хусточку.

Герсинії мають цукролітичну активність, зброджуючи ряд вуглеводів: глюкозу, левулезу, галактозу, арабінозу, ксилозу, маніт до кислоти, індол не утворюють, желатин не розріджують.

Антигенна структура. Збудник чуми має O-соматичний антиген, капсульний антиген, V-W-антиген, пов'язаний з вірулентністю бактерій.

Фактори патогенності. Збудники чуми утворюють «мишачий» токсин із двох білкових фракцій (А і В), продукують ферменти агресії: гемолізину, фібринолізин, гіалуронідазу, плазмокоагулазу.

Резистентність. У патологічному матеріалі, трупах збудник чуми зберігається упродовж місяця. Добре витримує низькі температури, при температурі 55 °С гине протягом 10—15 хв. Чутливий до дезінфікувальних речовин: 5—10 %-вого розчину фенолу, хлорного вапна, 2 %-вого розчину хлораміну. Під дією сонячного світла він гине упродовж 1—2 год.

Епідеміологія. Чума належить до природно-осередкових зоонозних інфекцій. Джерелами її є дикі гризуни та зайцеподібні (більше 200 видів), місцеперебування яких може бути латентним осередком інфекції.

Механізм зараження в природних осередках інфекції — трансмісивний, шляхи передачі — укуси ектопаразитів гризунів (бліх, кліщів), при подальшому епідемічному поширенні чуми можливі також контактний, аерогенний, аліментарний механізми зараження. При епідеміях людина може виступати як джерело інфекції.

Патогенез. Збудник чуми проникає в організм людини через шкіру, слизові оболонки очей, рота, носоглотки, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту. Спочатку він розмножується в регіонарних лімфатичних вузлах, найближчих до входних воріт інфекції, викликаючи лімфаденіт, потім проникає в кров, викликаючи бактеріємію.

Клініка. Механізм передачі та місце проникнення збудника в організм визначають патогенез і клінічну форму чуми. Залежно від місця локалізації розрізняють: шкірну, бубонну, кишкову, первинно-септичну, повторно-септичну, первинно-легеневу і повторно-легеневу форми.

Інкубаційний період продовжується від кількох годин до трьох — шести днів. Хвороба починається гостро, без продромального періоду: з'являється озноб, температура підвищується до 39—40 °С; сильний головний біль, запаморочення, нудота, блювання — типові ознаки початку хвороби. Деякі хворі загальмовані, інші — з порушеннями, підхоплюються з постелі, намагаються утекти.

Обличчя в них бліде, з виразом страждання, жаху (*facies pestis*), риси загострені, під очима темні кола. Шкіра гаряча і суха на дотик. У важких випадках інтоксикації розвиваються численні петехії та геморагічні враження капілярів, що надають трупу синюшно-багряного відтінку — це дало підставу називати чуму «чорною» смертю.

Унаслідок інтоксикації в найближчі години вражається серцево-судинна система. Крім загальних проявів хвороби з'являються симптоми, властиві різним її формам, що можуть бути головними в клініці чуми.

У випадку проникнення збудника через шкірні покриви розвивається бубонна чума, при аерогенному механізмі зараження — первинна легенева чума, що характеризується швидкою генералізацією процесу, вираженою інтоксикацією, високою летальністю.

Імунітет. Після перенесення хвороби виробляється стійкий і тривалий імунітет.

Лабораторна діагностика. Оскільки чума належить до карантинних, особливо небезпечних інфекцій, лабораторні дослідження патологічного матеріалу проводять у спеціальних лабораторіях, у протичумних костюмах, з дотриманням суворого режиму.

Як матеріал для дослідження можуть бути: пунктати з бубона, мокротиння і матеріал із зіва, кров хворого, випорожнення, виділення виразок і т. ін.

Дослідження проводять у кілька етапів.

Попередній висновок:

— мікроскопія мазків-відбитків із крові, мокротиння, органів трупа. Мазки фіксуються в суміші Нікіфорова, забарвлюються за Грамом. Наявність у препаратах овоїдних біполярно забарвлених паличок дає можливість поставити попередній діагноз чуми;

— при експрес-діагностиці препарати обробляються специфічною люмінесцентною сироваткою — РІФ;

— серологічні дослідження побудовані на виявленні специфічного чумного антигену й антитіл — РПГА, РТПГА, реакцій нейтралізації Ag і At.

Остаточний висновок:

— посів досліджуваного матеріалу в живильні середовища або виділення чистої культури та її ідентифікація. Для пригнічення супутньої мікрофлори в м'ясо-пептонний агар уводять розчин генціанового фіолетового;

— біологічна проба відтворюється на морських свинках. Пунктат бубонів, кров та інший матеріал уводяться внутрішньоочеревинно, на другий-третій день тварин убивають і з їх органів виділяють культуру мікробів чуми.

Лікування. Для етіотропного лікування чуми найбільш ефективними є антибіотики стрептоміцинового ряду (стрептоміцин, дигідрострептоміцин), групи тетрацикліну (окситетрациклін, хлортетрациклін), аміноглікозид. Із засобів патогенетичної терапії показано введення дезінтоксикаційних рідин (гемодез, розчини глюкози і фізіологічний розчин, суха плазма «Трисоль», «Квартасоль» і т. ін.).

Для лікування важких форм чуми використовують протичумний імуноглобулін і специфічний фаг.

Профілактика. Методи профілактики чуми передбачають: запобігання захворюванню людей і виникненню спалахів у природних осередках; ранню діагностику чуми; проведення в осередках ретельної дезінфекції і дератизації; запобігання зараженню осіб, які працюють із заразним матеріалом, та завезенню чуми з-за кордону.

Специфічну профілактику проводять за епідеміологічними показниками сухою живою вакциною EV. Тривалість імунітету від шести місяців до року.

БРУЦЕЛИ

Бруцельоз — зоонозне інфекційно-алергійне захворювання, яке супроводжується пропасницею, ураженням ретикулоендотеліальної, судинної, нервової систем та опорно-рухового апарату.

Збудники бруцельозу — бактерії роду *Brucella*. Розрізняють шість видів, з яких найбільше значення в патології людини мають *Br. melitensis*, *Br. abortus* і *Br. suis*. Описано поодинокі випадки зараження *Br. canis* від собак. Випадки зараження людини *Br. ovis* (патогенна для овець) і *Br. neotomae* (патогенна для гризунів) не зареєстровані.

Морфологія. Бруцели — грамнегативні мікроорганізми кулястої, овоїдної (0,3—0,6 мкм) і паличкоподібної (0,6—2,5 мкм) форм; нерухомі, не утворюють спор, але здатні до капсулоутворення.

Культуральні та ферментативні властивості. Для культивування використовують печінковий агар і бульйон з додаванням глюкози та гліцерину, картопляне середовище, середовище D з рибного і дріжджового гідролізату. У культурі ростуть повільно, утворюють безбарвні, опуклі, круглі, із гладкою поверхнею колонії, які розрізняються розмірами — від точкових до середніх і великих (діаметром 3—4 мм). При посіві в бульйон спостерігається рівномірне покаламутніння. Відрізняються значною мінливістю і переходять з S- у L-форму.

Бруцели біохімічні слабоактивні: не розріджують желатин, не зсїдають молоко; у процесі росту гідролізують білки, пептони й амінокислоти, що призводить до утворення аміаку та сірковод-

ню. Цукролітична активність низька, іноді розщеплюють глюкозу, галактозу, ксилозу. Утворюють гіалуронідазу, каталазу, уреазу. Диференціація бруцел проводиться за утворенням сірководню, потребою в CO_2 перших генерацій культур, бактеріостатичною дією анілінових барвників. Так, перші культури *Br. melitensis* та *Br. suis* виділяють при звичайному посіві в аеробних умовах, а *Br. abortus* ростуть у присутності 10 % CO_2 . Тип дихання — мікроаерофіли. Найбільш інтенсивно продукує сірководень *Br. suis*, менш інтенсивно — *Br. abortus*, *Br. melitensis* не мають здатності виділяти сірководень або продукують його в незначній кількості. Механізм бактеріостатичної дії фарб зумовлений тим, що бруцели мають активну редуруючу систему, причому різні їх види виявляють вибірково редуруючу дію на ту чи іншу фарбу. *Br. melitensis* здатна редукувати основний фуксин, метилвіолет, піронін В і тіонін; *Br. abortus* — фуксин, метилвіолет, піронін; *Br. suis* — тільки тіонін. Якщо відсутня редукція фарби, остання з'єднується з живильним середовищем і затримує ріст культури. У разі ж редування фарби вона втрачає свою активність і ріст культури не затримується.

Антигенна структура. Виявлено два специфічні антигени — А і М, а також неспецифічний, спільний для всіх бруцел антиген G. При порівняльному вивченні антигенних комплексів різних видів бруцел було доведено, що вони складаються з антигену, утвореного специфічним полісахаридом, ліпідом та білком, і антигену — четвертого компонента, який містить специфічний полісахарид іншої природи, білкової речовини і ДНК. Співвідношення цих антигенів для бруцел різних видів неоднакове. Необхідно також відзначити, що бруцели мають спільні антигени з холерним вібрионом і туляремійними бактеріями.

Вірулентність і патогенність. Бруцели мають високу інвазійність і можуть проникати в організм навіть через неушкоджені слизові покриви. Їм характерні гематотоксичні властивості, їх токсини зараховують до ендотоксинів. Бруцели належать до внутрішньклітинних паразитів, розмножуються і можуть тривалий час знаходитися всередині клітин ретикулоендотеліальної системи.

Епідеміологія. Основними джерелами інфекції є дрібна і велика рогата худоба, свині, рідше — олені, коні, верблюди, мули, собаки, кішки та ін. Від хворої людини здоровій бруцели не передаються. У поширенні бруцельозу людина є кінцевою ланкою епідеміологічного ланцюга. Можливі контактний, аліментарний, аспіраційний механізми зараження.

Патогенез. Бруцели проникають в організм людини через слизові оболонки травного тракту, дихальних шляхів, кон'юнктиву, шкірні покриви. У місцях упродовження бактерій які-небудь зміни відсутні. По лімфатичних судинах бактерії потрапляють у регіональні лімфатичні вузли, де фіксуються в результаті фагоцитарної

активності місцевих тканинних та інших клітинних елементів. Після незавершеного фагоцитозу інфіковані лімфатичні вузли перетворюються у своєрідні «внутрішні резервуари інфекти», звідки при розвитку хвороби відбуваються багаторазові прориви в кров'яне русло з формуванням потім нових осередків. Інфіковані лімфатичні вузли відіграють значну роль у зтяжному перебігові бруцельозу як септицемічного процесу, який у людини переходить в хроносепсис.

Подальший розвиток хвороби пов'язаний з надходженням бактерій у кров, при цьому інтенсивність бактеріємії різна. Слідом за первинними надходженнями бруцел у кров, що позначається як фаза первинної генералізації, послідовно настають фаза численних осередкових локалізацій та фаза екзоосередкових обсіменіння, під час якої розвивається повторна, частіше багаторазова ендогенна генералізація. Таке багаторазове надходження в кров'яне русло збудників, продуктів їх життєдіяльності та розпаду (ендотоксинів) обумовлює характерний комплекс алергійних проявів на фоні сенсibilізації організму. Ендотоксин впливає на вегетативну нервову систему, обумовлюючи відповідну симптоматику гострого і хронічного бруцельозу. Алергійні зміни можливі і практично відбуваються в різних ділянках тканин органів і навіть цілих систем. Активнація ретикулоендотеліальної системи призводить до дифузних змін з боку органів, багатих ретикулоендотелієм. Крім цього, для бруцельозу характерне утворення бруцельозних гранулем у сполучнотканинних прошарках паренхіматозних органів, м'язах, суглобних сумках, причому різні травматичні дії можуть з'явитися чинниками, що провокують повторний викид збудника в кров і нову хвилю ендотоксинемії. Така можливість нового інфекційного циклу визначається багато в чому і малою захисною ефективністю гуморальних факторів організму при цьому захворюванні.

Клініка. Інкубаційний період складає біля трьох тижнів і відповідає фазі лімфогенного занесення та лімфорецепторних подразнень, іноді подовжується до двох і більше місяців.

Початок гострого періоду захворювання відповідає фазі гематогенного занесення (первинної генералізації) і гемосудинно-рецепторних подразнень. Цей період характеризується різким, до 39—40 °С, підвищенням температури, пропасницею, ознобом, різко вираженою пітливістю, блідістю шкірних покривів, іноді — появою роzeольозних або геморагічних висипань. Для пропасниці характерна значна тривалість (кілька тижнів), повторне нападоподібне підвищення температури з ремісіями, а також неправильний тип добової температурної кривої зі значними коливаннями. Відзначається дифузійне збільшення лімфатичних вузлів до розмірів горошини. У період пропасниці спостерігаються порушення нервової системи, ейфорія, безсоння, у періоди ремісії — м'язова млявість,

апатія, пригнічений стан, порушення сну, тягнучі болі в кінцівках, адинамія.

Потім розвивається фаза поліосередкових локалізацій, за якою впливає фаза повторної багаторазової генералізації і реактивно-алергійних змін. При цьому спостерігаються різні симптоми враження нервової, опорно-рухової та інших систем організму. Опорно-рухова, або кістково-суглобна, система при бруцельозі вражається яскраво й особливо часто. Відмічаються поліартрити, бурсити, остеоартрити, спондилоартрити і т. д. Частота втягування в процес опорно-рухової системи перевищує 90 %.

Зміни в серцево-судинній системі більш виражені при хронічних формах інфекцій: розвивається дифузійне враження міокарда, підвищується проникність капілярів. У 80 % хворих гострим бруцельозом відмічають збільшення печінки і селезінки.

Зміни в нервовій системі при бруцельозі знаходять відображення в усіх фазах хвороби і при всіх її клінічних формах. Можуть бути втягнуті різні відділи периферичної (ураження сідничного, плечового нервів, поперекові радикулоневрити) і центральної нервової системи (головний біль, безсоння, подразливість, ейфоричність, депресія).

Лабораторна діагностика проводиться з використанням бактеріологічного і серологічного методів.

При *бактеріологічному* методі виділяють уринокультури, мієлокультури, але найчастіше — гемокультури. Для цього взяту безпосередньо від хворого венозну кров висівають у цукровий або печінковий бульйон. Бруцели ростуть дуже повільно, їх культури зазвичай виявляють через 1—30 діб.

При *серологічних* дослідженнях найширше використовують реакції аглютинації (Райта, Хеддльсона), пасивної гемаглютинації, реакцію зв'язування комплементу, реакцію Кумбса, імунофлуоресценції з використанням антиглобулінових сироваток. Позитивні результати реакції аглютинації, реакції пасивної гемаглютинації вказують на активність процесу, а при хронічних формах демонструють низькі титри. Реакції Кумбса та непрямой імунофлуоресценції, навпаки, свідчать про хронічні інфекційні процеси, які в'яло перебігають і мають велике діагностичне значення, особливо при інших негативних реакціях.

Широко використовують у лабораторній діагностиці *алергійну пробу* з бруцеліном (реакцію Бюрне), що дає позитивні результати при латентному перебігу хвороби й у щеплених людей.

Лікування. Для етіотропного лікування гострої форми бруцельозу використовують антибіотики широкого спектра дії: тетрациклін, рифампіцин, дуже рідко — стрептоміцин та левоміцетин.

Лікування хворих хронічним бруцельозом проводять комплексно. Антибактеріальні засоби використовують лише в разі рецидиву

і загострення, а у хворих із клінікою наслідків бруцельозу їх призначення практично недоцільне. Іноді проводять імунотерапію лікувальною (убитою) вакциною і бруцеліном, що, у силу високого алергізувального побічного ефекту, не завжди доцільно.

Профілактика бруцельозу складається з комплексу ветеринарних, господарських та санітарно-медичних заходів, спрямованих на нагляд за сільськогосподарськими тваринами, знезараження об'єктів зовнішнього середовища, продуктів, сировини тваринного походження, створення імунітету в людей загрозливого контингенту. Вакцинацію проводять живою бруцельозною вакциною. Необхідно відзначити, однак, що імунітет при бруцельозі відносний, і вакцинація не може цілком виключити випадки захворювання.

ЗБУДНИК ТУЛЯРЕМІЇ

Туляремія — природно-осередкова інфекційна хвороба, що характеризується лихоманкою, утворенням лімфаденітів, доброякісним перебігом.

Збудниками туляремії є бактерії виду *Francisella tularensis*, що займають неясне таксономічне положення.

Морфологія. Це дрібні, 0,3–0,5 мкм, грамнегативні кокобактерії із значним поліморфізмом. Вони нерухомі, не утворюють спор, мають невелику капсулу. За Романовським — Гімзою забарвлюються в бузковий колір.

Культуральні та ферментативні властивості. Збудники туляремії не ростуть в простих живильних середовищах, вимагають додавання цистину, яєчного жовтка, печінки, селезінки, мозку; оптимальний температурний режим при 36–37 °С, рН = 7,0...7,2.

За типом дихання належать до строгих аеробів. Здатність збуджувати вуглеводи і спирти виражена слабо; ферментують до кислоти глюкозу, мальтозу, левулезу, іноді — гліцерин.

Збудники туляремії утворюють сірководень, не продукують індол, редукують деякі анілінові барвники (тіонін, малахітовий зелений, метиленовий синій).

Фактори вірулентності. У туляремії бактерій встановлена наявність фібринолізину і фактора дифузії, природа якого повністю не з'ясована.

Хвороботворні властивості збудника пов'язані в основному з токсичними речовинами, що являють собою особливий ендотоксин.

Епідеміологія. Туляремія належить до природно-осередкових інфекцій. Збудники виявлені у 82 видах диких хребетних тварин, а також у собак, овець, домашніх парнокопитних, але основним природним джерелом є гризуни: миші-полівки, домові миші, зайці, водяні пацюки, ондатри.

Реєструються різні механізми зараження:

- контактний (із хворими тваринами, інфікованою їжею і водою) веде до розвитку бубонних форм різної локалізації;
- аліментарний (при вживанні в їжу заражених продуктів і води) призводить до формування кишкової або ангінозно-бубонної форми;
- аспіраційний (повітряно-пиловий, рідше — повітряно-краплинний) викликає легеневу, іноді кишкову форму;
- трансмісивний (через укуси і при роздавлюванні комах-переносників — кліщів, бліх, комарів, гедзів) призводить до розвитку виразково-бубонної форми.

Людина практично на 100 % сприйнятлива до цієї інфекції, причому збудник може проникати через мікротріщини шкіри, неушкоджені слизові оболонки шлунково-кишкового тракту і дихальні шляхи. Хвора людина незаразна для здорових.

Патогенез. При величезній кількості механізмів зараження і шляхів передачі туляремії вхідними воротами інфекції служать шкіра, слизові оболонки очей, рота, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, але первинні запальні зміни тут виникають рідко. Подальше поширення збудника відбувається з потоком лімфи.

Незалежно від форми в патогенезі туляремії виділяють кілька стадій:

- проникнення і первинна адаптація збудника;
- фаза лімфогенного занесення;
- фаза первинних регіонально-осередкових і загальних реакцій (первинні бубони);
- фаза бактеріємічних проривів, гематогенних метастазів і генералізації;
- фаза вторинної поліоосередковості (вторинні бубони);
- фаза реактивно-алергійних змін;
- фаза поворотного метаморфозу і видужання.

Слід відмітити, що перелічені стадії не обов'язкові в кожному конкретному випадку, важливе значення має імунобіологічний стан організму. Інфекційний процес може зупинитися на перших же етапах, що відіграє певну роль при проведенні раціональної терапії.

Патогенетично в основі утворення туляремійних бубонів лежать реактивні запальні зміни в лімфатичних вузлах унаслідок лімфогенного занесення бактерій, що затримуються там при фільтрації лімфи й у процесі фагоцитозу, розмножуються, частково гинуть, вивільняючи ендотоксин, що викликає аденіт. Туляремійний бубон — це 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 з боку серцево-судинної, нервової систем, обміну речовин та ін.

Клініка. Інкубаційний період складає від трьох до семи діб, іноді — до трьох тижнів. Розрізняють такі основні форми:

- бубонну, виразково-бубонну, очно-бубонну (при зараженні через шкіру і слизові оболонки очей);
- ангінозно-бубонну й абдомінальну, або кишкову (при зараженні через рот);
- легеневу (при зараженні через дихальні шляхи);
- генералізовану, або первинну септичну (при будь-якому способі зараження, особливо в ослаблених осіб).

Розрізняють випадки легкі, середньої тяжкості, тяжкі. При цьому до категорії легких належать атипові, стерті, афебрильні й абортивні випадки. За тривалістю перебігу туляремію поділяють на гострі і затяжні форми (до шести місяців і довше).

Туляремія будь-якої форми починається гостро, як правило, без продромального періоду. Проявляється багаторазовою застудою, високою температурою, головним і м'язовим болями, запамороченням, загальною розбитістю, у більш тяжких випадках — блюванням, кровотечею з носа, потьмаренням свідомості та маренням. Тривалість гарячки може коливатися від 5—7 до 30 і більше днів, але частіше обмежується двома-трьома.

Бубони бувають одиночні і численні. Їх кінець різний: розсмоктування, нагноєння, виразка з подальшим рубцюванням або склеротизація (стійке ущільнення внаслідок заміни тканини вузла сполучною тканиною). Розсмоктування бубонів відбувається повільно і хвилеподібно — поліпшення змінюється загостренням. Загальна тривалість бубонної форми може складати три-чотири і більше місяців.

Оскільки туляремія належить до інфекційно-алергійних захворювань, може спостерігатися вторинне висипання алергійного характеру, еритеми, папули, везикули, петихії різноманітної локалізації.

Лабораторна діагностика. При лабораторних дослідженнях використовують біологічний метод, серологічні реакції та шкірно-алергійну пробу.

Біологічний метод полягає у виділенні збудника з досліджуваного патологічного матеріалу (пунктат бубона, гнійні виділення слизової оболонки ока, уміст шкірної виразки, слиз із зіва, кров) і зараженні їм білих мишей або морських свинок з подальшою ідентифікацією мікроорганізмів туляремією аглютинуючою сироваткою.

Із серологічних реакцій найбільш широко використовують реакцію аглютинації. Вона вважається позитивною при титрі 1:100 і вище, аглютиніни виявляються з другого тижня захворювання.

Для ранньої серодіагностики застосовують більш чутливу РПГА. До прискорених методів орієнтованої серологічної діагностики належить кров'яно-краплинна реакція аглютинації. Можна використовувати мікросерореакцію. Вона стає позитивною з дев'ятого-десятого дня хвороби і полягає у випаданні пластівців при змішуванні краплі сироватки хворого з нерозведеним туляремійним діагностикумом.

Внутрішньошкірна алергійна проба на введення алергену (тулярину) належить до високоспецифічних і ранніх тестів, дає позитивну відповідь на 3—5 день хвороби.

Лікування. Ефективними антимікробними препаратами є антибіотики широкого спектра дії: тетрацикліни, стрептоміцин, левоміцетин, неоміцин, канаміцин, еритроміцин. При затяжних процесах можна поєднувати для використання убиту вакцину й антибіотики.

Профілактика туляремії — це контроль за природними осередками інфекції і вакцинації населення. Заглушення природних осередків включає, зокрема, знищення гризунів та переносників, зарювання, осушення території діючого осередку. Вакцинація проводиться живою вакциною, нашкірно, одноразово, при цьому імунітет зберігається до п'яти років. Нині планову вакцинопрофілактику населення і осіб, що виїжджають на сезонні роботи, проводять у межах території епізоотичного району.

ЗБУДНИК СИБІРКИ

Сибірка — гостра інфекційна хвороба, що характеризується пропасницею, ураженням значної частини зовнішніх покривів, лімфатичного апарату, інтоксикацією. Нерідко зустрічається в генералізованій формі.

Назву захворюванню дав штабс-лікар С. С. Андріївський, який, вивчаючи велику епідемію на Уралі в 1786—1788 роках, заразив себе і довів, що сибірка людини і тварин тотожна.

Збудник сибірки — *Bacillus anthracis*, описаний 1849 року А. Поллендером. Учення про сибірку створили Роберт Кох, Луї Пастер, Л. С. Ценковський. *B. anthracis* належить до родини *Bacillaceae*, роду *Bacillus*.

Морфологія та тинкторіальні властивості збудника. Збудник сибірки — це досить велика грампозитивна паличка довжиною 3—10 мкм. Кінці її підрублені і злегка увігнуті. У мазках палички розташовуються поодинокі або попарно ланцюжками. Добре забарвлюються аніліновими барвниками. В організмі людини та сприй-

нятливих до збудника тварин, а також в спеціальних живильних середовищах, які містять сироватку крові або бікарбонат, утворюють капсулу, що покриває як окремі особини, так і кілька мікробних клітин одночасно. У зовнішньому середовищі в аеробних умовах формують спори, що мають велику стійкість до фізичних та хімічних чинників.

Спори розташовуються в центральній частині бактеріальної клітини, мають овальну форму, їх діаметр не перевищує поперечника клітини.

Культуральні властивості. Збудник сибірки — факультативний анаероб. Температурний оптимум росту на агарі 35—37 °С, у бульйоні — 32—33 °С. Оптимум рН середовища 7,2—7,6.

B. anthracis може розвиватися в простих живильних середовищах, які містять амінокислоти. У МПА утворює великі матові колонії із затемненим центром і торочкуватою периферією. При рості в МПБ утворюється пластівчастий осад на дні, бульйон залишається прозорим.

Ферментативні властивості. Глюкозу, фруктозу, мальтозу, левулезу, декстрин, триголозу розщеплює з утворенням кислоти без газу. У середовищах з арабінозою, рамнозою, манозою, лактозою, рафінозою, інуліном, манітом, дульцитом, сорбітом, інозитом росте без утворення кислоти. Гідролізує крохмаль. Сірководень утворює не завжди, індол не утворює. При висіванні уколом у стовпчик м'ясо-пептонного желатину росте у вигляді перекинутої верхівкою вниз ялинки.

Антигенна структура. Бацили сибірки містять соматичний і капсульний антигени. Соматичний складається з полісахаридів, термостабільний (витримує кип'ятіння). Антитіла на цей антиген в організмі не утворюються. Він довгостроково зберігається в зовнішньому середовищі і трупному матеріалі. На його виявленні побудована реакція термопреципітації за Асколі.

Капсульний антиген *B. anthracis* на відміну від інших мікроорганізмів, в яких капсульний антиген складається з полісахаридів, є поліпептидом. Бацили сибірки, знаходячись в організмі людини і тварин, а також при культивуванні їх в спеціальних живильних середовищах, виробляють особливий антиген — протективний, що є компонентом сибіркового токсину і має виражені імуногенні властивості.

Фактори вірулентності. Вірулентність збудника сибірки обумовлена капсулою і екзотоксином. Капсула пригнічує захисну функцію фагоцитів макроорганізму, що сприяє безперервному розмноженню бацил, значному накопиченню капсульних форм у крові і тканинах.

Сибірковий токсин складається з трьох компонентів з різними біологічними властивостями: захисного (протективного) антигену,

позбавленого токсичності (він є імуногеном); набрякового чинника; летального фактора.

Без захисного антигену жоден з інших компонентів не є активним. Уведення тваринам комплексу всіх трьох компонентів сибіркового токсину виявляє токсичну дію.

Резистентність. Вегетативні форми *B. anthracis* відносно мало-стійкі: при 55 °С вони гинуть через 40 хв, при 60 °С — через 15 хв, при кип'ятінні — миттєво. Пряме сонячне світло також убиває їх миттєво. Різні дезінфікувальні речовини (5 %-вий розчин карболової кислоти, 1 %-вий розчин сулеми, 5 %-вий розчин хлорного вапна та ін.) убивають вегетативні форми упродовж кількох хвилин. У трупах, які не піддавалися розтину, сибіркові палички під дією гнильної мікрофлори і за відсутності кисню гинуть через 2—7 днів.

На відміну від вегетативних форм спори збудника сибірки надзвичайно стійкі — у ґрунті здатні зберігатися десятки років. Після 5-хвилинного кип'ятіння вони ще можуть вегетувати. При 100 °С під дією текучої пари спори гинуть через 12—15 хв, сухий жар при 140 °С убиває їх через 3 год, 1 %-вий розчин формаліну і 10 %-вий натрію гідроксиду — за 2 год.

Епідеміологія. Основними джерелами збудника сибірки для людини є хворі або здохлі від неї тварини, переважно сільськогосподарські. Вони заразні впродовж усього періоду хвороби. Хворі тварини виділяють збудника в навколишнє середовище з калом, сечею, слиною, кров'янистим екскретом легень. Небезпечні також шкури, вовна, кістки здохлих від сибірки тварин, готова продукція із сировини тваринного походження (кожушки, рукавички тощо). Додатковим джерелом інфекції є ґрунт, оскільки в ньому спори збудника сибірки не тільки зберігають життєздатність протягом тривалого часу, але, очевидно, за певних умов (температури, вологості, рН) можуть проростати і знову утворювати спори, підтримуючи існування ґрунтового осередку.

Шляхи зараження людини різноманітні. Передача збудника від тварини до людини найчастіше здійснюється контактним шляхом при безпосередньому зіткненні з хворою твариною, зараженою сировиною тваринного походження, з готовою продукцією, ґрунтом. Зараження може здійснюватися також аліментарним (м'ясо і м'ясні продукти), трансмісивним (гедзі, мухи-жигалки), повітряним шляхами. Захворювання часто носить професійний характер.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції є шкіра, слизова оболонка дихальних шляхів і рідше — слизова оболонка шлунково-кишкового тракту. Залежно від шляху проникнення збудника виникає та чи інша форма цього захворювання: шкірна, кишкова, легенева, септична.

В основі патогенезу сибірки лежить специфічна токсемія. Він являє собою двостадійний процес. Незалежно від вхідних воріт у першій стадії відбувається підхоплення спор сибіркових бацил макрофагами і занесення їх лімфатичними шляхами до найближчих лімфовузлів, де вони проростають, вегетують і розмножуються. При підшкірному зараженні частина спор затримується на місці укорінення і проростає, утворюючи капсульні палички. При аспіраційному зараженні спори в легенях не проростають, більшість їх із секреторними виділеннями заковтується або виділяється в зовнішнє середовище. Частина спор потрапляє в регіонарні лімфовузли, де проростає й інтенсивно розмножується. Ентеральне зараження тільки за умови механічного ушкодження епітелію шлунково-кишкового тракту супроводжується підхопленням спор макрофагами і перенесенням їх у лімфовузли кишечника.

Ураження лімфатичних вузлів призводить до порушення їхньої бар'єрної функції, унаслідок чого бацили разом з лімфою надходять у кров'яний потік, розвивається бактеріємія. Бацили продукують екзотоксин, таким чином друга, завершальна стадія патогенезу супроводжується прогресивно наростаючою токсемією, що характеризується підвищеною проникністю кровоносних судин, набряком легень, низькою концентрацією кисню в крові. Токсемія призводить до різких респіраторних і серцево-судинних розладів, шоку і смерті.

Клініка. Відповідно до сучасних уявлень про патогенез сибірки виділяють два клінічні варіанти цього захворювання: локалізований і генералізований.

До *локалізованої* сибірки належать шкірна і вісцеральна форми. Найбільш поширена форма хвороби людини — карбункульозний різновид шкірної форми. Інкубаційний період при цьому триває 2—14 днів. Хвороба починається з появи на шкірі щільної червоної сверблячої цятки, схожої на укуси комах. Протягом доби на місці цятки розвивається пухирець величиною з горошину, наповнений жовтою або темною рідиною. Після його прориву утворюється ранка з припухлими краями і чорним струпом на дні (див. вкл. V). У цей період спостерігається розвиток периферичного набряку і симптомів загальної інтоксикації. Краї ранки з моменту прориву пухирця починають припухати, утворюючи запалений валик. Дно ранки чорне. З її поверхні рясно відокремлюється серозно-геморагічна рідина, утворюючи дочірні «пухирці», що, розкриваючись, обумовлюють ексцентричний ріст виразки. Процес наростає протягом п'яти-шести днів, але вже через добу виразка має всі характерні риси сибіркового карбункула. Розміри його можуть варіювати від кількох міліметрів до 8—10 см у діаметрі. Характерними рисами сибіркового карбункула є відсутність бо-

льового синдрому в зоні некрозу, а також набряк у період росту. Розвиток карбункула супроводжується появою лімфаденіту. В міру видужання на місці карбункула формується струп, відторгнення якого закінчується до четвертого тижня захворювання.

Генералізована (септична) форма сибірки може бути наслідком попереднього локального процесу або ж виникати первинно. При септичній формі процес захоплює переважно лімфатичну систему й уражає легені, селезінку, кишечник, кістковий мозок. Починається захворювання завжди гостро, з гарячки, головного болю, слабкості, блювання. З'являються симптоми враження дихальної системи. Захворювання перебігає дуже тяжко. Токсикоз і наростаюча бактеріємія спричиняють інфекційно-токсичний шок, гіпоксію, набряк і набухання речовини головного мозку. Летальний кінець настає на третій день хвороби.

Імунітет. Перенесене захворювання залишає імунітет. Основна роль при цьому належить фагоцитарній реакції й антитілам до протективному антигену.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження обирають відповідно до форми захворювання: уміст карбункула, кров, мокротиння, блювотні маси, випорожнення. Основні методи дослідження — мікроскопічний та бактеріологічний.

Спочатку використовують *мікроскопічний* метод. Для виявлення капсули препарати забарвлюють за Грамом, а також за Ребінгером.

З метою виділення чистої культури збудника матеріал висівають в МПА і МПБ, ідентифікують за відсутністю лецитиназної і фосфатазної активності, здатності до капсулоутворення, ставлять пробу із сибірковим бактеріофагом і пеніциліном («перлинне намисто»). Цей тест ґрунтується на здатності *B. anthracis* у зростаючих культурах у середовищах, що містять 0,1—0,05—0,5 ОД пеніциліну, утворювати після 3—6 год інкубування характерні кулясті форми мікроорганізмів, що нагадують намисто з перлів.

Зараження лабораторних тварин (*біологічний* метод) проводять для виділення чистої культури й оцінки її вірулентності.

Для виявлення безклітинного сибіркового антигену в трупному матеріалі, шкіряній та хутряній сировині широко використовують реакцію термопреципітації за Асколі.

Діагностичне значення має також *шкірна алергійна проба* з антраксином. Внутрішньошкірне введення хворому цієї речовини призводить до розвитку на цьому місці гіперемії та інфільтрації.

Як експрес-метод для діагностики сибірки використовують *люмінесцентно-серологічний*.

Лікування. В основі лікування сибірки лежить етіотропна, патогенетична та симптоматична терапія. Етіотропна — передбачає застосування антибіотиків у поєднанні з протисибірковим імуно-

глобуліном. Найчастіше застосовують пеніцилін. При тяжкому перебігові хвороби доцільно комбінувати пеніцилін з цепоорином. Відмінний ефект дають препарати тетрациклінового ряду, стрептоміцин, левоміцетин, гентаміцин, а також антибіотики групи цефалоспоринів, аміноглікозидів, макролідів.

Патогенетична терапія спрямована на зняття токсикозу, нормалізацію гемодинаміки; з цією метою вводять сольові розчини, кровозамінники, плазму.

Профілактика. Профілактичні заходи передбачають правильну організацію ветеринарного нагляду, проведення профілактичної вакцинації свійських тварин, знезаражування трупів здохлих тварин, дезінфекцію.

Для профілактики сибірки людини застосовують вакцину СТІ. Вакцинацію людей проводять суворо за епідеміологічними показниками.

ЗБУДНИКИ КАМПІЛОБАКТЕРІОЗУ

Кампілобактеріоз — гостра кишкова зоонозна інфекція, що супроводжується гарячкою і симптомами враження травного тракту.

Нині значну увагу інфекціоністів привертає проблема гострих кишкових захворювань (ГКЗ), охарактеризованих як кампілобактеріоз. Це обумовлено інтенсивною циркуляцією його збудників у зовнішньому середовищі (вода, свійські та дикі тварини), високими показниками захворюваності населення і значними соціально-економічними збитками. Випадки кампілобактеріозу зареєстровані в США, Японії, Швеції, Великобританії, Австралії, країнах Африки і Латинської Америки. Зареєстровано великі водні і молочні спалахи цієї інфекції з утягуванням в епідемічний процес двох-трьох тисяч чоловік.

Збудники кампілобактеріозу — мікроорганізми роду *Campylobacter* із родини *Spirillaceae* (*campylos* — вигнутий). Для людини в етіології ГКЗ серед кампілобактерів провідна роль належить *C. jejuni*, *C. coli* та *C. fetus*.

Морфологія. Це тонкі, вигнуті, грамнегативні, неспортовірні вібріони у формі коми або S, довжиною 0,5—5,0 і товщиною 0,2—0,8 мкм; моно- або амфітрихи. Їхньою морфологічною особливістю є поліморфізм — здатність утворювати кокоподібні або овоїдні клітини.

Культуральні та ферментативні властивості. Особливості ферментативної активності кампілобактерій: нездатність зброджувати вуглеводи; використання енергії з амінокислот і проміжних продуктів циклу трикарбонових кислот; неможливість гідролізу желатину та сечовини; оксидазна і каталазна активність.

За типом дихання кампілобактерії належать до мікроаерофілів, температурний оптимум культивування складає 42 °С.

Фактори вірулентності. Ентеропатогенність пов'язана з інвазивною здатністю і продукцією ентеротоксинів, подібних до холерогенів. Ці збудники чутливі до налідиксової кислоти, на відміну від «жителів» слизової оболонки шлунка *S. pylori* (які відіграють етіологічну роль у виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки).

Епідеміологія. Джерелом інфекції є головним чином молоді сільськогосподарські тварини, менше — дикі і кімнатні. Провідна роль у передачі кампілобактерів людині належить бройлерним курчатам і телятам.

Механізм зараження — фекально-оральний. Факторами передачі можуть бути питна вода, забруднена стічними водами тваринницьких ферм, а також виділеннями диких тварин; інфіковані м'ясо-молочні продукти, овочі, фрукти. Кампілобактерії погано витримують аерацію та нагрівання, тому найбільшу небезпеку являють свіжа харчова сировина та контаміноване молоко.

Іноді джерелом інфекції виступають хворі люди і бактеріоносії. У вагітних жінок можлива трансплацентарна передача інфекції, що призводить до загибелі плоду. Інтенсивне виділення збудників з фекаліями зберігається протягом шести-семи тижнів. Носії виявляється в 1—15 % людей.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції є слизові оболонки травного тракту. Кампілобактерії попадають у травний тракт, викликаючи враження тонкого і товстого кишечника у вигляді абсцесів, виразок, крововиливів. Потім настає фаза бактеріємії з подальшим інфікуванням внутрішніх органів.

Клініка. Інкубаційний період при кампілобактеріозі триває від двох до семи діб. Може бути короткий, до 24 год, продромальний період: загальна слабкість, млявість, анорексія. Початок захворювання гострий, спостерігається підвищення температури до 38 °С і вище. Типова загальна інтоксикація, болі в м'язах та суглобах, головний біль, нудота і блювання. Діарейний синдром розвивається з перших годин захворювання: часті випорожнення, фекалії з домішкою крові та слизу, тенезми. Тривалість захворювання — від доби до трьох тижнів. У дітей та ослаблених дорослих може розвинути септична форма з важкими враженнями печінки і селезінки.

Частим ускладненням після перенесеної інфекції є реактивний артрит, що розвивається через тиждень-два після зникнення симптомів діареї; можливі також ускладнення у вигляді пневмонії, тромбофлебиту, ендокардиту, менінгіту.

Імунітет нестійкий. Після спонтанного видужання у 25 % реконвалесцентів через 7—12 днів можливий рецидив захворювання.

Лабораторна діагностика. Для лабораторної діагностики використовують *бактеріологічний* метод, особливістю якого є максимально швидкий посів матеріалу (фекалій) в багаті амінокислотами живильні середовища: кров'яний, залізо-еритритний агар. Ідентифікацію проводять за морфологічними і біохімічними особливостями збудників.

Для *серологічної* діагностики використовують реакцію аглютинації, непрямой гемаглютинації, реакцію мікроаглютинації.

Лікування. Видужання звичайно настає без застосування антибактеріальної терапії; для лікування середньотяжких і тяжких форм використовують антибіотики: еритроміцин, тетрацикліни, левоміцетин.

Профілактика. Препаратів для специфічної профілактики немає. Заходами загальної профілактики є дотримання санітарно-гігієнічних норм зберігання і кулінарної обробки продуктів харчування.

ЗБУДНИКИ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ

МІКОБАКТЕРІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Туберкульоз (горбковиця, сухоти) — різноманітне у своїх проявах інфекційне захворювання, у патоморфологічній основі якого лежить утворення специфічних горбків з їхньою подальшою казеозною еволюцією.

У 80—90 % випадків туберкульоз уражає органи дихання (гортань, бронхи, легені, плевра), але зустрічається туберкульоз мозку, кишечнику, сечостатевої системи (нирок, сечового міхура, яєчників), надниркових залоз, кісток, шкіри, суглобів, тобто практично всіх органів і тканин.

Туберкульоз відомий із глибокої давнини, а те, що він заразний, припускав ще 1546 року італійський лікар Джіроламо Фракасторо. Однак тільки на початку XIX століття французький учений Рене Лаеннек докладно описав основні клінічні та патоморфологічні характеристики туберкульозу.

Збудник його відкритий 1882 року Робертом Кохом. Таксономічно він належить до родини *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium*, порядку *Actinomycetales*. Таке пограничне положення в систематиці характеризує збудників туберкульозу як перехідну морфологічну форму між прокаріотами й еукаріотами. Патогенними для людини є два види — *M. tuberculosis* (людський вид) і *M. bovis* (бичачий вид).

Морфологія. Типові за формою туберкульозні бактерії мають вигляд тонких витончених паличок, прямих або трохи вигнутих, нерідко зі стовщеннями на кінцях, і містять одне або кілька кисло-

тостійких зерен (зерна Муха). Для мікобактерій характерний виражений поліморфізм. Залежно від впливу чинників зовнішнього середовища, наявності та вираження властивості вірулентності вони можуть мати не тільки типову, але і ниткоподібну, гілкувату, кокоподібну, фільтрувальну форми або L-форму. Вірулентні штами, розмножуючись, утворюють коси або сплетіння, в яких мікробні клітини зчеплені між собою особливою кислотостійкою ліпідною речовиною — корд-фактором (див. вкл. IV).

Ультраструктуру туберкульозних бактерій характеризує тришарова клітинна стінка із зовнішньою тонкою мікрокапсулою, наявність у цитоплазмі зерен Муха, значної кількості гранул, мікрогранул і вакуоль.

Хімічний склад. Мікобактерії туберкульозу мають у своєму складі від 10 до 40,8 % ліпідів, фракційно підрозділяють на ацетонорозчинні, фосфатиди, воски та міцно зв'язані ліпіди.

Структурну основу туберкулоліпідів визначають міколові кислоти — багатоланкові жирні кислоти, сконцентровані переважно в клітинній стінці мікобактерій у комплексі «міколова кислота — арабіногалактан — мукопептид». У патогенних та непатогенних мікобактерій міколові кислоти мають різну довжину вуглецевого ланцюга. У непатогенних це переважно C_{40} — C_{60} , у патогенних — C_{90} .

Ацетонорозчинна фракція в основному представлена тергліцеридами, що містять тверді насичені жирні кислоти (пальмітинову, стеаринову, гексаказанову), рідкі ненасичені жирні кислоти (олеїнову, лінолеву, ліноленову, кротонову, ізокротонову) і розгалужені жирні кислоти (туберкулостеаринову, фтіонову).

Тригліцериди ацетонорозчинної фракції можуть відігравати роль проміжних метаболітів, не резервованих бактеріальною клітиною, але одночасно мати широкий спектр біологічних властивостей. Вони здатні викликати в шкірі здорових тварин розвиток специфічних гранулем, що складаються з моноцитів і епітеліоїдних клітин; у сенсibiliзованих повторним уведенням — утворення туберкульозних горбків; послабляти протитуберкульозну резистентність і за рахунок фтіонової кислоти активно гальмувати міграцію лейкоцитів.

Туберкулофосфатиди — складні ефіри гліцерину. Підшкірне уведення фосфатидів морським свинкам супроводжується місцевою реакцією у вигляді формування епітеліоїдноклітинних горбків, що піддаються центральному казеозу; внутрішньовенне — генералізованим ураженням бронхопальмональних лімфатичних вузлів, легень і печінки; внутрішньолегене — утворенням каверн.

Туберкуловоски підрозділяються на воски А, В, С і D. До складу воску А входять естерифіковані фтіоцерол, гліцерин та вільні міколові кислоти. Він не токсичний для здорового, інфікованого і сенсibiliзованого організму.

Віск В (м'який) складається із суміші восків і гліцерину, у вигляді домішки містить невелику кількість міколових кислот, за біологічними властивостями наближається до воску А, але, на відміну від нього, здатний підвищувати чутливість організму до туберкульозної інфекції.

Віск С, структурно представлений фтіоцеролдимікоцерозатом, корд-фактором і гліцеридами, визначає кислотостійкість, вірулентність і токсичність мікобактерій туберкульозу. Корд-фактор — основний токсичний компонент туберкульозних бактерій. Його кількісний вміст корелює з вірулентністю, а також зі швидкістю розмноження збудників у макрофагах, що перетворюються в епітеліодні клітини. Одночасно корд-фактор має і позитивні імунобіологічні властивості і при введенні в чуттєвий організм здатний забезпечити ефект, що наближається до вакцини БЦЖ.

Віск D на 50—70 % складається з міколових кислот, містить складні пептидоглікани, здатний викликати в організмі множинні міліарні гранулеми, каверни й одночасно активізує протитуберкульозні імунні механізми.

Отже, туберкулоліпиди як основний компонент хімічної структури визначають морфологічні, тинкторіальні, біохімічні, біологічні та патогенні властивості мікобактерій туберкульозу, їхню резистентність.

Будучи грампозитивними, туберкульозні бактерії погано забарвлюються за методом Грама, у зв'язку з чим застосовується спеціальний метод Ціля — Нільсена. Крім того, вони відрізняються значною кислото- і спиртостійкістю, стійкі до дії фагоцитів.

Білки і нуклеїнові кислоти. Складаючи до 56 % сухої мікробної маси, мікобактеріальні білки підрозділяються на трипсиночутливі, що викликають у сенсibilізованих тварин шкірно-алергійні реакції, і пепсиночутливі — біологічно не активні. Мікобактеріальні білки містять дві основні фракції: туберкулопротеїдну маткову субстанцію, що складається з білків А, В, С, D, і фракцію полісахаридів.

Одним з найбільш вивчених видів мікобактеріальних білків є туберкулін — екстрацелюлярний продукт метаболізму мікобактерій, широко використовуваний у діагностиці туберкульозної інфекції. Він характеризує залежно від інтенсивності і віражу шкірних реакцій стан інфекційної і поствакцинальної алергії. Нешкідливий для здорового організму туберкулін при багаторазових введеннях або при введенні у великих дозах здатний чинити нейротоксичну дію, викликати анафілактичний шок у сенсibilізованому організмі, активувати або пригнічувати залежно від дози функцію фагоцитів, бути мітогеном для інтактних В-лімфоцитів, імуноспецифічно впливати на сенсibilізовані Т-лімфоцити.

Тип хімічної будови мікобактеріальної ДНК відрізняє перевага основ гуаніну та цитозину при зменшеному вмісті аденіну і тиміну. ДНК міститься як у вільному, так і в зв'язаному з протеїнами, ліпідами та полісахаридами стані. Залежно від видової приналежності й індивідуальних особливостей туберкульозних бактерій кількість ДНК у їхньому складі варіює від 1 до 5 %, а РНК — від 5 до 20 % сухого залишку.

Туберкулополісахариди. Складаючи до 15 % сухого органічного залишку, полісахариди в основному представлені мукополісахаридами, а також містять гексозамін, арабінозу, манозу, інозит, галактозу, рибозу, пентозу. Крім хімічно відокремленого положення в складі мікробної клітини, полісахариди утворюють комплекси з білками, нуклеїновими кислотами, фосфатидами і восками.

Питання про роль полісахаридів як імуногенно активної складової структури збудника туберкульозу остаточно не з'ясоване. З одного боку, припускається, що вони мають виражену імуногенність і здатні давати протективний ефект, з іншого боку — вони тільки класичні алергени.

Культуральні властивості. Туберкульозні бактерії, що за типом дихання належать до облігатних аеробів, мають оптимум росту при 37,5 °С і рН середовища 6,0—8,0.

Особливості ліпідного складу туберкульозних бактерій визначають їхню характерну культуральну потребу — здатність рости на живильних середовищах у присутності гліцерину.

Елективні живильні середовища для туберкульозних бактерій — гліцериновий агар, гліцеринова картопля, м'ясо-пептонно-гліцериновий бульйон, гліцеринно-ячні середовища Петроньяні, Дерсе, Петрова, Левенштейна — Йенсена, Виноградова, а також середовище Сотона.

У штучних живильних туберкульозних середовищах бактерії ростуть повільно. У рідких живильних середовищах ріст виявляється за 10—14 діб у вигляді тонкої, ніжної, блакитнуватої плівки, що потім товщає, набуває брудно-сірого або брудно-жовтого кольору, зморщується, намокає й осідає на дно. У згущених живильних середовищах ріст відбувається в R-формі, колонії на вигляд шорсткуваті, зі стовщеною, зморшкуватою поверхнею і тонкими нерівними краями.

Ферментативні властивості. У мікобактерій туберкульозу виявлені протеолітичні ферменти, що розщеплюють білок (у лужному та кислому середовищах), ліпази, фосфатази, каталази, дегідрогенази, а також ферменти, що розщеплюють алкоголь і гліцерин.

Фактори патогенності. Справжні екзо- і ендотоксини туберкульозні бактерії не мають. Токсична дія на організм обумовлюється компонентами структури і продуктами метаболізму мікробної

клітини. Це насамперед корд-фактор, що складається з міколової кислоти та спирту фтіоцероля; фосфатиди; фтіонова, туберкуло-стеаринова та туберкулопальмітинова кислоти; воски С і D; білки, що мають каталазну активність; один із групоспецифічних полісахаридів, а також туберкулін.

Є відомості про токсичність речовини мікобактеріальної природи, що складається з альбумінів і нуклеопротейдів.

Антигенна структура. Патогенні для людини туберкульозні бактерії (людський і бичачий види) мають однотипну антигенну структуру. Саме тому для специфічної профілактики туберкульозу в людини використовується з безсумнівною ефективністю вакцина БЦЖ, отримана Альбером Кальметтом і Камілем Гереном з високовірулентного штаму *Valle*, що належить до туберкульозних бактерій бичачого виду.

Джерело зараження. Завдяки особливому хімічному складу (до 41 % ліпідів) туберкульозні бактерії характеризуються високою стійкістю в об'єктах зовнішнього середовища, при дії алкоголю, кислот. Так, наприклад, у шлунковому соку вони зберігають життєздатність протягом 6 год, у проточній воді — більше року, у дистильованій воді — до 1 міс, у ґрунті, воді, гної — 6 міс, у висушеному мокротинні, на сторінках книг — 2—3 міс.

Одночасно туберкульозні бактерії чутливі до дії прямого сонячного світла, швидко знешкоджуються при 100—120 °С.

Джерелом зараження є головним чином людина, велика та дрібна рогата худоба. Основний шлях передачі (90—95 %) — повітряно-краплинний і повітряно-пиловий. Менш значимі харчовий (в основному з молочними і м'ясними продуктами), а також контактно-побутовий і внутрішньоутробний. Існують також дані про здатність збудника проникати через шкіру, кон'юнктиву ока, мигдалини.

Доля збудника в організмі визначається, з одного боку, якістю та кількістю мікобактерій туберкульозу, масивністю інфекції, а з іншого боку — станом макроорганізму, його імунологічною достатністю, реактивністю.

Природна резистентність людини до туберкульозу добре виражена. Вона може бути знижена низкою чинників як ендогенного, так і екзогенного характеру.

Патогенез. Потрапляючи в організм, мікобактерії туберкульозу поширюються гематогенним, лімфогенним, бронхогенним чи іншим шляхом, після чого фіксуються в органах і тканинах. У зв'язку з розмноженням збудника в зоні фіксації виникають специфічні інфільтрати, що складаються з епітеліоїдних і гігантських клітин, а потім формується специфічний горбок, що складається з фагоцитуючих елементів.

У своєму розвитку туберкульозні горбки можуть піддаватися сироподібному розпаду; у результаті розплавлення такого осередку утворюються порожнини (каверни).

Клініка. Розрізняють первинний і вторинний туберкульоз. *Первинний*, як правило, виникає в дитячому чи підлітковому віці, характеризується гострим плином, вираженими лімфоаденопатіями, тенденцією до зворотного розвитку. *Вторинний* туберкульоз у дорослих розглядають як реінфекцію, для нього характерне враження верхівок легень, невиразна лімфоаденопатія, хронічний затяжний перебіг.

Первинний туберкульозний комплекс найчастіше локалізується в легенях (80—90 %), рідше — у кишечнику (при аліментарному зараженні) і дуже рідко — в інших органах.

Первинний комплекс складається з трьох компонентів: легеневого афекту, лімфангоїту (периваскуліту) і залозистого компонента (лімфаденіту).

Клінічні прояви первинного комплексу дуже різноманітні. Він може перебігати безсимптомно і тільки виявлення петрифікованих осередків у легенях свідчить про те, що захворювання було. Іноді воно виявляється з нерізкими показниками інтоксикації: субфебрильна температура у вечірній час, пітливість, слабкість, невеликий кашель. Первинний туберкульозний комплекс закінчується, як правило, розсмоктуванням запальних змін з кальцинацією їхнього центру (осередок Гона). Повне розсмоктування всіх компонентів спостерігається рідко. Іноді можлива несприятлива еволюція первинного комплексу з розпадом у первинному осередку і подальшим бронхогенним обсіменінням. Лікування тривале.

Туберкульозний бронхоаденіт (туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів) може розвиватися із залозистого компонента первинного комплексу або бути вторинним туберкульозом. Перебігає хвороба довгостроково, з періодичними загостреннями й здебільшого закінчується сприятливо. Однак може ускладнюватися плевритом.

Одна з клінічних форм бронхоаденіту — туберкульозна інтоксикація, ознаками якої є: відставання дитини в рості і масі, слабкий розвиток підшкірної клітковини, мускулів і кісток; загальний зовнішній лімфаденіт, підвищена стомлюваність і збудливість, поганий апетит, тривалий субфебрилітет, позитивні туберкулінові реакції.

Міліарний туберкульоз — гематогенний туберкульоз, який гостро перебігає, патоморфологічною основою його є дрібні просоподібні горбки в легенях та інших органах. Гострий міліарний туберкульоз — украй важке захворювання. За його клінічним синдромом виділяють три основні форми: тифоїдну, при якій на першо-

му плані розлади ЦНС; легенеvu, головними ознаками якої тривкий сухий кашель, різка задишка, ціаноз; менінгіальну з вираженим синдромом менінгіту.

Міліарна форма туберкульозу часто перебігає на фоні анергії, тому при ній туберкулінові реакції нерідко бувають негативними.

Гематогенно-дисемінований туберкульоз має значне поширення як серед хворих, виявлених знову, так і серед тих, хто стоїть на диспансерному обліку. Для нього характерне симетричне обсіменіння легень з утворенням зливних туберкульозних осередків, а потім тонкостінних каверн. Захворювання може перебігати під маскою малярії, тифу, грипу або починатися з плевриту. При хронічному перебігові явища інтоксикації не виражені.

Осередковий туберкульоз легень виявляється у двох формах: м'якоосередковий (свіжий осередковий процес) і фіброзно-осередковий (хронічний осередковий процес). М'якоосередковий туберкульоз легень характеризується швидкою стомлюваністю, зниженням працездатності, легкою пітливістю, зниженням апетиту, поганим сном, дратівливістю, субфебрилітетом. Фібринозноосередковий туберкульоз — найчастіше результат раніше перенесеного первинного туберкульозу, характеризується сприятливим хронічним перебігом.

Інфільтративний туберкульоз легень — другий за поширеністю (25—30 % хворих). Ця форма найбільш динамічна, при ній можливе повне видужання, але при несприятливій еволюції інфільтративний туберкульоз може стати ступенем до хронічного фіброзно-кавернозного туберкульозу. При інфільтративному туберкульозі можуть спостерігатися болі в ділянці лопаток або в інших відділах грудної клітки, кашель, виділення мокротиння, кровохаркання.

Хронічний фіброзно-кавернозний туберкульоз в епідеміологічному відношенні найбільш небезпечна форма, оскільки хворі виділяють з мокротинням велику кількість мікобактерій. Для нього характерне сполучення фіброзних змін у легеневій тканині і стовщення плеври, наявність товстостінних каверн та поліморфних осередків бронхогенного обсіменіння. Ця форма туберкульозу перебігає довгостроково. Поява в хворого каверни свідчить про перехід у найбільш несприятливу форму. Каверни є джерелом великої кількості мікобактерій туберкульозу, бронхогенного поширення процесу; можуть бути джерелом інфекції гортані та кишечника, причиною сильних легеневих кровотеч, спонтанного пневмотораксу, амілоїдного переродження внутрішніх органів.

Циротичний туберкульоз легень відрізняється повним заміщенням легеневої тканини рубцевою. Хворі з цирозом легень страждають переважно від легенево-серцевої недостатності

та неспецифічного запального процесу внаслідок розвитку бронхоектазів.

Туберкульозні плеврити підрозділяють на фіброзні, ексудативні і гнійні. Залежно від форми вони перебігають з різним ступенем злоякісності та різним результатом.

Імунітет при туберкульозі нестерильний, алергійний, забезпечується клітинною системою імунітету, для свого прояву вимагає наявності в організмі життєздатних мікобактерій. Протитуберкульозний імунітет завжди виявляється через алергійні реакції, які відбивають рівень відповідних захисних реакцій клітинного імунітету на збудника.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження служать мокротиння, гній, спинномозкова або плевральна рідина, сеча, випорожнення, виділення, пунктати лімфатичних вузлів тощо.

Нативний матеріал після збагачення (наприклад, методом флоатції) досліджують бактеріоскопічно забарвленням мазків за Цілем — Нільсеном або люмінісцентно з використанням ауроміну. Дослідження нативного матеріалу не завжди дає позитивний результат.

Бактеріологічний метод. Досліджуваний матеріал після попередньої обробки 5 %-вою сульфатною кислотою або 10 %-вим етиловим спиртом упродовж 15—20 хв висівають у стандартне середовище Левенштейна — Йенсена для виділення чистої культури. Застосовується також метод мікрокультур Прайса, що дозволяє виростити мікобактерії упродовж 3—10 днів.

Біологічний метод. Як високочутливу модель використовують морських свинок, яким вводять нативний матеріал або виділену чисту культуру підшкірно, внутрішньоочеревинно або в головний мозок. Останній метод дослідження дає найбільш швидкий розвиток туберкульозної інфекції (через 10—12 днів). Тварини гинуть від генералізованого туберкульозу з ураженням периферичних лімфатичних вузлів, легень, печінки, селезінки, нирок.

Серологічні методи. Реакція зв'язування комплекменту, реакція непрямой гемаглютинації з еритроцитами барана, навантаженими полісахаридом або туберкуліном, призначена для виявлення специфічних антитіл у сироватці хворих туберкульозом.

Шкірна туберкулінова (алергійна) проба Манту — найбільш поширена, високочутлива, об'єктивна діагностична реакція. При внутрішньошкірному введенні туберкуліну виявляється розвитком папули через 24, 48, 72, 96 год і дає можливість оцінити наявність або відсутність інфікованості, стан поствакцинального імунітету й ознаки захворювання туберкульозом. Відсутність папули — показник неінфікованості і необхідності проведення вакцинації; папула розміром 5—7 мм — слабопозитивний результат, що свідчить про наявність достатнього протитуберкульозного імунітету;

8—12 мм — позитивний результат і 13—20 мм — різко позитивний результат, що вимагає диференціації інфікованості і розвитку туберкульозного процесу. Останнє досягається урахуванням віражу туберкулінових реакцій дво- або багаторазовою постановкою 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.

Фаготипування мікобактерій дає можливість диференціювати екзогенний і ендогенний характер зараження.

Лікування. Специфічна антибактеріальна терапія досягається застосуванням протитуберкульозних препаратів I і II ряду. Протитуберкульозні препарати I ряду (тубазид, фтивазид, ізоніазид, дигідрострептоміцин, ПАСК та ін.) мають високий рівень протитуберкульозної дії, але до них збудник швидко здобуває стійкість. Препарати II ряду (етіонамід, цикloserин, канаміцин, рифампіцин, віоміцин та ін.) менш активні, однак здатні на бактеріостатичну дію на мікобактерії туберкульозу, стійкі до протитуберкульозних препаратів I ряду, тому основу раціональної хіміотерапії туберкульозу складає комбіноване застосування протитуберкульозних препаратів I і II ряду.

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; подальший розвиток протитуберкульозних закладів (диспансерів, лікарень, санаторіїв, санаторних шкіл-інтернатів та ін.); проведення заходів щодо боротьби з туберкульозом великої рогатої худоби, свиней, птахів, стосовно недопущення інфікування людини тощо.

Особливе місце в епідеміологічному контролі поширення туберкульозу належить профілактичній вакцинації, здійснюваній за допомогою живої ослабленої (атенуйованої) вакцини БЦЖ. Ця вакцина — видатний результат тринадцятилітніх досліджень Альбера Кальметта і Каміля Герена, що одержали в результаті 239 послідовних пасажів вірулентного штаму *Valle* цей вакцинний штам. Вакцина БЦЖ має визначальну імунобіологічну властивість «залишкової вірулентності», тобто здатність приживатися в організмі, викликати локальні, специфічні для туберкульозу патоморфоло-

гічні зміни у вигляді формування туберкульозних горбків з безказеозним розвитком, алергізувати організм і надавати йому специфічну несприйнятливість до туберкульозу. У колишньому СРСР протитуберкульозну вакцинацію почали проводити з 1929 року, коли в Харківському НДІ вакцин і сироваток було підтверджено безпеку та ефективність вакцини БЦЖ.

З введенням обов'язкових, планових щеплень туберкульоз став епідеміологічно контрольованим захворюванням. Календар щеплень побудований з розрахунку на те, що життєздатність вакцинного штаму зберігається в організмі п'ять років і складається з вакцинації та ревакцинацій, що проводяться внутрішньошкірно дозою 0,05 мг. В Україні вакцинацію проводять на третій день після народження, а ревакцинацію — у 5—7 (перша), 10—12 (друга), 15—17 (третя), 25—27 (четверта) років.

КОРИНЕБАКТЕРІЇ ДИФТЕРІЇ

Дифтерія — гостра інфекційна хвороба, викликана токсігенними коринебактеріями дифтерії. Передається повітряно-краплинним шляхом, характеризується місцевим фіброзним запаленням переважно слизових оболонок рота і носоглотки, явищами загальної інтоксикації та враженням серцево-судинної, нервової і видільної систем. Шкідлива дія на органи і тканини обумовлена токсином, який виділяє збудник у місці його локалізації.

Збудник дифтерії належить до виду *Corynebacterium diphtheriae* роду *Corynebacterium*, родини *Actinomycetaceae*.

Морфологія. Визначальною рисою *C. diphtheriae* є поліморфізм, що виявляється в різноманітності форм клітин. У культурі одного й того ж штаму поряд з типовими довгими вигнутими паличками можна знайти короткі, товсті, зі здуттями на кінцях, що нагадують булаву. Розміри варіюються від 1 до 6 мкм за довжиною і від 0,3 до 0,8 мкм у діаметрі. Для дифтерійних бактерій характерно нерівномірне забарвлення клітин завдяки наявності в них зерен волютину, що сприймають будь-який аніліновий барвник інтенсивніше, ніж протоплазма, унаслідок чого при забарвленні за Леффлером або Нейссером виявляються у вигляді гранул відповідно темно-синього чи синьо-чорного кольору. Ці гранули розташовуються найчастіше в булавоподібних стовщеннях на обох кінцях коринебактерій.

Збудники дифтерії в мазках часто розташовуються попарно, під гострим кутом один до іншого, що пояснюється своєрідним типом ділення клітин шляхом зламу («тріскотливий тип» ділення), на відміну від непатогенних коринебактерій, для яких характерне рівнобіжне розташування в мазку.

Не утворюють спор, капсул, джгутиків.

Культуральні властивості. Збудник дифтерії — аероб або факультативний анаероб з оптимумом температури росту 37 °С; гетеротроф, тобто належить до групи бактерій, що потребують для свого росту органічні речовини. Використовувані для вирощування середовища повинні містити як джерело вуглецю й 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. На підставі цього і було створено класичне середовище Леффлера, а потім середовища Клауберга і Гиндаля.

За культуральними і біологічними властивостями коринебактерії дифтерії підрозділяються на три біовари: *gravis*, *mitis*, *intermedius*, що відрізняються низкою ознак. Найбільш чітко диференціацію типів можна провести за формою колоній при вирощуванні культури на кров'яному агарі з додаванням телуриту.

Колонії типу *gravis* за 48—72 год досягають у діаметрі 1—2 мм, мають хвилясті краї, радіальну поперекреслюваність і плоский центр (R-форма) чорного або сірого кольору. При рості у бульйоні культури типу *gravis* утворюють на поверхні крихку плівку. У середовищах Гісса з додаванням сироватки вони розщеплюють полісахариди — крохмаль, декстрин, глікоген з утворенням кислоти. Токсигенні штами коринебактерій дифтерії належать до цього біовару.

Культури типу *mitis* у кров'яному агарі з телуритом виростають у великі, злегка опуклі, з рівним краєм, чорні матові колонії (S-форма). При рості в бульйоні дають рівномірну каламуть і осад. Крохмаль, декстрин та глікоген не розщеплюють. Культури цього типу порівняно з коринебактеріями біовару *gravis*, як правило, менш токсигенні та інвазійні.

Коринебактерії біовару *intermedius* займають проміжне положення. Колонії, вирощені в телуритовому агарі, дрібні (R,S-форма), чорного кольору, не ферментують крохмаль та глікоген, у бульйоні ростуть з появою каламуті і зернистого осаду.

Антигенна структура. Коринебактерії дифтерії характеризуються складною антигенною структурою і різноманітністю серологічних властивостей. У реакції аглютинації виявляються білкові термолабільні К-антигени токсинспецифічної природи, локалізовані в поверхневому шарі клітинної стінки. О-антиген — типоспецифічний.

Серед коринебактерій дифтерії є 19 фаготипів, за допомогою яких виявляють джерела інфекції; враховуються вони і при ідентифікації виділених культур.

Серологічні властивості найкраще вивчені в штамів варіанта *gravis*. Його токсигенні штами розділені на 5—9 сероварів. Розподіл останніх на різних територіях не є однаковим, на одній і тій же

території може циркулювати кілька сероварів, але серед них переважає який-небудь один.

Фактори патогенності. Дифтерійні коринебактерії продукують у бульйонних культурах сильні екзотоксини (гістотоксин, дермонекротоксин, гемолізін). Токсिनогенез коринебактерій дифтерії детермінується геном, що міститься в профазі, отже, основний засіб агресії — токсинування не пов'язаний з хромосомою бактерій. Особливість токсинування дифтерійної палички визначається наявністю її в ДНК специфічного профага, що містить структурний ген токсичності, позначений як TOX^+ . Таким чином, не інфікована специфічним фагом дифтерійна паличка не здатна до токсинування. При її інфікуванні профагом відбувається приєднання TOX^+ до ДНК мікробної клітини. У зв'язку з тим, що дифтерійна паличка здатна контролювати профаг, ефект лізогенії реалізується лише при фізіологічному старінні або інгібіції основних процесів життєдіяльності мікробної клітини, коли профаг виходить з-під контролю і забезпечує виражену фагову репродукцію.

В основі токсичної дії дифтерійного токсину лежить здатність пригнічувати біосинтез клітинного білка, що розглядається як основна причина загибелі клітин і смерті організму від дифтерійної інфекції. Дифтерійний токсин належить до сильнодіючих бактеріальних токсинів і поступається лише ботулінічному та правцево-му. Молекула токсину складається з двох фрагментів, один з яких термостабільний і має ферментативну активність, другий — термолабільний і виконує протективну функцію. Після додавання до токсину 0,3—0,4 %-вого розчину формаліну і подальшого витримання при 38 °С упродовж трьох-чотирьох тижнів відбувається перетворення його в анатоксин, використовуваний для приготування профілактичного препарату.

У процесі життєдіяльності дифтерійні бактерії продукують, крім токсину, нейрамінідазу, гіалуронідазу, некротизуючий і дифузійний фактори.

Резистентність. Дифтерійні бактерії мають значну стійкість до впливу чинників навколишнього середовища. У дифтерійній плівці, крапельках середовища, що прилипли до стінки склянки, на ручках дверей, дитячих іграшках вони можуть зберігатися до 15 днів, у воді і молоці — до 20. Виживаність на предметах навколишнього середовища в осінньо-весняний період досягає 5,5 місяця і не супроводжується втратою або ослабленням їхніх патогенних властивостей. До числа несприятливих чинників належать прямі сонячні промені, висока температура, хімічні агенти. При кип'ятінні й в алкоголі дифтерійні бактерії гинуть протягом 1 хв, у 10 %-вому розчині водню пероксиду — через три.

Епідеміологія. Джерелом дифтерії є людина, в якій хвороба виявляється в різних клінічних формах — від тяжких токсичних до стертих форм і здорового бактеріоносійства.

Епідеміологічне значення і роль джерела інфекції в реалізації механізму зараження визначаються головним чином інтенсивністю передачі інфекційної основи (збудника). Природно, чим більше обсіменіння слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, тим імовірніше можливість викиду збудника в масових дозах у навколишнє середовище при розмові, кашлі, чиханні. Найбільш небезпечні в цьому відношенні хворі на дифтерію і бактеріоносії. Густота заселення слизових оболонок коринебактеріями дифтерії різко зростає в 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.

Патогенез. Найбільшу захворюваність дифтерією відзначають восени, що пояснюється збільшенням скупченості населення в цю пору року і зниженням опірності організму під впливом охолодження.

Сприйнятливість до дифтерійної інфекції, розвиток хвороби обумовлені низкою чинників, основними з яких слід вважати імунологічний стан організму, вік, резистентність тканин у місці проникнення збудника, стан нервової системи та загальної реактивності.

Реакція організму на проникнення бактерій буває місцевою і загальною, ступінь та характер її залежать в основному від захисних сил організму. Місцева реакція виявляється в точці проникнення мікроба. Перш ніж починає діяти токсин, збудник має пройти стадію приживлення і розмноження на слизовій оболонці рото- і носоглотки або шкірі. Потрапивши на благодатний ґрунт, збудник розмножується, виробляє екзотоксин, що фіксується на клітинних мембранах, а потім проникає в гліб тканин і діє на нервові закінчення, закладені в стінках судин, що призводить до застійної гіперимії 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. Продукований екзотоксин викликає некроз і запалення слизових оболонок і шкіри. Усмоктуючись, 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 та периферичній нервовій системі.

Клініка. Інкубаційний період при дифтерії триває 2—10 днів, захворювання розвивається гостро. За локалізацією процесу найчастіше спостерігається дифтерія зів, дихальних шляхів (дифтерійний круп), носа. Порівняно рідко зустрічається дифтерія очей,

вух, статевих органів, шкіри. На дифтерію зіва припадає більше 90 % усіх захворювань, друге місце належить дифтерії носа.

Захворювання починається підвищенням температури із симптомами загального нездужання. Відразу ж з'являється кашель — спочатку сухий, грубий «гавкаючий», він потім утрачає звучність, стає хрипким. На гортані з'являються дифтерійні плівки, вона набрякає, звужується.

Потім розвивається стенотична стадія: шум дихання свистячого характеру нагадує звук пилки в сирому дереві; він настільки сильний, що чути в сусідній кімнаті. Дихання супроводжується втягуванням поступливих місць грудної клітки, напруженням допоміжної дихальної мускулатури.

Третя стадія — асфіксична — триває від кількох хвилин до десятків годин і характеризується такими симптомами, як виражене занепокоєння, зміна кольору шкіри. Вона покривається потом, губи, усе обличчя, кінцівки синіють. З'являється парадоксальний пульс, виникають судоми, настає смерть.

Імунітет при дифтерії носить антитоксичний та антибактеріальний характер, при цьому антитоксичний імунітет відіграє визначальну роль у протиінфекційному захисті.

Лабораторна діагностика. *Бактеріологічний* метод ґрунтується на виділенні чистої культури й ідентифікації збудників за культурально-морфологічними, біохімічними і токсичними властивостями. Об'єктом для дослідження служать виділення зіва, носа, ока, шкіри та інше, яке беруть ватяним тампоном і висівають у середовище Клауберга або кров'яний телуритовий агар. Перелічені середовища містять 0,04 % телуриту калію, що пригнічує ріст супутньої мікрофлори (стафілококи, стрептококи). Через 24—48 год культивування виконують мікроскопію мазків і роблять попередні висновки.

Дифтерійні коринебактерії не завжди бувають морфологічно типовими, у ряді випадків збудник набуває форми коротких паличок, розташованих не під кутом, а безладно, зі слабовираженою зернистістю. Крім того, утворення гранул волютину відбувається не завжди і, отже, ця ознака не є абсолютною. Найбільш достовірний метод — токсиноутворення. Диференціацію токсигенних і нетоксигенних штамів виконують за методом Оухтерлоні (метод подвійної імунодифузії в чашках Петрі або метод преципітації в агарі). Він ґрунтується на здатності дифтерійного екзотоксину вступати в сполучення з антитоксином і утворювати преципітати у вигляді стріл — вусиків.

Серологічні реакції застосовують для вивчення колективного імунітету. Вони включають: РПГА, що відрізняється високою чутливістю, проведену з антитільним діагностикомом; реакцію Шика, проведену для визначення індивідуальної несприйнятливості

до дифтерійного токсину; реакцію нейтралізації цитотоксичної дії дифтерійного токсину в культурі тканини; РІА; імуноферментний аналіз (ІФА).

Лікування. Головним у лікуванні всіх форм дифтерії є нейтралізація дифтерійного токсину антитоксичною протидифтерійною сироваткою «Діаферм». При середній тяжкості захворювання вводиться 5000—15 000 МЕ, при тяжких формах — 30 000—50 000 МЕ. Для лікування носіїв призначають антибіотики.

Профілактика включає ранню діагностику, негайну госпіталізацію, повноцінну дезінфекцію приміщення та предметів, виявлення носіїв.

Специфічна профілактика проти дифтерії полягає в активній імунізації дітей з п'ятимісячного віку методом первинної дворазової вакцинації і віддаленої одноразової ревакцинації коклюшно-дифтерійно-правцевою вакциною (АКДП).

Дорослому населенню рекомендується проводити одноразові щеплення адсорбованим дифтерійним анатоксином (АД-анатоксин).

БОРДЕТЕЛИ — ЗБУДНИКИ КОКЛЮШУ

Коклюш — гостре інфекційне захворювання переважно дитячого віку, що характеризується загальною інтоксикацією, катаральним запаленням дихальних шляхів і нападами спазматичного кашлю.

Збудником коклюшу є *Bordetella pertussis*, що належить до роду *Bordetella* з невизначеним таксономічним станом.

B. pertussis був виявлений 1906 року Жулем Борде й О. Жангу в мазках із крові дитини, хворої на коклюш.

Морфологія. Бактерії грамнегативні, мають вигляд паличок довжиною до 2 мкм, овоїдної форми; нерухомі, не утворюють спори; слабо забарвлюються аніліновими барвниками; при спеціальному забарвленні виявляється ніжна капсула.

Культуральні та ферментативні властивості. Аероби. Бактерії коклюшу не ростуть у простих середовищах, культивуються у картопляно-гліцериновому агарі з додаванням 25 % крові людини (середовище Борде — Жангу) та КУА. У середовищі Борде — Жангу бактерії утворюють дрібні, блискучі, опуклі колонії, що нагадують крапельки ртуті, у КУА — сірувато-кремовею кольору.

Адаптовані до росту у простому агарі культури бактерій коклюшу втрачають імунологічну специфічність, гемолітичні, дермонекротичні, інвазійні та інші властивості.

Бордетели не ферментують білки, вуглеводи, сечовину, утворюють каталазу.

Фактори патогенності. Бактерії коклюшу утворюють термолабільний екзотоксин, гемаглютинін, гістамінсенсibilізувальний чинник.

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 1 год, при температурі 56 °С — через 10—15 хв, чутливі до 3 %-вого розчину фенолу.

Патогенез і клініка. Хвороба передається повітряно-краплинним шляхом. Джерелами зараження можуть бути хворі з атиповими клінічними формами хвороби, а також носії.

Під час перебігу типового коклюшу виділяють чотири періоди: інкубаційний; катаральний; спазматичний; зворотного розвитку або завершення.

Розрізняють легкі, середні та тяжкі форми коклюшу.

За роки широкого проведення профілактичних щеплень проти коклюшу основним проявом інфекції стали легкі та стерті форми хвороби.

До *легких* форм типового коклюшу належать захворювання, при яких кількість нападів кашлю не перевищує 15 на добу. Інкубаційний період триває 14 днів, катаральний — 7—21, основний симптом — кашель, мало чим відрізняється від ГРЗ. Температура залишається нормальною, самопочуття дитини не міняється. Поступово кашель підсилюється, набуває характеру нападів, основною його рисою є видихувальні поштовхи, які виникають швидко один за одним і змінюються судомним свистячим вдихом — репризом.

Під час нападу кашлю обличчя дитини червоніє, напружується. Закінчується напад виділенням в'язкого мокротиння, іноді з блювотою. Постійний симптом — набряклість обличчя, особливо повік.

Середня форма характеризується тим, що напади кашлю частішають від 16 до 25 разів на добу. З'являються зміни у поведінці і самопочутті хворого, відмічається підвищення психічної збудливості, дратівливість, слабкість, порушення сну. Напади кашлю затяжні, супроводжуються ціанозом обличчя. Дихальна недостатність зберігається і між нападами.

Для *тяжких* форм характерні велика вираженість і різноманітність клінічних симптомів. Частота нападів кашлю досягає 30 і більше на добу, можливе підвищення температури. У дітей перших місяців життя може статися зупинка дихання — апное, пов'язана з перенапруженням дихального центру і спастичним станом дихальної мускулатури.

Стерта форма коклюшу характеризується нетиповим покашлюванням, відсутністю послідовної зміни періоду хвороби. Кашель сухий, нав'язливий, спостерігається, як правило, уночі. Іноді з'являються одиничні напади кашлю при хвилюванні дитини, під час їжі. З інших особливостей стертої форми слід відзначити різке підвищення температури і слабку вираженість катарів слизових оболонок носа і зіва. Вирішальне значення в діагностиці стертих форм коклюшу мають епідеміологічні дані та особливо виявлення мікроба в посівах.

Імунітет. Після перенесеної хвороби виробляється міцний і тривалий імунітет. У крові накопичуються антитоксин, аглютиніни, преципітини, комплементзв'язувальні антитіла.

Лабораторна діагностика. При *бактеріологічному* дослідженні матеріалом є мокротиння хворих або виділення слизової оболонки носоглотки. Матеріал забирають натщесерце спеціальними тампонами. Користуються середовищами КУА, Борде — Жангу. Для пригнічення супутньої мікрофлори в середовище КУА додають антибіотик (0,3—0,6 ОД на 1 мл середовища). Відмінний результат дає метод «кашлевих» пластинок. Для цього під час кашлю знімають кришку з чашки Петрі із середовищем і підносять чашку до рота хворого на відстані 10—12 см, щоб окремі дрібні крапельки слизу з дихальних шляхів потрапили на поверхню живильного середовища. Чашки в такому положенні тримають протягом п'яти-шести кашльових поштовхів.

У зв'язку з повільним ростом збудника коклюшу бактеріологічне дослідження продовжується протягом 5—7 діб. У 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 ґрунтується на виявленні в досліджуваній сироватці специфічних антитіл. Застосовується РА, РСК, РПГА. Дослідження крові слід починати на другому-третьому тижні. Діагностичний вміст антитіл 1 : 80 — 1 : 320.

При проведенні алергійної проби хворому внутрішньошкірно вводять 0,1 мл алергену. На місці введення за 16—20 год утвориться почервоніння діаметром 2 см та інфільтрат.

Лікування. Застосовують антибіотики (ампіцилін), імуноглобулін, антигістамінні препарати, еуфілін, вітаміни. У зв'язку з розвитком при коклюші гіпоксії боротьба з дихальною недостатністю є однією з головних. Необхідні часті прогулянки і провітрювання приміщення. Під час нападів кашлю потрібно взяти дитину на руки, злегка опустити його голову і звільнити рот від слизу. Годувати хворого рекомендується часто і потроху.

Профілактика. Планова вакцинація проти коклюшу проводиться коклюшно-дифтерійно-правцевою вакциною (АКДП) триразово, з інтервалом з 1—1,5 міс. Щеплення призначають з чотиримісячного віку, ревакцинація — через 2 роки.

Протиепідемічні заходи в осередку полягають у ранньому виявленні і 25-денній ізоляції хворих коклюшем дітей. Дезінфекція приміщення та іграшок у зв'язку з малою стійкістю збудника не застосовується. Контактним ослабленим дітям із профілактичною метою вводять імуноглобулін.

ЛЕГІОНЕЛИ

Легіонельоз (хвороба легіонерів) — гостра респіраторна інфекційна хвороба, що характеризується гарячкою і враженням органів дихальної системи; супроводжується ускладненнями з боку ЦНС, травного тракту і нирок.

Збудники легіонельозів, серед яких найбільш відомим і поширеним представником є *Legionella pneumophila*, належать до роду *Legionella*, родини *Legionellaceae*. До цього роду належать ще вісім видів: *L. bozemanii*, *L. dumofii*, *L. micdadei*, *L. gormanii* та ін. Історично назва збудників пов'язана з великим спалахом респіраторних захворювань серед учасників з'їзду легіонерів у Філадельфії 1976 року. Ретроспективно були визначені інші спалахи, що спостерігалися 1965 року і раніше, а також спорадичні клінічно виражені і безсимптомні інфекції, що виникали повсюдно упродовж багатьох літ, аж до 1947 року. Випадки захворювання легіонельозною інфекцією зареєстровані в більшості країн Європи, Південної і Північної Америки, в Африці, Азії, Австралії.

Морфологія. Легіонели — це грамнегативні палички довжиною 2—3 і шириною 0,5—0,7 мкм і мають організацію, типову для прокаріот; не утворюють спор і капсул, нерухомі. У чистій культурі представлені коко-, ниткоподібними, бацилярними формами. У патологічному матеріалі являють собою факультативні паразити, що розташовуються як поза-, так і внутрішньоклітинно.

Культуральні та ферментативні властивості. Легіонели культивуються в курячих ембріонах або складних середовищах, збагачених біологічними рідинами, а також у вугільно-дріжджовому агарі.

Ферментативну активність легіонел визначають: желатиназна, оксидазна, β-лактамазна активність, нездатність утилізувати вуглеводи (крім крохмалю), а також використання амінокислот як головне джерело вуглецю й енергії.

Антигенна структура здається складною. Нині виділені основні антигени — типоспецифічний (складний ліпідно-білковий вуглеводний комплекс) і групоспецифічний (білковий). *L. pneumophila* підрозділяється на сім серогруп.

Фактори патогенності. Вірулентність легіонел пов'язують з наявністю в збудника термостабільного ендотоксину, а також з гемолітичною, протеолітичною активністю (стосовно білків сироватки крові людини) і цитотоксичною дією в клітинних культурах.

Резистентність. Легіонели високочутливі до дії багатьох хімічних агентів (хлораміну, фенолу, розчину четвертинного амонію, формаліну і под.); добре зберігаються протягом кількох років при -70°C , а у водогінній воді — майже рік.

Епідеміологія. До резервуарів інфекції можуть бути належати води замкнених систем охолодження, технологічних циклів, термальних водойм, промислових і енергетичних об'єктів, водогінного і лабораторного обладнання. Дослідження показують, що найчастіше місцем розмноження легіонел є кондиціонери, компресорні пристрої, душові установки, медичне обладнання для респіраторної терапії.

Дані про механізми і шляхи передачі легіонельозу досить обмежені. Доведено повітряно-краплинний шлях зараження при епідемічних спалахах, більшість яких пов'язана з водяними системами охолодження, під час їхнього функціонування утворюється дрібнодисперсний аерозоль, що містить легіонели.

При групових і спорадичних захворюваннях можливе поширення збудника з аерозолем звичайного душу, побутових зволожувачів повітря, медичного і лабораторного устаткування.

Під час внутрішньолікарняних спалахів спостерігається передача інфекції при респіраторній терапії або аліментарним шляхом.

Нині не існує даних, які підтверджували б контагіозність легіонельозу, тому ізоляція контактних осіб і медичного персоналу недоцільна.

Легіонели — природні жителі прісноводних водойм. Позитивний симбіоз з деякими бактеріями, синьо-зеленими водоростями, а також здатність легіонел до внутрішньоклітинного паразитизму в найпростіших (амеб, джгутикових) сприяють розмноженню і збереженню легіонел у водоймах.

Патогенез хвороби вивчено недостатньо. Вхідними воротами інфекції є слизові оболонки дихальних шляхів. У результаті загибелі легіонел вивільняється ендотоксин; живі легіонели і продукти їхнього розпаду потрапляють у кров, гематогенним шляхом поширюються по організму, обумовлюючи симптоми інфекційно-токсичного шоку.

Клініка. Відомі такі клінічні форми легіонельозу:

- хвороба легіонерів — важка, 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 перебігає так само гостро, як і пневмонія, але без осередково-інфільтративних і плевральних змін;
- респіраторна гарячка (гарячка Понтіак) — менш поширена форма, з різною тяжкістю прояву, без летальних кінців, відзначається високою частотою враження (60—100 %); наносить значні соціально-економічні збитки, тому що 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 2 до 10 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 важкому клінічному перебігові гарячка може набути затяжний характер і зберігатися до двох і більше тижнів. Найбільш частим симптомом є кашель, що з'являється в перші 2—3 дні хвороби у 80—90 % хворих. Проявом важкої інтоксикації організму можуть бути порушення з боку м'язів, кістково-суглобного апарату, ураження нирок, що призводить до гострої ниркової недостатності; часто відмічають розлади шлунково-кишкового тракту (у 23 % хворих — блювання); порушення з боку ЦНС (запаморочення, безсоння, токсична енцефалопатія, що супроводжуються явищами психозу з порушенням свідомості, маренням, галюцинаціями).

Імунітет. Гуморальний імунітет формується в процесі хвороби. Збільшення титру специфічних антитіл реєструється на шостий день. Серологічним підтвердженням діагнозу є збільшення в чотири і більше рази титру специфічних антитіл у парних сироватках. Рецидиви хвороби не зареєстровані.

Лабораторна діагностика легіонельозу ґрунтується на двох методах: *серологічному* — використанні реакцій імунофлуоресценції, пасивної гемаглютинації, мікроаглютинації, імуноферментного і радіоімунного аналізу; *бактеріологічному* — виділенні культури збудника з крові, мокротиння, сечі та інших біологічних матеріалів.

Діагноз встановлюють на значному підвищенні титрів антитіл до легіонел або виявленні методом флуоресціюючих антитіл збудників у легеневій тканині при біопсії або аутопсії і дуже рідко на основі виділення легіонел за життя хворого.

Для виділення збудника використовують плевральну рідину, мокротиння, кров. Їх безпосередньо висівають у агар Мюллера — Хінтона (з додаванням L-цистеїну і заліза пірофосфату), на якому утворюються упродовж 3—5 днів характерні колонії. Збудник росте в присутності 5 %-вої вуглекислоти. Більш надійне виділення легіонел при зараженні морських свинок з подальшим інфікуванням курячих ембріонів.

Лікування і профілактика. Головним препаратом для етіотропної терапії при всіх клінічних формах легіонельозу є еритроміцин. Перспективними вважають й інші антибіотики групи макролідів та 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 і його напівсинтетичними дериватами, а також цефалоспоринами може служити непрямую діагностичною ознакою легіонельозу.

Профілактичні заходи направлені на зниження концентрації збудників у водних системах шляхів хімічної (хлорування) та фізичної (нагрівання води до 80 °С упродовж доби) дезінфекції. При цьому припустимий рівень концентрації легіонел не має перевищувати 10 КОЕ/л. На промислових підприємствах, атомних і теплових електростанціях, у лікарнях та готелях при наявності систем замкнутого водопостачання їх очищення потрібно проводити не менше двох разів на рік. Специфічна профілактика легіонельозу відсутня.

ПАТОГЕННІ КЛОСТРИДІЇ

Патогенні клостридії, що є збудниками газової гангренни, правця і ботулізму, поширені в природі внаслідок розмноження їхніх вегетативних форм у кишечнику тварин, тривалого зберігання спор у ґрунті і великого розсіювання з екскрементами тварин, пилом і предметами господарської діяльності людини. Відповідно до цього клостридіози (хвороби, викликані патогенними клостридіями) зустрічаються на всій земній кулі, причому в умовах мирного часу спостерігаються тяжкі спорадичні захворювання. Тільки від правця щороку гине 160 тисяч осіб, тобто більше, ніж від холери, чуми і сказу разом узятих.

Патогенні клостридії належать до родини *Bacillaceae* роду *Clostridium*. Їх поєднують: морфологія (наявність термінально або субтермінально розташованої спори), тинкторіальні властивості (забарвлення за Грамом позитивна), тип дихання (облігатні анаероби), токсиноутворення (одні з найбільш сильних токсиноутворювачів), токсемічний характер перебігу інфекційного процесу.

ЗБУДНИКИ ГАЗОВОЇ ГАНГРЕНИ

Газова гангрена (анаеробна інфекція, газова інфекція) — ранова поліінфекція. Найчастіше її збудниками є *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. septicum*, *Cl. histolyticum*, *Cl. sordelli*, *Cl. fallax*.

Кожний вид цих клостридій може стати причиною розвитку газової гангрені, однак у природних умовах вона у 80 % випадків викликається асоціаціями анаеробних і аеробних бактерій.

Морфологія. *Cl. perfringens* — нерухома, споротвірна, поліморфна паличка довжиною 4—8 і шириною 1—1,5 мкм, із закругленими кінцями. Спора розташована субтермінально і трохи перевищує поперечник бактерії. В організмі людини утворює нечітко виражену капсулу.

За характеристикою екзотоксинів підрозділяється на шість типів — А, В, С, D, E, F. Етіологічне значення має тип А.

Cl. perfringens — один з бактеріальних типів, у яких токсичні речовини являють собою ферменти, а ферменти патогенності фігурують за назвою токсинів:

α(альфа)-токсин (лецитиназа С) — головний токсин *Cl. perfringens*; чинить летальну, дермонекротичну, гемолітичну дію;

χ(капа)-токсин (колагеназа) — сильнодіючий цитолізін; чинить летальну і некротичну дію, характеризується вираженими протеолітичними властивостями;

λ(лямбда)-токсин (протеїназа) діє подібно до фібринолізину, має виражену желатинолітичну властивість;

μ(мю)-токсин (гіалуронідаза) руйнує гіалуронову кислоту, є токсином проникливості, чинить летальну і некротичну дію;

ν(ню)-токсин (дезоксирибонуклеаза) має здатність уражати ядра лейкоцитів;

ε(епсilon)-токсин (протеїназа) виявляє протеолітичні властивості;

β(бета)- (колагеназа) і τ(тау)-токсини чинять летальну і некротичну дію;

γ(гама)- і η(ета)-токсини є токсинами летальної дії;

υ(тета)- і δ(дельта)-токсини чинять летальну і гемолітичну дію.

Cl. novyi — перитрих, утворює спори, що розташовуються центрально або субтермінально. У свіжих культурах забарвлення грампозитивне, у старих — грамнегативне. Вирощують її в м'ясопептонних середовищах з 0,5—1 %-вим розчином глюкози, а також в кислотно-гідролізатних середовищах та рибно-казеїнових екстрактах з додаванням кукурудзи і вітамінів.

Культури *Cl. novyi* високопатогенні для людини, морських свинки, білих мишей, голубів і кроликів. Добова культура при підшкірному введенні в дозі 0,1—0,2 мл викликає загибель морських свинки через 18—24 год. У місці інфекції утворюється склисто-драг-

лисий набряк з невеликою кількістю пухирців газу і скупченням бактерій.

Cl. novyi виробляють α -, β -, γ -, δ -, ϵ -, η - і ν -токсини, які секретують гіалуронідазу, що відповідає μ -токсину *Cl. perfringens*; β - і γ -токсини не мають нічого спільного з токсинами *Cl. perfringens*. Мають лецитиназу, гемолітичну, летальну і некротичну дії.

Cl. septicum — поліморфна паличка довжиною 3—10 і шириною 0,6—1 мкм із закругленими кінцями. Капсулу не утворює, субтермінальні спори гинуть через 15 хв після кип'ятіння.

У глибині 1 %-вого агару утворює великі колонії із згущеним центром і нитками, що відходять від нього, у 2 %-вому — колонії у формі дисків.

При вирощуванні в умовах строгого вакууму виробляють газ, який складається з майже рівних частин CO_2 і H_2 з невеликою кількістю N_2 .

Виділяють: α -токсин, що чинить гемолітичну і летальну дії, μ -токсин (гіалуронідазу), β -токсин (дезоксирибонуклеазу).

Cl. histolyticum — паличка довжиною 2—5 і шириною 0,5—0,8 мкм, перитрих, забарвлення грам-позитивне, капсул не утворює, рухливий; спори термостабільні, гинуть через 1—1,5 год після закипання. Цукролітичних властивостей не має, характеризується різко вираженою протеолітичною активністю.

Виробляє: α -токсин, β -токсин (колагеназу), які мають летальну і некротичну дії, γ -токсин (желатиназу), при внутрішньом'язовому введенні викликає розплавлення м'яких тканин.

Cl. sordelli вперше виділений в Аргентині 1922 року. Паличка довжиною 2—4 і шириною 0,6—1 мкм, перитрих, забарвлення грам-позитивне, утворює стійкі спори, розташовані центрально або субтермінально, капсул не має. Факультативний анаероб. Має виражені протеолітичні властивості, виробляє токсин, що чинить некротичну та летальну дії.

Епідеміологія. Анаеробна інфекція відома з глибокої давнини. Класичне описання її клініки дано М. І. Пироговим під час Кримської кампанії 1854—1855 років. У мирний час зустрічається у вигляді спорадичних випадків. Найчастіше ускладнює вуличні травми і поранення сільськогосподарськими знаряддями, рідше — операції, узяття крові, уливання різних лікарських препаратів, кримінальні аборти.

Патогенез. Необхідними умовами виникнення і розвитку газової гангрені є потрапляння в рани збудника і зниження опірності організму внаслідок перенесених інших захворювань, порушення кровообігу, крововтрати, шоку і перелому кісток. Проникнувши в рану, спори збудників проростають і розмножуються у вмісті рани, а потім в омертвілій або ушкодженій м'язовій тканині.

У патогенезі анаеробної інфекції схематично розрізняють дві фази — інфекційну і токсичну.

Захворювання починається з інфекційної фази, під час якої відбувається розмноження збудника в осередку інфекції і поширення за його межі — здебільшого по міжтканинних щілинах, лімфатичними і кровоносними шляхами.

У клінічній картині цього періоду, що продовжується від кількох годин до кількох днів, переважають місцеві явища. Розмножуючись в м'язовій тканині, анаеробні бактерії одночасно виробляють специфічні токсини і бактеріальні ферменти патогенності, під дією яких м'язи набувають кольору вареного м'яса.

Спільним для різних форм анаеробних інфекцій є швидко наростаючий набряк. Під дією токсинів тканинне дихання порушується, наростає кількість H_2 , настає ацидоз з підвищенням тиску. При цьому з капілярів випотіває плазма крові, утворюється набряк, що наростає в міру розвитку хвороби. Формені елементи в набряковій рідині відсутні. Слідом за набряком у проміжній тканині розвивається некроз, що швидко поширюється на стінки кровоносних судин і м'язову тканину. Утворення великої кількості газу характерне при етіологічній ролі *Cl. perfringens*.

У тканинах, які розкладаються, починається енергійна біохімічна діяльність збудника, що супроводжується утворенням ферментів інвазивності та ферментів, які підвищують активність вироблюваних токсинів (протеїнази).

Під дією ферментів клітини розпадаються з утворенням неспецифічних токсичних продуктів.

Клініка. Клінічні прояви анаеробної інфекції різноманітні і залежать від основного виду збудника та його асоціації з аеробними бактеріями, від вірулентності збудників і ступеня їх поширення в організмі, від локалізації процесу та супутніх впливів на опірність організму (шок, крововтрата і т. д.). Істотне значення має і характер рани — розтрощені, з масивною деструкцією рани сприяють виникненню газової гангрени.

Явища газової інфекції в поранених настають після інкубаційного періоду, що у 85—90 % випадків продовжується до п'яти днів. Описано випадки настання газової гангрени через 2 і смерті хворого через 5—6 год після поранення, а також випадки захворювання через 20—45 днів.

За клінічним проявом картина газової інфекції підрозділяється на п'ять форм, може бути: класичною, набряковою (токсичною), змішаною, флегмонозною і путридною.

Класична форма. Місцевий набряк швидко переходить у некроз тканин з газоутворенням. Рана підсихає, при натисканні з неї виділяються бульбашки газу, видно клаптики розірваних м'язів, що нагадують варене м'ясо. Шкіра навколо осередку враження

холодна, покрита бронзовими плямами. Хворі скаржаться на різкі болі в рані. Некроз тканини та газоутворення швидко поширюються на всю кінцівку, м'язи набувають чорно-зеленого кольору, стають крихкими, серозно-кров'яні виділення змінюються виділеннями кольору м'ясних помиїв. У кровеносних судинах уражених кінцівок унаслідок судинозвужувальної дії токсину і набряку настає спочатку стаз зі зникненням пульсу, а потім омертвіння кінцівки, унаслідок чого з'являється трупний запах.

Набрякова форма. На перший план виступає набряк при незначному газоутворенні. Виділення з рани кров'янисто-серозні. М'язи рожевого або червоного кольору, уздовж судинного пучка — драглиста клітковина. Хворий скаржиться на різкі болі в ураженій кінцівці. Надалі набряк швидко прогресує, під його впливом м'язи бліднуть і набухають. Шкіра блискуча, спочатку біла, а потім синя, холодна на дотик. Периферичний пульс зникає, настає некроз тканин.

Змішана форма. Газоутворення і набряк розвиваються паралельно. Виділення значно рясне, пінисте, червонуватого кольору або має лакову кров із блискітками жиру. Процес швидко прогресує, захоплюючи здорові тканини.

Флегмонозна форма. Процес обмежується однією ділянкою м'язів. Виділення з рани гнійне, з бульбашками газу. Шкіра тепла на дотик, шкірні плями звичайно виражені слабо, некроз м'язів незначний.

Путридна форма. Виділення з рани брудно-сірого кольору, з бульбашками газу і значним вмістом омертвілих тканин. Процес бурхливо поширюється в клітковині, міжм'язовому та навколосудинному просторі.

Спільні явища спостерігаються при будь-якій формі місцевих уражень, настають вони одночасно або навіть раніше, ніж місцеві прояви. Одні хворі пригнічені, інші збуджені, але всі, як правило, не уявляють собі тяжкості захворювання. Свідомість зберігається, і її розлад настає при ускладненні аеробним сепсисом. Температура 38—39 °С і вище, артеріальний тиск 80—90 мм рт. ст. Знижений артеріальний тиск пов'язаний з порушенням функції надниркових залоз. Дихання прискорене, кількість еритроцитів знижена, РОЕ (ШОЕ) прискорена. Якщо бракує відповідного лікування, хворий гине при наростанні симптомів загальної інтоксикації.

Імунітет. Природний імунітет до основних збудників анаеробної інфекції відсутній, набутий пов'язують з антитоксинами, хоча й антибактеріальний чинник має немаловажне значення.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження служать шматочки некротичної тканини, набрякова рідина, перев'язувальний та інший інфікований матеріал.

Дослідження проводять бактеріоскопічно, бактеріологічно, шляхом зараження білих мишей, і серологічно.

Бактеріоскопічно при забарвленні за Грамом враховують грам-позитивні палички, які мають характерні спори і капсули.

Бактеріологічне дослідження полягає у виділенні чистої культури і її ідентифікації. Матеріал для посіву попередньо подрібнюють і гомогенізують. Кров центрифугують і використовують осад. Висівають у густі і рідкі середовища. Густими є:

— цукрово-кров'яний агар з бензидином (служить для раннього розпізнавання колоній *Cl. novyi*, які після вирощування і подальшого витримування на повітрі чорніють);

— середовище Вілліса та Хоббса (*Cl. perfringens* і *Cl. septicum* викликають почервоніння, *Cl. novyi* — зону опалесценції, *Cl. histolyticum* — зону прояснення);

— середовище Вільсона та Блера (*Cl. perfringens* у цьому середовищі через 1—3 год перебування в термостаті викликає розрив і почорніння агару внаслідок утворення заліза сульфіда).

Рідкі середовища: Кітта — Тароцці, печінковий бульйон зі шматочками печінки або казеїново-грибний бульйон і молоко. Після внесення досліджуваного матеріалу пробірки прогрівають: при 80 °С 15 хв і при 100 °С 5, 10 і 20 хв. Потім фільтрати культур вивчають на наявність у них токсинів: до центрифугатів додають антитоксичні сироватки основних збудників, витримують у темному місці при 20 °С 40 хв, після чого заражають білих мишей або морських свинок.

Лікування. Основна вимога до обробки рани — вирізування тканин у межах здорової їхньої частини. Оброблена рана має залишатися відкритою, накладення глухих швів неприпустиме (за винятком ран на обличчі). Одночасно вводять по 10 000 МЕ полівалентної антитоксичної концентрованої сироватки *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. septicum* (з лікувальною метою дози сироваток збільшують уп'ятеро), а також антибіотики (стрептоміцин, пеніцилін, граміцидин). Використовується фагопрофілактика. Фаги до *Cl. perfringens* і *Cl. novyi* вносять у рану.

Профілактика. У комплексі профілактичних заходів найважливіша роль належить хірургічній обробці ран, що включає: ревізію рани; діагностику ушкодження; оцінку результатів ревізії; хірургічні заходи.

ЗБУДНИК ПРАВЕЦЯ

Правець — ранова анаеробна інфекція, яка характеризується токсемічним ураженням рухових центрів нервової системи і розвитком клонально-тонічних судом попереочносмугастої мускулатури.

Збудник правця *Clostridium tetani* відкритий 1883 року Н. Д. Монастирським, а в 1884 році виділений А. Ніколайером від заражених садовою землею тварин.

Морфологія. *Cl. tetani* являє собою розташовані поодинокі або ланцюжками грампозитивні палички довжиною 4—8 і товщиною 0,3—0,8 мкм. Їх джгутики містяться по периферії, причому розмірами перевищують розміри самої палички. Спори розташовані термінально, тому морфологічно збудник має вигляд ракетки, барабанної палички.

Культуральні та ферментативні властивості. Строгий анаероб, рН = 7,0...7,9, росте при 37 °С (межі росту 14—45 °С), має вигляд ніжних нальотів, сірувато-жовтих колоній з нерівною поверхнею, компактним центром і ниткоподібними відростками.

У кров'яному агарі навколо колоній утворюються зони гемолізу. У напіврідкому агарі його колонії набувають форми пушинок (S-форма) або сочевичних зерен (R-форма). У рідкому середовищі Кітта — Тароцці внаслідок розщеплення білків з'являється покаламутніння і виділяється газ.

Спори стійкі до фізичних і хімічних впливів: при кип'ятінні гинуть через 0,5—1 год, в 1 %-вому розчині сулеми і 5 %-вому фенолу — через 8—10 год.

Ферментативні властивості *Cl. tetani* виявляються здатністю повільно розріджувати желатин і зсідати молоко з утворенням дрібних пластівців, виявляти фібринолітичну активність.

Антигенна структура. Рухливі штами *Cl. tetani* містять О-(соматичний, груповий) і Н-(джгутиковий специфічний) антигени; нерухомі — тільки О-антиген.

За Н-антигеном збудників правця підрозділяють на десять сероварів.

Фактори вірулентності. Токсин правцевих бактерій складається з двох фракцій:

— тетаноспазмину, який вибірково діє на нервову систему і викликає основну ознаку захворювання — тонічні скорочення поперечносмугастих м'язів;

— тетанолізину, який викликає неспецифічний гемолиз еритроцитів, некроз тканин, руйнування фагоцитів.

Обидві фракції термолабільні, мають надзвичайно сильну біологічну активність. У дозі 0,000 000 5 мл убивають білу мишу масою 20 г; сухий токсин, осаджений амонію сульфатом, у дозі 0,000 000 005 мл смертельний для білих мишей. При обробці правцевого токсину формаліном з подальшим нагріванням виходить анатоксин.

Епідеміологія. Правець зустрічається 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. Пи-

рогов. 80—86 % захворілих складають 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 спричинили травми при ходьбі босоніж. Характерною рисою правця є сезонність, із зростанням захворюваності у весняно-літній і зниженням в осінньо-зимовий період.

Патогенез і клініка. Збудник правця — некропаразит, він не має інвазивності і розмножується в омертвілих ділянках тканин, тому головна патогенетична роль при цьому захворюванні належить токسينам, насамперед тетаноспазмину, що є нейротоксином.

На місці проникнення спор відбувається їхнє перетворення у вегетативні форми, які виділяють екзотоксин, що надходить у кров та лімфу і чинить подразливу дію на організм — від периферичних нервових розгалужень до рухових центрів спинного мозку, довгастого мозку і варолієвого мосту. Токсин викликає осередкові перезбудження нервових клітин, у результаті чого рефлекторно уражаються групи м'язів. Настають спочатку клонічні, а потім — тонічні судоми.

Поширюючись спинним мозком, токсин уражає нові групи мотонейронів, у результаті чого настає генералізований правець.

Він може бути спадним і висхідним. Висхідний спостерігається в білих мишей, морських свинок, кроликів, собак і нижчих мавп. Спадний — у людини і непарнокопитих. Останній характеризується первісною ригідністю м'язів голови і шиї, скутістю, потім ураженням м'язів усього тулуба та 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, які важко піддаються контролю.

Інкубаційний період триває 7—20 днів. У клінічному перебігу правця в 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 тягнучого характеру по всьому тілу. Потім настає тонічне скорочення жувальних м'язів (тризм) і м'язів мимічної мускулатури. При цьому на чолі та біля очей з'являються зморшки, очі звужуються, формується *Risus sardonicus*. Слідом за ригідністю потиличних м'язів розвивається опістотонус із прогинанням хребта вперед (див. вкл. V).

Хворий згинається в дугу, торкаючись постелі 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 і інтенсивність яких у міру розвитку захворювання все більше наростають. Судоми виникають раптово, при найменшому зовнішньому подразненні. Тривалість нападу — від кількох секунд до хвилини, у тяжких випадках вони виникають через кожні 3—5 хв.

Під час нападів обличчя хворого виражає страждання і жах, язик прикушений. Якщо напад продовжується більше 1 хв, то настає асфіксія, і без надання медичної допомоги хворий гине.

При сприятливому перебігові судорожний період продовжується до 15 днів. Якщо до кінця цього періоду напади стають рідшими або припиняються — прогноз сприятливий. Тонічне напруження м'язів продовжується ще 22—25 днів. Ще повільніше проходить трим.

Імунітет антитоксичний, нестійкий.

Лабораторна діагностика. В основі діагностики — виявлення збудника або його токсину. Матеріалом служать узяті з рани шматочки омертвілої тканини, просочені рановим ексудатом тампони, мокротиння або слиз із дихальних шляхів, рубці, що залишилися після поранення.

Поєднують бактеріоскопію (мазки-відбитки) і посіви в живильні середовища. Перед посівом досліджуваний матеріал (шматочки тканини) гомогенізують у подвійному об'ємі фізіологічного розчину і висівають в середовище Кітта — Тароцці. Для усунення супутньої мікрофлори інфіковані посіви 20 хв прогрівають при 80 °С.

Для виявлення токсину розтертий у ступці досліджуваний матеріал (або культуральну рідину) витримують при кімнатній температурі 1 год, після чого змішують із протиправцевою сироваткою (1 мл екстракту плюс 0,5 мл розведеної сироватки, що містить 200 МО в 1 мл). Суміш витримують 40 хв і уводять внутрішньом'язово білим мишам. Контрольним тваринам досліджуваний матеріал уводять без сироватки.

Використовують також аглютинувальні й люмінесціювальні сироватки.

Лікування і профілактика. В основі лікування лежить застосування антитоксичної протиправцевої сироватки або імуноглобуліну. В інкубаційному періоді для профілактики поєднують уведення сироватки й анатоксину.

Профілактика — АКДП, хімічна сорбована тифо-паратифозно-правцева вакцина, ДС-анатоксин.

ЗБУДНИК БОТУЛІЗМУ

Ботулізм (від лат. botulus — ковбаса) є харчовою токсикоінфекцією, що характеризується тяжким ураженням центральної нервової системи.

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 набувають вигляду тенісної ракетки. Рухливі, мають перитрихіально розташовані джгутики.

Культуральні та ферментативні властивості. Для культивування використовують спеціальні живильні середовища: кров'яні, печінкові, цукрові. Основним середовищем для виділення і зберігання чистої культури є середовище Кітта — Тароцці, в якому спостерігається покаламутніння і газоутворення із запахом прогірклої олії. У згущених середовищах утворюються невеликі прозорі колонії з рівними або порізнаними краями; у кров'яному агарі — оточені зоною гемолізу.

За типом дихання кластридії ботулізму належать до облигатних анаеробів, оптимальний температурний режим — у межах 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 А і В.

Антигенна структура та токсинування. В антигенній структурі збудника ботулізму виділяють Н- і О-антиген, загальний для всіх сероварів — А, В, С, D, Е, F, G. 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 — А, В, С, D, Е, F і G. Із захворюваннями людей найчастіше пов'язані типи А, В і Е. Тип С викликає ураження шийних м'язів у домашнього птаха, 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: у 1 мг токсину міститься до 100 млн смертельних доз для білих мишей, а для людини летальна доза складає не більше 1 мкг. Тепер має місце погляд, що всі серовари утворюють токсин у вигляді протоксину, який активізується під дією протеаз шлункового соку. Кристалічні препарати токсину є асоціацією двох компонентів — нейротоксину і гемаглютиніну.

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 хв.

Уражувальна дія токсину пов'язується з високою тропністю до нервової тканини; він фіксується на рецепторах синаптичних мембран і блокує вивільнення 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 з 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 год, 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, що продукують екзотоксин, який є основним патогенетичним фактором при ботулізмі. Зі шлунково-кишкового тракту токсин потрапляє в кров, уражаючи нервову систему, діючи на мотонейрони спинальних моторних центрів і довгастого мозку, порушуючи передачу збудження з нерва на м'яз. Крім цього, токсин викликає враження судин.

Клініка. За 12—96 год 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 нарастають, і смерть настає в результаті паралічу дихальних м'язів або зупинки серця. Підвищення температури не спостерігаються, симптоми з боку ШКТ мають місце не завжди, хворий не втрачає свідомості. Летальність дуже висока.

Імунітет. Антитоксичний імунітет не формується, можливі повторні захворювання.

Лабораторна діагностика. Ціль 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 припускає виділення чистої культури в середовищі Кітта — Тароцці, кров'яному та цукровому агарі з подальшою ідентифікацією за ферментативними і антигенними властивостями.

Біологічний метод пов'язаний з постановкою реакції біологічної нейтралізації токсину відповідною специфічною антитоксичною сироваткою, при цьому встановлюють антигенний тип токсину. Білі миші, захищені специфічним типом антитоксину, залишаються живими після уведення 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 вводять чотиривалентну антитоксичну сироватку (проти токсинів А, В, С, 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 суворому 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* і характеризуються видовженим, звитим і дуже гнучким тілом, що пов'язано з особливостями будови (наявністю аксіальної нитки, що складається з фібрилярних білків, яким притаманна скоротність). Спірохети досить різноманітні за своїми морфологічними, біологічними властивостями і мають ряд ознак, схожих з бактеріями і найпростішими.

Як і бактерії, спірохети замість диференційованого ядра мають нуклеоїд, розмножуються поперечним діленням, подібні до бактерій за формою і здатністю спричиняти в організмі утворення анти-тіл.

З найпростішими спірохет зближає відсутність типової оболонки, наявність осьової нитки та її активна скоротність, гнучкість тіла, циклічний перебіг захворювань, викликаних спірохетами, способи їх передачі (кровосисні комахи).

До складу родини входить велика кількість сапрофітних і патогенних видів спірохет. Патогенні види 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, викликані спірохетами, називаються спірохетозами.

ЗБУДНИК СИФІЛІСУ

Сифіліс (лат. *lues* — зараза, хвороба) — хронічне інфекційне венеричне захворювання з циклічним перебігом.

Збудник сифілісу — *Treponema pallidum* — відкритий 1905 року Фріцем Шаудіном і Еріхом Гофманом. Захворювання відоме за кілька тисячоліть до нашої ери. Імовірноше всього, сифіліс з'явився на землі майже одночасно з людиною.

Морфологія, хімічний склад та тинкторіальні властивості. Оптичний мікроскоп дозволив відкрити трепонему, вивчити її в забарвленому за Романовським — Гімзою вигляді (забарвлюється в рожевий колір) і розглянути в живому стані. Вона має вигляд тонких, ніжних спіралеподібних ниток довжиною 4—12 мкм із 8—12 рівномірними вузькими і крутими завитками, висота яких до кінця спірохети трохи зменшується.

Електронна мікроскопія дала можливість вивчити велику кількість органел спірохети сифілісу — могутню багатошарову зовнішню стінку, багатошарову плазматичну мембрану, органи руху — фібрили і місця їх прикріплення — блефаропласти, місця локалізації ферментних систем — мезосоми. Конусоподібні кінці спірохети являють собою органели, за допомогою яких вона прикріплюється до клітин макроорганізму.

Детальне дослідження біології та морфології трепонем показало, що при несприятливих для їхньої життєдіяльності умовах (дія занижених доз трепанемацидних препаратів, підвищення імунологічної опірності організму) вони здатні утворювати L-форми, 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. Трепонемати здатні на чотири види руху: гвинтоподібний, коливальний, поступальний і згинальний.

Свою назву *Tr. pallidum* (бліда трепонема) збудник одержав унаслідок негативного відношення до анілінових барвників. Цю властивість значною мірою обумовлено його хімічною структурою. Доведено наявність у блідій трепонемі специфічних протеїнів, полісахаридів і ліпоїдів. Крім того, у ній містяться ліпіди, схожі за своєю хімічною характеристикою на ліпіди людини. Це є в ряді випадків причиною псевдопозитивних серологічних реакцій на сифіліс.

Культуральні властивості. *Tr. pallidum* — анаероб, вимоглива до живильних середовищ. Її культивують в сироваткових середовищах зі шматочками мозкової або ниркової тканини під шаром вазелінової олії.

Тривале культивування трепонем у штучних живильних середовищах супроводжується втратою вірулентності, зміною антигенних властивостей, а також морфології (клітини грубі, з нерівномірними завитками). У тканинах організму трепонемати ніжніші, тонші і високовірулентні.

Резистентність. У зовнішньому середовищі ці мікроорганізми не стійкі і швидко гинуть, особливо при висиханні. При температурі 56 °С бліді трепонемати гинуть через 15 хв, у вологому ж сере-

довищі зберігають життєздатність тривалий час (до 100 год у вологій білизні).

Епідеміологія. Типовий антропоноз. У тварин сифіліс можна викликати лише експериментальним шляхом (мави, кролики). Вірулентні штами зберігають, пасажуючи їх на кроликах (зараження в яєчко).

Джерело інфекції — хвора людина. Для проникнення в організм необхідне порушення цілісності шкіри або слизових оболонок (мікротравми).

Інфекція передається найчастіше статевим шляхом, однак спостерігаються випадки так званого побутового сифілісу, коли інфікування відбувається через посуд, рушники, зубні щітки, мундштуки та інші предмети особистого користування. Існує трансфузійний шлях передачі (у консервованій крові бліді трепонеми зберігаються до п'яти днів). Нарешті при вродженому сифілісі відбувається зараження плоду в утробі хворої матері через пупкову вену або ушкоджену плаценту. Медичний персонал може заразитися при огляді хворого, через інструменти, при розтині трупів.

Патогенез і клініка. Звичайно інкубаційний період триває тричотири тижні, але може бути і коротшим (10—15 днів) або тривалішим (3—6 міс). Спірохети з місця проникнення потрапляють у лімфатичні вузли, звідси — у кров і поширюються по всьому організмі. 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 три періоди. У *первинному* на місці проникнення збудника з'являється безболісна виразка, так званий твердий шанкер, або первинна сифілома (див. вкл. VI). 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.

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 утрудняє ранню діагностику сифілісу. Тривалість перебігу первинного періоду шість-сім тижнів, і виразка рубцюється навіть без лікування.

Після клінічної ремісії настає *вторинний* період, пов'язаний з генералізацією інфекції, оскільки спірохети проникають у кров. На шкірі та слизових оболонках з'являються множинні елементи висипки — 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 звичайно три-чотири роки (але може бути і п'ять-шість років) спостерігаються враження кісток, внутрішніх органів і нервової системи.

Якщо хворі погано лікуються або не лікуються зовсім, настає *третинний* період сифілісу, що характеризується появою гум у вигляді інфільтратів, бугрів, вузлів (див. вкл. VI). 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. Через дев'ять-десять років розвивається прогресивний параліч, спинна сухотка.

При вродженому сифілісі первинний період відсутній, оскільки спірохети проникли в організм плоду через пупкову вену безпосередньо в кров. Відсутній первинний період і при зараженні через кров під час її переливання. У випадку уродженого сифілісу ушкодження плоду відбувається на рівні генного апарату в період бласто- або ембріогенезу. Білі трепонеми проникають у ядра різних клітин, що призводить до появи популяцій з новими властивостями.

У дитини з уродженим сифілісом мала маса, кінцівки худі і синюшні, нігті не цілком 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. Раз перенесений сифіліс не гарантує від повторного зараження.

Лабораторна діагностика складається з двох методів — бактеріоскопічного і серологічного.

Для *бактеріоскопічного* дослідження використовують тканинну рідину із шанкеру, пунктат з лімфовузла. Отриманий матеріал досліджують у затемненому полі зору, де бліда трепонема виявляється в живому вигляді. Діагностично враховують морфологічні особливості збудника.

Для *серологічної* діагностики використовують сироватку хворого. Проводять:

— комплекс серологічних реакцій (реакція зв'язування комплексу — реакція Вассермана і дві осадкові реакції: Кана, Закса — Вітебського, або цитохолієва);

— реакцію іммобілізації трепонем (РІТ), вона позитивна, якщо рухливість утратили 50 % трепонем, і негативна, якщо менше — 20 %;

— реакцію імунофлуоресценції (РІФ);

— мікрореакцію з кардіоліпіновим антигеном для експрес-діагностики сифілісу при масових обстеженнях населення (орієнтована реакція).

Лікування необхідно починати якомога раніше. Воно має бути інтенсивним, регулярним, комплексним. Застосовуються препарати групи пеніциліну (калієва і натрієва сіль бензилпеніциліну, ампіцилін, біцилін), вісмутові препарати (бісроверол, 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 профілактичних оглядів, особливо вагітних, донорів, працівників дитячих дошкільних установ, харчових підприємств.

ЗБУДНИКИ ЛЕПТОСПИРОЗУ

Лептоспіроз (від лат. leptos — ніжна і spira — спіраль) — гостре інфекційне захворювання людей, дрібних ссавців, сільськогосподарських, свійських і промислових тварин, викликане своєрідними за біологічними властивостями спірохетами, поєднуваними родовою назвою Leptospira.

Відповідно до таксономії лептоспир під *Leptospira* складається з двох видів: паразитів — *L. interrogans* і сапрофітів — *L. biflexa*. Обидва види підрозділяються на серологічні групи. Патогенні лептоспіри складають 19 груп, що включають 169 серологічних варіантів. В основу класифікації лептоспир покладені їх антигенні ознаки.

Морфологія та хімічний склад. Лептоспіри — тонкі спіралеподібно закручені клітини довжиною 7—14 і діаметром 0,1—0,3 мкм. Завитки їх настільки тісно стиснуті, що при звичайному збільшенні майже не помітні. Завдяки загнутим кінцям лептоспіра має форму літер С або S.

При дослідженні будови лептоспир за допомогою електронного мікроскопа встановлені три основні структурні елементи: зовнішня оболонка, що складається з трьох — п'яти шарів, осьова нитка і гвинтоподібно закручений навколо неї цитоплазматичний циліндр. Клітинна оболонка лептоспир нагадує капсулу бактерій, але не ідентична їй. Осьова нитка складається з 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. Ультраструктура свіжовиділених лептоспир і музейних штамів має деякі відмінності.

Характерним для лептоспир є їх розмаїтість у рухах: поступальний, згинальний, розгинальний, змієподібний, буравлячий, хвилеподібний. Дослідження їх хімічного складу показали високий вміст ліпідів (18—26 %). Лептоспіри важко сприймають забарвлення. При прямій мікроскопії найкраще виявляються в темному полі.

Культуральні властивості. Лептоспіри культивують, як правило, у рідких водно-сироваткових середовищах при 28—30 °С. Рідкі живильні середовища під впливом росту культур не змінюються, залишаючись прозорими або слабо опалесциують.

Лептоспіри можуть бути вирощені і в щільних живильних середовищах, наприклад, сироватковому агарі, де утворюють напівпрозорі круглі колонії з гладкими рівними краями, іноді з нерівними краями та неоднаковою структурою.

За морфологією і культуральними властивостями представники різних патогенних серогруп не відрізняються один від іншого, так само як і від сапрофітних.

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 хв. 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 та перехворілі на лептоспіроз, дикі та промислові тварини.

Тварини-носії виділяють лептоспир із сечею, забруднюючи воду, ґрунт, харчові продукти. Основним шляхом 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.

Водяний тип. Захворювання виникає в результаті купання у водоймах, інфікованих зараженими тваринами, використанні води з них для господарських і побутових цілей.

Сільськогосподарський тип. Групові захворювання пов'язані із сінокосінням, рисосіянням у зволжених біотопах, а також з меліоративними та іригаційними роботами.

Тваринницький тип. Інфікування відбувається при догляді за хворими тваринами або носіями лептоспір, їх забої й обробці сировини.

Патогенез і клініка. Збудник проникає в організм через ушкоджену шкіру і слизові оболонки порожнини рота, стравоходу, кон'юнктиву очей. Навіть не завжди помітні ушкодження шкіри можуть бути вхідними воротами інфекції. Перебіг лептоспірозу складається з двох фаз, відділених одна від іншою 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 в різні органи, головним чином у печінку, нирки, селезінку, легені. Ця первинна спірохетемія і дисемінація збудника збігається з інкубаційним періодом, що триває 7—14 днів.

Початок захворювання пов'язаний з повторним виходом лептоспір 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 на початку другого тижня захворювання настає токсична, або токсемічна фаза, під час якої продуктами розпаду і метаболізму лептоспір уражаються кровоносні капіляри, що виражається в підвищенні їхньої проникності. У зв'язку з цим виникають множинні геморагії у внутрішніх органах і на шкірних покривах, нерідко спостерігаються зовнішні та внутрішні кровотечі. 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 ні при одній іншій хворобі. Болі в ікроножних, поперекових, шийних та інших м'язах тіла — характерний симптом лептоспірозової інфекції.

Захворювання може проходити в жовтяничній (пожовтіння шкіри і склер) і безжовтяничній формах.

Імунітет. Після перенесення лептоспірозової інфекції формується міцний і тривалий імунітет. Головна роль у захисті організму належить факторам гуморального імунітету.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для лабораторних досліджень служать кров, спинномозкова рідина, сеча. Протягом пер-

ших 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, СМЖ і сечі із застосуванням контрастного темного поля. У позитивних випадках у препаратах виявляють, як активно рухаються сріблястого кольору лептоспіри.

Бактеріологічний метод. Для виділення чистої культури лептоспир застосовують водно-сироваткове живильне середовище з додаванням до нього кролячої сироватки. Лептоспіри ростуть повільно, не змінюючи зовнішнього вигляду живильного середовища, тому посіви, що зберігаються в термостаті не менше двох місяців, перевіряють багаторазово, через кожні п'ять — сім днів, мікроскопуючи в темному полі.

Біологічний метод. Найкращою експериментальною моделлю для лептоспірозої інфекції є морські свинки, кроленята 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 слід вважати реакцію мікроаглютинації (РМА) з живими культурами лептоспир. Крім цього застосовуються: реакція зв'язування комплементу, реакція пасивної гемаглютинації, імуноферментний аналіз (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 та протилептоспірозої гамаглобулін. Найбільш виражені бактеріостатичні і бактерицидні властивості відносно до лептоспир мають пеніцилін, стрептоміцин і тетрацикліни. Ефективні препарати з групи напівсинтетичних пеніцилінів (ампіцилін, ампіокс), цефалоспоринів.

Профілактика. Велика увага має приділятися епідемічному нагляду за осередками інфекції: найбільш повне виявлення лептоспірозу як у людей, так і в 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 1868 року. Хвороба поширилася на інші континенти з Африки, яка є її давнім осередком. Цьому сприяли війни, стихійні лиха, міграція населення.

Морфологія та тинкторіальні властивості збудника. Велика спірохета довжиною 20—40 і шириною 0,3—0,4 мкм із п'ятьма — десятьма великими, нерівномірними завитками. Є вторинні завитки. Кінці клітини загострені. Дуже рухлива. Добре забарвлюється аніліновими барвниками, оскільки багата нуклеопротейдами, грамнегативна. При забарвленні за Романовським — Гімзою набуває сньо-фіолетового кольору.

Культуральні властивості. За типом дихання борелії — анаероби. Культивують їх в рідких живильних середовищах з додаванням тваринних білків, шматочків тканин під шаром вазелінового масла, а також на курячому ембріоні.

Резистентність. Борелії швидко гинуть при нагріванні та висушуванні, заморожуванні до -8°C переносять протягом кількох місяців.

Епідеміологія. Епідемічний поворотний тиф належить до антропонозів. Джерелом інфекції є хвора людина. Збудник передається вошами, що заражаються від хворих тифом у пропасному періоді, коли спірохети знаходяться в крові. Воша стає заразною з 6-го по 28-й 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 одержна 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. Нова раса, яка надходить у кров, обумовлює виникнення другого нападу. Після кількох нападів утворюються захисні антитіла до ряду 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, головному болі, 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 блювота 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 пропасності наготовляють 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. Тепер використовуються антибіотики (пеніцилін, левоміцетин, тетрациклін); за показниками призначаються дезінтоксикаційні, серцеві та інші засоби.

Профілактика. Основна роль належить заходам у осередку: якомога більш ранньому виявленню й ізоляції (госпіталізації) хворо-

го, 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 КЛІЩОВОГО ПОВОРОТНОГО ТИФУ

Поворотний тиф ендемічний — гостра природно-осередкова хвороба країн жаркого клімату, що передається кліщами і клінічно характеризується повторюваними нападами гарячки, що чергуються з періодами апірексії.

Збудниками є *B. 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 в рідких живильних 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 хв.

Епідеміологія. Природні джерела спірохет кліщового поворотного тифу в природі — холоднокровні (жаби, агами), рукокрилі (кажани), гризуни, хижакі, мавпи.

Людина як джерело інфекції не має істотного значення. Переносником і основним хазяїном борелій є аргасові кліщі — орнітодорини. Людина заражається від укусу кліща, що насмоктується спірохет від заражених тварин. Заразними кліщі стають через десять днів після інфікування. Спірохети зберігаються в організмі переносника протягом усього його життя (10 років і більше), заражені самки кліщів можуть передавати цих збудників своєму потомству (трансоваріальна і трансфазова передача).

Кліщовий поворотний тиф є зооозною інфекцією з вираженою природною осередковістю. Його осередки знаходяться в районах субтропічного і помірного клімату із сухим та теплим літом і зустрічаються на всіх материках, крім Австралії.

Існування осередків спірохетозу обумовлене наявністю біотопів 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 1—3 до 20—30 днів.

Лабораторна діагностика. Вирішальним є виявлення спірохет у крові хворого. Методика дослідження та ж, що 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 морського 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 ІНФЕКЦІЙ

ЗБУДНИК АМЕБІАЗУ (АМЕБНОЇ ДИЗЕНТЕРІЇ)

Амебіаз — захворювання протозойної етіології з переважним ураженням товстого кишечника.

Крім кишечника, амеби можуть уражати печінку, легені, головний мозок, нирки, шкіру та інші органи (позакишковий амебіаз). Збудник — *Entamoeba histolytica*, належить до родини *Entamoebidae*, класу *Sarcodina*, типу *Protozoa*.

Морфологія. У життєвому циклі дизентерійної амеби розрізняють кілька стадій (форм розвитку):

- *вегетативна тканинна форма (forma magna)*, розміром 20—50 мкм, паразитує в стінках товстого кишечника, фагоцитуює еритроцити (еритрофаг), активно рухлива, цитоплазма її різко поділяється на світлу ектоплазму і дрібнозернисту ендоплазму;
- *вегетативна просвітна форма (forma minuta)*; розміром 15—25 мкм, живе в товстій кишці, не проникає в тканини, еритроцити не фагоцитуює, живиться вмістом кишечника;
- *предцистна стадія* — перехідна форма від вегетативних форм до цисти; розміри 10—18 мкм, розділення на екто- та ендоплазму ледь помітне, не фагоцитуює еритроцити, бактерії та інші клітинні елементи;
- *циста* — спочиваюча стадія розвитку дизентерійної амеби: округле утворення діаметром 10—15 мкм, із двоконтурною оболонкою, що захищає її в зовнішньому середовищі; у цисті міститься від одного до чотирьох ядер.

Культуральні властивості. Для культивування дизентерійної амеби використовують середовище Павлової, яке складається з води, NaCl, KH_2PO_4 , кінської сироватки і крохмалю.

Резистентність. Вегетативні форми дизентерійної амеби в калі залишаються життєздатними протягом 15—30 хв. Цисти можуть зберігатися у фекаліях до одного місяця, у воді — кілька місяців, стійкі до дезінфікувальних засобів — хлору, формаліну.

Епідеміологія. Амебіаз 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 цистососій. Особливо значне цистососійство 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 — водяний, харчовий. Цисти поширюються також за допомогою тарганів і мух. Можливий контактний механізм передачі.

Патогенез і клініка. Потрапивши через рот у шлунково-кишковий тракт, цисти дизентерійної амеби локалізуються в нижньому відділі тонкого і верхньому відділі товстого кишечника. Тут відбувається ексцистування і проникнення амеби в стінку кишечника. Завдяки протеолітичним ферментам амеба руйнує тканини кишечника, проникає в слизову оболонку, а потім у підслизову тканину. При цьому відбувається порушення живлення уражених тканин з подальшим некрозом, що веде до розвитку глибоких виразок, а потім перфорації кишечника. Ураження великих судин може викликати кишкова кровотеча. 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.

Розрізняють такі клінічні форми амєбіазу: амєбіаз безсимптомний і з наявністю симптомів (кишковий, позакишковий амєбіаз).

При кишковому амєбіазі інкубаційний період триває від одного тижня до трьох і більше місяців. Основна клінічна ознака захворювання — понос, спочатку 3—5, а далі 15—20 разів на добу. У калі переважає слиз. Рідко відзначаються слизово-кров'янисті випорожнення («малинове желе»). Хвороба найчастіше розвивається поступово, без явищ загальної інтоксикації, температура тіла нормальна або субфебрильна. Болі в животі по ходу товстої кишки. Захворювання тривале, може продовжуватися кілька років.

З форм позакишкового амєбіазу найчастіше зустрічається амєбний абсцес печінки або амєбний гепатит, значно рідше — амєбні абсцеси легень, з яких виділяється рясне мокротиння з домішкою крові. У виснажених та ослаблених хворих спостерігається шкірний амєбіаз, що виявляється великими виразками в періанальній ділянці, на зовнішніх статевих органах, шкірі живота.

Лабораторна діагностика. Для діагностики амєбіазу застосовують *мікроскопічний* метод: переглядають п'ять-шість мазків, приготовлених зі свіжовиділених випорожнень. Звичайно амєби присутні в грудочках слизу. Грудочку ретельно емульгують у краплі ізотонічного розчину натрію хлориду, на препарат кладуть покривне

скло і мікроскопують. Виявлення у випорожнених 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 гематоксилином.

Із *серологічних* методів застосовують реакцію імуофлуоресценції (РІФ) з антигеном з культури амеб і реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА). Дуже перспективним 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, дегідроеметин, 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 %-вої 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-просвітній роботі.

ЗБУДНИКИ МАЛЯРІЇ

Малярія — антропоозна трансмісивна інфекція, що характеризується циклічними пропасними нападами, анемією, збільшенням селезінки і печінки.

Ця інфекція відома людству з часів Давнього Єгипту. Уперше збудник малярії був описаний Альфонсом Лавераном 1880 року. У 1889 році І. І. Мечников визначив систематичне положення малярійних плазмодіїв. Через десять років Рональд Росс виявив переносників малярії — комарів роду *Anopheles* і вивчив процес розмноження збудника в організмі самки комара.

Малярія — це протозойне інфекційне захворювання, що приносить великий економічний і соціальний збиток, особливо в країнах тропічного регіону. З 1955 року 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 повністю було виконане і зараз розглядається як перспективне.

Етіологія. 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 й епідеміологією.

Pl. falciparum — збудник тропічної малярії, еволюційно наймолодший і найбільш агресивний вид, здатний швидко охопити населення.

Pl. malariae — збудник чотириденної малярії, викликає паразитемію, яка триває десятки років.

Pl. vivax — збудник триденної малярії.

Pl. ovale — збудник овале-малярії.

Pl. vivax і *Pl. ovale* утворює «дрімаючі» форми, які тривалий час зберігаються в печінці і призводять до пізніх рецидивів хвороби.

Малярійні паразити виявляють велику внутрішньовидову варіацію. Установлено їхній генетичний поліморфізм за низкою ознак, що дозволяє успішно пристосовуватися до різних екологічних умов. Це серйозно гальмує процес ліквідації малярії.

У процесі своєї життєдіяльності малярійні паразити проходять два цикли розвитку зі зміною хазяїнів: статевий (спорогонія) в організмі самки комара *Anopheles* і безстатевий (шизогонія) в організмі людини.

В організм людини малярійні паразити (спорозоїти) потрапляють при укусі зараженим комаром. З потоком крові спорозоїти досягають паренхіматозних клітин печінки (гепатоцитів), де відбувається тканинна шизогонія. У результаті багаторазового ділення з одного спорозоїта утворюються десятки тисяч мерозоїтів. Тканинні паразити виходять у кров і проникають в еритроцити, там вони ростуть і безстатевим шляхом поділяються на кілька частин — еритроцитарні мерозоїти. Молоді паразити, розриваючи оболонку еритроцитів, потрапляють у кров і проникають в нові еритроцити. Паралельно з утворенням безстатевих клітин в еритроцитах утворюються статеві форми — мікро- і макрогаметоцити. Комар, укусивши хвору людину, разом із кров'ю всмоктує і ці клітини.

У шлунку комара відбувається статевий цикл розвитку — злиття жіночої і чоловічої гамет, утворюється зигота, що перетворюється в оокінету і потім — в ооцисту. Розвиток малярійного плазмодія в організмі комара (спорогонія) залежно від виду збудника і навколишньої температури триває від 7 до 45 діб. Дозріла ооциста має в діаметрі до 60 мкм і наповнена спорозоїтами. Потім вона розривається, і спорозоїти виходять у порожнину тіла комара, накопичуються в клітинах слинних залоз і при укусі вводяться в ор-

ганізм людини. Статевий цикл розвитку відбувається в організмі комара при 16 °С, причому чим вища температура, тим швидше.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є хвора людина або паразитоносій, механізм зараження — трансмісивний, переносниками є комарі роду *Anopheles*. 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 40 °С, то через два тижні життєздатні паразити в ній гинуть.

Патогенез і клініка. Характерними рисами малярії є: лихоманка, анемія, збільшення селезінки та печінки. Патологічний процес починається з моменту проникнення плазмодіїв в еритроцити, що призводить до їхніх функціональних змін і наступного руйнування. Це, у свою чергу, включає цілий каскад патофізіологічних реакцій.

На уламках зруйнованих еритроцитів, антигенів і продуктів метаболізму малярійних збудників розвивається реакція терморегуляторного центру у вигляді нападу пропасниці (малярійного параксизму). При цьому відбуваються циркуляторні судинні порушення: генералізоване звуження периферичних судин (озноб) і їхнє наступне різке розширення протягом кількох годин (жар та потовиділення).

Після кількох нападів малярійної пропасниці у хворого розвивається стійке порушення місцевої мікроциркуляції крові у внутрішніх органах.

Крім безпосереднього руйнування еритроцитів паразитами, їхній 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 ліфоїдної та 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.

Перебіг захворювання залежить від виду збудника. Наприклад, малярія, викликана *Pl. vivax* і *Pl. ovale*, відрізняється доброякісніс-

тю перебігу, *Pl. malariae* — 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, ознобцем, головним болем. Потім настає напад гарячки, біль в очах, підвищення температури до 39—40 °С, нудота, іноді блювання.

При тяжкому перебігові хворі збуджені. У перші дні хвороби спостерігається ініціальна, неправильного типу гарячка, через чотири — шість днів устанавлюється інтермітуюча з циклічністю, зумовленою часом розмноження плазмодіїв в еритроцитах. Малярійний параксизм, що характеризується тріадою — ознобом, жаром, профузним потом, продовжується 2—6 год, а потім температура знижується до норми. 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 кількох нападів клінічні ознаки зникають, однак через три — шість місяців або пізніше виникають рецидиви. Напади в період рецидивів купіруються швидше, що пов'язують з розвитком імунітету.

Імунітет. У процесі захворювання, особливо при багаторазових зараженнях, в ендемічних місцевостях у місцевих жителів з віком формується придбаний імунітет. Він базується на підвищенні фагоцитарної активності макрофагів і продукції імуноглобулінів, що стимулюють фагоцитоз. Природно придбаний імунітет при малярії є видоспецифічним і нестерильним. Стійкість до малярії мають люди з генетичними аномаліями гемоглобіну (гемоглобінопатія S, C, D, E та ін.) і ферментів еритроцитів (дефіцит F-6-ФДГ). Це пояснюється неможливістю повноцінного розвитку малярійних плазмодіїв у таких еритроцитах.

Корінні жителі Західної Африки мають уроджений імунітет до *P. vivax*, що пов'язано з генетично обумовленою відсутністю рецепторів у еритроцитів африканців до цього виду малярійного збудника.

Лабораторна діагностика складається в *мікроскопії* товстої краплі і мазків, забарвлених за Романовськом — Гімзою, а також у визначенні виду збудника. Крім того, використовують *серологічні* методи: імунофлуоресценцію, реакцію зв'язування комплементу, реакцію преципітації в гелі. 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 пропасних нападів, запобігання рецидивів та подальшого поширення інфекції. Їхній 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- та гістошизотропні) і гамотропні (гамонтоцидні та гамостатичні) протималярійні препарати.

Гематошизотропні препарати активні відносно безстатевих еритроцитарних форм (шизонтів) малярійного плазмодія: хлорохін, хініну гідрохлорид (дигідрохлорид або сульфат), хінгамін, хлоридин, акрихін, амодіахін, бігумаль, гідроксихлорохін, мефлохіну гідрохлорид, тетрациклін, сульфаніламід і сульфони.

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; дарахлор — комбінація хлоридину і хлорохіну, камоприм, що складається з амодіахіну і примахіну.

При гострій малярії для лікування пропасних нападів 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 сполучення хініну з хлоридином, з похідними тетрацикліну або сульфаніламидами (сульфадоксином, сульфаленом). При ускладненій малярії проводять патогенетичну і симптоматичну терапію, спрямовану на відновлення функціональної активності печінки і нирок: уведення 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.

На малярійних плазмодіїв можна діяти в кількох напрямках — шляхом своєчасного виявлення і лікування хворих, санації носіїв, хіміо- і 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.

Тепер ведуться пошуки засобів активної імунізації проти малярії. Випробовують три типи вакцин: опромінені кров'яні форми плазмодіїв; нерозчинна у воді фракція плазмодіїв; опромінені мезозоїти.

ЗБУДНИК ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Токсоплазмоз — придбане або уроджене протозойне захворювання, що характеризується враженням нервової, лімфатичної, травної систем, печінки, серця, органа зору.

Збудник *Toxoplasma gondii* (тип найпростіші, клас споровики) був відкритий у 1908 році Л. Ніколь і К. Мансо при дослідженні внутрішніх органів широко розповсюджених в Африці гризунів гондій. А. Кастеллані 1914 року вперше вказав на патогенне значення токсоплазм для людини.

Морфологія, тинкторіальні властивості та біологічні особливості. Токсоплазми мають форму півмісяця або часточки мандарина, один кінець клітини загострений, інший закруглений, на стовщеному кінці мається утворення у вигляді присоска; довжина 4—7, ширина 2—4 мкм.

При забарвленні за Романовським — Гімзою ядро набуває фіолетово-червоного, а цитоплазма — блакитнуватого кольору.

T. gondii — внутрішньоклітинний паразит. У своєму розвитку проходить дві стадії: статеву і безстатеву (вегетативну). Безстатеве розмноження (шляхом подовжнього ділення 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, покрита 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 °С вони дозрівають, набувають інвазійності і, перетворюючись в спороцисти, зберігаються до одного року.

Культивування. Токсоплазми культивують у курячому ембріоні, культурі тканин, організмі лабораторних тварин (мишей).

Резистентність. Збудник токсоплазмозу довго зберігається в зовнішньому середовищі: у сечі — кілька годин, у м'ясі при температурі 4—6 °С — до 24 днів, у штучно інфікованому ґрунті — 18 місяців.

Епідеміологія. Токсоплазмоз — зоонозна інфекція, що 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, тому що вони є основними хазяїнами токсоплазм. Тварини виділяють збудників із сечею, випорожненнями, слиною, молоком.

Зараження людини відбувається частіше аліментарним шляхом, але можливий і контактний механізм передачі, коли збудник проникає в організм через відкриті слизові оболонки, ушкоджені шкірні покриви. Хворий незаразний, однак можливо внутрішньоутробне інфікування плоду.

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 гранулеми, а потім кальцифікати. Розмножуючись в клітинах органів, токсоплазми руйнують їх. Паразити, що вивільнилися, проникають у нові клітини, і процес повторюється. Одночасно розвивається імунна відповідь: під дією антитіл токсоплазми з крові зникають, починають формуватися цисти, що зберігаються в організмі десятки років або навіть довічно.

Зміни, що відбуваються в тканинах, пов'язані як з безпосередньою ушкоджувальною дією токсоплазм при внутрішньоклітинному

їх паразитуванні, так і з дією токсину. У патогенезі токсоплазмозу немаловажне значення має алергійна 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.

Уроджений токсоплазмоз виникає при інфікуванні плоду трансплацентарно. Якщо зараження відбулося на ранніх стадіях розвитку, плід часто гине і відбувається довільний викидень або мертвородження, можлива поява дитини з дефектами розвитку. При зараженні в пізній термін вагітності плід народжується з ознаками генералізованого токсоплазмозу.

Клініка придбаного токсоплазмозу. Інкубаційний період коливається від 12 до 14 днів. Хвороба може перебігати гостро, підгостро та хронічно. На початку хвороби спостерігаються головний біль, втома, погане самопочуття, м'язовий біль. Температура підвищується до 37,2—37,8 °С. Гарячка тримається протягом двох-трьох і більше тижнів. Крім згаданих загальних симптомів, можуть уражатися 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 уражаються печінка, серце, легені, травний канал); екзантемна, тифоподібна (характеризується ознобом, високою температурою, папулезним висипанням); очна (виникають ретиніт, помутніння склистого тіла і т. ін.).

Імунітет при токсоплазмозі носить нестерильний характер. Нерідко в ході захворювання напруженість імунітету зростає, що призводить до стихання або повного зникнення клінічних явищ.

Лабораторна діагностика. Лабораторні методи дослідження розділяються на паразитологічні та серологічні. Матеріалом для *паразитологічного* методу є кров, спинномозкова рідина, пунктат з лімфовузлів. З них готують мазки, забарвлюють за Романовським — Гімзою, мікроскопують.

Із *серологічних* реакцій застосовуються: реакція зв'язування комплекменту (РЗК), реакція непрямой гемаглютинації (РНГА), реакція імунофлуоресценції (РІФ), реакція з барвником Сейбіна — Фельдмана, що ґрунтується на втраті здатності токсоплазм забарвлюватися метиленовим синім під дією специфічних антитіл.

Для діагностики використовують також внутрішньошкірну алергійну пробу з токсоплазміном.

Застосовують *біологічний* метод — внутрішньоочеревинне зараження мишей матеріалом хворого.

Лікування. Для етіотропної терапії призначають хлоридин, амінохінол, делагіл, трихопол у сполученні із 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, догляді за хворими особинами.

Для попередження уродженого токсоплазмозу роблять обстеження вагітних за допомогою внутрішньошкірної проби.

ЗБУДНИКИ ТРИХОМОНОЗУ

Трихомоноз — урогенітальне інфекційне захворювання, що передається в основному статевим шляхом.

Збудники — *Trichomonas vaginalis* і *Trichomonas hominis* належать до роду *Trichomonas*, родини *Trichomonadidae*, класу *Flagellata*, типу *Protozoa*.

Морфологія. Трихомонади як представники найпростіших мають досить високу організацію. Вони найчастіше овально-грушоподібної форми. Тіло складається з тонкозернистої протоплазми з численними вакуолями, зовні оточено перипластом — тонкою оболонкою, у передній частині обладнаної гачкоподібної форми щілиною — цистостоמוю, що виконує функцію рота. Тут же розташоване ядро довгастої, округлої, грушоподібної або пляшкоподібної форми, що містить п'ять-шість ядерць. Поруч з ядром знаходиться трохи тілець у вигляді зерен — блефаропластів. Від них починається пряма осьова нитка — аксонем, що являє собою пружний тяж. Він розташований усередині протоплазматичного тіла і виступає назовні у вигляді ості. Рухаються трихомонади за допомогою джгутиків і індулюючої мембрани; розмножуються переважно подовжнім діленням.

Культуральні та ферментативні властивості. Патогенні трихомонади в штучних живильних середовищах ростуть тільки при температурі 36,5—37 °С. Їх культури не здатні до гемолізу і плазмокоагуляції; добре розкладають глюкозу, мальтозу, крохмаль, слабо — лактозу, галактозу, не розкладають арабінозу, дульцит, маніт, сахарозу, рамнозу; не утворюють сірководню й індолу.

Резистентність. Піхвова трихомонада чутлива до дії сонячного світла, гине при висиханні та дії дезінфектантів — ртуті дихлориду, карболової кислоти, хлораміну В.

Патогенні трихомонади чутливі до дії підвищених температур, гинучи за 30 с при 55 °С і через 24 год при 43 °С, але одночасно відносно стійкі до низьких температур.

Епідеміологія. Трихомоноз — антропонозне захворювання. Установлено, що трихомонади виявляються в 10 % здорових жінок і більш ніж у 30 % хворих, що звертаються за венерологічною допомогою. У тропічних країнах їх виявляють у 15—40 % здорових жінок дитородного віку. Загострення трихомонозу часто супроводжують гонорея, хламідіоз та інші венеричні захворювання. При уrogenітальному трихомонозі в чоловіків у виділеннях із сечівника поряд із трихомонадами виявляють й інші патогенні мікроорганізми.

Патогенез. Основним місцем існування уrogenітальних трихомонад у чоловіків є сечівник, по слизовій оболонці якого вони проникають у передміхурову залозу і придатки яєчка, бульбоуретральні залози, парауретральні протоки; залози крайньої плоті та крайню плоть. Запальні зміни носять неспецифічний характер. Трихомоноз у жінок розвивається насамперед у сечівнику, піхві та каналі шийки матки. Значно рідше трихомонади проникають у залози присінка піхви і дуже рідко — у порожнину матки і маткові труби.

Клініка. При розвитку гострого процесу хворі скаржаться на виділення, сверблячку і печіння в ділянці зовнішніх статевих органів, що при огляді набряклі, гіпереміровані, мають окремі ділянки ерозії. Характерним є наявність пінистих серозно-гнійних виділень. Гострий трихомонадний уретрит супроводжується почуттям різі, хворобливостю при сечовипусканні. Хронічний уретрит протікає малосимптомно. Установлено безсимптомне трихомонадоносійство.

Імунітет при трихомонозі відсутній.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження служать виділення з уретри, сеча. У випадках, коли у хворих виділення із сечівника відсутні, у пробірку беруть перший струмінь сечі, центрифугують її, витягають осад (нитки, пластівці, крихти) і наносять на предметне скло з подальшим забарвленням 0,5—1%-вим розчином метиленового синього, за Грамом, Романовським — Гімзою або Лейшманом. Використовують також метод «роздавленої» краплі. В окремих випадках застосовують бактеріологічний метод дослідження.

Лікування. Антибіотики і сульфаніламіді при лікуванні трихомонозу не ефективні. Його лікують трихополом і флагімом за певних схем. Після стихання гострозапальних явищ застосовують інстиляції сечівника розчином срібла нітрату, ртуті оксиціаніду, етакридину лактату.

Профілактика. Специфічна профілактика відсутня.

ЗБУДНИКИ ТРИПАНОСОМОЗІВ

Трипаносомози — це група протозойних трансмісивних кров'яних інфекцій. Відомі африканський (сонна хвороба) та американський (хвороба Шагаса) трипаносомози.

Африканський трипаносомоз (сонна хвороба) — це трансмісивна інфекція, що характеризується нерегулярною лихоманкою, висипами, набряками, лімфоденопатією, тяжким ураженням центральної нервової системи.

Сонна хвороба згадується ще в арабських рукописах XVI століття. Збудник уперше виявлений П. М. Фордом у крові хворого 1901 року. Епідеміологічна роль трипаносом і мухи цеце в передачі африканського трипаносомозу доведена Д. Бруце і Д. Набарро (1903), а життєвий цикл трипаносом зі зміною хребетних і безхребетних хазяїнів досліджували Х. Кінгхорн і В. Йорку (1912—1913).

Збудники африканського трипаносомозу належать до родини *Trypanosomatidae*, роду *Trypanosoma*, видів *Trypanosoma brucei gambiense* (збудник гамбійського трипаносомозу) і *Trypanosoma brucei rhodesiense* (збудник родезійського трипаносомозу).

Морфологія. Відрізняючись деякими біологічними властивостями, ці види практично не помітні за морфологічними ознаками. Для кров'яних форм — трипомастигот характерний пов'язаний з імунною реакцією поліморфізм: одні форми, що зустрічаються в розпалі захворювання, мають вигляд довгої веретеноподібної клітини з добре вираженою ундулюючою мембраною і довгим джгутиком на кінці, довжиною 25—40 мкм і шириною 1,2—2 мкм, інші, на спаді інфекції, представлені короткими широкими клітинами з коротким джгутиком або без нього. Розмножуються трипаносоми бінарним подовжнім поділом. Забарвлюються за Романовським — Гімзою: цитоплазма в блакитний колір, ядро, блефаропласт і джгутики — у червоний.

Культуральні властивості. Культивуються в середовищах, які містять кров і її замітники, середовищі NNN.

Епідеміологія. Джерелом африканського трипаносомозу родезійського типу в природі є антилопи та інші види копитних. У природних умовах інфекція носить зоонозний характер, і циркуляція збудника відбувається за ланцюгом: антилопа — муха цеце — антилопа. Зараження людини можливе випадково при потраплянні в природні вогнища інфекції. 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.

Трансмісивний механізм зараження пов'язаний з місцеперебуванням кровосисних мух цеце, що належать до видів *Glossina morsitans*, *G. pallidipes*, *G. swynnertoni*. Вони відкладають личинки в ґрунт, де відбувається розвиток усіх стадій: личинки, лялечки, імаго. Доросла особина живе 3—9 міс. 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 виявлена.

Гамбійський трипаносомоз є антропонозом. Циркуляція збудника здійснюється за схемою: людина — муха цеце — людина. Уражає переважно сільське населення.

Патогенез. На місці укусу мухи цеце в підшкірній клітковині трипаносоми зберігаються протягом кількох днів, викликаючи місцевий гострий запальний процес (трипаносомний шанкер), а потім проникають у кровоносне русло, обумовлюючи гіперплазію лімфоїдної тканини селезінки, купферовських клітин печінки, далі уражають ЦНС, локалізуючись у лобових часточках, варолієвому мозку і довгастому мозку, викликаючи явища менінгіту.

Клініка. У місці проникнення збудника утворюється так званий трипаносомний шанкер — інфільтрат у вигляді твердого хворобливого вузлика. За два тижні він зникає безслідно.

Інкубаційний період триває від двох тижнів до двох років. До ранніх клінічних ознак належать: збільшення лімфатичних вузлів (особливо шийних) і пропасниця неправильного типу з температурою від 36,6 до 41 °С. Далі трипаносоми проникають у хребетний канал, для цього періоду характерне ураження ЦНС — головний біль, загальмованість, сонливість. Хвороба перебігає хронічно упродовж місяців і років, напади пропасниці чергуються з періодами вдаваного видужання. Потім настає депресія, розвивається прогресуюча летаргія, сонливість підсилюється, і хворий впадає в стан коми. Хворі гинуть від кахексії, до якої приєднується інфекція через 3—6 років від початку хвороби. При вчасно початому лікуванні видужують через два-три роки.

Імунітет носить клітинний характер, слабонапружений і нетривалий.

Лабораторна діагностика. *Мікроскопічний* метод — виявлення трипаносом у крові та пунктаті з лімфатичних вузлів. *Серологічний* метод — реакція зв'язування комплементу, формолова реакція, визначення глобулінових фракцій у сироватці крові людей.

Лікування. Препарати можна розділити на дві групи. На ранній стадії захворювання використовують сурамін, пентамідин; у другому періоді хвороби призначають два-три курси терапії препаратами арсену (трипаремід, арбосал).

Профілактика. Забезпечується проведенням комплексу заходів, спрямованих на виявлення та лікування хворих, на охорону населення від укусів мухи цеце (антимоскітні сітки, захисний одяг, репеленти), а також знищення біотопів мух-переносників.

ЗБУДНИКИ ЛЕЙШМАНІОЗУ

Лейшманіози — це група протозойних трансмісивних захворювань людини і тварин, викликаних лейшманіями. Розрізняють дві основні форми лейшманіозу: шкірний та вісцеральний.

ЗБУДНИКИ ШКІРНОГО ЛЕЙШМАНІОЗУ

Збудники шкірного лейшманіозу — *Leishmania tropica major*, *Leishmania tropica minor* належать до типу *Protozoa*, класу джгутикових *Fragellata*, родини *Trypanosomatidae*, роду *Leishmania*.

Збудник відкритий П. Ф. Боровським 1898 року при вивченні пендинської виразки в Туркменістані.

Морфологія. Збудники лейшманіозу мають два цикли розвитку: лейшманіальний (безджгутиковий) — в організмі людини і тварин та лептомонадний (джгутиковий) — в організмі переносників москітів.

Лейшманіальні форми круглі або овальні, довжиною 2—6 і шириною 2—3 мкм, покриті тонкою оболонкою. У цитоплазмі міститься велике ядро, блефаропласт із залишком джгутика та вакуолі.

Лептомонадні форми значно більші, довжиною 20 і шириною 3 мкм. При забарвленні за Романовським — Гімзою цитоплазма набуває голубого, ядро — яскраво-червоного, блефаропласт — темно-червоного кольору.

Культивування. Лейшманії вирощують в агарі з дефібрированою кров'ю кролика (середовище NNN), на якому вони розмножуються при температурі 18—22 °С і розташовуються у вигляді розетки.

Епідеміологія. Розрізняють два типи шкірного лейшманіозу — сільський та міський.

Сільський викликається *L. tropica major*. Джерелом служать піщанки, ховрашки. Збудник передається самками москітів роду *Phlebotomus*. Москіт заражається, проколюючи хоботком ділянку враженої шкіри хворої тварини або людини. Потрапивши в шлунок москіта, лейшманії через кілька годин перетворюються в джгутикові форми. Вони розмножуються в кишечнику комахи, накопичуються в глотці, при укусі здорової людини москіт «упорскує» лейшманії в кров. Зараження людини відбувається за схемою: хво-

рий гризун — москіт — людина. Комахи кусають людину в найбільш доступні, незахищені частини тіла, тим і пояснюється типова локалізація виразок на обличчі, верхніх кінцівках.

Міський (антропонозний) тип викликається *L. tropica minor*. Джерелом інфекції є люди і, можливо, собаки. Збудник також передається самками москіта *Phlebotomus*.

Патогенез і клініка. На шкірі в місці проникнення збудника виникає локальний запальний процес — лейшманіома. Він перебігає в три стадії: проліферації (інфільтрат), деструкції (виразка) і репарації (рубцювання). З первинного вогнища 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 у 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 численні сверблячі папули, які поступово переходять у вузлики, що перетворюються в безболісні ранки. Вони покриваються 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.

Імунітет. Після перенесеної хвороби виробляється стійкий довічний імунітет. В осіб, які перехворіли шкірним лейшманіозом сільського типу, несприйнятливість розвивається і до лейшманіозу міського типу, що свідчить про антигенну близькість цих збудників.

Лабораторна діагностика. Дослідженню підлягають виділення з виразок або зскрібок з ураженої поверхні. Приготовлені мазки фіксують спиртом і забарвлюють за Романовським — Гімзою. Для одержання культури лейшманій роблять посів у відповідні живильні середовища.

Лікування. При міському лейшманіозі початковий горбок можна видалити хірургічним шляхом, при сільському — через швидкий розвиток хвороби зупинити процес у такий спосіб неможливо. Раціональне лікування полягає в призначенні вологовисихальних дезінфікувальних пов'язок, що згодом їх заміняють дезінфікувальними мазями. Для загального лікування застосовують специфічні препарати сурми (солосурмін, неостибазон), антибіотик мономіцин, що має високу протилейшманіозну активність. При виразці

лейшманіом для пригнічення вторинної інфекції призначають антибактеріальні препарати.

Профілактика. Виявлення та лікування хворих, знищення лейшманіозних собак, боротьба з дикими гризунами і москітами. Певне значення в системі профілактики шкірного лейшманіозу має індивідуальний захист: використання репелентів, завішування вікон сітками і т. д. Особам, які приїжджають із благополучних в епідеміологічному відношенні місцевостей, і неімунізованим жителям ендемічних районів роблять щеплення живою лейшманійною культурою на закритих ділянках тіла. Це викликає стійкий імунітет.

ЗБУДНИК ВІСЦЕРАЛЬНОГО ЛЕЙШМАНІОЗУ

Збудник — *Leishmania donovani*, відкритий 1903 року У. Лейшманом і Ш. Донованом при вивченні кала-азар — чорної хвороби в Індії. За морфологією та культуральними властивостями збудник подібний до *Leishmania tropica*.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є хворі люди з явними або прихованими формами лейшманіозу та інфіковані свійські тварини (собаки, кішки). Для вісцерального лейшманіозу також характерна природна осередковість. Передається трансмісивним шляхом через укуси москітів.

Патогенез і клініка. При вісцеральній формі паразити розмножуються в макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку, що супроводжується сплено- і гепатомегалією, гіпергаммаглобулонемією, лейкопенією. На шкірі в місці укусу через кілька днів утворюється блідо-рожевий вузлик. Дуже рідко процес обмежується тільки шкірним виявом, зазвичай надалі уражаються селезінка, печінка, лімфатичні вузли. Температура помірно висока, розвивається прогресуюча анемія, іноді виразки кишечника, набряки і крововиливи у внутрішні органи, шкіра темніє.

Захворювання може мати гостру, підгостру та затяжну форми. Дві перші частіше зустрічаються в дітей першого-другого року життя і мають тяжкий перебіг, третя спостерігається в дітей різного віку. У 10 % хворих лейшманіозом, лікування яких почато пізно, на шкірі обличчя та інших частин тіла з'являються висипання, які містять лейшманії, що має певне епідеміологічне значення. Без лікування хвороба закінчується смертю. Тепер унаслідок застосування специфічних препаратів летальність знизилася до 2—30 %.

Імунітет. Після видужання залишається стійкий імунітет, повторні захворювання не спостерігаються.

Лабораторна діагностика. У хворих із груднини беруть пунктат кісткового мозку, роблять пункцію печінки і лімфатичних вузлів. Мазки забарвлюють за Романовським — Гімзою.

Висівають вміст пунктата в агар з дефібрированою кров'ю.

Лікування здійснюють специфічними препаратами: солісурміном (натрієва сіль комплексної сполуки стибію і глюконової кислоти), пентостамом, пентамідіном.

Профілактика. Та ж, що і при шкірному лейшманіозі.

ЗБУДНИК ЛЯМБЛІОЗУ

Лямбліоз — кишкова протозойна інфекція, схильна до хронічного перебігу у вигляді ентеритів, дуоденітів та інших розладів травного тракту.

Збудником є *Ciardia lamblia*— дуже рухливий паразит типу *Protozoa*, класу джгутикових (*Flagellata*). Відкритий 1859 року професором Харківського університету Д. Ф. Лямблем.

Морфологічні та тинкторіальні властивості. Зустрічається у вигляді вегетативних форм і цист. В активній вегетативній стадії (трофозіот) лямблія за формою нагадує половину розрізаної груші розміром 10—18 × 6—12 мкм. Передня частина клітини розширена, задня витягнута. На черевному боці в розширеній частині є чашоподібне заглиблення, що є присмоктувальним диском, за допомогою якого лямблія прикріплюється до епітелію стінок тонкого кишечника. Спинна поверхня і хвостовий кінець покриті одинарною цитоплазматичною мембраною, під якою знаходяться травні вакуолі.

Паразит має симетричну білатеральну будову: усі деталі його тіла парні. У передній третині симетрично розташовані два ядра, оточені тонкою оболонкою, у центрі кожного ядра — каріосома. Між ядрами і позаду них знаходяться дві опорні стрижневі пластини (осьові тяжі або парний аксостиль).

Лямблії мають чотири пари джгутиків: три з них відходять від передньої частини тіла, четверта — від хвостового кінця, причому вона є продовженням парного аксостіля. Органів живлення лямблія не має; їжа всмоктується всією поверхнею тіла. Розмножуються лямблії подовжнім діленням. Цисти овальної форми, довжиною 10—16 і шириною 7—10 мкм, мають виразну двоконтурну оболонку і містять два або чотири круглих ядра і згорнутий джгутиковий апарат.

Для забарвлення мікроскопічних препаратів використовують метод Романовського — Гімзи, при цьому ядро і джгутики забарвлюються в рубіново-червоновий, а цитоплазма — у блакитний колір.

Культуральні властивості. Ці мікроорганізми культивуються в штучних живильних середовищах з екстрактами дріжджоподібних грибів.

Резистентність. Вегетативні форми лямблій чутливі до звичайних дезінфектантів та 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 їхнього зберігання є 2–6 °С при відносній вологості 80–100 %. У молочних продуктах зберігаються три-чотири місяці, а на різних предметах навколишнього середовища — до 20 діб.

Епідеміологія. Лямбліоз — типове антропозоозне захворювання, зустрічається повсюдно, особливо часто в дітей. За даними ряду дослідників, додатковим джерелом інфекції можуть бути собаки.

Механізм зараження — фекально-оральний, при споживанні зараженої їжі, а також води, особливо при використанні нецентралізованих джерел водопостачання. Чинниками передачі є також стічні води і ґрунт, забруднені цистами збудника.

Патогенез. Як правило, лямблії потрапляють з їжею і водою у формі цисти. Виявившись у початкових відділах тонкого кишечника, вони ексцистуються. Живуть на всій довжині тонких кишок, іноді в товстому кишечнику, прикріплюючись до щіткової облямівки мікрворсинок і поглинаючи живильні речовини, що знаходяться там, і ферменти. Паразитуючи на поверхні епітеліальних клітин, лямблії викликають механічне подразнення і запалення слизових оболонок, дегенеративні, атрофічні або моторні зміни, можуть порушувати процеси усмоктування жирів та інших субстратів у тонкому кишечнику. Передбачуване раніше рядом дослідників паразитування лямблій у жовчному міхурі, жовчних шляхах і печінці тепер вважається проблематичним, хоча патологічні зміни в роботі цих органів при лямбліозі реєструються.

Клініка. Клінічно лямбліоз може виявлятися по-різному — у вигляді ентеритів, ентероколітів і холециститів; часто перебігає 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 мільйонів цист. Можливе знебарвлення калу і наявність у ньому слизу. Діарея іноді супроводжується здуттям і спазматичними болями в ділянці живота, метеоризмом, проявами загальної слабкості та нездужання. Залучення в інфекційний процес жовч-

новивідних шляхів і жовчного міхура нерідко призводить до розвитку холангіту і холециститу. Клінічно виражені форми частіше реєструються в дітей.

Зазначені клінічні симптоми носять переривчастий, хвилеподібний 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 складає близько дев'яти днів.

Імунітет. Постінфекційний імунітет погано вивчений. Очевидно, у захисті організму від паразитів основну роль відіграє клітинно-опосередкований імунітет, пов'язаний з активацією макрофагальної системи.

Лабораторна діагностика. Діагноз ставиться на підставі мікроскопічного дослідження доуденального вмісту або фекалій.

Матеріал для дослідження центрифугують, з осаду вилловлюють слизові клаптки і мікроскопують їх у нативному або забарвленому розчином Люголя препараті. Для збереження морфологічних ознак вегетативних форм і цист протягом тривалого терміну (місяць і більше) використовують методику застосування консервантів (Барроу, Сафаралієва).

Імунологічні методи діагностики лямбліозу не знайшли застосування через їх недостатню специфічність.

Лікування. Для етіотропного лікування застосовують такі препарати: похідні нітроїмідазолу (метронідазолу, тинідазолу), акридину (акрихіну і аміноакрихіну), хіноліну (амінохінолу, хлорохіну дифосфат або хінгамін), нітрофуранові препарати (фуразолідон). Найбільш ефективно поєднане призначення похідних нітроїмідазолу з препаратами групи хіноліну.

Профілактика. Препарати для специфічної профілактики не розроблені. Заходи загальної профілактики такі ж, як і для інших кишкових інфекцій, і пов'язані зі своєчасним виявленням носіїв та лікуванням хворих лямбліозом, а також з дотриманням санітарно-гігієнічних норм при приготуванні і споживанні їжі.

ПАТОГЕННІ ГРИБИ

Групу патогенних для людини грибів складають одноклітинні та багатоклітинні мікроорганізми різного походження, різних місць існування й умов існування.

Одні з них ведуть переважно паразитичний спосіб життя, уражаючи головним чином шкіру та її придатки (волосся і нігті) і лише в рідких випадках, в основному при обтяженому стані організму, — інші органи і тканини. Цю групу в основному складають дерматофіти, місцем існування яких є хворий організм і виділюваний ним патологічний матеріал.

Інші патогенні гриби, навпаки, ведуть переважно сапрофітний спосіб життя, місцем їх існування є зовнішнє середовище — ґрунт, живі та мертві рослини. Ці гриби уражають людину і тварин лише у певних, сприятливих для цього умовах, тобто характеризуються як умовно-патогенні.

Існує також невелика група грибів, що ведуть, імовірно, тільки облигатно-паразитичний спосіб життя, як, наприклад, збудники висівкоподібного лишая, риноспоридіозу. У штучних умовах вони не розвиваються навіть в багатих тваринними білками середовищах.

Морфологія. Належать до еукаріотів, клітини грибів залежно від класифікаційного положення (ооміцети, аскосіцети, базидіоміцети, дейтероміцети) мають різну будову і розміри. Основою їх морфологічної структури є оболонка, цитоплазма, ядро, вакуолі та включення.

Оболонку багатьох патогенних, особливо багатоклітинних, грибів чітко видно, яка іноді двоконтурна; поверхня її звичайно рівна, рідше хвиляста, шорсткувата або горбиста (аскоспори деяких дріжджів, зигоспори мукорів, конідії аспергілів); у деяких клітин вона покрита ніжними волосками. В одних грибів оболонка клітин безбарвна, в інших, навпаки, забарвлена інтенсивніше, ніж протоплазма, а в деяких склисто прозора і блискуча.

Цитоплазма молодих клітин звичайно гомогенна, більш зрілих — зерниста. У клітині грибів міститься компактне кулясте ядро. Великі клітини мають кілька ядер.

Постійними включеннями в клітині грибів є жир, волютин, глікоген, рідше — кристали солей органічних кислот і пігменти.

Різноманітність морфологічних ознак пов'язана з характером і інтенсивністю процесів розмноження, особливостями розташування клітин після ділення, 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 різними включеннями, старий — сильно вакуолізований. У незавершених грибів міцелій не має перегородок (несептований), у зрілих — відповідно має (септований).

Клітини грибів розгалужуються бічними виростами гіф, що виникають через правильні проміжки то з однієї, то з іншої сторони. Звичайно одна клітина дає один, іноді два-три вирости. Вторинні та наступні гілки міцелію розташовуються звичайно ближче до місць зчленування, біля перегородок, відходячи від основної гілки під прямим або гострим кутом. Переплітаючись, вони створюють грибницю, то рідку і крихку, то густу і щільну. Міцелій деяких грибів глибоко проникає в живильний субстрат, створюючи в середовищі під колонією могутнє розгалуження.

Кінцеві нитки міцелію утворюють своєрідні розгалуження, закономірні в культурах дерматофітів: «роги північного оленя», «канделябри», «гребінцеві органи», «амебоподібний міцелій» і т. ін.

Спори в грибів є засобом розмноження і розповсюдження в зовнішньому середовищі. Вони утворюються у великій кількості і виникають або усередині міцелію, у його спеціальних органах плодоношення — сумках (спорангіях) і називаються ендоспорами, чи поза ними і зветься екзоспори.

У завершених грибів ендоспори є результатом статевого процесу, дозрівають у великій кількості в асках (аскоміцети), у спорангіях (мукорові і т. ін.) і вивільняються після дозрівання спор при розриві сумки або спорангія.

Спори завершених грибів підрозділяються на такі групи:

- ооспора — утворюється в процесі оогамії і є заплідненою клітиною — оосферу;
- зигоспора — результат злиття двох зовсім однакових зовні гілок міцелію; збільшуючись у розмірах, вона надалі покривається товстою, темною горбистою оболонкою; властива мукоровим грибам;
- аскоспора — утворюється в сумках (асках), що розвиваються в спеціальних плодкових тілах (аскокарпах). Аскоспора має різну форму: в одних грибів вона кругла, яйцеподібна, іноді

ниркоподібна і навіть червоподібна, в інших сочевицеподібна, лентикулярна і так далі; аскоспори властиві сумчастим грибам — аскоміцетам;

- базидіоспора — розвивається на спеціальних клітинах — базидіях.

Спори в незавершених грибів утворюються безпосередньо на гілках міцелію або на спороносних гіфах; за походженням підрозділяються:

- на талоспори, які утворюються перетворенням окремих гілок міцелію в спеціальні спори;
- конидіоспори, або конідії, утворюються або на диференційованих конидіеносцях, 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 в згущених субстратах, а також на поверхні грибниці в рідких середовищах. З появою конідій колонії відповідних грибів стають бархатисто-борошністими, пігментованими;
- мікроспори та ксероспори — склеєні в слизові маси або тяжі спори; при дозріванні відокремлюються від апарата, що їх підтримує, за допомогою автолітичних процесів.

Патогенні гриби розмножуються статевим та безстатевим шляхами. Безстатеве розмноження досягається діленням і брунькуванням. При діленні в результаті біохімічних реакцій у тілі клітини з'являється спочатку велике і бліде, а потім ком-пактне 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, що потім відшнуровується.

Статевий процес у грибів здійснюється за допомогою злиття статевих клітин.

ЗБУДНИК КАНДИДОМІКОЗІВ

Кандидомікоз — грибова інфекція, яка виявляється поверхневими і глибокими гранулематозними враженнями слизових оболонок, шкіри і внутрішніх органів. Одне з найбільш частих і основних виявів кандидомікозу — пліснявка.

Етіологія. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* належать до незавершених грибів — дейтеромицетів і складають самостійний рід, що нараховує більше 80 видів. Однак лише 7—13 з них мають суттєві значення для медичної мікології. До них належать: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*.

Ці види грибів виділяються від хворих людей при враженні порожнини рота, мигдалин, легень, геніталій, шкіри, нігтів і при інших локалізаціях кандидозної інфекції.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* — одноклітинні, відносно великі (2—20 мкм) мікроорганізми овальної, округлої, іноді овально-видовженої форми. Утворюють псевдоміцелій (нитки з подовжених клітин), бластоспори (клітини-бруньки, що сидять на перетяжках псевдоміцелію) і деякі з них — хламідоспори — спори зі щільною подвійною оболонкою.

Головними ознаками, що відрізняють дріжджоподібні гриби від справжніх дріжджів, є:

- наявність псевдоміцелію, що складається з тонких подовжених клітин, які розташовуються один за одним у вигляді ниток, що не мають загальної оболонки і перегородок;
- відсутність аскоспор (спор у 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 густі та рідкі живильні середовища з додаванням глюкози. Режим культивування: рН = 5,8...6,5, припустимо 2,5...3,0; температура 30...37 °С. Ріст визначається через 1—5 діб. Характер колоній і ріст в рідких середовищах для різних видів грибів роду *Candida* різний. Найчастіше в згущених середовищах вони утворюють досить великі колонії молочно-білого кольору (до 1 см), що нагадують сметану, спочатку гладкі, вологі, пізніше більш опуклі, іноді зі зморшкуватим центром або секторами.

Фактори патогенності. Факторами патогенності в грибів роду *Candida* є деякі складові частини клітин, ендотоксини, ферменти. Сенсibilізація організму відбувається за рахунок глікопротеїдних комплексів.

Ендотоксини — переважно глікопротеїди, при введенні білим мишам викликають миттєву їх загибель.

Структурні незв'язані ліпіди також надзвичайно токсичні для білих мишей при внутрішньовенному і внутрішньоочеревинному введенні. Одночасно в місці тканинного додатка виникає виражена лейкоцитарна і макрофагальна реакція, що веде до розвитку своєрідної грануляційної тканини, яка нагадує туберкульозну.

До чинників патогенності належить також секреція протеолітичних ферментів та гемолізинів, дермонекротична активність, адгезивність (здатність прилипати до клітин епітелію).

Частота виділення. Кандидоносійство. Гриби роду *Candida* входять до складу нормальної мікрофлори організму, тому на здоровій шкірі вони зустрічаються в 19—70 % людей, у випорожненнях дорослих — у 36 %, дітей — у 50 %, на слизовій оболонці сечостатевої системи і особливо піхви в 14—28 % здорових жінок і в 32—43 % вагітних. Гриби роду *Candida* зустрічаються на кон'юнктиві ока, у вмісті жовчного міхура, у шлунковому та дуоденальному соку, на слизовій оболонці носа. Найбільше часто в здорових людей вони виявляються на слизових оболонках рота і зіву.

У людей, професійно зв'язаних з антибіотиками шість і більш років, частота виявлення грибів роду *Candida* на слизових оболонках зіву, носа, ока складає від 42,2 до 61 %, що в два — десять 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, але і змінюється видовий склад грибів роду *Candida* на користь патогенних представників.

Кандидоносійство, відповідно до класифікації мікробіотів, може бути: транзисторним (триває кілька днів, при цьому гриби виділяються одноразово), короткочасним (три-чотири тижні), тривалим (до трьох місяців), хронічним.

Хронічне кандидоносійство може бути багаторічним і частіше виявляється в осіб зі зниженою імунологічною реактивністю, які страждають хронічними захворюваннями. 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, що є нормальними жителями слизових оболонок порожнини рота, дихальних шляхів, травного тракту, піхви здорових людей.

Серед чинників, що сприяють переходу *Candida* із сапрофітичного в паразитичний стан, основну роль відіграють: зниження опірності організму, імунітету, порушення обміну, у першу чергу вуглеводистого (цукровий діабет), захворювання шлунково-кишкового тракту (анацидний гастрит), дихального тракту, наявність тяжких загальних захворювань (раку, хвороби крові), стан гіпо-і авітамінозу, інфекційні захворювання, травматичні ушкодження шкіри і слизових оболонок, мацерація, що сприяють розпушенню їх і інвазії гриба.

Серйозну роль у виникненні і розвитку кандидомікозу грає неправильне, ірраціональне або неадекватне застосування антибіотиків і кортикостероїдних препаратів, головним чином у дітей, літніх людей та ослаблених хворих. У зв'язку з пригніченням життєдіяльності нормальної мікрофлори організму під впливом антибіотиків розвиваються явища дисбактеріозу, на тлі якого відбувається активне розмноження природно резистентних до антибіотиків мікроорганізмів: серед останніх найбільше значення мають гриби роду *Candida*.

Клініка. Клінічні прояви кандидомікозу вкрай різноманітні. Залежно від локалізації інфекції — на слизових оболонках порожнини рота, язика, мигдалин, кутків рота, на червоній облямівці губ, а також слизовій оболонці піхви, сечового міхура, уретри виникають білі нальоти — пліснявка (див. вкл. VI), що легко знімаються, але виникають знову.

Слизова оболонка під ними гіперемована, розпушена. Пліснявка піхви супроводжується сирнистими виділеннями. На шкірі з'являються дрібні червоні плями, дрібні пухирці та 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 ріст і, зливаючись, утворюють великі ділянки фестончастих обрисів.

З вісцеральних кандидомікозів найчастіше зустрічається кандидомікоз легень, який характеризується звичайно ознобом, рясним потом, кашлем з важко відхаркувальним мокротинням, іноді із згустками крові, тяжким перебігом, адинамією.

Для кандидомікозу кишечнику характерний понос з домішкою крові, здуттям живота і болем у ньому. У хронічних випадках розвивається виразковий коліт.

Кандидосепсис за клінічною картиною мало чим відрізняється від бактеріального.

Особливий різновид має хронічний генералізований гранулематозний кандидомікоз дітей, що почався в ранньому дитячому віці у вигляді хронічної пліснявки слизової порожнини рота. У подальші роки процес поширюється на шкіру обличчя, волосистої частини голови, тулуба, кінцівок, де з'являються покриті кірками горбкові й пухлиноподібні висипання, при видаленні яких оголюються папіломатозні розростання. Прогноз при локалізованих формах сприятливий, при вісцеральних ураженнях, особливо кандидосепсисі, залежить від загального стану хворого, його віку. У дітей та літніх 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 двох методах: *мікроскопічному* з використанням мазків, забарвлених метиленовим синім, за Грамом або іншим способом; *мікологічному* з посівом досліджуваного матеріалу в живильні середовища (агар Сабуро, сусло-агар або кандида-агар).

Одержання тільки культури *Candida* при висіванні патологічного матеріалу не дає права на діагноз кандидомікозу, за винятком виділення збудника з крові.

Велике значення для діагностики кандидозів надається *серологічним* реакціям: реакції аглютинації, реакції преципітації, реакції зв'язування комплементу з розчинними антигенами. Однак через перехресні антигени, загальні з іншими грибами, ці реакції не завжди інформативні, тому нині використовують реакцію імунодифузії, імуноелектрофорезу, непрямой гемаглютинації і реакцію аглютинації латексу.

Неповні антигени і неповні антитіла можна знайти в реакції гальмування непрямой гемаглютинації та в реакції непрямой імунофлуоресценції. Має місце також діагностичне використання алергійних проб, реакції специфічного лізису лейкоцитів, дегрануляції базофілів.

Лікування. Головними напрямками при виборі методів лікування хворого кандидозом є:

- пошуки факторів, що лежать в основі патогенезу;
- усунення або пом'якшення подальшого негативного впливу цих факторів;
- обов'язкове проведення патогенетичною терапією;
- загальнозміцнювальне лікування з використанням засобів, що знижують мікотичну активність з сенсibiliзації організму, які стимулюють неспецифічну та специфічну резистентність організму;
- включення в комплексну терапію протигрибкових препаратів.

Найбільш ефективні засоби лікування кандидозу — протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин, натрієві солі леворину і ністатину, трихоміцин, амфотерицин В), а також синтетичні похідні імідазолу (клотримазол, міконазол, еконазол, ізоканазол, кетоконазол) і 5-фтороцитозин. При хронічному рецидивуючому кандидозі іноді застосовують автовакцини.

Профілактика. Методи специфічної профілактики не розроблені.

ЗБУДНИКИ ТРИХОМІКОЗІВ

Групу трихомікозів складають три грибові інфекції — трихофітія, мікроспорія і фавус, збудники яких належать до дейтеромицетів 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) — захворювання шкіри і її придатків (волосся і нігтів), викликане різними видами грибів роду Trichophyton.

Етіологія. Збудники поверхневої трихофітії — *Trichophyton violaceum* (трихофітон фіолетовий) та інші (20 видів) морфологічно характеризуються наявністю тонких, коротких, розгалужених, сегментованих ниток міцелію, містять хламідоспори. Характерне розгалуження під прямим кутом.

У середовищі Сабуро ріст культури починається на четвертий-п'ятий день після висівання, через місяць колонія досягає 2,5—3 см у діаметрі. Поверхня в неї шкіряста, частіше зморшкувата, блискуча, колонія щільно з'єднана із середовищем. Фіолетовий пігмент варіює від блідо-бузкового до темно-фіолетового.

У збудника глибокої трихофітії *Tr. gypsum* довгий септований міцелій, круглі алейрії, розташовані скупченнями і з боків міцелію, небагато спіралей, завитків та тупокінцевих веретен. *Tr. rubrum* має подібну морфологію.

Початок росту в середовищі Сабуро — четвертий-п'ятий день, розвивається повільно. Форми колоній різноманітні: кратероподібні, оточені валиком; банеподібні, з центральним узвишшям; плоскі, сухі, з численними тріщинами; поверхня дрібнопорошкувата; колір білий, кремовий, кавовий, золотавий. Колонії *Tr. rubrum шкірясті*, мають червоний пігмент.

Сприйнятливість. Найбільш сприйнятливі до трихофітії діти; дорослі дуже рідко хворіють поверхневою трихофітією, але можуть занедужати на цей вид з дитинства. Сприйнятливість дорослих до глибокої (нагноювальною) трихофітії значна.

Патогенез. У патогенезі трихофітії велику роль відіграють різного роду ушкодження рогового шару шкіри; підвищена вологість і температура навколишнього середовища сприяють проникненню та розвитку гриба. Проникнувши в роговий шар шкіри, грибок поширюється шляхом променеподібно зростаючих ниток міцелію. Ступінь запальної реакції з боку розташованих нижче шарів шкіри визначається як видом трихофітона, так і станом реактивності організму. Зрідка спостерігається гранулематозний характер реакції на проникнення гриба.

При враженні волосистої частини голови або ділянки бороди, вусів і нігтів трихофітони проникають спочатку в шкіру, а потім

поширюються на волосся і нігтьову пластину. Установлено 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 стіп.

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.

При поверхневій трихофітії шкіри з'являється ексудативний епідермодерміт. При хронічній трихофітії гладкої шкіри спостерігається: розпушення рогового шару, розширення усть волосяних цибулин, запальні зміни в епітеліальних піхвах, ущільнення та стовщення сполучнотканинних сумок, відсутність сальних залоз.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду при поверхневій трихофітії п'ять — сім днів, при глибокій — від кількох днів до двох місяців. На гладкій шкірі (переважно на відкритих ділянках шкірного покриву) трихофітони викликають утворення рожево-червоних запалених плям, округлих, рідше овальних, з периферичним гіперемованим валіком, на якому виникають пухирці, що підсихають, утворюючи кірку. Свербіж не спостерігається.

При хронічній трихофітії у дорослих осередки на шкірі численні, мають неправильні обриси з нечіткими краями, синюшне забарвлення і схильність до злиття; характерна локалізація на голмілках, стегнах, передпліччях, у ділянці колін, ліктів, сідниць, нерідко на обличчі та вушних раковинах.

Поверхнева трихофітія волосистої частини голови характеризується наявністю спочатку одиничних, пізніше численних, здебільшого дрібних, що злущуються, осередків з незначними запальними явищами, без схильності до злиття; частина волосся в осередках обламується на відстані 1—3 мм над рівнем шкіри. У дорослих, хворих на хронічну трихофітію, зустрічається дифузійне злущення шкіри голови, що симулює себорею. Характерним симптомом є також дрібні атрофічні плішинки.

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. Осередки на шкірі звичайно великі, правильних округлих обрисів, з різкими границями, піднімаються над рівнем шкіри; на волосистій частині голови, у ділянках бороди і вусів утворюються напівкулясті, пухлиноподібні округлі осеред-

ки темно-червоного кольору, покриті кірками, по видаленні яких і при здавлюванні осередку 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.

Діагностика. Діагноз встановлюється на підставі врахування клінічної картини вражень, морфології гриба у волосі при мікроскопічному дослідженні в 20—30 %-вому лузі і культурі гриба, отриманих в середовищі Сабуро.

Лікування. Для лікування використовують гризеофульвін, синтетичні похідні імідазолу (клотримазол, міконазол, еконазол, ізоканазол, кетоканазол) і 5-фтороцитозин, а також рентгенівську епіляцію, епіліновий пластир.

Профілактика. Методи специфічної профілактики не розроблені.

ЗБУДНИК МІКРОСПОРІЇ

Етіологія. Збудник мікроспорії — *Microsporum canis* має вигляд великих гострих веретен з 5—12 камерами і зубцюватою оболонкою; міцелій нагадує ракетку.

Колонії в середовищі Сабуро розвиваються повільно, у вигляді плоского диска з невеликою кількістю радіальних борозен, іноді в центрі з'являється узвишся. Колір білий, іноді сіруватий, поверхня колоній пухнаста або бархатиста.

Патогенез мікроспорії в основному такий же, як і трихофітії. На мікроспорію волосистої частини голови хворіють майже винятково діти; до періоду статевого дозрівання захворювання в них, як правило, проходить без лікування.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду — від кількох днів до 4—6 тижнів. Початкові прояви мікроспорії шкіри також подібні до трихофітії. У розвинутій стадії визначальна риса мікроспорії — численність осередків мікозу і частота вражень пушкового волосся. Осередки мають правильні округлі обриси, переважно без видимих запальних явищ, з чіткими краями, висівкоподібним лущенням.

Лікування. Аналогічно лікуванню трихофітії.

Профілактика. Виявлення хворих на мікроспорію кішок і собак.

ЗБУДНИК ФАВУСУ

Етіологія. Збудник — *Trichophyton schunleinii* має своєрідний деревоподібно розгалужений міцелій з характерними розширеннями на кінцях подібно до «канделябрів», «оленячих рогів» і т. д.

У середовищі Сабуро утворюються зморшкоподібні або строчкоподібні колонії, які повільно ростуть, сильно зморшкуваті, порожнисті; у деяких колоній спостерігають деревоподібне вростання в середовище міцелію; поверхня колоній шкіряста, при старінні або пересіваннях стає порошокуватою; колір сіро-білий або восковий.

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 мальпігієву мережу, але й у дерму. З боку епідермісу відзначають гіперкератоз, паракератоз, акантоз, міжклітинний набряк остеоподібного шару. Відзначається розплавлення колагенової і 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, що здатна на експоцентричний ріст. Величина 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, неживим, утрачає блиск, еластичність, нормальне забарвлення, нагадує клоччя. Незважаючи на крихкість, волосся не обламується.

Нерідко зустрічається нагноювальна форма фавусу, а також нагноювальний лімфаденіт.

Діагностика ґрунтується на характерній клінічній картині враження волосистої частини голови.

Лікування однотипне з попереднім.

Профілактика. Методи специфічної профілактики не розроблені.

ЗБУДНИК ЕПІДЕРМОФІТІЇ СТОП

Епідермофітія поєднує досить часті заразні грибокві враження, збудники яких паразитують тільки в роговому шарі шкіри, викликаючи різного ступеня запальну реакцію з боку нижніх шарів, часто уражають нігтьові пластини, але, як правило, не зачіпають волосся.

Етіологія. Збудник *Epidermophyton rubrum* (червоний епідермофітон) відрізняється поліморфізмом. При мікроскопічному дослі-

дженні збудник має вигляд ниток міцелію, септованого і несептованого, спорульованого, розгалуженого. У зскрібках з нігтів зустрічаються групи спор.

У середовищі Сабуро на початку росту колонія може бути пухнастою або спочатку шкірястою фіолетовою, а потім покриватися білим пушком. Через тиждень-два 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 складках стоп, не викликаючи видимих клінічних проявів захворювання. Серед чинників, що сприяють переходу гриба із сапрофітичного в паразитичний стан, крім травм, підвищеної вологості і 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, поверхово і глибоко розташованих;

— міжпальцева, інтертригіозна, що характеризується висипанням пухирців і мацерацією шкіри міжпальцевих складок стоп, свербіжем;

— епідермофітія нігтів стоп;

— епідермофітиди — вторинні, алергійні висипання, найчастіше на кистях у вигляді плямистих, везикульозних, пустульозних, екземоподібних висипань. Перебіг епідермофітії хронічний, рецидивуючий, з періодичними загостреннями, переважно в теплий час.

Лабораторна діагностика ґрунтується на виявленні при дослідженні в лужному середовищі ниток міцелію в лусочках шкіри, покришках пухирців, зскрібках із глибоких частин уражених нігтів і на характерних клінічних симптомах та локалізації висипань.

Лікування. При наявності пухирів — 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

ЗБУДНИК КРИПТОКОКОЗУ (БЛАСТОМІКОЗ БУССЕ — БУКШЕ)

Етіологія. Збудник — *Cryptococcus neoformans* — клітини правильно округлої, рідко овальної форми, діаметром від 3 до 10 мкм. Вони не утворюють ланцюжків або великих скупчень і мають лише одну дочірню бруньку з дуже вузьким перешийком.

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 здобувають слизоподібний або сметаноподібний характер і розтікаються по поверхні агару.

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 слабовиражена запальна реакція переважно лімфоцитарного типу.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду не встановлена. Основним клінічним проявом криптококозу є враження ЦНС і мозкових оболонок (криптококовий менінгоенцефаліт). Захворювання характеризується поступовим, малопомітним початком: напади головного болю, переважно в лобовій ділянці, підсилюючись, стають нестерпними, переміщуються в потиличну ділянку; з'являється ригідність м'язів потилиці, птоз, ністагм, депресія, сплутаність свідомості, марення та геміплегія. Перебіг повільно прогресуючий, веде до виснаження, потім коматозному стану. Смерть настає від паралічу дихання. У третини хворих на криптококовий менінгіт розвивається криптококоз легенів.

Лабораторна діагностика. Досліджують спинномозкову рідину, гній абсцесів, зскрібки з грануляцій, біоптати тканин. При забарвленні за Грамом криптококи негативні.

Лікування. Внутрішньовенне краплинне вливання амфотерицину В, ністатин у добовій дозі 5 000 000 ОД, сульфадимезин по 4—6 г, дигідростилбамідин, кетоканазол, піротерапія, переливання крові, рентгенотерапія.

Профілактика. Специфічна профілактика не існує.

ЗБУДНИК ХРОМОМІКОЗУ

Хромомікоз — глибокий гранулематозний мікоз, що характеризується бородавчастими, іноді виразковими враженнями шкіри і підшкірної клітковини, з переважною локалізацією на нижніх кінцівках.

Етіологія. Збудники належать до фіалоспор. Розрізняють три морфологічних типи:

- 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 стовщені на дистальному кінці з утворенням на верхівці двох-трьох конідій, що брунькуються на своєму дистальному кінці, у результаті чого утворюються ланцюжки з конідій.

У середовищі Сабуро утворюють бархатисто-пухнасті або ворсинчасті колонії плісеневого типу, темного забарвлення різних відтінків: сіруваті, коричнюваті, бурі, мишачого кольору і чорні.

Патогенез. Осередок хромомікозу виникає, як правило, на місці первісної травми, поранення або uszkodження шкіри. Гістологічно являє собою хронічну інфекційну гранулему. На ділянці інфільтрату виділяються мікроабсцеси, що складаються з лейкоцитів та епітеліальних клітин, а по периферії — гігантських клітин. Характерна відсутність горбків казеозного розпаду.

Клініка. Інкубаційний період — від кількох днів до кількох місяців. На місці первісної травми з'являється запалена папула розміром з просяне зерно, що характеризується повільним ростом по периферії й у глибину. Надалі упродовж багатьох місяців і років виникають нові горбки темно-червоного кольору, що покриваються щільно прилягаючою кіркою. У результаті росту і злиття горбків утворюються великі, піднімаючись над шкірою, бляшки з різкими границями і фестончастими краями, покриті 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 %-вому розчині натрію гідроксиду гриби мають вигляд овальних, округлих, багатокутних або неправильної форми клітин.

Лікування. При наявності маленького осередку — хірургічне видалення в межах здорової тканини з урахуванням глибоко залягаючого інфільтрату. Препарати йоду всередину тривалий час, повторними курсами. Вітамін D₂, амфотерицин В, кетоканазол.

Профілактика. Специфічна профілактика не існує.

ПАТОГЕННІ РИКЕТСІЇ

Уперше рикетсії описав бразильський професор Генріх да Роха-Ліма 1916 року при вивченні епідемічного висипного тифу. Сама назва «рикетсії» пов'язана з ім'ям американського дослідника Г. Риккетса, що загинув 1910 року від висипного тифу.

Рикетсії — своєрідна група плеоморфних, грамнегативних мікроорганізмів, що паразитують у різних видів членистоногих. Понад 40 видів рикетсій належать до непатогенних для людини. Значно меншу частину складають патогенні рикетсії, що крім кровосисних членистоногих (воші, блохи, кліщі), за посередництвом останніх заражають і ссавців, викликаючи в них специфічні рикетсіозні інфекції.

У кровосисних членистоногих патогенні рикетсії можуть викликати смертельну інфекцію (висипний тиф у вошей), безсимптомну інфекцію невизначеної тривалості (висипний тиф у бліх), безсимптомну інфекцію з трансваріальною передачею збудника (плямиста пропасниця та цуцугамуші в кліщів). Таким чином, можна сказати, що членистоногі утворюють природний резервуар інфекції. У людини рикетсії викликають різного типу рикетсіози, що перебігають як пропасні захворювання різної тяжкості, зазвичай з характерним висипом та враженням дрібних кровеносних судин у вигляді васкулітів і тромбоваскулітів.

Таксономія. Рикетсії належать до класу *Rickettsiae*, родини *Rickettsiaceae*, родів *Rickettsia* і *Coxiella*. Серед патогенних виділяють: *R. prowazekii* і *R. museri* (збудники епідемічного та ендемічного висипного тифу); *C. burnetii* (збудник ку-гарячки); *R. sibirica*, *R. rickettsii* та інші види (збудники кліщових плямистих пропасниць).

Морфологічні та тинкторіальні властивості. Рикетсії — справжні прокаріоти, які мають вигляд коротких паличок (0,3—1 мкм) і коків, що розташовуються поодинокі, попарно, у вигляді ланцюжків та ниток. Вони не утворюють спор і капсул, нерухомі. Добре забарвлюються аніліновими барвниками: за Грамом — негативно, Романовським — Гімзою — у синій колір, Здродовським — у рубіново-червоний.

Культуральні властивості та резистентність. Для рикетсій характерний облигатний паразитизм. Вони можуть бути внутрішньоцитоплазмовими (збудники висипного тифу — див. вкл. VII) і внутрішньоядерними (збудники плямистих пропасниць) паразитами. Для отримання чистих культур заражають жовтковий мішок курячого ембріона з наступним диференціальним центрифугуванням, а також використовують різні культури клітин. З огляду на еволюційно сформовані біологічні зв'язки рикетсії висипного тифу і деяких рикетсіозних пропасниць інтенсивно розмножуються в епітеліальних клітинах кишечнику вошей. Вітчизняними вченими розроблено методи їхнього стерильного вирощування в личинках цих комах. Для лабораторного зараження вошей і швидкого нагромадження рикетсіозних культур застосовується метод епідермомембран А. В. Пшеничного, що дозволяє природним шляхом, перорально, заразити відразу велику кількість личинок; він був використаний для приготування убитої висипнотифозної вакцини під час Великої Вітчизняної війни.

За типом дихання рикетсії належать до аеробів. Посилено розмножуються в присутності сульфаніламідних препаратів, що включаються в їхній метаболізм як фактори росту, тому приймання цієї групи хіміотерапевтичних препаратів може істотно посилити стан хворого. З інших груп хіміопрепаратів їхній розвиток інгібують антибіотики групи тетрацикліну і хлорамфенікол.

Усі рикетсії, за винятком збудників ку-гарячки, чутливі до температури вище 40 °С, гинуть при висушуванні і дії дезінфікувальних засобів; при 0 °С утрачають такі біологічні властивості, як інфекційність, токсичність, дихальну і гемолітичну активність.

Рикетсії Бернета витримують пастеризацію при 60 °С упродовж 30 хв. При кімнатній температурі у висохлих фекаліях інфікованих вошей рикетсії можуть зберігатися протягом кількох місяців.

Антигенні властивості та токсиноутворення. Виділяють термолабільний (специфічний) і термостабільний (груповий) антигени. Рикетсії містять токсини, подібні до бактеріальних ендотоксинів; за своєю хімічною природою вони є складними ліпополісахаридами. Крім того, токсичні властивості притаманні і живим клітинам, які мають білкові фактори, що ушкоджують ендотелій кровоносних судин і викликають гемоліз.

Епідеміологія рикетсіозів в основному характеризується їхнім поширенням серед людей і тварин через кровосисні членистоногі (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 — через укуси кровосисних комах. Лише ку-гарячка може поширюватися через виділення хворих тварин (молоко, сечу, фекалії великої рогатої худоби).

Із рикетсіозів, що зустрічаються в людей, осторонь стоїть епідемічний висипний тиф, для якого характерні відсутність резервуару рикетсій у зовнішньому середовищі та циркуляція збудника тільки між людиною і переносником (воші) при відсутності трансваріальної інфекції. Усі інші є ендемічними інфекціями і підтримуються циркуляцією збудника між сприйнятливими тваринами (найчастіше гризунами) і кровосисними комахами (блохами, кліщами) які на них паразитують, що у випадку трансваріальної інфекції самі утворюють резервуар рикетсій.

Нижче наведено характеристику рикетсіозів:

- група вошиво-блошиного висипного тифу
 - епідемічний (вошивий) висипний тиф,
 - ендемічний (блошиний) висипний тиф;
- група пневмотропних рикетсіозів
 - ку-гарячка;
- група іксодово-кліщової, або плямистої пропасниці
 - плямиста пропасниця скелястих гір,
 - середземноморська гарячка,
 - кліщовий рикетсіоз Північної Азії,
 - російський везикулярний рикетсіоз;
- група червонотільцево-кліщової гарячка
 - гарячка цуцугамуші;
- група пароксизмальних рикетсіозів
 - волинська пропасниця.

ЗБУДНИК ЕПІДЕМІЧНОГО (ВОШИВОГО) ВИСИПНОГО ТИФУ

*Епідемічний (вошивий) висипний тиф — це антропоозна, із гострим перебігом системна інфекція з тяжкою інтоксикацією, при швидкому епідемічному поширенні дає до 30 % летальних кінців. Збудником є *R. prowazekii*.*

Патогенез і клініка. Життєвий цикл рикетсій Провачека обмежений організмом людини і людських вошей (*Pediculus corporis* і *Pediculus capitis*). При укусі хворої людини комахи інфікуються рикетсіями і через чотири-п'ять днів виділяють збудників з випороженнями, 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 їхне 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» — скуп-

чення лімфоцитів, полінуклеарів і макрофагів; аналогічні враження дрібних кровоносних судин і в серці.

Інкубаційний період складає 10—14 днів. Клінічно 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 враженні серцево-судинної та нервової системи може закінчитися летальним кінцем. У процесі хвороби в організмі утворюються токсинонейтралізуючі антитіла.

Імунітет. Після перенесення висипного тифу в людини розвивається, як правило, стійкий антимікробний та антитоксичний імунітет до реінфекції із зовнішніх джерел, однак можливі рецидиви захворювання — хвороба Брилля. 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. За іншою теорією, хвороба Брилля виникає в результаті повторного екзогенного зараження на фоні дефектного залишкового протиінфекційного імунітету.

Лікування та профілактика. Для специфічної терапії використовують антибактеріальні засоби широкого спектра дії: тетрацикліни, левоміцетин, макроліди.

Специфічну профілактику проводять живою рикетсіозною вакциною. Загальна профілактика полягає в проведенні санітарно-гігієнічних заходів проти завошиності населення.

ЗБУДНИК ЕНДЕМІЧНОГО (БЛОШИНОГО АБО ЩУРЯЧОГО) ВИСИПНОГО ТИФУ

Ендемічний (блошиний або щурячий) висипний тиф — зоонозна спорадична доброякісна гостра інфекція, збудник якої передається через ектопаразитів (бліх), пацюків, мишей; характеризується циклічним перебігом з появою розеольозно-папульозних висипів.

Збудник — *R. museri* або *R. typhi*. Основним джерелом інфекції в природних умовах є пацюки і домашні миші, а переносником — блохи (*Xenopsylla cheopis*, *Ceratophyllus fasciatus* та ін.), а також гамазовий кліщ *Ornityonyssus bacoti*. Захворювання в людей виникає на основі епізоотії гризунів. Зараження може відбуватися через фекалії бліх (зберігаються протягом 40 днів) і сечу хворих гризунів. Найбільш частими є трансмісивний, аліментарний і інгаляційний шляхи зараження. Крім вищезазначеного, можлива передача інфекції одяжними вошами і циркуляція збудника в системі: людина — воша — людина.

Патогенез і клініка. Патогенез у своїй основі не відрізняється від такого, як при епідемічному висипному тифі: спостерігається враження судинного апарата зі специфічним гранулематозом і судинорозширювальною дією токсичної субстанції рикетсій. Істотним компонентом патогенезу ендемічного висипного тифу є алергійний компонент, що виявляється висипанням у вигляді роzeол і папул.

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 суглобних болів. Гарячковий стан триває від 7 до 15 доби. З перших днів виникає гіперемія обличчя і кон'юнктив, нерідко відмічають кон'юнктивальні висипи. З 5—7-го і до 11—12-го дня хвороби спостерігається роzeольозно-папульозний висип на всіх ділянках тіла, у тому ж 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 антиоксичний імунітет.

Лабораторна діагностика. У зв'язку з труднощами клінічної диференціації епідемічного й ендемічного висипного тифу і складністю культивування рикетсій лабораторної діагностики в основному використовують *серологічний* метод: починаючи з 5—7-го дня хвороби ставлять реакцію непрямої гемаглютинації (РНГА) і зв'язування комплекменту з рикетсіозними діагностікумами. 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 пацюків) і одяжних вошей (у разі епідемічного висипного тифу).

Лікування та профілактика. Основу специфічного лікування складає антибіотикотерапія препаратами групи тетрацикліну (тетрациклін, хлоротетрациклін, окситетрациклін, морфоциклін, метациклін) і левоміцетину (левоміцетин або хлорамфенікол, хлороцид, хлороцид С).

Загальна профілактика полягає в дезінсекції і дератизації в осередках інфекції.

ЗБУДНИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

ЗБУДНИК ГРИПУ

Грип — гостре пропасне захворювання, що характеризується вираженою загальною інтоксикацією і враженням слизових оболонок верхніх дихальних шляхів.

Нині поряд із грипоподібним вірусом відомо близько 200 збудників, що викликають грипоподібні захворювання. Серед них пара-, адено-, рино-, рео-, ентеро-, респіраторно-синцитіальні віруси, мікоплазми, хламідії, пневмококи, менінгококи, легіонели і т. ін. Усі ці мікроорганізми викликають захворювання, відомі як гострі респіраторні (ГРЗ). Щороку, з настанням холодів, кількість ГРЗ значно збільшується і на основі цього розвиваються епідемії грипу, при яких упродовж трьох-чотирьох тижнів занедужує в середньому 20—25 % міського населення.

Описував епідемії грипу ще в V столітті до н. е. Гіппократ. За останні 250 років людство пережило значну кількість пандемій грипу. Десять з них вважаються найбільшими. У 1918—1920 роках під час пандемії «іспанки» померло понад 20 млн людей. Грип і зараз вважається глобальною проблемою. Досить часто його пандемії починаються в азіатських країнах і звідти поширюються по земній кулі.

Збудник грипу — РНК-вмісний вірус, належить до родини *Orthomyxoviridae*.

Морфологія та хімічний склад. Це найчастіше сферичної форми віріони діаметром 80—120 нм зі спіральною симетрією. Свіжовидлені епідемічні штами мають ниткоподібні віріони.

До складу його, крім нуклеїнової кислоти, входять білки, ліпіди і вуглеводи. У структурі чітко виділяються два шари мембран (зовнішній і внутрішній) і серцевина, або нуклеокапсид. Із зовнішньої мембрани виступають ості, утворені гемаглютиніном (НА) і нейрамінідазою (НА). Гемаглютинін — білок, що викликає аглютинацію еритроцитів людини, курей, морських свинок і деяких інших видів тварин. Механізм агресивної дії гемаглютиніну пов'язаний із проникненням вірусу грипу в цитоплазму чутливої клітини. Нейрамінідаза — фермент, який сприяє виходу вірусу з клітини-хазяїна.

Культивування. Вірус грипу культивують в алантоїсній та амніотичній оболонках курячого ембріона, а також у культурі тканини нирок мавп, ембріона людини.

Антигенна структура. Вірус грипу має два антигенних комплекси: S- і V-антиген. Другий представлений гемаглютиніном і нейрамінідазою, перший визначає три серологічні типи вірусу — А, В, С.

Домінує серотип А, причина глобальних епідемій, що повторюються з інтервалом два-три роки. Епідемії, викликані серотипом В, повторюються через чотири-п'ять років. Найменш актуальний серотип С — збудник спорадичних захворювань, переважно в маленьких дітей.

Особливість вірусу А — мінливість гемаглютиніну і нейрамінідази, тобто протягом короткого часу вірус кілька разів змінює антигенні властивості, і фактично кожна нова пандемія викликається новим його різновидом (А₂ Сінгапур, А₂ Гонконг).

Віруси В і С антигенно стабільні, нові варіанти їх рідкісні. Однак антигенна мінливість вірусу грипу не безмежна. Регулярне виявлення в крові людей похилого віку у віці 70 і більше років антитіл до антигенних варіантів вірусу, які знову виникають, указує на те, що ці люди вже зустрічалися в минулому з ідентичними вірусами грипу А.

Резистентність. Вірус грипу чутливий до підвищеної температури (при 50 °С утрачає свої інфекційні властивості упродовж кількох хвилин). При кімнатній температурі інактивується через кілька годин. УФ-промені, висушування, ультразвук швидко його руйнують.

Вірус грипу чутливий до дезінфікувальних речовин, кислот, лугів. Стійкий до гліцерину, в якому зберігає свою активність до трьох місяців, а також до низької температури (мінус 70 °С).

Епідеміологія. Грип — інфекція з пандемічним поширенням. У період між пандеміями спостерігають майже щорічні епідемічні спалахи, а в міжепідемічні періоди — окремі, спорадичні захворювання.

Грип — антропонозна інфекція, джерелом її є хвора людина. Механізми передачі — повітряно-краплинний і контактний. Зараження відбувається внаслідок потрапляння вірусу в дихальні шляхи, легені.

Патогенез і клініка. Вірус грипу, потрапляючи на слизові оболонки дихальних шляхів, проникає в циліндричний і альвеолярний епітелій, репродукується там, викликаючи запалення і руйнування епітелію. Основні етапи морфогенезу вірусу грипу відображені на рис. 13. Уражені клітини відторгаються, а продукти їхнього розпаду всмоктуються, потрапляють у кров, викликаючи інтоксикацію організму і гарячковий стан.

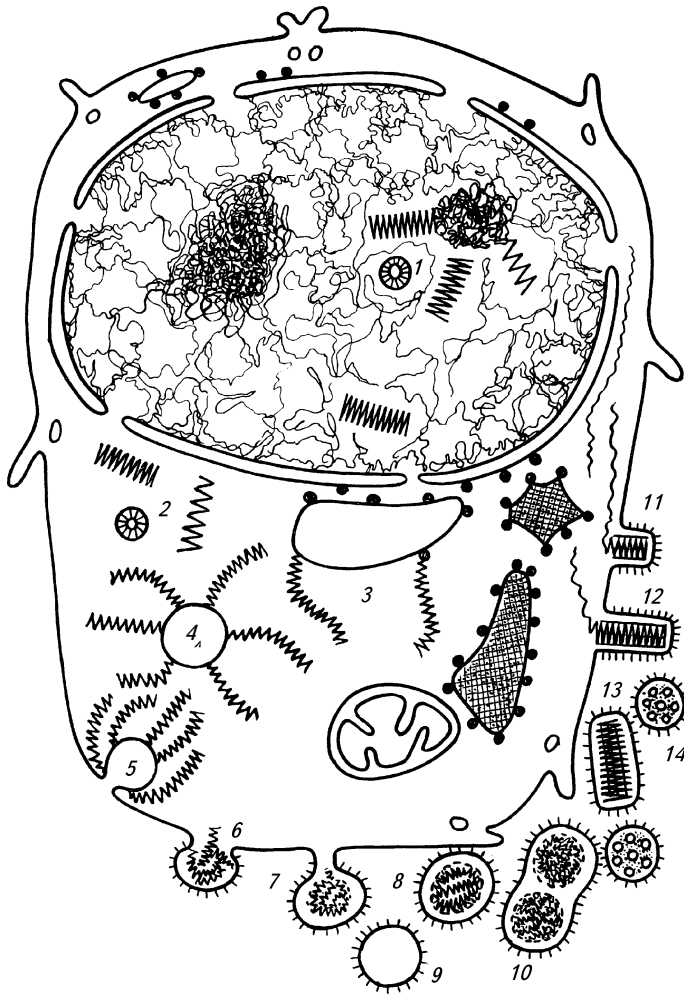


Рис. 13. Схема основних етапів морфогенезу вірусу грипу (за А. Ф. Биковським и співавт., 1975):

1 — скупчення нуклеокапсидів вірусу в нуклеоплазмі; 2 — скупчення нуклеокапсидів вірусу в гіалоплазмі; 3, 4 — етапи формування вірусного рибонуклеопротеїда; 5–7 — уявні етапи формування овальних віріонів на поверхні клітини; 8 — позаклітинний віріон; 9 — позаклітинний неповний вірус; 10 — позаклітинний полінуклеокапсидний віріон; 11, 12 — етапи формування циліндричних віріонів на поверхні клітини; 13, 14 — позаклітинні циліндричні віріони

Віруси, що вивільнилися при руйнуванні клітин, частково викидаються в зовнішнє середовище при чханні і кашлі, частково проникають в ще неінфіковані клітини, основна ж їх маса потрапляє в кров, створюючи вірусемію і забезпечуючи синдром загальної інтоксикації. Він обумовлений дією токсичних субстанцій на рецептори мозкових оболонок, судин кори і проміжного мозку, розладами гемодинаміки.

Викликана грипом тяжка інтоксикація провокує загальну імунологічну депресію, на фоні якої розвиваються вторинні бактеріальні, а також вірусні інфекції з перевагою пневмоній, уражень серцево-судинної і нервової системи. Післягрипозні ускладнення розвиваються не лише в період епідемії, а й через кілька місяців після її припинення.

Грип належить до захворювань, що в неускладненій формі характеризуються короткочасним перебігом. Інкубаційний період дуже короткий: від кількох годин до двох днів. Грип починається раптово, без продромальних явищ. Загальний токсикоз виявляється ознобом, головним болем с переважною локалізацією в ділянці лобових часток, очних яблук, болями в м'язах і суглобах, відчуттям розбитості. Одночасно розвивається гіперемія обличчя, слезотеча, світлобоязнь. При середньому та тяжкому перебігові — нудота, запаморочення, носові кровотечі, безсоння або сонливий стан, порушення свідомості, судоми.

Гострий тяжкий стан триває 1—3, іноді 5—6 днів, потім настає поліпшення і видужання.

Катаральні явища виникають в самому початку захворювання, але часто з'являються за 12—24 год і навіть пізніше. Хворий скаржиться на дряпання в горлі, біль при ковтанні, сухий гавкаючий кашель. Нерідко спостерігається герпес на губах і крилах носа.

Лабораторна діагностика. Сучасні методи лабораторної діагностики підрозділяються: на *вірусологічний* (змивом з носоглотки заражають курячий ембріон або культуру тканин); *серологічний* (постановка реакції зв'язування комплементу, непрямой гемаглютинації, гальмування гемаглютинації; реакції гемаглютинації). Для *експрес-діагностики* застосовується імунофлуоресценція.

Лікування. Специфічна терапія полягає у введенні протигрипозного донорського імуноглобуліну, протигрипозної сироватки, лейкоцитарного інтерферону, реаферону, ремантадину. При ускладненнях бактеріальної етіології призначають антибіотики, сульфаніламідні препарати.

Профілактика. Специфічна профілактика заснована на створенні пасивного й активного імунітету. Пасивний — створюється введенням протигрипозного імуноглобуліну, лейкоцитарного інтерферону. Активний — формується в результаті введення сухої жи-

вої вакцини, що містить вірус грипу в алантоїсній рідині, отриманій від заражених курячих ембріонів.

У зв'язку з мінливістю вірусу грипу вакцинні штами періодично (через кожні три-чотири роки) замінюються новими.

Препарат (вакцина) — це пориста таблетка, за 1—3 хв розчиняється в перевареній воді. Випускається у вигляді моновакцин А₂ і В в сухому вигляді, в ампулах по 20 прищеплювальних доз. Застосовується інтраназально в осіб старших 16-літнього віку.

Крім живої вакцини, зараз існують три конкуруючі між собою варіанти інактивованих вакцин: віріонна (з цільних віріонів), розщеплена (спліт) та субодична вакцина (з гемаглютиніну і нейрамінідази).

ЗБУДНИК КОРУ

Кір — гостре висококонтагіозне вірусне захворювання, що перебігає з характерною гарячкою, генералізованим ураженням слизових оболонок дихальних шляхів, рота, зівя й очей, своєрідними висипами.

В основному кором хворіють діти раннього і дошкільного віку.

Вірусну природу кору довели 1911 року. Вірус належить до родини *Paramyxoviridae*.

Морфологія. Це РНК-вмісний вірус, має округлу форму, діаметр понад 100 нм. Характерна для нього висока вірулентність.

Культивування. Вірус кору репродукується в курячому ембріоні і культурі тканин (КВ, Нер₂, Hela).

Антигенна структура збудника кору однорідна і стабільна. Існує V-антиген, зв'язаний із зовнішніми оболонками віріону, і нейрамінідази.

Резистентність. Вірус кору чутливий до підвищеної температури (при 56 °С утрачає деякі властивості), дії УФ-променів, дезінфікувальних речовин; стійкий до низької температури.

Епідеміологія. Джерело інфекції — хвора людина. Зараження відбувається повітряно-краплинним шляхом. Вірус кору найбільш леткий і найбільш заразливий на Землі.

Патогенез і клініка. Вірус кору потрапляє в організм через дихальні шляхи і слизову оболонку очей. Первинна фіксація і репродукція вірусу відбувається в клітинах миготливого епітелію дихальних шляхів та альвеолоцитах. Уражаються лімфоїдна система і ендотелій судин. Уже на третій день після зараження вірус у великій кількості починає безперервно надходити в кров. Там він проникає в лейкоцити і навіть розмножується в їх середині. Таким чином ще в інкубаційному періоді настає вірусемія.

Ураження дихальних шляхів (катар слизової оболонки носа, гортані, трахеї) розвивається з перших днів хвороби.

Відмічається повнокрів'я, набряк та лімфогістіоцитарна інфільтрація дерми, переважно навколо судин, явища набряку оболонок мозку.

Тривалість інкубаційного періоду — 7—14 днів. В осіб, яким ввели імуноглобулін, — до 21 дня.

При перебігові кору вирізняють три періоди: катаральний, період висипань, період пігментації. Катаральний період, тривалістю 3—4 дні, характеризується підвищенням температури, появою нежиті, кашлю, чхання, головного болю, захриплості голосу, слюзотечею і світлобоязню.

Специфічна ознака кору — висипання на слизовій оболонці щік біля корінних зубів (плями Бельського — Філатова — Кеплика). Вони дозволяють поставити діагноз кору в продромальному періоді.

На третій-четвертий день від початку захворювання з'являються висипи на шкірі — насамперед за вухами і на обличчі. Це великі червоного кольору плями (див. вкл. VII). Наступного дня висипи розповсюджуються на тулуб і руки, а потім — на нижні кінцівки. Цей період — найважчий у перебігу кору: висока температура (39—40 °С), різко виражені явища інтоксикації, марення, галюцинації, судоми.

По закінченні висипання настає період пігментації: температура падає, самопочуття хворого поліпшується, висип набуває коричневого відтінку, спостерігається лущення шкіри.

Імунітет. Перенесене захворювання залишає стійкий імунітет.

Лабораторна діагностика. Постановка реакцій: нейтралізації, гальмування гемаглютинації, зв'язування комплементу, імунофлуоресценції.

У період висипань діагноз кору легкий.

Лікування симптоматичне. У разі розвитку ускладнень бактеріальної етіології призначають антибіотики.

Профілактика. Для специфічної профілактики кору дітям, починаючи з 10-місячного віку, підшкірно вводять живу вакцину.

Дітям, що були в контакті з хворим, створюють пасивний імунітет за допомогою нормального людського імуноглобуліну.

ЗБУДНИК КРАСНУХИ

Краснуха — гостра інфекційна вірусна хвороба, що характеризується помірною інтоксикацією, дрібноплямистими висипами.

Хворіють здебільшого діти, хоча під час епідемічних спалахів хворіють і дорослі. Особливо небезпечна краснуха для вагітних жінок (у перші три-чотири місяці). Ця хвороба часто є причиною уроджених каліцтв.

Вірусну природу краснухи вперше довели японські дослідники 1938 року. Вірус краснухи зараховують до родини *Togaviridae*.

Морфологія. Це РНК-вмісний вірус, має сферичну форму, діаметр 60—75 нм. Віріон складається з нуклеокапсиду, збудованого за кубічним типом симетрії, покритий ліпопротеїдним суперкапсидом, на якому розташовані ості довжиною близько 8 нм.

Культивування. Вірус краснухи розмножується в первинних культурах клітин нирок зелених мавп і клітинах амніону людини, попереживаних культурах клітин нирок кролика, епітелії рогової оболонки ока кролика.

При розмноженні в культурі клітин чинить цитопатичну дію і виявляє бляшкоутворювальні властивості.

Антигенна структура. Вірус краснухи містить комплементзв'язувальний і гемаглютинуючий антигени.

Резистентність. Вірус термолабільний, інактивується при 56 °С упродовж години. Через 48 год при 37 °С майже повністю незаражується. У замороженому стані при -69 °С зберігається роками. Інактивується УФ-променями, розчином формаліну, ефіром, хлороформом, натрію дезоксихолатом.

Епідеміологія. Джерело інфекції — захворіла людина в останні дні інкубаційного періоду і весь гострий період хвороби. Однак і через 8—11 днів від початку висипань хворий може виділяти вірус з носової частини глотки. Шлях передачі — повітряно-краплинний.

Патогенез і клініка. Зараження настає при вдиханні зважених у повітрі частинок вірусу. Збудник проникає через слизову оболонку верхніх дихальних шляхів і репродукується в шийних лімфатичних вузлах. З них вірус через 7—8 днів потрапляє в кров.

Краснуха перебігає як легке інфекційне захворювання, нагадуючи легку форму кору або скарлатини.

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'являються висипи, спочатку на обличчі, потім через кілька годин на спині, сідницях, кінцівках. Колір висипів рожевий або «іржавий» (при кору — червоний). Через два-три дні вони зникають, не залишаючи слідів. Характерним симптомом є враження потиличних, заушних і задньошийних лімфатичних вузлів. У дорослих захворювання перебігає важче.

Небезпека цього захворювання полягає в тому, що при вагітності у зв'язку із значним кровопостачанням плаценти вірус краснухи проникає через плацентарний бар'єр і заноситься в кровотік плоду. Найбільше вражається той орган, який у період зараження знаходиться в процесі розвитку. Вірус порушує мітотичну актив-

ність клітин, затримує їхній ріст, що призводить до змін у хромосомах (хромосомні аберації) і дефектів розвитку плоду. Ембріотоксична (тератогенна) дія вірусу призводить до загибелі плоду, фізичних каліцтв, пороку серця, ураження органів зору (сліпоти) і органів слуху (глухоти), розумової відсталості.

Імунітет. Перенесене захворювання залишає довічний імунітет.

Лабораторна діагностика. Нині застосовують вірусовиділення на культурі клітин (матеріалом служать носоглоткові змиви, кров, сеча, спинномозкова рідина), *серологічний* метод (РТГА, РН, РСК та ін.) з «парними» сироватками, метод *імунофлуоресценції* (експрес-діагностика).

Лікування. Специфічна терапія не розроблена. З лікувальною метою застосовують нормальний людський імуноглобулін, але лікувально-профілактична ефективність його низька.

Профілактика. Для специфічної профілактики краснухи розроблено й отримано живу вакцину, що забезпечує вироблення досить міцного імунітету. Необхідно з великою обережністю вакцинувати жінок репродуктивного віку, з огляду на те, що вакцинні штами вірусу краснухи, проникаючи через плаценту, інфікують плід, викликають хронічну інфекцію. Після вакцинації жінка має оберегатися від вагітності два-три місяці. У зв'язку з високої ембріотоксичністю вірусу краснухи в разі контакту вагітної жінки із захворілим краще перервати вагітність.

ЕНТЕРОВІРУСИ — ЗБУДНИКИ ГЕПАТИТУ А

Вірусний гепатит А — гостре інфекційне захворювання, що характеризується гарячкою, ураженням печінки, у ряді випадків жовтяницею, і відзначаються схильністю до епідемічного поширення.

Перші успіхи етіологічних досліджень гепатиту А отримані у 60—70-х роках ХХ століття. У 1967 році було з'ясовано, що до гепатиту А сприйнятливі мавпи мармозети. Потім 1973 року вперше виявлено ізометричні віріони у фекаліях хворих гепатитом А.

Для вірусу гепатиту А (ВГА) характерні фізико-хімічні властивості роду ентеровірусів родини *Picornaviridae*.

Морфологія. Безоболонковий ікосаедричний віріон має діаметр 27—30 нм. Показник плавучої густоти ВГА в градієнті цезію хлориду складає 1,33—1,34 г/см³. У вірусу виявлено чотири основні поліпептиди з молекулярною масою $33 \cdot 10^3$, $27 \cdot 10^3$, $23 \cdot 10^3$, $6 \cdot 10^3$. Відомий один вірусний антиген, зв'язаний з капсидними білками. Геном представлений однопітковою РНК із молекулярною масою $2,5 \cdot 10^6$.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ і консультативної групи з пікорнавірусів, вірус гепатиту А 1983 року був класифікований

як «ентеровірус тип 72», однак з огляду на широке застосування в науковому світі старої назви «вірус гепатиту А», ВООЗ вважав за можливе залишити його для постійного використання. Пізніше серологічними дослідженнями було показано існування двох віддалених серотипів ВГА.

Резистентність. Подібно до інших ентеровірусів, ВГА стійкий до дії ефіру, хлороформу і $\text{pH} = 3,0 \dots 9,0$, але, аналогічно до поліовірусу, чутливий до дії формаліну.

Вірус гепатиту А може зберігатися упродовж кількох місяців і навіть років при температурі 4°C , тижнями — при кімнатній температурі. Порівняно з іншими ентеровірусами ВГА більш стійкий до дії підвищених температур. Так, *R. Schid* 1982 року показав, що ВГА концентрацією $10^{4,5}$ ТЦД_{50/мл} тільки частково втрачає інфекційність у культурі тканини при температурі 60°C упродовж 4—12 год, або протягом 6 год при 56°C , повна інактивація вірусу відбувається при 85°C за кілька хвилин.

Вірус гепатиту А більш стійкий до дії хлору, ніж більшість представників роду ентеровірусів. Результати титрування вірусних препаратів на культурі тканини показали, що інактивуюча доза хлораміну Т для вірусу поліомієліту складає 30 мг/л, а для ВГА — 1 г/л за час інкубації 15 хв при кімнатній температурі.

Інактиваційні параметри ВГА слід ураховувати при знезараженні стічних вод, очищенні питної води, пастеризації деяких продуктів (крабів, креветок), стерилізації інструментів, білизни, посуду, якими користуються хворі, і в ряді інших випадків.

Культивування. Вірус гепатиту А культивується на малодоступних мавпах — мармозетах і шимпанзе, що погано розмножуються в неволі. Спроби культивування ВГА *in vitro* упродовж багатьох років не давали позитивних результатів. За останній час було показано, що ВГА може репродукуватися в первинних і перещеплюваних багатошарових клітинних культурах людини і мавп, але оптимальні умови для стабільно високої реплікації вірусу в цих культурах ще не виявлені. Успішна адаптація ВГА до культури клітин у край необхідна для вивчення репродукції вірусу, одержання антигенів та антисироваток для діагностиків і конструювання живих і вбитих противірусних вакцин.

Епідеміологія. Локалізація вірусу гепатиту А в організмі людей — кишечник. Відповідно механізм передачі вірусу — фекально-оральний. Можливість краплинного механізму передачі відкинута за епідеміологічними спостереженнями і лабораторними даними про відсутність вірусу в слизовій оболонці дихальних шляхів.

Найбільша кількість вірусу виділяється з організму заражених людей наприкінці інкубаційного періоду, тривалість якого в середньому складає 25 днів. Вірус з організму виділяється з фекаліями, а потрапляє в організм людей, що заражаються, через рот. У разі

фекально-орального механізму передачі обов'язкова участь первинних, проміжних і кінцевих чинників передачі.

Специфічними кінцевими чинниками передачі вірусу гепатиту А є їжа і вода. Характер інфікування води залежить від умов водопостачання та її зв'язку з фекальним забрудненням. Проміжними факторами передачі ВГА є мухи, забруднена фекаліями вода, використана для обробки харчових продуктів або миття посуду, руки заражених людей, що беруть участь у готуванні їжі.

Особливості епідеміологічного процесу при гепатиті А:

- основна група, що вражається, — діти і підлітки;
- максимальна захворюваність відзначається в осінньо-зимовий період;
- періодичність підйомів і спадів захворювання складає три — п'ять років.

Для гепатиту А характерне повсюдне поширення. У таких країнах Західної Європи, як Німеччина, Швеція, Фінляндія показники захворюваності на 100 тисяч населення складають 20—30 випадків; в Естонії, Латвії і Литві — 120—150; у Сербії, Угорщині, Чехії, Словаччині — 200—260, у країнах Азії й Африки — 500—700.

Патогенез гепатиту А вивчений недостатньо. Вірус проникає в організм через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, потім — в регіонарні лімфатичні вузли і печінку. У цитоплазмі клітин останньої він репродукується. Перебування вірусу в крові (віремія) короткочасне.

Клініка. У клініці розрізняють кілька форм вірусного гепатиту А: жовтяничну, безжовтяничну і субклінічну. Більш типовою є гостра жовтянична циклічна форма гепатиту А. При цій формі спостерігаються такі періоди: інкубаційний, переджовтяничний (продромальний), жовтяничний і реконвалесценції.

Тривалість інкубаційного періоду в межах 15—50 днів. Клінічна симптоматика розвивається раптово. Найбільш типовий грипоподібний переджовтяничний період, що проходить з підвищенням температури тіла до 38 °С, катаральними явищами з боку верхніх дихальних шляхів. Потім наростає інтоксикація, слабкість, розбитість, болі в животі або диспепсія. Найважливішою діагностичною ознакою цього періоду також є гіперферментемія. Найбільшу чутливість має аланін-амінотрансферазний тест. Наприкінці продромального періоду настає порушення пігментного обміну: сеча набуває кольору пива, кал знебарвлюється. Тривалість цього періоду складає 5—7 днів.

З появою субіктеричності склер починається жовтянична стадія (див. вкл. VII). Тут розрізняють періоди наростання, максимального розвитку і зниження жовтяниці. Жовтяниця наростає протягом двох-трьох днів, і її ступінь звичайно відповідає тяжкості хвороби. Жовтіють склери і слизові оболонки, шкіра обличчя

і тулуба. На шкірі можна побачити прояви геморагічного діатезу, що вказує на печінково-клітинну недостатність.

Головне місце в симптоматиці жовтяничного періоду хвороби займають біохімічні зміни, обумовлені порушеннями функції печінки. З показників пігментного обміну основне значення має визначення вмісту білірубину в сироватці крові та його виявлення в сечі. При переході жовтяниці у фазу зворотного розвитку зникає гіпербілірубінемія, потім гіперферментемія, довше тривають зміни показника тимолової проби.

Безжовтяничні форми гепатиту А зазвичай мають легкий перебіг. Субклінічні форми виявляються лише при обстеженні в осередках за наявності морфологічних і ензимологічних зрушень при відсутності клінічних проявів хвороби. При застосуванні імуноглобулінопрофілактики питома частка безжовтяничних і субклінічних форм зростає.

Імунітет. ВГА має досить сильну імуногенність і вже з перших днів хвороби індукує утворення антитіл. Наростання імунітету веде до звільнення організму від збудника. Після перенесеного захворювання імунітет стійкий, пов'язаний з імуноглобулінами класу G.

Лабораторна діагностика. Діагностика гепатиту А ґрунтується або на виявленні самого збудника методом *імуної електронної мікроскопії* (ІЕМ), виявленні антигенів вірусу *радіоімунним* (РІА), *імуноферментним* (ІФА), *імунофлуоресцентним* (ІФ) методами, а також на виявленні антитіл до вірусу гепатиту А (РІА, ІФА).

Лікування. Засобів етіотропної терапії проти гепатиту А не розроблено. Основу лікувальних заходів складають патогенетичні і симптоматичні засоби. Необхідне призначення вітамінів С, В₁₂, фолієвої кислоти, глюкози, що має дезінтоксикаційну дію. У період розпалу тяжкої форми доцільно підвищити добове приймання рідини до 2—2,5 л у вигляді фруктових соків, чаю, при явищах геморагічного діатезу призначають парентерально вікасол, при вираженій інтоксикації — плазму, кортикостероїдні препарати.

Профілактика. Профілактику вірусного гепатиту А здійснюють ізоляцією хворих, спостереженням за особами, хто з ними контактував. В осередках проводиться дезінфекція, знезаражування випорожнень хворих і рековалесцентів. Для підвищення несприйнятливості населення використовують пасивну імунізацію дітей і контактних осіб в осередках плацентарним імуноглобуліном. Він може повністю запобігти розмноженню вірусу. Розвиток імунітету до інфекції залежить від того, наскільки швидко після контакту з хворим був введений імуноглобулін, від кількості антитіл в імуноглобуліні, його дози. У нашій країні імуноглобулін застосовується в дозі 0,75—4,0 мл/кг (10 %-вий розчин), за кордоном — 0,04 мл/кг (16 %-вий розчин).

Отримано живі та інактивовані культуральні вакцини для специфічної профілактики гепатиту А. Вакцинопрофілактика вірусного гепатиту А рекомендується неімунізованим особам; тим, хто виїжджає в регіони з високим рівнем захворюваності гепатитом А; персоналу по догляду за хворими; працівникам каналізаційних і водопровідних служб; харчової промисловості і підприємств громадського харчування; особам з особливих груп ризику (хворим гемофілією, пацієнтам із численними гемотрансфузіями). Найчастіше використовують вакцину культуральну, очищену з інактивованого формальдегідом вірусу гепатиту А, адсорбованого на алюмінію гідроксиді.

ВІРУС ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ НІ А НІ В, АБО Е

Гепатит А нерідко епідемічно супроводжує вірусна інфекція, яка характеризується схожими клініко-епідемічними показниками. Установлено, що збудником у цих випадках є некласифікований вірус і позначається як вірус гепатиту ні А ні В, або Е.

Морфологія. Епідемічний гепатит ні А ні В викликається агентом або зовсім відмітним від вірусу гепатиту А чи, імовірно, віддаленим серотипом ВГА, раніше не виявленим, що не має широкого розповсюдження. Вірусоподібні частинки діаметром 27 нм, плавучою густиною в цезію хлориді 1,35 г/мл виявлялися у фекаліях хворого в гострому періоді хвороби. Ці частинки агрегувались реконвалесцентною сироваткою того ж пацієнта.

Епідеміологія. Закономірності епідеміологічного процесу нагадують такі ж, як при гепатиті А і пов'язані з порушенням режиму хлорування води, уживанням для пиття забрудненої води відкритих водойм. Гепатит ні А ні В реєструється в районах з високим рівнем захворюваності гепатитом А. За даними В. Iandon (1984), із семи вивчених водяних епідемій вірусного гепатиту в Індії в шести з них занедужували переважно люди 20—35 років.

Патогенез. Не вивчений.

Клініка. За характером клінічної картини припускають наявність варіантів фекально-орального гепатиту ні А ні В:

- з легким перебігом процесу, повним видужанням без переходу в хронічну форму;
- тяжким перебігом хвороби і високою (до 12 %) летальністю серед госпіталізованих.

Для епідемічного гепатиту ні А ні В характерна висока летальність серед вагітних, яка в третьому триместрі досягає 20—30 %.

Характеристика гепатитів А, В, С, D, E, G і TTV

Вірус гепатиту	Геном	Розмір віріона, нм	Механізм зараження	Лабораторна діагностика	Профілактика
А	РНК	27–30	Фекально-оральний	Метод імунної електронної мікроскопії (ІЕМ) — виявлення збудника; РІА, ІФА, ІФ — виявлення антигенів вірусу	Застосовується інактивована культуральна концентрована вакцина. Розроблена рекомбінантна вакцина. Неспецифічна профілактика спрямована на підвищення санітарної культури населення, поліпшення водопостачання
В	ДНК	42	Парентеральний, вертикальний, статевий шлях інфікування	Серологічний метод — ІФА, РІГА (визначають антигени вірусу і протівірусні антитіла); генетичний метод — для визначення ДНК вірусу	Застосовується рекомбінантна генно-інженерна вакцина, що містить HBs-антиген (субодинична вакцина). Неспецифічна профілактика, спрямована на виключення зараження вірусом при парентеральних маніпуляціях
С	РНК	55–65	Парентеральний, вертикальний (при високих титрах вірусу в матері)	Серологічний метод — ІФА, імуноблотинг визначають антитіла до вірусу; за допомогою гібридизації, ПЦР — визначають РНК вірусу	Специфічна профілактика не розроблена. Неспецифічна профілактика, спрямована на виключення зараження вірусом при парентеральних маніпуляціях
D	РНК		Парентеральний	Серологічний метод — РІА, імуноблотинг, ІФА (визначають антигени вірусу і протівірусні антитіла); ПЦР, метод молекулярної гібридизації — виявляють РНК вірусу	Застосовують рекомбінантну генно-інженерну вакцину, що містить HBs-антиген (субодинична вакцина). Неспецифічна профілактика, спрямована на виключення зараження вірусом при парентеральних маніпуляціях

Вірус гепатиту	Геном	Розмір віріона, нм	Механізм зараження	Лабораторна діагностика	Профілактика
E	РНК	27—34	Фекально-оральний, шлях передачі — водний	Серологічний метод — за допомогою ІФА визначають у сироватці, плазмі крові антиген вірусу (HEVAg) антитіла до вірусу (анти-HEV-IgM, анти-HEVlgG); метод імуноної електронної мікроскопії; генетичний метод — для визначення РНК вірусу в калі та в сироватці крові	Неспецифічна профілактика, спрямована на поліпшення санітарно-гігієнічних умов і постачання якісною питною водою. Створено неживі цільновіріонні вакцини, розробляють рекомбінантні й живі вакцини
G	РНК	60	Парентеральний; можливий статевий шлях інфікування	Серологічний метод — ІФА визначають антитіла проти вірусного білка E2 (анти-HGV-E2); ПЦР — РНК вірусу	Специфічна профілактика не розроблена. Неспецифічна профілактика, спрямована на виключення зараження вірусом при парентеральних маніпуляціях
TTV	ДНК	30—50	Парентеральний, фекально-оральний	Серологічний метод — ПЦР — ДНК вірусу; реакція преципітації — антитіла проти вірусу	Специфічна профілактика не розроблена. Неспецифічна профілактика, спрямована на виключення зараження вірусом при парентеральних маніпуляціях, а також спрямована на поліпшення санітарно-гігієнічних умов і постачання якісною питною водою

Лабораторна діагностика. Діагностика фекально-орального гепатиту ні А ні В здійснюється методом виключення вірусних гепатитів А і В. Для визначення антитіл до збудника гепатиту ні А ні В використовують метод *іmunної електронної мікроскопії* (ІЕМ).

Лікування. Те саме, що при вірусному гепатиті А.

ВІРУС СИРОВАТКОВОГО ПОСТТРАНСФУЗІЙНОГО ГЕПАТИТУ НІ А НІ В, АБО С

Сироватковий посттрансфузійний гепатит ні А ні В викликається маловивченим вірусом, що описаний також як вірус гепатиту С. Збудник передається парентерально, як вірус гепатиту В. Найчастіше занедажують особи після повторних переливань крові.

Неспецифічна профілактика гепатиту С така ж, як при гепатиті В. Специфічна профілактика не розроблена.

ВІРУС ГЕПАТИТУ D

Вірус гепатиту D, або дельта-антиген, є односпіральним РНК-вірусом. Це дефектний вірус, інша його назва — дельта-антиген, що не має власної оболонки, тому для виявлення патогенної дії має використовувати оболонку вірусу гепатиту В. Викликає враження печінки лише в людей, уже інфікованих вірусом гепатиту В. Імунітет до гепатиту В захищає від зараження вірусом гепатиту D. Імунізація проти гепатиту В ефективна і проти гепатиту D.

ЕНТЕРОВІРУСИ — ЗБУДНИКИ ПОЛІОМІЄЛІТУ

Поліомієліт — типово кишкова інфекція, що супроводжується віремією і розвитком паралічів унаслідок ураження рухових нейронів спинного мозку.

При детальному вивченні збудник зараховано до родини *Picornaviridae* (*pico* — маленький, *rna* — РНК-вмісний), роду *Enterovirus* (виділені з вмісту кишечника), що включає крім вірусу поліомієліту (поліовірусу) віруси Коксакі груп А і В, гепатиту А і ЕСНО, а також ентеровіруси людини і тварин.

Морфологія. Поліовіруси мають діаметр 17—30 нм. У центрі частинки знаходиться РНК (до 30 % сухої маси), оточена білковим капсидом, що складається з 60 субодиниць (до 70 % сухої маси). Оболонки вірус не має, зовні нагадує ягоду малини (форма ікосаедрa — двадцятигранника).

РНК вірусу однониткова, «плюс»-ниткова, тобто в цьому разі сама віріонна РНК виконує функції інформаційної РНК у клітині-хазяїні на відміну від «мінус»-ниткової (наприклад, у вірусу грипу, кору), коли на віріонній РНК комплементарно їй будується інформаційна РНК, що бере участь у синтезі білків віріона.

Антигенна структура. Капсид складається з чотирьох білків — VP1, VP2, VP3, VP4 з різними молекулярними масами, одна молекула яких входить у кожен субодиницю капсиду. На поверхні віріона знаходиться в основному білок VP1 і в меншій мірі білки VP2 і VP3. Білок VP4 виявляється тільки в тісній асоціації з вірусною РНК.

За антигенними властивостями віруси поліомієліту поділяють на три типи, патогенні для людини. У період епідемічних спалахів найчастіше виділяють I тип (до 95 % випадків), що дає паралітичну форму захворювання. Загальним для всіх трьох типів є комплекс зв'язувальний антиген.

Резистентність. Вірус поліомієліту досить стійкий до чинників зовнішнього середовища. У каналізаційних водах і фекаліях при 0 °С він зберігає інфекційну активність до одного місяця, при температурі -20 °С — роки. Термостійкість його підвищується в присутності дивалентних іонів. Стійкий також до ефіру, детергентів, низьких значень рН середовища (рН = 3,0), дезінфектантів. Чутливий до високих температур (при кип'ятінні гине за кілька секунд, прогрівання до 50 °С інактивує вірус упродовж 30 хв), швидко гине при дії УФ-променів, хлору, сечовини, гуанідину, калію перманганату, водню пероксиду, від висушування.

Епідеміологія. Незважаючи на активне вивчення хвороби, у багатьох розвинутих країнах ще 1940 року вважали, що збудник поліомієліту потрапляє в організм людини через дихальні шляхи, а звідти по ходу зорових нервів проникає в мозок. Тільки 1952 року було доведено, що вірус потрапляє перорально, розмножується в навколотоковому лімфатичному вузлі, а потім проникає в травний тракт, де вражає пейерові бляшки і мезентеріальні вузли тонкого кишечника. Нині відомо, що зараження здебільшого відбувається фекально-оральним шляхом, вхідними воротами інфекції є слизові оболонки порожнини рота, а джерелом інфекції можуть бути хвора людина або носій. Передається вірус через брудні руки, воду, харчові продукти, побутові предмети, білизну, мух і рідко — повітряно-краплинним шляхом.

Патогенез. Первинна репродукція вірусу відбувається в слизовій оболонці порожнини рота, глотки, тонкого кишечника, лімфатичних вузлах, пейерових бляшках. Ще до появи клінічних симптомів, у результаті нагромадження, збудник виявляється в носоглотці, крові (віремія з четвертого дня після зараження), але при прояві симптомів виявляється тільки у випорожненнях, де може

знаходиться і через чотири місяці після хвороби. З екскрементами вірус виділяється назовні, у навколишнє середовище, звідки потрапляє в організм здорової людини. На етапі віремії інфекційний процес може закінчитися.

Альтернативним варіантом його розвитку служить подальше розповсюдження збудника. Потрапляючи з лімфатичної системи в кров, вірус не зустрічається зі специфічними антитілами, проникає в ЦНС гематогенним шляхом, розповсюджуючись уздовж аксонів периферичних нервів і далі уздовж волокон нижніх рухових нейронів. Виявляючи тропізм до нервової тканини, вірус локалізується і розмножується в клітинах провідних шляхів спинного мозку. Цикл його репродукції невеликий (5—7 год). Прикріплюючись до специфічних клітинних рецепторів на плазматичній мембрані (взаємодія з якими йде через білок VP4 і, можливо, VP1), він проникає в клітину шляхом ендоцитозу. Ліпосомальні ферменти вакуолі сприяють його «роздягання», інактивуючи вірусні білки, і в цитоплазму клітини потрапляє віріонна РНК, що зв'язується з клітинними рибосомами. Далі відбувається формування вірусних полірибосом. Стратегія вірусного генома спрямована на створення гігантського поліпротеїну — попередника з молекулярною масою близько 250 000, що потім «нарізається» вірусними та клітинними ферментами на зрілі білки. Репродукція вірусу відбувається в цитоплазмі в асоціації з гладкими мембранами. Тут же виявляється знову синтезовані інформаційні та геномні РНК, і відбувається збирання вірусних частинок. Вихід віріонів із клітини супроводжується її лізисом. Найбільш чутливі клітини передніх рогів спинного мозку, деструкція яких викликає розвиток паралічів. Крім уражень ЦНС, можуть розвиватися: міокардит, гіперплазія лімфатичної тканини, виразка лімфатичних фолікулів.

З лабораторних тварин до вірусу поліомієліту найбільш сприйнятливі примати. Мавпи можуть бути заражені перорально, інтраназально, підшкірно, введенням вірусовмісного матеріалу в мозок. У них інфекція виявляється менінгіальними симптомами і паралічем кінцівок. Можлива адаптація вірусу поліомієліту і до інших видів тварин, особливо при внутрішньомозковому введенні хом'якам і білим мишам. Пасажі збудника на гризунах супроводжуються поступовою втратою патогенності для мавп і людини.

Клініка. Інкубаційний період складає від 2 до 35 днів (у середньому — близько двох тижнів); найбільш заразні хворі наприкінці інкубаційного періоду й у перший тиждень клінічно вираженої інфекції.

Ця інфекція може виявлятися в таких формах:

- безсимптомна (інапарантна) інфекція, без клінічно виражених симптомів;
- легкі клінічні форми хвороби без паралічів;

- асептичний менінгіт;
- паралітичний поліомієліт.

Часте захворювання має двохвильовий перебіг, коли одна форма переходить в іншу. Початок хвороби характеризується підвищенням температури, головним болем, втратою апетиту («мала хвороба»). Через день-два симптоми зникають, і на цьому етапі захворювання може бути закінчене (абортивна форма). У протилежному разі через 1—7 днів благополучне самопочуття змінюється поверненням хвороби з більш вираженими симптомами. Через кілька днів температура спадає, розвиваються паралічі, переважно нижніх кінцівок («велика хвороба»). Смерть настає від паралічу дихальної мускулатури. Часто захворювання перебігає 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 проникнув у ЦНС. Антитіла зберігаються упродовж усього життя. У перехворілих розвивається стійкий гуморальний імунітет і резистентність клітин слизової оболонки кишечника до гомологічного типу вірусу. Перехресний імунітет слабо виражений і зустрічається в основному між II і III типами. У країнах з низьким рівнем санітарної культури поліомієліт є інфекцією дитячого віку. Усі жінки мають антитіла в крові і передають їх плоду під час вагітності, забезпечуючи йому пасивний природний імунітет. Немовлята вже з перших днів можуть заразитися вірусом, але це відбувається на фоні захисту материнськими антитілами, що зберігаються в організмі дитини 3—5 тижнів. У результаті вірус розвивається тільки в клітинах кишечника, хвороба не прогресує, і дитина стає на все життя імунною до поліомієліту. При поліпшенні умов життя діти практично не мають загрози заразитися вірусом і перенести в ранньому віці приховану інфекцію. Вони виростають, не маючи специфічних антитіл, і коли зустрічаються зі збудником, шанси розвитку хвороби збільшуються, якщо вчасно не проведено активну імунізацію 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, узяті протягом першого тижня захворювання; виділення носоглотки, узяті в перші три дні хвороби; дуже рідко — цереброспинальна рідина; при летальних кінцях — головний і спинний мозок, м'язи, мигдалини, лімфатичні вузли, стінки кишечника (шматочки органів поміщають у гліцерин і зберігають при температурі 4 °С).

Досліджують вірусологічним, серологічним та біологічним методами.

Вірусологічний метод полягає в зараженні досліджуваним матеріалом (попередньо суспендованим і обробленим антибіотиками для пригнічення бактеріальної мікрофлори) культури: клітин нирок мавп, нирок ембріона людини, перещеплюваних клітин амніона людини, HeLa, Нер-2 тощо. Індикацію вірусу проводять за ЦПД (виражається в дрібнозернистій деструкції клітин на 5—7 день) та бляшкоутворення (у культурах під агаровим покриттям віруси утворюють бляшки — зони зруйнованих клітин).

Для ідентифікації використовують *серологічні* реакції — РТГА, РЗК, РБН.

При *серологічній* діагностиці у хворого кілька разів роблять забір сироватки крові: першу пробу — якомога раніше після початку захворювання, другу — через три-чотири тижні.

Сироватки досліджують у реакціях зв'язування комплекменту, нейтралізації, гальмування гемаглютинації, преципітації. Проби вважаються позитивними, якщо спостерігається підвищення титру антитіл не менш ніж учетверо до виділеного від цього ж хворого вірусу або до його еталонних штамів.

Біологічний метод, проведений без диференціації ентеровірусів, полягає в зараженні білих мишей-сисунців у мозок.

Лікування та профілактика. Специфічна хімотерапія відсутня. При лікуванні використовують симптоматичні засоби, застосовують також заходи для усунення деформацій і контрактур.

Екстрену специфічну профілактику поліомієліту забезпечують введенням людського імуноглобуліну, що при своєчасному призначенні перешкоджає розвитку паралітичної форми, але не усуває виникнення інспаратної форми. З появою клінічних симптомів хвороби імуноглобулін неефективний. Термін збереження штучного пасивного імунітету — три тижні.

Активна специфічна профілактика цієї інфекції здійснюється за допомогою живих та вбитих вакцин. Першим ефективним засобом з'явилася формалінізована вакцина, запропонована американським вірусологом Дж. Солком і застосована в США 1954 року. Вона високоімуногенна, вводиться внутрішньом'язово, викликає утворення імуноглобулінів М і G, що перешкоджають проникненню вірусу в ЦНС, але не заважають його репродукції в клітинах слизової оболонки кишечника, у зв'язку з цим має обмежене застосування.

Технологію виробництва живої вакцини розробили вірусологи колишнього СРСР А. О. Смородинцев та М. П. Чумаков одночасно з американськими вірусологами при використанні атенуйованих штамів вірусу поліомієліту (отриманих американським ученим Альбертом Сейбіном). Крім М- і G-антитіл ця вакцина інду-

кує утворення секреторних А-антитіл у слизовій оболонці травного тракту, особливо тонкого кишечника, тепер широке застосування знайшла саме вона. Вакцинні віруси I, II і III типів вирощуються в культурах клітин нирок мавп. Циркуляція вакцинних штамів серед населення приводить до створення колективного імунітету. Жива вакцина використовується для обов'язкової вакцинації населення за календарем обов'язкових щеплень і вводиться інтраназально у вигляді крапель грудним дітям і у формі драже — дітям більш старшого віку.

ВІРУСИ КОКСАКІ

Ці віруси виділені 1948 року в США в містечку Коксаки з випорожнень хворих дітей.

Таксономія. Віруси Коксаки належать до родини *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*. Залежно від патогістологічних змін, викликаних у лабораторних мишей, віруси поділяють на дві групи: Коксаки А уражають кістякову мускулатуру, викликаючи мляві паралічі; Коксаки В уражають ЦНС з розвитком спастичних паралічів. Відомо 36 антигенно обумовлених серотипів цих вірусів.

Ультраструктура та хімічний склад. Віруси Коксаки за своєю структурою багато в чому нагадують поліовірус. Діаметр віріона від 20 до 28 нм, ікосаедричний тип капсиду, що складається з 32 капсомерів. Геном представлений односпіральною 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 каналізаційних водах при 0 °С. У присутності катіонів Mg^{+2} резистентність підвищується. Інактивувати віруси Коксаки можна при температурі 55—60 °С упродовж 30 хв, миттєва інактивація вірусу настає при 100 °С. При впливі розчину 0,1 моль/л соляної кислоти і 0,3 %-вого розчину формальдегіду також відбувається інактивування вірусу.

Культивування. Усі типи вірусів Коксаки можна культивувати на сисунцях білих мишей, а віруси групи А, крім того, і на сисунцях бавовняних пацюків. Усі типи вірусів Коксаки В і деякі типи Коксаки 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 Коксаки. 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-краплинний, оскільки в перші дні захворювання вірус виявляють у зіві. Сприйнятливість людини до вірусів Коксакі висока, особливо в дітей першого року життя. Дорослі звичайно мають набутий імунітет, утворений в результаті контактів з вірусом. Здебільшого в 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 організмі. У хворих вірус виділяють із крові, слизу зівя, ліквору, сечі та фекалій.

Клініка. Віруси Коксакі викликають у людей різні клінічні форми хвороби: серозний менінгіт (серотипи 1—11, 14, 16—18, 22, 24 Коксакі А; 1—6 Коксакі В); поліомієлітоподібні захворювання (серотипи 2, 4, 7, 9, 10 Коксакі А; 1—5 Коксакі В); а також поліневрити, енцефаліти, кон'юнктивіти, міокардити, перикардити, захворювання верхніх дихальних шляхів.

Імунітет. Після перенесеної маніфестної або інапаратної форми інфекції розвивається місцевий і гуморальний типоспецифічний імунітет.

Лабораторна діагностика. Найбільш результативне виділення вірусу з ліквору і фекалій хворих. Досліджуванним матеріалом заражають культури клітин і 5—8-денних мишей-сисунців. Захворілі 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 з безлічі серотипів вірусів Коксакі.

Важливу роль у запобіганні зараженню людини відіграє ізоляція і лікування хворих, а також санітарний благоустрій джерел водопостачання, якісне знезаражування каналізаційних вод.

ВІРУСИ ЕСНО

Група вірусів ЕСНО (*Enterik Cytopathogenic Human Orphans*), що буквально означає кишкові цитопатогенні людські «сироти», була відкрита Melnick та іншими 1949 року. «Сиротами»

(orphans) їх назвали тому, що спочатку не було будь-яких даних про роль виділених вірусів в інфекційній патології людини.

У 1951—1953 роках їх знайшли у хворих поліомієлітоподібними захворюваннями. Комітетом з номенклатури вірусів було визнано доцільним зберегти назву ЕСНО. Тепер відомо більше 30 серотипів цих вірусів, хоча не всі вони можуть викликати захворювання в людей. Віруси непатогенні для лабораторних тварин.

Структура. Віріони мають будову, характерну для представників родини *Picornaviridae*: кубічний тип симетрії (ікосаедр) капсид, що 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 каналізаційних водах при 0 °С зберігають біологічну активність протягом кількох тижнів. При 20 °С в культуральній рідині зберігаються роками. Інактивуються протягом кількох хвилин при 100 °С, через 30 хв — при 50 °С. Інактивуючу дію на вірус чинять хлоровмісні дезінфектанти і формалін.

Культивування. Більшість серотипів ЕСНО-вірусів розмножуються в клітинах Нер-2, Hela, KB, культурах клітин з людського амніона, звичайно викликаючи виражений ЦПД. У курячих ембріонах не репродукуються.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є хвора людина або вірусоносій. Циркуляція вірусу серед населення досить поширена. Сприйнятливість до нього висока, і захворювання рееструються серед різних груп населення, але найвищий відсоток захворюваності в дітей до 10 років.

У дорослих сприйнятливість підвищується при вагітності або після лікування кортикостероїдами. Механізм зараження фекально-оральний, рідше повітряно-краплинний.

Патогенез і клініка. Патогенез подібний тому, що спостерігається при інфікуванні вірусами Коксаки. Віруси ЕСНО виявляються через два тижні після інфікування в крові, слизу із зів'я і фекаліях. Є збудниками серозних менінгітів (серотипи 1—7, 9, 11—23, 25, 27, 30, 31), поліомієлітоподібних захворювань (серотипи 1—4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 30, 31), а також гастроентеритів, діареї, захворювань верхніх дихальних шляхів, енцефалітів, перикардитів.

Лабораторна діагностика. Тип вірусу визначається в РН і РТГА.

Імунітет. Типоспецифічний. Специфічна терапія не розроблена. Можна використовувати людський імуноглобулін, серії якого мають антитіла практично до всіх типів вірусу.

Профілактика. Профілактичні заходи аналогічні тим, які проводять в осередках Коксаки-інфекції.

ЗБУДНИК СКАЗУ

Сказ — особливо небезпечно гостре захворювання, що передається через слину від хворих ссавців людині; характеризується ураженням ЦНС із летальним кінцем.

Інфекційну природу сказу установили на початку XIX століття, вірусну етіологію визначив 1903 року П. Ремленже. Збудник сказу — вірус *Neurorhynchus rabies* належить до роду *Lissavirus*, родини *Rabdoviridae*.

Морфологія. Віріони мають кулеподібну форму — один кінець закруглений, інший — плоский, діаметр — 75—80 нм, довжина — 180 нм. Геном представлений одноланцюжковою РНК із молекулярною масою $(4—5) \cdot 10^6$. Було показано, що депротейнізована геномна РНК неінфекційна. Це відбиває той факт, що вірусна РНК має негативну полярність (тобто комплементарна м-РНК), тому для синтезу м-РНК вірус, що заражає клітину, має містити вірусоспецифічну РНК-залежну РНК-полімеразу. Геномна РНК інкапсидується по всій довжині єдиним головним структурним білком. Процес інкапсидування завершується формуванням спірального нуклеокапсиду, що у згорнутому стані визначає форму зрілого віріона.

Білки з активністю РНК-залежної РНК-полімерази (транскриптази) приєднуються до нуклеокапсиду й утворюють рибонуклеопротеїд (РНП). При введенні в клітину він виявляє інфекційність. У зрілих віріонів рибонуклеопротеїд оточений оболонкою, що складається з ліпідного бішару з глікопротеїновими виступами. Хоча оболонка не є необхідною для зараження, вона підвищує інфекційність вірусу на три — п'ять порядків.

Антигенна структура. Вірус сказу містить глікопротеїдний антиген вірусної оболонки і внутрішній нуклеопротеїдний антиген. Перший з них здатний індукувати утворення віруснейтралізуючих антитіл і захищати від зараження. Нуклеопротеїдний антиген індукує утворення комплемент-єднальних і преципітувальних антитіл, що не мають віруснейтралізуючої активності. Вірус має гемадсорбувальні властивості. Реакція гемадсорбції відбувається в присутності еритроцитів гусей, курей, хом'яків, морських свинок.

Резистентність. Стійкість вірусу сказу невелика. Інактивація в 1—5 %-вому розчині формаліну настає протягом 5 хв, у 0,1 %-вому розчині сулеми — за 2—3 год, 1 %-вому розчині фенолу — за два-три тижні, 2 %-вому — за 24 год, 5 %-вому — за 5—10 хв; 1 %-вий розчин калію перманганату вбиває вірус за 20 хв, 3—5 %-вий соляної кислоти — за 5 хв, 10 %-вий йоду — за 5 хв. Вірус чутливий до лужних розчинів: під їхньою дією відбувається деструкція його ліпопротеїнової оболонки. Ця особливість має

важливе значення, тому що промивання рани покусаного слабим розчином лугу або мильним розчином сприяє інактивації вірусу. У той же час низькі температури консервують вірус. Так, вірусомісна суспензія в 0,1 %-вому сироватковому альбуміні при нейтральному рН стабільна протягом кількох років при температурі -70°C або в ліофілізованому стані. Висушування без вакууму інактивує вірус через 10—14 днів. При температурі 23°C вірус зберігається протягом 28—53 днів, при 50°C — інактивується через годину, 60°C — за 5—10 хв, 70°C — миттєво.

Культивування. Вірус сказу можна культивувати на мишах, кроликах, морських свинках при інтрацеребральному методі зараження. Після попередньої адаптації до вірусу сприйнятливі курячі ембріони. Розмножується він у первинних культурах клітин нирки сірійського хом'ячка, ембріона овець, телят, курячих фіброblastів, слинних залоз собак, а також у клітинних культурах, які перещеплюються, ВНК-21, кролячого ендотелія, нирок ембріона свині і деяких інших. Майже всі типи культивованих клітин — як первинні, так і ті, що перещеплюються, чутливі до вірусу сказу.

Перші вдалі спроби по зміні біологічних властивостей вірусу були проведені Луї Пастером зі співробітниками Ш. Шамберланом і Е. Ру (1882—1885). Після 178-го інтрацеребрального пасажу вуличного вірусу сказу на кроликах вірус викликав у них захворювання із загибеллю на шостий день. Рабічний вірус, що викликає в кроликів сказ після короткого інкубаційного періоду з постійним фіксованим терміном, Луї Пастер назвав фіксованим вірусом (*virus fixe*), на відміну від первісного незміненого, названого вуличним (*virus des rues*). Фіксований вірус використовувався для вакцинації великої рогатої худоби, кішок, собак.

Епідеміологія. Сказ — це типовий зооантропоноз. Джерелом захворювання і переносником вірусу найчастіше є свійські і дикі тварини, зокрема представники таких родин ряду хижаків: собачі — собака, вовк, лисиця, енотоподібна собака, шакал, дикий собака; коти — кішка свійська і дика, рись, пантера, леопард та ін.; енотові — енот-полоскун та ін.; куницеві — куниця лісова і кам'яна, тхір, ласка, горностай та ін.; віверові — мангуст; гієнові; ведмежі. Установлено, що летючі миші-вампіри, будучи резервуаром і переносником вірусу сказу в природі, заражають тварин і людей. У США відзначено п'ять випадків захворювання людей після укусів їх комахоїдними кажанами.

Тварина звичайно заражається шляхом укусу хворої тварини і після тривалого інкубаційного періоду занедужує. Хвороба може розвиватися у формі паралічу, але частіше виявляється у вигляді буйного сказу, при якому порушена лімбічна система мозку, і тварина в припадку люті, гнана лімбічним збудженням, кусає всіх

підряд. У слині тваринний вірус присутній у високій концентрації і легко передається з укусами.

У людей звичайно буває паралітична форма хвороби, не пов'язана з агресивністю, у зв'язку з чим хвороба перебігає як тупикова інфекція.

Таким чином, сказ передається через укуси зі слиною хворої тварини або під час облизнювання за наявності ушкоджень шкірного покриву. Крім того, є відомості про передачу вірусу з молоком, сечею, через кон'юнктиву ока, аерогенним і ентерогенним шляхами.

Дані майже столітнього періоду вивчення сказу свідчать про те, що до 1955 року в більшості країн основним джерелом зараження (80—90 % випадків) були собаки й у 0,2—4 % випадків — кішки. У 60—80-ті роки минулого століття в результаті проведення масової вакцинації собак проти сказу і виникнення в ряді країн Європи і Північної Америки епізоотій сказу серед диких м'ясоїдних (лисиць, куниць і т. д.) роль окремих джерел збудника сказу для людини змінилася.

В Україні в період з 1965 по 1980 рік переважними джерелами зараження (58,9 %) були лиси, єнотоподібні собаки, борсуки, куниці. Зросла питома частка кішок (30 %), екологічно пов'язаних з лисицями. У той же час у більшості країн Латинської Америки, Азії й Африки собака залишається основним джерелом зараження людини.

Питання про роль гризунів як джерела сказу для людини остаточно не вирішене. Вірус сказу виділений від дрібних гризунів у США, Німеччині, Таїланді, однак тепер не рекомендують проводити антипарабічне лікування осіб, покусаних гризунами.

Патогенез і клініка. Причини симптомів сказу і загибелі від нього вивчені недостатньо. За даними сербських учених, вірус сказу не розмножується в організмі доти, поки не потрапить у ЦНС. Досягши її, він викликає в ній необоротні зміни. Вони настають раніш, ніж в організмі встигає сформуватися активний імунітет. Безпосередньо після інфікування збудник можна нейтралізувати специфічним імуноглобуліном.

Патогенез сказу залежить від ряду чинників: вірулентності збудника, стійкості організму тварини, часу просування збудника до ЦНС. Випадки спонтанного видужання собак після штучного зараження вірусом сказу диких тварин припускають наявність в окремих особин високого ступеня захисту, тобто високих титрів гуморальних вірусонейтралізуювальних антитіл.

Як було сказано вище, вірус сказу потрапляє в організм людини через рани або мікроушкодження шкіри при укусі або облизнюванні його скаженою твариною. Рідше вхідними воротами ін-

фекції є слизові оболонки. Далі спостерігається доцентровий рух вірусу по периневральних просторах зі швидкістю 1 мм/г. Подальше розмноження і нагромадження його відбувається в основному в головному і спинному мозку з наступним відцентровим поширенням та враженням усієї нервової системи, у тому числі нервових вузлів слинних залоз. Зі слинних залоз віруси виділяються в навколишнє середовище.

У перебігу хвороби розрізняють такі стадії: продромальну, розвинутої хвороби зі збудженням, паралічів, які закінчуються летально. Тривалість інкубаційного періоду певною мірою залежить від локалізації укусу (короткий — при укусах в обличчя, голову, більш довгий — при укусах у стопи), ступеня його тяжкості, віку укушеного. Інкубаційний період найчастіше триває від 10 до 30—40 днів, рідше — до одного року і більше.

Перші ознаки хвороби виявляються майже завжди в місці укусу. Хворі починають відчувати свербіж, тягучі і ниючі невралгічні болі за ходом нервових шляхів, найближчих до місця укусу. Відзначається субфебрильне підвищення температури, загальне нездужання, головний біль, симптомокомплекс тривоги. Продромальні явища підсилюються, спостерігається нудота, збільшується пітливість. Раптово під впливом якого-небудь подразнення виникають пароксизми гідро-, аеро-, фото-, акустикобії. Напад супроводжується хворобливими спазмами м'язів глотки. Вдих сильно утруднений, видих поверхневий. Наростає тахікардія, хворі метушаться, збуджені, благають про допомогу, у них з'являються галюцинації. Коли збудження проходить, настає стадія паралічів або «лиховісного заспокоєння». Частий розвиток паралічів починається з нижніх кінцівок і йде за типом висхідного паралічу Ландрі. У цьому періоді може зникнути аеро- і гідрофобія. Смерть настає від паралічу дихального або судиннорухового центру. За даними М. А. Селімова, приблизно у 80 % хворих захворювання тривало від 3 до 7 днів. Повідомлення I. Jilloston і співавторів, які з'явилися про лікування хворих від сказу, недостатньо переконливі.

Лабораторна діагностика. Для лабораторної діагностики сказу у всіх країнах застосовують *імунофлуоресцентний* аналіз, гістопатологічні дослідження головного мозку і біопробу на кроликах або білих мишах.

Найбільш достовірними методами дослідження мозку померлого є *біопроба* при інтрацеребральному зараженні лабораторних тварин суспензією мозку і метод імунофлуоресценції, що полягає в обробці мазків-відбитків мозку антирабічним флуоресціювальним гамаглобуліном для виявлення вірусного антитіла. Метод імунофлуоресценції порівняно економічний і швидко відтворюється: відповідь отримують протягом одного дня.

Гістопатологічні дослідження головного мозку засновані на виявленні тілець Бабеша — Негрі в цитоплазмі великих нервових клітин амонowego рогу, клітин кори головного мозку і мозочка. Цей метод застосовується досить рідко через те, що в осередках природного типу циркулюють штами вірусу, що мають слабку негригенну активність. Крім того, новими перспективними методами лабораторної діагностики є метод *антирабічних моноклональних антитіл* та *імунофлуоресцентний* аналіз шкірних проб ще при житті тварини.

Лікування. Специфічне лікування не розроблене. Застосовуються симптоматичні засоби з метою зменшення страждань хворого, зниження збудливості нервової системи, поліпшення серцево-судинної діяльності. Для живлення і відновлення втрат рідини парентерально вводять сольові розчини, плазмозамінники, розчини глюкози, вітаміни. Намагаються лікувати антирабічним імуноглобуліном у комплексі з реанімаційними заходами. Однак ці спроби поки що не успішні.

Профілактика. Заходи щодо боротьби зі сказом і його профілактики побудовані на класичній тріаді: знешкодження або знищення джерела інфекції, недопущення механізму передачі та створення несприйнятливості.

При сказі, як і при більшості зоонозів, викорінення джерела інфекції, особливо в диких тварин, практично нездійсненне в силу екологічних особливостей резервуара інфекції. Мета боротьби з епізоотіями природного типу — підтримка чисельності тварин, що є резервуаром сказу, на певному рівні. Фахівці вважають, що густина популяції, наприклад лисиць, має складати 2—3 особини на 100 га.

За останній час у США, Швейцарії, Канаді, Франції та Німеччині для профілактики сказу диких тварин використовують оральну імунізацію живою культуральною вакциною. Дозу вакцини в полівінілхлоридній упаковці поміщають у курячі голівки, які розкладають на місцевості. Упродовж 48 год поїдається до 63 % принад. При оральній імунізації не відзначають вірусосойства і виділення вірусу в навколишнє середовище.

Профілактика сказу включає і комплекс заходів для боротьби з епізоотіями сказу міського типу: попередження бродяжництва собак і кішок, обов'язкова їхня реєстрація, профілактична імунізація свійських тварин.

Попередження захворювання людини після укусу або ослонення її скаженою або невідомою твариною здійснюється шляхом ретельної первинної обробки рани мильним розчином або розчином калію перманганату і припіканням концентрованою (10 %-вою) настоякою йоду.

Щеплення при сказі здебільшого, за винятком вакцинації ветеринарних працівників, лісників, персоналу науково-дослідних лабораторій, носять не профілактичний, а лікувальний характер і призначаються тільки при укусі сказаними або підозрілими на сказ тваринами. При цьому застосовують три групи вакцин.

Мозкові, або нервово-тканинні, одержувані при внутрішньомозковому зараженні овець, кроликів, новонароджених білих пацюків вакцинними штамами вірусу сказу, інактивовані різними хімічними речовинами (фенолом, ефіром, формаліном). У нашій країні застосовується фенолова ліофілізована антирабічна вакцина Фермі з мозку овець. Ці вакцини мають значну енцефалітогенність, що призводить в окремих випадках до розвитку поствакцинальних ускладнень.

У ряді країн застосовуються *яєчні живі антирабічні* вакцини. У нашій країні такі вакцини не виробляються і не застосовуються.

Культуральні вакцини. Це концентрована інактивована культуральна антирабічна вакцина (КОКАВ) і культуральна антирабічна вакцина (КАВ). Вона у 12—52 рази імуногенніша від мозкової референс-вакцини. Нині вивчається специфічна активність КОКАВ при використанні скорочених схем щеплень (дво-триразова імунізація плюс дві бустер-ін'єкції).

Крім антирабічної вакцини, при укусах дикими тваринамизначається комбіноване лікування із застосуванням антирабічного гетерогенного (із 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 вад антирабічного імуноглобуліну належить досить часто (15—20 % випадків) виникнення алергійних реакцій різного ступеня тяжкості. Нині отримано гомологічний (із сироватки людини) антирабічний імуноглобулін.

ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

СНІД — синдром набутого імунодефіциту людини — одна з найважливіших і трагічних проблем, що виникли перед людством наприкінці ХХ століття. Суть цієї проблеми полягає не тільки в тому, що тепер у світі багато мільйонів людей інфіковані, що СНІД — це найтяжка економічна проблема, оскільки утримання і лікування захворілих, розробка і виробництво діагностичних і лікувальних препаратів, проведення наукових досліджень уже зараз коштують багато мільярдів, а й у тому, що дотепер немає радикального методу лікування і профілактики цієї інфекції, яка викликає загибель хворих протягом кількох місяців або років.

Уперше СНІД як особливе інфекційне захворювання, що набуло масового характеру, був зареєстрований 1981 року Центром з контролю за хворобами в Атланті (штат Джорджія, США). «Щотижневий вісник захворюваності і смертності», який виходить у цій країні, повідомив про незвичайні форми пневмонії, викликані умовно-патогенними найпростішими *Pneumocystis carinii* (пневоцистної пневмонії), і злоякісної пухлини — саркоми Капоші в молодих людей, що не було раніше характерно для цього віку. Крім того, встановлено, що в таких хворих розвиваються інші інфекції (опортуністичні), викликані умовно-патогенними і патогенними бактеріями, вірусами, грибами, найпростішими і гельмінтами. Дані свідчили, що невідомий збудник призводить до порушення системи захисту організму, зокрема клітинної та іншої ланок імунітету, і з 1982 року на сторінках наукових, а потім і публіцистичних видань усе частіше почали з'являтися статті про «AIDS» (Acquired immunodeficiency syndrome) або в перекладі українською — про СНІД.

Із самого початку зверталась увага на те, що захворілі СНІДом — люди з нетиповим сексуальним і соціальним стилем життя: гомосексуалісти, наркомани. Надалі група ризику, піддана інфікуванню, була розширена: до неї включили тих, хто страждав гемофілією, а також дітей, народжених від хворих на СНІД матерів. За короткий час були зареєстровані десятки випадків СНІДу, що передавався від людини до людини, швидко прогресував, призводив до різкого ослаблення хворих, приєднання супутніх інфекцій і до сить швидкої загибелі. Шляхи передачі захворювання вказували на його інфекційну природу, однак жоден з раніше вивчених збудників не підходив з точки зору поширення і характеру вражень, викликаних ним в організмі.

Оскільки імунодефіцитний стан при СНІДі в основному зачіпає клітково-залежний імунітет, висловлено припущення, що новий інфекційний агент є патогенним для лімфоцитів, які здійснюють імунні реакції, і виявляє до них тропність (тобто може в них розмножуватися). Такі властивості мають лише деякі представники особливої родини РНК-вмісних вірусів — ретровірусів, давно відомих у тварин. У пошук збудника СНІДу включилися мікробіологи, вірусологи, імунологи, інфекціоністи й у 1983—1984 роках були опубліковані дані про новий ретровірус людини, який викликає синдром набутого імунодефіциту.

Пріоритет у відкритті збудника належить двом групам учених, що працювали незалежно один від одного: американським вірусологам з Національного ракового інституту США під керівництвом професора Роберта Галло і французьким фахівцям з Інституту Луї Пастера в Парижі, очолюваним професором Люком Монтан'є. Ретровірус спочатку було запропоновано назвати LAV (HTLV-III)

від англ. *Lymphadenopathy associated virus* (вірус, що викликає лімфаденопатію) і *human T-lymphotropic virus* (вірус людини, що має тропізм до Т-лімфоцитів), а 1986 року за рішенням експертів ВООЗ — HIV (від англ. *human immunodeficiency virus*). В українській транскрипції — ВІЛ-1, або вірус імунодефіциту людини.

Нині встановлено існування кількох різновидів ВІЛ: HTLV-ІУ, LAV-2, SBL, ARV та ін. Збудники СНІДу — типові ретровіруси, що належать до родини *Retroviridae*. Назва родини пов'язана з наявністю у вірусів ферменту ревертази (зворотної транскриптази), за допомогою якого з РНК-вірусу в заражених клітинах синтезується провірусна ДНК з подальшим утворенням провірусу, який інтегрується в клітинний геном.

Родина розподіляється на три підродини: *Oncovirinae* (онковіруси), *Spumavirinae* («пінисті» віруси), *Lentivirinae* («повільні» віруси). Більшість дослідників вважають, що ретровіруси ВІЛ належать до підродини «повільних» вірусів, які викликають захворювання з тривалим інкубаційним періодом, ураженням мозку, суглобів, крові, схудненням і може закінчитися смертю. Відмінною рисою «повільних» вірусів є високий ступінь генетичної мінливості, що особливо яскраво виражено у ВІЛ.

Теорії походження ВІЛ. Це питання дуже гостре. Висловлено чимало припущень з цього приводу: від занесення вірусу з космосу до його «витоку» з лабораторії військового відомства США, де він був штучно створений. Деякі автори вважають, що збудник СНІДу тривалий час існував у ендемічних регіонах Центральної і Західної Африки, але глобальне поширення одержав лише за останній час через інтенсивні транспортні зв'язки і супутні соціальні явища (гомосексуалізм, наркоманію, нерозбірливі статеві зв'язки).

Більшість же дослідників стверджують, що СНІД — це нове захворювання людини, а збудник його еволюційно сформувався лише в останні десятиліття. У цьому разі принципового значення набуває відкриття ретровірусу мавп. Близькі між собою різновиди цього вірусу (STLV-III_{mac} і STLV-III_{agm}.) викликають у макак і африканських зелених мавп процеси, що нагадують СНІД у людини. Вважають, що віруси мавп, здолавши видовий бар'єр, стали генетичним початком для наступної еволюції ВІЛ. Лімфотропний вірус африканських зелених мавп помітно поширений. Антитіла до нього виявлені в 70 % особин популяції мавп в Уганді. З огляду на безсимптомний перебіг і значне поширення у тварин цієї інфекції впливає припущення, що вона історично сформувалася давно. Оскільки африканські зелені мавпи є синантропним видом і живуть поблизу поселень людини, існує висока ймовірність кількарізного інфікування останніх цим збудником. З позиції між-

видового переходу стає зрозумілим, чому СНІД нині перебігає тяжко і закінчується летально для людей.

Шарль Ніколь у 30-х роках сформулював тезу про те, що стратегічною позицією збудника є не загибель хазяїна, а тривале співіснування з ним, що зберігає паразит як вид. У разі міжвидового переходу поки ще не відбулося взаємного пристосування і на перших етапах формування його нерідко спостерігається клінічно тяжкий, часом згубний для хазяїна перебіг хвороби.

Вихід збудника за межі ендемічного осередку або потрапляння в осередок чутливих контингентів призводить до розвитку гострої маніфестної інфекції. У зв'язку з цим вважають, що історичне формування ВІЛ відбулося серед певних ізолятів аборигенів деяких районів Центральної Африки, а при поширенні збудника на нові континенти почався широкий епідемічний процес. У цілому проблема походження й еволюції збудника СНІДу ще далека від вирішення.

Морфологія й антигенна структура. Збудник ВІЛ-інфекції — складний за будовою і хімічним складом вірус (див. вкл. VIII). Віріон має округлу форму, електронногусту серцевину (вкриту білковим капсидом) і зовнішню оболонку, що складається з подвійної ліпідної мембрани, яку вірус здобуває в клітині з її компонентів. Описано дві морфологічні форми збудника: один має діаметр частинок 120 нм і поліморфну серцевину, другий діаметром 90 нм і з циліндричною серцевиною. Серцевина ВІЛ не повністю заповнює об'єм віріона, містить дві молекули РНК, фермент ревертазу і п'ять видів білка. Від зовнішньої мембрани вірусу відходять відростки діаметром 15 і висотою 9 нм, до складу яких входять глікопротеїди gp41 і gp120. Нині розшифровано послідовність нуклеотидів вірусу, вивчено його генетичну структуру.

Антигенні властивості мають, імовірно, усі вірусні білки та їхні клітинні попередники. Особливо важливу роль у біології вірусу і патогенезі інфекції відіграють глікопротеїди зовнішньої оболонки. Вони мають захисну функцію, визначають інфекційність вірусу, є протективними антигенами, з ними здебільшого пов'язаний високий рівень мінливості ВІЛ і його імунодепресивна і цитолітична дія.

Збудник СНІДу характеризується дуже високою генетичною і відповідно антигенною варіабельністю. Швидкість заміни нуклеотидів у генах, що кодують синтез глікопротеїдів оболонки (gp41 і особливо gp120) і внутрішніх білків, які входять до складу серцевини і капсули, у сотні разів перевищують відповідний показник інших вірусів, навіть найбільш мінливого з них — вірусу грипу. Незважаючи на такий рівень трансформації, у варіантів ВІЛ залишаються загальні антигенні детермінанти, тому що майже у всіх

хворих на СНІД виявляються антитіла до білків одного прототипного вірусу.

Резистентність. Стійкість ВІЛ невелика, хоча за деякими показниками і перевищує стійкість деяких ретровірусів. Концентровані препарати збудника зберігають інфекційні властивості у вологому стані при кімнатній температурі протягом 15 діб. Прогрівання при 56 °С упродовж 10 хв приводить до зниження його інфекційності, а більш високі температури цілком інактивують ВІЛ в матеріалі.

Вірус є лабільним при дії кислих і лужних рН середовищ (його максимальна біологічна активність виявляється при рН = 7...8). Чутливий він до дії ефіру, ацетону, 70 %-вого етилового спирту, легко інактивується під дією широкого кола дезінфектантів, поверхнево-активних речовин.

Повне руйнування вірусу реєструється при дії 0,3 %-вого водно пероксиду, 0,5 %-вого розчину формальдегіду, 0,5 %-вого розчину лізолу, 0,2 %-вого розчину натрію гіпохлориту, 0,0125 %-вого розчину глутаральдегіду і 40 ммоль/л розчину натрію гідроксиду. У цілому ВІЛ повністю інактивується методами і препаратами, які діють на вірус гепатиту В, що є відомою гарантією знезараження крові.

Стійкий вірус СНІДу і до іонізуючої радіації й ультрафіолетового випромінювання, а на забруднених кров'ю й іншими біологічними рідинами предметах його життєздатність підвищується, що слід враховувати при стерилізації і дезінфекційних заходах.

Епідеміологія. ВІЛ можна виділити з сім'яної рідини, секрету шийки матки, лімфоцитів, плазми крові, спинномозкової рідини, сліз, слини, сечі, материнського молока. Реально інфекційні: сперма, кров і секрет шийки матки. Отже, шляхами поширення є:

- статеві контакти (анальні, вагінальні);
- донорська кров та її компоненти;
- донорські органи;
- нестерильні або погано стерилізовані, вживані різальні і ключі інструменти;
- від матері — плоду (під час розвитку ембріона або дитині при народженні);
- предмети індивідуального користування, що травмують шкіру і слизові оболонки (бритви, зубні щітки).

Добре задокументованих даних про поширення вірусу через слину, побутові предмети, материнське молоко, воду, повітря, кровосисними комахами немає. Описано кілька випадків зараження медичного персоналу при потраплянні на неушкоджену шкіру і слизові оболонки вірусомісної крові та інших рідин організму.

Серед людей, інфікованих вірусом СНІДу, розрізняють групи підвищеного і змішані групи ризику.

Групи підвищеного ризику:

- I група (72—80 % від загального числа захворілих) — гомосексуалісти, серед яких ризик зараження залежить від кількості партнерів і частоти контактів;
- II група (17—20 %) — наркомани, що використовують нестерильні голки, шприци й інші медичні інструменти;
- III група (1—2 %) — хворі гемофілією і люди, яким з тих або інших причин потрібно переливання крові;
- IV група (1 %) — гетеросексуальні партнери хворих СНІДом і його вірусоносіїв.

Змішані групи ризику:

- гомосексуалісти-наркомани — небезпека зараження збільшується в десятки разів;
- повії;
- донори сперми й органів;
- хворі венеричними захворюваннями;
- стоматологи, перукарі, обслуговуючий персонал готелів, акушери-гінекологи.

У міру нагромадження нових даних пріоритетність груп ризику буде переглядатися.

Захворюваність. Кількість захворілих СНІДом прогресивно зростає в усіх країнах. Так, в Європі воно подвоюється в середньому через кожні вісім-дев'ять місяців. Більшість хворих зосереджена в Центральній та Східній Африці — Заїрі, Уганді, Замбії, Танзанії. В Африці заражені не належать до певних груп ризику, вірус виділяється серед усіх категорій населення. Основна роль у поширенні інфекції належить гетеросексуальним контактам, що обумовлює ураженість рівною мірою як чоловіків, так і жінок. Найменший відсоток хворих зареєстрований у країнах Азії, де основною причиною СНІДу є використання імпортованих препаратів крові.

Наприкінці 1996 року фахівці Національного комітету України з боротьби із захворюванням на СНІД разом з експертами Програми ООН/СНІД змодельовали прогноз епідеміологічної ситуації по СНІДу в Україні на період до 2001 року, використавши сучасні світові підходи і методологію розрахунків. Показано, що на цей момент в Україні буде більше 200 тисяч офіційно зареєстрованих інфікованих і 20 тисяч хворих на СНІД, з яких 15 тисяч загине.

Вікова і статева структура ВІЛ-інфікованих: діти до 5 років — 2 %, 10—12 років — 1—1,5, хворі 20—30 років — 20, 30—40 років — 43, 40—50 років — 25, 50—60 років — 7 %.

Співвідношення між чоловіками і жінками для США і країн Європи складає 13 : 1, для країн Африки 1: 1, причому в жінок хвороба перебігає в більш швидкоплинній і тяжкій формі, що супроводжується приєднанням кількох супутніх інфекцій. У дитячому віці захворювання реєструється з однаковою частотою в хлопчиків і дівчаток. За деякими даними, серед неодружених у віці від 25 до 43 років від СНІДу вмирають у десять разів більше, ніж від злоякісних новоутворень.

Патогенез. Імунологічні порушення при СНІДі та механізми його розвитку. Потрапивши в кров, вірус проникає в клітини, в яких він здатний розмножуватися (Т-лімфоцити-хелпери, макрофаги, гліальні клітини ЦНС і, можливо, клітини слизової оболонки прямої кишки, інших відділів товстого кишечника, підшлункової залози, шкіри). Найбільшою мірою уражаються Т-лімфоцити-хелпери — регулятори імунної відповіді. Саме їхнє руйнування призводить до розвитку імунодефіцитного стану.

Етапи взаємодії вірус — клітина такі:

- 1) прикріплення вірусної частинки до поверхні чутливих клітин (які мають рецептори адсорбції CD4);
- 2) проникнення вірусу в цитоплазму за типом ендоцитозу;
- 3) «роздягання» (депротеїнізація) вірусу. Знаходячись ще в клітинній вакуолі, ВІЛ скидає свої оболонки й у цитоплазмі виявляється вірусний геном (РНК), з'єднаний з ферментом ревертазою;
- 4) синтез ДНК на матриці вірусної РНК за допомогою ревертази, тобто в клітині ВІЛ, переходить у ДНК-стан;
- 5) перетворення ДНК ВІЛ у кільцеву форму (провірус) і сполучення її з ДНК клітини-хазяїна (інтеграція). Клітина при цьому живе, розмножується, виконує свої функції. Такий стан може продовжуватися протягом всього інкубаційного періоду, що триває кілька місяців, частіше п'ять-шість, але буває 15—20 і більше років. За цей час вірус накопичується в крові, спермі, органах і тканинах у кількостях, достатніх для зараження іншої людини;
- 6) нестримне розмноження вірусу і наступні стадії, що реалізуються, його взаємодії з клітиною, як правило, збігаються з проявом клініки СНІДу. Поштовхом до активації процесу може бути приєднання додаткової інфекції, ослаблення імунної системи під дією алкоголю, нікотину, наркотиків, імуносупресивного чинника, сперми (у гомосексуалістів), радіації і под.;
- 7) синтез вірусної РНК на матриці активізованої провірусної ДНК і синтез вірусних білків на рибосомах клітини;
- 8) об'єднання РНК-генома ВІЛ із синтезованими білками і вірусним ферментом ревертазою з утворенням серцевини вірусу;

9) транспортування серцевини до оболонки (плазматичної мембрани) клітини, що на той час модифікована (у неї вбудовані поверхневі глікопротеїди вірусу);

10) вихід вірусу з клітини за допомогою відбрунькування, при цьому зріла вірусна частинка здобуває оболонку, що включає клітинні ліпіди, клітинні білки і вірусні глікопротеїди gp41 і gp120.

У кожній ураженій клітині синтезуються сотні (тисячі) вірусних частинок, що після виходу залишають у плазматичній мембрані численні отвори. Клітина не встигає відновлюватися і протягом короткого часу гине. Крім того, інфікування вірусом призводить до зміни властивостей поверхневої мембрани клітин, у результаті чого вони зливаються між собою, формуючи гігантські багато-ядерні утворення — симпласти, у складі яких відбувається їхня швидка загибель. На відміну від багатьох вірусів (кору, грипу, герпесу, поліомієліту, кліщового енцефаліту й т. ін.), розмноження яких в організмі супроводжується тимчасовим імунодефіцитним станом, збудник СНІДу призводить до необоротних змін в імунній системі. В усіх випадках при СНІДі виявляється виражена інволюція вилочкової залози з майже повним спустошенням лімфоїдних і епітеліальних елементів, деструкцією і кальцифікацією її тілець, що розглядається як важлива патогенетична ланка захворювання.

Отже, у першу чергу, спостерігається різке зменшення кількості Т-хелперів. У той же час кількість Т-кілерів (які розпізнають і знищують видозмінені клітини власного організму) і Т-супресорів (які регулюють час активності імунологічних реакцій) змінюється незначно, що є одним з діагностичних ознак СНІДу.

Т-хелпери, що залишилися, значно змінюють свої властивості і не справляються з функцією регуляторів імунних реакцій. Наслідком цього є пригнічення активності Т-кілерів і порушення розпізнавання і руйнування ними змінених клітин організму (інфікованих вірусом, генетично змінених, ракових). Не одержуючи регулювального сигналу з боку Т-хелперів, Т-супресори, у свою чергу, утрачають здатність припиняти імунні процеси, які вже почалися. Крім того, вони перестають перешкоджати утворенню антитіл та інших імунних механізмів, спрямованих проти знищення власних клітин, органів і тканин, що призводить до розвитку автоімунної патології. Зруйнована кооперація клітин в імунній дії гальмує продукування специфічних антитіл на антигени, що надходять в організм, і разом з тим зумовлює стимул до переходу В-лімфоцитів у плазматичні клітини, що синтезують неспецифічні імуноглобуліни (поліклональна активація В-лімфоцитів). Рівень антитіл у крові хворих підвищується, але це не спричиняє посилення імунологічного захисту. Така гіперактивація В-клітин супрово-

джується виснаженням пулу попередників антигенспецифічних В-лімфоцитів.

Зміни функцій клітин імунної системи сполучені також з порушенням продукції ними відповідних медіаторів. Спостерігається пригнічення активності інтерлейкіну-1 (продукованого макрофагами), деяких класів інтерферонів, зменшення синтезу інтерлейкіну-2 Т-хелперами, що призводить, зокрема, до ослаблення протиракових механізмів.

Оскільки резервуаром вірусу СНІДу можуть бути, крім Т-хелперів, інші клітини, що мають рецептор адсорбції CD4 (макрофаги, тромбоцити, В-лімфоцити, клітини ендотелію кровоносних і лімфатичних судин, епітеліальні, гліальні клітини, нейрони), відзначається зниження фагоцитозу й участь цих клітин в інших реакціях організму.

Таким чином, у хворих на СНІД ушкоджуються майже всі ланки імунної дії, причому недостатність окремих компонентів імунної системи може підсилювати і підтримувати розвиток хибного кола. Уражений вірусом організм не здатний захищатися від банальної мікрофлори й елімінувати власні змінені клітини, що призводить до розвитку інфекційних захворювань, нерегульованого пухлинного росту.

Клініка. Клінічна картина при зараженні ВІЛ дуже різноманітна, починаючи з гострої сероконверсії і закінчуючи повністю вираженим справжнім СНІДом через багато років.

Зараз, з певною часткою припущення, виділяють чотири стадії розвитку захворювання.

I стадія. Інкубаційний період: безсимптомне вірусоносійство від кількох тижнів до багатьох років. У середньому через 2—4 тижні приблизно в 50 % інфікованих розвивається гостре захворювання, що нагадує інфекційний мононуклеоз (мононуклеозоподібний синдром). Триває воно 3—14 діб і супроводжується появою через 2—4 тижні антитіл до ВІЛ. Характерна лімфопенія, підвищення температури тіла до фебрильної (упродовж 2—10 днів), ангіна або фарингіт, збільшення лімфатичних вузлів, головний біль, артралгія, міалгія. Можливі епілептичні напади, енцефалопатія, менінгіт, невропатія, мієлопатія (рухові та сенсорні розлади).

II стадія. Синдром генералізованої лімфоаденопатії — виявлення у двох або більше групах як мінімум двох лімфовузлів, що зберігають свій вигляд не менше трьох місяців. Пітливість, підвищена стомлюваність, підвищення температури. Лімфоаденопатія може тривати багато років з періодами загострення і ремісій.

III стадія. СНІД-асоційований комплекс. Характеризується, крім збільшення лімфовузлів, тривалими підвищеннями температури тіла до 38—39 °С, пітливістю, особливо в нічний час, розладами функцій травного тракту, кашлем, лейко-, лімфо-, тромбоци-

топенією, лабораторними ознаками порушення клітинного імунітету, утратою маси тіла. Можливі опортуністичні інфекції. Тривалість — до кількох років з періодичними ремісіями.

Деякі дослідники розглядають II і III стадії як окремі форми перебігу захворювання. Указується на імовірність розвитку власне СНІДу безпосередньо після інкубаційного періоду.

IV стадія. Власне СНІД виявляється летальними ускладненнями у вигляді новоутворень і тяжких, зазвичай множинних інфекцій.

На всіх стадіях може спостерігатися патологія ЦНС, у ряді випадків неврологічний СНІД перебігає без явищ імунодефіциту. Більшість летальних кінців у хворих на СНІД пов'язані з опортуністичними інфекціями, виявлення яких відбиває результат складної взаємодії між організмом з ураженим імунітетом і всім спектром ендогенної й екзогенної мікрофлори.

Мікробний пейзаж того або іншого регіону світу накладає свій відбиток на частоту окремих інфекцій, що зачіпають практично будь-яку систему. За рекомендацією наради ВООЗ (1984), умовно виділені чотири форми захворювання.

Легенева. Збудник — *Pneumocystis carinii* (пневмоцистна пневмонія). Подібну картину можуть викликати й інші збудники: бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catharhalis*, стрептококи групи В і мікобактерії), віруси (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Herpes zoster*), гриби (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*), найпростіші (*Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*), гельмінти (*Strongyloides stercoralis*).

З ураженням ЦНС. Спостерігається в 30—95 % хворих. Клінічні вияви неоднорідні і згруповані в чотири різновиди:

- викликані найпростішими (*Toxoplasma gondii*) — некротичний енцефаліт, абсцеси мозку; грибами (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*) — менінгіт, багатоосередкова енцефалопатія; бактеріями (*Mycobacterium avium-intracellulare*); вірусами (*Cytomegalovirus*) — підгострий енцефаліт;
- пухлини ЦНС — лімфома головного мозку;
- судинні ускладнення — небактеріальний тромботичний ендокардит і крововиливи в головний мозок, пов'язані з тромбоцитопенією;
- зміни в ЦНС — осередкові враження головного мозку, доброякісний асептичний менінгіт невстановленої етіології.

Шлунково-кишкова. Ураження найпростішими (*Isospora hominis*, *Isospora belli*, *Entamoeba histolytica*), вірусами (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Herpes zoster*), грибами (особливо *Candida*), бактеріями (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *Shigella sp.*, *M. tuberculosis*, *Salmonella sp.* і т. ін.).

Пропасниця невідомої етіології. Тривалі, постійні або періодичні підвищення температури тіла до фебрильної, утрата маси тіла, прогресуюче нездужання, слабкість. У невеликій кількості виділяються мікобактерії.

З перелічених опортуністичних інфекцій, діагностованих у хворих на СНІД, за частотою виникнення виділяють криптококоз, токсоплазмоз, туберкульоз, пневмоцистну пневмонію. З онкологічних захворювань в основному реєструється саркома Капоші.

Імунітет. Незважаючи на руйнівну дію вірусу на імунну систему, вона «встигає» відреагувати продукуванням специфічних антитіл, що виявляються вже через кілька тижнів після зараження і зберігаються в організмі довічно. Однак нейтралізувальна активність їх слабка, а іноді відсутня зовсім. Однією з причин цього, можливо, є високий ступінь мутацій вірусу СНІДу, що змушує імунну систему весь час перебудовуватися, щоб відповісти досить сильною антиген-специфічною дією. 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, отримано му від хворих;

— виявлення противірусних антитіл;

— визначення специфічних змін в імунній системі.

Вірусоскопія (проведена під електронним мікроскопом) можлива лише при наявності у вихідному матеріалі великої кількості вірусних частинок (більше 100 тисяч у 1 мл), що спостерігається досить рідко. Процес виділення збудника в культурі клітин, курячих ембріонах досить трудомісткий, тому у вірусологічній практиці він не знайшов широкого застосування.

Найбільше поширення одержали *серологічні* методи: (ELISA, ІФА), радіоімунний, імуофлуоресцентний, реакція імунопреципітації та інші, оскільки вони мають високу специфічність, чутливість і дозволяють отримати результати за короткий термін. Їх використовують для обстеження хворих з підозрою на СНІД або симптомокомплексом, асоційованим зі СНІДом; осіб і груп підвищеного ризику; людей, які контактували з хворими на СНІД або серопозитивними; для широкого обстеження населення на інфікованість ВІЛ; скринінгу донорської крові та її препаратів; при оцінці різних підходів до профілактики і лікування СНІДу.

Основне місце серед цих методів займає імуоферментний аналіз — ІФА (за рекомендацією ВООЗ, він є провідним у діагностиці СНІДу). При виконанні ІФА з вени беруть кров (3—5 мл), одержують сироватку, в якій визначають противірусні антитіла. Реакцію виконують у полістиролових планшетах з ямками, в яких адсорбо-

ваний антиген ВІЛ (або ціла частинка ВІЛ, вирощена в культурі клітин лімфоцитів, або окремі антигени, отримані синтетичним шляхом або за допомогою генної інженерії). В ямки послідовно додають досліджувану сироватку, імуноглобулін, кон'югований з ферментом (фосфатазою, пероксидазою), і субстрат — речовину, що змінює колір у присутності ферменту. За наявності в сироватці специфічних антитіл йде фіксація всіх компонентів реакції в ямці зі зміною кольору субстрату (реакція позитивна). За відсутності антитіл колір не змінюється (реакція негативна). Найбільш точні тест-системи наборів Wellcozyme США, набори Du Pont, Pasteur. Для одержання достовірних результатів проби повторюють раз у два-три місяці.

Як підтверджуючі тести проводять імунопреципітацію та імуноблотинг (електрофоретичний поділ вірусних білків з їхнім подальшим перенесенням на мембрану з нітроцелюлози й обробкою випробуваною сироваткою).

Зі створенням швидких і достовірних тестів з виявлення специфічних антитіл при широких скринінгових дослідженнях утратили значення діагностичні методи, побудовані на дослідженні стану клітинного імунітету. До них удаються при визначенні стадії і прогнозу захворювання, виборі відповідної терапії.

При прогнозуванні захворювання, установленні ефективності лікувальних заходів певне значення мають дослідження (у динаміці) формули крові. У хворих на СНІД і СНІД-подібний комплекс розвивається лімфопенія (кількість лімфоцитів менше 1 млрд/л), лейкопенія (кількість лейкоцитів менше 3,5 млрд/л), анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія.

Важливе місце в лабораторній діагностиці СНІДу посідають мікробіологічні дослідження, спрямовані на ідентифікацію мікроорганізмів — збудників опортуністичних інфекцій. У цілому для хворих на СНІД застосовують комплекс складних імунологічних вірусологічних, цитологічних, мікробіологічних методів.

Лікування. Усі використовувані нині заходи не забезпечують видужання. Удається лише полегшити стан хворих, послабити виразність клінічних проявів, продовжити життя. Підходи до лікування такі.

1. *Етіотропне* — противірусне. Препарати: азидотимідин (АЗТ, зидовудин, ретровір), відекс (DDI), хівід (DDC), криксиван, сурамін, рибавірин (віразол), фоскорнет, анкаміцин, інтерферон та його індуктори, моноклональні антитіла.

2. *Патогенетичне* — імуномодулювальне. Препарати: левамизол, ізопренозин, гормони тимусу (тимозин, тимопентин), індометацин, інтерлейкін-2, циклоспорин-А.

3. *Імунозамісне*. Уведення зрілих тимоцитів, трансплантація кісткового мозку, трансплантація фрагментів тимусу.

4. *Симптоматичне*. Препарати: антибактеріальні (антибіотики широкого спектра дії, сульфаніламід, триметоприм-сульфаметаксозол), противогрибкові (ністатин, амфотерицин В), противірусні (ацикловір, рибавірин, інтерферон), протипухлинні (вібластин, вінкрестин, блеоміцин і т. ін.).

Профілактика. У зв'язку з певними труднощами створення вакцини особливу увагу приділяють неспецифічній профілактиці, що полягає:

- в санітарно-просвітній роботі (особливо в групах підвищеного ризику);
- здійсненні програм серологічного скринінгу різних груп населення;
- проведенні контролю донорської крові й органів;
- пропаганді засобів «безпечного сексу»;
- використанні стерильного медичного інструментарію.

У 1997 році низкою урядових організацій, включаючи Національний комітет, був розроблений Проект Національної програми профілактики наркоманії і захворювання на СНІД в Україні на 1998—2000 роки. Його основні напрями:

- запобігання випадкам зараження ВІЛ при переливанні крові, трансплантації органів, медичних маніпуляціях;
- зменшення ризику інфікування статевим шляхом і під час ін'єкційного застосування наркотиків;
- попередження передачі ВІЛ від матері до дитини в перинатальний період.

ВІРУСИ — ЗБУДНИКИ ГЕПАТИТУ В

Гепатит В — системне захворювання, викликане вірусом гепатиту В, характеризується переважно ураженням печінки.

Уперше віруси гепатиту В були виявлені як частинки Дейна 1970 року в сироватці крові людей, хворих на гепатит.

Таксономія і морфологія. Вірус гепатиту В разом з іншими подібними вірусами гепатитів лісових бабаків і білок, пекінських качок належить до родини *Hepadnaviridae*.

Вивчення морфології вірусних структур дозволило виявити як повні віріони гепатиту В, що мають вигляд сферичних утворень діаметром 40—45 нм, так і неповні — сферичні та філаментозні форми вірусу діаметром 22 нм.

Віріони гепатиту В (раніше їх називали частинками Дейна) складаються з нуклеокапсиду, який містить молекулу ДНК з одностанковою ділянкою, що складає від 15 до 50 % ДНК. У складі віріонів — фермент ДНК-залежна ДНК-полімераза, яка в процесі ре-

продукції вірусу заповнює пробіл «плюс»-ланцюга, роблячи двониткову структуру ДНК повною. Нуклеокапсид вірусу покритий зовнішньою ліпідно-білковою оболонкою. Поряд з повноцінними віріонами зустрічаються частинки, які складаються лише з фрагментів зовнішньої оболонки, що можуть мати сферичну або ниткоподібну форму. У той же час ниткоподібні структури є агрегатами сферичних частинок. Частинки містять поверхневі HBsAg вірусу і накопичуються в результаті надлишкової продукції поверхневих компонентів вірусу гепатиту В.

Антигенна структура. Відомо три вірусоспецифічні антигени вірусу гепатиту В.

Поверхневий HBsAg (раніше — австралійський) антиген. Частинки HBs-антигену не мають інфекційну активність, однак можуть указувати на можливу присутність вірусу в досліджуваному матеріалі. HBsAg при інфекційному процесі виявляється як у гепатоцитах, так і в біологічних рідинах організму — крові, секретах і т. д.

Серцевинний HBeAg антиген. При інфекційному процесі виявляється тільки в ядрах гепатоцитів.

HBeAg антиген. Локалізується в серцевині частинок Дейна і присутній не тільки в складі віріона, але і циркулює в крові у вільному стані або в сполученні з імуноглобуліном.

Резистентність. Аналізуючи стійкість віріонів до фізико-хімічних факторів, можна відзначити надзвичайно високу резистентність до нагрівання. Інфекційна активність вірусу не зникає при нагріванні до 100 °С упродовж 1—2 хв, причому стійкість його підвищується, якщо він знаходиться в сироватці крові. Інфекційність і антигенність не втрачаються і при ультрафіолетовому опроміюванні крові, зберіганні її при температурі -20 °С упродовж багатьох років, повторному заморожуванні-розморожуванні. Вірус утрачає свою інфекційну активність при автоклавуванні упродовж 30 хв, прогріванні при 60 °С протягом 10 год.

Культивування. Вірус гепатиту В насилу розмножується в культурі клітин. Єдиною сприйнятливою твариною є мавпа шимпанзе. Отримано культури перещеплених клітин первинного раку печінки, в яких геном вірусу знаходиться в інтегрованому стані з геномом клітини, при цьому культури клітин продукують HBsAg.

Епідеміологія. Гепатит В — одна з поширених тяжких вірусних інфекцій. Її джерело — хвора людина, основний резервуар — вірусносії. Ареал поширення безсимптомної інфекції можна умовно розділити на три зони:

— зона з низьким рівнем носійства (Австралія, Центральна Європа, США, Канада та ін.), де частота виявлення HBsAg не перевищує 1 %;

— зона із середнім рівнем носійства (країни Середземномор'я, Японія, Південно-Західна Азія); HBsAg виявляють у 6—8 % випадків, наявність антитіл — у 50 %;

— зона найвищої ураженості населення (Південно-Східна Азія, Південний Китай, острів Тайвань, Тропічна Африка); тут антигеноносійство складає більше 20 % випадків.

В організм вірус проникає парентерально. Зараження може відбуватися при будь-яких маніпуляціях, пов'язаних з ушкодженням шкірних або слизових покривів забрудненим інструментарієм: під час хірургічних операцій, ін'єкцій, зуболікувальних процедур, педикюру, манікюру і т. д. Ризик зараження зростає при переливанні крові. Вірус гепатиту В може передаватися від матері плоду трансплацентарно чи під час пологів або при контакті з інфікованими навколоплідними водами.

Зараження можливе також при статевому контакті, в основі якого лежить парентеральний шлях передачі.

Патогенез і клініка. Проникнувши в кров, віруси з її потоком переносяться в печінку. Захворювання розвивається після тривалого інкубаційного періоду, що складає 3— 6 міс. Вірус проникає в клітини печінки (гепатоцити) завдяки наявності на їхній поверхні рецепторів. При цьому інфекція може проходити за одним із двох механізмів — продуктивному або інтегративному. При продуктивному типі інфекції цикл репродукції вірусу закінчується збиранням вірусних частинок у цитоплазмі гепатоцитів. При інтегративній інфекції після добування другої нитки ДНК відбувається інтеграція ДНК-вірусу з клітинним геномом. У цьому разі клітина починає у великій кількості продукувати HBsAg.

Механізм ураження печінки при гепатиті В не зовсім ясний. Антигени вірусу, знаходячись у мембранах клітин печінки, фіксують на собі антитіла і комплемент, утворюючи імунні комплекси з HBsAg. Присутність цих комплексів вважають причиною ураження як самої печінки, так і нирок, суглобів, селезінки, підшлункової залози. При продуктивному типі репродукції вірусу гепатиту В імунокомпетентні клітини, що розпізнають вірусні антигени на поверхні гепатоцитів, здійснюють цитоліз. Загибель гепатоцитів веде до вивільнення з них вірусу, що забезпечує другу хвилю вірусемії та генералізацію інфекції.

Клініка захворювання гепатитом В супроводжується симптомами, пов'язаними з ураженням і загибеллю гепатоцитів. Клінічна симптоматика гепатиту В подібна до клініки гепатиту А, але гепатит В перебігає значно тяжче. Загальна ознака тяжкості цього захворювання — симптомокомплекс інтоксикації, що складається із загальної слабкості, диспепсичних розладів, вегетосудинних порушень, геморагічних явищ, в окремих випадках — потьмарення

свідомості. Характерна також пряма кореляція між інтенсивністю жовтяниці і тяжкістю стану хворих. За виразністю клінічних проявів вірусний гепатит В класифікують на субклінічний, клінічний — безжовтяничний, стертий, жовтяничний, фульмінантний.

Класична схема розвитку вірусного гепатиту складається з трьох основних стадій:

- переджовтяничної (застеновегетативним, диспепсичним, катаральним, артралгічним синдромами);
- жовтяничної (фази наростання, максимального розвитку і зниження жовтяниці);
- післяжовтяничного видужання.

За циклічністю плинину вірусний гепатит В може перебігати гостро, у зтяжній формі або переходити в хронічну форму. До 15 % випадків захворювання переходить у хронічну форму. Чинником, який обтяжує перебіг гепатиту В, є присутність РНК-вмісного вірусу — дельта-фактора, що передається парентерально від людини до людини. Дельта-фактор — це дефектний вірус, репродукція якого залежить від вірусу гепатиту В, має діаметр 36 нм, містить дельта-антиген і покритий HBs-антигеном. Дельта-фактор знаходиться в ядрах гепатоцитів, він високопатогенний і в сполученні з вірусом гепатиту В викликає хронічний активний гепатит і цироз печінки. Захворювання перебігає з високою летальністю в результаті гострої дистрофії печінки.

Імунітет. При захворюванні формується специфічний імунітет. Антитіла в організмі утворюються до всіх трьох антигенів. Основний з них, що індукує утворення протективних антитіл, HBsAg. Здебільшого відбувається вивільнення організму від вірусу. Переходу захворювання в хронічну форму сприяє імунопатологічний стан організму, при якому підвищується активність Т-супресорів, які гальмують клітини-кілери.

Лабораторна діагностика. Основний метод діагностики — виявлення HBsAg у крові на початку захворювання. Сучасні методи — це ІФА, РІА та РПГА. Широко використовують біохімічні дослідження сироватки крові хворих, що відбивають функціональний стан печінки.

Лікування. Застосовують противірусні препарати типу аденін-арабінозиду (Ара-А), ацикловіру й інтерферону — реаферону. Інтерферон можна застосовувати і як імуномодулятор. Протизапальну дію чинить преднізолон. Препарат, що підвищує енергетичні ресурси печінки, — рибоксин.

Профілактика. Заходи щодо загальної профілактики гепатиту В зводяться до запобігання парентерального зараження вірусом: перевірки донорської крові, використання одноразового медичного інструментарію, стерилізації інструментів автоклавуванням. Для

специфічної профілактики застосовують вбиту вакцину на основі HBsAg, отриману з плазми носіїв, і рекомбінантну вакцину — на основі рекомбінантного штаму вірусу віспяної вакцини, який продукує протективний HBsAg вірусу гепатиту В.

ЗБУДНИКИ ГЕРПЕСУ

Збудники герпесу — ДНК-геномні віруси — належать до родини *Herpetoviridae*, яка складається з одного роду *Herpesvirus*.

Герпесвіруси вражають широке коло хазяїнів: людину, мавпу, свійських та диких видів тварин, гризунів, птахів, земноводних, риб.

У його складі виділяють три підродини: *α-herpesvirineae* — віруси простого герпесу, вітряної віспи, оперізувального лишаю; *β-herpesvirineae* — вірус цитомегалії людини; *γ-herpesvirineae* — вірус Епштейна — Барра, збудник лімфоми Беркіта, карциноми носоглотки, інфекційного мононуклеозу.

ВІРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ (*HERPES SIMPLEX VIRUS*)

Морфологія. Віріони діаметром 120—150 нм мають дуже складну будову. Складаються з трьох основних компонентів: зовнішньої оболонки (суперкапсиду), капсиду і нуклеоїду.

Нуклеоїд представлений серцевиною, що містить спіральну ДНК, намотану навколо циліндра. Він укладений у білковий капсид, що має 162 капсомери. Капсомери на гранях представляють шестикутні призми, а на кожній з 12 вершин — п'ятигранні капсомери.

Капсид оточений суперкапсидом — зовнішньою ліпопротеїдною оболонкою товщиною від 4—5 до 10 нм. На її поверхні є відростки довжиною 8—10 нм, відстань між ними 5 нм.

Вірус має вигляд ікосаедра (двадцятигранника). Його віріони містять до 6,5 % ДНК, 70 % білка, 22 % ліпідів і 1,5—2 % вуглеводів. Ліпіди знаходяться в суперкапсиді, вуглеводи — у складі відростків (шипів).

Культивування. Вірус простого герпесу розмножується в первинних культурах ембріональної тканини людини, курячих фібробластів, нирках мавп, кроликів, поросят, а також на штаммах попередивуваних клітин Hela, Her-2 і т. д. При розмноженні в культурі тканини вірус дає цитопатичний ефект, формує внутрішньоядерні включення.

Антигенна структура. За антигенними властивостями розрізняють два серологічні типи вірусу (тип 1 і тип 2).

Резистентність. При 50 °С вірус зберігається до 30 хв. У гліцерині інфіковані хоріоналантаїсні оболонки зберігаються при 20—

70 °С тривалий час. У зв'язку з особливостями хімічного складу суперкапсиду вірус чутливий до розчинників ліпідів.

Патогенез і клініка. Природним хазяїном вірусу герпесу простого є людина. Первинне зараження відбувається повітряно-краплинним або контактним шляхом, найчастіше в ранньому дитинстві.

Основні входні ворота інфекції — шкіра та слизові оболонки. Вірус проникає через них і розмножується переважно в місці проникнення, а потім поширюється в організмі гематогенно або периневрально. Потрапивши в організм, вірус залишається там довічно і між рецидивами перебуває в латентному стані.

Розмножується вірус у тканинах екто-, ендодермального походження і викликає різні патологічні процеси.

Перебігає хвороба зазвичай легко, але іноді розвиваються тяжкі форми численних уражень органів і тканин, тому захворювання розглядають як загальне системне.

За даними ВООЗ, захворювання, викликані вірусом герпесу, посідають друге місце після грипу як причина смертності від вірусних інфекцій. Доведено, що герпес — одне з найбільш поширених захворювань, що передаються статевим шляхом. Установлено онкогенну активність вірусу герпесу, доведено його етіологічну роль при ракові шийки матки.

За антигенною активністю і здатністю викликати певний вид патологічного процесу розрізняють два типи вірусу герпесу простого: перший тип переважно вражає шкіру обличчя, слизові оболонки рота, очей, є причиною герпетичного енцефаліту, герпетичної екземи; другий тип уражає геніталії і викликає герпес новонародженого. Небезпечне внутрішньоутробне зараження плоду, що може призвести до розвитку аномалій (каліцтва) у немовлят.

При всіх клінічних формах головним виявом служать пухирцеві висипання і пропасниця. Висипання розташовуються на межі шкіри і слизових оболонок: на губах, носі, під язиком, на статевих органах.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для вірусологічного дослідження служить вміст пухирців, кров, слина, фекалії, спинномозкова рідина. Цим матеріалом заражають білих мишей (у мзок), хоріоналонтісну оболонку 12-денного курячого ембріона, первинні та поперевивувані культури клітин.

Проводять *серологічні* дослідження (РСК, РН) з «парними» сироватками.

За останній час для діагностики герпесу в людей застосовують шкірну пробу з герпетичним антигеном.

Лікування. Імуноглобулін, інтерферон, флюориналь (мазь), бонафтон (мазь і таблетки), оксолін (мазь).

Для лікування тяжких рецидивних форм застосовують герпес-вакцину (інактивовану формаліном), що вводиться внутрішньо-шкірно циклом.

Профілактика. Для специфічної профілактики рецидивів герпетичної інфекції застосовують убиту формаліном вакцину.

ЗБУДНИК ВІТРЯНОЇ ВІСПИ, ОПЕРІЗУВАЛЬНОГО ЛИШАЮ (VIRUS HERPES ZOSTER)

Вітряна віспа — інфекційне захворювання з характерними папуловезикулярними висипаннями, що супроводжується пропасною реакцією. Уражає в основному дітей. Одне з найпоширеніших захворювань людини, серед дитячих інфекцій поступається лише кору.

У дорослих, в основному людей похилого віку — 50—70 років, вірус викликає оперізувальний лишай — інфекційне захворювання, що характеризується враженням міжхребцевих гангліїв і чутливих спинномозкових нервів.

Будова, хімічний склад, резистентність *Virus herpes zoster* однопітні для герпесвірусів.

Культивування. Репродукується вірус вітряної віспи в моношарі епітеліальних клітин людини або мавп із вираженим цитопатичним ефектом, формуванням внутрішньоядерних включень. Особливістю розвитку вірусу є тісний зв'язок із клітинами і неінфекційність культуральної рідини. У культурі під агаровим покриттям утворює бляшки. При розмноженні на хоріоналантаїсній оболонці через 48—96 год після зараження 10-денного курячого ембріона викликає макроскопічні зміни — невеликі матово-білі, що виступають над поверхнею, вузлоподібні утворення. Навколо них спостерігають кільцеві зони.

Антигенна структура. Це комплементзв'язувальний антиген, гемаглютинувальних і гемадсорбівних властивостей не виявлено.

Епідеміологія. Джерело інфекції — хвора людина. Основний механізм передачі — повітряно-краплинний.

Патогенез. Вірус проникає через слизову оболонку дихальних шляхів, у клітинах якої розмножується. Звідти лімфатичними шляхами надходить у кров. При вітряній віспі патологічний процес здебільшого розвивається в епітелії шкіри і менше — на слизових оболонках, обумовлюючи появу везикулярного висипу і пухирців по всьому тілу. Вірус міститься саме в них. Пухирець невеликий, з некрозом епідермісу, його розвиток завершується всмоктуванням рідини й утворенням сухої кірки.

На слизовій оболонці дихальних шляхів з'являється енантема, подібна до натуральної віспи. Мацерація півки, що покриває пухирець на слизовій оболонці, перетворює його в ранку.

При оперізувальному лишайі вірус локалізується переважно в задніх корінцях, задніх рогах і міжхребцевих гангліях спинного мозку.

Імунітет. Природного імунітету проти *Virus herpes zoster* немає. Після перенесення вітряної віспи виникає напружений, практично довічний імунітет.

Лабораторна діагностика. *Імунофлуоресцентний* метод — визначення антигену в мазках-відбитках з везикул.

Вірусологічний метод — виділення вірусу на культурі клітин щитовидної залози людини (найбільш чутлива культура), фібробластів шкірно-м'язової тканини ембріона людини, диплоїдних клітин і ниркової тканини людини, на курячих ембріонах.

Серологічне дослідження — РСК для виявлення як вітрянкового антигену, так і специфічних антитіл. Антитіла виявляються з восьмого дня і досягають максимуму через три тижні.

Внутрішньошкірна алергійна проба.

Лікування. Для специфічної терапії застосовують нормальний людський імуноглобулін, що полегшує перебіг захворювання.

Профілактика. Застосування атенуйованої живої вакцини (Ювлев, Перадзе), профілактичне введення нормального людського імуноглобуліну.

Ізоляція хворих на вітряну віспу (у домашніх умовах) від дитячого колективу на термін до п'яти днів після останнього висипання.

АДЕНОВІРУСИ

Аденовіруси виділені 1953 року з видалених у дітей мигдалин і аденоїдів, а також зі змивів зіва хворих респіраторними захворюваннями.

Таксономія. У 1975 році Міжнародним комітетом з таксономії вірусів аденовіруси виділені в родині *Adenoviridae*, що включає два роди: аденовіруси ссавців — *Mastadenovirus* і аденовіруси птахів — *Aviadenovirus*. Описано більше 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, але не мають суперкапсиду. Від кожної з вершин ікосаедра відходить булавоподібний виступ, довжина якого варіює в різних серотипів від 8 до 30 нм. Виступи називають фібрами. Вони складаються з поліпептидів, ковалентно з'єднаних із глюкозаміном. Усередині капсиду віріона знаходиться серцевина, утворена петлями дезоксирибонуклеопротейду. При

цьому на зрізі віріона виходить картина, подібна до квітки. Геном представлений двонитковою лінійною ДНК. Аденовіруси, що мають онкогенні властивості відносно 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 гемаглютинувальну 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 поперевиваних культурах клітин людини (первинні культури клітин нирок ембріона людини, KB, Hela, Her-2). Репродукція аденовірусів супроводжується утворенням внутрішньоклітинних включень.

Епідеміологія. Аденовіруси викликають захворювання людини і тварин. Деякі серотипи аденовірусів людини при введенні їх новонародженим сірійським хом'ячкам можуть викликати утворення пухлин. До високоонкогенних належать типи 12, 18 і 31-й. Джерелом аденовірусної інфекції є хворий і вірусоносій. Носійство може продовжуватися від трьох до дев'яти місяців. При респіраторних формах інфекція передається повітряно-краплинним шляхом. Можлива передача через воду в плавальних басейнах, предмети побуту, а також фекально-оральним шляхом. Кількість захворілих аденовірусною інфекцією збільшується в осінньо-зимовий період, особливо серед дітей від шести місяців до двох років. У старших вікових групах питома частка аденовірусних захворювань знижується.

Патогенез. Аденовіруси розмножуються в епітеліальних клітинах верхніх дихальних шляхів, можуть проникати в легені і, репродукуючись в їхні тканини, викликати тяжкі пневмонії. Уражають 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 середовище.

Клініка. При враженні дихальних шляхів аденовіруси викликають ларингіти, риніти, трахеобронхіти, пневмонії. При аденовірусній інфекції можливе сполучення респіраторного з кон'юнктивальним і кишковим синдромами. Якщо захворювання викликане вірусами 1, 2, 3, 5, 6, 7-го типів, переважним симптомом є кон'юнктивіт. У разі епідемічного кератокон'юнктивіту при

аденовірусній інфекції виділяються 8-й і 19-й серотипи. Гострі геморагічні цистити в дітей викликають віруси 11-го і 21-го серотипів. Інкубаційний період при аденовірусних інфекціях продовжується 6—9 днів, розвиток інфекції повільний, перебіг тривалий, часто супроводжується віремією, що продовжується до 10 днів. Характерні симптоми пропасниці й інтоксикації різного ступеня виразності.

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 віруснейтралізуювальні антитіла. Імунітет типоспецифічний і не захищає від захворювання, викликаного іншим серотипом аденовірусів. У сироватках перехворілих виявляють IgM, IgG; у носоглотковому секреті — IgA, IgG. У немовлят 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 оболонки носоглотки.

Для виділення вірусу зі змивів зів, 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 — у 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, РГА, РПГА.

Специфічна терапія. З препаратів, що специфічно діють на аденовіруси, застосовуються 6-азауридин, азагуанін, йододезоксіуридин, ДНК-аза. Для лікування кератитів і кератокон'юнктивітів використовують інтерферон.

Специфічна профілактика. Живі і інактивовані вакцини широкого застосування не знайшли через онкогенні властивості аденовірусів.

ОНКОГЕННІ ВІРУСИ

Спроби прямого виявлення вірусів, які викликають пухлини в ссавців, довго були безуспішними і тільки в 1932—1933 роках Р. Шоуп знайшов віруси, що викликають фіброму, а 1934 року — папілому в диких кроликів.

У 1936 році Д. Бітнер знайшов вірус раку молочних залоз мишей. Більшість дослідників у той час підтримували уявлення про роль пухлинних вірусів як інфекційних агентів, що спонукають клітини до нерегульованого необмеженого розмноження.

У 1945—1946 роках радянський учений Л. А. Зільбер сформулював іншу теорію, відповідно до якої, по-перше, віруси спадково перетворюють нормальну клітину в пухлинну, по-друге, вони не відіграють ролі в подальшому розмноженні уже виниклих пухлинних клітин і, по-третє, дія пухлинних вірусів принципово відрізняється від інфекційного.

Генетична інформація, привнесена вірусом та інтегрована в геном клітини-хазяїна, змінює біосинтетичні процеси в клітинах, перетворюючи їх у пухлинні, розмноження яких уже не може регулюватися організмом. Після створення Л. А. Зільбером вірусогенетичної теорії походження пухлин (1945—1961) усі наступні гіпотези Р. Хюбнера і Г. Тодаро (1969) містять у собі основне її положення — інтеграційну взаємодію вірусного генома з геномом клітини.

Нині існують дві основні теорії виникнення пухлин, що підтверджуються сучасними дослідженнями. Це теорія онкогена Р. Хюбнера і Г. Тодаро та теорія протовірусу Г. Теміна (1964—1970).

Теорія онкогена припускає наявність у кожній клітині інтегрованої ДНК, що походить з вірусної частинки типу С, яка несе інформацію зляквісного переродження й 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 знаходяться під контролем клітинних механізмів регуляції. Під впливом різних внутрішніх або зовнішніх причин, наприклад, дії гормональних чинників, канцерогенів, опромінення, хімічної дії деякі ділянки генів можуть активізуватися. До таких ділянок належать й онкогени, що являють собою інтегровану ДНК з інформацією вірусних частинок типу С. Поки невідомі механізми, за допомогою яких онкогени виводять клітину з-під регульовального контролю організму, і вона діє автономно, зокрема, починається її зляквісний, нічим не стримуваний ріст.

Теорія протовірусу. Під протовірусом розуміють певну генетичну систему, що, проникаючи в клітину, викликає в ній різні зміни, наприклад, порушує регульовальну функцію клітин. Ця вірусна інформація може передаватися «вертикально» — від батьків до потомства і «горизонтально» — від однієї тварини до іншої. Під впливом різних чинників, наприклад канцерогенів, інтегрований протовірус здатний викликати пухлинну трансформацію клітини,

стимулювати утворення онкогенних РНК-вмісних вірусів у самій клітині.

Ці теорії не виключають одна одну, поєднуються з іншими уявленнями про пухлини і враховують можливість впливу зовнішніх чинників як додаткових при пухлинних процесах.

Нині відомо більше 150 онкогенних вірусів, що підрозділяються на дві великі групи: ДНК- і РНК-вмісні. Основною загальною їхньою властивістю є здатність трансформувати нормальні клітини в пухлинні.

ДНК-ВМІСНІ ОНКОГЕННІ ВІРУСИ

Родина Adenoviridae. В експериментальних умовах деякі серотипи здатні виявляти онкогенну активність стосовно новонароджених сірійських 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, внутрішньолегеново або в мозок новонароджених хом'ячків у 100 % випадків індукують утворення сарком. Аденовіруси є кращою моделлю для вивчення вірусного канцерогенезу, хоча в природних умовах вони, очевидно, 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 являють собою нуклеокапсид. Папіломавіруси — збудники доброякісних пухлин людини і тварин. До них належать два серотипи папіломи людини, що викликають бородавки. У природних умовах усі ці віруси викликають доброякісні пухлини, однак можуть перероджуватися в карциноми.

До поліомавірусів належить вірус поліоми мишей, що вакуолізує вірус мавп — ОВ40 та ОВ40-подібні віруси людини. При підшкірному введенні цих вірусів хом'ячкам спостерігають утворення сарком, при внутрішньовенному — лейкозів. Ці віруси подібно аденовірусам у природних умовах не викликають пухлин у своїх хазяїнів, однак роль ОВ40-вірусу в пухлиноутворенні в людей не слід виключати — вони можуть бути збудниками менінгіом.

Родина Herpetoviridae. До цієї родини належить вірус аденокарциноми Люкке нирок леопардових жаб, пташиного високоінфекційного нейролімфоматозу, лімфоми диких білохвостих кроликів, лімфом і ретикулокліткових сарком різних приматів, герпесподібний вірус Епштейн — Барра, асоційований з лімфоною Беркіта, інфекційним мононуклеозом і назофарингеальною карциномою

людини. Є підстави припускати онкогенні властивості вірусу простого герпесу людини в етіологічному зв'язку з раком шийки матки, тобто ці віруси здатні викликати злоякісні пухлини у своїх природних хазяїнів.

Родина Poxviridae. Усі онкогенні віруси цієї родини — вірус Шоупа, що викликає фіброму в кроликів, вірус Яба, віруси фібром білок, оленів, зайців та вірус контагіозного молюска людини викликають у своїх природних хазяїнів доброякісні спонтанно регресуючі сполучнотканинні пухлини. Ці великі (220—300 нм) віруси, крім нуклеокапсиду, мають ліпопротеїдну оболонку.

Родина Parvoviridae. Дрібні (20—25 нм) безоболонкові віруси, геном представлений одонитковою ДНК. До цієї родини належать віруси панлейкемії пацюків і деякі латентні віруси.

РНК-ВМІСНІ ОНКОГЕННІ ВІРУСИ

Онкогенні РНК-вмісні віруси (онкорнавіруси) належать до однієї родини *Retroviridae*. Перетворення нормальної клітини в злоякісну під дією ДНК-вірусів розглядається як результат включення ДНК-вірусу в клітинний геном. Уключення 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 належать віруси зі складним типом симетрії, що мають діаметр віріона 100 нм. Основу цієї групи складають віруси саркомно-лейкозного комплексу птахів і мишей, відповідальні за саркоми і лейкози, що природно зустрічаються.

До онкорнавірусів належать віруси, що викликають карциному молочних залоз мишей, пацюків і мавп, віруси, які індукують лейкози і саркоми в пацюків, морських свинок, кішок, мавп, можливо, людини. Спільні властивості для онкогенних ретровірусів:

- наявність одониткової РНК, капсиду і суперкапсиду;
- наявність зворотної транскриптази (РНК-залежна ДНК-полімераза);
- реплікація через стадію утворення двониткового ДНК-провірусу;
- інтеграція ДНК-провірусу з клітинним геномом.

Онкорнавіруси підрозділяють на три типи: В, С, D.

Вірус туну В має діаметр 80—120 нм і відростки, розташовані на зовнішній поверхні. Нині відомо два онкорнавіруси типу В. Один з 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, можливо, пов'язаний з лейкозом у цих тварин.

Вірус туну С має діаметр 60–150 нм, гладку поверхню, оптично електронно-густий нуклеоїд. Він виділений з пухлини і нормальних тканин макак-резусів і мавп саймірі, а також із перешеплюваних клітин людини і свині. Є збудником лейкозів, саркоми в 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 туну D*. За деякими даними, в асоціації з онкорнавірусами С і В виявляється вірус типу А. Однак більш імовірно те, що самостійних вірусів типу А немає і вони є лише стадією розвитку вірусів С і В.

НЕКАНОНІЧНІ ВІРУСИ — ЗБУДНИКИ ПОВІЛЬНИХ СПОНГІОЗНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ

Збудники хронічних прогресуючих летальних інфекцій ЦНС людини і тварин мають особливі атипові фізико-хімічні властивості:

- стійкість до формальдегіду, глутаральдегіду, хлороформу, спирту, ефіру, фенолу, йоду, водню пероксиду, етиленоксиду, нуклеазів, нагрівання до 80 °С, ультрафіолетового опромінення, іонізуючої радіації (γ-променям), ультразвуку;
- повною відсутністю антигенності частково очищених високоінфекційних препаратів;
- відсутністю морфологічно помітних віріонів при електронній мікроскопії (серцевини або оболонки);
- наявністю в зараженому мозку амілоїдоподібних фібрил, що нагадують агрегований білок — білок пріона.

З'явилися повідомлення про те, що відкрито віруси без нуклеїнової кислоти і білків, відмінних за антигенною структурою від білків хазяїна. С. Б. Прузинер назвав ці інфекційні білкові частинки пріонами. Ці агенти, можливо, здатні реплікуватися, використовуючи клітинну генетичну інформацію. Вони викликають два захворювання людини: куру і хворобу Крейцфельдта — Якоба (БКЯ) та їхні клінічні варіанти, а також хворобу скрепії в овець і кіз, губчаті енцефалопатії норок і хронічне виснаження у швейцарських оленів та лосів.

Основною особливістю цих інфекцій є ураження ЦНС, що не зачіпає інші органи і тканини. Розмножуються збудники дуже

повільно, їх подвоєння настає майже через п'ять днів, тому для нагромадження вірусу у високому титрі, при якому відбувається порушення функцій і загибель клітин, необхідні місяці.

На ранній стадії інфекції викликають аміотичне ділення клітин, їхнє злиття. Оскільки нервові клітини зафіксовані своїми відростками і не діляться, у них можливе нагромадження цих вірусних частинок, що повільно розмножуються.

При культивуванні вірусів у клітинних поперевиваних культурах не спостерігається їхнє нагромадження у високих титрах, оскільки клітини діляться частіше, ніж подвоюється титр вірусу,— у результаті цього клітинні культури самостерилізуються.

Характерні біологічні риси цих неканонічних вірусів: відсутність запальних реакцій, хвороба перебігає без гарячки; хронічна прогресуюча патологія — повільна інфекція; відсутність продукції інтерферону; відсутність вірусної нуклеїнової кислоти, що виявляється за гібридизацією або трансфекцією; відсутність антигенності, а також білків, відмінних від білків хазяїна.

Куру — перше з хронічних підгострих дегенеративних захворювань людини, для якого доведена вірусна етіологія. Такі хвороби людини з багаторічним інкубаційним періодом, що повільно розвиваються, без запалювальної дії на повільне руйнування клітин мозку, раніше не були відомі. Хвороба розвивається раптово й умовно розділяється на три стадії: ходячу, сидячу і термінальну. Перші ознаки — спотикання і розлад ходи. Нескоординованість рухів ніг, потім рук, тремор, атаксія. Потім симптоми наростають, настає нетримання сечі та калу, хворий перестає говорити і реагувати на зовнішній світ.

Із самого початку досліджень куру 1956 року спостерігали більше 2500 випадків, які всі закінчилися смертю протягом двох років.

Механізм поширення куру пов'язаний з 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.

Вірус регулярно виділяли з тканин мозку хворих на куру. У печінці і селезінці вірус виявляється в менших титрах. Кров, сеча, слина, лейкоцити, СМЖ, молоко, плацента, оболонки плоду хворих на куру не містили вірусу.

Смертність від куру за останні 25 років значно знизилася, нині хвороба не зустрічається в дітей і підлітків і в міру припинення канібалізму зникає.

Хвороба Крейцфельдта — Якоба (ХКЯ) — рідкісна вірусна деменція, яка спорадично зустрічається і виявляється у всьому світі.

Приблизно 10 % випадків мають сімейний характер спадкування. Клінічна картина включає прогресуючу загальну деменцію, міоклонус, порушення моторних функцій.

Передача від людини була виявлена в реципієнта, що одержав роговицю при пересадженні від донора, якому ретроспективно поставили діагноз ХКЯ. Занедужав реципієнт через 18 місяців після трансплантації. Можливість ятрогенної передачі при сучасних хірургічних маніпуляціях призвела до того, що через надзвичайно високу стійкість неканонічних вірусів, які викликають куру і ХКЯ в людини і скреїпи у тварин, нині для дезінфекції інструментів і заражених поверхонь рекомендують автоклавування при 6,7 атм протягом години і використання 5 %-вого натрію гіпохлориту або 0,1 моль/л NaOH.

Пошкодження клітин ЦНС при ХКЯ такі ж, як при куру. Отож наявність у природі неканонічних вірусів — збудників губкоподібних енцефалопатій розширює наші уявлення про діапазон існуючих у природі вірусних структур.

ГОСПІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ

Госпітальні, або внутрішньолікарняні, інфекції — будь-яке клінічно розпізнаване мікробне захворювання, що вражає хворого в результаті його перебування в лікарні, через звертання до неї за лікарською допомогою, або працівника лікарні внаслідок його роботи в цій установі, незалежно від того, проявилися симптоми захворювання в стаціонарі чи поза ним (М. Паркер, 1978).

Для позначення цієї групи інфекційних захворювань використовують такі терміни:

- *внутрішньолікарняні інфекції* — позначення інфекційного захворювання в стаціонарі, поза залежністю від строків виявлення симптомів захворювання (під час перебування в лікарні або після виписання); до них належать і захворювання працівників лікувальної установи, що виникають у результаті зараження в лікарні;
- *госпітальні інфекції* — більш широке поняття, що поєднує внутрішньолікарняні зараження і захворювання, які виникають у стаціонарі, але обумовлені зараженням не тільки в ньому, але і до надходження;
- *ятрогенні інфекції* — прямий наслідок медичних утручань.

Поширеність. Нині у розвинутих країнах внутрішньолікарняні гнійно-септичні інфекції (ГСІ) виникають у 5—12 % госпіталізованих осіб; кожний 12-й смертний випадок у лікарні — результат госпітальної інфекції. У США щороку реєструється два мільйони захворювань у стаціонарах, тобто приблизно 1 % населення в рік страждає від госпітальних інфекцій. Значна кількість внутрішньолікарняних захворювань у Німеччині — 500—700 тисяч за рік. У Швеції й Англії вони реєструються ще частіше — 6 % і 7—10 % відповідно. У країнах СНД до 35 % хірургічних втручань ускладнюють ГСІ і з цим пов'язано понад 40 % випадків постопераційного летального кінця.

Особливості внутрішньолікарняних інфекцій. Внутрішньолікарняні інфекції мають такі характерні риси, що відрізняють їх від інших інфекційних захворювань:

- виникають у вже хворої людини, яка знаходиться на стаціонарному лікуванні;
- завжди є інфекційним ускладненням основного захворювання, через яке хворий потрапив у стаціонар;
- виникають у профільних відділеннях лікарень, тобто у хворих, які мають однакове захворювання, а отже, що одержують однотипне лікування;
- виявляються як звичайні («класичні» — сальмонельоз, дизентерія, грип і т. ін.) і як гнійно-септичні інфекції;
- збудниками виступають усі види мікроорганізмів — віруси, прокаріоти, еукаріоти, найпростіші;
- збудники можуть бути і патогенні, і умовно-патогенні, і непатогенні мікроорганізми;
- джерелом інфекції є екзогенні й ендогенні фактори;
- для збудників госпітальних інфекцій характерна особлива сукупність властивостей, обумовлена поняттям «госпітальний штам».

Етіологія. Відповідно до класифікації ВООЗ, до мікроорганізмів, що найчастіше викликають внутрішньолікарняні інфекції, належать:

- *грампозитивні коки* — золотавий стафілокок, інші стафілококи і мікрококи, стрептококи груп А, В, С, ентерококи, інші негемолітичні стрептококи, анаеробні коки;
- *анаеробні бактерії* — гістотоксичні клостридії, збудник правця, неспортивні грамнегативні бактерії;
- *грамнегативні аеробні бактерії* — ентеробактерії (сальмонели, шигели), ентеропатогенні кишкові палички, протей, клебсієла, синьогнійна паличка і т. ін.;
- *інші бактерії* — збудники дифтерії, туберкульозу, коклюшу, лістеріозу;
- *віруси* гепатитів, вітряної віспи, грипу, інших ОРЗ, 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 складають майже 85 %, у той час як на «класичні» інфекції — ЦНС, кишкові та інші — сягає 15–16 %.

Наведений список далеко не вичерпує всіх збудників, наочно доводячи, що в стаціонарах можуть бути поширені дуже відмінні один від одного мікроорганізми. Це є основою для їхнього угруповання.

Госпітальні штами — це відібрані в госпітальних умовах з гетерогенної популяції штами збудника, що характеризуються насам-

перед полірезистентністю до антибіотиків. Вважається, що госпітальний штам — це штам збудника, що в процесі циркуляції адаптувався до умов профільного відділення стаціонару, тобто набув великих можливостей до паразитування, специфічного для хворих цього відділення (рани, опікові поверхні, сечостатевий тракт і т. д.), стійкості до несприятливих зовнішніх чинників і викликав не менше двох внутрішньолікарняних випадків клінічно виражених захворювань.

Адаптація госпітального штаму до умов певного стаціонару призводить до того, що поза сформованою екологічною системою він виявляється мало життєздатним. У зв'язку з цим винесені за межі лікувальної установи госпітальні штами швидко втрачають властивості «шпиталізму», а занесення в інший стаціонар або відділення може бути тільки за певних умов, подібних з попереднім стаціонаром.

Відмітними властивостями госпітальних штамів є: стійкість до антибактеріальних препаратів, антисептиків та антибіотиків, застосовуваним як базові для лікування хворих; стійкість до дезінфектантів, у тому числі хлоровмісних (хлорамін і т. ін.), до яких у збудника стійкість формується за хромосомним типом; однотипна фаголізобельність (так, в умовах стаціонару переважають стафілококи фагогруп I і III, а в позалікарняних — стафілококи фагогрупи II); наявність в антигенній структурі госпітального штаму антигенів мімікрії, однотипних органам і тканинам хворих, що визначають клінічну профільність відділення або стаціонару; високий ступінь вірулентності, пов'язаний з багаторазовими пасажами через організм хворих.

Розмаїтість мікроорганізмів, що виступають як збудники внутрішньолікарняних інфекцій, визначає особливості їхніх епідеміологічних джерел (табл. 7).

Для збудників, характеризованих облігатним паразитизмом, властиві екзогенні джерела виникнення. Цьому служать: приймання на стаціонарне лікування хворих, які перебувають в інкубаційному періоді іншої інфекції (для інфекційних хворих); помилковий діагноз основного захворювання; змішана інфекція; приймання хворого-бактеріоносія (невиявлене носійство збудника дифтерії, епідемічного менінгіту, дизентерії і т. д.); наявність виявлених бактеріоносіїв патогенних мікроорганізмів серед медичного й обслуговуючого персоналу; порушення санітарних норм розміщення й обслуговування хворих, стерилізація інструментарію, недотримання асептики при виготовленні лікарських препаратів (особливо для парентерального введення). По суті цей шлях виникнення й епідеміологічного поширення є занесення інфекції — найчастіше у вигляді спалаху з одночасним масовим захворюванням пацієнтів стаціонару і подальшим поступовим зниженням нових

Утрюповання збудників внутрішньокіарних інфекцій з урахуванням епідеміологічного анамнезу
(за Р. Х. Яфасвим, Л. П. Зуєвою, 1989)

Група мікроорганізмів	Деякі нозоформи	Поширення в лікувально-профілактичних закладах	Чинники, що сприяють поширенню	Формування лікарняних штамів
Патогенні	Віспа, скарлатина, вітряна віспа, краснуха, грип, дизентерія тощо	Не має специфічних особливостей	Виникає в результаті занесення	Немає
	Вірусні гепатити В і С	Найбільше поширення отримали серед осіб, які страждають хронічними хворобами і піддаються багаторазовій госпіталізації (туберкульоз, хронічні захворювання нирок і т. д.)	Широке застосування лікувальних і діагностичних маніпуляцій, особливо гемотрансфузій, які формують особливі шляхи передачі та вхідні ворота інфекції	Немає
Патогенні (умовно-патогенні)	Сальмонельози, колієритити	Одержують більше поширення, ніж у позалікарняних популяціях	Біологічні особливості госпіталізованих хворих, здебільшого дітей (зниження загальної резистентності), соціальні особливості медичного персоналу, що забезпечує контактну-побутовий шлях передачі (руки персоналу)	Так
Умовно-патогенні облигатні й факультативні мікроби-опортуністи	Гнійно-септичні інфекції	Виникають здебільшого в лікувально-профілактичних закладах	Біологічні особливості госпіталізованих хворих, породіль і новонароджених, широке використання діагностичних і лікувальних маніпуляцій	Так

реєстрованих захворювань. Серед найчастіших збудників госпітальних інфекцій з екзогенним джерелом зараження — збудники інфекцій дихальних шляхів (джерелом можуть бути як нерозпізнані хворі, так і інфікований медичний персонал або відвідувачі): грип, кір, краснуха, вітряна віспа, аденовірусна інфекція, скарлатина, епідемічний паротит тощо. Серед бактеріальних інфекцій найчастіше зустрічаються дизентерія, черевний тиф, сальмонельози, ешерихіози. Велику небезпеку має інфекція ятрогенного генезу — вірусний гепатит В, С, СНІД. Виникнення і поширення цих інфекцій причинно пов'язано як з неякісною діагностикою, так і з грубими порушеннями медичним персоналом нормативних правил асептики й антисептики. Необхідно мати на увазі, що перелічені мікроорганізми не належать до істинно госпітальних збудників, оскільки вони не формують госпітальних штамів і здатні вражати не тільки хвору, але і здорову людину. Їхнє поширення не обмежене певною лікувальною установою, а підкоряється загальним епідеміологічним закономірностям.

Особливу епідеміологічну поширеність, небезпеку і високий відсоток летальних кінців мають госпітальні гнійно-септичні інфекції, збудниками яких найчастіше є умовно-патогенні мікроорганізми, що являють ендogenousу й екзогенну мікрофлору. У цих випадках реалізації патогенного потенціалу збудників сприяє знижена резистентність хворого, висока адаптаційна здатність мікроорганізму до умов цього стаціонару, селекція стійких варіантів, епідеміологічне поширення з ендogenousних джерел на основі нормальної або транзиторної мікрофлори хворого.

Нарешті, виразна тенденція до росту відмічена для ятрогенних інфекцій. Цьому сприяють досягнення сучасної фармацевтичної промисловості та медичної техніки, що призвело до широкого використання гормональних препаратів, цитостатиків і імунодепресантів, лікувального застосування радіо- і рентгенотерапії. А це веде до зниження і так ослаблених у результаті захворювання захисних сил організму (штучне зниження) і підвищення рівня виникнення внутрішньолікарняного епідеміологічного процесу. Використання трансплантаційних медичних технологій також сприяє виникненню госпітальних гнійно-септичних інфекцій. Найчастіше вони виникають у хірургічних, опікових, травматологічних, урологічних відділеннях, пологових будинках.

Епідемічний процес госпітальних гнійно-септичних інфекцій (ГГСІ) у хірургічних стаціонарах відзначається низкою особливостей: розвитком процесу в замкнутому, обмеженому просторі стаціонару серед людей, ослаблених основним захворюванням і оперативним утручанням; безперервністю перебігу епідемічного процесу; прямою залежністю інтенсивності епідемічного процесу від ступеня агресивності та інвазивності лікувально-діагностичного про-

цесу; залежністю характеру перебігу епідемічного процесу від типу стаціонару; суттєвим значенням як джерела інфекції зовнішнього середовища стаціонару; формуванням крім значно поширеного контактного, специфічних шляхів передачі інфекції: інструментального, імплантаційного; превалюванням у етіологічній структурі умовно-патогенної мікрофлори; участю в епідемічному процесі одночасно великої кількості різних збудників; поліморфізмом етіології та клінічних виявів і вираженою залежністю клініки від локалізації основного захворювання, характеру оперативного втручання; могутнім постійним впливом антибіотиків на мікробні популяції й імунну систему хворих.

Про розвиток госпітальної інфекції свідчать: збільшення частоти виділення збудників від хворих у прямо пропорційній залежності від термінів їхнього перебування в стаціонарі; виявлення ідентичних госпітальних штамів в інфікованих хворих і в навколишньому середовищі стаціонару; зниження частоти ускладнень від відповідного збудника при проведенні відповідних санітарних та протиепідемічних заходів.

Епідеміологічний нагляд за ГГСІ включає: реєстрацію ГГСІ; виявлення провідних джерел інфекції, шляхів передачі, чинників, груп, часу ризику, місць зараження; безперервне спостереження за формуванням резистентності в основних збудників госпітальних інфекцій з рівнобіжним аналізом надходження, розподілу і використання антибіотиків; організацію служби антибактеріальної хіміотерапії із сучасними лабораторними методами контролю за застосуванням антибіотиків; організацію відповідних досліджень госпітальної флори 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 і профілактики госпітальних інфекцій, антибактеріальної хіміотерапії; розробку й організацію профілактичних та протиепідемічних заходів на основі результатів епідеміологічної діагностики в цьому конкретному стаціонарі; контроль за виконанням профілактичних, стерилізаційно-дезінфекційних і протиепідемічних заходів; оцінку ефективності епідеміологічного нагляду.

Принципи боротьби і профілактики ГГСІ. Ефективність боротьби з госпітальними інфекціями визначається облаштуванням лікарняних приміщень відповідно до останніх наукових досягнень сучасним оснащенням лікарень і суворим виконанням вимог проти-епідемічного режиму на всіх етапах лікувального обслуговування хворих.

Для багатопрофільного дорослого чи дитячого соматичного стаціонару проектуванням передбачається спорудження єдиного

багатоповерхового будинку. Традиційні інфекції серед дорослих виникають дуже рідко і звичайно локалізуються в межах відділення. ГГСІ також не мають вираженої тенденції до переміщення з відділення у відділення (специфічна флора, свій госпітальний штам, передача збудника тільки в певних місцях), тому експлуатація великого будинку повністю виправдана.

Удосконалення проектування лікувальних установ зводиться до створення багатопрофільних лікарень для дорослих і однопрофільних — для дітей; боксування і маломісність палат.

Дотримання протиепідемічного режиму пов'язано насамперед із запобіганням занесенню інфекції, для чого передбачено: огляд і лабораторне обстеження знову прийнятих на роботу; періодичні огляди і лабораторний контроль постійно працюючих осіб; заміна персоналом вуличного одягу на робочий перед входом у відділення; інструктаж із проведення основних санітарно-епідемічних заходів на дорученій конкретному працівнику ділянці роботи; періодичне здавання норм санітарного мінімуму; суворе закріплення персоналу за відділеннями.

Для хворих, які надходять до стаціонару, — комплексне бактеріологічне обстеження, санація носіїв госпітальних штамів. Крім того, необхідне суворе дотримання режиму знезаражування об'єктів у стаціонарах, застосування фізичних і хімічних методів дезінфекції.

БІОБЕЗПЕКА І БІОТЕРОРИЗМ

Інфекційні захворювання — одна з головних причин передчасної смерті у світі — щороку вбивають більше 13 мільйонів дітей та людей молодого віку. Досягнення у сфері розробки імунопрофілактичних і хіміотерапевтичних препаратів уселили надію на викорінення особливо небезпечних і взяття під контроль цілої низки інфекційних захворювань. Це було підтверджено заявою 1980 року Асамблеї Всесвітньої організації охорони здоров'я про викорінення натуральної віспи. Зниження смертності від інфекційних захворювань, що почалося з початку і продовжувалося до середини ХХ століття, поширило думку про те, що людство виграє багатовікову війну з ними. Більше того, у 70-ті роки минулого століття багато експертів вважали, що боротьба з інфекційними захворюваннями вже завершена і слід переключити національні ресурси на такі злободенні проблеми, як рак і серцево-судинні захворювання. Це стало причиною того, що системи нагляду за інфекційними захворюваннями у світі перестали бути пріоритетними і, як результат, світ сьогодні опинився в стані, коли епідемії знову безконтрольно поширюються на земній кулі, але вже з безпрецедентною швидкістю, що сприяє швидкому розповсюдженню інфекційних агентів у світі. За словами лауреата Нобелівської премії Joshua Lederberg'a «для інфекції не існує національних кордонів, і ми дорого заплатимо, якщо будемо ігнорувати тління інфекції всюди». У боротьбі між людьми і патогенними мікробами невсипуща пильність — ціна виживання.

За даними ВООЗ частка інфекційних хвороб як і раніше становить 24,7 % усіх смертей у світі, а в країнах, що розвиваються, де охорона здоров'я слабо фінансується, цей показник зростає до 45 %. Смертність від інфекційних захворювань дітей досягає 63 % від усіх дитячих смертельних випадків. Причинами більшості цих смертей є такі епідемічні інфекційні захворювання, як холера, менінгококова інфекція і кір. Холера знову реєструється в деяких країнах Латинської Америки, де вона була відсутня протягом більше 100 років. У 1998 році до ВООЗ надійшла інформація про

понад 300 тисяч випадків цього захворювання в зазначеному регіоні. Численні спалахи менінгококової інфекції відзначаються в Африканському регіоні, де в 1997—1998 роках зареєстровано 300 тисяч випадків захворювання, з яких 35 тисяч закінчилися летально. Про нові або повторно виявлені інфекційні захворювання нині стає відомо зі швидкістю приблизно одне в рік, і вже понад 30 нових інфекцій відкрито з початку 70-х років минулого століття (табл. 8).

За останні кілька років несподівані спалахи нових або раніше рідкісних захворювань заставали зненацька жителів кожного з континентів планети. Свідчення цього — хвороба легіонерів і лептоспіроз в Австралії, новий варіант синдрому Крейцфельда — Якоба в Європі, пропасниця Ласса, жовта гарячка, хантавірус, криптокок і *E. coli* 0157 у США та деякі інші приклади. Перед лицем такого мобільного, мікроскопічного ворога, що так просто маскується, національні кордони стають легко проникними. Спалах захворювання в будь-якому місці земної кулі може розглядатися як загроза для іншого регіону.

На території Південно-Східної Азії і західних частин Тихого океану за останні шість років відзначено повторну появу раніше відомих і низку нових зоонозних і арбовірусних захворювань. Серед них віруси японського енцефаліту, лісу Barmah, Росс Рівер і Чикунгунья. За джерелом виникнення велика частина вірусів, що появилися, мали зоонозне походження, у передачу яких були мимовільно залучені плодючі кажани й окремі види летючих лисиць, як імовірних їхніх природних хазяїнів. Першим з цих агентів захворювань, які знову з'явилися, був вірус *Hendra*, формально названий кінським морбілівірусом. За ним пішли спалахи, викликані вірусом, асоційованим зі сказом (*Australian bat lyssavirus*), і вірусом, асоційованим з мертвонародженнями і каліцтвами у свиней (*Menangle virus*). Вірус *Nipah* став причиною спалахів фатальної пневмонії у свиней і енцефаліту в людей на островах Малайського архіпелагу. І зовсім недавно від летючих лисиць був виділений вірус *Tioman*, однак поки що не встановлено його зв'язку з будь-якими захворюваннями у тварин і людей. З антропонозних вірусів найзначимішими для цих районів виявилися ентеровіруси 71 і H1V.

На думку фахівців регіон Південно-Східної Азії потенційно небезпечний у плані виникнення нових варіантів вірусу грипу, здатних викликати великі епідемії з високою смертністю, подібні до епідемії «іспанського грипу» 1918—1919 роках. Таке побоювання сформулювали в 1997—1998 роках, коли в людей було відмічено раптову появу штамів вірусу грипу, раніше зареєстрованих відповідно тільки серед птахів і свиней. У травні 2001 року в цьому регіоні знову був зареєстрований спалах грипу в птахів, які

Патогенні мікроорганізми і інфекційні захворювання, уперше виявлені з 1973 року

Рік	Мікроорганізм	Тип	Захворювання (синдроми)
1973	Ротавірус	Вірус	Головна причина діареї в дитей у всьому світі
1975	Парвовірус В19	Вірус	Апластична криза при хронічній гемолітичній анемії
1976	<i>Styptosporidium</i>	Паразит	Гостра і хронічна діарея
1977	Вірус Ебола	Вірус	Геморагічна гарячка Ебола
	<i>Legionella</i>	Бактерії	Хвороба легіонерів
	Вірус Хантаан	Вірус	Геморагічна гарячка з нирковим синдромом (HRFS)
1980	<i>Campylobacter jejuni</i>	Бактерії	Ентерити
	Т-лімфотропний вірус людини I (HTLV-I)	Вірус	Т-клітинна лімфома і лейкоз
1981	Токсичні штами — продуценти <i>Staphylococcus aureus</i>	Бактерії	Синдром токсичного шоку (застосування тампонів)
1982	<i>Escherichia coli</i> O157 : H7	Бактерії	Геморагічний коліт; гемолітичний уремічний синдром
	HTLV-II	Вірус	Волосато-клітинна лейкоз
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Бактерії	Хвороба Лайма
1983	Вірус імунодефіциту людини (HIV)	Вірус	Синдром набутого імунодефіциту (AIDS)
1985	<i>Helicobacter pylori</i>	Бактерії	Виразкова хвороба шлунка
	<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Паразит	Стійка діарея
1986	<i>Cyclospora cayatanensis</i>	Паразит	Стійка діарея
1988	Герпес-вірус-6 людини (HHV-6)	Вірус	Розеольозна еритема
	Гепатит Е	Вірус	Парентеральний гепатит

Рік	Мікроорганізм	Тип	Захворювання (синдроми)
1989	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Бактерії	Людський ерліхіоз
	Гепатит С	Вірус	Парентеральний гепатит
1991	Гуаноріто	Вірус	Венесуельська геморагічна гарячка
	<i>Encerphalitozoon hellem</i>	Паразит	Кон'юнктивіт, розсіяна хвороба
	Нові варіанти <i>Babesia</i>	Паразит	Нетиповий бабезіоз
1992	<i>Vibrio cholerae</i> O139	Бактерії	Новий штам, пов'язаний з епідемічною холерою
	<i>Bartonella henselae</i>	Бактерії	Хвороба кошачих подрапин; бацилярний ангіоматоз
	Син Номбре вірус	Вірус	Хангаанвірусний легеневий синдром
1993	<i>Encerphalitozoon cuniculi</i>	Паразит	Розсіяна хвороба
1994	Вірус Сабіа	Вірус	Бразильська геморагічна пропасниця
	Хендра	Вірус	Летальні енцефаліти і пневмонії
1995	ННВ-8	Вірус	Саркома Капоші у хворих на СНІД
	<i>Stealth</i> вірус	Вірус	Вакулізувальна енцефалопатія дітей
	BSE агент	Пріон	Нові варіанти хвороби Крейцфельда — Якоба
1996	Австралійський лісавірус летючих мишей	Вірус	Захворювання, подібне до сказу
1997	ТТ вірус	Вірус	Посттранфузійний гепатит
1999	Майара вірус	Вірус	Денге-подібна пропасниця
	Ніпа	Вірус	Енцефаліт

продавались на ринках Гонконгу. Як виявилось, спалах хвороби викликаний вірусом грипу А, підтипу H5N1. Восени 2005 року знову зареєстрований спалах пташиного грипу, викликаний високовірулентним вірусом пташиного грипу А (H5N1), що переборов міжвидовий бар'єр і став загрожувати людству пандемією. У Таїланді летальність серед дітей до 15 років складала 89 %. На відміну від 1997 року, коли здебільшого гинули пацієнти старші 13 років, останнім часом грип А (H5N1) характеризується високою летальністю серед дітей молодшого віку.

З усіх інфекційних захворювань, уперше виявлених у ХХ столітті, найбільше вплинув на захворюваність і смертність серед людей синдром набутого імунodefіциту (СНІД). Нині ВІЛ/СНІД поширився в масштабах, що загрожують безпеці в усьому світі. В Африці епідемія СНІДу, що поширюється, стала причиною високої захворюваності та смертності населення і значно знизила прогнозовану середню тривалість життя. Наскільки відомо, СНІД, викликаний ВІЛ, завжди призводить до смертельного результату, навіть при ефективній терапії. Кількість померлих від СНІДу в усьому світі вже досягло сьогодні 16 мільйонів людей. Близько 1/3 осіб, що живуть зі СНІДом, віком від 15 до 24 років, і більшість з них не знає, що вони носії вірусу. Багато мільйонів людей або нічого не знають про ВІЛ, або так мало знають, що нездатні захистити себе від захворювання.

Прогноз, отриманий на підставі статистичних даних ВООЗ про сучасну динаміку поширення ВІЛ-інфекції та їхньої математичної обробки, показує: якщо ефективний спосіб боротьби з ВІЛ-інфекцією не буде знайдений найближчим часом, пандемія послідовно охопить усі країни світу й у 2030—2075 роках досягне максимуму. Приріст населення всіх країн сповільниться, а потім стане швидко знижуватися.

Щороку у світі реєструється понад 300 мільйонів випадків захворювання малярією, що вражає здебільшого збіднілі верстви населення. Захворювання поширене, головним чином, у Латинській Америці, Африці та деяких країнах Південно-Східної Азії. Майже один мільйон людей умирає щороку, велику частину яких складають діти в Африці. Проблема продовжує ускладнюватися через появу лікарськорезистентних популяцій паразитів, а також змін умов навколишнього середовища і переміщення людей.

В епідеміологічному плані не меншу небезпеку має пандемія туберкульозу. За пропозицією ВООЗ 24 березня оголошений Всесвітнім днем боротьби з туберкульозом (табл. 9).

Не менш гостра проблема масової захворюваності вірусним гепатитом С, що також поширений у тій чи іншій мірі практично всюди. Вірус гепатиту С (HCV) відкритий 1989 року, але проникнув у людську популяцію, як передбачається, близько 300 років

Епідеміологічна характеристика сучасного туберкульозу

Показники	Планетарні	Українські
Інфікованість населення, %	30—40	30—40
Темпи приросту інфікованості, осіб/с	1	1
Кількість хворих, млн осіб	30	0,67
Щорічна захворюваність, млн осіб	10	0,34
Щорічна смертність, млн осіб	3	0,11
Питома частка смертності від інфекційних захворювань, %	75	82
Питома частка від загальної смертності, %	6	8

Примітка. Прогноз ВООЗ на 2050 рік – інфікованість 500 мільйонів людей, смертність – 30 мільйонів осіб

тому і нині становить серйозну загрозу здоров'ю людей. За даними ВООЗ близько 170 мільйонів людей в усьому світі інфіковані гепатитом С і щороку до них додається від 3 до 4 мільйонів новоінфікованих. Тільки в США щороку від гепатиту С умирає 10 тисяч людей.

За даними моніторингових висновків ВООЗ досліджень кількість інфікованих вірусом гепатиту С у світі більше ніж у три рази перевищує цей показник для ВІЛ. За рахунок високої швидкості мутації цього РНК-вірусу і швидкої його еволюції передбачається, що вже на початку ХХІ століття кількість людей, що вмерли від гепатиту С, буде більшою, ніж кількість померлих від ВІЛ-інфекції. Природні властивості цього вірусу підсилюються чинниками ризику, серед яких внутрішньовенне введення ліків і наркотиків, переливання крові і її препаратів, гемодіаліз, татування, сексуальна поведінка з високим ризиком зараження, пересадження органів від ВГС-позитивних донорів і недотримання санітарно-гігієнічних норм у медичних установах. Рівень захворюваності гепатитом С загрозово зростає. Щороку кількість хворих гепатитом С практично подвоюється.

Зберігає тенденцію до зростання і кліщовий енцефаліт, що є типовим прикладом виникаючої природно-осередкової інфекції. У 2001 році захворюваність кліщовим енцефалітом збільшилася на 8,7 % порівняно з 2000-м. Поряд із кліщовим енцефалітом за останні

роки спостерігається зростання захворюваності бореліозом, або хворобою Лайма, що передається людині також через іксодових кліщів. У попередній рік цей ріст складав майже 1 %.

Фактори, що впливають на зміну властивостей відомих збудників інфекційних захворювань і появу нових

Світ збудників інфекційних захворювань складний, динамічний і постійно еволюціонує. Мікроорганізми швидко розмножуються, часто піддаються мутаціям і відносно легко адаптуються до нових умов. Так, наприклад, віруси, що використовують РНК як генетичний матеріал, здатні швидко адаптуватися до різноманітних умов, завдяки високій швидкості виникнення помилок у вірусних ферментів (полімераз), що репліціюють їхні геноми. Саме РНК-віруси спричинили кілька великих знову виниклих інфекційних захворювань, що повернулися.

Глобальні та місцеві екологічні фактори вносять дуже істотні корективи у світ мікроорганізмів, прискорюючи процес їхніх природних генетичних змін і порушуючи природний баланс між людиною і мікроорганізмами, особливо в еру антибіотиків. У коло патогенних мікроорганізмів стали втягуватись нові представники світу мікробів, у першу чергу умовно патогенні, а також мікроорганізми, стійкі до антимікробних препаратів.

Недавно виниклі і відомі патогени змінили свій епідемічний статус під впливом низки чинників, до яких належать:

- різке збільшення розбіжностей у соціально-економічному розвитку, унаслідок чого багато країн виявилися нездатними надавати своєму населенню адекватні послуги, такі як чиста вода, достатнє харчування, видалення стічних вод і охорону здоров'я;

- руйнування державної і суспільної системи охорони здоров'я в багатьох країнах у результаті громадянських конфліктів і воєн;

- бідність, урбанізація і масові переселення людей, що призводять до зосередження людських популяцій в умовах, сприятливих для виникнення великих спалахів захворювань (наприклад, військові табори та міські нетрі);

- проникнення хвороб, розповсюджених у популяціях тварин, у людські популяції;

- переми в навколишньому середовищі можуть змінити ендемічність і способи трансмісії патогенів;

- неефективні програми контролю за інфекційними захворюваннями призвели до поширення лікарськорезистентних варіантів збудників зі зміненими антигенними, біологічними і патогенними властивостями.

Міжнародна стратегія боротьби з інфекційними захворюваннями не буде успішною, якщо в кожній країні не будуть розробле-

ні національні плани дій для боротьби з інфекційними захворюваннями і не буде здійснене їх коригування відповідно до планетарної програми ВООЗ.

Біотероризм як складова частина загрози поширення небезпечних інфекційних захворювань людини і тварин

Біотероризм — терористичні дії, здійснювані з використанням біологічних засобів (БЗ).

Будь-який з біологічних патогенів, що здатний викликати захворювання в людини, може розглядатися як потенційна біологічна зброя.

Дійсно, застосування тільки деяких з них може мати тяжкі наслідки і серйозний вплив на систему охорони здоров'я.

Існують різні списки агентів біологічної зброї або потенційно небезпечних біологічних агентів. Здебільшого оцінка потенційної небезпеки патогенів для біологічної війни або тероризму історично ґрунтувалася на співвідношенні їхньої стратегічної значимості на полі бою і критеріях для захисту армії. Однак мирне населення відрізняється від військового складу ширшим віковим діапазоном, станом здоров'я та іншими характеристиками, що здатні значно посилити наслідки біологічної атаки. Так мирне населення може бути більш уразливим до тероризму продуктового і поширеному через воду.

Незважаючи на загальну заборону навмисного використання збудників хвороб людини, тварин і рослин, деклароване Конвенцією з біологічної зброї, небезпека використання БЗ підвищується порівняно з іншими видами зброї масового знищення.

При біотерористичній агресії відповідно до поставлених завдань можуть бути використані:

- модифіковані збудники особливо небезпечних інфекцій з підвищеною вірулентністю і стійкістю до антибіотиків;
- модифіковані збудники некерованих інфекцій, уключаючи гібриди вірусів грипу й інших, здатних поширюватися повітряно-краплинним шляхом;
- збудники повільних інфекцій, у першу чергу нейротропні віруси, що викликають практично невиліковні хвороби (наприклад, сказ корів, курей);
- регуляторні гени на основі вірусних векторів, здатні призводити до порушень в метаболізмі або загибелі клітин;
- онкогени й онкогенні віруси;
- латентні віруси та їхні модифікації;
- рухливі генетичні елементи на основі фагів, плазмід і подібних, що модифікують симбіотичні мікроорганізми тварин і людини;

- варіанти конверсії хімічних і біологічних сполук у малих концентраціях, що мають токсичну або іншу регуляторну дію;
- електромагнітні, магнітні й акустичні поля малої потужності, спроможні керувати процесами в живих системах;
- інші організми або продукти біологічного походження.

У список найбільш небезпечних для мирного населення біологічних агентів відібрано близько 40 біологічних агентів (віруси або вірусні групи, бактерії, рикетсії, гриби і токсини), що належать до трьох категорій: А, В, С.

Усі агенти категорії А становлять найбільшу загрозу для системи охорони здоров'я, обумовлену масовими жертвами, і вимагають широкого комплексу зусиль щодо підготовки структур охорони здоров'я (поліпшення нагляду і лабораторної діагностики, створення запасу специфічних медикаментів). Здатність агентів цієї категорії до масштабного поширення оцінюється від середньої до високої, а інформація про них поширюється настільки швидко, що може викликати масову паніку і порушення громадського порядку.

Очолюють список агентів категорії А захворювання з давніх часів сумно відомі страшними епідеміями з великою кількістю жертв: віспа, чума, сибірка.

Найбільші побоювання пов'язані із загрозою застосування терористами вірусу натуральної віспи. Віспа забрала найбільшу кількість життів в історії людства, убивши в цілому майже півмільярда людей, що більше, ніж усі війни та інші епідемії разом узяті. Один з найдавніших прикладів використання вірусу віспи як знаряддя тероризму — випадок зараження корінних жителів Америки — індіанців натуральною віспою через інфіковані ковдри, передані їм на знак дружби білими колоністами в 1763 році. Пізніше цей захід неодноразово використовувався британськими солдатами для винищення корінного населення Америки. Тоді усього за кілька років населення континенту скоротилося з 75 мільйонів до 600 тисяч осіб.

Вірус натуральної віспи вважається найнебезпечнішим агентом через клінічні й епідеміологічні властивості. Для віспи характерний високий відсоток заражень при будь-якому контакті з хворим і тривалий інкубаційний період, що утрудняє діагностику. Цей вірус може накопичуватися у великих кількостях, зберігатися тривалий час і масово поширюватися переважно повітряно-краплинним шляхом.

Можливість потрапляння такого агента в руки терористів існує. Офіційно у світі цей вірус знаходиться тільки в двох місцях: у Науковому центрі Атланти, США, й у російському Державному науковому центрі вірусології і біотехнології «Вектор», однак

не можна гарантувати, що крім цих двох офіційних колекцій штабів віспи, контрольованих ВООЗ, немає у світі інших — підпільних. Крім того, нині висувають цілком обгрунтовані гіпотези зародження в природі близьких люд-ській віспи і настільки ж небезпечних інфекцій з вірусів віспи мавп, буйволів, верблюдів або корів. Так за період від 1996 до 1998 року в Заїрі було відмічено значне зростання захворюваності серед людей віспою мавп.

Наслідки потрапляння вірусу віспи в руки терористів і застосування його як біологічної зброї можуть бути катастрофічними не тільки для країни, але і для всієї світової спільноти. Прикладом розвитку подій в окремо взятій країні з виявленням тільки однієї інфікованої людини є спалах віспи в колишній Югославії в 1972 році. До моменту встановлення правильного діагнозу в першого захворілого через чотири тижні після початку захворювання було вже інфіковано 150 людей. Інфекція поширилася по країні з масовими епідемічними показниками. Заходи, прийняті урядом і системою охорони здоров'я, полягали в проведенні масової вакцинації і карантинних заходів. Вакцинували 20 мільйонів людей. 10 тисяч осіб, що мали контакти з інфікованими, ізолювали упродовж двох і більше тижнів, закрили кордони із сусідніми країнами. Спалах удалося ліквідувати через дев'ять тижнів після першого випадку захворювання. Його результат — 175 людей захворіло, 35 померло і паніка та хаос, що виникли. Слід зазначити, що спалах відбувався в країні, де проводилася масова вакцинація населення проти віспи. На сьогодні за оцінками фахівців не більше 10—15 % населення має імунітет до віспи. На цьому фоні проведення терористичного акту з використанням вірусу віспи викличе драматичні наслідки.

Друге місце в списку небезпечних агентів посідає *Bacillus anthracis*, що викликає сибірку.

Дослідження збудника сибірки як можливого біологічного агента почалося близько 80 років тому. На користь цього виду біологічної зброї свідчила здатність до спороутворення (можна легко зберігати і створювати зони довгострокового стійкого зараження), а також те, що уражена людина фактично є кінцевою точкою на шляху інфекції (відсутня небезпека широкої епідемії серед власних військовиків).

Смертність від легеневої форми сибірки сягає 100 %. Однак, оскільки хвороба ця піддається лікуванню, то ефект від застосування такої зброї поступається ефекту від застосування інших видів зброї масового знищення — ядерної або хімічної. Так, викид близько 10 кг виготовленого у військових лабораторіях збудника сибірки з урахуванням розпилення вітром над 1,2-мільйонним містом, що відбувся 1979 року у Свердловську, призвів у підсумку до 66 летальних кінців.

Події осені 2001 року показали, що використання *Bacillus anthracis* терористами може, не викликаючи значної кількості жертв, посягти страх і паніку серед населення і дестабілізувати громадське життя. Розслідування, проведені упродовж чотирьох місяців фахівцями з бактеріологічної зброї, показали, що в кожній з біотерористичних атак, здійснених у Нью-Йорку, Вашингтоні та Майямі, використовувався високовірulentний, високостійкий штаб Амес (*Ames*), виділений у лабораторії ветеринарної медичної діагностики при Техаському університеті і надісланий у USAMRIID у травні 1981 року. За останні п'ятнадцять років цей штаб бактерій передавався лише в п'ять лабораторій США, Канади і Великобританії.

Наступним у списку небезпечних біологічних агентів категорії А стоїть збудник чуми *Yersinia pestis*. Протягом двох останніх тисячоліть чума забрала величезну кількість життів під час кількох пандемій, відвідавши чимало країн більшості континентів.

Одним з перших документально зафіксованих епізодів біотероризму з використанням чуми можна вважати облогу генуезької фортеці Кафи (нині Феодосія) у Криму. Нападники закидали у фортецю пацюків і залишки трупів людей, що померли від чуми. У результаті Кафа здалася, але звідти чума поширилася по всій Європі, викликавши страшну епідемію. Загальні втрати оцінюються в 25 мільйонів людей, або близько 10 % населення світу.

Нині в деяких країнах Азії, Африки й Америки щороку виникають спалахи і спорадичні випадки чуми. І хоча наявність ефективних засобів лікування і профілактики чуми знижує небезпеку цієї інфекції для людини, захворюваність чумою у світі посідає досить високий рівень і виникаючі спалахи можуть посягти паніку серед населення. Прикладом є спалах 1994 року в Індії, коли сотні і тисячі людей намагалися залишити місто Сурат, різні країни припинили приймати і відправляти літаки в Індію, і був заборонений імпорт індійських товарів. Останній спалах найважчої легеневої форми чуми був зареєстрований в Індії 4 лютого 2002 року на сході штату Хімачал-Прадеш.

Використання збудника чуми як біологічної зброї, за прогнозом фахівців, може призвести до найсерйозніших наслідків. Вважається, що в разі навмисного застосування *Y. pestis* найімовірніше буде використаний найбільш ефективний аерозольний спосіб поширення. При цьому розмір спалаху залежатиме від таких чинників, як кількість збудника, характеристика штаму, навколишнє середовище і метод аерозолювання. На штучне походження спалаху може вказувати його виникнення в зоні, невідомій як ендемічна для чуми, у людей, що не належать до групи ризику, за відсутності попередньої загибелі гризунів.

Замикають список агентів категорії А – геморагічні пропасниці, викликані арена- і філовірусами. Найбільшої уваги заслуговують виниклі нові інфекції, гарячки Марбурга та Ебола. Вірус Марбурга був уперше виділений у лабораторії з матеріалів від мавпи. Вірус Ебола був ідентифікований в західній провінції Судану й у прилеглому районі Заїру (зараз Демократична республіка Конго) під час великих епідемій з летальністю до 90 %. Висувалася версія, що поява геморагічної гарячки Ебола пов'язана з випробуванням американською військово-медичною службою біологічної зброї в умовах джунглів.

З моменту ідентифікації вірусу було зареєстровано понад 1500 випадків захворювання гарячкою Ебола і майже 1000 смертей (не враховуючи останнього спалаху).

Привабливість збудників геморагічних пропасниць як біологічної зброї обумовлена високою летальністю, ефективністю при аерозольному способі зараження і можливістю розмножуватися в клітинній культурі.

Існують дані, що 1992 року група членів секти Аум Сінрікьо під керівництвом Soko Asahra побувала в Заїрі з метою одержання інфекційного матеріалу, що містить вірус Ебола, для його використання в терористичних цілях. Пізніше, 1995 року, секта почала спроби здійснення біотерористичних актів з розпиленням різних біологічних агентів, у тому числі вірусу Ебола. Про випадки зараження не повідомлялося.

Біологічні агенти, що належать до інших груп, і навіть такі захворювання, як грип хоча і менш небезпечні для життя людини, в разі раптового використання терористами можуть створити достатні проблеми, надовго виводячи з дієздатності значну частину населення країни. При цьому показники смертності й не відрізнятимуться масовістю, але економіка держави постраждає. Ці висновки зроблені в результаті вивчення п'яти спалахів інфекційних хвороб, що мали місце в різних країнах світу.

Необхідність розробки механізмів дослідження спалахів, що відбуваються, для ухвалення рішення про «підозрілі» випадки обговорювалася в рамках Конвенції з біологічної зброї. Пропонувалося згрупувати «підозрілі» спалахи відповідно до природи їхнього виникнення, наприклад, як результат:

- таємної біологічної атаки іншої держави;
- атаки здійсненої в терористичних або інших злочинних цілях;
- витоку біологічних агентів з військових організацій, що проводять роботи, пов'язані з біологічною зброєю.

Найвідомішим і чи не єдиним підтвердженням випадком біотероризму є спалах сальмонельозу 1984 року, що виник унаслідок використання терористами *Salmonella* в салатному барі Орегону

(США). Занедужало більше 700 людей, однак характер захворювання був спочатку кваліфікований як природний спалах, і тільки через рік було остаточно доведено, що в салат релігійні екстремісти додали *Salmonella*, щоб зірвати вибори. До речі, громадськість США довідалася про цей випадок через багато років.

Часто біологічні агенти використовуються в злочинних цілях. Таким прикладом є спалах дизентерії 1996 року серед працівників лабораторії госпіталю в Далласі (США). Проведене розслідування установило, що культуру *Shigella dysenteriae* взяв з лабораторії один із працівників для зараження своїх колег.

Небезпека застосування біологічної зброї полягає в тому, що працівники охорони здоров'я не завжди можуть адекватно оцінити виниклу епідемічну обстановку і вжити ефективних заходів до її ліквідації. Підтвердженням цьому служать слова професора Джуліуса Уайнберга «Так, ми відразу ж помітимо щось незвичайне, на зразок сибірки. Але щодо найзвичайнісінських інфекцій... На той час, коли лікарі зрозуміють, що це не просто випадковий спалах грипу або сальмонельозу, у лікарнях опиниться як мінімум половина населення країни».

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	3
ПРЕДМЕТ, ЦІЛІ ТА ЗАВДАННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ	7
ОСНОВНІ ЕТАПИ НАУКОВОГО СТАНОВЛЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ 9	
Етапи розвитку вірусології	14
Роль вітчизняних учених у розвитку мікробіології	14
ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ	17
МОРФОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ	18
Царство прокаріоти (<i>Procariota</i>)	19
Ультраструктура прокаріотичної клітини	19
Основні форми бактерій	25
L-форми мікроорганізмів і їх роль у патології людини	27
Морфологія і біологічні властивості мікоплазм	29
Морфологія та біологічні властивості рикетсій і хламідій ...	31
Морфологія і біологічні властивості актиноміцетів	33
Царство еукаріоти (<i>Eucariota</i>)	33
Морфологія грибів	33
Морфологія найпростіших	38
Царство віруси (<i>Vira</i>)	44
Морфологія й ультраструктура вірусів. Особливості класифікації	44
Віруси бактерій — бактеріофаги	47
Пріони	49
Властивості пріонів	50
ФІЗІОЛОГІЯ ПРОКАРІОТІВ	51
Хімічний склад бактеріальної клітини	51
Живлення бактерій	54
Ферменти бактерій	56
Дихання бактерій	57
Ріст і розмноження бактерій	58
БІОЛОГІЯ ВІРУСІВ	61
Взаємодія вірусів з клітинами	61

Культивування вірусів у лабораторних умовах	66
Зберігання вірусів і вірусовмісного матеріалу	68
ГЕНЕТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ	69
Мутації	72
Генетичні рекомбінації	72
Трансформація	73
Трансдукція	74
Кон'югація	75
УЧЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЮ	77
Мікроорганізм і інфекційний процес	77
Макроорганізм та інфекційний процес	80
Навколишнє середовище та інфекційний процес	81
Перебіг інфекційного процесу	81
Форми інфекційного процесу	82
Епідемічний процес	83
Класифікація інфекційних хвороб	85
УЧЕННЯ ПРО ІМУНІТЕТ	86
Неспецифічна резистентність і видовий імунітет	86
Основні компоненти неспецифічної резистентності	87
Фагоцитоз	88
Набутий імунітет	89
Антитіла	91
Антигени	93
Особливості формування гуморального імунітету	94
Особливості формування клітинного імунітету	96
Противірусний імунітет	96
Гуморальні фактори	97
Клітинні фактори	97
Імунопатологічні процеси при вірусних інфекціях	99
Трансплантаційний імунітет	101
Механізми відторгнення трансплантата	102
Клітинні фактори	102
Гуморальні фактори	103
Реакція «трансплантат проти хазяїна»	104
Подолання трансплантаційного імунітету	105
Трансплантація в клініці	107
Протипухлинний імунітет	108
Пухлинні антигени	108
Механізми протипухлинного захисту	109
Реакції імунітету та їхнє практичне значення	110
Імунохімічні основи взаємодії антитіл з антигенами	111
Реакції аглютинації	112
Реакції преципітації	113
Реакції нейтралізації	114
Реакції іммобілізації	115
Реакції лізису і зв'язування комплементу	115

Імунофлуоресцентний метод виявлення антигенів і антитіл	116
Радіоімунний метод	116
Імуноферментний метод	116
Метод імуноблотинга (Western blot)	117
Алергія	117
Автоімунні процеси	121
Автоантигени	123
Моделі автоімунних процесів	123
Роль автоантитіл	124
Автоімунні захворювання	125
Імунодефіцити	127
Недостатність гуморального імунітету	127
Недостатність клітинного імунітету	129
Імунітет і старіння	130
ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ	133
ЕКОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ	134
Фізичні фактори	135
Вплив хімічних факторів	137
Мікрофлора ґрунту	140
Мікрофлора води	142
Мікрофлора повітря	143
Роль мікроорганізмів у кругообігу речовин у природі	144
Мікробіоценози людини	147
Нормальна мікрофлора шкіри	149
Нормальна мікрофлора порожнини рота і верхніх дихальних шляхів	149
Нормальна мікрофлора травного тракту	150
Нормальна мікрофлора кон'юнктиви ока	152
Нормальна мікрофлора сечовивідних шляхів	153
Нормальна мікрофлора піхви	153
Роль автофлори в життєдіяльності організму людини	154
ФІТОПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ.	
МІКРОБНЕ ПСУВАННЯ	
РОСЛИННОЇ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ.	
МІКРОБНЕ ЗАБРУДНЕННЯ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ	157
Фітопатогенні мікроорганізми	157
Мікробне псування рослинної лікарської сировини	159
Мікробне забруднення готових лікарських форм	160
ОСНОВИ ВЧЕННЯ ПРО ХІМІОТЕРАПІЮ.	
ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ	163
Сульфаніламідні препарати	166
Антибіотики. Механізм дії. Побічні явища при антибіотикотерапії	171

ОСНОВИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ	181
Вакцини	181
Живі вакцини	182
Убиті вакцини	183
Хімічні вакцини	185
Реактогенність вакцин і їх класифікація за масовістю та обов'язковістю застосування	186
Перспективи в розробці нових вакцин	188
Основи імунопрофілактики інфекційних хвороб. Календар обов'язкових щеплень	189
Загальні вимоги до якості вакцин	192
Сироватки. Імуноглобуліни	199
Одержання гетерологічних сироваток	200
Одержання імуноглобулінів	202
Еубіотики	203
Основні принципи створення мікробних біопрепаратів	204
Сучасні еубіотики	206
Основи імунобіотехнології	207
Генна інженерія та конструювання нових організмів- продуцентів	211
Моноклональні антитіла	212
Інтерферони	214
Імунотоксини	215
Штучні антигени і вакцини	216
Діагностичні та лікувальні імунобіологічні препарати	217
СПЕЦІАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ	219
ЗБУДНИКИ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ.....	220
Патогенні коки	220
Грампозитивні коки (стафілококи, стрептококи)	221
Грамнегативні коки (менінгококи, гонококи)	226
Родина <i>Enterobacteriaceae</i>	229
Кишкова паличка — збудник ешерихіозів	230
Сальмонели — збудники черевного тифу, паратифів А і В	232
Сальмонели — збудники харчових токсикоінфекцій	235
Шигели — збудники бактеріальної дизентерії	237
Протей (<i>Proteus</i>)	240
Клебсієли (<i>Klebsiella</i>)	242
Синьогнійна паличка (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	244
Холерний вібріон	246
Збудники зоонозних інфекцій	251
Збудник чуми	251
Бруцели	254
Збудник туляремії	258
Збудник сибірки	261

Збудники кампілобактеріозу	266
Збудники респіраторних інфекцій	268
Мікобактерії туберкульозу	268
Коринебактерії дифтерії	277
Бордетели — збудники коклюшу	282
Легіонели	285
Патогенні клостридії	288
Збудники газової гангрені	289
Збудник правця	293
Збудник ботулізму	297
ПАТОГЕННІ СПИРОХЕТИ	300
Збудник сифілісу	300
Збудники лептоспірозу	304
Збудник епідемічного поворотного тифу	308
Збудники епідемічного кліщового поворотного тифу	310
ЗБУДНИКИ ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЙ	312
Збудник амебіазу (амебної дизентерії)	312
Збудники малярії	314
Збудник токсоплазмозу	319
Збудники трихомонозу	322
Збудники трипаносомозів	324
Збудники лейшманіозу	326
Збудники шкірного лейшманіозу	326
Збудник вісцерального лейшманіозу	328
Збудник лямбіозу	329
ПАТОГЕННІ ГРИБИ	332
Збудник кандидомікозів	334
Збудники трихомікозів	338
Збудник трихофітії	339
Збудник мікроспорії	341
Збудник фавусу	341
Збудник епідермофітії стоп	342
Збудники глибоких системних мікозів	344
Збудник криптококозу (бластомікоз Буссе — Букше)	344
Збудник хромомікозу	344
ПАТОГЕННІ РИКЕТСІЇ	346
Збудник епідемічного (вошивого) висипного тифу	348
Збудник ендемічного (блошиного або щурячого) висипного тифу	349
ЗБУДНИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ	351
Збудник грипу	351
Збудник кору	355
Збудник краснухи	356
Ентеровіруси — збудники гепатиту А	358

Вірус фекально-орального гепатиту ні А ні В, або Е	362
Вірус сироваткового посттрансфузійного гепатиту ні А ні В, або С	365
Вірус гепатиту D	365
Ентеровіруси — збудники поліомієліту	365
Віруси Коксакі	370
Віруси ЕСНО	371
Збудник сказу	373
Вірус імунодефіциту людини	378
Віруси — збудники гепатиту В	390
Збудники герпесу	394
Вірус простого герпесу (<i>Herpes simplex virus</i>)	394
Збудник вітряної віспи, оперізувального лишаю (<i>Virus herpes zoster</i>)	396
Аденовіруси	397
Онкогенні віруси	399
ДНК-вмісні онкогенні віруси	401
РНК-вмісні онкогенні віруси	402
Неканонічні віруси — збудники повільних спонгіозних енцефалопатій	403
ГОСПІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ	406
БІОБЕЗПЕКА І БІОТЕРОРИЗМ	413

Навчальне видання

ДИКИЙ Ігор Леонідович
ХОЛУП'ЯК Ірина Юріївна
ШЕВЕЛЬОВА Наталія Юхимівна
СТЕГНІЙ Марина Юріївна
ФІЛІМОНОВА Наталія Ігорівна

МІКРОБІОЛОГІЯ

Підручник для студентів
вищих навчальних закладів

За редакцією
професора І. Л. ДИКОГО

Редактор *О. В. Черних*
Художній редактор *Я. М. Ярешко*
Технічний редактор *А. С. Похила*
Коректор *Л. Ю. Мокроусова*

Підписано до друку 25.10.2006. Формат 60×90/16. Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 27,0 + вкл. 0,5. Ум. фарбо-відб. 27,25 + вкл. 2,0. Обл.-вид. арк. 29,31 + вкл. 0,54. Тираж 3000 пр. Зам. № 5.

Видавництво Національного фармацевтичного університету.
61002, Харків, вул. Пушкінська, 53.
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

Харківське комунальне видавництво «Оригінал».
61022, Харків, пл. Свободи, 5, Держпром, 6-й під'їзд, 6-й поверх.
Свідоцтво серії ДК № 584 від 04.09.2001.

Виготовлено з готових діапозитивів
у друкарні СПД-ФО Тищенко Євгена Михайловича.
61108, Харків, вул. Академіка Вольтера, 7, кв 20.
Свідоцтво про державну реєстрацію № 04058841 від 01.04.2003.