федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

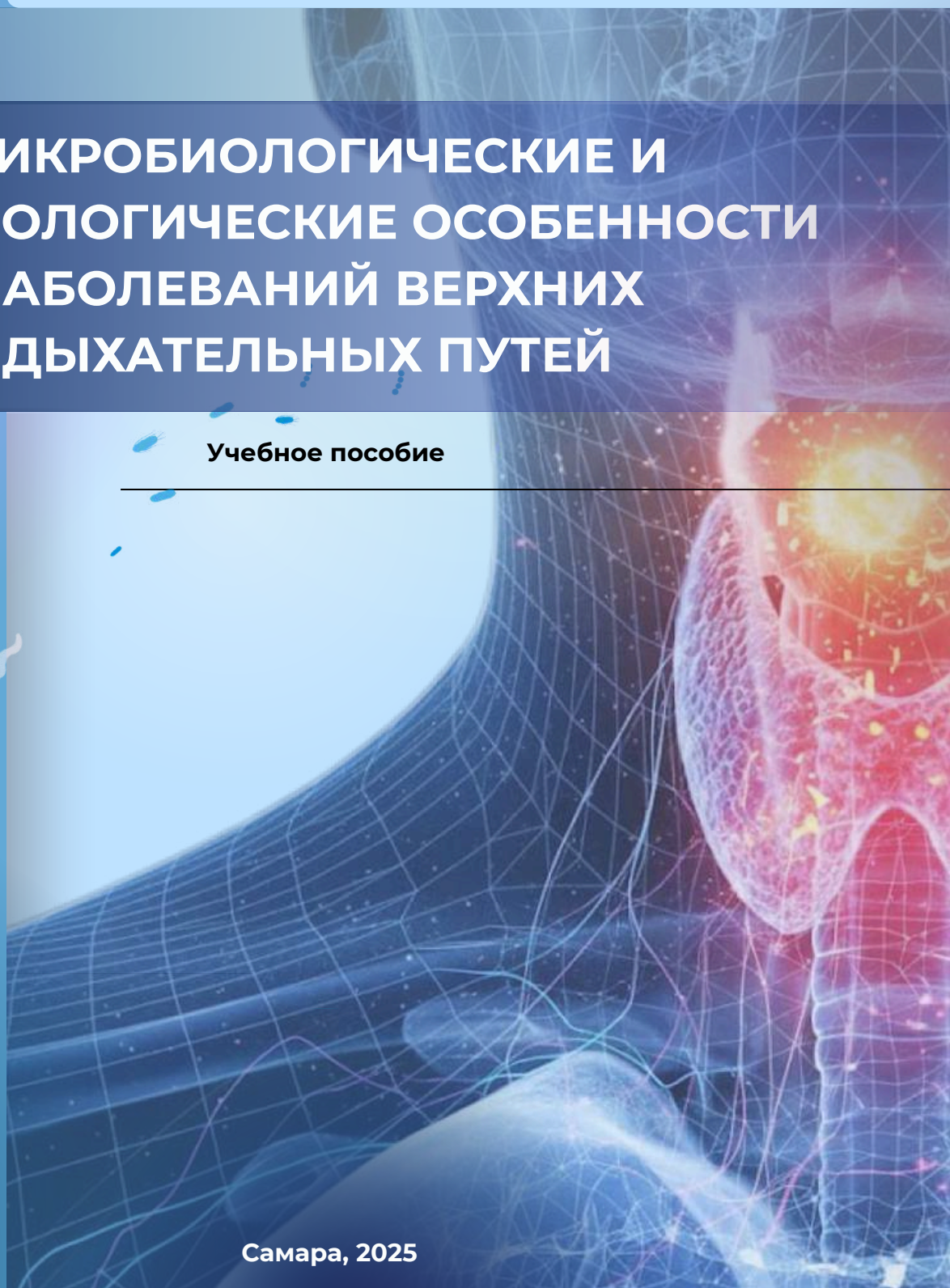
**«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра медицинской микробиологии и иммунологии

Научно-образовательный профессиональный центр
генетических и лабораторных технологий

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учебное пособие



Самара, 2025

САМАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра медицинской микробиологии и иммунологии
Научно-образовательный профессиональный центр генетических и лабораторных
технологий

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учебное пособие

Самара, 2025

УДК 616-093/-097+616.23/.24-002-008.87(07)
ББК 52.7+52.64+54.12я73
И53

Рецензенты:

А.Ю. Савочкина – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

А.Ю. Кузьменков – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по стратегическим разработкам Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы:

А.В. Лямин – д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

О.В. Кондратенко – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Т.Р. Никитина – к.м.н., доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

М.О. Золотов – к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Д.Д. Исматуллин – к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Д.В. Алексеев – специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии НОПЦ ГЛТ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

К.А. Каюмов – специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии НОПЦ ГЛТ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Д.А. Кокорев – ассистент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

И 53 Микробиологические и иммунологические особенности заболеваний верхних дыхательных путей : учебное пособие / А.В. Лямин [и др.]; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России – Самара, 2025 – 163 с.

ISBN 978-5-6053254-7-5

В учебном пособии представлены современные сведения об иммунитете верхних дыхательных путей, их нормальной микробиоте. Основное внимание уделено микробиологическим и иммунологическим аспектам развития инфекций верхних дыхательных путей, описано влияние различных микроорганизмов на иммунитет слизистых оболочек и микробиоту. Также представлены сведения об эпидемиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения возбудителей инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов и подготовлено в соответствии с требованиями действующих Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования специалитета по специальностям: 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия в соответствии с дисциплинами «Микробиология», «Иммунология»; по специальности 32.05.01 Медико-профилактическое дело в соответствии с дисциплинами «Микробиология, вирусология», «Иммунология», утвержденными ЦКМС ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

УДК 616-093/-097+616.23/.24-002-008.87(07)
ББК 52.7+52.64+54.12я73

Учебное пособие утверждено ЦКМС ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России протокол№ 5 от 19.02.2025 г.

Учебное пособие рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», протокол № 093 от 16.10.2025 г.

©Коллектив авторов, 2025

Содержание

Введение 4

Анатомия и гистология верхних дыхательных путей 5

Иммунная система верхних дыхательных путей 10

Микробиота верхних дыхательных путей 15

Бактериальные инфекции ЛОР-органов 22

Streptococcus pyogenes 23

Streptococcus pneumoniae 34

Haemophilus influenzae 43

Staphylococcus aureus 53

Moraxella catarrhalis 61

Атипичные возбудители инфекций верхних дыхательных путей 68

Mycoplasma pneumoniae 69

Chlamydophila pneumoniae 70

Острые респираторные вирусные инфекции 77

Вирусы гриппа 77

Острые респираторные вирусные инфекции 89

Аденовирусы 89

Риновирусы 94

Респираторно-синцитиальный вирус 98

Вирусы парагриппа 102

Коронавирусы 106

Энтеровирусы 113

Грибковые инфекции (микозы) ЛОР-органов 123

Инфекции верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом 131

Ответы к тестам и задачам 142

Введение

В последние десятилетия отмечается расширение знаний в области иммунологии и микробиологии. Создание новых методик идентификации микроорганизмов позволили выявить микроорганизмы практических во всех органах человека, ранее считавшихся стерильными. Эти открытия изменили подходы к рассмотрению причины возникновения заболеваний и способам их лечения.

Все больше исследователей по всему миру уделяют огромное внимание нормальной микробиоте органов, влиянию микроорганизмов на развитие заболеваний. Установлена взаимосвязь с нарушениями микробиоты и возникновением аллергических заболеваний, ожирения, депрессии.

Важной проблемой современной медицинской науки является растущая устойчивость микроорганизмов к воздействию антибиотиков. Все большее и большее количество микроорганизмов приобретают резистентность к антибиотикам, что требует новых подходов к лечению инфекционных заболеваний и разработке способов преодоления устойчивости патогенов.

Таким образом, актуальность иммунологических и микробиологических исследований в понимании возникновения и развития заболеваний будет неуклонно возрастать.

В учебном пособии представлены современные данные о иммунологических и микробиологических особенностях верхних дыхательных путей. Особое внимание уделено конкретным, в том числе атипичным, возбудителям инфекций верхних дыхательных путей.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов и подготовлено в соответствии с требованиями действующих Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования специалитета по специальностям: 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия в соответствии с дисциплинами «Микробиология», «Иммунология»; по специальности 32.05.01 Медико-профилактическое дело в соответствии с дисциплинами «Микробиология, вирусология», «Иммунология», утвержденными ЦКМС ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Анатомия и гистология верхних дыхательных путей

Дыхательная система – это комплекс органов, которые обеспечивают газообмен между окружающей средой и кровью.

Выделяют воздухоносный и респираторный отделы дыхательной системы. Воздухоносный подразделяется на верхние и нижние дыхательные пути. К верхним дыхательным путям относятся полость носа, носоглотка и ротоглотка. С полостью носа сообщаются околоносовые пазухи (верхнечелюстная, лобная и клиновидная пазухи и ячейки решетчатой кости). Гортань, трахея и бронхи формируют нижние дыхательные пути. К респираторному отделу относятся структуры легких.

Наружный нос имеет форму пирамиды и состоит из корня, спинки, верхушки и крыльев. Корень носа отделен от лба переносьем, боковые стороны образуют спинку, крылья носа формируют нижние части боковых сторон, которые ограничиваются ноздрями. Костная часть продолжается в хрящевую, состоящую из трех хрящей: латеральный хрящ носа, большой хрящ крыла и 1-2 добавочных носовых хряща.

Полость носа разделена на две несимметричные части. Спереди расположены ноздри, а сзади – хоаны, которые переходят в носоглотку. В полости носа выделяют 4 стенки:

1. Верхнюю (через нее проходят обонятельные нервы);

2. Две боковые стенки, на которой расположены носовые раковины, формирующие верхний, средний и нижний носовые ходы;

3. Нижнюю.

Перегородку носа иногда называют медиальной стенкой.

Полость носа имеет четыре носовых хода: верхний, средний, нижний и общий. Они расположены в следующих анатомических границах:

1. Общий носовой ход: медиальная стенка – перегородка носа, латеральная – носовые раковины; верхняя – свод носа; нижняя – дно полости носа.

2. Верхний носовой ход расположен между верхней и средней носовыми раковины. Он сообщается с клиновидной пазухой и ячейками решетчатой кости.

3. Средний носовой ход находится между средней и нижней носовыми раковинами. В нее открываются ячейки решетчатой кости, лобная и верхнечелюстная пазухи.

4. Нижний носовой ход сверху ограничен нижней носовой раковиной, снизу – дном полости носи. В нее открывается носослезный канал.

Преддверие носа, расположенное под хрящевой частью, выстилает многослойный плоский ороговевающий эпителий. В соединительной ткани расположены сальные железы и корни щетинковых волос. При движении вглубь носа количество волос уменьшается,

эпителий переходит в многослойный плоский неороговевающий, затем многорядный и реснитчатый.

Собственно полость носа покрыта многорядным призматическим реснитчатым эпителием, состоящим из бокаловидных (продуцируют слизь) и реснитчатых клеток разной степени дифференцировки. Под эпителием расположена соединительнотканная пластинка, содержащая лимфатические узелки и слизистые железы.

Лимфатические сосуды полости носа связаны с лимфатическими сосудами больших слюнных желез, различных частей мозга и субарахноидальным пространством.

С полостью носа сообщаются околоносовые пазухи – полости, содержащие воздух, расположенные в черепе и сообщающиеся с полостью носа. Это парные верхнечелюстные и лобные пазуха, клиновидная пазуха и ячейки решетчатой кости.

В теле верхней челюсти с двух сторон расположены верхнечелюстные (гайморовы) пазухи. В них могут проникать корни зубов (клыков и премоляров). При возникновении инфекции воспалительный процесс может распространяться с зубов на гайморовы пазуху.

В лобной кости расположена парная лобная пазуха. В теле клиновидной находится клиновидная пазуха. Ячейки решетчатой кости (решетчатый лабиринт) располагаются между тремя вышеперечисленными пазухами: лобной (сверху), верхнечелюстной (сбоку) и клиновидной (сзади). Сверху лабиринт граничит с передней черепной ямкой. При развитии инфекционного процесса возможно его распространение вглубь и развитие внутричерепных осложнений.

Слизистая оболочка околоносовых пазух, как и полости носа, представлена многорядным призматическим реснитчатым эпителием, но содержит меньшее количество бокаловидных клеток. При возникновении отека слизистой оболочки происходит затруднение отхождения слизи из пазухи, развивается воспаление (синусит).

Глотка начинается на уровне основания черепа и заканчивается между VI и VII шейными позвонками. Она участвует не только в проведении воздуха из хоан в гортань, но и проводит пищу в пищевод. Поэтому здесь происходит перекрест дыхательной и пищеварительной систем. При глотании носоглотка перекрывается мягким небом, а гортань – надгортанником, что препятствует попаданию пищи в дыхательные пути.

Выделяют три части глотки:

- носоглотку;

- ротоглотку;

- гортаноглотку.

Носовая часть глотки расположена от хоан до небной занавески. Она покрыта многослойным реснитчатым эпителием. В области свода находится скопление лимфоидной

ткани, получившее название глоточной миндалины, она наиболее выражена у новорожденных, с возрастом атрофируется. Клинически значимое увеличение небной миндалины приводит к затруднению носового дыхания (аденоиды).

На боковой стенке носоглотки расположено отверстие слуховой трубы (из-за этого инфекционный процесс из носоглотки по слуховой трубе может распространяться в среднее ухо). Между отверстием слуховой трубы и небной занавеской с двух сторон располагаются трубные миндалины.

Ротоглотка расположена между небной занавеской и входом в гортань. Здесь между небно-язычной и небно-глоточными дужками находится небная миндалина. Под поверхностью языка расположена язычная миндалина. Таким образом, глотка окружена кольцом лимфоидной ткани (глоточное лимфо-эпителиальное кольцо Вальдейера-Пирогова).

Миндалины имеют схожее строение, покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием, впячивания которого образуют крипты. В эпителии крипт располагаются лимфоциты и гранулоциты. Под эпителием находится собственная пластинка слизистой оболочки, представляющая собой лимфатические узелки, окруженные рыхлой волокнистой соединительной тканью. Подслизистая основа формирует капсулу миндалины, в ней сосредоточены кровеносные и лимфатические сосуды и нервы.

Основная функция миндалин защитная. В них содержится большое количество клеток иммунной системы, которые борются с микроорганизмами и токсическими веществами, поступающими из окружающей среды.

Гортанная часть глотки расположена от входа в гортань до перстневидного хряща и располагается позади гортани.

Рото- и гортаноглотка выстланы многослойным плоским неороговевающим эпителием. В подслизистой основе располагаются слизистые железы, продуцирующие слизь на поверхность эпителия.

Все дыхательные пути имеют схожее строение. Они состоят из слизистой оболочки, подслизистой основой, имеют хрящевой каркас, покрытый адвентицией. Такое строение позволяет сохранять достаточный просвет внутри дыхательных путей, несмотря на резкие перепады давления на вдохе и на выдохе.

Гортань располагается между глоткой трахей. Её основные функции – проведение воздуха и звукообразование. Гортань построена из нескольких хрящей, которые соединяются связками и суставами. Мышечная ткань придает им подвижность.

Гортань начинается на уровне межпозвоночного диска между IV и V шейными позвонками, оканчивается на верхнем крае тела VII шейного позвонка. Сверху она

фиксирована связками с подъязычной костью, снизу с помощью мышц соединяется с грудиной, а сзади тесно связана с глоткой. У детей гортань расположены выше, чем у взрослых. С возрастом она опускается.

Выделяют 7 хрящей гортани, из которых 3 непарные (щитовидный, перстневидный и надгортанный), 4 – парные (черпаловидный, рожковидный, клиновидный и зерновидный). Щитовидный хрящ покрывает черпаловидный хрящ и голосовые связки. Он более выражен у мужчин и носит название «Адамово яблоко». Перстневидный хрящ формирует основание трахеи, подвижно соединен с черпаловидным и щитовидным хрящами. Надгортанный хрящ также называется надгортанник, при глотании он закрывает вход в гортань и препятствует попаданию пищи в дыхательные пути. С возрастом происходит окостенение хрящей.

Подвижность хрящей обеспечивают два парных сустава: перстнещитовидный и перстнечерпаловидный. Между хрящами располагаются связки.

Полость гортани делится на три области – преддверие, промежуточная часть и подголосовая полость. Глотка переходит в преддверие специальным отверстием (вход в гортань). Складки слизистой оболочки (складки преддверия или ложные голосовые складки), отделяют преддверье от промежуточной части.

Промежуточная часть является наиболее узким отделом гортани. Она располагается между преддверными складками сверху и голосовыми связками снизу, между которыми на каждой стороне располагаются желудочки гортани (слепые карманы, основными функциями которых является согревание воздуха и его резонирование). Голосовая щель с боков ограничена голосовыми складками, которые также являются складками слизистой оболочки. В толще складки располагаются голосовая связка, голосовая мышца и голосовой отросток черпаловидного хряща. Размер голосовой щели зависит от интенсивности дыхания (чем интенсивнее дыхание, тем щель шире). Сокращение гортанных мышц на выдохе приводит к изменению длины связок и их колебанию, из-за чего формируются звуки. От длины, толщины и степени напряжения связок зависит тембр голоса.

Подголосовая полость располагается под голосовой щелью и переходит в трахею.

В стенки гортани выделяют три оболочки: слизистую, фиброзно-хрящевую и адвентицию. Слизистая оболочка представляет собой многорядный реснитчатый эпителий (респираторный эпителий). Только истинные и ложные голосовые связки покрыты многослойным плоским эпителием. В глубоких слоях слизистая оболочка переходит в надхрящницу. В истинных голосовых складках присутствуют волокна скелетных (поперечнополосатых) мышц, а в ложных – рыхлая волокнистая соединительная ткань. У основания надгортанного хряща определяется скопление лимфатических узелков (гортанных миндалин).

Фиброзно-хрящевая оболочка состоит из гиалиновых и эластических хрящей, которая выполняет роль каркаса. Адвентиция представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Иммунная система верхних дыхательных путей

Эпителий является первым защитным барьером против патогенов. На слизистые оболочки из окружающей среды попадают различные микроорганизмы. Наличие на поверхности эпителия ресничек и слизи препятствует прикреплению микробов и развитию инфекционного процесса. Кроме того, в слизи содержатся защитные белки (лизоцим, лактоферрин, дефензины и др.), а эпителиальные клетки способны синтезировать активные формы кислороды, которые уничтожают микробов.

Однако если микроорганизм смог прикрепить к поверхности эпителия, для борьбы с ним под слизистыми оболочками располагается скопление лимфоцидной ткани – мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (МАЛТ). Совокупность МАЛТ и защитных факторов слизистых оболочек формируют местный иммунитет слизистых оболочек (мукозальный иммунитет).

Взаимодействие эпителия и МАЛТ проводится через М-клетки или М-подобные клетки, которые входят в состав эпителия и расположены над лимфоидными фолликулами. Апикальная поверхность клетки имеет микроворсинки, при попадании на них микроорганизмов происходит их эндоцитоз и транспортировка к скоплениям лимфатических узлов.

МАЛТ сопровождают слизистые оболочки различных органов (Таблица 1). В их состав входят антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты), плазматические клетки, Т-лимфоциты, NK- и NKT-клетки, нейтрофилы, врожденные лимфоидные клетки.

Таблица 1. Классификация мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани.

Виды мукозо-ассоциированой ткани	Сокращенное название	Органы
Гастроинтенстинальная	ГАЛТ(GALT)	Пищевод, желудок, тонкий кишечник; толстый кишечник
Бронхиальная	БАЛТ(BALT)	Трахея, бронхи, лёгкие, грудные железы (у женщин)
Назальная	НАЛТ(NALT)	Носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктивы
Кожная	КАЛТ(SALT)	Кожа
Вульво-вагинальная	ВАЛТ(VALT)	Женские половые органы
Тестикулярная	ТАЛТ(TALT)	Мужские половые органы

Факторы иммунной системы разделяются на две большие группы: неспецифические факторы защиты (врожденные) и адаптивные (приобретенные). К врожденным относятся клетки, которым не могут специфично распознавать патогены (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, макрофаги, дендритные клетки, NK- и NKT-клетки). Их рецепторы (толл-лайк рецепторы, ТЛР) распознают молекулы, характерные для большего числа микроорганизмов (патоген-ассоциированные паттерны, ПАМП). К ПАМП относятся бактериальная ДНК, двуспиральная РНК вирусов, липолисахарид и пептидогликан клеточной стенки бактерий, глюканы грибов и др.

Дендритные клетки – это крупные клетки с отростками, основной функцией которых является поглощение антигена, его обработка и представление лимфоцитам.

Также представляют антигены лимфоцитам макрофаги. Выделяют резидентные и воспалительные макрофаги. Резидентные появляются в тканях во время внутриутробного развития, а воспалительные представляют собой моноциты, мигрировавшие в ткани и изменившие свои свойства под влиянием микроокружения. Помимо презентации антигена, макрофаги также осуществляют фагоцитоз патогенов, синтезируют различные цитокины.

Врожденные лимфоидные клетки – это группа клеток, имеющих лимфоидное происхождение, у которых нет специфического рецептора, распознающего антигены. Функционально они схожи с Т-лимфоцитами, участвуют в борьбе с патогенами, образовании лимфоидной ткани, процессах репарации и регенерации.

NK-клетки (натуральные киллеры) – относятся к врожденной иммунной системе. В цитоплазме содержат перфорины и гранзимы, с помощью которых уничтожают измененные клетки организма. Несмотря на то, что распознать антигены они не могут, они определяют стрессовые молекулы, которые синтезируют трансформированные клетки и запускают в них программу гибели.

NKT-клетки схожи как с NK-клетками, так и с Т-лимфоцитами. Но поскольку они не способны специфично распознавать антигены, относятся к врожденной иммунной системе. Во время воспаления NKT-лимфоциты продуцируют большое количество гамма-интерферона и обладают цитотоксичностью.

Кроме клеточных факторов, к неспецифическим факторам защиты также относятся молекулы, растворенные в плазме крови или межтканевой жидкости. Это комплемент, С-реактивный белок, маннозосвязывающий лектин, цитокины и другие.

С помощью цитокинов происходит взаимодействие клеток иммунитета друг с другом, стимуляция или подавление иммунных реакций. Наибольшее количество цитокинов относятся к интерлейкинами (ИЛ).

Комплемент опсонизирует патогены (присоединяется к ним и упрощает дальнейшее связывание фагоцитов с микробной клеткой), а также способен уничтожать бактериальные клетки за счет образования мембраноатакующего комплекса. Кроме того, активация системы комплемента сопровождается образованием хемоаттрактантов, которые усиливают миграцию фагоцитов в очаг воспаления.

Неспецифические факторы защиты обеспечивают быстрый иммунный ответ, но они не могут распознать другие молекулы, кроме ПАМП. В свою очередь, микроорганизмы маскируют свои ПАМП, что препятствует их распознаванию и захвату. Кроме того, врожденная иммунная система не обладает иммунологическое памятью, поэтому эффективность иммунного ответа не меняется при повторных попаданиях патогена.

К адаптивной иммунной системе относятся Т- и В-лимфоциты. Их рецепторы уникальны, они могут распознать только один конкретный антиген. Это приводит к более длительному иммунному ответу, однако эти клетки могут сформировать клетки-памяти. При повторном попадании антигена клетки-памяти быстрее активируют иммунные реакции, что позволяет элиминировать патоген до появления клинической симптоматики или перенести заболевание в более легкой форме. Эффект вакцинации против патогенов основан на формировании иммунологической памяти.

Т-лимфоциты являются наиболее разнородной популяцией клеток иммунной системы. Выделяют две субпопуляции клеток, имеющих разные рецепторы и разные функции:

- цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+ лимфоциты);
- Т-хелперы (CD3+CD4+ лимфоциты).

Т-лимфоциты не способны самостоятельно распознать антиген, для этого требуется его связывание с белками главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, MHC). MHC I типа имеются практически на всех ядерных клетках организма, с их помощью клетки организма выставляют на своей поверхности внутриклеточные белки. Если клетка производит измененные белки (при инфицировании вирусом или опухолевом перерождении), цитотоксический Т-лимфоцит уничтожает её.

Наиболее разнообразную популяцию клеток представляют Т-хелперы. Основными из них являются наивные, Т-хелперы 1 и 2 типа и Т-регуляторы. Наивные лимфоциты прошли дифференцировку в тимусе, но ранее не встречались с патогеном. Т-хелперы 1 типа участвуют в иммунном ответе на внутриклеточные патогены, а 2 типа – на внеклеточные. Т-регуляторы ответственны за подавление иммунного ответа.

Для Т-хелперов антиген представляют три вида клеток – макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты (они носят название антигенпрезентирующие клетки). Антигенпрезентирующие клетки способны самостоятельно распознавать антиген, поглощать его, перерабатывать и выставлять на своей мембране в комплексе с MHC II типа. Т-хелпер взаимодействует с этими клетками, после чего он синтезирует большое количество цитокинов и определяет направление, в котором будет развиваться иммунный ответ. Таким образом, Т-хелпер является дирижером иммунной системы.

В-лимфоциты – это клетки, которые помимо презентации антигены, осуществляют синтез антител. После взаимодействия с антигеном они превращаются в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. На поверхности В-лимфоцитов расположены IgM и IgD, распознающие антигены. После контакта с антигеном на мембране могут появится и другие иммуноглобулины: IgG, IgA, IgE. Плазматические клетки синтезируют IgM, IgG, IgA и IgE.

Молекулы иммуноглобулинов представляют собой две легкие и две тяжелые цепи, связанные дисульфидными связями. Если к антителам добавить папин, то их молекула распадется на 3 части:

1. Два фрагмента, содержащих легкую цепь и участок связанной с ней тяжелой цепи (Fab-фрагмент);

2. Один фрагмент, состоящих из двух тяжелых цепей, не связанных с легкой цепью (Fc-фрагмент).

Участки между легкой и тяжелой цепью называются активным центром, в них происходит распознавание антигена. Одна молекула иммуноглобулина имеет 2 активных центра. Fc-фрагмент служит своеобразным «мостиком», с помощью которого комплемент и фагоциты связываются с патогенами.

В зависимости от класса иммуноглобулинов меняется их функционал.

IgM являются антителами первичного иммунного ответа. Растворимая форма IgM представляет собой пентамер – 5 объединенных молекул IgM (10 активных центров), что позволяет связывать большее числа антигенов. При острой инфекции или обострение хронического инфекционного процесса выявляется повышение IgM.

Синтез на IgG начинается на поздних этапах инфекционного процесса. Они представляют собой мономер, который более специфично, чем IgM, связывает антиген, а также проникает через плаценту и защищает ребенка от инфекций, которые перенесла мама. IgG обнаруживаются при перенесенной и хронических инфекциях.

Основным иммуноглобулином слизистых оболочек является IgA, который синтезируется в форме мономера, но при прохождении через эпителиальные клетки

происходит соединение двух молекул с помощью секреторного компонента. На поверхности слизистых оболочек находит димер секреторного IgA (s IgA). S IgA связывается с микроорганизмами на поверхности эпителия и препятствует их проникновению вглубь тканей.

IgE участвует в борьбе с гельминтами и развитии аллергических реакций.

Иммуноглобулины и другие молекулы, выполняющие иммунные функции, которые растворены в межклеточной жидкости, крови и лимфе, относятся к гуморальным факторам иммунной системы.

Таким образом, защиту слизистых оболочек формируют множество неспецифических и адаптивных факторов защиты. Волосы в носу, слизь на поверхности клеток, содержащая sIgA, лизоцим, дефензины препятствуют прикреплению инфекционного агента к слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Если патогену удается закрепиться на поверхности, то происходит его транспортировка через М-подобные клетки и захват дендритными клетками или макрофагами. Дендритные клетки мигрируют в соседние лимфатические узлы (поднижнечелюстные и шейные), где представляют антиген Т-лимфоцитам. Т-лимфоциты возвращаются в очаг воспаления, где продуцируют цитокины и привлекают другие клетки для осуществления иммунного ответа.

Лимфоидные фолликулы миндалин представляют собой В-зависимые зоны, в которых содержится большое количество В-лимфоцитов. После контакта с патогеном В-лимфоцит превращается в плазматическую клетку и синтезирует большое количество IgA и IgG, которые препятствуют распространению микроорганизма.

Завершается иммунный ответ формированием клеток иммунологической памяти. Цитотоксические Т-лимфоциты располагаются в эпителии, а Т-хелперы и В-лимфоциты в подслизистом слое. При повторном попадании антигена воспалительный процесс может ограничиться местными реакциями без значительной миграции клеток.

Микробиота верхних дыхательных путей

Современные методы микробиологических исследований позволили расширить наше представление о структуре микробов, населяющих организм человека. Микроорганизмы обнаружены во многих органах и тканях, которые раньше считались стерильными (кровь, легкие и др.).

Для погружения в микробиологические особенности тканей организма необходимо определиться с терминами, которые будут использоваться.

Термин микрофлора считается устаревшим и в настоящее время практически не используется при описании микрооорганизмов, в норме населяющих организм человека.

Микробиота (ранее – микрофлора) – популяции микроорганизмов, которые находятся в организме человека и на поверхности кожи, и в обычных условиях не вызывают заболеваний. К ним относятся различные простейшие, археи, бактерии, вирусы.

Микробиом – это совокупность генетического материала микроорганизмов, которые расположены в одной анатомической области (коже, зеве, кишечнике и др.).

Микробиоту разделяют на три группы:

1. Постоянная (резидентная) – непатогенные микроорганизмы, имеет постоянный состав, выполняют основные функции;

2. Добавочная (сопутствующая) – условно-патогенные микроорганизмы, находятся в равновесии с организмом человека, при неблагоприятных условиях могут вызывать заболевания;

3. Временная (транзиторная) – временно пребывают в организме и активно не делятся, могут попадать, например, при употреблении контаминированных продуктов. Их длительное обнаружение связано с нарушением со стороны иммунной системы или активным попаданием из окружающей среды.

Представители нормальной микробиоты в дыхательных путях выполняют множество важных функций:

1. Колонизационная резистентность – это защита слизистых оболочек от проникновения других микроорганизмов.

2. Синтез антибактериальных веществ.

3. Стимуляция иммунной системы собственными продуктами.

4. Детоксикация.

5. Выработка ферментов.

6. Повышение устойчивости клеток к канцеро- и мутагенам.

Разработка новых методов обнаружения микроорганизмов позволило расширить наше представление о составе микрофлоры и ее роли в развитии заболеваний. К таким

методам относятся полимеразная цепная реакция (ПЦР), матрично-активированная лазерная десорбционно/ионизационная времяпролетная (MALDI-ToF) масс-спектрометрия и секвенирование нуклеиновых кислот.

Суть метода ПЦР заключается в увеличении количества ДНК микроорганизма в исследуемом материале, что позволяет идентифицировать патоген. Для проведения исследования требуются:

– матрица (участок ДНК, с которого будут производиться новые копии);

– два праймера (молекулы ДНК, комплементарные каждой из цепей матрицы, которые ограничивают участок считывания);

– термостабильная ДНК-полимераза;

– молекулы нуклеозидов (АТФ, ТТФ, ГТФ, ЦТФ);

– ионы магния (необходимы для работы ДНК-полимеразы);

– буферный раствор для поддержания pH.

Для проведения реакции требуется специальный прибор – амплификатор. В нем происходит нагрев и охлаждение пробирок с биоматериалом. Один цикл ПЦР проводится 3 стадии: денатурация, отжиг и элонгация. В стадию **денатурации** проводится нагрев пробирок с биоматериалом, что сопровождается разделением комплементарных нитей ДНК. В стадии **отжига** праймеры связываются с матричной ДНК. В стадию **элонгации** осуществляется синтез комплементарной цепи ДНК с участием ДНК-полимеразы, который заканчивается удвоением цепей ДНК. Для идентификации микроорганизма требуется проведение в среднем до 40 циклов.

Несмотря на то, что ПЦР сопровождается синтезом новых молекул ДНК, разработан метод идентификации РНК-вирусов с помощью фермента обратной транскриптазы.

Метод MALDI-TOF масс-спектрометрии основан на анализе отношения масса и заряды частиц. Для проведения исследования проводится посев биоматериала на питательные среды с дальнейшим отбором выросших колоний. Далее колония смешивается со специальной матрицей и наносится на металлическую плашку, которая помещается в масс-спектрометр, где в вакууме под воздействием лазера формируются ионы. Прибор анализирует скорость движения ионов, их массу и заряд, сравнивает полученные данные со встроенной базой и идентифицирует микроорганизм. MALDI-TOF масс-спектрометрия обладает высоким качеством полученных результатов и отличается низкой стоимостью исследования.

Секвенирование представляет собой определение последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах. Разработано несколько методик идентификации ДНК, РНК,

белков, но в микробиологических исследованиях наиболее часто применяется определение 16S рибосомальной РНК. Известно, что рибосомы эукариот и прокариот имеют разный коэффициент седиментации, что позволяет отличить их друг от друга. Ген, кодирующий 16SрРНК, отличается у разных видов бактерий и архей, поэтому является «идеальным маркером». Секвенирование не требует посева микроорганизмов на питательные среды, благодаря чему можно определять микробов, требующих сложных условий культивирования.

Практически каждый локус организма имеет свойственный ему набор микроорганизмов. Их состав зависит от условий окружающей среды (температура, pH, парциальное давление кислорода и т.д.) и функционирования иммунной системы.

Микробиота верхних дыхательных путей новорожденных схожа с материнской микробиотой половых путей (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) и кожи (*Corynebacterium* spp., *Staphylococcus* spp.). У детей, рожденных путем Кесарево сечения, не происходит контакта с половыми путями материями, что вызывает нарушение нормальной микробиоты.

У детей, находящихся на грудном вскармливании, до 1.5 месяцев состав микробиоты остается стабильным. У детей на искусственном вскармливании чаще обнаруживается условно-патогенный золотистый стафилококк.

После 1,5 месяцев на слизистой оболочке начинают доминировать моракселлы, что коррелирует с низкой частотой возникновения инфекций верхних дыхательных путей (за исключением *Moraxella catarrhalis* – условно-патогенного микроорганизма, возбудителя ринита, синуситов и пневмонии). С возрастом у детей увеличивается частота носительства нейссерий (*Neisseria* spp.). Выявление пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильной палочки (*Haemophilus influenza*) ассоциировано с респираторными вирусами и воспалительными заболеваниями бронхиол.

У взрослых по сравнению с детьми увеличивается «микробная масса» в верхних дыхательных путях, но снижается разнообразие микроорганизмов. В полости носа доминируют стафилококки, коринебактерии, анаэробные бифидобактерии. В носоглотке – стрептококки, нейссерии, ротии (*Rothia*spp.) и др.

В пожилом возрасте снижается разнообразие бактерий, микробиота полости носа представлена в основном стафилококками и стрептококками.

На поверхности слизистых оболочек околоносовых пазух наиболее часто обнаруживают стафилококков (*S. aureus* и *S. epidermidis*), коринебактерии *Propionibacteriumacnes*. У больных хроническим риносинуситом чаще выявляют пневмококка, гемофильную палочку, *M. catarrhalis*.

В структуру нормальной микробиоты входят не только бактерии, но и вирусы и грибы. В околоносовых пазухах идентифицированы вирусы герпеса, папилломо- и аденовирусы. Из представителей грибов выявляют роды *Cladosporium*, *Alternaria* и другие.

Микробное разнообразие глотки отличается в зависимости от анатомической области и возраста. Составной нормальной микробиоты глотки представлен в таблице 2.

Таблица 2. Нормальная микробиота глотки в разных возрастных группах

	Дети	Взрослые
Носоглотка	Коринебактерии, пропионобактерии, бифидобактерии, бактериоиды, стафилококки, стрептококкоки, моракселлы	Коринебактерии, пропионобактерии, бифидобактерии, превотеллы, стафилококки, стрептококки, псевдомонады, гемофилы
Ротоглотка	Ротии, коринебактерии, превотеллы, стрептококки, вейлонеллы, гемофилы, моракселлы	Ротии, коринебактерии, превотеллы, стрептококки, вейлонеллы, гемофилы, моракселлы

В гортани доминируют стрептококки, нейссерии, фузобактерии, превотеллы и гемеллы.

Таким образом, особенности анатомического и гистологического строения верхних дыхательных путей, функционирование иммунный системы и состояние нормальной микробиоты защищают организм от микроорганизмов и обуславливают реакции на проникающего патогены.

Список использованной литературы

1. Date Y, Ebisawa M, Fukuda S et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *IntImmunol*. 2017;29(10):471-478. DOI: 10.1093/intimm/dxx064.

2. Kumpitsch C, Koskinen K, Schöpf V, Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol*. 2019;17(1):87. DOI: 10.1186/s12915-019-0703-z

3. Mettelman RC, Allen EK, Thomas PG. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. *Immunity*. 2022;55(5):749-780. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.04.013

4. Pabst R. Mucosal vaccination by the intranasal route. Nose-associated lymphoid tissue (NALT)-Structure, function and species differences. *Vaccine*. 2015;33(36):4406-4413. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.022.

5. Sanschagrin S, Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *J VisExp*. 2014;(90):51709. DOI: 10.3791/51709

6. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant airway microbiome in health and disease impacts later asthma development. *CellHostMicrobe*. 2015;17:704–715. DOI:10.1016/j.chom.2015.03.008.

7. Zhulin I.B. Classic Spotlight: 16SrRNA Redefines Microbiology. *J Bacteriol*. 2016;198(20):2764-2765. DOI: 10.1128/JB.00616-16.

8. Азнабаева Л.Ф. Иммунологические аспекты воспаления верхних дыхательных путей. *Вестник оториноларингологии.* 2012;77(6):23-26.

9. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова Е.Н. и др. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье (часть 1). *Лечащий врач*. 2019; (5): 12-15.

10. Афанасьев Ю.И., Алешин Б.В., Барсуков Н.П. и др. Гистология, эмбриология, цитология: учебник; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 7-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 832 с.

11. Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е. Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии в клинической микробиологии. *Трансляционная медицина*. 2014; (3): 23-28.

12. Билич Г.Л., Крыжановский В.А. Анатомия человека. Атлас. В 3 томах. Том 2. Внутренние органы: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с.

13. Быков В.Л., Юшканцева С.И. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 296 с.

14. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский А.И. Анатомия человека. Том 1: учебник : в 2 т. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 720 с.

15. Гладин Д.П., Королюк А.М., Дробот И.В. и др. Полимеразная цепная реакция в микробиологии. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 6 (3): 36-46.

16. Зайнутдинов С.С., Сиволобова Г.Ф., Локтев В.Б., Кочнева Г.В. Мукозальный иммунитет и вакцины против вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(6): 399-408. DOI: 10.36233/0507-4088-82

17. Иммунология по Ярилину: учебник / под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 808 с.

18. Кунельская Н.Л., Изотова ГН, Лучшева Ю.В., Шадрин Г.Б. Коррекция местного иммунитета в лор-практике. *Медицинский Совет*. 2015;(3):40-44. DOI:10.21518/2079-701X-2015-3-40-44

19. Лопатин А.С., Азизов И.С., Козлов Р.С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Часть I. Российская ринология. 2021;29(1):23-30. https://DOI.org/10.17116/rosrino20212901123

20. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

21. Микробиота. Монография под ред. Е.Л. Никонова и Е.Н. Поповой. Моска, 2019. 256 с. Доступно по ссылке http://gastro-rsmu.ru/wp-content/uploads/2017/06/mikrobiota.pdf

22. Образовательный портал «Клиническая иммунология: практическое пособие для врачей» Источник: https://clinimm.ru

23. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека: учебник. 13-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 896 с.

24. ПрипутневичТ.В., МелкумянА.Р. Масс-спектрометрия — новое слово в клинической микробиологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (12): 842-848. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848.

25. РадцигЕ.Ю., РадцигА.Н., ВаравинаМ.А. Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):140-146. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146

26. Старикова Е.В., ГалееваЮ.С., Ильина Е.Н. Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: барьерная функция. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 876–884. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-876-884.

27. Старикова Е.В., ГалееваЮ.С., Ильина Е.Н. Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: биотопы и изменчивость. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 745–754. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754.

28. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 520 с.

29. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., ЛуссЛ.В., БабахинА.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2017; 61(3): 8-24.

30. ЩубелкоР.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018; 39(1): 81-88. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88.

Бактериальные инфекции ЛОР-органов

Группа острых и хронических инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и уха, к клиническим формам которых относят риниты, синуситы, тонзиллиты, ларингиты, фарингиты, отиты и смешанные формы. Подавляющее большинство острых инфекций ЛОР-органов вызывается вирусами и протекает в легкой форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Однако на фоне снижения общего и местного иммунитета, вирусная этиология может сменятся бактериальной. Реже манифестация начинается сразу с бактериальной инфекции.

В структуру бактериальных возбудителей входят *S. pneumoniae* (40-60%), *Haemophilus influenzae* (25-40%), *Staphylococcus aureus* (4-5%), *Streptococcus pyogenes* (0-5%), *Moraxella catarrhalis* (2-10%), при развитии же тонзиллита (ангины) наиболее распространенным возбудителем среди бактерий является *Streptococcus pyogenes*.

Streptococcus pyogenes

Характеристика возбудителя

Streptococcus pyogenes является представителем β-гемолитических стрептококков группы А, который относится к облигатным патогенам человека. Это грамположительные, факультативно-анаэробные кокки, растущие небольшими цепочками. Неподвижны, не имеют жгутиков, спор не образуют. Многие штаммы способны образовывать капсулу.

Устойчивость к факторам внешней среды

S. pyogenes обладает значительной устойчивостью во внешней среде. В биологических жидкостях могут сохранять жизнеспособность до нескольких месяцев. При температуре 60°С погибают через 15 минут. Фенол, йод, спирт и другие дезинфицирующие средства убивают стрептококки через 15-20 минут. При воздействии солнечного света, при комнатной температуре длительное время сохраняют жизнеспособность.

Тинкториальные свойства

Над поверхностью мембраны клетки находится не связанная с нею клеточная стенка, состоящая, как и у всех бактерий, из пептидогликана (муреина). Над пептидогликановым слоем располагается полисахаридный (С-субстанция), который выходит на поверхность в виде коротких выростов. Наружный слой представлен множеством белковых компонентов, к которым относится, в том числе, М-протеин – один из главных факторов вирулентности *S. pyogenes*. Все слои клеточной стенки пронизаны тейхоевыми и липотейхоевыми кислотами, которые выступают на поверхность в виде выростов и участвуют в образовании многочисленных фимбрий.

Антигенная структура

S. pyogenes имеет множество антигенных детерминант. Полисахаридный слой клеточной стенки, представленный С-субстанцией, определяет групповую принадлежность пиогенного стрептококка к серогруппе А (β-гемолитический стрептококк группы А – БГСА). Типоспецифическим антигеном является М-протеин, благодаря которому выделяют более 100 серотипов. Кроме того, *S. pyogenes* имеет множество перекрестно реагирующих антигенов, что обуславливает образование антител к схожим с ними по строению тканям организма человека, что клинически проявляется в виде ревматизма, гломерулонефрита и других иммунопатологических состояний. К таким антигенам относят С-субстанцию, белки клеточной стенки, гиалуроновую кислоту капсулы и др.

Биохимические свойства

S. pyogenes хорошо метаболизирует сахара до молочной кислоты: глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннита, салицин, трегалозу. Газов не образуют. Не ферментируют инулин (полимер фруктозы), крахмал, гиппурат. Каталазо- и оксидазоотрицательны.

Культуральные свойства

S. pyogenes требователен к составу питательных сред и условиям культивирования. Оптимальная температура для роста 36°С (±1°С). Интенсивнее растут в условиях повышенного содержания CO_2 (4-10%). Для посевов используют агар Мюллера-Хинтона с добавлением 5% бараньей дефибринированной крови. На среде обладают β-гемолитической активностью, проявляющийся полным лизисом эритроцитов и образованием прозрачной зоной вокруг колонии.

Выделяют три основных типа колоний:

- мукоидные – крупные, слизистые колонии, диаметромдо 2,0 мм, характерны для вирулентных, капсулообразующих штаммов;
- матовые – плоские, сухие, с шероховатой поверхностью, характерны для вирулентных, не образующих капсулу, штаммов;
- глянцевые – мелкие, прозрачные колонии, диаметром до 0,3 мм, характерны для авирулентных штаммов.

Факторы патогенности

S. pyogenes имеет многочисленные адгезины – молекулы для прикрепления клеток стрептококка к тканям человека и их последующей колонизации. К ним относят М-протеин, F-протеин, липотейхоевые кислоты, покрывающие поверхность фимбрий, компоненты капсулы и другие элементы.

Пиогенный стрептококк обладает выраженной антифагоцитарной активностью за счет М-протеина, белков капсулы. В защите от фагоцитоза также участвует Fc-рецептор стрептококков, связывающий одноименный фрагмент иммуноглобулинов G, нарушая работу системы комплемента и антителоопосредованного фагоцитоза.

Капсула стрептококков, состоящая из гиалуроновой кислоты, кроме участия в адгезии и защите от фагоцитоза, экранирует поверхность клетки стрептококка от системы комплемента и противомикробных иммуноглобулинов. Размер капсулы некоторых штаммов может превышать в 10 раз собственный диаметр клетки.

При гибели клеток *S. pyogenes*, пептидогликан клеточной стенки активирует эндотоксиноподобные пирогенные реакции, усиливая воспалительные ответ и общую интоксикацию организма человека.

Имеется ряд экзотоксинов, главные из которых стрептококковые пирогенные экзотоксины (SPEs), серологически разделяющиеся на Spe A, B, C и D токсины. Эти экзотоксины являются суперантигенами, вызывают выраженную пирогенную реакцию, обладают цитотоксичностью, особенно к эритроцитам, подавляют функцию макрофагов, ответственны за кожные проявления стрептококковой инфекции и синдром токсического шока.

Стрептолизины O и S являются мембраноповреждающими экзотоксиными. Стрептолизин O обладает антигенными свойствами, цитолитической активностью к эритроцитам, лейкоцитам, кардиотоксичен. Гемолитические свойства проявляет только в отсутствии кислорода.

Стрептолизин S не обладает иммуногенными свойствами, гемолиз вызывает в присутствии кислорода. Лизирует клетки миокарда, тромбоциты, лимфоциты, нейтрофилы.

S. pyogenes также имеет ряд ферментов агрессии:

- стрептолизин (фибринолизин) – инвазивный фактор, способствует внедрению стрептококка в ткани;
- дезоксирибонуклеаза (стрептодорназа) – разрушает фрагменты ДНК, также способствуя тканевой инвазии;
- C5a пептидаза – инактивирует одноименный компонент системы комплемента, нарушая процесс хемотаксиса и миграции лейкоцитов в очаг воспаления;
- Гиалуронидаза – фактор инвазии и распространения стрептококков, разрушает гиалуроновую кислоту соединительной ткани.

Эпидемиология

Естественным резервуаром *S. pyogenes* являются кожа и слизистые оболочки. Источником инфекции может быть больной человек или бактерионоситель. Передача инфекции происходит преимущественно аэрозольным и фекально-оральным механизмами. Пути: воздушно-капельный, контактно-бытовой. В организованных коллективах возможны вспышки заболеваемости, особенно при их смене (начало учебного года, прибытие призывников). Наиболее восприимчивы к стрептококковым инфекциям дети младше 10 лет, в осенне-весенний период.

К инфекциям, вызываемым *S. pyogenes*, относят тонзиллит, отиты, скарлатину, рожа, импетиго, пиодермия, раневые инфекции, сепсис, инфекционный эндокардит, инфекционно-токсический шок, менингит, а также целый ряд иммунопатологических осложнений, включающие ревматизм и острый постстрептококковый гломерулонефрит.

Стрептококковый тонзиллит (ангина)

Патогенез

Ангина развивается после попадания стрептококков на слизистые оболочки ротоглотки. С помощью адгезинов и ферментов агрессии бактерии прикрепляются к эпителию и внедряются в ткани. В процессе колонизации и размножения бактерии выделяют экзотоксины, подавляют фагоцитарную активность, с током лимфы могут проникнуть в лимфоузлы и вызвать регионарный лимфаденит. При недостаточной барьерной функции ангина может осложняться паратонзиллярным абсцессом.

Клиническая картина

Инкубационный период тонзиллита – 1-2 суток. Начало острое. Может манифестировать с синдрома общей интоксикации (головная боль, слабость, недомогание, ломота в теле), лихорадки (до 40°С), к которой затем присоединяется боль в горле, усиливающаяся при глотании. Реже (чаще у взрослых) начало, наоборот, сопряжено с острой болью в горле, переходящей в интоксикацию и подъем температуры. При осмотре на вторые сутки слизистая задней стенки глотки гиперемирована, покрыта густой слизью (катаральный тонзиллит), лимфоузлы при пальпации увеличены. На следующие сутки поверхности небных миндалин покрыта фолликулами кремового цвета, 2-3 мм в диаметре, развивается фолликулярный тонзиллит. Через день целостность фолликулов нарушается, содержимое выходит наружу (лакунарная ангина). Реже у больных развивается более деструктивная форма, с преобладанием некроза лимфоидной ткани (некротический тонзиллит), после отторжения которой визуализируется глубокий дефект ткани миндалин. Нередко, кроме тканей миндалин, фолликулы появляются и на задней стенке глотки, тогда такой процесс именуется тонзиллофарингитом. В таком случае, клинически болезнь сопровождается частыми приступами кашля, за счет раздражения рецепторов респираторного тракта. На 3-6 день лихорадка и симптомы интоксикации спадают, боль в горле уменьшается, начинается период реконвалесценции. В большинстве случаев наступает полное выздоровление. При сниженном иммунитете, нерациональной антибиотикотерапии и повышенной вирулентности возбудителя, инфекция может переходить в хроническую, с периодами обострений и ремиссий.

Осложнения

К ранним осложнениям стрептококковой ангины относят: паратонзиллярный абсцесс, хронический тонзиллит, острый средний отит, менингит, инфекционный эндокардит, сепсис, инфекционно-токсический шок.

Нередко возникают острые отиты, при попадании инфекции в полость среднего уха через евстахиеву трубу. Особенности отитов, вызываемые БГСА, это более старший возраст пациентов, невыраженная лихорадка, отсутствие явных катаральных явлений, высокая местная агрессивность возбудителя, что проявляется большей перфорацией барабанной перепонки и частыми осложнениями в виде мастоидитов.

К поздним осложнениям относят острую ревматическую лихорадку и ревматизм.

Диагностика

Большинство случаев ангин диагностируются врачами клинически, без идентификации возбудителя. Однако, возникновение поздних осложнения делает необходимым идентификацию вида возбудителя в каждом случае острого бактериального тонзиллита с целью профилактики ревматизма и острой ревматической лихорадки.

В общем анализе крови могут быть неспецифические маркеры воспаления (нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ).

Микробиологическая диагностика в виде посева с определением чувствительности к антибиотикам мазков из рото- и носоглотки играет ключевую роль.

Существуют экспресс-тесты на БГСА инфекцию, в виде ИХА тест-полосок, широко используемая в практике ЛОР-врачей.

Серологическая диагностика, в виде исследования титра антистрептолизина-О, антител против М-протеина, ДНК-азы и других маркеров стрептококковой инфекции используются в диагностике поздних осложнений.

Имеет место ПЦР-диагностика для выявления ДНК *S. pyogenes* в смывах с рото- и носоглотки.

Лечение

Этиотропная терапия в виде назначения системных антибактериальных препаратов вначале подбирается эмпирически. Препараты первого выбора: β-лактамы, оральные пенициллины (амоксициллин), цефалоспорины. При ее неэффективности или непереносимости β-лактамов, препарат заменяют в соответствии с результатами антибиотикограммы, чаще на макролиды (азитромицин, кларитромицин). Системную терапию сочетают с применением местных антисептических растворов. Рекомендуемая длительность антибиотикотерапии — 10 дней.

Местно и системно используют симптоматическую терапию в виде спреев с анестетиками, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, парацетамол).

Скарлатина

Патогенез

Патогенез скарлатины связан с отсутствием у человека антитоксического иммунитета против пирогенных токсинов типов А, В и С (ранее: эритрогенных токсинов Дика), что обуславливает преимущественно детскую заболеваемость (до 90% пациентов).

В большинстве случаев входными воротами является слизистая зева и носоглотки, в редких случаях возможно заражение через поврежденные кожные покровы (экстрабуккальная скарлатина). В месте внедрения формируется очаг воспаления, а затем и некроза. Вследствие токсинемии происходит генерализованное расширение мелких сосудов и возникновение характерной сыпи. Поступление в кровоток большого количества эритрогенных токсинов может привести к развитию инфекционно-токсического шока. Попадание возбудителя в кровоток приводит к формированию вторичных очагов инфекции. После выработки антитоксических антител спадают симптомы интоксикации и лихорадки, исчезает сыпь. Одновременно с этим возникают периваскулярная инфильтрации и отёка дермы, что связано с фиксацией вокруг сосудов иммунных-комплексов и развитием инфекционно-аллергического воспаления. Эпидермис, пропитываясь экссудатам, начинает ороговевать, что приводит к крупнопластинчатому шелушению.

Клиника

Инкубационный период 1-10 суток. Начало острое. Типичная картина для скарлатины: лихорадка (до 38,5°С), интоксикация, ангина и сыпь.

Тонзиллит характеризуется выраженной гиперемией («пылающий зев»), возможно развитие фолликулярной или лакунарной ангины (появление слизисто-гнойного, фибринозного или некротического налета). Одновременно развивается лимфаденопатия. Язык вначале обложен налетам, а к 5 суткам приобретает ярко-розовую окраску («малиновый язык») с гиперплазией сосочков. Симптомы ангины полностью проходят спустя 7-10 суток.

Синдром экзантемы возникает на фоне гиперемии кожных покровов, на 1-2 сутки болезни. Характеризуется мелкоточечными высыпаниями. Характерная локализация: вначале на коже лица (за исключением носогубного треугольника), шеи, затем в паху, по бокам туловища, на внутренней поверхности бедер. В местах естественных складок и сгибов сыпь появляется в виде темно-красных полос, имеет сливной характер. При

надавливании сыпь временно исчезает. Сыпь держится от 3 до 7 дней, после чего бледнеет и исчезает без следа. Затем наступает этап шелушения, когда кожа отслаивается чешуйками и пластинами, в основном на руках и ногах.

К другим формам скарлатины относят токсико-септическую, с бурным началом, быстрым развитием ИТШ и быстрым развитием осложнений. К атипичным относят экстрабуккальную (экстрафарингеальную) и стертые формы скарлатины.

Осложнения

К ранним осложнениям относят гнойный и некротический лимфаденит, гнойный отит, синусит. К поздним осложнениям относят острую ревматическую лихорадку и ревматизм.

Диагностика

Благодаря специфической картине заболевания, скарлатина в большинстве случаев диагностируются клинически, без идентификации возбудителя.

Лабораторно, в общем анализе крови могут быть нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ.

Микробиологическая диагностика включает посев из носо- и ротоглотки и определение антибиотикограммы.

Для экспресс-диагностики могут быть использованы ИХА тест-полоски (стрептотест).

Для ретроспективной диагностики перенесенных БГСА-инфекций может быть использован серологический метод, в виде исследования титра антистрептолизина-О, антител против М-протеина, ДНК-азы и других маркеров.

Реже используется ПЦР-диагностика для выявления генетического материала *S. pyogenes* в смывах с рото- и носоглотки.

Лечение

Этиотропная терапия подбирается эмпирически. Препараты первого выбора: β-лактамы, оральные пенициллины (амоксициллин), цефалоспорины. Альтернативные препараты: макролиды (азитромицин, кларитромицин). Системную терапию сочетают с применением местных антисептических растворов. Рекомендуемая длительность антибиотикотерапии — 10 дней.

Место и системно используют симптоматическую терапию в виде спреев с анестетиками, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, парацетамол).

Профилактика

Профилактика БГСА-инфекций включает уменьшение численности коллектива, общие санитарные мероприятия, а также обследование с целью выявления носителей и контактных лиц. Лицам, контактировавшим с больными, проводят экстренную профилактику антибиотиками.

Список использованной литературы

1. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., and Петрова Е.И. "Бактериальные инфекции ЛОР-органов: деликатная терапия" Медицинский совет, no. 8, 2017, pp. 58-63.

2. Бурова Л.А., and Тотолян А.А. "Основные факторы патогенности streptococcus pyogenes" Инфекция и иммунитет, vol. 12, no. 1, 2022, pp. 33-50.

3. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред.: А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. — Москва: БИНОМ, 2010. — 1151 с.

4. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.

5. Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Acute otitis media caused by Streptococcus pyogenes in children. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):35-41. doi:10.1086/430605

Вопросы для самоконтроля:

1. Опишите морфологические, культуральные свойства и антигенную структуру *Streptococcus pyogenes.*
2. Что такое гемолитическая активность стрептококка и как она проявляется?
3. Какими патогенетическими факторами обладает *Streptococcus pyogenes* и какова их роль в патогенезе инфекции?
4. Какова эпидемиология стрептококковой инфекции? Кто является источником инфекции?
5. Какие заболевания вызывает *Streptococcus pyogenes*?
6. Почему скарлатина является инфекцией детского возраста?
7. Охарактеризуйте специфические симптомы клиники скарлатины.
6. Какие методы используются для диагностики стрептококковых инфекций?

7. Почему иммунитет после перенесённой стрептококковой инфекции не стоек?

8. Какие препараты применяются для этиотропной терапии стрептококковых инфекций?

9. Объясните причины развития возможных осложнений стрептококковой инфекции в виде поражения сердца, суставов, почек.

Тестовые задания

1. Основной клинически значимый возбудитель бактериального тонзиллита:

А) *Staphylococcus aureus*

Б) *Streptococcus pneumoniae*

В) *Haemophilus influenzae*

Г) *Streptococcus pyogenes*

2. Стрептококки чаще культивируют на среде:

А) мясопептонном агаре

Б) кровяном агаре

В) желточно-солевом агаре

Г) среде Эндо

3.

Деление стрептококков на серогруппы осуществляют на основании специфичности:

А) белка M, T и R

Б) белка А

В) капсульного антигена

Г) полисахарида клеточной стенки

4. По механизму действия О и S стрептолизины являются:

А) функциональными блокаторами

Б) мембранотоксинами

В) активаторами путей метаболизма вторичных мессенджеров

Г) не относятся ни к одной из групп

5. Основную роль в патогенезе скарлатины играет следующий токсин стрептококков:

А) стрептолизин О

Б) эксфолиативный токсин

В) эритрогенный токсин

Г) энтеротоксин

6. Основной метод диагностики гнойной стрептококковой инфекции:

А) бактериологический

Б) серологический

В) аллергический

Г) микроскопический

7. Какие группы антибактериальных препаратов применяют для проведения этиотропной терапии острого тонзиллита?

А) аминогликозиды

Б) цефалоспорины

В) пенициллины

Г) тетрациклины

Д) макролиды

8. Каков механизм передачи стрептококковой инфекции при тонзиллите?

А) алиментарный

Б) аэрозольный

В) контактный

Г) фекально-оральный

9. Характерная локализация сыпи при скарлатине:

А) лицо

Б) носогубный треугольник

В) боковые поверхности туловища

Г) естественные складки

Д) сгибательная поверхность конечностей

Е) разгибательная поверхность конечностей

Задачи

1. Во время утреннего приема детей в группу детского сада воспитатель выявила у Насти М., 4 лет, сыпь на лице и шее. Со слов матери ребенка, у старшего брата в течение 4 дней «болело горло». К врачу по этому поводу она не обращалась, лечение проводила сама (полоскание горла раствором фурацилина, теплое молоко). Наличие сыпи мама объяснила тем, что девочка вчера съела много шоколадных конфет. Во время осмотра врачом у ребенка на умеренно гиперемированном фоне яркая мелкоточечная сыпь (до 2 мм в диаметре), которая располагается на сгибательных поверхностях конечностей, боковых поверхностях туловища. Наблюдается сгущение сыпи в естественных складках кожи (шея, в подмышечных и паховых областях, подколенных ямках). Отмечается бледность носогубного треугольника на фоне гиперемии щек и яркости губ. В зеве – яркая отграниченная гиперемия мягкого неба. Небные миндалины резко гиперемированы, увеличены, налетов нет.

О каком заболевании можно думать? Поясните свой ответ. Кто явился источником инфекции для девочки и каков мог быть путь передачи инфекции? Объясните причины появления сыпи. Можно ли было предотвратить развитие этого заболевания у девочки? Необходима ли идентификация возбудителя? Какова тактика лечения?

2. Бригадой скорой помощи в приемное отделение больницы был доставлен ребенок с жалобами на боль в горле, повышение температуры тела до 38,7°С, сыпь на коже лица, кроме носогубного треугольника, шее, в паху, по бокам туловища, на внутренней поверхности бедер. Со слов родителей, ребенок болен в течение 7 дней. При осмотре слизистых оболочек выявлен «пылающий зев», язык малинового цвета. Сыпь темно-красного цвета, при надавливании исчезает. В местах естественных складок и сгибов сыпь в виде темно-красных полос, имеет сливной характер. Врачом был поставлен диагноз лакунарная ангина, скарлатина. При окраске по Граму мазка с миндалин выявлены фиолетовые кокки, расположенные в виде цепочек.

Назовите вероятного возбудителя заболевания. Укажите его морфологические, тинкторильные, биохимические и антигенные свойства и факторы патогенности. В чем причина возникновения сыпи? Опишите механизм ее возникновения. Какие осложнения могут быть вызваны представленным возбудителем? Опишите методы диагностики ангины и скарлатины. Назовите методы лечения и профилактики стрептококковых инфекций.

Streptococcus pneumoniae

Характеристика возбудителя

Streptococcus pneumoniae, вместе со стрептококками группы «viridans», составляет группу α-гемолитических (зеленящих) стрептококков. Это грамположительные, факультативно-анаэробные кокки, растущие небольшими цепочками, при микроскопии мазков часто расположены попарно. Неподвижны, не имеют жгутиков, спор не образуют. Многие штаммы способны образовывать капсулу. При парном расположении *Streptococcus pneumoniae* видны заостренные концы, за что этот вид получил название «ланцетовидный диплококк».

Устойчивость к факторам внешней среды

Пневмококк малоустойчив во внешней среде. В мокроте сохраняется до 10 дней. При кипячении погибает мгновенно. Быстро лизируется под действием обычных дезинфектантов. Особенностью является чувствительность к желчи и оптохину, используемые при идентификации возбудителя. Имеет природную (естественную) устойчивость к полимиксину, гентамицину и другим аминогликозидам.

Тинкториальные свойства

Над поверхностью мембраны клетки находится не связанная с нею клеточная стенка, состоящая, как и у всех бактерий, из пептидогликана (муреина). В пептидогликан встроены углеводы, тейхоевая кислота, липотейхоевая кислота, липопротеины, холин-связанные белки. На поверхность выступают пили, играющие роль в адгезии и формировании биопленок. Большинство штаммов вырабатывают капсулу, покрывающую всю поверхность клеточной стенки.

Антигенная структура

Тейхоевые кислоты клеточной стенки имеют в своем составе С-полисахарид, который является видоспецифическим антигеном. Аналогичные М-протеину пиогенного стрептококка белки PspC и PspA (Pneumococcal surface protein A и B) также обладают свойствами видоспецифических антигенов. На основании капсульных типоспецифических К-антигенов пневмококк подразделен на 91 серотип. Циркулирующие серотипы *S. pneumoniae* склонны к изменчивости за счет высокоактивного обмена генетическими детерминантами, в том числе несущими информацию о резистентности к антибиотикам и вирулентности.

Биохимические свойства

Биохимическая активность пневмококка имеет много общего с активностью других видов α-гемолитических стрептококков: он способен расщеплять глюкозу, лактозу, мальтозу и сахарозу, но не ферментирует маннит, салицин и сорбит.

Культуральные свойства

Не растет на стандартных питательных средах, требует добавления крови или сыворотки животных, в которых есть необходимые пневмококку витамины, холин и каталазы. Стандартная среда для посева – агар Мюллера-Хинтона с добавлением 5% бараньей дефибринированной крови. Температурный оптимум 37°С. В отличие от других представителей зеленящих стрептококков не обладает способностью к росту при температуре 45°С. Заметно ускоряется рост пневмококка в микроаэрофильной атмосфере (CO_2 4-10%).

Колонии вырастают мелкие (до 0,5 мм), сероватого оттенка. В результате аутолиза колонии пневмококка через 24-48 часов инкубации приобретают сферическую форму с уплощённым центром. В микроаэрофильных условиях аутолиз значительно откладывается во времени. На средах, содержащих кровь, обладают α-гемолизом - частичное разрушение эритроцитов с переходом гемоглобина в метгемоглобин. За счет этого колонии пневмококка окружены зоной позеленения. В анаэробных условиях, за счет активации пневмолизина, способны полностью разрушать эритроциты (β-гемолиз).

Не растут на средах, содержащие оптохин и желчь. Данная культуральная особенность используется для дифференциальной диагностики с другими «зеленящими» стрептококками.

Факторы патогенности

Адгезивными свойствами обладают тейхоевые и липотейхоевые кислоты, а также связанные с ними PspA и PspC. Вместе они обладают тропностью к эпителию носоглотки, бронхов, легких, а также мозговым оболочкам.

Кроме того, PspA и PspC способны подавлять С3 компонент системы комплемента, способствуя ускользанию от иммунного ответа, в том числе фагоцитоза.

Также мощной антифагоцитарной активностью обладает капсула, экранируя не только собственные антигены для запуска иммунного ответа, но и белки адгезии, за счет чего продуцирующие капсулу штаммы мало адгезивны.

У пневмококка есть и другие факторы патогенности:

- Лизоцим - подавляет рост нормальной флоры, способствует колонизации.
- IgA-протеаза - снижает местный иммунный ответ в месте адгезии и инвазии.

- Нейраминидаза - расщепляет муцин и гликановые субстраты различных тканей человека, способствует колонизации и инвазии.
- Гиалуронидаза - мощный инвазивный фактор, разрушает гиалуроновую кислоту соединительной ткани.
- Пневмолизин (β-гемолизин) – выделается в анаэробных условиях, а также высвобождается при аутолизе или антибиотикотерапии. Ответственен за β-гемолиз. Взывает разрыв мембраны эритроцитов, моноцитов, нейтрофилов, эпителия (в т.ч. эндотелия). Подавляет фагоцитоз. Подавляет движение ресничек реснитчатого эпителия (цилиостаз).

Эпидемиология

Источником являются больные и бактерионосители. Механизм передачи: аэрозольный, не исключен контактный. Пути передачи: воздушно-капельный, прямой и непрямой. Болеют преимущественно дети, лица старше 60 лет, иммунокомпрометированные и страдающие хроническими заболеваниями пациенты. Наиболее частые формы пневмококковой инфекции: пневмония (до 70% всех внебольничных пневмоний), гнойный средний отит (до 25% всех отитов), синусит (до 60% случаев), бактерионосительство (до 50% детского и до 25% взрослого населения), менингит и сепсис.

Синусит и средний отит

Патогенез

При попадании в верхние дыхательные пути пневмококк начинает процесс колонизации. При помощи лизоцима, IgA-протеазы и нейраминидазы пневмококк ингибирует местный иммунитет в виде нормальной микрофлоры, слизи и поверхностных иммуноглобулинов, и затем адгезируется на поверхности эпителия. Размножаясь пневмококк колонизирует поверхность слизистой оболочки. Ключевыми факторами патогенности пневмококка в продвижении к пазухам носа и полости среднего уха являются капсула, гиалуронидаза и пневмолизин.

Наиболее часто при пневмококковом синусите поражаются лобные (фронтит) и верхнечелюстные (гайморит) пазухи. В результате воздействия факторов патогенности микроорганизмов отёчная слизистая оболочка блокирует естественные соустья околоносовых пазух, что нарушает механизм самоочищения, газообмен, развивается гипоксия и ацидоз тканей. Антифагоцитарная активность, подавление мукоцилиарного клиренса, капсуло- и биопленкообразование способствуют персистированию пневмококка и перехода синусита в хроническую форму.

Воспаление слизистой оболочки слуховой трубы и барабанной полости приводят к их отеку и инфильтрации. Экссудация в полость уха на фоне отечной евстахиевой трубы приводит к выбуханию, а затем и расплавлению барабанной перепонки. Экссудат сначала имеет серозный, а затем и гнойный характер. Факторы, способствующие переходу острого отита в хроническую форму, включают в себя неадекватное применение антибактериальных препаратов, частые рецидивы острого отита, отсутствие контроля за восстановлением слуховой функции и аэрацией полостей среднего уха после перенесённого острого отита, нарушение механизмов местного иммунитета, а также анатомические особенности строения барабанной полости.

Клиническая картина

Начало острое с проявлениями лихорадки (до 39°С), синдрома интоксикации и местных симптомов воспаления в месте первичной колонизации. Могут быть незначительные катаральные явления. Затем начинают преобладать симптомы, характерные для поражения конкретной структуры.

Для фронтита характерны головная боль в области лба, усиливающаяся при нажатии на надбровные дуги. Для гайморита боль локализуется в области щёк под глазами, в глазничной области, также усиливается при надавливании. При наклоне головы болевые ощущения усиливаются. Ринорея сочетается с заложенностью носа. Гнусавость голоса, вызванная нарушением резонаторной функции. Характер выделений может быть как серозным, так и гнойным (при тяжелых формах), зеленоватого оттенка с неприятным запахом. Симптомы могу быть одно- или двусторонними, в зависимости от поражения одной или обеих пазух. Пневмококковый синусит обычно протекает в виде тяжелой и среднетяжелой формы, чаще приводит к развитию осложнений и не склонен к самопроизвольному разрешению. Симптомы лихорадки и интоксикации на фоне приема антибиотиков обычно спадают на 3-7 сутки. При неосложненном течении симптомы синусита полностью исчезают менее чем через 4 недели. Наличие клинических проявлений более 12 недель указывает на хронизацию процесса с периодами обострения и ремиссий.

Для острого среднего отита характерна стадийность. На доперфоративной стадии симптомы заложенности и сильной, резкой, пульсирующей и мучительной боли в ухе. Боль усиливается во время жевания, движений челюстью, наклона головы в сторону поражённого уха, отдаёт в шею, затылок, зубы. Часто возникает симптом гиперакузии (повышение чувствительности к слуховым раздражителям). При тяжелом течении отит переходит в перфоративную стадию. Барабанная перепонка расплавляется, гной выходит в наружный слуховой проход. При этом самочувствие улучшается, снижается температура, стихают боли. В репаративную стадию активность воспалительного процесса снижается,

перфоративное отверстие в барабанной перепонке самопроизвольно закрывается. При неосложненном течении, на 2-3 неделе от начала заболевание наступает полное выздоравление.

Осложнения

Острый синусит чаще всего приводит к хронизации процесса. Также инфекция из пазух носа может распространиться в глазницу и привести к отёку или нагноению клетчатки, окружающей глазное яблоко: отек век, нагноение надкостницы и костей глазницы.

Острый средний отит может привести к мастоидиту, лабиринтиту и глухоте. Пневмококковый отит является самой частой причиной снижения слуха у детей. Нередко при неадекватном течении и резистентности возбудителя заболевание переходит в хроническую форму.

При проникновении пневмококка в кровь могут возникать менингиты, пневмонии, арахноидиты, абсцессы головного мозга, эндокардиты и сепсис.

Диагностика

Постановка диагноза, как правило, основывается на клинических данных, без идентификации возбудителя, но выделение чистой культуры и определение антибиотикочувствительности существенно повышает эффективность этиотропной терапии.

Лабораторно, в общем анализе крови могут быть нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ.

При отите используют посев содержимого среднего уха, полученного транстимпанально при наличии перфорации барабанной перепонки или при парацентезе или тимпанопункции. При синусите для посева могут быть использованы отделяемое носовых пазух, мазок из полости носа, аспират, полученный при пункции пазухи.

Из дополнительных методов обследования могут быть использованы рентгенография, КТи МРТ пазух носа при синуситах, отоскопию, аудиометрию, тимпанометрию, КТ и МРТ при отитах.

При микроскопия окрашенных по Граму мазков видны ланцетовидные диплококки.

Лечение

Этиотропную терапию желательно назначать и корректировать в соответствии с результатами антибиотикограммы. При легких и среднетяжелых формах назначают препараты пенициллинового ряда. В России циркулируют, в основном, чувствительные штаммы пневмококка (90-95% — к пенициллину и 99-100% — к амоксициллину).

Альтернативные препараты: макролиды (азитромицин, кларитромицин). Рекомендуемая длительность антибиотикотерапии — 10 дней.

При отитах системную терапию сочетают с назначением ушных капель с местным противовоспалительным и обезболивающим действием. При перфорации больное ухо ежедневно промывают тёплым стерильным физиологическим раствором. При трудноотделяемом секрете назначают муколитики. В репаративной стадии лечение направлено на предотвращение образования спаек и восстановление функций слуховой трубы. При неэффективности консервативной терапии пациентам показано хирургическое лечение.

При синуситах также используют промывание полости носа изотоническими растворами, местные сосудосуживающие, муколитики. Рекомендовано проведение пункционного дренирования полости пазух при наличии показаний.

Для снижения симптомов интоксикации и лихорадки назначают системные нестероидные противовоспалительные препараты.

Профилактика

Для специфической профилактики пневмококковой инфекции используют полисахаридную пневмококковую вакцину Пневмо 23 (для взрослых) и пневмококковую конъюгированную вакцину Превенар 13 (для детей), содержащие 23 и 13 капсульных антигена *S. pneumoniae* соответственно. Иммунизация вакциной Пневмо 23 проводится среди групп риска через 5-10 летний интервал.

Неспецифическая профилактика заключается в выявлении и лечении лиц, больных пневмококковой пневмонией, и носителей возбудителя. Неспецифическая профилактика направлена также на укрепление организма и предупреждение заражения.

Список использованной литературы

1. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Друй А.Е., и др. Распространенность серотипов *Streptococcus pneumoniae* при инфекциях ЛОР-органов и носоглоточном бактерионосительстве у детей. Вестник оториноларингологии. 2013;78(5):54-58.

2. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред.: А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. — Москва: БИНОМ, 2010. — 1151 с.

3. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.

4. Brook I. Microbiology of sinusitis. Proc Am Thorac Soc. 2011;8(1):90-100. doi:10.1513/pats.201006-038RN

5. Кочетков Петр Александрович, and Лопатин Андрей Станиславови. "Острый и хронический синусит: этиопатогенез и принципы лечения" Практическая пульмонология, no. 1, 2005, pp. 10.

6. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. Indian J Pediatr. 2001;68(12):1135-1138. doi:10.1007/BF02722930

Вопросы для самоконтроля

1. Почему *Streptococcus pneumoniae* называют ланцетовидным диплококком?
2. Какими видоспецифическими антигенами обладает *Streptococcus pneumoniae*?
3. Почему колонии *Streptococcus pneumoniae* на кровяном агаре окружены зоной позеленения?
4. Какая культуральная особенность *Streptococcus pneumoniae* используется для дифференциальной диагностики с другими «зеленящими» стрептококками?
5. Какие факторы патогенности имеет *Streptococcus pneumoniae* и какой их них обладает мощной антифагоцитарной активностью?
6. Какую патологию вызывает *Streptococcus pneumoniae*?
7. Какой исследуемый материал может быть использован для посева при синусите при необходимости проведения микробиологического исследования?
8. Можно ли использовать аминогликозиды в качестве альтернативной антибиотикотерапии в лечении пневмококковой инфекции? Объясните ответ.
9. Возможна ли специфическая профилактика пневмококковой инфекции?

Тестовые задания

1. Выберите варианты ответов, подходящих для описания *S. pneumoniae*

А) грамположительные

Б) грамотрицательные

В) неподвижны

Г) не требовательны к питательным средам

Д) не образуют спор

Е) располагаются цепочками или в виде диплококков ланцетовидной формы

2. Ключевыми факторами патогенности пневмококка в продвижении к пазухам носа и полости среднего уха при развитии синусита и отита являются

А) гиалуронидаза

Б) гемолизин

В) нейраминидаза

Г) капсула

Д) IgA - протеаза

3. Каков путь передачи инфекции, вызванной *S. pneumoniae*?

А) пищевой

Б) водный

В) воздушно-капельный

Г) вертикальный

Д) воздушно-пылевой

4. Наиболее частые формы пневмококковой инфекции:

А) пневмония

Б) гнойный средний отит

В) синусит (до 60% случаев)

Г) менингит

Д) раневая инфекция

Е) кишечная инфекция

5. На какую среду предпочтительнее осуществить посев исследуемого материала при подозрении на стрептококковую инфекцию?

А) среду Левенштейна-Йенсена

Б) среду Китта-Тароцци

В) среду Борде-Жангу

Г) среду Клауберга

Д) кровяной агар

Е) среду Плоскирева

6. При синусите для посева могут быть использованы

А) отделяемое носовых пазух

Б) мазок из полости носа

В) кровь

Г) мокрота

Д) аспират, полученный при пункции пазухи

7. Для специфической профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, используют:

А) вакцину Приорикс;

Б) вакцину Пневмо 23

В) вакцину Превенар 13

Г) вакцину Инфанрикс гекса

Задача

1. В бактериологическую лабораторию поступил биоматериал (отделяемое из гайморовых пазух) от ребенка 3 лет, больного острым синуситом. При изучении окрашенных мазков из исследуемого материала обнаружены грамположительные диплококки.

Назовите вероятного возбудителя заболевания. Укажите его морфологические, тинкторильные, биохимические и антигенные свойства и факторы патогенности. Перечислите возможные осложнения синусита. Опишите микробиологический метод диагностики синусита. Какие методы лечения и способы профилактики возможно применить в отношении данного возбудителя.

Haemophilus influenzae

Характеристика возбудителя

Гемофильна палочка, или палочка Пфейффера – вид грамотрицательных, факультативно-анаэробных, неподвижных палочковидных бактерий, семейства Pasteurellaceae. Располагаются одиночно, попарно и скоплениями. Образуют капсулу. Жгутиков не имеют.

Устойчивость к факторам внешней среды

Гемофильные палочки отличаются низкой жизнеспособностью в окружающей среде. Они быстро разрушаются под воздействием солнечного света и при потере влаги. Дезинфицирующие растворы в стандартных концентрациях способны мгновенно ее убить. Природная резистентность гемофильной палочки к антибиотикам проявляется в её невосприимчивости к большинству макролидов.

Тинкториальные свойства

Как у всех грамотрицательных бактерий, клеточная стенка состоит из внутреннего слоя пептидогликана (муреина) и наружной мембраны, состоящей из фосфолипидов и липополисахарида (эндотоксина). Вокруг внешней мембраны расположена полисахаридная капсула.

Антигенная структура

Основные антигены представлены соматическим О-антигеном (эндотоксин, ЛПС) и капсульным К-антигеном. Существует разделение всех гемофильных палочек на капсульные и бескапсульные штаммы. Капсулопродуцирующие штаммы подразделяют на 6 серотипов (a, b, c, d, e, f). Бескапсульные относят к «нетипируемым» штаммам *H. influenzae*. Большинство инвазивных инфекций связаны с штаммами серотипа b (Hib), в то время как бескапсульные ответственны за неинвазивные формы и сепсис.

Биохимические свойства

Гемофильная палочка способна разлагать глюкозу и обладает каталазной и оксидазной активностью. Некоторые штаммы производят индол и разлагают мочевину. Не способны синтезировать гем, входящий в состав ферментов дыхательной цепи, и НАД, являющийся кофактором окислительно-восстановительных ферментов. Поэтому они нуждаются в специальных факторах роста X и V. Фактор X представляет собой протопорфирин IX в составе железосодержащих пигментов (гематина или гемина). Фактор V представлен никотинамидадениндинуклеотидом (НАД).

Культуральные свойства

Не растет на стандартных питательных средах, требует добавления прогретой крови (шоколадный агар, колумбийский агар, среда Левенталя). На обычном кровяном агаре не растут. Однако, при совместном культивировании на кровяном агаре с другими видами бактерий, вызывающими гемолиз или продуцирующими НАД, гемофильная палочка будет расти вблизи зоны гемолиза других колоний. Данный феномен называют сателлитным ростом. Температурный оптимум 37°С. Колонии появляются через 36–48 ч.

Факторы патогенности

Основной фактор патогенности – капсула, обладающая антифагоцитарной активностью и обеспечивает выживаемость гемофильных палочек в кровяном русле. Капсула Hib штаммов отличается наличием полирибозилрибитолфосфат в своем составе, что связывает с их большей вирулентностью.

Эндотоксин клеточной стенки ответственен за усиление воспалительной реакции после гибели бактерий, септический шок, а также за паралич ресничек и нарушение функции реснитчатого эпителия, препятствуя выведению гемофильной палочки из дыхательных путей.

Пили бактериальной стенки отвечают за адгезию к слизи, эпителию и эритроцитам.

Также гемофильная палочка имеет IgA-протеазы, которые разрушают секреторный иммуноглобулин, что подавляет местный иммунитет верхних дыхательных путей.

В популяции циркулируют штаммы, продуцирующие β-лактамазы (5-40%).

Эпидемиология

Источником и резервуаром инфекции является только человек (антропоноз), который может быть как больным, так и носителем. Частота назофарингеального носительства в России доходит до 78%, при этом не более 5% приходится на Hib. Передача инфекции происходит аэрозольным механизмом, воздушно-капельным путём. Чаще всего заболевают дети в возрасте от 6 месяцев до 4 лет, реже — новорождённые, дети старшего возраста и взрослые.

Инвазивные формы инфекции включают менингит, эпиглоттит, пневмонию, септический артрит, остеомиелит, целлюлит, эндокардит.

К неинвазивным формам относятся синусит, острый средний отит, конъюнктивит, обострение хронической обструктивной болезни лёгких и внебольничная пневмония (без бактериемии) у детей и взрослых.

Отдельно выделяют сепсис у новорождённых и рожениц.

Эпиглоттит

Патогенез

Эпиглоттит – воспаление надгортанника. Относится к инвазивным формам гемофильной инфекции. Попадая на слизистую оболочку ротоглотки, возбудитель колонизирует их, проходит эпителиальный барьер и попадает в кровоток. С током крови возбудитель прикрепляется к тканям надгортанника и окружающей клетчатке. На проникновение инфекции под слизистую оболочку рыхлая клетчатка реагирует, прежде всего, воспалением и отеком. Инфильтрация тканей быстро усиливается, возникает ложный круп. Дальнейшее развитие воспаления и отека приводит к асфиксии и смерти от удушья.

Клиника

Начало острое, практически молниеносное. Высокая лихорадка (до 40°С) сочетается с болью в горле на месте внедрения возбудителя, симптомами интоксикации, особенно усиливающимися в фазу бактериемии, обильным слюнотечением, лимфаденопатия. Большинство больных жалуются на болезненность при глотании и дисфагию. В первые часы болезни начинают нарастать отек и дыхательная недостаточность. Больные начинают принимать вынужденное положение – «позу треножника» (туловище наклонено вперед, руки опираются на колени, подбородок выдвинут вперед), увеличивая просвет дыхательных путей. Дыхательная недостаточность сопровождается цианозом кожных покровов, потливостью, учащением пульса, одышкой, втяжением над- и подключичных ямок, межреберных промежутков. Ребенек беспокоен, хватает ртом воздух. От первых симптомов болезни до полной обструкции дыхательных путей при отсутствии адекватной терапии может пройти не более 3–5 ч. В конечном итоге дыхательная недостаточность и асфиксия приводит к острой гипоксии головного мозга и летальному исходу.

В зависимости от выраженности стеноза и дыхательной недостаточности выделяют четыре степени тяжести:

- I степень (умеренная, компенсированная). Сознание ясное. ЧДД до 20/мин. Кожа умеренной бледности и цианотичности. ЧСС до 110 уд/мин. АД в норме. $PaCO_2$ менее 50 мм.рт.ст. PaO_2 снижается до 80 мм.рт.ст.
- II степень (выраженная). Состояние возбужденное. ЧДД до 30/мин. Акроцианоз. ЧСС 110-120 уд/мин. АД умеренно повышено. $PaCO_2$ 51-69 мм.рт.ст. PaO_2 снижается до 70 мм.рт.ст.
- III степень (тяжелая). Сознание спутанное. ЧДД до 40/мин. Выраженный диффузный цианоз. ЧСС 120-140 уд/мин. АД значительно увеличено. $PaCO_2$ более 70 мм.рт.ст. PaO_2 снижается до 60 мм.рт.ст.

- IV степень (гиперкапническая кома). Пациент без сознания. Гипоксическая кома. Зрачки расширены. Возможны судороги. ЧДД более 40/мин. Патологическое дыхание. Мраморный цианоз. ЧСС более 140 или менее 60 уд/мин. АД стремительно падает. $PaCO_2$ 90-140 мм.рт.ст. PaO_2 уменьшается до 50 мм.рт.ст. и ниже.

Осложнения

У детей воспаление надгортанника, вызванное *H. influenzae*, может спровоцировать такие осложнения, как пневмония, менингит, острый средний отит, артрит, перикардит и сепсис. У взрослых же это заболевание иногда приводит к образованию абсцесса надгортанника или других частей гортани.

Диагностика

Диагностика основана на данных анамнеза, клинической картине заболевания, визуальном исследовании надгортанника и микробиологическом исследовании.

Наиболее точным способом подтвердить диагноз является осмотр гортани с помощью гибкого эндоскопа. При отсутствии фиброскопа можно провести осмотр с помощью зеркала или прямую ларингоскопию. Надгортанник сильно отёчен, увеличен в размерах и имеет ярко-красный цвет, что препятствует проникновению воздуха в гортань.

В анализе крови обнаруживается значительное увеличение количества лейкоцитов (иногда — снижение их уровня) с изменением состава лейкоцитарной формулы в сторону увеличения количества нейтрофилов.

Всем больным показан бактериологический посев мазков с надгортанника (ротоглотки), а также посев крови (гемокультивирование). Со слизистых оболочек удается выявить возбудителя в 90% случаев, гемокультура положительна в 70% исследований. Важно назначение антибиотиков после взятия биоматериала на анализ (кровь, мазки, спинномозговая жидкость).

Существуют экспресс-тесты на Hib-инфекцию. Чаще используются при диагностике менингитов.

Лечение

Эпиглоттит представляет собой потенциально смертельное заболевание, которое может привести к летальному исходу, если не предпринять необходимые меры незамедлительно. Основной целью лечения является обеспечение проходимости дыхательных путей и достижение достаточного уровня оксигенации.

Все пациенты должны быть разделены на две группы: стабильные (с невыраженной или компенсированной дыхательной недостаточностью) и нестабильные (с признаками гипоксии и/или её нарастанием).

Лечение должно начинаться с ингаляции 100% кислорода. В случае сомнений необходимо принять решение в пользу вмешательства, направленного на обеспечение проходимости дыхательных путей, включая эндотрахеальную интубацию или коникотомию, которые, вероятно, являются наиболее безопасными методами решения проблемы.

Для пациентов, находящихся на искусственной вентиляции лёгких, рекомендуется проводить повторные процедуры прямой ларингоскопии с интервалом в 24-48 часов. Экстубация может быть осуществлена после того, как врач визуально зафиксирует уменьшение размеров и признаков воспаления надгортанника.

После постановки предварительного диагноза необходимо срочное эмпирическое назначение этиотропной терапии. Распространенность β-лактамаз затрудняет выбор антибиотика для этиотропной терапии. Препараты выбора: защищённые пенициллины (амоксициллин с клавулановой кислотой, ампициллин-сульбактам), цефалоспорины III-IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), можно использовать макролиды, карбапенемы и фторхинолоны. Длительность антибиотикотерапии от 7-10 дней.

Симптоматическая терапия назначается по показаниям.

Синусит и средний отит

Патогенез и клиническая картина

Острый гнойный синусит (ОГС) и острый средний отит (ОСО) имеет схожу клинику и этиопатогенез с пневмококковыми инфекциями. Оба данных микроорганизма являются наиболее частыми возбудителями данных нозологических форм. Однако, существуют некоторые особенности.

В отличии от ОГС и ОСО, вызываемые *S. pneumoniae*, гемофильная инфекция имеет гипоэргический характер изменений. Отсутствует выраженная клиническая симптоматика, однако при этом выражено воздействие на физиологию и морфологию эпителия за счет адгезинов и эндотоксина *H. influenzae.* Это приводит к поздней диагностике, лечению и более частым случаям хронизации процесса. Кроме того, склонность к образованию гемофильной палочкой биопленок приводит к частым рецидивам, повышенной резистентности к антибактериальной терапии и высокой вероятности развития осложнений. Последние исследования говорят о сравнительно частых сочетанных инфекциях ОСО или ОГС и конъюктивита.

Осложнения

Аналогичны таковым при пневмококковой инфекции. Включают орбитальные осложнения (отек век, нагноение надкостницы и костей глазницы), мастоидит, лабиринтит,

глухота, хронизация процесса, менингит, пневмония, арахноидит, абсцессы головного мозга и сепсис.

Лечение

Этиотропная терапия аналогична таковой при эпиглоттите. Препараты выбора: защищённые пенициллины (амоксициллин с клавулановой кислотой, ампициллин-сульбактам), цефалоспорины III-IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), можно использовать макролиды, карбапенемы и фторхинолоны. Длительность антибиотикотерапии от 7-10 дней.

При отитах системную терапию сочетают с назначением ушных капель с местным противовоспалительным действием. При перфорации ухо ежедневно промывают тёплым стерильными растворами. При трудноотделяемом секрете назначают муколитики. При неэффективности консервативной терапии пациентам показано хирургическое лечение.

При синуситах также используют промывание полости носа изотоническими растворами, местные сосудосуживающие, муколитики. Рекомендовано проведение пункционного дренирования полости пазух при показаниях.

Для снижения симптомов интоксикации и лихорадки назначают системные нестероидные противовоспалительные препараты, жаропонижающие, обильное питье, постельный режим.

Профилактика

Национальный календарь профилактических прививок предусматривает трёхкратную вакцинацию детей первого года жизни против гемофильной инфекции и ревакцинацию в 18 месяцев. Взрослые должны быть вакцинированы, если прививка не была сделана в детстве или сведения о ней отсутствуют. Людям, живущим с ВИЧ, рекомендуется дополнительная вакцинация, так как они находятся в группе риска. Соблюдать гигиенические правила, особенно в местах обильного скопления людей. Своевременно идентифицировать и лечить бактерионосителей и заражённых больных. Изолировать людей с обильным накоплением гемофильной палочки, соблюдая карантинные мероприятия в течение 10 дней. Проводить экстренную профилактику с применением антибиотиков для лиц из групп риска.

Список использованной литературы

1. Савенкова Марина Сергеевна, Балясинская Г.Л., Бычков В.А., Воронюк Г.М., Коробко Л.М., and Анин А.Н.. "Острый эпиглоттит у детей (этиопатогенез, диагностика, лечение)" Вопросы современной педиатрии, vol. 7, no. 5, 2008, pp. 91-97.

2. Hu YL, Lee PI, Hsueh PR, et al. Predominant role of Haemophilus influenzae in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. SciRep. 2021;11(1):11. Published 2021 Jan 8. doi:10.1038/s41598-020-79680-6

3. Кочетков Петр Александрович, Косяков Сергей Яковлевич, and Лопатин Андрей Станиславович. "Острый средний отит" Практическая пульмонология, no. 4, 2005, pp. 10-14.

4. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред.: А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. — Москва : БИНОМ, 2010. — 1151 с.

5. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.

Вопросы для самоконтроля

1. Охарактеризуйте морфологические и тинкториальные свойства *Haemophilus influenzae*.
2. Какими культуральными особенностями обладает *Haemophilus influenzae*?
3. К воздействию каких факторов *Haemophilus influenzae* проявляет устойчивость?
4. Что лежит в основе подразделения *Haemophilus influenzae* на штаммы и серотипы?
5. Какой биохимической активностью обладает *Haemophilus influenzae*?
6. Назовите группы Haemophilus influenzae в зависимости от наличия капсулы и дайте характеристику каждой группы.
7. Какие группы населения наиболее восприимчивы к инфекциям дыхательных путей, вызванных *Haemophilus influenzae*?
8. Перечислите факторы патогенности *Haemophilus influenzae*, опишите их механизмы действия.
9. Какие клинические формы инфекции вызывает *Haemophilus influenzae*?
10. Какие методы диагностики инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, используются в современной медицине?

11. Каковы основные принципы лечения пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей, вызванных *Haemophilus influenzae*?

12. Перечислите методы неспецифической и специфической профилактики заболеваний, обусловленных *Haemophilus influenzae*.

Тестовые задания

1. Адгезия *Haemophilus influenzae* к клеткам эпителия обеспечивается:

А) пилями

Б) липополисахаридным комплексом

В) капсулой

Г) гликопротеиновым комплексом

2. Количество серотипов у капсулированных форм *Haemophilus influenzae* составляет:

А) 8

Б) 6

В) 4

Г) 9

3. Большинство инвазивных инфекций вызывается штаммами *Haemophilus influenzae* серотипа:

А) d

Б) c

В) b

Г) a

4. Возбудитель гемофильной инфекции относится к семейству:

А) *Vibrionaceae*

Б) *Pseudomonadaceae*

В) *Pasteurellaceae*

Г) *Enterobacteriaceae*

5. Входными воротами для *Haemophilus influenzae* служит:

А) эпителий крупных бронхов

Б) эпителий носоглотки

В) эпителий альвеол

Г) эпителий мелких бронхов

6. Гемофильная инфекция – это…

А) сапроноз

Б) зооноз

В) антропоноз

Г) зооантропоноз

7. Источник возбудителя гемофильной инфекции:

А) окружающая среда

Б) люди и животные

В) люди

Г) животные

8. Механизм передачи возбудителя гемофильной инфекции:

А) трансмиссивный

Б) фекально-оральный

В) аэрозольный

Г) контактный

9. Основной путь передачи возбудителя гемофильной инфекции:

А) воздушно-капельный

Б) контактно-бытовой

В) воздушно-пылевой

Г) контактный

10. Главным методом диагностики гемофильной инфекции является:

А) микроскопический

Б) бактериологический

В) серологический

Г) биологический

11. Схема плановой вакцинации против гемофильной инфекции детей из групп риска: А) 1–6 месяцев, ревакцинация в 12 месяцев

Б) 3–6 месяцев, ревакцинация в 18 месяцев

В) 3–4,5–6 месяцев, ревакцинация в 18 месяцев

Г) 1–2–6 месяцев, ревакцинация в 12 месяцев

Задача

1. В приемное отделение детской больницы доставлен ребенок 2 лет с жалобы на резкое повышение температуры тела до 40°С, слюнотечение, боль при глотании, удушье. Болен в течение двух часов. При осмотре ребенок беспокоен, хватает ртом воздух. Положение вынужденное, туловище наклонено вперед, руки опираются на колени, подбородок выдвинут вперед. Цианоз носогубного треугольника. Частота дыхательных движений 26 в 1 минуту. Пульс 110 ударов в 1 минуту. Врачом поставлен диагноз эпиглотит.

Назовите вероятного возбудителя заболевания. Укажите его морфологические, тинкториальные, биохимические и антигенные свойства и факторы патогенности. Перечислите возможные осложнения эпиглотита. Укажите степени тяжести стеноза и дыхательной недостаточности. Опишите методы диагностики эпиглотита, особенности культивирования гемофильных палочек на питательных средах. Назовите методы лечения и способы профилактики возбудителя эпиглотита.

Staphylococcus aureus

Характеристика возбудителя

Грамположительные, сферические, растущие в виде гроздьев винограда, факультативные анаэробы. Не спорообразующие, многие штаммы выделяют капсулу.

Устойчивость к факторам внешней среды

Стафилококки хорошо переносят жар, свет, сухость, экстремальные температуры и химические средства. Выдерживают 80°С в течении 30 минут. Месяцами могут сохраняться в высохшем гное или мокроте. Являются галофилами, т.е. хорошо переживают повышенное содержание соли, за счет чего функционируют и размножаются в консервированных продуктах. Относительно устойчивы к воздействию фенола и этанола.

Многие циркулирующие штаммы имеют приобретенную устойчивость к антибактериальным препаратам, что является большой проблемой в здравоохранении. Устойчивость стафилококков к β-лактамным антибиотикам (метициллин-резистентный золотистый стафилококк; MRSA) связана с наличием гена mecA, который кодирует пенициллинсвязывающий белок 2а. Штаммы, устойчивые к оксациллину и метициллину, также проявляют резистентность к антибиотикам других групп, таким как гентамицин, клиндамицин, ципрофлоксацин и другие. Все приобретенные гены резистентности расположены на плазмидах, за счет чего устойчивость может передаваться другим штаммам стафилококков.

Тинкториальные свойства

Клеточная стенка состоит из пептидогликанового слоя (муреин) и пронизывающих его рибитолтейхоевых кислот, связанные с цитоплазматической мембраной клетки. Многие штаммы имеют полисахаридную капсулу.

Антигенная структура

К основным поверхностным антигенам относят пептидоглика клеточной стенки (О-антиген), родоспецифичен. Капсульный К-антиген типоспецифичен. Тейхоевые кислоты и Белок А обладают видоспецифическими свойствами.

Благодаря тому, что кожные покровы заселены золотистым стафилококком, люди обладают высокой резистентностью к стафилококковым инфекциям. Однако, резистентность основана на реакциях неспецифического звена иммунного ответа. В то же время специфический иммунитет, несмотря на наличие большое количество антигенных структур (родо-, видо- и типоспецифических), приобретенная резистентность обладает очень низкой эффективностью на повторную стафилококковую инфекцию. С этим связано и отсутствие широко применяемой вакцинопрофилактики.

Биохимические свойства

Бактерии синтезируют фермент каталазу, который участвует в разложении перекиси водорода, что отличает их от стрептококков и энтерококков. Большинство штаммов образуют ацетон при выращивании на среде с глюкозой. Также они выделяют аммиак при росте в аргининовом бульоне. Бактерии способны восстанавливать нитраты до нитритов. Они активно гидролизуют белки и жиры, а также расщепляют многие углеводы в аэробных условиях, в результате чего образуются уксусная кислота и углекислый газ.

Культуральные свойства

Температурный оптимум – 25-35°C. pH 7,0-7,5. Галофилы, селективной средой может быть агар с высоким содержанием NaCl (до 15%), например желточно-солевой агар Чистовича или маннит-солевой агар. На плотных средах образуют мутные круглые ровные колонии кремового, жёлтого или оранжевого цвета. Цвет колоний обусловлен наличием липохромного пигмента, за что данный вид и получил название «золотистый». Некоторые штаммы, обладающие гемолизинами, образуют вокруг колонии зоны β-гемолиза.

Факторы патогенности

Обладают большим набором факторов патогенности:

- Поверхностные молекулы, способствующие адгезии и колонизации (Ebp-белки, FnBp-белки, Eap-фактор, CAN-белок, Clumping-фактор, капсула, рибитолтейхоевые кислоты, липаза и др.)
- Инвазины, способствующие инвазии и распространению (лейкоцидин, гиалуронидаза, лецитиназа и др.)
- Антифагоцитарные факторы (капсула, белок А, пептидогликан клеточной стенки, FnBp-белок, каталаза)
- Молекулы, маскирующие стафилококк от иммунного ответа (белок А, коагулаза)

Также у золотистого стафилококка имеется большой набор токсинов. Гемолизин, или α-токсин, вызывает лизис эритроцитов и моноцитов, имеется у штаммов, образующих гемолиз при посеве на кровяной агар. Лейкоцидин (Panton-Valentine leukocidin) – экзотоксин, создаёт поры в мембранах инфицированных клеток, вызывая их лизис. Пиротоксины способны действовать как суперантигены (самостоятельно связывается с главным комплексом гистосовместимости II класса), вызывая массовую неспецифическую активацию Т-лимфоцитов. Энтеротоксины (A, B, C1, C2, D, E) ответственны за клинические проявления пищевых интоксикаций при попадании в желудочно-кишечный тракт. Эксфолиатины продуцируются штаммами, вызывающие «синдром ошпаренной кожи», повреждая зернистый слой эпидермиса, являются суперантигенами. Токсин синдрома

токсического шока (ТСТШ, Энтеротоксин F) также является суперантигеном, вызывает одноименный синдром при попадании в кровь.

Эпидемиология

Источник – больной любой формой стафилококковой инфекции или бактерионоситель, включая животных. Работники медицинских учреждений представляют наибольшую эпидемилогическую опасность, т.к. являются носителями внутрибольничных мультирезистентных штаммов.

Механизмы и пути передачи: аэрозольный (воздушно-капельный путь), фекально-оральный (контактно бытовой, алиментарный, водный пути), контактный (прямой и непрямой пути).

Группы риска – новорожденные и дети до года, больные с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные, пациенты с сахарным диабетом).

Стафилококковые инфекции классифицируют на местные, генерализованные и интоксикации. К локализованным (местным) относят инфекции кожи и мягких тканей (фурункул, карбункул, пиодермия и др.), ЛОР-органов (тонзиллит, отит, синусит), органов зрения (ячмень, дакриоцистит), мочеполового тракта (пиелонефрит, цистит), артрит, остеомиелит, колит, энтероколит. К генерализованным инфекциям относят сепсис, пневмонию и плеврит, эндокардит, менингит и абсцесс мозга. Стафилококковые интоксикации представляют группу заболеваний, обусловленных действием не самих бактерий, а их токсинов. К таким формам относят пищевую бактериальную интоксикацию (отравление), болезнь Риттера (ожогоподобный синдром) и синдром токсического шока.

Отит, тонзиллит, синусит

Патогенез и клиника

Патогенез всех инфекций ЛОР-органов (отит, тонзиллит, синусит) при стафилококковой инфекции схож.

Ангина возникает при попадании стафилококка на слизистые оболочки ротоглотки. Бактерии прикрепляются к эпителию, выделяют экзотоксины и подавляют фагоцитарную активность.

Начало заболевания острое, с головной боли, слабости, лихорадки и боли в горле. Слизистая глотки гиперемирована, лимфоузлы увеличены. Существуют катаральная, фолликулярная, лакунарная, некротическая и флегмонозная формы тонзиллита. При фолликулярной форме на миндалинах образуются кремовые фолликулы, при лакунарной — содержимое выходит наружу. При некротической форме лимфоидная ткань некротизируется, образуя глубокие дефекты. При тонзиллофарингите воспаление

распространяется и на заднюю стенку глотки, вызывая кашель. Лихорадка и симптомы интоксикации проходят на 3–6-й день, наступает выздоровление. Однако при снижении иммунитета или нерациональной антибиотикотерапии инфекция может перейти в хроническую форму.

При стафилококковом синусите слизистая оболочка отекает, блокирует соустья пазух, вызывая гипоксию и ацидоз эпителия. Антифагоцитарная активность, капсуло- и биопленкообразование способствуют переходу в хроническую форму. В литературе связывают хроническое бактерионосительство золотистого стафилококка в носоглотке с возникновением и тяжёлым течением хронического полипозного риносинусита. В патогенезе главную роль отводят токсинам-суперантигенам стафилококка (преимущественно энтеротоксинам). Попадая в верхние дыхательные пути, токсины поддерживают вялотекущий воспалительный процесс в слизистой, провоцируя гиперреактивность иммунитета, которая вызывает пролиферацию эпителия и рост полипов носа.

Для синусита характерно острое начало с лихорадкой и интоксикацией. Головная боль усиливается при надавливании на надбровные дуги, боль в глазницах при гайморите. Гнусавость голоса, заложенность носа, выделения могут быть серозными или гнойными. Симптомы могут быть односторонними или двусторонними, в зависимости от распространённости процесса. Лихорадка и интоксикация проходят на 3-7 день на фоне приёма антибиотиков, симптомы синусита исчезают менее чем через 4 недели. Хронизация процесса возможна при сохранении симптомов более 12 недель.

Воспаление слизистой оболочки слуховой трубы и барабанной полости приводит к выбуханию и расплавлению барабанной перепонки. Экссудат сначала имеет серозный, а затем и гнойный. Хронизация процесса происходит при неадекватной антибиотикотерапии, частых рецидивах острого отита, нарушении местного иммунитета и анатомических особенностях.

Для острого среднего отита характерны заложенность и боль в ухе, гиперакузия. Барабанная перепонка расплавляется, гной выходит, самочувствие улучшается, боли стихают. При неосложнённом течении на 2–3 неделе наступает выздоровление.

Осложнения

К осложнениям стафилококковых инфекций относят хронизацию инфекции, пневмонию, эндокардит, менингит, абсцесс мозга, остеомиелит, сепсис. Наличие резидентного бактерионосительства патогенного стафилококка сопровождается значительными изменениями в плоском эпителии и нейтрофильных клетках слизистой оболочки носовой полости.

Диагностика

Клинические проявления неспецифичны, поэтому требуют, в связи с распространенностью резистентных к антимикробным препаратам штаммов, бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам. Для исследования используют мазки со слизистых, гнойное отделяемое, пунктаты.

В общем анализе крови возможны неспецифические признаки воспаления (нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ).

При необходимости возможно использование дополнительных методов исследования (рентгенография, КТ, МРТ)

Лечение

Терапия включает этиотропное лечение антибиотиками, санацию очагов инфекции, и симптоматическую терапию. При выделении штаммов, чувствительных к метициллину, применяют оксациллин, цефалоспорины I поколения. При выделении MRSA, используют ванкомицин, амоксиклав, клиндамицин, фторхинолоны и другие препараты, к которым будет чувствителен данный штамм по результатам антибиотикограммы. Также применяют терапию стафилококковыми бактериофагами. Симптоматическую терапию используют по показаниям.

Профилактика

Соблюдение правил личной гигиены, поддержание чистоту в помещении, регулярно проводите влажную уборку. Избегайте контактов с заражёнными людьми, при необходимости используйте СИЗ. Не посещайте сомнительные маникюрные салоны, сауны и бани. Своевременно проводите профилактику острых респираторных инфекций, в том числе гриппа.

Список использованной литературы

1. Derycke L, Pérez-Novo C, Van Crombruggen K, Corriveau MN, Bachert C. Staphylococcus aureus and Chronic Airway Disease. *World Allergy Organ J*. 2010;3(8):223-228. doi:10.1097/WOX.0b013e3181ecd8ae

2. Туровский А.Б., Бондарева Г.П., and Мусаев К.М. "Роль золотистого стафилококка в течении полипозного синусита" Медицинскийсовет, no. 6, 2021, pp. 44-48.

3. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред.: А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. — Москва : БИНОМ, 2010. — 1151 с.

4. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.

Вопросы для самоконтроля

1. Опишите морфологические и тинкториальные свойства *Staphylococcus aureus*.
2. Какая особенность устойчивости *Staphylococcus aureus* к факторам внешней среды лежит в основе создания селетивных сред для культивирования этого возбудителя?
3. Какими механизмами устойчивости к разным группам антибиотиков обладает *Staphylococcus aureus*?
4. Охарактеризуйте антигенные свойства *Staphylococcus aureus*.
5. Какие специфические особенности культуральных свойств можно отметить у *Staphylococcus aureus*?
6. Какие факторы патогенности способствуют инвазии и распространению Staphylococcus aureus?
7. Какие факторы патогенности маскируют золотистый стафилококк от иммунного ответа?
8. С чем связана способность *Staphylococcus aureus* вызывать поражения различных органов и систем?
9. Какие клинические формы поражения верхних дыхательных путей стафилококковой этиологии возможны?
10. Каковы основные направления этиотропной терапии стафилококковой инфекции?

Тестовые задания

1. Для рода стафилококков характерны следующие признаки:

А) расположение клеток в виде гроздьев

Б) способность к спорообразованию

В) подвижность

Г) каталазоположительны

Д) рост на агаре с высоким содержанием NaCl

Е) наличие тейхоевых кислот в клеточной стенке

2. По типу дыхания стафилококки являются:

а) аэробами

б) анаэробами

в) микроаэрофилами

г) факультативными анаэробами

3. Плазмокоагулаза вызывает:

А) разрушение гиалуроновой кислоты

Б) свёртывание плазмы крови

В) разрушение лецитина

Г) растворение фибрина

4. Фибринолизин вызывает:

А) разрушение гиалуроновой кислоты

Б) свёртывание плазмы крови

В) разрушение лецитина

Г) растворение фибрина

5.Факторы патогенности, маскирующие стафилококк от иммунного ответа:

А) лецитиназа

Б) плазмакоагулаза

В) гиалуронидаза

Г) белок А

6. Основным методом лабораторной диагностики стафилококковых инфекций является:

А) бактериоскопический

Б) бактериологический

В) серодиагностика

Г) аллергодиагностика

7. Для выделения стафилококка используют питательную среду:

А) кровяной агар

Б) солевой агар

В) сывороточный агар

Г) среда Эндо

8. MRSA – это

А) штаммы золотистого стафилококка, отличающиеся множественной устойчивостью к антибиотикам

Б) штаммы золотистого стафилококка, отличающиеся устойчивостью к пенициллинам

В) штаммы золотистого стафилококка, отличающиеся устойчивостью к ингибиторозащищенным пенициллинам

Г) штаммы золотистого стафилококка, отличающиеся устойчивостью к ванкомицину

Задача

1. К врачу-оториноларингологу обратился мужчина 42 лет с жалобами на головную боль, усиливающуюся при наклоне головы, затруднение носового дыхания, обильное зеленое отделяемое из носа, повышение температуры тела до 38,7°С. Врачом установлен диагноз острый синусит, назначено лечение цефазолином. Отделяемое из носа направлено на исследование в микробиологическую лабораторию, где были выявлены грамположительные кокки, располагающиеся в виде скоплений по типу «виноградные гроздья», на питательной среде образующие колонии золотистого цвета. В антибиотикограмме выявлена устойчивость к метициллину.

Назовите вероятного возбудителя заболевания. Укажите его морфологические, тинкторильные, биохимические и антигенные свойства и факторы патогенности.

Какие еще бактериальные возбудители могут быть причиной синусита? Какие методы диагностики необходимо использовать врачу для подтверждения диагноза синусит? Назовите методы лечения и способы профилактики острого синусита, вызванного представленным возбудителем. Требуется ли коррекция назначенной терапии? Обоснуйте ответ.

Moraxella catarrhalis

Характеристика возбудителя

Грамотрицательные диплококки, неподвижны, с аэробным типом дыхания, расположенных попарно, капсул не образуют. Представитель нормальной микробиоты верхних дыхательных путей, встречается в носоглотке у большинства (до 50-75%) маленьких детей, а среди взрослых — лишь у 1-5%.

Устойчивость к факторам внешней среды

Способны долго сохранять жизнеспособность в капельках слюны и мокроты. Чувствительны к действию стандартных дезинфектантов.

Большинство штаммов обладают β-лактамазами, за счет чего имеют приобретенную устойчивость к β-лактамным антибиотикам. Чувствительны к ингибитор-защищенным пенициллинам, макролидам, тетрациклинам, цефалоспоринам II-IV поколений, фторхинолонам, амингликозидам.

Природно-устойчивы к действию триметоприма, ванкомцина, линкомицину.

Тинкториальные свойства

Клеточная стенка состоит из нескольких слоев: наружной мембраны, пептидогликановго слоя (муреин) и собственной цитоплазматической мембраны клетки. Клеточная стенка содержит, как и все грамотрицательные бактерии, липополисахарид, выполняющий функции эндотоксина.

Капсулы не образуют. Некоторые штаммы имеют пили IV типа.

Антигенная структура

Главные консервативные антигенные структуры представлены ЛПС и белками наружной мембраны (A-H). Интересно, что антигенные свойства ЛПС сходны с таковыми у гемофильной палочки и менингококка.

Биохимические свойства

Обладает каталазной и оксидазной активностью, метаболизирует нитраты и нитриты, разлагает трибутирин до кислот. Не активна в отношении глюкозы, мальтозы, сахарозы, фруктозы, лактозы и других сахаров.

Культуральные свойства

Растет на стандартных средах, но скорость роста заметно увеличивается при добавлении крови, сыворотки. Колонии круглые, влажные, 1,0 мм в диаметре, бесцветные. На кровяном агаре никогда не дают гемолиз. Температурный оптимум 37°C.

Факторы патогенности

Адгезивные свойства дают поверхностные белки и пили. Имеет тропность к различным видам эпителия, муцину, альвеолоцитам, соединительной ткани. Способен ингибировать комплемент-опосредованный лизис клетки. Эндотоксин обладает свойствами провоспалительной молекулы. Обладают нейраминидазой, ДНК-азой, высокоактивными протеазами.

Биопленкообразование помогает выживать бактериям в агрессивных условиях организма, защищаясь от иммунитета и антибактериальных средств.

Факультативные внутриклеточные патогены, способны проникать в клетку путем макропиноцитоза (захват капель жидкости).

Эпидемиология

В целом, являясь компонентом нормальной микробиоты, изначально *M. catarrhalis* не представляла клинического интереса для врачей. Однако, смертность и нетипичность инфекций, рост заболеваемости и антибиотикорезистентности привели к крупным исследованиям данного комменсала.

Передается возбудитель, как правило, аэрозольным механизмом, воздушно-капельным путем. Одна из главных ЛОР-патологий, вызываемых данным микроорганизмом, является синусит у детей (до 20% всех случаев), средний отит у детей (25-40% всех случаев). У детей также часто вызывает конъюнктивит, кератит. Также *M. catarrhalis* составляет до 25% случаев внутрибольничной пневмонии, до 11% случаев бронхита, до 20% случаев обострения хронической обструктивной болезни легких. Встречаются случаи осложнений в виде сепсиса, менингита, инфекционного эндокардита и др.

Синусит и отит

Патогенез и клиника

Синусит и отит, вызванные *M. catarrhalis*, чаще встречаются у детей и имеют лёгкое течение, а также высокую тенденцию к саморазрешению.

Патогенез синусита связан с застоем секрета и нарушением воздухообмена в околоносовых пазухах, что приводит к колонизации слизистой оболочки патогенными бактериями. Биоплёнкообразование и эндотоксин играют важную роль в персистенции бактерии и противостоянии защитным силам организма.

Клинические проявления синусита включают лихорадку, интоксикацию, затруднение носового дыхания, слизисто-водянистые или гнойные выделения из носа,

приступы чихания, стекание вязкого секрета по задней стенке глотки, снижение обоняния и боли в области лица при надавливании на проекцию поражённого синуса.

Патогенез отита связан с воспалением носоглотки и евстахиевой трубы. Респираторные вирусы вызывают иммунные и воспалительные реакции организма, включая генерацию цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления, что усиливает колонизацию носоглотки и адгезию бактерий к эпителиальным клеткам. Возникает обструкция и отрицательное давление в среднем ухе, что облегчает проникновение бактерий из носоглотки в полость среднего уха. Это приводит к накоплению жидкости в среднем ухе, повышению давления и развитию признаков и симптомов отита.

Острый средний отит, вызванный *M. catarrhalis*, клинически протекает легче, чем отит, вызванный другими бактериями, с меньшей лихорадкой и меньшей частотой покраснения и отёка барабанной перепонки.

Клиника острого среднего отита включает боль в ухе, снижение слуха, у детей — лихорадку, интоксикацию (беспокойство, головную боль, апатию, нарушение сна, отказ от еды). При осмотре уха — выпуклая барабанная перепонка, снижение её подвижности, частичное или полное помутнение, гиперемия (покраснение), наличие жидкости или гноя за барабанной перепонкой.

Осложнения

К осложнения относят бронхиты, пневмонии, конъюнктивит, гнойные заболевания костей и суставов, вспышки внутрибольничных инфекций, эндокардит, менингит, сепсис.

Диагностика

Симптомы не являются специфическими, поэтому для определения возбудителя и выбора эффективного лечения необходимо провести бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам. Для этого берут мазки со слизистых оболочек, гнойное отделяемое или пунктаты.

В общем анализе крови могут быть обнаружены неспецифические признаки воспаления, такие как повышение уровня нейтрофилов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

При необходимости могут быть назначены дополнительные методы исследования, такие как рентгенография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография.

Лечение

Терапия включает в себя этиотропное лечение с использованием антибиотиков, санацию очагов инфекции и симптоматическую терапию.

Для этиотропного лечения применяются препараты, к которым чувствителен данный штамм, согласно результатам антибиотикограммы. При эмпирическом назначении антибиотиков рекомендуется избегать использования пенициллинов или использовать ингибитор-защищённые препараты, такие как амоксиклав. Симптоматическая терапия назначается по показаниям.

Профилактика

Чтобы предотвратить заболевания, вызванные бактерией *M. catarrhalis*, необходимо детям — минимизировать контакт с табачным дымом и избегать мест с большим скоплением людей; взрослым — соблюдать правила личной гигиены, в том числе регулярно мыть руки, и использовать методы стерилизации.

Грамотное использование антибиотиков, соблюдение правил асептики и антисептики, а также регулярный санитарный надзор являются ключевыми в профилактике внутрибольничного распространения резистентных штаммов.

Специфическая профилактика не разработана.

Список использованной литературы

1. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред.: А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. — Москва: БИНОМ, 2010.-1151 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.
3. Краева Людмила Александровна, Бургасова О.А., Кунилова Е.С., Петрова И.С., Ценева Г.Я., and Беспалова Г.И.. "Патогенный потенциал Moraxellacatarrhalis и Staphylococcusepidermidis при воспалительных процессах верхних дыхательных путей" Клиническая лабораторная диагностика, vol. 60, no. 11, 2015, pp. 58-61.

Вопросы для самоконтроля

1. Опишите морфологические и тинкториальные свойства *Moraxella catarrhalis*.
2. К каким антибиотикам устойчива *Moraxella catarrhalis*?
3. Какими биохимическими свойствами обладает *Moraxella catarrhalis*?
4. Какими антигенами обладает *Moraxella catarrhalis*?
5. Опишите культуральные свойства данного возбудителя.

6. Какова эпидемиология инфекций, вызываемых *Moraxella catarrhalis*?

7. С какими факторами патогенности связано развитие инфекций, вызываемых *Moraxella catarrhalis*?

8. Назовите клинические формы поражения верхних дыхательных путей, вызываемых Moraxella catarrhalis. Какими симптомами они проявляются?

9. Какой метод диагностики поможет определить возбудителя и выбрать эффективное средство лечения?

10. Что необходимо учитывать при назначении лечения инфекций, вызываемых *Moraxella catarrhalis*?

Тестовые задания

1.Характеристиками возбудителя *Moraxella catarrhalis* являются*:*

А) грамположительная бактерия

Б) грамотрицательная бактерия

В) подвижная

Г) неподвижная

Д) парное расположение

Е) расположение поодиночке

2.Компонент клеточной стенки, являющийся главным антигеном и патогенетическим фактором *Moraxella catarrhalis:*

А) пептидогликан

Б) тейховые кислоты

В) капсула

Г) липополисахарид

3. Биохимические свойства *Moraxella catarrhalis*

А) каталазо- и оксидазоположительны

Б) каталазо- и оксидазоотрицательны

В) расщепляют углеводы малого пестрого ряда до кислоты

Г) расщепляют углеводы малого пестрого ряда до кислоты и газа

Д) не расщепляют углеводы малого пестрого ряда

4. Культуральные свойства *Moraxella catarrhalis:*

А) колонии мелкие, круглые, влажные, бесцветные

Б) колонии крупные, круглые, влажные, пигментированные

В) дают гемолиз на кровяном агаре

Г) не дают гемолиз на кровяном агаре

5. Факторы патогенности *Moraxella catarrhalis:*

А) адгезины

Б) капсула

В) экзотоксин

Г) эндотоксин

Д) ферменты агрессии

Е) способность к биоплёнкообразованию

6. Клинические проявления синусита:

А) затруднение носового дыхания. выделения из носа

Б) снижение обоняния

В) стекание вязкого секрета по задней стенке глотки

Г) боль в ухе

Д) боли в области лица при надавливании на проекцию поражённого синуса

Е) снижение слуха

Ж) лихорадка, интоксикация

7. Клинические проявления острого отита:

А) затруднение носового дыхания. выделения из носа

Б) снижение обоняния

В) стекание вязкого секрета по задней стенке глотки

Г) боль в ухе

Д) боли в области лица при надавливании на проекцию поражённого синуса

Е) снижение слуха

Ж) лихорадка, интоксикация

8. Для этиотропной антибиотикотерапии возможно назначение:

А) макролиды

Б) тетрациклины

В) пенициллины

Г) цефалоспорины I-II поколений

Д) фторхинолоны

Е) ингибитор-защищенные пенициллины

9. Обладает природной устойчивостью к следующим антибиотикам:

А) пенициллин

Б) ванкомицин

Г) линкомицин

Д) триметоприм

Е) все перечисленное верно

Задача

1. К врачу-оториноларингологу обратилась женщина с жалобами на боль в ухе. После проведения осмотра врачом установлен диагноз острый отит. При направлении отделяемого из уха в микробиологическую лабораторию выделена *Moraxella catarrhalis*.

Перечислите основных возбудителей острого отита. Опишите патогенез возникновения отита. Назовите морфологические, тинкторильные, биохимические и антигенные свойства и факторы патогенности *Moraxella catarrhalis*. Какие методы диагностики необходимо использовать врачу для подтверждения диагноза отит? Какие препараты используются для лечения отита, вызванного моракселлой?

Атипичные возбудители инфекций верхних дыхательных путей

Этиология

К наиболее частым возбудителям атипичных ОРЗ относят *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*. Особенность таких инфекций – их частое осложнение в виде пневмоний и бронхитов (инфекция «спускается» вниз по респираторному тракту). На долю хламидийной и микоплазменной пневмоний приходится до 25% внебольничных случаев.

Mycoplasma pneumoniae

Микоплазмы представляют собой мелкие бактерии, которые являются аэробами и не имеют клеточной стенки. Они обладают трёхслойной липопротеиновой цитоплазматической мембраной, содержащей холестерин, что обеспечивает им полиморфизм и пластичность формы. Микоплазмы лучше окрашиваются по Романовскому-Гимзе, а при окраске по Граму они грамотрицательные. Размножение микоплазм может происходить путём бинарного деления, фрагментации или почкования.

Микоплазмы способны паразитировать на мембранах эукариотических клеток. Это связано со сходством структуры и состава цитоплазматической мембраны микоплазм и мембран клеток эукариот. Факультативные внутриклеточное паразиты.

Оптимальная температура культивирования 36–37 °С. Для выращивания микоплазм используются специальные среды, такие как среда Эдвардса, среда УНИИЭВ, среда Мортона и среда Хейфлика. Культивирование микоплазм проводится при температуре 37°С и 5–10% CO_2 в течение 7–10 дней. Образуют очень мелкие колонии, которые врастают в среду и имеют приподнятый центр, похожий на яичницу-глазунью. Диаметр колоний 0,1–0,3 мм.

Обладает ограниченной метаболической и биосинтетической активностью. Способна абсорбировать предшественники нуклеиновых кислот, но не синтезирует пурины и пиримидины *denovo*. Микоплазма ферментирует глюкозу, глицерин и некоторые другие углеводы.

Факторы патогенности включают адгезины (обеспечивают прикрепление к клеткам хозяина), эндотоксины (вызывают пирогенный эффект, лейкопению, тромбогеморрагические поражения), ферменты агрессии (уреаза, фосфолипаза А, аминопептидазы, нейраминидаза, протеазы, РНКаза, ДНКаза), продукты метаболизма (перекиси, разрушают липидные мембранные комплексы клеток), токсин CARDS (вырабатывается бактерией, способствует воспалению и нарушению дыхания).

Chlamydophila pneumoniae

Хламидии — мелкие грамотрицательные бактерии, сферической формы. Они не имеют жгутиков, спор или капсул и являются абсолютными внутриклеточными паразитами. Размер хламидий варьируется от 0.25 до 1 мкм. При окраске по Романовскому-Гимзе элементарные тельца окрашиваются в пурпурный цвет, а ретикулярные — в синий.

У хламидий уникальный жизненный цикл, делящийся на несколько стадий. Элементарные тельца – это метаболически неактивная инфекционная форма хламидий, которая обеспечивает их выживание вне клетки. Ретикулярные тельца – внутриклеточная форма с высокой метаболической активностью и способностью к размножению. Они делятся внутри вакуоли, занимающей большую часть заражённой клетки. Спустя 24 часа они уплотняются и превращаются в элементарные тельца, окружённые клеточной стенкой. Затем происходит освобождение из заражённой клетки, вакуоль разрывается, элементарные тельца выходят из клетки и заражают соседние.

Хламидии имеют три типа антигенов: Родоспецифический термостабильный липополисахарид в клеточной стенке. Видоспецифический антиген белковой природы в наружной мембране. Типоспецифический антиген белковой природы.

Хламидии являются строгими внутриклеточными паразитами и могут быть культивированы только в лабораторных условиях на культурах клеток, в организме лабораторных мышей или в желточном мешке куриных эмбрионов.

Энергетически хламидии зависят от клетки-хозяина, так как у них нет полного набора ферментов гликолиза. Они способны самостоятельно синтезировать нуклеиновые кислоты, некоторые белки и липиды, используя для этого АТФ клетки-хозяина.

Эпидемиология

Хламидийные и микоплазменные респираторные заболевания разделяют на две основные клинические формы: острое респираторное заболевание и пневмонию. Источник возбудителя – больной человек или носитель. Путь передачи – воздушно-капельный. Наиболее восприимчивы лица старше 5 лет, подростки и лица молодого возраста. Пик заболеваемости – осенне-зимний период. Для передачи возбудителя требуется тесный и длительный контакт (школы, университеты, воинские коллективы), поэтому для атипичных респираторных инфекций характерно длительное эпидемическое распространение.

Патогенез

Попадая в верхние дыхательные пути, хламидии и микоплазмы, имея выраженный тропизм к эпителию респираторно тракта, адгезируются на слизистой носовых пазух, носоглотки, миндалинах, гортани. Для обоих возбудителей характерен внутриклеточный паразитизм, что обеспечивает их большим количеством питательного субстрата, а также укрывает от защитных сил организма. Продукты метаболизма, токсины и использование питательных веществ клетки разрушают эпителий, происходит дальнейшее распространение возбудителя. Если процесс отграничивается, воспаление охватывает лишь слизистые верхних дыхательных путей. При дальнейшем распространение воспаление переходит на слизистую бронхов и терминальные отделы респираторного тракта.

Клиника

Инкубационный период в среднем составляет 3 недели. Характерно легкое и среднетяжелое течение, без выраженной клинической симптоматики, с более длительным течением, чем при классических бактериальных инфекциях. Симптомы интоксикации не выражены. Лихорадка чаще субфебрильная, в среднем продолжается 1-8 дней, иногда сохраняется до 2 недель. Умеренные катаральные синдромы, в зависимости от локализации процесса (сухость и першение в горле, непродуктивный кашель, серозное отделяемое, насморк, заложенность носа, гиперемия миндалин, лимфаденопатия).

Осложнения

Кроме главных осложнений – пневмонии и бронхита, могут встречаться абсцесс легкого, массивный плевральный выпот, серозный менингит, менингоэнцефалит, миокардит, эндокардит.

В некоторых случаях хламидийная инфекция может приобретать затяжной и даже хронический характер, проявляясь в виде астматического бронхита, что связано с аллергизацией антигенами хламидий.

Микоплазменная инфекция, из-за синтеза бактериальной клеточной стенки из мембраны собственных клеток человека, может стать «триггером» для запуска аутоиммунного процесса у предрасположенных к этому лиц. Могут встречаются поражения нервной системы: полирадикулопатия, поражение черепных нервов, острый психоз, мозжечковая атаксия, поперечный миелит.

Диагностика

Материал для исследования: соскобы с носовых ходов и задней стенки глотки. Для диагностики используют цитологические методы (микроскопия окрашенных мазков, прямая иммунофлуоресценция), серологические методы (поиск антигенов с помощью ИФА, РИФ, антител с использование РСК, РНИФ, ИФА, РНГА), молекулярно-генетические

методы (ПЦР), экспресс-диагностика (ИХА). Культуральный метод используется редко, так как требует дорогостоящих оборудования и расходного материала.

В общем анализе крове, как правило, нет изменений.

Лечение

Этиотропная терапия требуется только при затяжных, тяжелых и склонным к осложнениям случаях. Внутриклеточный паразитизм у обоих возбудителей и отсутствие клеточной стенки у микоплазмы (мишень действия β-лактамных антибиотиков), определяет группу эффективных препаратов, способных проникать внутрь клетки: макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин), тетрациклины (доксициклин, тетрациклин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Симптоматическая терапия проводится по показаниям.

Профилактика

Неспецифическая профилактика включает соблюдение правил личной гигиены, средств индивидуальной защиты. Специфическая профилактика не разработана.

Список использованной литературы

1. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред.: А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. — Москва: БИНОМ, 2010. — 1151 с.

2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.

3. Parilova OV, Kapustina TA, Markina AN. Kliniko-anamnesticheskayadiagnostikakhronicheskogoverkhnechelyustnogosinusita, assotsiirovannogo s khlamidiinyminfitsirovaniem [Clinico-anamnestic diagnostics of chronic maxillary sinusitis associated with chlamydial infection]. *VestnOtorinolaringol*. 2016;81(4):60-63. doi:10.17116/otorino201681460-63

4. Suzuki S, Ishimaru N, Akashi Y, et al. Physicians' prediction for the assessment of atypical pathogens in respiratory tract infections. *J Gen Fam Med*. 2020;21(6):226-234. Published 2020 Jun 25. doi:10.1002/jgf2.350

Вопросы для самоконтроля

1. Какие микроорганизмы относятся к наиболее частым атипичным возбудителям инфекций верхних дыхательных путей?
2. В чем особенность морфологических свойств микоплазм?
3. Какой паразитизм характерен для микоплазм?
4. Какими факторами патогенности обладают микоплазмы?
5. В чем уникальность жизненного цикла хламидий?
6. Какие способы культивирования возможны для хламидий и микоплазм?
7. Какова эпидемиология хламидийных и микоплазменных респираторных заболеваний?
8. В чем особенность клинической картины хламидийных и микоплазменных респираторных заболеваний?
9. Какие методы используют для диагностики хламидийных и микоплазменных респираторных заболеваний?
10. Что следует учитывать при выборе препаратов для этиотропной терапии хламидийных и микоплазменных респираторных заболеваний?

Тестовые задания

1. К характеристикам микоплазм относятся следующие признаки:

А) мелкие размеры

Б) имеют клеточную стенку

В) имеют трехслойную мембрану

Г) являются полиморфными

Д) паразитируют на мембранах эукариотических клеток

Е) паразитируют в цитоплазме эукариотических клеток

2. Культуральные свойства микоплазм включают:

А) не растут на питательных средах

Б) способны давать рост на специальных средах

В) образуют крупные колонии

Г) образуют мелкие колонии по типу «яичницы-глазуньи»

Д) оптимальная температура культивирования 36-37°С

Е) оптимальная температура культивирования 40-45°С

3. К характеристикам хламидий относятся следующие признаки:

А) мелкие размеры

Б) грамотрицательные

В) грамположительные

Г) являются абсолютными внутриклеточными паразитами

Д) являются ферментозависимыми паразитами

Е) являются энергозависимыми паразитами

4. Хламидии могут быть культивированы с использованием:

А) питательных сред

Б) культур клеток

В) куриных эмбрионов

Г) лабораторных животных

5. В лабораторной диагностике микоплазменной инфекции решающее значение имеет

А) ИФА

Б) РНГА

В) РСК

Г) микроскопический метод

6. Основной путь передачи микоплазменной инфекции

А) алиментарный

Б) воздушно-капельный

В) контактно-бытовой

Г) трансмиссивный

7. В чем уникальность жизненного цикла хламидий:

А) включает несколько стадий, часто со сменой хозяев, и может включать чередование полового и бесполого размножения

Б) утрата клеточной стенки под влиянием антибиотика

В) предполагает образование предцисты и цисты в неблагоприятных условиях

Г) включает наличие двух морфологических форм: элементарные тельца (внеклеточная инфекционная форма) и ретикулярные тельца (внутриклеточная форма с высокой метаболической активностью и способностью к размножению)

8. Ретикулярные тельца хламидий:

А) метаболически неактивная форма

Б) метаболически активная форма

В) внеклеточная форма

Г) внутриклеточная форма

Д) инфекционная форма

Е) способны к размножению

Ж) чувствительны к антибиотикам

9. Элементарные тельца хламидий:

А) метаболически неактивная форма

Б) метаболически активная форма

В) внеклеточная форма

Г) внутриклеточная форма

Д) инфекционная форма

Е) способны к размножению

Ж) чувствительны к антибиотикам

10. К каким антибиотикам микоплазмы обладают природной резистентностью:

А) пенициллины

Б) цефалоспорины

В) тетрациклины

Г) макролиды

Задачи

1. В студенческом общежитии возникла вспышка заболеваемости ОРЗ. Основные симптомы – сухость и першение в горле, непродуктивный кашель, серозное отделяемое, насморк, заложенность носа. У нескольких студентов заболевание осложнилось пневмонией. При проведении уточняющей диагностики была выявлена микоплазма.

Назовите возбудителя заболевания. Укажите его морфологические, тинкторильные, биохимические и антигенные свойства и факторы патогенности. Назовите этапы патогенеза микоплазменной инфекции. Какие методы диагностики могли быть применены для установления микоплазменной инфекции? Назовите методы лечения и способы профилактики микоплазменной инфекции.

2. Школьник, 9 лет, жалуется на першение в горле, кашель, насморк, которые беспокоят его на протяжении месяца, периодически повышается температура до 37,3 С. В классе есть еще несколько человек с похожими симптомами. При осмотре выявлены умеренная гиперемия миндалин, увеличение подчелюстных и шейных лимфоузлов. Возможна ли хламидийная этиология данной инфекции? Поясните свой ответ.

В чем уникальность жизненного цикла хламидий? Почему хламидийные инфекции часто имеют длительный характер и постепенное развитие? Какие методы диагностики могли быть применены для установления хламидийной инфекции? Назовите методы лечения и способы профилактики хламидийной инфекции.

Вирусы гриппа

Общие сведения

Вирус гриппа – это сложноорганизованный оболочечный вирус, относящийся к семейству *Orthomyxoviridae*. Вирусы гриппа (род *Influenza virus*) подразделены на четыре типа: A, B, C и D. Вирус гриппа A способен поражать человека и некоторые виды животных (свиней, лошадей) и птиц. Вирус гриппа B вызывает, как правило, спорадические вспышки у людей и реже у животных. Вирус гриппа C вызывает спорадические случаи заболевания, встречается только у людей. Вирус гриппа D является патогенным для свиней, овец и крупного рогатого скота.

Вирион имеет сферическую форму (реже нитевидную) диаметром 80-120 нм. В центре вириона находится нуклеокапсид, имеющий спиральный тип симметрии. Нуклеокапсид содержит сегментированную одноцепочечную минус-РНК в комплексе с белком нуклеопротеином (NP). Снаружи от нуклеокапсида расположен слой белка M1 (матриксный белок), который входит в состав внутреннего слоя липопротеиновой оболочки (ЛПО); он необходим для поддержания структуры вирусной частицы. Центральная часть белка M2 формирует канал для транспорта ионов H^+ внутрь вирусной частицы для разделения нуклеокапсида и белка M1. NP-белок и M-белки являются внутренними типоспецифическими антигенами, антитела к которым не оказывают существенного защитного действия. Наружный слой ЛПО представлен сложными белками гликопротеинами: гемагглютинином (HA) и нейраминидазой (NA). Данные поверхностные антигены индуцируют продукцию специфических защитных антител. У вируса гриппа типа C нет нейраминидазы. Специфическими рецепторами для вируса гриппа являются соединения на поверхности клеток хозяина, содержащие сиаловую кислоту.

Гемагглютинин обеспечивает взаимодействие вируса с сиаловой кислотой, проникновение вируса в клетку-мишень путем слияния суперкапсида с клеточной мембраной и раздевание вируса. Нейраминидаза вируса является ферментом, катализирующим отщепление сиаловой кислоты от субстрата. Она участвует в высвобождении дочерних вирусных частиц из клетки хозяина.

Жизненный цикл вируса гриппа проходит несколько стадий.

1) Гемагглютинины вируса связываются с рецепторами, содержащими сиаловую кислоту, на поверхности клетки-мишени.

2) Нейраминидаза отщепляет от них сиаловую кислоту, вирус проникает в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. В составе эндосомальных везикул вирусные частицы перемещаются к ядру клеток.

3) Слияние оболочки вируса с мембраной эндосомы и депротеинизация вируса. Постепенно pH внутри эндосомы снижается в результате закачивания ионов водорода (H^+). Кислая среда эндосомы вызывает слияние вирусной и эндосомальной мембран, открывает белок ионного канала М2.

4) Нуклеокапсид выходит в цитоплазму, потом транспортируется в ядро клетки. В ядре клетки с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы на матрице вирусной минус-РНК синтезируются полные и неполные нити плюс-РНК.

5) Полные нити плюс-РНК служат матрицей для синтеза в ядре клетки фрагментов минус-РНК дочерних вирионов.

6) Неполные нити плюс-РНК транспортируются в цитоплазму клетки к полирибосомам, где начинается процесс синтеза вирусных белков. Капсидные белки транспортируются из цитоплазмы клетки в ядро и связываются с вновь синтезированной дочерней минус-РНК. Формируется нуклеокапсид, который переносится из ядра клетки в цитоплазму.

7) На предварительно модифицированных участках ципоплазматической мембраны клетки хозяина происходит окончательный этап сборки вирусных частиц: нуклеокапсид окружается белком М и измененной клеточной мембраной, содержащей гемагглютинин и нейраминидазу.

8) Выход дочерних вирусных частиц из инфицированной клетки путем «почкования».

Структура поверхностных антигенов вируса гриппа А постоянно изменяется, причем изменения НА- и NA-белков происходят независимо друг от друга. В настоящее время известно 18 подтипов гемагглютинина и 11 подтипов нейраминидазы, которые в совокупности определяют подтип вируса гриппа А. Вирусы гриппа В не подразделяются на подтипы, но могут подразделяться на линии. Вирусы гриппа типа В принадлежат либо к линии В/Ямагата, либо к линии В/Виктория. Изменчивость вируса гриппа А, приводящая к образованию новых антигенных вариантов, объясняется двумя процессами – антигенным дрейфом и антигенным шифтом.

Антигенный дрейф – это незначительные изменения структуры гемагглютинина и/или нейраминидазы, обусловленные точечными мутациями в гене, отвечающем за синтез и структуру детерминант поверхностных антигенов. В результате происходит изменение антигенных свойств НА или NA, которые не выходят за пределы подтипа. Появляющиеся антигенные варианты, незначительно отличающиеся от исходного штамма, вызывают периодические эпидемии гриппа.

Антигенный шифт – это полная замена гена, основой которой, возможно, является рекомбинация между двумя и более подтипами вирусов, проникающих в одну клетку. Появляется новый подтип вируса гриппа, вызывающий пандемии.

Вирусы гриппа выращивают в куриных эмбрионах и в культурах клеток. Оптимальной средой являются куриные эмбрионы, в амниотической и аллантоисной полостях которых вирус репродуцируется в течение 36 – 48 часов. Наиболее чувствительны к вирусу гриппа первичные культуры клеток почек эмбриона человека и некоторых животных. Репродукция вируса в этих культурах сопровождается слабовыраженным цитопатическим действием.

Вирус гриппа быстро инактивируется при воздействии температуры выше 56°С, УФ-излучения, детергентов, дезинфектантов. Он остается жизнеспособным в течение 1 суток при комнатной температуре, до 2 суток – на гладких металлических и пластмассовых поверхностях, на поверхности стекла – до 10 дней.

Эпидемиология

Грипп – повсеместно распространенная инфекция с эпидемической и пандемической заболеваемостью. В процессе эпидемии или пандемии происходит естественная иммунизация большинства населения и уменьшение восприимчивой популяции, что приводит к снижению заболеваемости гриппом.

В 1889 году «русский» грипп стал причиной первой документированной пандемии данного заболевания в мире. По некоторым данным, жертвами данной пандемии стал 1 млн человек.

Пандемия «испанского гриппа» 1918 – 1919 гг. остается самой катастрофической пандемией гриппа в истории. Во всем мире было инфицировано 25-30% населения, умерло около 50 миллионов человек. Она была вызвана вирусом гриппа A/H1N1. Позже секвенирование показало, что данный вирус имеет как птичье, так и свиное происхождение. Вирус гриппа A/H2N2 стал причиной азиатской пандемии в 1957 – 1959 гг., унесшей 2 миллиона человеческих жизней. Данный подтип был вытеснен подтипом H3N2 свиного происхождения, вызвавшего пандемию в Гонконге в 1968 – 1970 гг. Он циркулировал как единственный подтип до 1977 года, пока снова не появился подтип H1N1 в виде «русского гриппа». Пандемия в XXI веке началась в 2009 году, когда появился подтип H1N1 свиного происхождения, заменив прежний сезонный грипп H1N1. Он был продуктом реассортации трех ранее существовавших вирусов: человеческого, свиного и птичьего гриппа. Первоначально возникнув в Мексике, вирус быстро распространился по миру, и в июне 2009 года ВОЗ сообщила о пандемии гриппа.

За последние два десятилетия увеличилось количество сообщений о прямой передаче вирусов птичьего гриппа от птицы человеку, что привело к продолжающейся вспышке гриппа A/H5N1 среди домашней птицы с сопутствующими человеческими инфекциями. В 1997 году смертельные случаи заражения людей вирусом H5N1 были впервые обнаружены в Гонконге. В 2003 году вирус вновь появился как высокопатогенный вирус птичьего гриппа и вызвал разрушительные вспышки среди местной домашней птицы. Вспышки стали эндемичными в нескольких странах, при этом наибольшее количество случаев произошло в Египте, Индонезии и Вьетнаме. В настоящее время птичий грипп рассматривается как типичная зоонозная инфекция, человек является биологическим тупиком для этого вируса. Источником инфекции являются больные домашние птицы, которые заражаются от диких водоплавающих и околоводных птиц. В замороженном инфицированном мясе, в яйцах вирус сохраняется до 1 года.

Источником инфекции при гриппе является больной человек, выделяющий вирус в окружающую среду с окончания инкубационного периода и весь лихорадочный период. Эпидемиологическую опасность представляют больные со стертыми и субклиническими формами заболевания, которые продолжают вести активный образ жизни и могут инфицировать других людей. Восприимчивость людей к вирусу гриппа высокая. Механизм передачи – аэрогенный, путь – воздушно-капельный. Возможно заражение через предметы, загрязненные выделениями больного (игрушки, посуду, полотенца).

Патогенез

Входные ворота – эпителиальные клетки дыхательных путей, где происходит первичная репродукция вирусов. Размножение вируса в эпителиальных клетках приводит к их дистрофии, некрозу и десквамации. Пораженные вирусом гриппа вырабатывают интерферон. Через поврежденную поверхность слизистой оболочки вирус попадает в кровь, вызывая вирусемию. Циркуляция вируса гриппа в кровеносном русле сопровождается повреждением эндотелия капилляров за счет активации системы протеолиза. Это повышает проницаемость сосудистой стенки и серозных оболочек, что вызывает нарушение гемодинамики с расстройствами микроциркуляции. Кроме того, при тяжелом течении гриппа могут произойти кровоизлияния во внутренние органы. При гриппе развивается транзиторный приобретенный иммунодефицит из-за подавления клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что создает предпосылки для развития вторичной бактериальной инфекции.

Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода при гриппе вариабельна и зависит от конкретного случая, однако в среднем оставляет 18 – 72 часа. Для гриппа характерно

внезапное острое начало в виде повышения температуры тела до 38 – 41°С и появления общей слабости, озноба, артралгии, миалгии, сильной головной боли. Головная боль обычно локализуется в лобной части, реже носит ретроорбитальный характер, усиливается при резких движениях головы. Одним из ведущих синдромов при гриппе является катаральный (сухой кашель, боли за грудиной, ринит). Судорожный синдром у детей, в отличие от взрослых, развивается чаще. Характерным является появление геморрагического синдрома в виде кровоизлияний в кожу, слизистые и серозные оболочки, внутренние органы. Абдоминальный синдром (боли в животе, тошнота, рвота, диарея) чаще развивается у детей. Продолжительность клинических проявлений гриппа составляет в среднем 7 дней, но кашель и слабость могут сохраняться в течение нескольких недель. Длительно сохраняющиеся симптомы могут указывать на развитие осложнений.

Пневмония является одним из наиболее тяжелых осложнений гриппа. Выделяют первичную вирусную пневмонию, вторичную бактериальную пневмонию и сочетанную вирусную и бактериальную пневмонию. Симптомами, указывающими на развитие пневмонии при гриппе, являются высокая длительная лихорадка, сухой или влажный кашель, головная боль, боль в горле, одышка, цианоз. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и некоторые грамотрицательные бактерии.

Другими часто регистрируемыми осложнениями при гриппе являются миокардит, перикардит, миозит, миоглобинурия, синусит, отит, менингит, энцефаломиелит.

Диагностика

Материалом для выявления вируса гриппа служит носоглоточная слизь в первые 2 – 3 дня болезни, мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа. Для поиска специфических антител материалом являются парные сыворотки крови больного.

1) Экспресс-диагностика. Обнаружение антигенов вируса гриппа в исследуемом материале с помощью специфических антител, меченных флюоресцеинизотиоцианатом (РИФ). Образующийся комплекс антиген-антитело обнаруживается по ярко-зеленой флюоресценции в сине-фиолетовых лучах люминесцентного микроскопа.

2) Молекулярно-генетический метод. Для выявления вирусов гриппа А и В ставят реакцию ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. Он позволяет определить тип вируса гриппа, подтип вируса гриппа А и генетическую линию вируса гриппа В.

3) Вирусологический метод. Вирусы гриппа можно выделять в курином эмбрионе, в культуре клеток почек обезьян, в организме лабораторных животных. Идентификацию вирусов проводят различными способами: по гибели клеток,

цитопатическому действию (ЦПД), образованию «бляшек», цветной пробе, эффектам гамагглютинации и гемадсорбции. Для выявления вируса требуется много времени (до 10 дней), что не обеспечивает своевременной диагностики, необходимой для принятия клинических решений. Данный метод используется для выделения и идентификации вируса при возникновении новой эпидемии или вспышки гриппа.

4) Серологический метод. Часто используется для ретроспективного подтверждения диагноза. Применяются РСК, ИФА, РН, РТГА. Наблюдается 4-кратное увеличение титра антител в парных сыворотках от больного, полученных с интервалом 10 – 14 дней.

5) Стрип-диагностика (иммунохроматографический метод) используется для качественной и полуколичественной диагностики. В тест-полоску (бумажный носитель), представляющую собой хроматографический сорбент, внедрен набор диагностических моно- или поликлональных антител, конъюгированных с частицами коллоидного золота, и антител, обеспечивающих образование четкого окрашивания в тестовой зоне стрип-теста. В зоне аппликации наносят 1–2 капли исследуемого материала и через несколько минут визуально оценивают изменение цвета в тестовой зоне, интенсивность окрашивания которой пропорциональна концентрации соответствующих антигенов.

Профилактика

Неспецифическая профилактика при гриппе заключается в частом мытье рук с мылом, систематическом проветривании помещений и влажной уборке, прикрывании носа и рта во время кашля и чихания, ношении медицинской маски, ведении здорового образа жизни.

Специфическим методом профилактики является вакцинация. Формирование коллективного иммунитета зависит от охвата вакциной населения и соответствия вакцинного штамма и циркулирующих штаммов вируса гриппа в конкретный период времени (сезон гриппа). Выделяют следующие виды вакцин против гриппа: I поколение — цельновирионные (живые и инактивированные), II поколение - расщепленные (сплит) вакцины, III поколение - субъединичные вакцины, IV поколение - субъединичные адъювантные вакцины.

В России в настоящее время доступны только инактивированные вакцины. Цельновирионные вакцины - действующее вещество вакцины — инактивированные (убитые) вирусные частицы (вирионы) целиком. Данные вакцины чаще вызывают поствакцинальные реакции, чем другие разновидности гриппозных вакцин. На сегодняшний день в России нет зарегистрированных вакцин этого типа. Ко II поколению относятся расщепленные вакцины (сплит-вакцины), содержащие частицы разрушенного

вируса, гемагглютинин, нейраминидазу и внутренние белки (по 15 мкг гемагглютинина каждого штамма вируса гриппа, входящего в вакцину, реактогенные липопротеиды и внутренние белки.

К этой категории относятся, например, вакцины «Ультрикс Квадри», «Флю-М» и «Флю-М Тетра». Субъединичные вакцины содержат только поверхностные антигены вируса гриппа, а именно гемагглютинин и нейраминидазу. Эти вакцины в России представлены в двух вариантах: без адъюванта и с адъювантом. Вакцина III поколения – «Инфлювак» является высокоэффективной и иммуногенной, имеет минимальную частоту развития общих и местных реакций, может применяться во всех возрастных группах, в т.ч. для иммунизации детей с 6-месячного возраста и у кормящих грудью и беременных женщин. К IV поколению вакцин против гриппа относят субъединичные адъювантные вакцины, которые содержат кроме высокоочищенных поверхностных белков еще и адъювант – вещество, используемое для усиления иммунного ответа при введении одновременно с иммуногеном.

Использование адъюванта (это – иммуностимулирующие комплексы, виросомы и др.) позволяет уменьшить содержание антигенов до 5 мкг на каждый штамм, сохранив высокие показатели иммуногенности и безопасности для всех контингентов. К вакцинам IV поколения относятся «Совигрипп», «Гриппол плюс», в состав которых добавлен адъювант.

Лечение

В случае неосложненного течения гриппа показано симптоматическое лечение (сосудосуживающие, жаропонижающие, антигистаминные средства), прием витаминов, дезинтоксикационная терапия.

Среди противовирусных препаратов используются ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза). Они имеют высокий уровень эффективности в борьбе с вирусами гриппа А и В. Данные препараты ингибируют нейраминидазу, блокируя выход новых вирусных частиц из инфицированных клеток. Осельтамивир рекомендуется принимать в течение 48 часов после появления симптомов гриппа, а также с целью химиопрофилактики у детей старше 1 года и взрослых. Препараты адамантанового ряда (амантадин, римантадин) блокируют М2-белок, закрывают ионные каналы, ингибируют процесс высвобождения нуклеокапсида в составе эндосомы.

При тяжелом течении гриппа могут применяться нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения. При развитии бактериальной инфекции назначают антибиотики.

Список использованной литературы

1. Francis ME, King ML, Kelvin AA. Back to the Future for Influenza Preimmunity-Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections. *Viruses*. 2019;11(2):122. Published 2019 Jan 30. doi:10.3390/v11020122

2. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza virus: dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol*. 2018;31(2):174-183. doi:10.1089/vim.2017.0141

3. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol*. 2021;93(8):4638-4646. doi:10.1002/jmv.26990

4. Nuwarda RF, Alharbi AA, Kayser V. An Overview of Influenza Viruses and Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(9):1032. Published 2021 Sep 17. doi:10.3390/vaccines9091032

5. Nuñez IA, Ross TM. A review of H5Nx avian influenza viruses. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135518821625. Published 2019 Feb 22. doi:10.1177/2515135518821625

6. Zhu Z, Fodor E, Keown JR. A structural understanding of influenza virus genome replication. *Trends Microbiol*. 2023;31(3):308-319. doi:10.1016/j.tim.2022.09.015

7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

8. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

9. Шахтахтинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Калюжная Т.А. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(4):333-337.

Вопросы для самоконтроля

1. Опишите морфологию вируса гриппа.
2. Какие поверхностные антигены вируса гриппа индуцируют продукцию специфических защитных антител и какие функции они выполняют?
3. Что такое антигенный дрейф и антигенный шифт и какова их роль в распространении гриппозной инфекции?
2. Опишите патогенез гриппозной инфекции.
3. Какие клинические симптомы характерны для гриппа?
4. Какие осложнения могут развиться при тяжелом течении гриппа?

5. Какие методы диагностики позволяют определить тип и подтип вируса гриппа?

6. Что используют для ретроспективного подтверждения диагноза перенесенной гриппозной инфекции?

7. Какие вакцины против гриппа используются в настоящее время? Чем они различаются?

10. Какие противовирусные препараты можно использовать для лечения гриппа и каков их механизм действия?

Тестовые задания

1. Вирус гриппа относится к семейству:

А) *Paramyxoviridae*

Б) *Picornoviridae*

В) *Adenoviridae*

Г) *Orthomyxoviridae*

2. Вирус гриппа типа А способен вызывать:

А) эпидемические вспышки у людей и животных

Б) спорадические вспышки у людей, реже у животных

В) спорадические случаи заболевания только у людей

Г) патогенен только для животных

3. Геном вируса гриппа представлен:

А) сегментированной одноцепочечной минус-РНК

Б) несегментированной одноцепочечной минус-РНК

В) сегментированной одноцепочечной плюс-РНК

Г) линейной двухцепочечной ДНК

4. К белкам суперкапсида вируса гриппа относятся:

А) PB1-транскриптаза и PB2-эндонуклеаза

Б) H-гемагглютинин и N-нейраминидаза

В) NP-нуклеопротеин и M1-матриксный белок

Г) S-гликопротеин, оболочечный E, мембранный M, нуклеокапсидный N

5. Причиной периодических эпидемий гриппа является:

А) антигенный дрейф

Б) антигенный шифт

В) появление другого типа вируса гриппа

Г) отсутствие постинфекционного иммунитета

6. Причиной пандемий гриппа является:

А) антигенный дрейф

Б) антигенный шифт

В) появление другого типа вируса гриппа

Г) отсутствие постинфекционного иммунитета

7. Для клиники гриппа характерно:

А) выраженная интоксикация

Б) умеренная интоксикация

В) развитие фарингита и коньюктивита

Г) развитие ларингита

Д) развитие трахеита/трахеобронхита

Е) температура тела нормальная или субфебрильная

Ж) повышения температуры тела до 38 – 41° С

З) кровоизлияния в кожу, слизистые и серозные оболочки, внутренние органы

8. Для гриппа не характерно:

А) миалгия и артралгия

Б) гипертермия

В) полиаденопатия

Г) сильные головные боли с локализацией в лобной части

Д) выраженные боли в глазных яблоках при движении

Е) саднение за грудиной

9. Расщепленные вакцины (сплит-вакцины) II поколения содержат:

А) инактивированные (убитые) вирусные частицы (вирионы) целиком

Б) поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу)

В) поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу) и внутренние белки

Г) поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу) и адъювант

10. Субъединичные вакцины III поколения содержат:

А) инактивированные (убитые) вирусные частицы (вирионы) целиком

Б) поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу)

В) поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу) и внутренние белки

Г) поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу) и адъювант

11. Возможными методами диагностики гриппа являются:

А) иммерсионная микроскопия окрашенных мазков

Б) вирусологический метод

В) молекулярно-генетический метод ПЦР

Г) иммунохроматографический метод

Д) биологический метод

Е) серологический метод

Ж) аллергологический метод

Задачи

1. Больной К., 32 года, предъявляет жалобы на лихорадку, умеренной степени выраженности головную боль в области лба и висков, боль в глазных яблоках, ломоту во всем теле, резкую слабость, сонливость, головокружение, шум в ушах, заложенность носа. Заболел после контакта с соседом, который заходил за таблеткой аспирина. В первые же часы температура тела поднялась до 39,8°С, затем до 40°С, был озноб. В городе отмечен эпидемический подъем заболеваемости респираторной инфекцией. Состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы влажные, цианоза нет. Лицо гиперемировано, выраженная инъекция сосудов склер, на красной кайме губ герпетические высыпания. Зев гиперемирован, задняя стенка глотки зернистая с петехиальными кровоизлияниями. Дыхание через нос затруднено, выделений нет.

Назовите возбудителей ОРВИ, какой из них является наиболее вероятным в данном случае? Поясните свой ответ. Чем опасна данная инфекция? Опишите строение этого вируса. Какие методы диагностики могли быть применены для идентификации возбудителя? Назовите методы лечения и способы профилактики данной вирусной инфекции.

2. Больная К., 22 лет, предъявляет жалобы на повышение температуры до 38,8°С, сильную головную боль в области лба и висков, боль в глазных яблоках, ломоту во всем теле, боли в суставах, резкую слабость, тошноту, однократную рвоту, без облегчения,

дважды были носовые кровотечения. Сегодня появился кашель сухой, «раздражающий», болезненный по ходу грудины, отделилась скудная мокрота с прожилками алой крови. Ночью не могла лежать на спине, вставала, ощущая дыхательный дискомфорт. Заболела остро два дня назад, после возвращения с работы, многие коллеги имеют сходные симптомы, в городе объявлена эпидемия гриппа (H1N1). Лицо гиперемировано и одутловато, выраженная инъекция сосудов склер. Дыхание через нос затруднено, слизистые выделения из носа.

Назовите и охарактеризуйте типы вируса гриппа**,** их эпидемиологическое значение. Какой грипп называют пандемическим? Перечислите пути передачи гриппа. Опишите клинику сезонного гриппа и клинические особенности высокопатогенного гриппа (свиного, птичьего). Охарактеризуйте вакцины против гриппа II, III, IV поколений, чем они различаются по составу?

Острые респираторные вирусные инфекции

Аденовирусы

Общие сведения

Изучение аденовирусной инфекции началось в 1953 г., когда W.P. Rowe впервые выдели аденовирусы из тканей миндалин и аденоидов детей. В 1954 г. ученый Хюбнер с коллегами выделил аденовирус из ткани миндалин и лимфатических узлов, удаленных у детей во время операций, а также обнаружили их у лиц с заболеваниями верхних дыхательный путей и атипичной пневмонией, сопровождающихся конъюнктивитами.

Семейство *Adenoviridae* включает более 100 серотипов, которые могут инфицировать позвоночных. В состав семейства входят 5 родов и 74 вида аденовирусов. Выделяют следующие роды: *Mastadenovirus* (инфицируют млекопитающих, включая человека), *Aviadenovirus* (инфицируют птиц), *Atadenovirus* (инфицируют преимущественно рептилий), *Siadenovirus* (инфицирует всех позвоночных, кроме млекопитающих), *Ichtadenovirus* (инфицируют рыб). По классификации, предложенной ВОЗ, аденовирусы человека подразделяются на 7 групп (A, B, C, D, E, F, G), каждая из которых включает в себя несколько серотипов. Аденовирусы являются простыми вирусами без внешней оболочки, средний диаметр вириона составляет 60-90 нм.

Вирион состоит из капсида и сердцевины, содержащей геном, представленный линейной двухцепочечной ДНК. В составе вириона идентифицировано 11 структурных полипептидов (II, III, IIIa, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X и терминальный белок) и вирусная протеаза. Капсид состоит из 252 капсомеров, имеет икосаэдрический тип симметрии. 240 капсомеров (гексоны) образуют 20 триангулярных граней, а 12 капсомеров (пентоны) расположены на вершинах икосаэдра и снабжены фибриллами. Каждый гексон соседствует с шестью себе подобными субъединицами, является тримером белка II. В состав пентона входят его основание и фибрилла. Фибрилла образована тремя одинаковыми молекулами гликозилированного полипетида IV и состоит из трех доменов – N-терминального домена, гибкого стержня и глобулярного С-терминального домена, который взаимодействует с первичными рецепторами на клетке хозяина.

Гексоновые и пентонные капсомеры являются поверхностными белками вириона, содержащими антигены с групповой и типовой специфичностью. Внутренние белки (V, VII, X) в составе вириона придают ему дополнительную структурную устойчивость.

Аденовирусы имеют единый комплементсвязывающий антиген. Аденовирусы являются хорошими векторами для разработки вакцин или терапии рака.

Во внешней среде аденовирусы устойчивы: выдерживают нагревание до 50°С; в течение 2 месяцев сохраняют активность при 4°С; сохраняются при замораживании и лиофилизации. Устойчивы при pH 5,0 – 9,0.

Аденовирусы размножаются в первичных и перевариваемых культурах клеток различного происхождения, вызывая 2 типа цитопатических реакций. Во-первых, округление клеток и их скопления в виде гроздьев винограда, которые со временем отслаиваются от стекла. Во-вторых, аденовирусы вызывают мелкоклеточную дегенерацию с образованием мелких круглых клеток, диффузно располагающихся по всему слою культуры. В инфицированных клетках формируются внутриядерные включения.

Эпидемиология

Источником инфекции являются больной человек, как с отрой, так и с латентной формой заболевания, и вирусоносители. Больные наиболее опасны в первые 3 недели заболевания, так как до 3 – 7 дня болезни вирус выделяется с отделяемым конъюнктивы и верхних дыхательных путей, до 3 недель – с фекалиями. Реконвалесцент может выделять вирус до 50 дней. Пути передачи – воздушно-капельный (аэрогенный механизм), алиментарный и контактно-бытовой (фекально-оральный механизм). Их устойчивость во внешней среде и другие особенности обуславливают риск инфицирования на протяжении всего года с максимальными показателями в осенне-зимний период. Болеют преимущественно дети и молодые люди, наиболее высокая восприимчивость отмечается у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. К 10 годам большинство детей переносят хотя бы один эпизод аденовирусной инфекции. Возможны эпидемические вспышки в закрытых организованных коллективах с тяжелыми осложнениями. На долю аденовирусной инфекции приходится 3 – 7% всех ОРВИ у детей и 0,6 – 3% у взрослых.

Патогенез

В зависимости от места внедрения в организм человека аденовирусы могут поражать респираторный тракт, конъюнктиву, лимфоидную ткань, кишечник, мочевой пузырь, головной мозг. Вирионы прикрепляются фибриллами к специфическим рецепторам клетки. Идентифицировано несколько различных поверхностных структур клетки, которые являются рецепторами для проникновения аденовирусов в клетку:

- HAdV всех видов, кроме B – рецептор CAR – белок суперсемейства иммуноглобулинов, который также опосредует инфекцию вирусов Коксаки B. Наличие матричной РНК этого рецептора отмечено в тканях сердца, мозга, поджелудочной железы, кишечника, почек, печени, легких;

- HAdV-B используют рецептор CD46 (регулятор каскада комплемента, присутствующего на плазматической мембране большинства типов клеток, включая гемопоэтические), CD80, CD86;
- HAdV-C присоединяются к углеводным структурам клеточной мембраны – гепаран сульфат гликозаминогликанам;
- HAdV-D взаимодействуют с сиаловыми кислотами.

Для многих аденовирусов клеточные рецепторы еще не идентифицированы.

Второй этап репродукции аденовирусов - рецептор-опосредованный эндоцитоз, который происходит с помощью актиновых филаментов, динеина и микротрубочек. Первичная репликация вируса происходит в ядрах эпителиальных клетках респираторного тракта и кишечника, конъюнктивы, лимфоидной ткани регионарных лимфатических узлов. Попавшая в ядро ДНК вируса инициирует первичную транскрипцию, которая осуществляется клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Сборка вирионов осуществляется в ядре. Выход дочерних вирусных частиц происходит при разрушении клеток. После появления первых симптомов развивается кратковременная вирусемия (в течение 10 дней). Циркулирующие в крови аденовирусы поражают эндотелий сосудов. В инфицированных эпителиальных клетках формируются внутриядерные включения, содержащие вирусную ДНК. Происходит увеличение размеров клеток, их деструкция и скопление под эпителием серозной жидкости. Развивается экссудативное воспаление слизистых оболочек, формируются фибринозные пленки и некроз. По характеру поражения клеток-мишеней выделяют продуктивный, абортивный и персистирующий типы аденовирусной инфекции.

Клиническая картина

Инкубационный период – 4 – 5 дней. Инфекция развивается остро с полиморфизмом клинической картины. В зависимости от ведущего синдрома заболевания выделяют несколько клинических форм: катар верхних дыхательных путей, фарингоконъюнктивальную лихорадку, острый фарингит, острый конъюнктивит, эпидемический кератоконъюнктивит, пневмонию, диарею, мезаденит. У детей раннего возраста часто развиваются кератоконъюнктивиты с возможной потерей зрения. Связь между видом аденовирусов и клинической формой не абсолютная, но все же существует, что связано с разной тканевой тропностью. Аденовирусы группы B1, C, E вызывают поражение респираторного тракта, а B2 инфицируют печень и мочевыводящие пути. Аденовирусы групп F и G вызывают гастроэнтериты, аденовирусы группы D ассоциированы с эпидемическим кератоконъюнктивитом. Возможными осложнениями

аденовирусной инфекции являются вирусно-бактериальные пневмонии, отиты, синуситы, евстахеиты.

Аденовирусная инфекция может стать причиной развития фарингита, который протекает с лихорадкой, болью в горле, головной болью, ознобом, кашлем, шейной лимфаденопатией. Аденовирусный фарингит является наиболее распространенным заболеванием у детей, и имеет важное эпидемическое значение из-за пребывания детей в сформированных детских коллективах. Аденовирусы являются причиной 5 – 11% бронхитов и 5 – 18% бронхиолитов у детей. 10% пневмоний у детей аденовирусной этиологии.

Диагностика

Материалом для исследования является отделяемое зева, носоглотки, конъюнктивы, фекалии и проч. (зависит от клинической формы).

1) Молекулярно-генетический метод – ПЦР.

2) Экспресс-диагностика – специфический антиген аденовируса в эпителиальных клетках слизистой носоглотки выявляют с помощью РИФ, РИА, ИФА.

3) Серологические методы – с помощью РСК выявляют нарастание диагностического титра специфических антител в 4 раза и более в парных сыворотках крови, полученных от пациента с интервалом 10-14 дней.

4) Вирусологический – выделение вируса на культуре эпителиальных клеток человека. Вирусы выявляют по цитопатическому действию, проявляющемуся через 10 – 14 дней после начала культивирования. Идентификацию выделенного вируса проводят в РСК с иммунной сывороткой к любому типу аденовируса, типирование вируса – в РН в культуре клеток.

Лечение

В терапии аденовирусной инфекции применяется симптоматическое лечение. Этиотропное лечение отсутствует. Обычно рекомендуемые методы лечения включают бронходилататоры для открытия дыхательных путей, пероральную регидратацию или повышенное потребление жидкости и постельный режим.

Профилактика

Неспецифическая профилактика заключается в раннем выявлении больных, их изоляции. Необходимыми мероприятиями являются: здоровый образ жизни, закаливание, витаминизация пищи, использование индивидуальных средств защиты (медицинские маски).

Специфическая профилактика не разработана. Ранее разрабатывались вакцины для специфической профилактики, но практического применения они не получили.

Список использованной литературы

1. Crenshaw BJ, Jones LB, Bell CR, Kumar S, Matthews QL. Perspective on Adenoviruses: Epidemiology, Pathogenicity, and Gene Therapy. *Biomedicines*. 2019;7(3):61. doi:10.3390/biomedicines7030061

2. Greber UF, Suomalainen M. Adenovirus entry: Stability, uncoating, and nuclear import. *Mol Microbiol*. 2022;118(4):309-320. doi:10.1111/mmi.14909

3. Shieh WJ. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico-pathologic correlation. *Biomed J*. 2022;45(1):38-49. doi:10.1016/j.bj.2021.08.009

4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

5. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

Риновирусы

Общие сведения

Риновирусы относятся к роду *Enterovirus* семейства *Picornoviridae*. В настоящее время идентифицировано более 160 штаммов риновирусов, которые классифицированы на 3 вида: A, B, C. Геном представлен нефрагментированной одноцепочечной РНК. В составе вириона отсутствуют липиды и углеводы. Вирионы риновирусов диаметром 20-30 нм сферической формы имеют кубический тип симметрии. Вирусный капсид состоит из четырех капсидных белков VP1, VP2, VP3 и VP4. Существует также несколько неструктурных белков, к которым относят 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C и 3D. 2A и 3C являются протеазами. Риновирусы имеют фермент – РНК-зависимую РНК-полимеразу (3D-белок). РНК-полимераза данного вируса подвержена ошибкам, что приводит к частым естественным мутациям и повышенному риску лекарственной устойчивости. Белки 2C, 2B и 3A нужны для закрепления репликационных комплексов на мембранной структуре клетки-хозяина. Белок 2B необходим для высвобождения вирусных частиц из клеток за счет увеличения проницаемости клеточной мембраны и оттока ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума. Репликация вируса происходит в цитоплазме клеток-мишеней.

Риновирусы малоустойчивы во внешней среде. Устойчивы к растворителям липидов, инактивируются при низких значениях pH, в течение 10 минут погибают при температуре 56°C. Хорошо сохраняются при низких температурах.

Культивируют риновирусы в однослойных и органных культурах клеток, приготовленных из фибробластов легких эмбриона человека или эпителия трахеи человека и хорьков. Характерным для риновирусов является цитопатическое действие.

Эпидемиология

Источниками инфекции являются больной человек или вирусоноситель. Механизм передачи – аэрогенный. Пути передачи – воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой через предметы личного пользования. В регионах с умеренным климатом пик заболеваемости риновирусной инфекцией приходится на раннюю осень и весну. Одинаково часто встречается во всех возрастных группах из-за кратковременного иммунитета и разнообразия типов вируса. Дети могут болеть риновирусной инфекцией от 8 до 12 раз в год, в то время как взрослые могут быть инфицированы от 2 до 3 раз в год. Несмотря на то, что риновирусная инфекция обычно протекает легко и без осложнений у иммунокомпетентных лиц, у младенцев она может привести к развитию бронхиолита, у

иммуносупрессированных пациентов – к пневмонии и обострению имеющихся легочных заболеваний (бронхиальная астма, ХОБЛ).

Патогенез

Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула I (ICAM-1), которая экспрессируется на эпителиальных клетках, фибробластах, эндотелиальных клетках. Кроме того, риновирусы могут связываться с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRL-R). Для риновирусов вида С недавно идентифицированный CDHR3 (Cadherin related family member 3) может служить рецептором. Риновирусы тропны к эпителию верхних дыхательных путей и вызывают обильные водянистые выделения из носа (профузный насморк). Входные ворота – слизистые оболочки полости носа, полости рта, конъюнктивы. Вирус реплицируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, развивается катаральное воспаление с выраженным отеком слизистой с последующей десквамацией эпителия, обильной секрецией. Поврежденный эпителий дыхательных путей может способствовать проникновению вируса в более глубокие слои клеток, где риновирусы размножаются более активно.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 1 до 3 суток. Характерно острое начало с появлением озноба и недомогания, температура тела нормальная или субфебрильная. Характерными симптомами являются заложенность носа, чихание, обильное серозное отделяемое, нарушаются обоняние и вкус. Максимальное проявление ринита наблюдается на 2-3 дни болезни. Продолжительность заболевания составляет около 7 дней. При рините, продолжающемся более 14 дней, выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер из-за присоединения бактериальной флоры. Частыми осложнениями являются евстахеит, отит, синусит, пневмония, обусловленные присоединением *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella* spp. У детей воспалительный процесс может распространяться на гортань, трахею, бронхи.

Диагностика

Материалом для исследования является секрет слизистой носа (носовое отделяемое).

1) Экспресс-диагностика заключается в применении иммунофлюоресцентного метода, позволяющего выделить вирусный антиген в цитоплазме эпителиальных клеток слизистой оболочки.

2) Вирусологический метод: выделение риновируса в культуре клеток, зараженных отделяемым со слизистой носа. Идентификацию вируса проводят с помощью РН и РИФ.

3) Серологический метод. Выявляют нарастание диагностического титра специфических антител в 4 раза и более в сыворотках крови, взятых у больного с интервалом 10-14 дней с помощью РН.

4) Молекулярно-генетический метод – ОТ-ПЦР.

Лечение

Показано симптоматическое лечение. Этиотропная терапия отсутствует. Большое количество серотипов и генетическое разнообразие риновирусов представляют собой препятствие для разработки противовирусных средств. Потенциальная группа противовирусных препаратов против риновирусов — ингибиторы протеазы, которые предотвращают расщепление вирусных белков, необходимое для эффективной репликации риновируса в инфицированной клетке. Одним из примеров является Рупинтривир - ингибитор человеческой протеазы риновируса 3С.

Этот препарат продемонстрировал умеренную противовирусную активность in vitro против ряда различных серотипов риновируса, включая штаммы человеческого риновируса С. Однако для проверки фактической эффективности этого и других агентов-ингибиторов протеазы против риновирусов все еще необходимы дальнейшие испытания in vivo. Препарат рибавирин и ряд модифицированных аналогов обладают умеренной противовирусной активностью против риновируса. Сочетание рибавирина и ИФНα-2а в терапии риновирусной инфекции показало свою эффективность.

Профилактика

Неспецифическая профилактика заключается в раннем выявлении и изоляции больных, соблюдении правил личной гигиены, использовании средств индивидуальной защиты (медицинская маска).

Специфическая профилактика отсутствует из-за разнообразия сероваров возбудителя.

Список использованной литературы

1. Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. Rhinoviruses and Their Receptors. *Chest*. 2019;155(5):1018-1025. doi:10.1016/j.chest.2018.12.012

2. Blaas D, Fuchs R. Mechanism of human rhinovirus infections. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):21. doi:10.1186/s40348-016-0049-3

3. Bizot E, Bousquet A, Charpié M, Coquelin F, Lefevre S, Le Lorier J, Patin M, Sée P, Sarfati E, Walle S, Visseaux B and Basmaci R. Rhinovirus: A Narrative Review on Its Genetic Characteristics, Pediatric Clinical Presentations, and Pathogenesis. *Front. Pediatr*. 2021;9:643219. doi: 10.3389/fped.2021.643219

4. Casanova V, Sousa FH, Stevens C, Barlow PG. Antiviral therapeutic approaches for human rhinovirus infections. *Future Virol*. 2018;13(7):505-518. doi:10.2217/fvl-2018-0016

5. To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus - From bench to bedside. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(7):496-504. doi:10.1016/j.jfma.2017.04.009

6. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*. 2019;11(6):521. doi:10.3390/v11060521

7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

8. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

Респираторно-синцитиальный вирус

Общие сведения

Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) относится к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Pneumovirus*. Геном представлен одноцепочечной спиральной минус-РНК. Вирионы полиморфны, чаще имеют округлую или нитевидную форму, величиной 100-800 нм, снаружи покрыты липопротеиновой оболочкой. В состав нуклеокапсида входят белки N (нуклеопротеин), P (фосфопротеин), L (вирусная РНК-полимераза), SH (малый гидрофобный белок генерирует ионный канал, необходимый для проникновения вириона в клетку). На поверхности суперкапсида в виде шипов расположены гликопротеины G (белок прикрепления) и F (белок слияния), отвечающие за связь с рецепторами клетки-мишени и слияние с мембраной соответственно. РС-вирус делится на подтипы А и В на основе последовательности белка G.

Подтип А, по-видимому, коррелирует с более тяжелыми инфекциями. Белок М, или матричный белок, находится под вирусной мембраной и отвечает за структурную целостность вируса, а также за механизмы, связанные с производством вирионов и «почкованием» вируса наружу. Возбудители РС-инфекции образуют синцитий и симпласты из-за слияния клеток (проявление ЦПД). Не содержат в составе гемагглютинин и нейраминидазу. Все штаммы РС-вируса имеют единый комплементсвязывающий антиген.

РС-вирусы не устойчивы в окружающей среде, термолабильны, чувствительны к действию эфира и кислот. Устойчивы при низких температурах. Сохраняются в капельках слизи в течение 20 минут– 6 часов.

Эпидемиология

Источником инфекции являются больной человек и вирусоноситель. Механизм передачи – аэрогенный. Путь передачи – воздушно-капельный. Редко реализуется контактно-бытовой путь передачи через игрушки, руки и другие предметы. Наибольшая восприимчивость отмечается у детей в возрасте до 2 лет. Более 60% всех детей инфицируются РС-вирусом в течение первого года после рождения, и почти все дети инфицируются РС-вирусом хотя бы 1 раз в течение двух лет после рождения. РС-вирус является ведущей глобальной причиной респираторных инфекций у младенцев и второй по частоте причиной смерти детей грудного возраста. Данный высококонтагиозный вирус ежегодно становится причиной около 3 млн. госпитализаций и 120 тысяч смертей среди детей в возрасте до 5 лет. С возрастом тяжесть заболеваний, вызываемых РС-вирусом, снижается. Однако в последнее время наблюдается увеличение частоты случаев РС-инфекции у пожилых пациентов с сопутствующей патологией (бронхиальная астма,

хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая болезнь почек) и иммунодефицитом. РС-вирус вызывает около 2-5% внебольничных пневмоний у взрослых. Пожилые пациенты в домах престарелых заболевают РС-инфекцией в 5-10% случаев в год. Заболевание распространено повсеместно. В холодное время года отмечаются эпидемические вспышки, в остальное время – спорадические случаи.

Патогенез

Входными воротами является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Размножение РС-вируса происходит в цитоплазме эпителиальных клеток носоглотки, вызывая их гибель. Из места первичной локализации РС-вирус попадает в кровь, вирусемия продолжается около 10 дней. Далее гематогенно или бронхогенно вирус распространяется в нижние отделы респираторного тракта, в наибольшей степени вызывая поражение бронхов мелкого калибра и бронхиол. Развивается отек, утолщение стенки бронха, обтурация просвета бронхиального дерева слизью и клетками десквамированного эпителия. Развиваются бронхиты, бронхиолиты с обструкцией дыхательных путей, при присоединении вторичной бактериальной флоры - пневмонии.

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается 2-7 суток. Начало заболевания постепенное. У большинства детей температура тела нормальная или субфебрильная. Отмечается затрудненное носовое дыхание и необильное серозное отделяемое из носовых ходов, редкий сухой кашель. На 3 сутки наступает период разгара, который характеризуется выраженной дыхательной недостаточностью, субфебрильной температурой тела, умеренной интоксикацией. Характерным симптомом РС-инфекции является коклюшеподобный кашель – приступообразный, спазматический, малопродуктивный. Дыхательная недостаточность проявляется в виде выраженной одышки экспираторного характера до 60-80 в 1 мин, при осмотре отмечается втяжение межреберных промежутков и эпигастральной области, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, раздувание крыльев носа, цианоз, «мраморность» кожи. Развивается гипоксемия и гиперкапния. Признаки дыхательной недостаточности сохраняются в течение 1-3 суток, кашель и изменения в легких сохраняются до 7 дней, но могут наблюдаться до 2-3 недель.

Диагностика

Исследуемым материалом является отделяемое носоглотки. У погибших детей исследуют ткань легких, трахеи и бронхов.

1) Экспресс-диагностика. Методом прямой или непрямой РИФ проводят выявление антигенов РС-вируса в клетках цилиндрического эпителия носоглотки.

2) Серологическое исследование. Метод парных сывороток (РН, РСК) – нарастание титра специфических антител в 4 раза и более при исследовании парных сывороток крови, взятых у пациента с интервалом 10-14 дней.

3) Вирусологический метод. РС-вирус культивируют на перевариваемых культурах клеток и первичных культурах почек обезьян.

4) Молекулярно-генетический метод - ОТ-ПЦР.

Лечение

Специфическая этиотропная терапия отсутствует. Пациентам с РС-инфекцией могут быть назначены иммуномодуляторы и рибавирин. Патогенетическая и симптоматическая терапия направлена на ликвидацию дыхательной недостаточности и восстановление бронхиальной проходимости. Антибактериальная терапия назначается при развитии бактериальных осложнений.

Профилактика

Неспецифическая профилактика направлена на раннее выявление и изоляцию больных до полного клинического выздоровления. Важными являются влажная уборка в помещениях, проветривание помещений и обработка воздуха бактерицидными лампами при вспышках РС-инфекции в детских коллективах.

Специфическая профилактика - единственным доступным в настоящее время средством для предотвращения РС-инфекции является паливизумаб - моноклональное антитело, направленное против антигенного участка на белке F. В настоящее время разрабатываются десятки вакцин для предотвращения РС-инфекции, в основном ослабленные вакцины, субъединичные вакцины и вакцины на основе векторов.

Список использованной литературы

1. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):198. doi:10.1186/s13052-021-01148-8

2. Bouzid D, Visseaux B, Ferré VM, Peiffer-Smadja N, Le Hingrat Q, Loubet P. Respiratory syncytial virus in adults with comorbidities: an update on epidemiology, vaccines, and treatments. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(12):1538-1550. doi:10.1016/j.cmi.2023.08.028

3. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):371-384. doi:10.1128/CMR.13.3.371

4. Sanz-Muñoz I, Sánchez-de Prada L, Castrodeza-Sanz J, Eiros JM. Microbiological and epidemiological features of respiratory syncytial virus. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(3):209-220. doi:10.37201/req/006.2024

5. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021;17(14):4073-4091. doi:10.7150/ijbs.64762

6. Wildenbeest JG, Lowe DM, Standing JF, Butler CC. Respiratory syncytial virus infections in adults: a narrative review. *Lancet Respir Med*. 2024;12(10):822-836. doi:10.1016/S2213-2600(24)00255-8

7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

8. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

Вирусы парагриппа

Общие сведения

Возбудители парагриппа относятся к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Paramyxovirus*. Геном представлен одноцепочечной нефрагментированной минус-РНК. Вирионы полиморфны, имеют диаметр 150-300 нм. Нуклеотид окружен липопротеидной оболочкой (суперкапсид), на поверхности которой в виде шипов располагаются поверхностные антигены – гликопротеины гемагглютинин и нейраминидаза. Они являются типоспецифическими белками. В отличие от вирусов гриппа, возбудители парагриппа обладают гемолитической активностью. В состав вирусной частицы кроме нейраминидазы и гемагглютинина входят следующие белки: нуклеопротеин (N-протеин), фосфопротеин (P-протеин), матричный белок (M-протеин), белок слияния (F-белок), большой полимеразный белок (L-белок, или РНК-зависимая РНК-полимераза). Репликация вирусов парагриппа происходит в цитоплазме клетки.

Вирусы неустойчивы во внешней среде, погибают при комнатной температуре через 4 часа, но способны в течение нескольких месяцев и лет храниться при низких температурах (при -70° С). Они оказывают цитопатическое действие при размножении в культуре клеток, вызывая слияние клеток и образование синцитиев и симпластов. Для их выделения используются культуры клеток, в основном первично-трипсинизированных, при размножении в которых проявляется феномен гемадсорбции (соединение эритроцитов с поверхностью инфицированных вирусов клеток). Характер ЦПД зависит от типа вируса. Вирусы типов 1 и 4 вызывают образование отдельных зернистых клеток, отпадающих от стекла, что приводит к разрежению клеточного пласта. Вирусы типов 2 и 3 вызывают образование симпластов. Все типы вирусов парагриппа вызывают образование в цитоплазме ацидофильных включений.

Эпидемиология

Среди ОРВИ на долю парагриппа приходится около 10% случаев. Источником инфекции является больной человек. Механизм передачи – аэрогенный. Путь передачи – воздушно-капельный, редко реализуется контактно-бытовой путь. Наиболее высокая восприимчивость отмечается у детей в возрасте до 5 лет. После РС-вируса вирусы парагриппа являются второй по частоте причиной острых инфекций респираторного тракта у детей в возрасте до 5 лет, составляя до 17% госпитализаций. Парагрипп 3-го серотипа наиболее часто является причиной клинически значимой инфекции. Парагрипп 1-го серотипа вызывает увеличение заболеваемости в период с сентября по декабрь 1 раз в 2 года. Вспышки инфекций парагриппа серотипа 3 происходят ежегодно. Максимальные

показатели заболеваемости регистрируются в зимний период. Инфекция регистрируется в виде спорадических случаев или вспышек в детских коллективах. Парагрипп может стать причиной внутрибольничных инфекций, особенно среди ослабленных пациентов. Большую инфекционную нагрузку вирус парагриппа представляет для пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями, иммунодефитными состояниями.

Патогенез

Входные ворота – слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Вирусы размножаются в эпителии носа, глотки и гортани, вызывая дистрофию и реже некроз мерцательного эпителия. Развивается отек слизистой оболочки гортани. Вирусемия непродолжительная. Вирусы парагриппа 1 и 2 типов наиболее часто вызывают патологический процесс в гортани и трахее (острый ларинготрахеобронхит), а 3-го типа – распространяются на нижние дыхательные пути (очаговая пневмония). Из-за нарушения барьерной функции слизистой оболочки респираторного тракта создаются предпосылки для развития бактериальных осложнений.

Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода составляет 2-7 суток. Заболевание начинается остро с повышения температуры до 38°С, снижения аппетита, головной боли, иногда рвоты. Катаральный синдром развивается с 1 дня заболевания и проявляется симптомами ринита (умеренное серозное отделяемое из носа), фарингита (гиперемия задней стенки глотки, часто ее зернистость, боль при глотании) и ларингита (осиплый голос, грубый лающий кашель). Через 2-4 дня голос становится обычным, а кашель – продуктивным. Продолжительность заболевания составляет 7-14 дней. У взрослых заболевание обычно протекает в виде ларингита. Парагрипп может вызывать поражение центральной нервной системы, околоушной слюнной железы, сердца, среднего уха.

Диагностика

Материалом для исследования является слизь или смыв из дыхательных путей, мокрота.

1) Экспресс-диагностика. Обнаружение вирусных антигенов в клетках цилиндрического эпителия верхних дыхательных путей с помощью методов РИФ, ИФА.

2) Серологические методы. РТГА, РСК, РН позволяют выявить нарастание титра специфических антител в 4 раза и более в парных сыворотках, взятых у больного с интервалом 10-14 дней.

3) Молекулярно-генетический метод – ОТ-ПЦР.

4) Вирусологический метод. Вирус выделяют на культуре клеток Нер-2. Индикацию проводят по цитопатическому действию вирусов и реакции гемадсорбции. Идентификацию проводят с помощью методов РТГА, РСК, РН.

Лечение

Показано симптоматическое лечение. Возможно применение иммуномодуляторов. Этиотропная терапия отсутствует.

Профилактика

Неспецифическая профилактика направлена на раннее выявление и изоляцию больных, соблюдение правил личной гигиены, использование средств индивидуальной защиты (медицинской маски). В случае выявления признаков инфекции, вызванной вирусом парагриппа, дети не допускаются к занятиям в организованных коллективах. Во время вспышек запрещен перевод и прием детей в группу. Необходимо проводить регулярное проветривание, влажную уборку, облучение воздуха бактерицидными лампами.

Специфическая профилактика не разработана.

Список использованной литературы:

1. Chibanga VP, Dirr L, Guillon P, et al. New antiviral approaches for human parainfluenza: Inhibiting the haemagglutinin-neuraminidase. *Antiviral Res*. 2019;167:89-97. doi:10.1016/j.antiviral.2019.04.001

2. Farahmand M, Shatizadeh Malekshahi S, Jabbari MR, Shayestehpour M. The landscape of extrapulmonary manifestations of human parainfluenza viruses: A systematic narrative review. *Microbiol Immunol*. 2021;65(1):1-9. doi:10.1111/1348-0421.12865

3. Rafeek RAM, Divarathna MVM, Noordeen F. A review on disease burden and epidemiology of childhood parainfluenza virus infections in Asian countries. *Rev Med Virol*. 2021;31(2):e2164. doi:10.1002/rmv.2164

4. Pawełczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):16. doi:10.1007/s11882-017-0685-2

5. Russell E, Ison MG. Parainfluenza Virus in the Hospitalized Adult. *Clin Infect Dis.* 2017;65(9):1570-1576. doi:10.1093/cid/cix528

6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

7. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

Коронавирусы

Общие сведения

Коронавирусы относятся к семейству *Coronaviridae*. В семейство входят 2 подсемейства: *Coronavirinae* и *Torovirinae*; первое подразделяется на 4 рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*. Название семейства происходит от лат. «corona» из-за наличия на поверхности вириона булавовидных выступов, напоминающих солнечную корону во время затмения. Коронавирусы вызывают поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов, нервной системы.

Геном коронавирусов представлен одноцепочечной нефрагментированной плюс-РНК. Вирусные частицы имеют диаметр 70-169 нм. Нуклеокапсид спиральной симметрии окружен белково-липидной оболочкой с отчетливо различимыми на электронномикроскопических снимках булавовидными пепломерами. В составе вириона выделяют 4 структурных белка: S-гликопротеин (spike), оболочечный E (envelope), мембранный M (membrane), нуклеокапсидный N (nucleocapsid). S-гликопротеин на поверхности вирусной частицы может связываться с клеточным рецептором - ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE 2) на поверхности клеток. N-белок необходим для присоединения и сборки генома вирусной РНК к длинной спиральной структуре нуклеокапсида. Е-протеин участвует в сборке вируса, опосредует экзоцитоз вирусных частиц. Штаммы коронавирусов человека по антигенным свойствам разделяют на 4 группы. Репликация вируса происходит в цитоплазме пораженных клеток.

Первые коронавирусы человека были описаны в 1960-х годах и получили свое название HCoV-229E, HCoV-OC43. В большинстве случаев они вызывали легкие заболевания дыхательных путей легкой степени тяжести, были описаны случаи развития острой дыхательной недостаточности у лиц с иммунодефицитным состоянием. Человеческие коронавирусы (HCoV) являются распространенными причинами ОРВИ.

В 2002 г. в провинции Гуандун в Китае произошла вспышка болезни SARS (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome, или ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром). Болезнь характеризовалась быстрым распространением, и в июне 2003 года охватила 32 государства. Было зарегистрировано около 8000 подтвержденных случаев, уровень смертности составил 9,6%. Благодаря строгим карантинным мерам, установленным ВОЗ, вспышку атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, удалось быстро остановить. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. Возбудитель SARS был выявлен в апреле 2003 г.

В 2012 году был идентифицирован новый коронавирус БВРС-КоВ / MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome, ближневосточный респираторный синдром). Об инфекции MERS впервые сообщили в сентябре 2012 г. в Саудовской Аравии. Из мокроты пациента, погибшего от тяжелой вирусной пневмонии, осложненной острой почечной недостаточностью, был выделен новый коронавирус. Было зарегистрировано более 2000 подтвержденных случаев инфицирования MERS-CoV, уровень смертности составил около 35%. В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать.

В 2019 г. в Ухане (Китай) были зарегистрированы первые случаи заражения SARS-CoV-2, заболевание получило название COVID-19. Филогенетические исследования показали, что SARS-CoV-2 относится к *Betacoronavirus*. Генетический анализ вирусной последовательности предполагает, что вирус возник у летучих мышей и распространился среди людей через промежуточного хозяина. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий. Варианты дельта и омикрон, получившие широкое распространение, несут в своем геноме мутации, повышающие контагиозность вируса, мутации, повышающие сродство S-белка вируса к АПФ-2 и понижающие узнаваемость вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами. Вариант омикрон, несущий множественные замены в S-белке коронавируса, половина из которых расположена в рецептор-связывающем домене, - обладает наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2.

Вирусы чувствительны к эфиру, нагреванию, действию жирорастворителей, окислителей, детергентов, УФ-лучам. Коронавирусы могут сохраняться во внешней среде до 3 часов, в моче и фекалиях – до 2 суток.

Культивирование коронавирусов возможно только в органных культурах трахеи, ткани кишечника и почек эмбриона человека при температуре 33-35°С. Внутриклеточные включения не формируются.

Эпидемиология

Естественными хозяевами коронавирусов являются человек, дикие и домашние животные. Источник инфекции – больной или носитель коронавирусов. Наибольшую опасность для окружающих представляет больной человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни. Механизм передачи – аэрогенный, путь передачи – воздушно-капельный. Заболевание характеризуется высокой контагиозностью. Наиболее часто заболевания, вызванные человеческими коронавирусами (HCoV), регистрируются в зимнее время года с более высокими уровнем заболеваемости у детей по сравнению со взрослыми. Эпидемические вспышки проходят в виде лихорадки, ринита, бронхита, пневмонии. Природный резервуар SARS-CoV – летучие мыши (*Chiroptera:*

Microchiroptera). От летучих мышей заражаются виверровые (мелкие дикие млекопитающие), которых население Юго-Восточной Азии держит в качестве домашних животных, часто употребляя в пищу. Таким образом, проникновение вируса в человеческую популяцию следующее: летучие мыши – мелкие дикие млекопитающие, енотовидные собаки, бирманские хорьковые барсуки – непрожаренное мясо - человек.

Высокая патогенность вирусов SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 позволяет отнести их ко II группе патогенности.

Патогенез

Основными клетками-мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки (эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника) и макрофаги, имеющие на своей поверхности рецепторы, с которыми взаимодействует поверхностный S-белок вируса. Рецептором для SARS-CoV-2 является ACE2. После взаимодействия S-белка и рецептора вирус проникает в клетку-мишень путем расщепления белка S ферментом специфической трансмембранной сериновой протеазой-2, далее происходит слияние вируса и мембран клетки-хозяина. После слияния рибонуклеопротеоид транспортируется в цитозоль клетки, где происходит репродукция вируса. Сборка вирионов происходит на мембране эндоплазматической вакуоли, откуда дочерние вирусные частицы попадают на наружную поверхность клетки. При повреждении и инфицировании клеток инфламмасомы индуцируют выработку провоспалительных цитокинов, в основном ИЛ-1β и ИЛ-18.

Чрезмерная активация инфламмасом приводит к гибели клеток (пироптоз). Продукция ИЛ-1 имеет важное значение для стимуляции выработки других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-33, которые участвуют в воспалительном ответе. Неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов, наблюдавшаяся при COVID-19, приводила к цитокиновому шторму. Коронавирусы вызывают у людей острые респираторные и кишечные заболевания. Первичная репродукция вируса происходит в клетках слизистых оболочек носоглотки и дыхательных путей, возникает профузный насморк, у детей чаще — бронхиты и пневмонии. При репродукции вируса в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта возникают гастроэнтериты.

Факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются пожилой возраст, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ, бронхиальная астма, сахарный диабет, метаболический синдром, иммунодефицитные состояния, злокачественные новообразования, медикаментозная иммуносупрессия, поздние стадии ВИЧ-инфекции, другие хронические декомпенсированные заболевания.

Клиническая картина

Инкубационный период длится в среднем 3 – 7 дней. Заболевание начинается остро с появления умеренно выраженных симптомов интоксикации и поражения верхних дыхательных путей. Катаральный синдром обычно проявляется в виде ринита с обильным серозным отделяемым. Иногда у больных могут быть першение в горле, сухой кашель. Продолжительность болезни около 7 суток. Но коронавирусная инфекция может протекать тяжело с поражением нижних дыхательный путей и развитием пневмонии, что зависит от возраста пациента, состояния иммунитета и сопутствующей патологии.

При развитии ТОРС (возбудитель SARS-CoV) пациент предъявляет жалобы на озноб, головную боль, миалгию, слабость, головокружение, повышение температуры тела до 38° С и выше. У части больных отмечается наличие кашля, насморка, боли в горле, тошноты, одно- и двукратной рвоты, диареи. Через 3 – 7 суток заболевание переходит в респираторную фазу, характеризующуюся повторным повышением температуры тела, непродуктивным кашлем, затрудненным дыханием и одышкой. У 10 – 20% пациентов симптомы дыхательной недостаточности не регрессируют, состояние их прогрессивно ухудшается, что требует перевода пациента на ИВЛ.

Клиническая картина БВРС характеризуется кашлем, лихорадкой, одышкой, затрудненным дыханием и в большинстве случаев быстро переходит в тяжелую первичную вирусную пневмонию. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, метаболическим синдромом и иммунодефицитными состояниями в клинике может преобладать поражение желудочно-кишечного тракта.

Начальный период COVID-19 характеризуется общеинтоксикационным синдромом, отмечаются недомогание, субфебрильная температура тела, першение в горле, сухой кашель, миалгия, артралгия, головная боль, боль в глазных яблоках. У многих пациентов отмечается временная гипосмия и дисгевзия. Боль в животе без четкой локализации, тошнота, рвота, диарея могут быть единственными признаками COVID-19. При легком течении болезни период лихорадки короткий, интоксикация выражена незначительно, клиническое выздоровление наступает примерно через 2 недели после появления симптомов. При среднетяжелом течении температура тела повышается до 38,5 – 40,0°С, продолжительность периода лихорадки в среднем составляет 10 – 14 суток.

Нарастают симптомы интоксикации, усиливается сухой или со скудной мокротой приступообразный кашель, появляются ощущение заложенности в груди, чувство нехватки воздуха (больные не могут сделать глубокий вдох), одышка. При исследовании легких с помощью компьютерной томографии (КТ) на 5 – 7 сутки. от начала заболевания определяются округлые фокусы снижения прозрачности по типу «матового стекла»

(облаковидные инфильтраты). Для тяжелой формы COVID-19 характерна прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Диагностика

Материалом для исследования является отделяемое носо- и ротоглотки.

1) Экспресс-диагностика. Выявление антигенов коронавируса с применением иммунохроматографических методов.

2) Вирусологический метод. Выделение вируса на органных структурах трахеи и бронхов эмбриона человека.

3) Серологические методы. Определение нарастания титра специфических антител в 4 раза и более с помощью РСК, РН в органных культурах, РТГА, РИГА. В реакциях используют эталонные диагностикумы, полученные из штаммов, адаптированных к росту в культурах ткани или обладающих гемагглютинирующей активностью (для постановки РТГА).

4) Молекулярно-генетический метод. (ОТ-ПЦР – выявление РНК коронавируса).

Лечение

Рекомендованными препаратами для лечения COVID-19 являются фавипиравир (аналог нуклеозидов), молнупиравир, интерферон-α. При повышении температуры используются жаропонижающие средства (парацетамол). Активная симптоматическая поддержка остается основным лечением пациентов с заболеваниями легкой и средней тяжести. Тяжелобольным пациентам с дыхательной недостаточностью требуется госпитализация и показана ингаляция с высоким потоком кислорода, неинвазивная или механическая вентиляция. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ECMO) может быть применена, если все вышеперечисленные методы не улучшают состояние пациента. Кроме того, могут потребоваться антибиотики и противогрибковые препараты при развитии осложнений.

Профилактика

Неспецифическая профилактика включает в себя следующие мероприятия: ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, их изоляция, соблюдение режима самоизоляции, соблюдение правил личной гигиены, использование средств индивидуальной защиты органов дыхания, проведение дезинфекционных мероприятий.

Специфическая профилактика – вакцинация. Выделяют следующие виды вакцин против COVID-19: векторная вакцина, пептидная вакцина, инактивированная вакцина, субъединичная рекомбинантная вакцина. Комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» получена биотехнологическим путем, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется. Препарат состоит из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный

вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II).

Вакцина «Спутник Лайт» представляет собой рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2. Вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона» и «АВРОРА-КоВ») представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адъюванте. Инактивированная вакцина («КовиВак») представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 штамм «AYDAR-1», полученного путем репродукции в перевиваемой культуре клеток Vero, инактивированного бета-пропиолактоном. Вакцина субъединичная рекомбинантная («Конвасэл») представляет собой рекомбинантный нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2, полученный в Escherichia coli, и смесь вспомогательных веществ.

Список использованной литературы

1. De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajduch M. Coronavirus infection: An immunologists' perspective. *Scand J Immunol.* 2021;93(6):e13043. doi:10.1111/sji.13043
2. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529-557. doi:10.1146/annurev-micro-020518-115759
3. Hatmal MM, Alshaer W, Al-Hatamleh MAI, et al. Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2. *Cells*. 2020;9(12):2638. doi:10.3390/cells9122638
4. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. 2021;61(3):180-202. doi:10.1002/jobm.202000537
5. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):747-756. doi:10.1080/22221751.2020.1745095
6. Luk HKH, Li X, Fung J, Lau SKP, Woo PCY. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infect Genet Evol*. 2019;71:21-30. doi:10.1016/j.meegid.2019.03.001
7. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*. 2015;12:222. doi:10.1186/s12985-015-0439-5

8. Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):574. doi:10.1186/s12889-018-5484-8

9. Park S, Lee Y, Michelow IC, Choe YJ. Global Seasonality of Human Coronaviruses: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):ofaa443. doi:10.1093/ofid/ofaa443

10. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

11. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

12. Щелканов МЮ, Колобухина ЛВ, Бургасова ОА, Кружкова ИС, Малеев ВВ. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(3):421-445.

Энтеровирусы (род Enterovirus)

Общие сведения

Энтеровирусы относятся к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*. Данный род объединяет в себе полиовирусы, вирусы Коксаки А и В, вирусы ECHO. К роду *Enterovirus*относятся 4 вида энтеровирусов человека (A, B, C, D), в том числе полиовирусы трех серотипов, принадлежащие к виду С.

Энтеровирусы – это просто организованные вирусы сферической формы диаметром 15 – 35 нм, не имеющие суперкапсида. Геном представлен несегментированной одноцепочечной плюс-РНК. Молекула РНК обладает инфекционной активностью и в зараженной клетке функционирует как информационная РНК. РНК энтеровирусов содержит на 5 конце ковалентно связанный белок Vpg, который выполняет регуляторную функцию при созревании дочерних вирусных частиц. Нуклеокапсид имеет икосаэдрический тип симметрии.

Капсид состоит из 12 пентамеров по 5 протомеров, состоящих из четырех белков капсида: VP1, VP2, VP3, VP4. VP1, VP2, VP3 расположены на внешней стороне вирусной частицы. VP4 расположен на внутренней поверхности капсида и обеспечивает взаимодействие с геномом. VP1 белок является основной мишенью для нейтрализующих антител. Энтеровирусы не обладают гемагглютинирующей способностью. Энтеровирусы характеризуются интенсивной генетической изменчивостью, поэтому появляются новые патогенные для человека серотипы. Серотипы отличаются друг от друга по иммунному ответу организма человека, специфическим рецепторам и клиническим проявлениям. В настоящее время известно более 100 серотипов энтеровирусов.

Энтеровирус D68 (EV-D68) характеризуется уникальными биологическими свойствами, сочетающими признаки энтеровирусов и риновирусов, имеет значительное генетическое разнообразие. В связи с кислоточувствительностью основным местом репликации данного вируса являются эпителиоциты респираторного тракта. Он вызывает преимущественно патологию верхних и нижних дыхательных путей разной степени тяжести. EV-D68 наиболее часто выделяют из образцов дыхательных путей.

Энтеровирусы устойчивы в окружающей среде. Они длительно сохраняются при низких температурах и оттаивании. В сточных водах, мелких водоемах могут сохраняться до 2 мес. Устойчивы к действию многих дезинфектантов (спирт, фенол, поверхностно-активные вещества). Погибают при действии УФ-лучей, окислителей, формалина, при кипячении. Энтеровирусы кислотоустойчивы и относительно стабильны при низких

значениях pH (менее 3,0), что способствует их выживанию в кислой среде желудка. Отсутствие суперкапсида делает их резистентными к действию желчных кислот.

Большинство энтеровирусов (за исключением Коксаки А) репродуцируется в культурах клеток из тканей человека, наблюдается цитопатический эффект. В культурах клеток под агаровым покрытием энтеровирусы образуют бляшки.

Эпидемиология

Энтеровирусы распространены повсеместно. Источником инфекции являются больной и вирусоноситель. Частота носительства энтеровирусов у здоровых детей зависит от возраста: чем младше ребенок, тем чаще он бывает носителем. С возрастом прослойка детского населения, имеющего антитела к циркулирующим на конкретной территории штаммам энтеровирусов, увеличивается. Как правило, к 1 году жизни около 50% детей серопозитивны к наиболее распространенным серотипам энтеровирусов. Механизм передачи – фекально-оральный, пути передачи – водный и алиментарный, контактно-бытовой. Факторами передачи становятся вода, овощи и другие пищевые продукты; не исключено заражение при купании в водоемах. Кроме того, вирусы могут передаваться через грязные руки и предметы обихода, игрушки.

Следует помнить, что в остром периоде энтеровирусы могут передаваться воздушно-капельным путем, так как они выделяются из носоглоточной слизи. В первые дни инфицирования возбудитель выделяется в большом количестве из слизистых оболочек зева, обнаруживается в носоглотке, крови, моче и фекалиях за несколько дней до появления клинической симптоматики. У реконвалесцентов длительность выделения вируса с фекалиями может продолжаться до 2 месяцев, что определяется иммунной системой человека и штаммом вируса. Восприимчивость высокая. Инфекции, вызванные энтеровирусами, наблюдаются повсеместно в виде спорадических случаев, групповых заболеваний и эпидемических вспышек.

Энтеровирусные инфекции чаще встречаются у детей в возрасте до 10 лет. В регионах с умеренным климатом данные инфекции распространены летом и осенью, а в тропических регионах встречаются круглогодично. Возраст связан с клинической формой энтеровирусной инфекции: заболевания центральной нервной системы чаще встречаются у детей в возрасте 5-15 лет, миокардит – в возрасте 20-40 лет, тяжелые инфекции - у новорожденных, а «рука-нога-рот» - у детей до 5 лет. Факторами риска развития данной инфекции являются низкий социально-экономический статус, несоблюдение правил личной и санитарной гигиены и скученность населения. В группе риска по заражению энтеровирусной инфекцией находятся новорожденные, дети и пациенты с

иммунодефицитом, у которых заболевание может перейти в тяжелую форму и привести к смерти.

Патогенез

Энтеровирусы проникают в организм человека через слизистые оболочки пищеварительного тракта и верхних дыхательный путей. Некоторые энтеровирусы обладают характерным тканевым тропизмом. Так, вирусы Коксаки А вызывают диффузный миозит и очаговый некроз поперечно-полосатой мускулатуры, а вирусы Коксаки В вызывают поражение ЦНС, развитие параличей, некроз скелетной мускулатуры, иногда – миокарда. Вирус проникает в клетку-мишень путем эндоцитоза. Репликация вируса и сборка дочерних вирусных частиц происходит в цитоплазме инфицированных клеток. Геномная РНК играет роль иРНК и участвует в синтезе вирусных белков, в том числе РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Геномная РНК окружается капсидом из структурных белков, формируется дочерний зрелый вирион. Далее вирусные частицы высвобождаются из клетки с ее последующим разрушением. Энтеровирусы размножаются в эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах, затем попадают в кровь (на 3-й день болезни). Дальнейшее распространение вирусов зависит от их свойств и состояния больного. Многообразие органных поражений связано с мутацией капсидных антигенов, гетерогенностью вирусной популяции и тропностью различных генотипов возбудителя к тканям. Энтеровирусы могут поражать ЦНС (полиомиелит, менингоэнцефалит, менингит), респираторный тракт (острые респираторные заболевания), желудочно-кишечный тракт (гастроэнтерит), кожу и слизистые оболочки (экзантема, конъюнктивит, увеит).

Клиническая картина

Вирусы Коксаки А вызывают у человека герпангину, геморрагический конъюнктивит, энтеровирусный везикулярный стоматит, заболевания верхних дыхательных путей, асептический менингит, пузырчатку в полости рта и конечностей, полиомиелитоподобные заболевания, пневмонию новорожденных, гепатит. Вирусы Коксаки В вызывают полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, острые респираторные и кишечные инфекции, миокардит, перикардит, гепатит, пневмонию. Вирусы ECHO могут вызвать у человека ОРВИ, асептический менингит, острый энтеровирусный увеит, лихорадочные заболевания с сыпью, полиомиелитоподобные заболевания.

Инфекция, вызванная EV-D68, сопровождается поражением дыхательных путей различной степени тяжести. Распространена среди различных возрастных категорий, но чаще встречается у детей до 5 лет. Данный энтеровирус вызывает различный спектр

респираторных заболеваний от фарингита и бронхита до пневмонии, осложненной дыхательной недостаточностью. Болезнь начинается остро, внезапно, наиболее распространенными симптомами являются ринорея, чихание, боль в горле, кашель, хрипы, втягивание уступчивых мест грудной клетки, одышка. Кроме того, появляются лихорадка, тошнота, рвота и общее недомогание. У взрослых пациентов заболевание протекает обычно с менее выраженными респираторными симптомами. Основными осложнениями инфекции, вызванной EV-D68, являются пневмония и астма. Кроме того, EV-D68 ассоциирован с неврологическими расстройствами как у детей, так и у взрослых, наиболее распространенным является острый вялый паралич.

Диагностика

Материалом для исследования являются фекалии, цереброспинальная жидкость, смывы из ротоглотки и носоглотки, отделяемое конъюнктивы, везикул, язв при герпангине, образцы фекалий.

1) Вирусологический метод. Выделение вируса из фекалий и отделяемого носоглотки на культуре клеток HeLa, или почек обезьян, или в организме мышей-сосунков. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА.

2) Молекулярно-генетический метод – ОТ-ПЦР.

3) Серологический метод с использованием РН, РСК, РТГА, ИФА – нарастание титра специфических антител в 4 раза и более в парных сыворотках, полученных от больного с интервалом 10-14 дней.

4) Иммуногистохимический метод. Выявление вирусных антигенов и их локализации в тканях.

Лечение

Этиотропная терапия отсутствует. Показана симптоматическая терапия. Необходимым является лечение возникших осложнений.

Профилактика

Неспецифическая профилактика заключается в соблюдении правил личной гигиены, употреблении только кипяченной или бутилированной воды, тщательном мытье фруктов и овощей перед употреблением в пищу, купании только в официально разрешенных местах, при купании не заглатывать воду.

Методы специфической профилактики не разработаны.

Список использованной литературы

1. Esposito S, Bosis S, Niesters H, Principi N. Enterovirus D68 Infection. *Viruses*. 2015;7(11):6043-6050. doi:10.3390/v7112925

2. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *J Pathol*. 2015;235(2):217-228. doi:10.1002/path.4438

3. Pan HH, Tsai CR, Ting PJ. Respiratory presentation of patients infected with enterovirus D68 in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):168-173. doi:10.1016/j.pedneo.2019.09.006

4. Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC. *Viruses*. 2016;8(1):16. doi:10.3390/v8010016

5. Shi Y, Ran Q, Wang X, Shi L. Seroprevalence of Enterovirus D68 Infection among Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology*. 2023;66(1):111-121. doi:10.1159/000531853

6. Xiang Z, Wang J. Enterovirus D68 and Human Respiratory Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):578-585. doi:10.1055/s-0036-1584795

7. Канаева ОИ. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(1):27-36.

8. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

9. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите основных возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, укажите принадлежность к семейству, роду, виду.
2. Какова эпидемиология острых респираторных вирусных инфекций: источники инфекций, механизмы и пути передачи?
3. 3.Опишите особенности патогенеза и клинической картины парагриппозной инфекции.
4. Опишите особенности патогенеза и клинической картины аденовирусной инфекции.
5. Опишите особенности патогенеза и клинической картины риновирусной инфекции.
6. Опишите особенности патогенеза и клинической картины респираторно-синцитиальной инфекции.

7. Опишите особенности патогенеза и клинической картины коронавирусной инфекции.

8. Какие особенности энтеровирусов определяют возможность воздушно-капельного пути передачи и способность поражать эпителиоциты респираторного тракта?

9. Охарактеризуйте методы диагностики острых респираторных вирусных инфекций: исследуемый материал, цель, этапы, результат.

10. 10.Перечислите возможные осложнения острых респираторных вирусных инфекций.

11. 11.Назовите принципы лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций.

12. 12.Перечислите противовирусные препараты и механизм их действия.

Тестовые задания

1. ОРВИ являются заболеваниями

А) антропонозными

Б) сапронозными

В) зоонозными

Г) зооантропонозными

2. Основной механизм передачи при ОРВИ

А) контактный

Б) трансмиссивный

В) фекально-оральный

Г) аэрозольный

3. Выберите из перечисленных вирусов ДНК-содержащий:

А) Вирус гриппа

Б) Вирус парагриппа

В) Аденовирус

Г) РС-вирус

Д) Риновирус

Е) Коронавирус

4. Источником инфекции при ОРВИ являются:

А) животные

Б) членистоногие

В) птицы

Г) люди

5. Входными воротами при ОРВИ служит:

А) слизистая оболочка верхних дыхательных путей

Б) альвеолоциты 2 типа

В) альвеолоциты 1 типа

Г) слизистая оболочка ротовой полости

6. Формой какой ОРВИ является ринофарингоконьюнктивальная лихорадка:

А) грипп

Б) парагрипп

В) риновирусная инфекция

Г) аденовирусная инфекция

Д) РС инфекция

7. Поражение какого отдела дыхательных путей является наиболее типичным для парагриппа:

А) носоглотка

Б) гортань

В) бронхи

Г) легкие

Д) трахея

8. Поражение какого отдела дыхательных путей является наиболее типичным для риновирусной инфекции:

А) слизистая оболочка носа

Б) гортань

В) трахея

Г) бронхи

Д) легкие

9. Для какой ОРВИ характерны налеты на небных миндалинах:

А) грипп

Б) парагрипп

В) аденовирусная инфекция

Г) РС инфекция

Д) риновирусная инфекция

10. При какой ОРВИ боль в животе без четкой локализации, тошнота, рвота, диарея могут быть клиническими симптомами, даже без выраженной респираторной клиники:

А) грипп

Б) парагрипп

В) аденовирусная инфекция

Г) РС инфекция

Д) риновирусная инфекция

Е) коронавирусная инфекция

11. К основным клиническим проявлениям риновирусной инфекции относятся:

А) высокая лихорадка

Б) обильные водянистые выделения из носа

В) выраженные воспалительные изменения миндалин

Г) явления коньюктивита

12. Пациентам с симптомами ОРВИ в целях специфической лабораторной диагностики рекомендовано:

А) вирусологическое исследование биологических жидкостей

Б) серологическое исследование крови

В) микроскопическое исследование мазков со слизистой оболочки носо – и ротоглотки

Г) молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носо– и ротоглотки

13. Увеличение регионарных лимфоузлов, печени и селезенки отмечается при

А) парагриппе

Б) риновирусной инфекции

В) аденовирусной инфекции

Г) респираторно-синцитиальной инфекции

14. Положительным результатом серологического метода диагностики ОРВИ является:

А) определение специфических антител в любых титрах в парных сыворотках

Б) стабильное повышение титров специфических антител в парных сыворотках

В) нарастание титра специфических антител в 2 раза и более в парных сыворотках

Г) нарастание титра специфических антител в 4 раза и более в парных сыворотках

15. Проведение плановой специфической профилактики возможно при:

А) гриппе

Б) парагриппе

В) аденовирусной инфекции

Г) РС инфекции

Д) риновирусной инфекции

Е) коронавирусной инфекции (COVID-19)

Задачи

1. Участкового врача вызвали к больному 32 лет, который предъявляет жалобы на головную боль, боль в глазных яблоках, ломоту в теле, повышение температуры тела до 38,7- 38,9°С, сухой загрудинный кашель, заложенность носа. Заболел остро, накануне вечером. Объективно: состояние удовлетворительное, лицо гиперемировано, склеры инъецированы, сыпи нет, лимфоузлы не увеличены. Миндалины, язычок, дужки набухшие, гиперемированы с небольшим цианотичным оттенком. В легких везикулярное дыхание. Пульс - 88 в минуту, ритмичный. АД - 120/70 мм. рт. ст. Сознание ясное. Менингеальных симптомов нет.

Сформулируйте предварительный диагноз. Как лабораторно идентифицировать возбудителя? Ваша тактика лечения данного пациента? Как организовать стационар на дому, чтобы риски заражения членов семьи были бы минимальными?

2. Врача-педиатра поликлиники вызвали на дом к ребенку 1,5 лет, в связи с приступообразным, спазматическим, малопродуктивным кашлем. При осмотре выявлено повышение температуры тела до 37,5°С. После проведения вирусологического исследования выявлен РС-вирус.

Назовите семейство и род РС-вируса. Опишите строение вируса. Какие эпидемиологические особенности РС-вируса Вы знаете? Какие методы диагностики могли

быть применены для идентификации возбудителя? Назовите методы лечения и способы профилактики РС-вируса.

3. Ребёнок 5 лет поступил с жалобами, со слов матери, на повышение температуры, заложенность носа, боли в горле. Болен второй день, наблюдаются катаральные явления (насморк, чихание, кашель) и покраснение глаз, отёчность век. При осмотре: температура – 38,9°С, в зеве разлитая гиперемия, на задней стенке глотки зернистость, миндалины увеличены, налётов нет. Пальпируются подчелюстные, шейные лимфоузлы в диаметре до 1,5 см, мягкоэластичные. В лёгких: аускультативно – жёсткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Вирусологическое исследование: из носоглотки выделен аденовирус.

Опишите морфологию аденовируса. Какие признаки, описанные в задаче, характерны для аденовирусной инфекции? Какие группы аденовирусов выделяют и какие преимущественные поражения они вызывают? Какие осложнения аденовирусной инфекции возможны?

Грибковые инфекции (микозы) ЛОР-органов

Этиология

Наиболее распространенными возбудителями являются плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Эти грибы встречаются в природе повсеместно и только при определённых факторах, как эндогенных, так и экзогенных, начинают вести паразитический образ жизни, вызывая патологические состояния.

Среди причин, которые могут привести к развитию грибковых инфекций в области ЛОР-органов, особое место занимают ятрогенные иммунодефицитные состояния. Они возникают из-за длительного приёма антибиотиков, а также использования глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов при лечении онкологических и аутоиммунных заболеваний. Также в группу риска относятся пациенты, с сопутствующей соматической патологией, такими как ВИЧ-инфекция и СПИД, сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, агранулоцитоз, анемия, бронхиальная астма,хроническую интоксикацию (алкоголизм, наркомания), а также возрастные особенности пациента (новорожденные, грудные дети, люди пожилого возраста).

Грибы — многоклеточные или одноклеточные нефотосинтезирующие эукариотические микроорганизмы с толстой клеточной стенкой, основным компонентом которой является хитин. Клеточная стенка определяет жизненную форму гриба (мицелиальную или дрожжеподобную).

Главной биохимической особенностью грибов является их гетеротрофность, т. е. способность питаться только готовыми органическими веществами. Благодаря этому они обладают большим набором ферментов, которые диффундируют в окружающую среду и расщепляют разнообразные органические и неорганические субстраты. Продукты расщепления используются для питания грибов по типу осмоса (поглощение растворённых питательных веществ из окружающей среды).

На плотных средах грибы образуют пигментированные колонии, которые часто врастают в среду. Плесени образуют пушистые пигментированные колонии. Дрожжеподобные грибы растут как одиночными колониями, так и в виде псевдомицелия. Основная питательная среда — агар Сабуро, которая включает мальтозу (или декстрозу), пептон, агар и антибиотики, подавляющие рост сопутствующей микрофлоры. Посевы грибов инкубируют в аэробных условиях при температуре 20–37°C, оптимум pH — 6,0-6,5. Растут медленно, в течение недели и более. Рост дрожжеподобных грибов, как правило, более быстрый, чем мицелиальных.

Продуцируют множество ферментов. Некоторые плесневые грибы продуцируют токсины (микотоксины). К ним относятся афлатоксины, фузариотоксины. Многие грибы являются мощными аллергенами, обусловливая развитие реакций гиперчувствительности.

Эпидемиология

Грибковые инфекции ЛОР-органов составляют 15-30% всех больных с различными хроническими воспалительными процессами ЛОР-органов. Микозы ЛОР-органов включают в себя такие заболевания, как отомикоз (25-45%), фарингомикоз (30-50%), ларингомикоз (5%), а также грибковые поражения полости носа и околоносовых пазух (5-10%).

В случае грибкового поражения глотки и гортани в качестве возбудителя в 90% случаев выступают грибы рода *Candida*. При грибковом поражении уха основными возбудителями являются плесневые грибы рода *Aspergillus* (65%), грибы рода *Penicillium* (5%), а также грибы рода *Candida* (30%). Основным возбудителем микоза полости носа и носовых пазух является *Aspergillus* spp (70%). В некоторых случаях у людей с ослабленной иммунной системой грибковые заболевания околоносовых пазух могут вызывать грибы рода *Mucor* и рода *Alternaria*.

Патогенез

Существуют поверхностные микозы, которые поражают кожу, слизистые оболочки, ногти, волосы, а также глубокие микозы, при которомпоражается не только в эпителий, но и в окружающие ткани, подкожную клетчатку, мышцы, кости и внутренние органы.

Основными патогенетическими факторами возникновения микоза являются адгезия, колонизация грибов и их инвазивный рост при сопутствующих экзогенных и эндогенных факторах (сахарный диабет, иммуносупрессия, травма и др.). Богатый ферментная система и плотная клеточная стенка позволяет получать питательные вещества и противостоять защитным силам организма. В месте внедрения развивается характерное воспаление слизистой. При тяжелом течении процесс распространяется на прилегающие костные структуры, что грозит серьезными осложнениями.

Клиника

Фарингомикоз

Клинические проявления фарингомикозов характеризуются неспецифическими симптомами: чувством дискомфорта, ощущением инородного тела и болезненностью в глотке, а также повышением температуры тела в пределах субфебрильных значений. В зависимости от степени поражения выделяют следующие формы фарингомикоза: псевдомембранозную, гиперпластическую, гранулематозную и эрозивно-язвенную.

Фарингоскопические изменения зависят от степени поражения и в начальных стадиях микотического процесса выражены умеренно: слизистая оболочка слегка гиперемирована и покрыта налётами различной формы и размеров белого и бело-серого цвета.

При кандидозных воспалительных процессах глотки налёты легко снимаются с поверхности слизистой оболочки. В случае глубоких грибковых поражений налёты имеют плотную консистенцию и с трудом отделяются от слизистой оболочки. После их удаления образуются эрозии, при этом слизистая оболочка может кровоточить.

Отомикоз

Отомикозы представляют собой грибковые воспаления, которые могут поражать различные отделы уха. В зависимости от локализации, различают грибковые воспаления наружного уха, микоз среднего уха и микоз послеоперационных полостей среднего уха.

Возбудителями наружных отитов чаще всего являются грибы рода *Aspergillus* (57,9%). Дрожжи рода *Candida* (36,36%) являются основным этиологическим фактором в развитии среднего отита, который может развиваться как суперинфекция или аутоинфекция на фоне хронического гнойного среднего отита.

При отомикозах, вызванных плесневыми грибами, пациенты испытывают дискомфорт, зуд, шум в ухе, снижение слуха и головокружение. В наружном слуховом проходе наблюдается патологическое содержимое, гиперемия и инфильтрация кожи.

При микотических средних отитах наблюдаются гиперемия и отёк барабанной перепонки, а также перфорация. Кандидозные поражения уха сопровождаются дискомфортом, зудом, шумом, снижением слуха, головокружением и головной болью. Воспалительные изменения кожи наружного слухового прохода менее выражены, патологические выделения имеют беловатый или бело-жёлтый цвет и творожистую консистенцию. Кандидозные воспаления наружного уха часто распространяются на ушную раковину и заушную область. При микозах среднего уха чаще всего наблюдается образование грануляционной ткани.

Микоз полости носа и околоносовых пазух

Основные симптомы микоза полости носа включают зуд в носу, чувство дискомфорта и болезненности, а также периодические носовые кровотечения. Изменения слизистой оболочки носят деструктивно-язвенный характер. Патологический процесс чаще всего локализуется на носовой перегородке, в передней или средней её частях, где образуется язва с неровными инфильтрированными краями, покрытая налётом бело-серого или бело-жёлтого цвета. Слизистая оболочка эрозивно изменена и легко кровоточит.

Риноскопическая картина при грибковых поражениях околоносовых пазух может напоминать аллергический ринит: бледно-розовая слизистая оболочка, множественные полипы в средних носовых ходах, выделения вязкой консистенции и различного цвета, зависящие от вида возбудителя. Патологический процесс чаще односторонний.

Наиболее опасными возбудителями микозов носа и околоносовых пазух являются грибы рода *Mucor*, которые вызывают некротические изменения в тканях, повреждают кровеносные сосуды и могут приводить к тромбообразованию, а также к быстрому прогрессированию и распространению процесса на кости лицевого черепа.

Диагностика

Диагностика включает, общий и специальный осмотр ЛОР-врачом, рентгенологические методы исследования, и лабораторные методы.

Из лабораторных методов используют микроскопию патологического отделяемого как нативных, так и окрашенных препаратов, а также посевы на агар селективные среды (агар Сабуро) для их выделения и идентификации. Также проводится определение чувствительности выделенных грибов к противогрибковым препаратам. Для уточнения диагноза в ряде случаев необходимо производить серологические, аллергологические и гистологические исследования.

Лечение

При лечении пациентов с микозами ЛОР-органов необходимо учитывать все факторы, способствующие развитию заболевания. К ним относятся: прекращение антибактериальной или кортикостероидной терапии, общеукрепляющее лечение и витаминотерапия. Также необходимо выявлять и лечить сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, заболевания крови, иммунодефицитные состояния и заболевания желудочно-кишечного тракта.

Грибы могут вызывать аллергические реакции, поэтому параллельно с противогрибковой терапией назначают десенсибилизирующие препараты.

Основным критерием для выбора лечения является чувствительность возбудителя к противогрибковым препаратам. Однако обычно выбор препарата осуществляется эмпирически, так как идентификация возбудителя и определение его чувствительности требуют времени.

Лечение поверхностных микозов ЛОР-органов может ограничиваться применением местных антимикотиков. При глубоких микозах, неэффективности местных препаратов и хроническом течении требуется системное лечение.

Лечение микозов верхних дыхательных путей и уха требует совместного применения местных и системных антимикотиков. Дозировка и продолжительность лечения зависят от вида гриба-возбудителя, формы инфекции, тяжести течения и общего состояния пациента.

Наиболее эффективные препараты: флуконазол, итраконазол, кетоконазол, тербинафин. В тяжёлых случаях возможно применение амфотерицина В, однако назначают его с осторожностью в связи с высокой токсичностью и проблематичностью инфузии.

Медикаментозное лечение часто сопутствует хирургической эрадикации патологического очага.

Профилактика

Профилактика микозов включает в первую очередь устранение факторов риска и лечение основной соматической патологии.

Также к неспецифической профилактикеотносят соблюдение правил личной гигиены, ношение средств индивидуальной защиты, укрепление иммунитета и ведение здорового образа жизни.

Специфическая профилактика не разработана.

Список использованной литературы

1. Оппортунистические микозы ЛОР-органов. Сообщение 1 / С. Б. Безшапочный, С. В. Зачепило, В. П. Полянская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83, № 6. – С. 67-71. – DOI 10.17116/otorino20188306167.

2. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред.: А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. — Москва: БИНОМ, 2010. — 1151 с.

3. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.

4. Аспекты эпидемиологии микоза ЛОР-органов / В. Я. Кунельская, Г. Б. Шадрин, А. И. Мачулин [и др.] // Успехи медицинской микологии. – 2016. – Т. 16. – С. 28.

5. Изучение биологических свойств плесневых грибов у больных с микозами ЛОР-органов / Т. Н. Буркутбаева, Б. К. Еркинбекова, С. К. Турсынова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 322.

6. Эльжуркаева, Л. Р. Микозы лор органов: этиология, диагностика, лечение / Л. Р. Эльжуркаева // Развитие науки и практики в глобально меняющемся мире в условиях рисков: сборник материалов VII Международной научно-практической конференции,

Москва, 15 декабря 2021 года. – Москва: ООО "Институт развития образования и консалтинга", 2021. – С. 323-327. – DOI 10.34755/IROK.2021.36.96.032.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите наиболее распространенных возбудителей грибковых инфекций ЛОР-органов.
2. Какие причины могут привести к развитию грибковых инфекций в области ЛОР-органов?
3. Опишите морфологические свойства грибов как группы микроорганизмов.
4. Какая особенность питания грибов определяет наличие большого набора экзоферментов у этой группы микроорганизмов?
5. Какая питательная среда используется для культивирования грибов и каков ее состав?
6. Какие клинические признаки могут позволить заподозрить фарингомикоз, отомикоз, а также микоз полости носа и околоносовых пазух?
7. Какие методы лабораторной диагностики можно использовать для подтверждения грибковой этиологии поражения ЛОР-органов?
8. Что необходимо учесть при назначении лечения грибковых инфекций ЛОР-органов?

Тестовые задания

1. Выберите наиболее распространенных возбудителей грибковых инфекций ЛОР-органов:

А) *Aspergillus*

Б) *Cryotococcus*

В) *Penicillium*,

Г) *Mucor*

Д) *Malassezia*

Е) *Candida*

2. Выберите признаки, характерные для грибов:

А) прокариотический тип строения клетки

Б) эукариотический тип строения клетки

В) имеют клеточную стенку

Г) не имеют клеточной стенки

Д) хорошо растут на питательных средах

Е) не растут на питательных средах

3. Причинами развития грибковых инфекций в области ЛОР-органов могут быть:

А) наличие у пациента ВИЧ-инфекции

Б) наличие у пациента сахарного диабета

В) длительная антибиотикотерапия

Г) длительный приём глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов

Д) особенности профессиональной деятельности пациента

Е) возрастные особенности пациента

4. Оптимальная температура культивирования грибов:

А) 40-45 °С

Б) 15-20 °С

В) 20-37 °С

Г) 25-45°С

5. Оптимальные значения pH для культивирования грибов:

А) 0-5,5

Б) 6,0-6,5

В) 7,5-12,0

Г) 9,0-10,0

6. Клинические симптомы, характерные для фарингомикоза:

А) зуд в носу, чувство дискомфорта и болезненности, периодические носовые кровотечения

Б) дискомфорт, зуд, шум в ухе, снижение слуха и головокружение

В) чувством дискомфорта, ощущением инородного тела и болезненностью в глотке

7. Клинические симптомы, характерные для отомикоза:

А) зуд в носу, чувство дискомфорта и болезненности, периодические носовые кровотечения

Б) дискомфорт, зуд, шум в ухе, снижение слуха и головокружение

В) чувством дискомфорта, ощущением инородного тела и болезненностью в глотке

8. Клинические симптомы, характерные для микоза полости носа:

А) зуд в носу, чувство дискомфорта и болезненности, периодические носовые кровотечения

Б) дискомфорт, зуд, шум в ухе, снижение слуха и головокружение

В) чувством дискомфорта, ощущением инородного тела и болезненностью в глотке

Задача

1. К врачу-инфекциониста центра по борьбе со СПИДом обратился пациент с жалобами на дискомфорт, ощущением инородного тела и болезненность в горле. При осмотре зев и задняя стенки глотки гиперемированы, обложены белым налетом. Врач заподозрил грибковую природу поражения полости рта.

Перечислите группы пациентов, которые подвержены микозам ЛОР-органов. Назовите основных возбудителей фарингомикозов. Какие методы диагностики применяются для выявления грибковых инфекций? Назовите методы лечения и способы профилактики фарингомикозов.

Инфекции верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом

Этиология и патогенез

Муковисцидоз (МВ) – моногенное, наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора МВ, который является каналом для активного перемещения ионов хлора, а также регулятором обратного всасывания ионов натрия и характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, имеющее обычно тяжелое течение и прогноз.

В результате увеличения обратного всасывания натрия снижается или прекращается секреция жидкости и приобретает более густую консистенцию. Дефект секреции хлора влечет за собой повышение вязкости слизи, что в различной степени проявляется во всех органах и системах, особенно страдают органы дыхания, поджелудочная железа, печень, желчевыводящие пути, желудочно-кишечный тракт, потовые железы и половые органы.

Аналогичные изменения происходят и в слизистой оболочке носовой полости и околоносовых пазухах. Эти изменения приводят к нарушению работы мукоцилиарного транспорта, застою слизи и колонизации микроорганизмами. Из-за нарушенного оттока слизи и формирования мукоцеле, околоносовые синусы увеличиваются в объеме, а костные стенки пазух смещаются. Постоянное воздействие флоры и вязкого секрета слизи приводит к хроническому воспалению и перестройке эпителия с формированием полипов - хронический полипозный риносинусит (ХРС). Наряду с хроническим бронхолёгочным процессом, ХРС является неотъемлемой частью этого заболевания. Кроме того, микробиота верхних дыхательных путей, является главным источником нисходящего инфицирования нижних отделов респираторного тракта.

С рождения у детей при бактериологическом исследовании посевов из полости носа обнаруживается *Staphylococcus aureus*. Основными возбудителями полипозно-гнойного риносинусита у дошкольников являются *S. aureus* и *Haemophilus influenzae*. С 8-летнего возраста присоединяется синегнойная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*).

У взрослых состав патогенной микробной флоры, обнаруживаемой в образцах отделяемого из носа и глотки при муковисцидозе, отличается разнообразием. В него входят такие микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* spp., а также анаэробные бактерии. Однако наиболее распространёнными и во многом определяющими течение и прогноз заболевания являются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

При тяжёлых и осложнённых вариантах флора становится однородной за счёт *Burkholderia cepacian* complex, *Achromobacter xylosoxidans* либо *Stenotrophomonas maltophilia*.

Staphylococcus aureus

Характеристика возбудителя

Грамположительные сферические микроорганизмы, не образующие споры, факультативные анаэробы. Многие штаммы имеют капсулу.

Устойчивость

Стафилококки устойчивы к высоким температурам, свету, сухому воздуху, экстремальным температурам и химическим средствам. Они могут месяцами сохраняться в высохшем гное или мокроте. Хорошо переносят повышенное содержание соли, за счет чего размножаются в консервированных продуктах.

Многие штаммы устойчивы к антибактериальным препаратам, что является проблемой в лечении. Резистентность к β-лактамам связана с геном mecA, кодирующим пенициллинсвязывающий белок 2a. Штаммы проявляют устойчивость к гентамицину, клиндамицину, ципрофлоксацину и другим антибиотикам. Гены резистентности расположены на плазмидах, за счет чего устойчивость легко передается между штаммами.

Распространенность

При этом верхние дыхательные пути являются резервуаром для инфицирования нижних дыхательных путей. Колонизация дыхательных путей может происходить контактным путем, в том числе от людей, не страдающих МВ, особенно в рамках тесных контактов в случае носительства штаммов членами семьи пациента.

Тинкториальные свойства

Клеточная стенка состоит из пептидогликанового слоя и рибитолтейхоевых кислот. Многие штаммы имеют полисахаридную капсулу.

Антигенная структура

Основные антигены: пептидогликан клеточной стенки (О-антиген) и капсульный К-антиген. Тейхоевые кислоты и Белок А видоспецифичны.

Биохимические свойства

Синтезируют фермент каталазу, образующий ацетон при выращивании на среде с глюкозой. Выделяют аммиак при росте в аргининовом бульоне. Восстанавливают нитраты до нитритов. Активно гидролизуют белки и жиры, расщепляют углеводы с образованием уксусной кислоты и углекислого газа.

Культуральные свойства

Оптимальная температура – 25-35°С, pH 7,0-7,5. Селективная среда – агар с высоким содержанием NaCl (до 15%). На плотных средах образуют мутные круглые колонии кремового, жёлтого или оранжевого цвета.

Факторы патогенности

Поверхностные молекулы: Ebp-белки, FnBp-белки, Eap-фактор, CAN-белок, Clumping-фактор, капсула, рибитолтейхоевые кислоты, липаза и др. Инвазины: лейкоцидин, гиалуронидаза, лецитиназа и др. Антифагоцитарные факторы: капсула, белок А, пептидогликан, FnBp-белок, каталаза. Молекулы, маскирующие от иммунного ответа: белок А, коагулаза. Токсины: гемолизин, лейкоцидин, пиротоксины, энтеротоксины (A, B, C1, C2, D, E), эксфолиатины, токсин ТСТШ.

***P. aeruginosa* (синегнойная палочка)**

Характеристика возбудителя

Грамотрицательная, аспорогенная, облигатно аэробная бактерия, подвижная, имеет жгутики. Относится кнеферментирующей группе микроорганизмов. Своеназвание получила из-за характерного сине-зеленое окрашивания повязок при раневых инфекциях.

Устойчивость

Имеет ограниченную потребность в питательных веществах. Способна сохранять жизнеспособность в дезинфицирующих растворах. Чувствительна к высушиванию, действию хлорсодержащих дезинфектантов, высокой температуре. Сохраняет жизнеспособность на поверхности линолеума – 2 суток, в пыли – 2-3 суток, в тканях и биологических жидкостям до 150 суток, в дистиллированной воде более 2,5 месяцев с сохранением способности к размножению, на руках медперсонала после осмотра пациента с *P. aeruginosa* до 1 часа.

Синегнойная палочка, обладает высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам. В зависимости от условий в медицинском учреждении, резистентность к отдельным группам антибиотиков может достигать практически 100%.

Распространённость

Синегнойная палочка высевается из секрета верхних дыхательных путей в 48–57% случаев, а в 4% случаев продолжает высеваться после успешной эрадикации из лёгких.

Естественный ареал обитания *P. Aeruginosa* – почва и вода.*P. aeruginosa* может передаваться от пациента к пациенту при совместной госпитализации или длительных контактах. Возможно распространение в условиях стационара с вовлечением медицинского

персонала. Кроме того, потенциально опасны в плане инфицирования места повышенной влажности, плавательные бассейны, пластиковые игрушки для ванной, раковины, унитазы, предметы обихода, дверные ручки, сырые овощи, выращенные на зараженной почве, земля в цветочных горшках, а также любой объект, контаминированный *P.aeruginosa*.

Тинкториальные свойства

Клеточная стенка и липополисахарид (ЛПС) наружной мембраны имеют типовое для грамотрицательных бактерий строение.

Антигенная структура

Соматический О-антиген (эндотоксин), типоспецифичен (20 серогрупп). Н-антиген (жгутиковый), типоспецифичен (15 серогрупп), представлен термолабильными белками. К-антиген обнаруживается у мукоидных штаммов. Диагностическая значимость К-антигена невелика, так как подходы к его идентификации по структуре не разработаны.

Биохимические свойства

Синтезирует цитохромоксидазу и триметиламин с ароматом жасмина, винограда или карамели. Ассимилирует ацетаты, пируваты, укцинаты. Утилизирует глюкозу и L-аланин при содержании в среде не менее 0,5%. Продуцирует аргинин дегидролазу. Протеолитическая активность: разжижает желатин, свёртывает сыворотку крови, гидролизует казеин, утилизирует гемоглобин. Сахаролитическая активность: низкая, окисляет глюкозу с образованием глюконовой кислоты. Некоторые штаммы метаболизируют углеводороды, включая формальдегид. Пигментообразование: выделяет пигменты: пиоцианин (синий), пиовердин (жёлтый и флуоресцентный), пиорубин (красный) и пиомеланин (коричневый).

Культуральные свойства

Температурный оптимум для роста бактерий составляет 37°С. Они не требуют особых питательных веществ и растут на обычных питательных средах. Вирулентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* образуют слизь и специфический запах жасминового мыла, что придает вязкость бульонным культурам и колониям бактерий. На плотных питательных средах бактерии формируют выпуклые S-колонии диаметром 2–5 мм, плоские колонии неправильной формы с волнистыми краями или складчатые колонии, напоминающие маргаритки. Феномен радужного лизиса — появление плёнки на поверхности колоний, переливающейся всеми цветами радуги в отражённом свете. Этот признак характерен только для *Pseudomonas aeruginosa* и обусловлен спонтанным действием бактериофага.

Факторы патогенности

Факторами патогенности *P. aeruginosa* является наличие подвижности, токсинообразование (экзотоксин А, экоэнзим S, цитотоксин, гемолизин и др.), продукция гидролитических ферментов.

Haemophilus influenzae

Характеристика возбудителя

Гемофильная палочка, или палочка Пфейффера, представляет собой вид грамотрицательных, факультативно-анаэробных, неподвижных коккобацилл семейства *Pasteurellaceae*. Бактерии располагаются одиночно, попарно и скоплениями, образуют капсулу. Жгутиков не имеют.

Устойчивость

Гемофильные палочки быстро разрушаются под воздействием солнечного света и при потере влаги. Дезинфицирующие растворы в стандартных концентрациях мгновенно её убивают. Природная резистентность к антибиотикам проявляется в невосприимчивости к большинству макролидов. Некоторые штаммы продуцируют β-лактамазы.

Распространенность

Вместе с *S.aureus* наиболее часто колонизируют дыхательные пути у пациентов детского возраста. Является одним из первых патогенов у пациентов с МВ. Около 20% детей с МВ в возрасте до 1 года колонизированы штаммами *H.influenzae*, распространенность у детей от 2 до 5 лет составляет 32% и с возрастом снижается до 10% и менее у взрослых.

Тинкториальные свойства

Клеточная стенка состоит из пептидогликана (муреина) и фосфолипидов и липополисахарида (эндотоксина), окружённых полисахаридной капсулой.

Антигенная структура

Основные антигены: соматический О-антиген (эндотоксин, ЛПС) и капсульный К-антиген. Капсулопродуцирующие штаммы подразделяют на 6 серотипов (a, b, c, d, e, f), бескапсульные относят к «нетипируемым» штаммам *H. influenzae*. Большинство инвазивных инфекций связаны с штаммами серотипа b (Hib), бескапсульные вызывают неинвазивные формы и сепсис.

Биохимические свойства

Разлагает глюкозу, обладает каталазной и оксидазной активностью. Некоторые штаммы производят индол и разлагают мочевину. Не синтезирует гем и НАД, нуждается в факторах роста X и V.

Культуральные свойства

Не растёт на стандартных питательных средах, требует прогретой крови (шоколадный агар, колумбийский агар, среда Левенталя). Оптимальная температура 37°С, колонии появляются через 36–48 часов.

Факторы патогенности

Основной фактор патогенности — капсула, обеспечивающая выживаемость бактерий в кровяном русле. Капсула Hib штаммов содержит полирибозилрибитолфосфат. Эндотоксин вызывает воспаление и паралич ресничек. Пили отвечают за адгезию. IgA-протеазы разрушают секреторный иммуноглобулин, подавляя местный иммунитет.

***Burkholderia cepacia* complex**

Данная группа микроорганизмовимеет на сегодняшний день важное значение с точки зрения организации противоэпидемических мероприятий в центрах МВ в России. Бактерии группы *B.cepacia* complex обитают повсеместно, широко распространены в почве и часто выступают в качестве фитопатогенов. Могут расти в антисептических и дезинфицирующих растворах, дистиллированной воде. Сохраняются в воздухе в форме аэрозоля. Могут находиться в жидких резервуарах и влажной окружающей среде. В небольшом количестве могут присутствовать во многих нестерильных продуктах питания в медицинской организации (МО). Сохраняются на поверхности свыше 24 часов.

Клинические проявления могут варьировать от бессимптомного носительства до быстрой фатальной септицемии. Именно поэтому необходимо регулярное микробиологическое обследование больных МВ, так как отсутствие симптомов заболевания не является гарантией отсутствия заражения. Инфекция чаще наблюдается у лиц старше 15 лет, но может встречаться и у детей более раннего возраста. Передача может осуществляться как в условиях МО (основной путь) при контактах с инфицированными пациентами, так и вне его (в общественных местах, природных резервуарах инфекции). Штаммы *B.cepacia* complex не представляют угрозы для членов семьи и окружения больного, за исключением пациентов с иммунодефицитными состояниями.

***Achromobacter* spp.**

Относительно новый патоген, который все чаще выделяется от пациентов с МВ. Бактерии рода *Achromobacter*являются оппортунистическими патогенами. Многие виды выделяются из окружающей среды, воды. Колонизация дыхательных путей может осуществляться как от пациента к пациенту при длительных контактах и совместной госпитализации в условиях стационара, так и через природные резервуары инфекции.

Stenotrophomonas maltophilia

Широко распространенный в окружающей среде микроорганизм. Штаммы выделены из водных объектов, почвы, сырого молока. Могут приводить к развитию инфекций у иммуносупрессированных лиц в условиях стационара. У пациентов с МВ возможно заражение как в условиях ЛПУ, от пациента к пациенту при контактах и совместной госпитализации, через медицинское оборудование, так и из естественных мест обитания в окружающей среде. Кроме описанных микроорганизмов в научной литературе все чаще появляется информация о выделении из клинического материала от пациентов с МВ других представителей НГОБ.

Клиническая картина

У пациентов с муковисцидозом, страдающих ХРС, наиболее часто наблюдаются следующие симптомы: заложенность носа (80%), насморк (50%), стекание слизи по задней стенке глотки, кашель (60%), головная боль различной интенсивности (32%), боль и чувство тяжести в области околоносовых пазух (50%), а также нарушения обоняния вплоть до полной его потери (25%).

Помимо обычных симптомов характерны наличие очень вязкого отделяемого, лицевые деформации, при поздней постановке диагноза, гипертелоризм, расширение переносья, экзофтальм вследствие «агрессивного» полипозного процесса в клетках решетчатого лабиринта.

Диагностика

Врач-оториноларинголог применяет следующие методы обследования:

- Наружный осмотр для выявления деформаций лицевого скелета.
- Передняя риноскопия для оценки отёка, гиперемии слизистой оболочки, количества и характера отделяемого из носа.
- Назофарингоскопия для оценки аденоидных вегетаций и отделяемого в носоглотке.

Риноскопия при муковисцидозе не реже одного раза в шесть месяцев, при хроническом риносинусите — не реже одного раза в три месяца. Оптимальный метод дополнительного обследования для визуализации поражения костных структур – мультиспиральная и конусно-лучевая компьютерные томографии. Для оценки вязкости секрета и полипов возможно использование магнитно-резонансной томографии.

Диагностика патогенов, вызывающих риносинусит, проводится с помощью культуральных методов и ПЦР. Мазок со слизистой оболочки полости носа может быть малоинформативен, поэтому данные для анализа рекомендуют получать из околоносовых пазух путём промывания или аспирации. Посев на неселективный кровяной агар с

добавлением 5% дефибринированной крови животных (основа колумбийский агар или триптиказо-соевый агар) рекомендуется для общей оценки всей выросшей бактериальной микробиоты. Применение универсального хромогенного агара, манитол-солевого агара и других селективных сред позволяет выявлять и дифференцировать ряд энтеробактерий, *S.aureus*, а также бактерии родов *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* в первичном посеве.

Лечение

Консервативное лечение включает системную и топическую антибактериальную терапию, муколитики (дорназа альфа) и гипертонический раствор (3 мл 1–2 раза в сутки).

Также при ХРС применяются топические глюкокортикостероиды (мометазонафуроат).

Для санации околоносовых пазух проводят хирургическое вмешательство с последующим консервативным лечением. Цель хирургического лечения — восстановление носового дыхания и дренирование пазух.

Профилактика

Рекомендуется проходить осмотр у ЛОР-врача каждые полгода. Для удаления корок и выделений может быть назначено промывание носа. Для поддержания дыхательной функции и улучшения отделения секрета полезны дыхательные упражнения и физическая активность. Европейские специалисты предлагают использовать методику расширенной эндоскопической функциональной риносинусохирургии для максимального расширения естественных сообщений околоносовых пазух. Это профилактирует застой слизи и рестеноз соустий в послеоперационном периоде.

Список использованной литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.

2. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Белавина П.И. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции диагностики и лечения. Российскаяринология. 2018;26(4):17 25. Poliakov DP, Karneeva OV, Belavina PI. Chronic rhinosinusitis in the children presenting with mucoviscidosis: the current trends in diagnostics and treatment. Russian Rhinology. 2018;26(4):17 25. (In Russ.) DOI: 10.17116/rosrino20182604117

3. Синьков Э.В. Заболевания верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. ConsiliumMedicum. 2021; 23 (9): 441–444. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201024

Вопросы для самоконтроля

1. Что за заболевание – муковисцидоз?
2. Назовите основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей у детей с муковисцидозом.
3. Назовите основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей у взрослых пациентов с муковисцидозом.
4. Какие особенности возбудителя нужно учитывать в распространении, патогенезе, дагностике и лечении инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*?
5. Какие особенности возбудителя нужно учитывать в распространении, патогенезе и лечении инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*?
6. Какие особенности возбудителей нужно учитывать в эпидемиологии инфекций, вызванных *Burkholderia cepacia complex, Achromobacter* spp*., Stenotrophomonas maltophilia?*
7. Какие особенности возбудителя нужно учитывать в распространении, патогенезе и лечении инфекций, вызванных
8. Охарактеризуйте методы диагностики патогенов, вызывающих риносинусит у пациентов с муковисцидозом.
9. Назовите основные направления терапии хронических риносинуситов у пациентов с муковисцидозом.

Тестовые задания

1. Муковисцидоз – это

А) наследственное заболевание, сцепленное с хромосомой Х

Б) заболевание, связанное с нарушением количества числа хромосом

В) аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание

Г) аутосомно-доминантное моногенное наследственное заболевание

2. Мутации гена CFTR вызывают изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции, в результате чего выделяемый секрет

А) перестает вырабатываться

Б) становится чрезмерно густым и вязким

В) становится чрезмерно жидким и обильным

Г) мутации не влияют на выработку секрета

3. При муковисцидозе поражаются следующие органы и системы

А) органы зрения

Б) желудочно-кишечный тракт

В) легкие

Г) поджелудочная железа

Д) центральная нервная система

Е) печень

Ж) мочеполовая система

4. Чаще всего в отделяемом верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом выявляются

А) *Haemophilus influenzae*

Б) *Pseudomonas aeruginosa*

В) *Stenotrophomonas maltophilia*

Г) *Staphylococcus aureus*

Д) *Salmonella typhi*

Е) *Burkholderia cepacia* complex

Ж) *Streptococcus pneumoniae*

5. Какой возбудитель хорошо переносит повышенное содержание соли

А) *Haemophilus influenzae*

Б) *Pseudomonas aeruginosa*

В) *Staphylococcus aureus*

Г) *Burkholderia cepacia*

6. Культуральными свойствами какого возбудителя является образование слизи и специфический запах

А) *Haemophilus influenzae*

Б) *Pseudomonas aeruginosa*

В) *Staphylococcus aureus*

Г) *Burkholderia cepacia*

7. Основным фактором патогенности какого возбудителя является капсула

А) *Haemophilus influenzae*

Б) *Pseudomonas aeruginosa*

В) *Staphylococcus aureus*

Г) *Burkholderia cepacia*

8. Какой микроорганизм представляет собой серьезную угрозу для пациентов с муковисцидозом из-за своей способности вызывать тяжелые легочные инфекции, устойчивости к антибиотикам и высокого риска развития специфического синдрома с быстрым ухудшением состояния и повышенной смертностью

А) *Haemophilus influenzae*

Б) *Pseudomonas aeruginosa*

В) *Staphylococcus aureus*

Г) *Burkholderia cepacia*

9. Методы диагностики патогенов, вызывающих риносинусит у больных с муковисцидозом

А) Микроскопия мазков со слизистой оболочки полости носа

Б) Культуральный метод

В) ПЦР

Г) Серологический метод

Задача

1. У больного муковисцидозом с симптомами хронического риносинусита при проведении микробиологического исследования мазка из носа обнаружена синегнойная палочка.

Назовите морфологические, тинкторильные, биохимические и антигенные свойства и факторы патогенности синегнойной палочки. Чем опасно выделения синегнойной палочки у пациентов, страдающих муковисцидозом? Назовите методы лечения риносинусита у пациентов с муковисцидозом. Каких еще возбудителей риносинусита у больных муковисцидозом Вы знает

Ответы к тестам и задачам

Бактериальные инфекции ЛОР-органов

Streptococcus pyogenes

Тестовые задания

1. Ответ: Г
2. Ответ: Б
3. Ответ: Г
4. Ответ: Б
5. Ответ: В
6. Ответ: А
7. Ответ: Б,В,Д
8. Ответ: Б, Г
9. Ответ: А,В,Г,Д

Задача 1

Ответ: Предполагаемый диагноз – скарлатина: типичная для скарлатины по характеру и локализации сыпь, бледность носогубного треугольника на фоне гиперемии щек и яркости губ, гиперемия мягкого неба и миндалин. Источник инфекции – старший брат с симптомами ангины, возможные пути передачи: воздушно-капельный, контактно-бытовой. Вследствие токсинемии (эритрогенный токсин) происходит генерализованное расширение мелких сосудов и возникновение характерной сыпи. Для предотвращения заражения необходимы: изоляция больного ангиной, соблюдение правил гигиены, влажная уборка с использованием дезинфицирующих средств. Благодаря специфической картине заболевания, скарлатина в большинстве случаев диагностируются клинически, без идентификации возбудителя. Возможно проведение микробиологической диагностики (посев из носо- и ротоглотки и определение антибиотикограммы), экспресс-диагностика (ИХА тест-полоски, стрептотест), ПЦР-диагностика. Препараты этиотропной терапии: β-лактамы, оральные пенициллины (амоксициллин), цефалоспорины; альтернативные препараты: макролиды (азитромицин, кларитромицин). Системную терапию сочетают с применением местных антисептических растворов.

Задача 2

Streptococcus pyogenes, β-гемолитический стрептококк группы А. Это грамположительные, факультативно-анаэробные кокки, растущие небольшими цепочками.

Неподвижны, не имеют жгутиков, спор не образуют. Многие штаммы способны образовывать капсулу. *S. pyogenes* имеет множество антигенных детерминант. Полисахаридный слой клеточной стенки, представленный С-субстанцией, определяет групповую принадлежность пиогенного стрептококка к серогруппе А (β-гемолитический стрептококк группы А – БГСА). Типоспецифическим антигеном является М-протеин, благодаря которому выделяют более 100 серотипов. Кроме того, *S. pyogenes* имеет перекрестно реагирующие антигены (С-субстанцию, белки клеточной стенки, гиалуроновую кислоту капсулы), что обуславливает образование антител к схожим с ними по строению тканям организма человека, что клинически проявляется в виде ревматизма, гломерулонефрита и других иммунопатологических состояний.

Патогенетические факторы: адгезины для прикрепления клеток стрептококка к тканям человека и их последующей колонизации (М-протеин, F-протеин, липотейхоевые кислоты, покрывающие поверхность фимбрий, компоненты капсулы и другие элементы); антифагоцитарная активность (М-протеина, капсула); экзотоксины (стрептолизины О и S); ферменты агрессии

(стрептолизин/фибринолизин, дезоксирибонуклеаза/стрептодорназа, С5а пептидаза, гиалуронидаза).

S. pyogenes хорошо метаболизирует сахара до молочной кислоты: глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннита, салицин, трегалозу, без образования газов. Не ферментирует инулин, крахмал, гиппурат. Каталазо- и оксидазоотрицательный.

Вследствие токсинемии (эритрогенный токсин) происходит генерализованное расширение мелких сосудов и возникновение характерной сыпи в виде мелкоточечных высыпаний. Характерная локализация: вначале на коже лица (за исключением носогубного треугольника), шеи, затем по бокам туловища, на внутренней поверхности бедер, в местах естественных складок и сгибов.

К ранним осложнениям относят перитонзиллярный абсцесс, хронический тонзиллит, гнойный отит, синусит, менингит, инфекционный эндокардит, сепсис, инфекционно-токсический шок. К поздним осложнениям относят острую ревматическую лихорадку и ревматизм.

Микробиологическая диагностика: посева с определением чувствительности к антибиотикам мазков из рото- и носоглотки; экспресс-тесты на БГСА инфекцию, ИХА (тест-полоски); серологическая диагностика (определение титров антистрептолизина-О, антител против М-протеина, ДНК-азы), ПЦР-диагностика (выявления ДНК *S. pyogenes* в смывах с рото- и носоглотки).

Этиотропная терапия: системные антибактериальные препараты (β-лактамы, оральные пенициллины (амоксициллин), цефалоспорины, макролиды (азитромицин, кларитромицин). Системную терапию сочетают с применением местных антисептических и нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, парацетамол).

Профилактика: общие санитарные мероприятия (соблюдение правил гигиены, влажная уборка с использованием дезинфицирующих средств),

обследование с целью выявления носителей и контактных лиц, изоляция больных.

Тестовые задания

1. Ответ: А,В,Д,Е
2. Ответ: А,Б,Г
4. Ответ: В
5. Ответ: А,Б,В,Г
6. Ответ: Д
7. Ответ: А,Б,Д
8. Ответ: Б,В

Задача 1

Ответ: вероятный возбудитель - *Streptococcus pneumoniae*; грамположительные, факультативно-анаэробные кокки, растущие небольшими цепочками, при микроскопии мазков часто расположены попарно («ланцетовидный диплококк»); неподвижны, не имеют жгутиков, спор не образуют; способны образовывать капсулу.

Видоспецифичесие антигены: С-полисахарид, белки PspC и PspA (Pneumococcal surface protein A и B); капсульные типоспецифические К-антигены (91 серотип).

Биохимические свойства пневмококка: способен расщеплять глюкозу, лактозу, мальтозу и сахарозу, но не ферментирует маннит, салицин и сорбит.

Факторы патогенности: капсула, лизоцим, IgA-протеаза, нейраминидаза, гиалуронидаза, пневмолизин (β-гемолизин), тейхоевые и липотейхоевые кислоты.

Возможные осложнения синусита: хронизация, отёк и нагноение клетчатки, окружающей глазное яблоко: отек век, нагноение надкостницы и костей глазницы.

Диагностика: при синусите исследуемый материал - отделяемое носовых пазух, мазок из полости носа, аспират, полученный при пункции пазухи. Микроскопически: грамположительные ланцетовидные диплококки, наличие капсулы. Стандартная среда для посева – агар Мюллера-Хинтона с добавлением 5% бараньей дефибринированной крови. Колонии мелкие, сероватого оттенка, окружены зоной позеленения (α-гемолиза); пневмококк не растет на средах, содержащие оптохин и желчь. Биохимическая идентификация, сероидентификация, определение антибиотикочувствительности.

Этиотропная терапия: антибиотики (пенициллины, макролиды).

Специфическая профилактика: полисахаридная пневмококковая вакцина Пневмо 23 (для взрослых) и пневмококковая конъюгированная вакцина Превенар 13 (для детей), содержащие 23 и 13 капсульных антигена *S. pneumoniae* соответственно.

Тестовые задания

1. Ответ: А
2. Ответ: Б
3. Ответ: В
4. Ответ: В
5. Ответ: Б
6. Ответ: В
7. Ответ: В
8. Ответ: В
9. Ответ: А
10. Ответ: Б
11. Ответ: В

Задача 1

Ответ: Возможный возбудитель - *Haemophilus influenzae*. Грамотрицательная, факультативно-анаэробная, неподвижная палочковидная бактерия, способна образовывать капсулу, жгутиков не имеет. Гемофильная палочка способна разлагать глюкозу, обладает каталазной и оксидазной активностью, некоторые штаммы производят индол и разлагают мочевину; не способна синтезировать гем, входящий в состав ферментов дыхательной цепи, и НАД, являющийся кофактором окислительно-восстановительных ферментов, поэтому нуждается в специальных факторах роста X и V. Основные антигены представлены соматическим О-антигеном (эндотоксин, ЛПС) и капсульным К-антигеном. Факторы патогенности: капсула, эндотоксин клеточной стенки, пили, IgA-протеазы. Возможные осложнения эпиглотита: пневмония, менингит, острый средний отит, артрит, перикардит, сепсис, абсцесс надгортанника или других частей гортани.

В зависимости от выраженности стеноза и дыхательной недостаточности выделяют четыре степени тяжести:

I степень (умеренная, компенсированная). Сознание ясное. ЧДД до 20/мин. Кожа умеренной бледности и цианотичности. ЧСС до 110 уд/мин. АД в норме. $PaCO_2$ менее 50 мм.рт.ст. PaO_2 снижается до 80 мм.рт.ст.;

II степень (выраженная). Состояние возбужденное. ЧДД до 30/мин. Акроцианоз. ЧСС 110-120 уд/мин. АД умеренно повышено. $PaCO_2$ 51-69 мм.рт.ст. PaO_2 снижается до 70 мм.рт.ст.;

III степень (тяжелая). Сознание спутанное. ЧДД до 40/мин. Выраженный диффузный цианоз. ЧСС 120-140 уд/мин. АД значительно увеличено. $PaCO_2$ более 70 мм.рт.ст. PaO_2 снижается до 60 мм.рт.ст.;

IV степень (Гиперкапническая кома). Пациент без сознания. Гипоксическая кома. Зрачки расширены. Возможны судороги. ЧДД более 40/мин. Патологическое дыхание. Мраморный цианоз. ЧСС более 140 или менее 60 уд/мин. АД стремительно падает. $PaCO_2$ 90-140 мм.рт.ст. PaO_2 уменьшается до 50 мм.рт.ст. и ниже.

Диагностика: осмотр гортани с помощью гибкого эндоскопа, осмотр с помощью зеркала или прямая ларингоскопия; бактериологический посев мазков с надгортанника (ротоглотки), а также посев крови (гемокультивирование). Гемофильная палочка не растет на стандартных питательных средах, требует добавления прогретой крови (шоколадный агар, колумбийский агар, среда Левенталя); на обычном кровяном агаре не растет, при совместном культивировании на кровяном агаре с другими видами бактерий, вызывающими гемолиз или продуцирующими НАД, гемофильная палочка будет расти вблизи зоны гемолиза других колоний (сателлитный рост).

Основная цель лечения: обеспечение проходимости дыхательных путей и достижение достаточного уровня оксигенации (ингаляция 100% кислорода). Препараты выбора антибитикотерапии: защищённые пенициллины (амоксициллин с клавулановой кислотой, ампициллин-сульбактам), цефалоспорины III-IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), можно использовать макролиды, карбапенемы и фторхинолоны.

Специфическая профилактика: вакцинация против гемофильной инфекции согласно Национальному календарю профилактических прививок.

Тестовые задания

1. Ответ: А,Г,Д,Е
2. Ответ: Г
3. Ответ: Б
4. Ответ: Г
5. Ответ: Б,Г
6. Ответ: Б
7. Ответ: Б
8. Ответ: А

Задача 1

Ответ: Вероятный возбудитель - *Staphylococcus aureus*. Грамположительные, сферические, растущие в виде гроздьев винограда, факультативные анаэробы. Не спорообразующие, способны образовывать капсулу. Каталазоположительны, способны восстанавливать нитраты до нитритов, активно гидролизуют белки и жиры, а также расщепляют многие углеводы в аэробных условиях. Факторы патогенности: адгезины, инвазины, способствующие инвазии и распространению (лейкоцидин, гиалуронидаза, лецитиназа и др.), антифагоцитарные факторы (капсула, белок А, пептидогликан клеточной стенки, FnBp-белок, каталаза), факторы защиты (белок А, коагулаза), экзотоксины (гемолизин, лейкоцидин, пиротоксины, энтеротоксины, эксфолиатины, токсин синдрома токсического шока).

Основные антигены: пептидогликан клеточной стенки (О-антиген, родоспецифичен), капсульный (К-антиген, типоспецифичен), тейхоевые кислоты и белок А (видоспецифичны).

Синусит также могут вызвать: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*.

Методы диагностики: бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам, ПЦР-диагностика.

Терапия включает этиотропное лечение антибиотиками, санацию очагов инфекции, и симптоматическую терапию. При выделении штаммов, чувствительных к метициллину, применяют оксациллин, цефалоспорины I поколения. При выделении MRSA, используют ванкомицин, амоксиклав, клиндамицин, фторхинолоны и другие препараты, к которым

будет чувствителен данный штамм по результатам антибиотикограммы. Также применяют терапию стафилококковыми бактериофагами. Коррекция лечения в соответствии с результатами антибиотикограммы.

Профилактика: соблюдение правил личной гигиены, закаливание, поддержание чистоты в помещении, меры изоляции и минимизация контактов с больными людьми, своевременное и эффективное лечение первичных инфекций. Коррекция лечения в соответствии с результатами антибиотикограммы.

Тестовые задания

1. Ответ: Б,Г,Д
2. Ответ: Г
3. Ответ: А,Д
4. Ответ: А,Г
5. Ответ: А,Г,Д,Е
6. Ответ: А,Б,В,Д,Ж
7. Ответ: Г,Е,Ж
8. Ответ: А,Б,Д,Е
9. Ответ: Е

Задача 1

Ответ: Возбудители острого отита: *Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*.

Патогенез отита связан с воспалением носоглотки и евстахиевой трубы. Респираторные вирусы вызывают иммунные и воспалительные реакции организма, включая генерацию цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления, что усиливает колонизацию носоглотки и адгезию бактерий к эпителиальным клеткам. Возникает обструкция и отрицательное давление в среднем ухе, что облегчает проникновение бактерий из носоглотки в полость среднего уха. Это приводит к накоплению жидкости в среднем ухе, повышению давления и развитию признаков и симптомов отита.

Moraxella catarrhalis - грамотрицательные диплококки, неподвижны, с аэробным типом дыхания, расположенных попарно, капсул не образуют.

Обладают каталазной и оксидазной активностью, метаболизирует нитраты и нитриты, разлагает трибутирин до кислот. Не активны в отношении глюкозы, мальтозы, сахарозы, фруктозы, лактозы и других сахаров.

Главные консервативные антигенные структуры представлены ЛПС и белками наружной мембраны (А-Н).

Moraxella catarrhalis имеет адгезины, эндотоксин, нейраминидазу, ДНК-азу, высокоактивные протеазы. Обладает способностью ингибировать комплемент-опосредованный лизис клетки. Биопленкообразование помогает выживать бактериям условиях макроорганизма, защищаясь от иммунитета и антибактериальных средств.

Метод диагностики: бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам, при необходимости могут быть назначены дополнительные методы исследования, такие как рентгенография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография.

Для этиотропного лечения применяются препараты, к которым чувствителен данный штамм, согласно результатам антибиотикограммы. При эмпирическом назначении антибиотиков рекомендуется избегать использования пенициллинов или использовать ингибитор-защищённые препараты, такие как амоксиклав.

Атипичные возбудители инфекций верхних дыхательных путей

Тестовые задания

1. Ответ: А,В,Г,Д
2. Ответ: Б,Г,Д
3. Ответ: А,Б,Г,Е
4. Ответ: Б,В,Г
5. Ответ: А
6. Ответ: Б
7. Ответ: Г
8. Ответ: Б,Г,Д,Е,Ж
9. Ответ: А,В
10. Ответ: А,Б

Задача 1

Ответ: *Mycoplasma pneumonia*; микоплазмы - мелкие полиморфные бактерии, не имеют клеточной стенки. Микоплазмы способны паразитируют на мембранах эукариотических клеток, являются факультативными внутриклеточными паразитами.

Микоплазмы ферментируют глюкозу, глицерин и некоторые другие углеводы.

Факторы патогенности: адгезины, эндотоксины, ферменты агрессии (уреаза, фосфолипаза А, аминопептидазы, нейраминидаза, протеазы, РНКаза, ДНКаза), продукты метаболизма, токсин CARDS.

Патогенез: адгезия на эпителии респираторного тракта, разрушение эпителия и распространение возбудителя; если процесс отграничивается, воспаление охватывает лишь слизистые верхних дыхательных путей, при дальнейшем распространение воспаление переходит на слизистую бронхов и терминальные отделы респираторного тракта.

Методы диагностики: цитологические методы (микроскопия окрашенных мазков, прямая иммунофлуоресценция), серологические методы (поиск антигенов с помощью ИФА, РИФ, антител с использование РСК, РНИФ, ИФА, РНГА), молекулярно-генетические методы (ПЦР), экспресс-диагностика (ИХА), культуральный метод (при культивировании на средах Эдвардса, УНИИЭВ, Мортона, Хейфлика - мелкие колонии, которые врастают в среду и имеют приподнятый центр, похожий на яичницу-глазунью).

Этиотропная терапия: макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин), тетрациклины (доксициклин, тетрациклин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Неспецифическая профилактика включает соблюдение правил личной гигиены, средств индивидуальной защиты. Специфической профилактики нет.

Задача 2

Ответ: Хламидийная этиология инфекции возможна, возбудитель - Chlamydophila pneumoniae, которая может вызвать острое респираторное заболевание. Источник возбудителя – больной человек или носитель. Путь передачи – воздушно-капельный. Для передачи возбудителя требуется тесный и длительный контакт (школа), характерно длительное эпидемическое распространение. У хламидий уникальный жизненный цикл, предполагающий две формы существования: элементарные тельца – это внеклеточная, метаболически неактивная, инфекционная форма; ретикулярные тельца – внутриклеточная форма с высокой метаболической активностью и способностью к размножению. Хламидии способны длительно персистировать в клетках, а иммунный ответ на них может быть недостаточно эффективным, что приводит к хронизации процесса и стертой симптоматике.

Методы диагностики: серологические методы (поиск антигенов в исследуемом материале с носовых ходов и задней стенки глотки с помощью ИФА, РИФ, антител с использование РСК, РНИФ, ИФА, РНГА), молекулярно-генетические методы (ПЦР), экспресс-диагностика (ИХА). Внутриклеточный паразитизм у хламидий определяет группу эффективных препаратов, способных проникать внутрь клетки: макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин), тетрациклины (доксициклин, тетрациклин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), симптоматическая терапия. Неспецифическая профилактика включает соблюдение правил личной гигиены, средств индивидуальной защиты, закаливание организма.

Вирусы гриппа

Тестовые задания

1. Ответ: Г
2. Ответ: А
3. Ответ: А
4. Ответ: Б
5. Ответ: Б
6. Ответ: А
7. Ответ: А,Д,Ж,З
8. Ответ: В
9. Ответ: В
10. Ответ: Б
11. Ответ: Б,В,Г,Е

Задача 1

Ответ: возможные возбудители ОРВИ - вирус гриппа, парагриппа, аденовирус, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус; наиболее вероятный в данном случае – вирус гриппа (выраженная лихорадка, головную боль в области лба и висков, боль в глазных яблоках, инъекция сосудов склер, петехиальные кровоизлияния на задней стенке глотки, в городе эпидемический подъем заболеваемости респираторной инфекцией).

Грипп опасен развитием осложнений – пневмонии, миокардита, перикардита, менингита, энцефаломиелита, отита, синусита, гломерулонефрита, обострением хронических заболеваний. Строение вируса гриппа: вирион имеет сферическую форму диаметром 80-120 нм, нуклеокапсид имеет спиральный тип симметрии, содержит сегментированную одноцепочечную минус-РНК в комплексе с белком нуклеопротеином (NP), Снаружи от нуклеокапсида расположен слой белка М1 (матриксный белок), который входит в состав внутреннего слоя липопротеиновой оболочки (ЛПО), наружный слой ЛПО представлен сложными белками гликопротеинами: гемагглютинином (НА) и нейраминидазой (NA). Методы диагностики: РИФ, ПЦР, вирусологический метод (идентификация по гибели клеток, цитопатическому действию (ЦПД), образованию «бляшек», цветной пробе, эффектам гамагглютинации и гемадсорбции), стрип-диагностика (иммунохроматографический метод).

Лечение: противовирусные препараты ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза); препараты адамантанового ряда (амантадин, римантадин); симптоматическое лечение (сосудосуживающие, жаропонижающие, антигистаминные средства), витамины, дезинтоксикационная терапия. Специфическая профилактика: вакцинация («Ультрикс Квадри», «Флю-М», «Флю-М Тетра», «Инфлювак», «Совигрипп», «Гриппол плюс») неспецифическая профилактика: частое мытье рук с мылом, систематическое проветривание помещений, влажная уборка, прикрывание носа и рта во время кашля и чихания, ношение медицинской маски, ведении здорового образа жизни.

Задача 2

Ответ: Вирусы гриппа (род *Influenza virus*) подразделены на четыре типа: A, B, C и D. Вирус гриппа А способен поражать человека и некоторые виды животных (свиней, лошадей) и птиц. Вирус гриппа В вызывает, как правило, спорадические вспышки у людей и реже у животных. Вирус гриппа С вызывает спорадические случаи заболевания, встречается только у людей. Вирус гриппа D является патогенным для свиней, овец и крупного рогатого скота. Структура поверхностных антигенов вируса гриппа А постоянно изменяется, изменчивость вируса гриппа А, приводящая к образованию новых антигенных вариантов, объясняется двумя процессами – антигенным дрейфом и антигенным шифтом. Появляющиеся в процессе антигенного дрейфа варианты, незначительно отличающиеся от исходного штамма, вызывают периодические эпидемии гриппа, а новый подтип вируса гриппа, появляющийся в результате антигенного шифта (полная замена гена) является причиной пандемии.

Пандемический штамм вируса гриппа - это новый штамм вируса гриппа, который не существовал до этого момента, против которого в человеческой популяции нет исходного иммунитета или он весьма низок. Механизм передачи гриппа - аэрогенный, путь – воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой путь через предметы, загрязненные выделениями больного (игрушки, посуду, полотенца). Клинические симптомы сезонного гриппа: озноб, лихорадка, кашель, артралгии, миалгии, сильная головная боль в лобной части и ретроорбитального характера, возможен насморк. Особенности высокопатогенного гриппа: высокая лихорадка, выраженная одышка, тяжелая гипоксемия, быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, выраженный геморрагический синдром.

Выделяют следующие виды вакцин против гриппа: I поколение - цельновирионные (живые и инактивированные), II поколение - расщепленные (сплит) вакцины, III поколение

- субъединичные вакцины, IV поколение - субъединичные адъювантные вакцины. Вакцины II поколения содержат частицы разрушенного вируса, гемагглютинин, нейраминидазу и внутренние белки. К этой категории относятся вакцины «Ультрикс Квадри», «Флю-М» и «Флю-М Тетра». Вакцины III поколения содержат только поверхностные антигены вируса гриппа, а именно гемагглютинин и нейраминидазу («Инфлювак»). Вакцины IV поколения содержат кроме высокоочищенных поверхностных белков еще и адъювант – вещество, используемое для усиления иммунного ответа («Совигрипп», «Гриппол плюс»).

Острые респираторные вирусные инфекции

Тестовые задания

1. Ответ: А
2. Ответ: Г
3. Ответ: В
4. Ответ: Г
5. Ответ: А
6. Ответ: Г
7. Ответ: Б
8. Ответ: А
9. Ответ: В
10. Ответ: Е
11. Ответ: Б
12. Ответ: Г
13. Ответ: В
14. Ответ: Г
15. Ответ: А, Е

Задача 1

Ответ: Ответ: предварительный диагноз – ОРВИ; методы лабораторной диагностики: РИФ, ИФА (экспресс-диагностика, индикация возбудителя), ПЦР (ОТ-ПЦР), иммунохроматографический метод (стрип-диагностика), возможны серологический метод (нарастание диагностического титра специфических антител в 4 раза и более в парных сыворотках крови, полученных от пациента с интервалом 10-14 дней), вирусологический метод (выделение читсой культуры вируса и его сероидентификация). Лечение: при гриппе ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза); препараты адамантанового ряда (амантадин, римантадин), симптоматическая терапия. При развитии бактериальной инфекции назначают антибиотики.

Изоляция больного, использование индивидуальных средств защиты (медицинские маски), соблюдении правил личной гигиены, влажная уборка, использование бактерицидных ламп, соблюдение режима самоизоляции.

Задача 2

Ответ: Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) относится к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Pneumovirus*. Геном представлен одноцепочечной спиральной минус-РНК. Вирионы имеют округлую или нитевидную форму, величиной 100-800 нм, снаружи покрыты липопротеиновой оболочкой. В состав нуклеокапсида входят белки N (нуклеопротеин), P (фосфопротеин), L (вирусная РНК-полимераза), SH (малый гидрофобный белок генерирует ионный канал, необходимый для проникновения вириона в клетку). На поверхности суперкапсида в виде шипов расположены гликопротеины G (белок прикрепления) и F (белок слияния), отвечающие за связь с рецепторами клетки-мишени и слияние с мембраной соответственно. Не содержат в составе гемагглютинин и нейраминидазу. Источником инфекции являются больной человек и вирусоноситель. Механизм передачи – аэрогенный. Путь передачи – воздушно-капельный. Редко реализуется контактно-бытовой путь передачи через игрушки, руки и другие предметы. Наибольшая восприимчивость отмечается у детей в возрасте до 2 лет. В холодное время года отмечаются эпидемические вспышки, в остальное время – спорадические случаи.

Методы диагностики: РИФ (выявление антигенов РС-вируса в клетках цилиндрического эпителия носоглотки), ПЦР, вирусологический метод (культивирование на культурах клеток, идентификация в РН, РСК).

Возможно применение серологического исследования (нарастание титра специфических антител в 4 раза и более при исследовании парных сывороток крови, взятых у пациента с интервалом 10-14 дней в РН, РСК).

Патогенетическая и симптоматическая терапия (ликвидация дыхательной недостаточности и восстановление бронхиальной проходимости), антибактериальная терапия при развитии бактериальных осложнений.

Неспецифическая профилактика: раннее выявление и изоляция больных до полного клинического выздоровления, влажная уборка в помещениях, проветривание помещений и обработка воздуха бактерицидными лампами.

Специфическая экстренная профилактика: паливизумаб - моноклональное антитело, направленное против антигенного участка на белке F.

Задача 3

Ответ: Аденовирусы являются простыми вирусами без внешней оболочки, средний диаметр вириона составляет 60-90 нм. Вирион состоит из капсида и сердцевины, содержащей геном, представленный линейной двухцепочечной ДНК. Характерные признаки: повышение температуры (до 38,9°С), катаральный синдром (заложенность носа, боли в горле), явления коньюктивита, лимфаденопатия (пальпируются подчелюстные и шейные лимфоузлы в диаметре до 1,5 см, мягкоэластичные), увеличение миндалин, данные

вирусологического обследования. Аденовирусы человека подразделяются на 7 групп: A, B, C, D, E, F, G. Связь между видом аденовирусов и клинической формой не абсолютная, но имеет место разная тканевая тропность: аденовирусы группы B1, C, E вызывают поражение респираторного тракта, B2 инфицируют печень и мочевыводящие пути, аденовирусы групп F и G вызывают гастроэнтериты, аденовирусы группы D ассоциированы с эпидемическим кератоконъюнктивитом. Возможными осложнениями аденовирусной инфекции являются вирусно-бактериальные пневмонии, отиты, синуситы, евстахеиты.

Грибковые инфекции (микозы) ЛОР-органов

Тестовые задания

1. Ответ: А,В,Г,Е
2. Ответ: Б,В,Д
3. Ответ: А,Б,В,Г,Е
4. Ответ: В
5. Ответ: Б
6. Ответ: В
7. Ответ: Б
8. Ответ: А

Задача

Ответ: Подвержены микозам ЛОР-органов пациенты с иммунодефицитными состояниями по причине длительного приёма антибиотиков, использования глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов при лечении онкологических и аутоиммунных заболеваний; пациенты, с сопутствующей соматической патологией (ВИЧ-инфекция и СПИД, сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, агранулоцитоз, анемия, бронхиальная астма), с хронической интоксикацией (алкоголизм, наркомания), а также новорожденные, грудные дети, люди пожилого возраста.

Основные возбудители фарингомикозов: плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

Методы диагностики: микроскопический метод (микроскопия патологического отделяемого как нативных, так и окрашенных препаратов), микробиологический метод (посевы на агар селективные среды - агар Сабуро, идентификация и определение к противогрибковым препаратам; серологические, аллергологические и гистологические исследования.

Лечение: местные или системные антимикотики: флуконазол, итраконазол, кетоконазол, тербинафин, амфотерицин В (дозировка и продолжительность лечения зависят от вида гриба-возбудителя, формы инфекции, тяжести течения и общего состояния пациента); общеукрепляющее лечение, витаминотерапия, лечение сопутствующих заболеваний.

Профилактика микозов: устранение факторов риска и лечение основной соматической патологии; соблюдение правил личной гигиены, ношение средств индивидуальной защиты, укрепление иммунитета и ведение здорового образа жизни.

Тестовые задания

1. Ответ: В
2. Ответ: Б
3. Ответ: Б,В,Г,Е,Ж
4. Ответ: А,Б,В,Г,Е
5. Ответ: В
6. Ответ: Б
7. Ответ: А
8. Ответ: Г
9. Ответ: Б,В

Задача

Ответ: Грамотрицательная, аспорогенная, облигатно аэробная бактерия, подвижная, имеет жгутики, относится к неферментирующей группе микроорганизмов; синтезирует цитохромоксидазу и триметиламин с ароматом жасмина, винограда или карамели; выделяет пигменты: пиоцианин (синий), пиовердин (жёлтый и флуоресцентный), пиорубин (красный) и пиомеланин (коричневый). Имеет соматический О-антиген (эндотоксин), типоспецифичен; жгутиковый Н-антиген, типоспецифичен, термолабилен; К-антиген (у мукоидных штаммов). Факторы патогенности: токсинообразование (экзотоксин А, экоэнзим S, цитотоксин, гемолизин и др.), продукция гидролитических ферментов.

Синегнойная палочка, обладает высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам. В зависимости от условий в медицинском учреждении, резистентность к отдельным группам антибиотиков может достигать практически 100%.

Консервативное лечение риносинусита у пациентов с муковисцидозом включает системную и топическую антибактериальную терапию, муколитики (дорназа альфа) и гипертонический раствор (3 мл 1–2 раза в сутки), при хроническом риносинусите применяются топические глюкокортикостероиды (мометазонафуроат). Для санации околоносовых пазух проводят хирургическое вмешательство с последующим консервативным лечением. Цель хирургического лечения — восстановление носового дыхания и дренирование пазух.

Возможные возбудители риносинусита у больных муковисцидозом: *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*.

Учебное издание

А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, Т.Р. Никитина, М.О. Золотов, Д.Д. Исматуллин,
Д.В. Алексеев, К.А. Каюмов, Д.А. Кокорев

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учебное пособие

Дизайн обложки: О.И. Пигалова

Подписано в печать 19.11.2025 г.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 10,25. Тираж 500 экз. Заказ №5675