

# **МИКРОБНЫЙ РОМАН**

**Часть 3: Частная микробиология**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ**

***ОТ СТУДЕНТОВ СТУДЕНТАМ  
С ЛЮБОВЬЮ  
(И НАВЕРНЯКА С КУЧЕЙ ОШИБОК)***

БГМУ, 2018  
Редакция вторая



## Предисловие

*«Да на тебе пахать надо!»*

Толчком к созданию этого студенческого методического пособия послужила нехватка литературных и электронных источников, которые бы в довольно сжатом виде содержали весь или почти весь требуемый от студентов материал. Все предлагаемые для изучения пособия либо перегружены откровенно лишней для студента лечебного (или педиатрического) факультета информацией, либо имеют существенные пробелы в тех или иных областях, изучаемых в соответствии с учебной программой БГМУ.

В результате значительная часть времени затрачивается на поиск подходящих источников, а сама подготовка (если она основательна) предполагает постоянное смещение фокуса с одного источника на другой.

При создании предлагаемого вашему вниманию пособия акцент делался на лаконичном, но при этом достаточно полном изложении именно той информации, которая необходима для подготовки к занятиям, коллоквиумам и экзамену. С целью упрощения восприятия и запоминания в пособии широко используются списки, таблицы и схемы. Некоторая не слишком важная, но особенно непростая для запоминания информация сознательно опущена.

К сожалению, обратной стороной любой компиляции (и особенно той, что выполняется студентами) являются неизбежные ошибки, неточности и потеря значимой информации. Это пособие никем не рецензировалось, поэтому мы призываем относиться ко всему изложенному с толикой подозрения и при любых сомнениях обращаться к авторитетным источникам.

Свои замечания можно присылать на электронную почту: [violinm@yandex.ru](mailto:violinm@yandex.ru).

## Составители

Белорусский государственный медицинский университет, выпуск (надеемся) 2021 г.:

**Лера Кисейка** (лечебный факультет),

**Коля Чили** (лечебный факультет).

## Основные материалы

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : учеб : в 2 т. / под ред. В. В. Зверева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 2 – 480 с.
2. Коротяев А. И., Бабичев С. А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология : учеб. для мед. вузов / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – СПб: СпецЛит, 2008. – 4-е изд., испр. и доп. – 767 с.
3. Поздеев О. К. Медицинская микробиология: учеб. для вузов / О. К. Поздеев; под ред. В. И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001 – 768 с.
4. Воробьев А. В., Быков А. С., Пашков Е. П., Рыбакова А. М. Микробиология : учеб – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 336 с.
5. Шабан Ж. Г. Общая медицинская микробиология : учеб.-метод. пособие / Ж. Г. Шабан [и др.]. Минск: БГМУ, 2011.
6. Микробиология, вирусология, иммунология : практикум для лечебного и педиатрического факультетов / Т. А. Канашкова [и др.]. – Минск: БГМУ, 2017. – 120 с.
7. ЭУМК кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии БГМУ.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
91. Стафилококки .....	5
92. Стрептококки .....	8
93. Пневмококки .....	10
94. Менингококки .....	11
95. Гонококки .....	13
96. Характеристика острых кишечных инфекций .....	15
97. Эшерихии .....	17
98. Сальмонеллы .....	19
99. Возбудители брюшного тифа и паратифов .....	21
100. Методы диагностики брюшного тифа и паратифов .....	23
101. Шигеллы .....	24
102. Клебсиеллы .....	26
103. Кишечные иерсинии .....	28
104. Листерии .....	30
105. Кампилобактерии .....	31
106. Геликобактер .....	32
107. Неферментирующие грамотрицательные бактерии .....	34
108. Коринебактерии .....	36
109. Носительство нетоксигенных штаммов <i>C. diphtheriae</i> .....	38
110. Бордетеллы .....	39
111. Гемоглинофильные бактерии .....	41
112. Легионеллы и коксиеллы .....	43
113. Актиномицеты .....	46
114. Микобактерии .....	48
115. Экологическая группа анаэробных бактерий. Клостридии столбняка .....	51
116. Клостридии анаэробной газовой инфекции .....	53
117. Клостридии ботулизма .....	55
118. Неспорообразующие анаэробы .....	57
119. Особо опасные инфекции: характеристика, классификация .....	58
120. Вибрионы .....	60
121. Иерсинии чумы .....	62
122. Франциселлы .....	64
123. Бруцеллы .....	66
124. Бациллы .....	68
125. Спирохеты .....	70
126. Трепонемы .....	72
127. Боррелии .....	75
128. Риккетсии .....	77
129. Хламидии .....	79
130. Микоплазмы .....	82
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Сравнительная характеристика факультативно-анаэробных грамотрицательных ферментирующих палочек (кроме ООИ) .....	84

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген  
АД – артериальное давление  
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота  
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа  
ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЖСА – желточно-солевой агар  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КРС – крупный рогатый скот  
КС – клеточная стенка  
ЛПС – липополисахарид  
МПА – мясопептонный агар  
МПБ – мясопептонный бульон  
ОКИ – острые кишечные инфекции  
ООИ – особо опасные инфекции  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РА – реакция агглютинации  
РИФ – реакция иммунофлюоресценции  
РНГА (РПГА) – реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации  
РОНГА – реакция обратной непрямой гемагглютинации  
РП – реакция преципитации;  
РПГА (РНГА) – реакция пассивной (непрямой) гемагглютинации  
РСК – реакция связывания комплемента  
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦПМ – цитоплазматическая мембрана  
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

## 91. Стафилококки: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Стафилококковые инфекции: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, принципы профилактики, этиотропной и иммунотерапии. Выявление и значение $\beta$ -лактамазо-продуцирующих штаммов, MRSA, VRSA. Стафилококковое носительство: значение, санация

### 91.1. Характеристика стафилококков

Род **стафилококков** (*Staphylococcus*) относится к семейству *Staphylococcaceae* класса *Бациллы* типа *Фирмикуты* и включает более 30 видов, 8 из которых клинически значимы для человека, а наиболее важны *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*.

#### ▪ Морфология:

- **грамположительные кокки** диаметром около 1 мкм;
- в препарате часто располагаются скоплениями в виде *гроздьев винограда*;
- **спор не образуют**;
- **некоторые образуют микрокапсулу**;
- **неподвижны**.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **факультативные анаэробы**;
- растут на **простых** питательных средах;
- являются **галофитами**, поэтому особенно хорошо растут на средах с высокой концентрацией NaCl (5-10%), например на **желточно-солевом агаре (ЖСА)**;
- на **плотных средах** образуют ровные мутные колонии желтоватых или оранжевых тонов, в **жидких средах** – диффузное помутнение;
- *S. aureus* синтезирует золотистый **пигмент** (*S. epidermidis/saprophyticus* – белый).

#### ▪ Биохимические свойства:

- имеют **каталазу**, но не имеют оксидазы;
- ферментируют **углеводы** с выделением кислоты без газа;
- различные виды образуют разные ферменты (ДНКазу, фосфатазу, лизоцим и др.);
- *S. aureus* отличают от *S. epidermidis/saprophyticus* по следующим признакам:
  - имеют **плазмокоагулазу**;
  - сбраживают (анаэробно) **маннит** и глюкозу;
  - **гемолиз** на кровяном агаре.

#### ▪ Антигенная структура:

- более 50 антигенных субстанций, включая ферменты и токсины;
- **родовые** антигены – общие для всех стафилококков, зачастую являются **перекрестно реагирующими** с изоантигенами человека (опосредуют аутоиммунные патологии);
- **видовые** антигены – тейхоевые кислоты, пептидогликан, а для *S. aureus* также поверхностный **белок А** и капсульный **К-антиген**;
- **типоспецифические** антигены – белковые, серотипирование **не проводят**.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **адгезины** (тейхоевые кислоты, поверхностные белки, липазы);
- **микрокапсула** (*S. aureus*) – адгезия и ослабление фагоцитоза;
- **белок А** (*S. aureus*) – **суперантиген**, связывает Fc-фрагменты IgG, блокируя **опсонизацию** (облегчение фагоцитоза) и активируя систему комплемента;
- **плазмокоагулаза** (*S. aureus*) – свертывание плазмы крови, защита от фагоцитоза;
- **каталаза** – разрушение H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, защита от действия кислородных радикалов;
- **ферменты агрессии** (гиалуронидаза, ДНКазы, фибринолизин, лецитиназа и др.);
- **мембранотоксины** (син. **стафилолизины, гемолизины**) –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , наибольшее значение имеет  **$\alpha$ -токсин**, который вызывает **дерматонекроз** и является **протективным**;

- **экфолиатины А и В** – суперантигены, разрушающие связи клеток эпидермиса (синдром «ошпаренной кожи»);
- **токсин синдрома токсического шока (TSST)** – суперантиген, вызывает гиперпродукцию ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО, увеличивает проницаемость сосудов;
- **лейкоцидин** – нарушает водно-электролитный баланс (стафилококковые диареи);
- **энтеротоксины А, В, С<sub>1-2</sub>, D, E** – суперантигены, ответственны за пищевые отравления, наиболее часто А и D; термостабильны, могут вызывать токсический шок;
- разнообразные **факторы аллергии** (компоненты клетки, экзотоксины, другие секретируемые вещества) – приводят к развитию ГЗТ и ГНТ.

## 91.2. Стафилококковые инфекции: патогенез, иммунитет, профилактика и терапия

**Стафилококки** широко распространены в природе, колонизируют кожу и слизистые человека в составе **микробиоты**. Подавляющее большинство заболеваний носит **эндогенный** характер (**оппортунистические инфекции**), но наиболее опасные случаи заражения госпитальными штаммами носят **экзогенный** характер. Экзогенное заражение происходит **контактным**, воздушно-капельным или алиментарным путем.

Наиболее частым возбудителем болезней человека является *S. aureus*. Бактерии проникают через мельчайшие **повреждения** кожи и слизистых и вызывают **широчайший ряд патологий** (более 100 нозологических форм), включая:

- **местные нагноительные процессы** кожи, подкожной клетчатки, слизистых (фурункулы, абсцессы, панариции и др.);
- **поражения внутренних органов** (пневмонии, пиелонефрит, цистит);
- **поражения ЦНС** (абсцессы головного мозга после оперативных вмешательств);
- **заболевания костей и суставов**;
- **пищевые отравления**;
- **синдром токсического шока** – лихорадка, рвота, сыпь, низкое АД, интоксикация;
- **синдром «ошпаренной кожи»** – отслоение кожи с пузырями, интоксикация;
- **сепсис и септикопиемия** (сепсис с гнойными метастазами) – при генерализации местного гнойного очага, летальность высокая.

Все стафилококковые инфекции имеют в патогенезе **общие особенности**:

- развиваются при наличии ряда условий (**условно-патогенные возбудители**);
- патологический процесс может развиваться в **любом** биотопе (органе);
- в подавляющем большинстве случаев развивается **гнойно-воспалительный** процесс;
- заболевание часто начинается **на фоне других болезней** (например, гриппа);
- часто развиваются во время длительного пребывания **в медицинских учреждениях**;
- контагиозность больных **невысокая**.

**Иммунитет** ненапряженный и типоспецифический. Механизм гуморальный (особенно sIgA слизистых) и клеточный, также образуются протективные антитела к α-токсину и ферментам. Иммунизация происходит не только после заболевания, но и по ходу жизни.

Меры **неспецифической профилактики** направлены преимущественно против **госпитальных** штаммов: соблюдения правил асептики и антисептики, дезинфекции, стерилизации, изоляция больных стафилококковой инфекцией и проверка персонала на носительство. Для **специфической профилактики** применяют **стафилококковый анатоксин**. Высокоиммуногенные вакцины не разработаны.

Для **лечения** используют бета-лактамы **антибиотики**, в тяжелых случаях и при хронических инфекциях – также **анатоксин, иммуноглобулин** или **иммунную плазму**.

## 91.3. Стафилококковые инфекции: микробиологическая диагностика

Ведущим методом диагностики является **бактериологический**. Выбор материала зависит от локализации процесса. Посев производят на простые питательные среды (**тиогликолевая среда, кровяной агар**) либо, если материал может быть контаминирован посто-

ронней микрофлорой, на дифференциально-диагностические среды (*желточно-солевой агар* или *солевой агар с маннитом*).

Идентифицируют микроб (например, *S. aureus*) по совокупности признаков:

- *морфологических*;
- *культуральных* (характерный вид колоний, пигментообразование, характерный рост в желатине и в жидких средах);
- *биохимических* (лецитиназная активность, коагулазный тест, ферментация маннита, наличие ДНКазы);
- *агглютинация эритроцитов барана* (выявление белка А);
- *чувствительность к антибиотикам*;
- *фаготипирование*.

Для экспресс-идентификации микроба из культуры применяют метод *латекс-агглютинации* с частицами латекса, нагруженными *антителами*.

В *бактериоскопическом исследовании* выявляют характерные гроздьевидные скопления грамположительных кокков и лейкоцитов, что может служить основанием для постановки предварительного диагноза.

*Серологические исследования* (*РНГА, ИФА*) играют небольшую роль, используются при диагностике хронических форм. Определяют антитела к факторам патогенности.

*Биологический метод* (введение бульонной культуры кошкам) используют при исследовании энтеротоксигенных штаммов. Токсины вызывают у животных рвоту и диарею.

*Молекулярно-генетическая диагностика* заключается в проведении *ПЦР* с материалом мазка или соскоба в поисках *tox-гена*, определяющего выработку *эксфолиатинов*.

#### **91.4. Резистентные штаммы. Носительство**

Некоторые штаммы *S. aureus* обладают приобретенной *резистентностью* к определенным антибиотикам. Наибольшую проблему представляют *метициллинрезистентные штаммы* (**MRSA** – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Именно с этими штаммами связано большинство случаев внутрибольничных стафилококковых инфекций.

Штаммы MRSA обладают особым пенициллинсвязывающим белком (*ПСБ2а*), который кодируется хромосомным геном *mecA*. За счет ПСБ2а MRSA обладают резистентностью ко всем бета-лактамам антибиотикам, но, кроме того, эти штаммы также часто устойчивы и ко многим другим антимикробным препаратам различных классов (макролидам, тетрациклинам, аминогликозидам, линкосамидам и др.). Препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA, считаются гликопептидные антибиотики (*ванкомицин*) и препараты новых поколений.

Резистентность определяют при помощи:

- *диско-диффузных* методов;
- метода *латекс-агглютинации* для выявления *ПСБ2а*;
- *ПЦР* для определения гена *mecA*.

Описаны также штаммы, резистентные к ванкомицину (**VRSA**), однако случаи их выявления у пациентов до настоящего времени остаются единичными.

Коагулазоотрицательные стафилококки – это часть обычной флоры кожных покровов, слизистых оболочек и нижнего отдела кишечника. Золотистый стафилококк эпизодически заселяет передние отделы носовых ходов у 70-90% лиц и может выделяться в течение продолжительного периода у 20-30% из них.

Здоровое носительство стафилококка не является показанием к лечению.

## 92. Стрептококки: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Стрептококковые заболевания: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 92.1. Характеристика стрептококков

Род **стрептококков** (*Streptococcus*) относится к семейству *Streptococcaceae* класса *Бациллы* типа *Фирмикуты* и включает более 50 видов, которые делят на четыре группы: пиогенные, оральные, анаэробные и другие виды.

#### ▪ Морфология:

- **грамположительные кокки** диаметром 1-2 мкм;
- в препарате располагаются **цепочками**, иногда парами.
- спор не образуют, могут образовывать **L-формы**;
- некоторые образуют **капсулу**;
- неподвижны.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **факультативные анаэробы**;
- растут на питательных средах с добавлением углеводов, крови;
- образуют мелкие полупрозрачные колонии, в жидких средах - придонный рост;
- по характеру роста на **кровяном агаре** различают стрептококки:
  - **α-гемолитические** – частичный гемолиз и позеленение среды вокруг колоний;
  - **β-гемолитические** – полный гемолиз;
  - **γ-гемолитические** – отсутствие гемолиза.

#### ▪ Биохимические свойства:

- не имеют ни оксидазы, ни каталазы (в отличие от стафилококков);
- ферментируют **углеводы** с выделением кислоты без газа;
- протеолитическими свойствами не обладают.

#### ▪ Антигенная структура:

- **полисахарид клеточной стенки** (более 20 серогрупп, обозначаются латинскими буквами) – патогенные виды чаще относятся к **группе А**;
- **белковые** антигены М, R и T (более 100 сероваров внутри серогрупп, особенно А) – патогенные штаммы чаще имеют **фимбриальный М-антиген**;
- **капсульные** антигены – у видов, имеющих капсулу;
- **перекрестные** антигены с антигенами эпителиальных клеток кожи и тимуса.

#### ▪ Факторы патогенности (группа А):

- **капсула** (из гиалуроновой кислоты) – подавляет фагоцитоз;
- **белок М** – напоминает по структуре пили, участвует в адгезии, блокировании комплемента и иммуноглобулинов; является **суперантигеном**;
- **стрептоцины** – бактериоцины, облегчающие колонизацию;
- **экзотоксины**:
  - **эритрогенин** – **суперантиген**, вызывающий лихорадку, усиление ГЗТ, синдром токсического шока;
  - **стрептолизин S** (устойчив к O<sub>2</sub>) – гемолиз, повреждение фагоцитов;
  - **стрептолизин O** (чувствителен к O<sub>2</sub>) – гемолиз, повреждение кардиомиоцитов, иммуногенность;
  - другие экзотоксины (лейкоцидин, цитотоксины);
- **ферменты** агрессии и инвазии:
  - **гиалуронидаза** – дезинтеграция соединительной ткани;
  - **стрептокиназа** – лизис тромбов;
  - **ДНКаза, НАДаза**
  - **С5а-пептидаза** – разрушение С5а-компонента комплемента.

## 92.2. Стрептококковые заболевания: патогенез, иммунитет, профилактика

Стрептококки паразитируют на коже и слизистых оболочках млекопитающих, большинство штаммов входят в состав *условно-патогенной* флоры верхних дыхательных путей, ЖКТ и влагалища. Для развития стрептококковой инфекции чаще всего необходимо локальное или системное снижение сопротивляемости организма.

Наиболее часто стрептококки вызывают локализованную *инфекцию верхних дыхательных путей*, но при определенных условиях могут вызывать гнойно-воспалительные поражения любых органов вплоть до развития *сепсиса* и *септикопиемии*. Заражение чаще происходит аэрогенным путем, реже контактным и алиментарным.

Наиболее патогенными являются бета-гемолитические стрептококки группы А вида *S. pyogenes*, также роль в заболеваниях человека играют *S. mitis*, *S. mutans*, *S. pneumoniae* (изучается отдельно). Далее перечисляются наиболее характерные формы стрептококковой инфекции:

- *нагноительные процессы* – абсцессы, флегмоны, отиты, перитониты, плевриты и др.;
- *рожистое воспаление* подкожной клетчатки и лимфатических сосудов;
- стрептококковые *ангины* (острые и хронические);
- *скарлатина* – ангина, интоксикация и сыпь, обусловленные действием *эритрогенина*;
- *пневмонии*, менингиты, язва роговицы (пневмококк);
- *ревматическая лихорадка* – системное аутоиммунное заболевание с поражением сердца, сосудов и суставов, вызываемое штаммами с перекрестными антигенами;
- *гломерулонефрит*;
- *эндокардит*;
- *сепсис*, септикопиемия, токсемия;
- *кариес* (стрептококки группы В: *S. mitis*, *S. mutans*).

**Иммунитет** развивается, однако он типоспецифический и непродолжительный (за исключением антитоксического после скарлатины). Механизм как клеточный, так и гуморальный (и антимикробный, и антитоксический). Специфическая **профилактика** не разработана, создание вакцин затруднено из-за большого количества сероваров.

## 92.3. Микробиологическая диагностика стрептококковых заболеваний

Основным методом диагностики является **бактериологический**, материалом служат гной, экссудат, мазки со слизистых, мокрота, кровь и др. в зависимости от локализации.

Посев производят на *кровавой агар*, по морфологии бактерий, характеру колоний, наличию и степени гемолиза судят о принадлежности к роду. Для видовой идентификации используются несколько методик:

- *серотипирование* при помощи *РП* или *РА* с антисыворотками (*М* и *Т* соотв-но);
- *САМР-тест* (аббревиатура латинская):
  - на кровавой агар перпендикулярно, но без соприкосновения засевают *S. aureus* и бактерии исследуемой культуры;
  - при положительном результате в точке проекции их соединения образуется зона нарастающего гемолиза;
  - положительный тест идентифицирует гемолитический стрептококк **группы В**, имеющий белковый *САМР-фактор*, взаимодействующий с  $\beta$ -токсином *S. aureus*.
- исследование чувствительности к некоторым химиопрепаратам.

**Серологические методы** используются редко, за исключением определения антител к *стрептолизину О* для оценки активности ревматических процессов.

Для **экспресс-диагностики** применяются коммерческие наборы для выявления стрептококков в мазках из зева. Метод основан на выявлении фермента *аминопептидазы*.

## 93. Пневмококки: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Пневмококковые инфекции: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 93.1. Характеристика пневмококков

**Пневмококками** называют бактерии вида *Streptococcus pneumoniae*, относящегося к роду стрептококков (см. характеристику в 92.1). Далее перечисляются только их отличительные свойства:

- в препаратах располагаются парами (**диплококки**);
- имеют невыраженное заострение (форма ланцетовидная, или пламени свечи);
- образуют **капсулу**;
- на кровяном агаре колонии с  **$\alpha$ -гемолизом**;
- **антигенная структура** отличается:
  - не входит в какую-либо группу по полисахаридному антигену;
  - имеют **М-белок**, отличный от М-белка *S. pyogenes*;
  - видоспецифическим является **капсульный полисахарид** (более 90 сероваров);
- особые **факторы патогенности**:
  - **капсула** – основной фактор патогенности, антифагоцитарная активность;
  - **пневмолизин** – гемолиз, разрушение ресничек мерцательного эпителия, подавление «дыхательного взрыва» при фагоцитозе;
  - **субстанция С** (тейхоевая кислота клеточной стенки) – активация комплемента и высвобождение медиаторов острой фазы воспаления.

### 93.2. Пневмококковые инфекции

Резервуаром пневмококков являются больные и носители (до 25% населения), основные пути передачи – контактный и воздушно-капельный.

Заболевания чаще всего развиваются при определенных условиях: повреждения эпителия (в том числе другими инфекционными агентами), холодовые стрессы, иммунодефицитные состояния.

Основными формами **пневмококковой инфекции** являются пневмония и менингит. **Пневмония** начинается остро с подъема температуры, продуктивного кашля и боли в груди. В тяжелых случаях развивается **сердечно-легочная недостаточность**. **Менингиты** также начинаются остро с лихорадки, сильной головной боли и тошноты, затылочные мышцы ригидны. У ослабленных лиц стрептококки могут также вызывать язву роговицы, отиты, эндокардит, перитонит и сепсис.

Постинфекционный **иммунитет** напряженный, но серовароспецифический. Механизм гуморальный (антитела против капсульного полисахарида).

Специфическая **профилактика** проводится при помощи химической поливалентной вакцины с капсульными полисахаридными антигенами 23 наиболее часто встречающихся сероваров. Вакцинация проводится по показаниям в группах высокого риска.

Принципы микробиологической диагностики схожи с таковыми для других стрептококков. Вследствие характерной морфологии *S. pneumoniae* весьма информативен **бактериоскопический** метод (множество грамположительных ланцетовидных диплококков).

При **бактериологическом исследовании** возбудитель идентифицируют, исследуя чувствительность к **оптохину**, способность ферментировать **инулин** и чувствительность к **лизису 10% желчью**. Серовар определяют при помощи реакции латекс-агглютинации, выявляющей капсульные антигены.

Ввиду большой чувствительности белых мышей к пневмококку, используют также **биологический метод**. У погибших мышей бактерии обнаруживаются в мазках из органов, а при посеве из них выделяют чистую культуру.

## 94. Менингококки: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Менингококковые инфекции: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика. Менингококковое носительство: значение. Кингеллы, роль в патологии

### 94.1. Характеристика менингококков

Менингококками называют бактерии вида *Neisseria meningitidis*, которые относятся к роду и порядку *Нейссерии* класса *Бета-протеобактерии*.

#### ▪ Морфология:

- **граммотрицательные диплококки** диаметром около 0,8 мкм;
- спор не образуют;
- образуют **капсулу**;
- неподвижны.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **строгие аэробы, капнофилы**;
- растут на средах с добавлением животного белка, сыворотки или крови;
- на плотных средах образуют нежные бесцветные колонии;
- гемолиз на **кровяном агаре** отсутствует.

#### ▪ Биохимические свойства:

- слабая биохимическая активность;
- оксидазо- и каталазоположительны;
- ферментируют **глюкозу** и мальтозу с образованием кислоты без газа;
- протеолитическими свойствами не обладают.

#### ▪ Антигенная структура:

- **капсульный полисахаридный** антиген – определяет **серогруппу** (всего 13);
- **белковый** антиген **клеточной стенки** – определяет **серовар** (всего 20);
- видовой белковый антиген;
- ЛПС клеточной стенки.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **капсула** – нейтрализует фагоцитарную активность клеток;
- **адгезины** (пили IV типа);
- **белки наружной мембраны** – прикрепление и проникновение в клетки, участие в метаболических процессах между бактерией и клетками макроорганизма;
- **эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки);
- **ферменты инвазии** (гиалуронидаза, нейраминидаза, фибринолизин);
- **протеазы sIgA**.

### 94.2. Менингококковые инфекции: патогенез, клиническая картина, профилактика

**Менингококковая инфекция** – заболевание, характеризующееся локальным поражением слизистой оболочки носоглотки с последующей генерализацией в виде менингококковой септицемии и воспаления мозговых оболочек. Возбудителем является *N. meningitidis*. Основным источником инфекции – носители, природный резервуар менингококков – носоглотка человека. Заражение происходит воздушно-капельным путем. В развитии заболевания большую роль играет состояние иммунитета. Наиболее часто болеют дети с еще несовершенной иммунной системой.

Менингококковая инфекция протекает в *локализованной* и *генерализованной* формах. Локализованные формы болезни чаще вызывают менингококки серогрупп А, В и С, а генерализованные – группы А.

При **локализованной форме** менингококки проникают в клетки слизистой оболочки носоглотки и могут вызвать либо бактерионосительство, либо ограниченный воспалительный процесс в виде *назофарингита*.

Если менингококк проникает в кровь, то инфекция протекает в **генерализованной форме** с развитием *сепсиса*, *цереброспинального гнойного менингита*, *менингоэнцефалита*, *эндокардита*, *пневмонии*. У детей с симптомами ОРВИ настораживающим признаком, требующим консультации врача, является появление *геморрагической сыпи*. В самых неблагоприятных случаях менингоэнцефалит вследствие выброса большого количества эндотоксина протекает молниеносно, приводя к летальному исходу в течение суток.

Для специфической **профилактики** по эпидемиологическим показаниям применяют химическую полисахаридную вакцину против менингококков групп А и С (полисахариды группы В обладают слабой иммуногенностью). Для экстренной профилактики вводят *противоменингококковый иммуноглобулин*.

### 94.3. Менингококковые инфекции: иммунитет, носительство, диагностика

**Иммунитет** после генерализованной инфекции напряженный, но группоспецифический; механизм преимущественно гуморальный (антибактериальные антитела).

Более 90% от всех инфицированных менингококком лиц не имеют никаких проявлений заболевания и являются *бессимптомными носителями*. Единновременно носителями могут являться до 20% населения. Лечение носителей, как правило, не проводится, однако при выявлении менингококка ограничиваются контакты носителя с людьми из группы риска (особенно с детьми).

Материалом для микробиологических исследований являются СМЖ, кровь и отделяемое носоглотки. В диагностике ведущим является **бактериологический метод**, при котором производят посевы на среды с кровью или сывороткой и инкубируют при повышенном содержании CO<sub>2</sub> (10%). Полученные в таких условиях оксидаза-положительные колонии, ферментирующие глюкозу и мальтозу, но не ферментирующие лактозу и сахарозу, предположительно образованы *N. meningitidis*. Окончательную идентификацию проводят в реакции агглютинации с антисыворотками и по результатам проверки чувствительности к антибиотикам.

При **серологическом исследовании** в материале распознают как *антигены* (реакции коаггутинации, латекс-агглютинации, встречный электрофорез и ИФА), так и *антитела* (РНГА и ИФА).

### 94.4. Кингеллы

**Кингеллы** – это род *граммотрицательных* палочковидных бактерий, относящихся к тому же семейству, что и нейссерии. Спор и жгутиков не образуют. Являются факультативными аэробами, лучше всего растут на *красном агаре*.

Являются частью нормальной микрофлоры носоглотки. Некоторые виды вызывают редкое заболевание, характеризующееся высокой температурой, болью в животе и кровью в моче. Путь передачи – через укусы животных.

Имеются также данные о возможной роли кингелл в гнойно-воспалительных заболеваниях костно-мышечной системы у детей.

## 95. Гонококки: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика острой и хронической гонореи. Профилактика гонореи и гонобленнореи

### 95.1. Характеристика гонококков

Гонококками называют бактерии вида *Neisseria gonorrhoeae*, которые относятся к роду и порядку *Нейссерии* класса *Бета-протеобактерии*.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные диплококки** диаметром около 0,8 мкм;
- клетки формы «кофейных зерен» обращены вогнутыми сторонами друг к другу;
- спор не образуют;
- образуют **капсулу**;
- неподвижны.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **строгие аэробы, капнофилы**;
- растут на сложных средах с сывороточным белком и при повышенной влажности;
- на плотных средах образуют мелкие бесцветные колонии;
- по цвету колоний при боковом освещении в **стереоскопическом микроскопе** выделяют 4 типа гонококков: тип I (оранжевые) встречается при острой гонорее, тип II (зеленоватые) – при хроническом течении, типы III и IV (тусклые) не вирулентны.

#### ▪ Биохимические свойства:

- слабая биохимическая активность;
- ферментируют только глюкозу с образованием кислоты без газа;
- протеолитическими свойствами не обладают.

#### ▪ Антигенная структура:

- изучена плохо, имеется выраженная **антигенная вариабельность**;
- важную роль в патогенезе играют **белковые антигены клеточной стенки**, среди которых есть *видоспецифические* и *серовароспецифические*;
- антигенными свойствами также обладает **капсула**;

#### ▪ Факторы патогенности:

- **капсула** – нейтрализует фагоцитарную активность клеток;
- **адгезины** (пили IV типа);
- **гоноцины** (бактериоцины) – факторы колонизации;
- **белки наружной мембраны**:
  - белок I – незавершенный фагоцитоз в нейтрофилах;
  - белок II – адгезия и проникновение в клетки;
  - белок III – защита от гуморальный антител;
- **ферменты инвазии** (гиалуронидаза, протеазы);
- **протеазы sIgA**;
- **бета-лактамаза** – устойчивость к пенициллинам;
- **эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки в комплексе с белком).

### 95.2. Острая и хроническая гонорея: патогенез, клиническая картина, иммунитет

Гонококки паразитируют на эпителии слизистой **мочевых путей** и передаются от человека к человеку половым путем, реже контактно-бытовым. Бактерии прикрепляются к эпителию, вызывают его слущивание, а также активно проникают в клетки (*эндоцитозом*), где беспрепятственно размножаются в вакуолях и затем проникают через базальную мембрану (*экзоцитозом*) в прилежащую соединительную ткань.

При **острой гонорее** развивается **гнойное воспаление** слизистой уретры, шейки матки. При осложненном течении воспаление распространяется на внутренние органы: **эндо-**

*метрит, простатит* и т.д. Имеют место и экстрагенитальные формы: *фарингит, проктит*. Примерно в 1% случаев гонококки попадают в кровь и распространяются по организму, вызывая *артриты, менингиты* и *сепсис*.

Опасность также представляет поражение гонококком конъюнктивы - *гонобленнорея*. Эта форма часто встречается у новорожденных, заразившихся при прохождении через родовые пути, и может привести к развитию слепоты.

При **хронической гонорее** механизмы и локализация поражения те же, но течение болезни вялое, симптоматика выражена слабо или вовсе отсутствует.

**Иммунитет** после заболевания не формируется, хотя антитела образуются. Как предполагается, они не защищают от повторных инфекций по причине своей специфичности. Клеточный иммунный ответ приводит к *сенсibilизации* организма к антигенам.

### **95.3. Острая и хроническая гонорея: диагностика и профилактика**

**Материалом** для исследований являются гнойное отделяемое уретры, влагалища, шейки матки, предстательной железы, а также осадок мочи.

При **бактериоскопическом исследовании** мазки окрашивают по Граму и *метиленовым синим* в поисках грамотрицательных бобовидных диплококков с внутриклеточным расположением (три признака). **Экспресс-методами** обнаружения гонококков в материале являются прямая и непрямая РИФ.

При **бактериологическом исследовании** материал засевают на *асцит-агар* или среду с сывороткой и инкубируют при повышенном содержании CO<sub>2</sub> (10-20%). Получение оксидаза-положительных грамотрицательных диплококков говорит о принадлежности к роду *нейссерий*, а вид идентифицируют по сахаролитической активности (ферментация только глюкозы).

Перечисленные выше методы используются только при диагностике острой гонореи. Для диагностики хронических форм могут быть использованы **РСК** и аллергическая **кожная проба с гоновакциной**.

Специфическая **профилактика** не разработана. Убитая **гоновакцина** используется только для лечения осложненных или хронических форм инфекции, а также в диагностических целях. Общая профилактика такая же, как при других венерических болезнях. Для профилактики *гонобленнореи* новорожденным закапывают в конъюнктивальный мешок глазные капли с антибиотиком.

## 96. Характеристика острых кишечных инфекций (ОКИ). Семейство энтеробактерий: классификация, характеристика, факторы патогенности. Принципы диагностики ОКИ энтеробактериальной природы: забор, транспортировка материала, принципы обогащения. Питательные среды для энтеробактерий. Принципы идентификации энтеробактерий

### 96.1. Острые кишечные инфекции (ОКИ)

**Острые кишечные инфекции (ОКИ)** – это группа широко распространенных острых инфекционных заболеваний различной этиологии с преимущественной локализацией патологического процесса в желудочно-кишечном тракте. Типичные **симптомы** ОКИ: рвота, диарея, интоксикация, боли в области живота.

ОКИ **характеризуются** следующим:

- **полиэтиологичность** – возбудителями являются многие бактерии (энтеробактерии, вибрионы, бациллы...), вирусы (энтеро-, адено-, ротавирусы...), простейшие и грибы;
- повсеместная распространенность;
- высокая заболеваемость (около 1 млрд случаев в год);
- высокая смертность (особенно в развивающихся странах и среди детей);
- отсутствие достаточно эффективных и специфических мер профилактики.

### 96.2. Семейство энтеробактерий

Семейство **энтеробактерий** (*Enterobacteriaceae*) относится к классу *Гамма-протеобактерии* и включает более 40 родов, среди которых наибольшее значение имеют м/о родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*. Основное место обитания – кишечник человека и животных.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные палочки** размером 1-5 мкм;
- спор не образуют;
- некоторые образуют **капсулу**;
- большинство **подвижны**.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- **факультативные анаэробы**;
- растут на простых питательных средах, в жидких образуют диффузное помутнение;
- образуют **S- и R-формы** колоний размерами 1-5 мм;
- **широчайший спектр** биохимической активности: расщепление углеводов, белков, аминокислот, восстановление нитратов и др.;
- четыре ключевых биохимических свойства (см. далее).

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген** (липополисахарид клеточной стенки) – у всех;
- жгутиковый **H-антиген** – у подвижных;
- капсульный **K-антиген** – у образующих капсулы.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **адгезины** (пили IV типа, капсульное вещество, особые белки);
- **эндотоксин** (липополисахарид клеточной стенки);
- **цито- и энтеротоксины** (белки);
- **K-антиген** – препятствует фагоцитозу.

#### ▪ Заболевания:

- **кишечные инфекции** (облигатно-патогенные м/о);
- **пищевые токсикоинфекции** (условно-патогенные м/о);
- **внекишечные оппортунистические инфекции** (условно-патогенные м/о) – гнойные воспаления, бактериемия, сепсис и др. у лиц с иммунодефицитами.

### 96.3. Принципы диагностики ОКИ энтеробактериальной природы. Питательные среды. Принципы идентификации энтеробактерий

Для диагностики чаще применяется *бактериологический метод*, иногда серологический метод и ПЦР. При типичной локализации в кишечнике материалом служат испражнения, рвота, промывные воды желудка. При наличии парентеральных очагов – материал из этого очага (моча, кровь, ликвор).

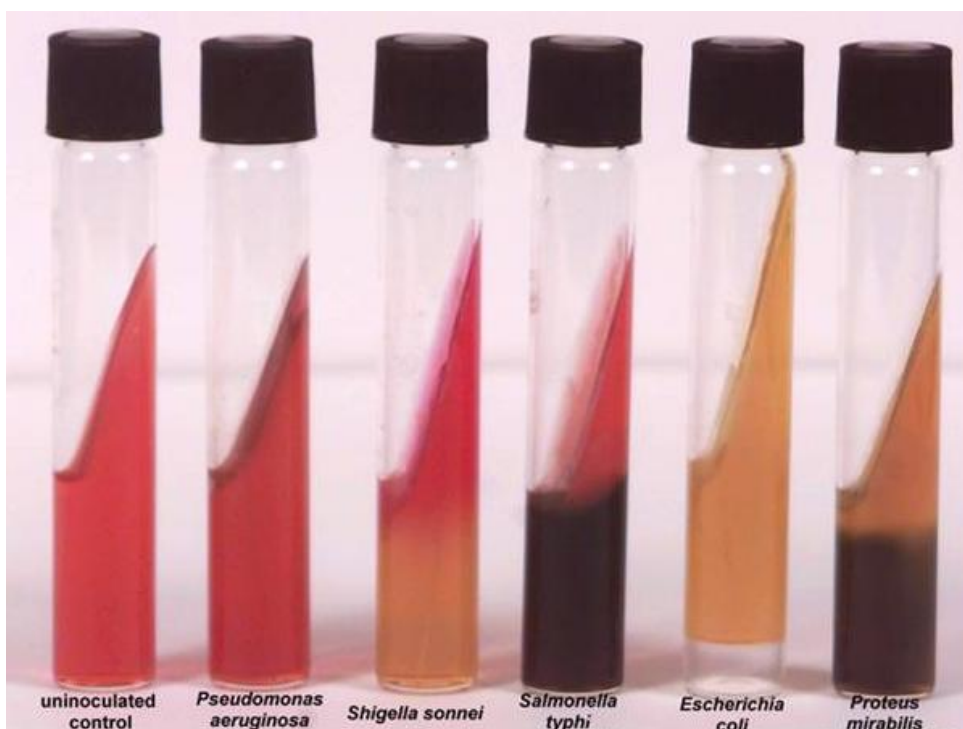
Материал **транспортируется** в лабораторию в стеклянной или металлической таре не позднее чем через 3 часа после забора. Средами **обогащения** для энтеробактерий являются *среда Рапопорт* (способствует росту энтеробактерий), *магниева* или *селенитовая* (угнетают рост сопутствующих м/о).

Основой дифференциальной диагностики между родами являются четыре ключевых биохимических свойства:

- ферментация лактозы;
- продукция газа и кислоты при ферментации глюкозы;
- продукция  $H_2S$ ;
- продукция индола.

Наличие ферментации лактозы подтверждается на средах *Эндо*, *Плоскирева* и *Левина*. Колонии рода *Escherichia* (в т.ч. *E. coli*), расщепляя лактозу, приобретают **красный** (*Эндо*, *Плоскирева*) или **синий** (*Левина*) цвет.

Универсальная среда *Клиглера* содержит столбик с глюкозой, скос с лактозой, а также сульфат железа. В ней можно наблюдать ферментацию лактозы (изменение цвета скоса), глюкозы (изменение цвета столбика, пузырьки газа) и выделение  $H_2S$  (почернение). Это позволяет провести дифференциальную диагностику между многими родами семейства энтеробактерий.



Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (3-6) и синегнойная палочка из иного семейства (2) на среде Клиглера (1).

Для идентификации вплоть до вида используют другие биохимические тесты (утилизация цитрата, гидролиз мочевины и различных аминокислот и др.), исследуют антигенную структуру, чувствительность к антибиотикам и бактериофагам.

## 97. Эшерихии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Условно-патогенные эшерихии, биологическая роль. Группы энтеропатогенных эшерихий. Эшерихиозы: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 97.1. Характеристика эшерихий

Род **эшерихий** (*Escherichia*) включает несколько видов, основное значение среди которых имеет вид *E. coli*. Далее описываются его характеристики, отличные от типичных для энтеробактерий (см. 96.2) или дополнения к ним.

#### ▪ Морфология:

- размер 2-6 мкм;
- у большинства штаммов есть *капсула* или *микрочапсула*;
- *подвижны*.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- S-формы колоний гладкие, блестящие, полупрозрачные;

Ферментация лактозы	Ферментация глюкозы с выделением кислоты и газа	Продукция H <sub>2</sub> S	Продукция индола
+	+	-	+

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический *O-антиген* (более 170);
- капсульный *K-антиген* (более 100) – вместе с O-антигеном определяет *серогруппу*;
- жгутиковый *H-антиген* (более 50) – определяет *серовар*;
- записывают *антигенную формулу* O:K:H; например, O135:K68:H2.

### 97.2. Условно- и облигатно-патогенные эшерихии. Факторы патогенности

Основная масса эшерихий – облигатные представители *микробиоты* кишечника человека. Они выполняют много **полезных функций**:

- антагонисты патогенных кишечных бактерий;
- расщепление клетчатки;
- синтез витаминов группы B, E и K;
- поддержание напряженности иммунитета.

У лиц с иммунодефицитом эти эшерихии могут вызывать инфекционные заболевания (кишечные и внекишечные), вследствие чего считаются **условно-патогенными**. Также они выделяются в окружающую среду с фекалиями, потому по присутствию *E. coli* в воде, почве или продуктах говорят об уровне **фекального загрязнения**.

**Облигатно-патогенные** эшерихии отличаются от условно-патогенных возможностью синтеза особых факторов патогенности. Они могут вызывать как **парентеральные эшерихиозы** (инфекции мочевыводящей системы, менингиты новорожденных), так и **диареогенные**. Возбудителей последних разделяют на пять групп:

#### 1) Энтеропатогенные (ЭПКП):

- факторы патогенности: пили IV типа, белок **интимин** (адгезин);
- размножаются на поверхности эпителия и разрушают микроворсинки;
- вызывают **колиэнтерит** у детей первых лет жизни.

#### 2) Энтеротоксигенные (ЭТКП):

- факторы патогенности: пили IV типа, **энтеротоксины**;
- размножаются на поверхности эпителия с массивным выбросом термостабильного и термолабильного энтеротоксина;
- вызывают «**диарею путешественников**» - холероподобный колиэнтерит.

3) **Энтероинвазивные (ЭИКП):**

- факторы патогенности: *поверхностные белки инвазии*;
- внедряются в эпителиальные клетки, размножаются в них и разрушают их;
- неподвижны и не ферментируют лактозу;
- вызывают *дизентериеподобный колиэнтерит*.

4) **Энтерогеморрагические (ЭГКП):**

- факторы патогенности: пили IV типа, интимин, *шигаподобные цитотоксины*;
- действуют как ЭПКП, а также разрушают эндотелий мелких кровеносных сосудов;
- вызывают *геморрагический колит* и *гемолитико-уремический синдром* (поражение почек).

5) **Энтероадгезивные (ЭАГКП):**

- факторы патогенности: *фимбриальные адгезины*, белок *дисперзин*, энтеро- и цитотоксины;
- прикрепляются к эпителию и, благодаря дисперзину, покрываются слизистой *биопленкой*, защищающей микроорганизмы;
- являются причиной *персистирующей диареи* в развивающихся странах и *медленнотекущей диареи* в развитых странах.

### 97.3. Иммуитет при эшерихиозе. Диагностика и профилактика

При кишечных эшерихиозах вырабатывается ненапряженный местный иммунитет, опосредованный *секреторным IgA*. У детей первого года жизни может иметься пассивный трансплацентарный иммунитет к ЭПКП, опосредованный *IgG*. Защиту также обеспечивают антитела, находящиеся в материнском молоке, и бифидобактерии, заселяющие кишечник к 5-му дню жизни.

**Специфическая профилактика** не разработана. **Неспецифическая профилактика** сводится к соблюдению санитарно-гигиенических правил и санитарному контролю за источниками воды, пищевыми предприятиями, продуктами питания.

**Микробиологическая диагностика** начинается с посева на дифференциально-диагностические среды с лактозой (см. 96.3). Затем принадлежность к виду *E. coli* подтверждают на *минимальном дифференцирующем ряду* (оксидазный тест, восстановление нитратов, образование индола и многие другие тесты).

Далее с изолированными колониями проводят РА с набором **ОК-антисывороток**, содержащих антитела к О- и К-антигенам. Для успешной идентификации необходимо наличие одной и только одной положительной реакции с определенной ОК-антисывороткой. Например, если реакция положительна с антисывороткой O28K73, то *серогруппа* образца будет O28:K73.

## 98. Сальмонеллы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности, роль в патологии. Сальмонеллёзы: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика. Внутрибольничный сальмонеллёз

### 98.1. Характеристика сальмонелл

К роду сальмонелл (*Salmonella*) принадлежат всего два вида: *S. enterica* (6 подвигов, включая *S. Typhi* и *S. Paratyphi A/B/C*) и *S. bongori*. Далее описываются характеристики рода, отличные от типичных для энтеробактерий (см. 96.2) или дополнения к ним.

#### ▪ Морфология:

- размер 2-5 мкм;
- капсулу не образуют;
- *подвижны*.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- S-формы колоний гладкие, блестящие, полупрозрачные с голубоватым оттенком;
- строго селективной средой является *висмут-сульфитный агар* (черные колонии);

Ферментация лактозы	Ферментация глюкозы с выделением кислоты и газа	Продукция H <sub>2</sub> S	Продукция индола
–	+	+	–
	( <i>S. Typhi</i> – только до кислоты)	(кроме <i>S. Paratyphi A</i> )	

#### ▪ Антигенная структура (классификация Кауффмана-Уайта):

- соматические *O-антигены* определяют *серогруппу*, которая именуется прописной латинской буквой (например, набор O-антигенов 1,9,12 соответствует группе D);
- жгутиковые *H-антигены* имеют две фазы – специфическую (обозначается строчными латинскими буквами) и неспецифическую (обозначается цифрами) – которые вместе определяют *серовар*;
- некоторые имеют *K-антиген*, который обозначается *Vi*;
- записывают *антигенную формулу* O:H<sub>1</sub>:H<sub>2</sub>; например, 1,9,12:a:1,5 (группа D).

#### ▪ Факторы патогенности:

- *поверхностные белки инвазии* (у *S. enterica*);
- *эндотоксин*;
- *цито- и энтеротоксины* (белки-экзотоксины);
- *Vi-антиген* (у некоторых).

#### ▪ Заболевания:

- *брюшной тиф* (*S. typhi*);
- *паратифы А, В и С* (*S. paratyphi A, B и C*);
- *сальмонеллёзы* (более 500 сероваров сальмонелл).

### 98.2. Сальмонеллёзы

*Сальмонеллёзы* – острые кишечные инфекции, вызываемые различными сероварами *S. enterica* за исключением *S. typhi* и *S. paratyphi A/B/C*. Наиболее частыми возбудителями являются серовары *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*. Основной резервуар инфекции – крупный и мелкий рогатый, а также водоплавающие птицы и куры, у которых она передается *трансовариально* (кладка зараженных яиц).

Чаще всего заболевание протекает в форме локального *гастроэнтерита* с выраженной диареей. После адгезии возбудитель при помощи *белков инвазии* проникает в энтероциты, а затем и в лимфатическую систему кишечника. Клинически сальмонеллёзы проявляются диареей, лихорадкой, поносом, рвотой. Начало болезни острое, инкубационный период короткий.

Диарея возникает из-за увеличения поступления в просвет кишечника ионов Na и Cl. К этому приводит увеличение уровня **цАМФ** в клетках эпителия. Уровень цАМФ непосредственно увеличивают *эндотоксины*, а также он повышается из-за накопления *простагландинов* в результате апоптоза макрофагов, захвативших сальмонелл.

В редких случаях (чаще у лиц с иммунодефицитом) бактерии выходят из лимфоузлов в кровь и развивается системная инфекция с бактериемией и сепсисом.

После сальмонеллезов развивается ненапряженный местный иммунитет, опосредованный *секреторным IgA*.

При **бактериологическом методе** диагностики исследуют испражнения, рвотные массы, промывные формы желудка, а при системных формах – кровь. Серовар определяют при помощи реакции агглютинации с **ОН-антисыворотками**. При **серологическом методе** диагностики используют РНГА и ИФА.

**Специфическая профилактика** проводится среди с/х животных и птиц. **Неспецифическая профилактика** включает ветеринарно-санитарные мероприятия по предупреждению распространения инфекции, а также соблюдение санитарно-гигиенических правил на всех этапах обработки мяса.

### **98.3. Внутрибольничный сальмонеллез**

Госпитальные штаммы также представлены различными сероварами *S. enterica*, однако они отличаются наличием **R-плазмид**, которые обуславливают множественную резистентность к антибиотикам.

Внутрибольничный сальмонеллез чаще возникает в соматических, а не инфекционных стационарах. Особую опасность он представляет для новорожденных, детей до 1 года и взрослых с тяжелыми соматическими патологиями.

Вспышки внутрибольничного сальмонеллеза носят затяжной характер, проявления болезни варьируют от бессимптомного носительства до выраженных кишечных расстройств с развитием системной инфекции. Иммунитет не формируется. Возбудители высоко устойчивы к дезинфектантам и могут сохраняться в помещениях более года.

## 99. Возбудители брюшного тифа и паратифов: характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Vi-антиген, его значение. Брюшной тиф и паратифы: патогенез, иммунитет, профилактика

### 99.1. Возбудители брюшного типа и паратифов: характеристика. Vi-антиген

Возбудителем брюшного тифа является *S. Typhi*, паратифов А, В и С – *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B* (другое название – *S. schottmuelleri*) и *S. Paratyphi C* соответственно. Все они являются сероварами вида *S. enterica*.

Далее описываются характеристики сероваров, отличные от типичных для **сальмонелл** (см. 98.1) или дополнения к ним.

- **Культуральные и биохимические свойства:**
  - *S. Paratyphi B* на плотных средах образует *слизистые валики*;
  - *S. Typhi* не продуцирует газ при ферментации глюкозы, но продуцирует кислоту;
  - *S. Paratyphi A* не продуцирует H<sub>2</sub>S.
- **Антигенная структура:**
  - *S. Typhi* относится к группе **D** по классификации Кауффмана-Уайта, а *S. Paratyphi A/B/C* к группам **A, B** и **C<sub>1</sub>** соответственно;
  - *S. Typhi* и *S. Paratyphi C* имеют **Vi-антиген**.
- **Факторы патогенности:**
  - **белки секреторной системы 3-го типа (белки инвазии):**
    - **инвазин** (белок гена *SPI-1*) – обеспечивает инвазию без повреждения слизистой;
    - **белки гена SPI-2** – обеспечивают устойчивость к фагоцитозу, предотвращая слияние фагосомы с лизосомой;
  - **эндотоксин** (очень высокая токсичность!);
  - **Vi-антиген (антиген вирулентности):**
    - повышает устойчивость бактерий к фагоцитозу;
    - обуславливает **О-инагглютинабельность** – отсутствие склеивания сыворотками с антителами к О-антигену (ложноотрицательный результат);
    - является рецептором для бактериофагов (используется при *фаготипировании*);
    - штаммы, имеющие этот антиген, являются более *вирулентными*;
    - имеется у всех свежeweделенных штаммов *S. Typhi* и *S. Paratyphi C* (V-форма), но утрачивается при пересеве (переход в W-форму).

### 99.2. Патогенез и клиническая картина брюшного тифа и паратифов

**Брюшной тиф и паратифы** – острые антропонозные инфекционные заболевания с фекально-оральным механизмом передачи. Они сопровождаются лихорадкой, бактериемией, интоксикацией, энтеритом и поражением лимфоидной ткани кишечника.

**Инкубационный период** длится 10-14 сут, в течение которых бактерии инвазируют слизистую кишечника при помощи *белков секреторной системы 3-го типа* и формируют первичный очаг в *пейеровых бляшках* (лимфатический аппарат кишечника). В них бактерии интенсивно размножаются (в том числе благодаря антифагоцитарной активности *Vi-антигена*) и вызывают **лимфаденит**, нарушение барьерной функции лимфоузлов и проникновение сальмонелл в кровь (**бактериемия**).

Инкубационный период сменяется **лихорадкой с интоксикацией**. В разгаре болезни (7-8 сутки) интоксикация столь сильна, что приводит к резкой заторможенности и помрачнению сознания. Появляется **розеолёзная сыпь** (не возвышающиеся пятна до 5 мм).

С начала 2-й недели бактерии накапливаются в паренхиматозных органах – печени, селезенки, легких и костном мозгу. Эту фазу патогенеза называют **паренхиматозной диффузией**.

В конце 2-й недели микроорганизмы из печени попадают в желчный проток и повторно реинфицируют тонкую кишку. Это вызывает *гиперергическое* воспаление, которое может привести к некрозу и прободению кишечной стенки. В то же время возбудитель начинает выделяться из организма с фекалиями, мочой, потом и материнским молоком. Эту фазу называют *аллергически-выделительной*. Далее следует *стадия выздоровления*.

При своевременном и адекватном лечении летальность составляет менее 0,5%, однако в 3-5% случаев развивается хроническое бактерионосительство, длящееся десятилетиями.

Мэри Маллон («Тифозная Мэри»), работавшая в 1900-1907 гг. поваром в нескольких американских семьях, заразила как минимум 51 человека, трое из которых умерли. В возрасте 38 лет она была принудительно помещена в изоляцию, в которой скончалась в возрасте 69 лет. После смерти бактерии были обнаружены в ее желчном пузыре, хотя сама она никогда тифом не болела («*бессимптомный носитель*»).

Клинически паратифы *слабо* отличаются от тифа. Возможен меньший инкубационный период, более острое начало, более легкое течение и меньшая продолжительность заболевания. Паратиф С в основном поражает лиц с иммунодефицитом.

### 99.3. Иммуитет и профилактика

Иммунитет *напряженный* и длительный преимущественно за счет *гуморального* иммунного ответа (в основном *IgG к O-антигену*). Синергию обеспечивает и *клеточный* иммунный ответ (*активированные макрофаги*). В кишечнике формируется *местный* иммунитет (*sIgA*).

Для *специфической профилактики* используют *химическую*, обогащенную Vi-антигеном *брюшнотифозную вакцину*, а для *экстренной* профилактики – *брюшнотифозный бактериофаг*. Поствакцинальный иммунитет *непродолжительный* (до года).

*Неспецифическая профилактика* включает санитарный контроль за системами водоснабжения, приготовлением пищи и своевременное выявление больных и бактерионосителей среди работников пищеблоков, торговли с их последующей изоляцией и лечением.

## 100. Методы диагностики брюшного тифа и паратифов в зависимости от этапа патогенеза заболевания. Серологический метод диагностики. Бактерионосительство *S. typhi*: диагностика, значение, санация носителей

### 100.1. Бактериологическая диагностика

**Бактериологические методы** исследования эффективны при брюшном тифе и паратифах, однако методика отличается для различных этапов болезни:

- **в лихорадочном периоде** (с появления симптомов до середины 3-й недели) возбудителей выделяют из **крови**;
- **в период разгара** (с конца 2-й недели) возбудители начинают выделяться с **калом**, мочой и желчью.

Бактериологическое исследование **крови** проводится следующим образом:

- посев в разведении 1:10 в жидкую среду обогащения (например, среду Рапопорт) – по характеру роста дается первый предварительный ответ;
- пересев на плотные дифференциально-диагностические среды (висмут-сульфитный агар, Плоскирева) – по характеру роста дается второй предварительный ответ;
- проверка полученной чистой культуры на минимальном дифференцирующем ряду;
- проведение с полученной чистой культурой реакций агглютинации на стекле с **ОН-антисыворотками** (определение *серовара*) – по результатам двух последних этапов дается окончательное заключение.

Бактериологическое исследование **кала** (выделение *копрокультуры*) отличается только на первых этапах. Особенность заключается в том, что одновременно проводится и прямой посев, и посев на среду обогащения.

При **прямом** посеве небольшое количество стула размещают в изотоническом растворе хлорида натрия на 30 мин., после чего забирают капли с поверхности жидкости (*надосадочная жидкость*) и высеивают на те же дифференциально-диагностические среды.

При посеве **на среду обогащения** (например, селенитовую) небольшое количество стула эмульгируют в этой среде. Использование сред обогащения особенно важно при выявлении бактерионосителей, которые выделяют небольшое количество бактерий.

### 100.2. Серологическая диагностика

К началу 2-й недели болезни количество антител в сыворотке крови возрастает настолько, что становится возможной диагностика при помощи пробирочной РА (*реакция Видяля*).

Для реакции используют **О- и Н-диагностикумы** брюшного тифа и паратифозные **диагностикумы А и В** и в разведениях от 1:50 до 1:800, при этом *диагностическим титром* считается 1:200 или выше. Титр антител к О-антигену после выздоровления снижается быстрее. Метод не является высокоспецифичным: ложноположительные результаты могут быть у ранее переболевших и у пациентов с другими патологиями.

Более предпочтительной является **РНГА**, при которой используются антигенные **эритроцитарные диагностикумы** (эритроциты с адсорбированными на них О-, Н- или Vi-антигенами).

### 100.3. Бактерионосительство *S. Typhi*

Бактерионосительство *S. Typhi* может быть подтверждено только выделением культуры возбудителя. Сложность заключается в том, что здоровые носители не всегда выделяют их с испражнениями, мочой и др. выделениями.

Для облегчения задачи одновременно используют серологические реакции с **О-, Н- и Vi-антигенами** (особенно важны последние). Также проводят аллергическую **кожную пробу** с *Vi-тифином*. Носителей изолируют и назначают антибактериальную терапию.

## 101. Шигеллы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Бактериальная дизентерия: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 101.1. Характеристика шигелл

Род шигелл (*Shigella*) включает четыре вида: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*. Далее описываются его характеристики, отличные от типичных для энтеробактерий (см. 96.2) или дополнения к ним.

#### ▪ Морфология:

- размер 0,5-3 мкм;
- капсулу не образуют;
- неподвижны.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- жидкая среда обогащения – *селенитовый бульон*;

Ферментация лактозы	Ферментация глюкозы с выделением кислоты	Продукция H <sub>2</sub> S	Продукция индола
–	+ (газ, как правило, не выделяется)	–	+/-

- *S. sonnei* способны медленно ферментировать лактозу (не менее 2 сут.);

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический *O-антиген* (определяет серовар);
- капсульный *K-антиген* – только у *S. sonnei*;
- жгутиковый H-антиген отсутствует.

#### ▪ Факторы патогенности:

- *факторы адгезии и колонизации* (белки наружной мембраны, пили IV типа);
- *факторы инвазии* (белки-инвазины, белки внутриклеточного распространения):
  - кодируются крупной *плазмидой* инвазии;
  - обеспечивают проникновение внутрь клеток и их повреждение;
  - вызывают апоптоз макрофагов;
- *экзотоксины* (цитотоксины – токсины Шига у 1-го серовара *S. dysenteriae* и шига-подобные токсины у остальных шигелл):
  - соединяясь с рибосомой, блокируют синтез белка в клетке, вызывая ее гибель;
  - *шигаподобные токсины* поражают только стенку кишечника;
  - *токсины Шига* выходят в кровь;
- *эндотоксин* (липополисахарид) – вызывает общую интоксикацию.

### 101.2. Бактериальная дизентерия: патогенез, иммунитет, профилактика

**Дизентерия** – это острое или хроническое антропонозное инфекционное заболевание с преимущественной локализацией патологического процесса в толстой кишке.

Возбудителями являются все шигеллы. Заражение происходит контактно-бытовым и алиментарно-водным путем. Инкубационный период – от 1 до 5 суток. Шигеллы размножаются на поверхности и внутри эпителия конечной части толстой кишки, вызывая:

- апоптоз макрофагов, выделение цитокинов и развитие воспалительной диареи;
- развитие эрозий и появление крови в испражнениях;
- токсин Шига 1-го серовара *S. dysenteriae* попадает в кровь и вызывает также поражение ЦНС и гемолитико-уремический синдром (бактериемии при этом нет).

Типичная **клиническая картина** – это *кровянисто-слизистая диарея* с частыми позывами (вплоть до 50 в сутки), болезненные спазмы прямой кишки и общая интоксикация.

После заболевания формируется непродолжительный ненапряженный вариантоспецифический **иммунитет** за счет выработки секреторного IgA и повышения активности макрофагов и лимфоцитов. Заболевание может переходить в хроническую форму, возможны рецидивы.

Специфическая **профилактика неэффективна**. Неспецифическая профилактика аналогична таковой при эшерихиозе.

### **101.3. Микробиологическая диагностика бактериальной дизентерии**

Для **бактериологического исследования** материалом являются испражнения, а именно комочки слизи, гноя или надсадочная жидкость. Оно проводится следующим образом:

1) материал засевают на **дифференциально-диагностические среды** (Левина, Эндо, Плоскирева) и, если необходимо, на среды обогащения (селенитовая) с последующим пересевом;

2) определяют культуральные (бесцветность колоний), ключевые биохимические свойства (среда Клиглера и др. тесты) и неподвижность для идентификации рода бактерий;

3) для идентификации вида и серовара применяют реакцию агглютинации на стекле с **диагностическими сыворотками**, содержащими антитела к O-антигенам.

Серологические методы включают проведение **реакции непрямой (пассивной) гемагглютинации** или **реакции агглютинации**. Особенно специфичным считается нарастание титра антител при проведении повторной реакции.

## 102. Клебсиеллы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Заболевания, вызываемые условно-патогенными клебсиеллами. Внутрибольничные клебсиеллезы. Склерома и озена: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, принципы терапии

### 102.1. Характеристика клебсиелл

Род клебсиелл (*Klebsiella*) включает восемь видов, из которых наибольшее значение имеют следующие условно-патогенные м/о: вид *K. pneumoniae* с его тремя подвидами: *K. p. s. pneumoniae*, *K. p. s. ozaenae* и *K. p. s. rhinoscleromatis*, а также *K. oxytoca*.

Далее описываются характеристики представителей рода, отличные от типичных для энтеробактерий (см. 96.2) или дополнения к ним.

#### ▪ Морфология:

- размер 0,5-6 мкм;
- образуют **капсулу**;
- неподвижны.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- на плотных средах образуют крупные слизистые колонии;

Ферментация лактозы	Ферментация глюкозы с выделением кислоты и газа	Продукция H <sub>2</sub> S	Продукция индола
+	+	–	–
(кроме <i>K. pneumoniae subsp. rhinoscleromatis</i> )			(кроме <i>K. oxytoca</i> )

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген** (12 групп);
- капсульный **K-антиген** (определяет *серовар* – около 85);
- жгутиковый H-антиген отсутствует.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **факторы адгезии** (пили III типа);
- **капсула**:
  - подавляет фагоцитоз;
  - обеспечивают устойчивость к комплементу;
- **термостабильный энтеротоксин** (аналогичен энтеротоксину *E. coli*);
- **термолабильный энтеротоксин** (провоцирует выход жидкости в кишечник);
- **эндотоксин** (липополисахарид).

### 102.2. Заболевания, вызываемые клебсиеллами: патогенез и принципы терапии

Клебсиеллы разных видов и подвигов вызывают различные заболевания:

- *K. oxytoca* – инфекции мочевыводящих путей, в том числе внутрибольничные;
- *K. pneumoniae subsp. pneumonia* – пищевые токсикоинфекции, инфекции дыхательных путей (бронхиты и бронхопневмонии), в том числе внутрибольничные;
- *K. pneumoniae subsp. ozaenae* – **озена** (атрофический зловонный ринит):
  - поражает слизистую носа, вызывая ее атрофию;
  - характерны корки в носу, выделение зловонного секрета и потеря обоняния;
  - лечение местными и системными антибиотиками (стрептомицин);
- *K. pneumoniae subsp. rhinoscleromatis* – **риносклерома**:
  - образование в носоглотке **гранулем** с последующим склерозом или некрозом;
  - процесс может распространяться на гортань и трахею;
  - образование покрытых корками инфильтратов затрудняет дыхание;
  - лечение – долгосрочная системная антибактериальная терапия.

### 102.3. Иммуитет. Микробиологическая диагностика

**Иммуитет** ненапряженный, причем защитными свойствами обладает только клеточный иммуитет. Специфическая **профилактика** не разработана. Неспецифическая профилактика заключается в соблюдении правил хранения пищевых продуктов, асептики и антисептики в больницах.

**Микробиологическая диагностика** основывается на трех методах:

1) **бактериоскопический** (озена и склерома) – мазок слизи из носа обрабатывают раствором Люголя, затем окрашивают по Романовскому-Гимзе и микроскопируют;

2) **бактериологический** (все) – материал (гной, кровь, испражнения – зависит от локализации инфекции) засеивается на дифференциально-диагностическую среду с *бромтимоловым синим* (например, *среда Ресселя*). Дополнительно делают пробу на подвижность. Окончательная идентификация включает изучение биохимических свойств (*минимальный дифференцирующий ряд*) и проведение реакции агглютинации на стекле с *К-антисыворотками*;

СРЕДА РЕССЕЛЯ	<i>K. p. s. pneumoniae</i>	<i>K. p. s. rhinoscleromatis</i>	<i>K. p. s. ozaenae</i>
Результат	пожелтение всей среды с разрывами	пожелтение только столбика среды	различные варианты

3) **серологический** (все) – реакция связывания комплемента (РСК) с О-антигенами или (реже) РНГА с сорбированными на эритроцитах О-антигенами.

## 103. Кишечные иерсинии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Кишечный иерсиниоз: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 103.1. Характеристика кишечных иерсиний

Кишечные иерсинии (*Yersinia enterocolitica*) принадлежат к роду *Yersinia*, к которому также относятся возбудители чумы (*Y. pestis*) и псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*).

#### ▪ Морфология:

- **граммотрицательные палочки** овоидной формы (т.е. толстые и короткие);
- спор не образуют;
- капсулы не имеют;
- **подвижность** проявляют только при температурах 18–22 °С.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **факультативные анаэробы**;
- растут на простых питательных средах, в жидких образуют диффузное помутнение;
- широкий температурный диапазон: растут при 0–43 °С, жизнеспособны при -25 °С;
- **S-колонии** мелкие, блестящие, с голубоватым оттенком; **R-колонии** не образуют.

#### ▪ Биохимические свойства:

- в отличие от *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* ферментирует **сахарозу**;
- по образованию индола и другим признакам разделяется на пять **хемоваров**;

Ферментация лактозы	Ферментация глюкозы с выделением кислоты	Продукция H <sub>2</sub> S	Продукция индола
–	+ (газ не выделяется)	–	+/-

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген** – определяет **серовар** (более 30);
- жгутиковый **H-антиген**;
- капсульный K-антиген отсутствует.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **адгезины** (фимбрии, белки наружной мембраны);
- **инвазины** (белок гена *inv*, отвечающий за трансцитоз через M-клетки кишечника);
- **белки секреторной системы 3-го типа** (ингибирование фагоцитоза);
- **энтеротоксин** (аналогичен термостабильному токсину *E. coli*).

### 103.2. Кишечный иерсиниоз

Возбудитель попадает в организм через рот, чаще при употреблении в пищу сырых продуктов, загрязненных фекалиями больных животных. Микроорганизм прикрепляется к эпителию тонкой кишки, размножается и внедряется в его клетки.

Наиболее часто кишечный иерсиниоз протекает в форме **гастроэнтерита** с диареей и болями в области живота (ведущий фактор патогенности – термостабильный энтеротоксин). Однако возможны и другие, более тяжелые формы:

- **абдоминальная форма** – симптомы аппендицита вследствие **лимфаденопатии**;
- **мезентериальная форма** – воспаление лимфоузлов брыжейки;
- **генерализованная форма** – поражение различных органов и систем, возможен сепсис;
- **вторично-очаговая форма** – выраженное поражение одного или нескольких органов (чаще суставы и конъюнктивы), развившееся после другой перенесенной формы.

**Иммунитет** ненапряженный и непродолжительный. **Специфическая профилактика** не разработана. Неспецифическая профилактика включает соблюдение санитарных правил хранения и обработки пищи, водоснабжения, а также борьбу с грызунами.

При **бактериологическом исследовании** материал (кровь, испражнения, продукты питания, вода) засевают на **лактозосодержащие среды** (Эндо, Плоскирева), а также на среду для изучения подвижности. Инкубируют при температуре 22-29 °С, подтверждают подвижность при этой температуре, а затем неподвижность при 36 °С. Окончательную диагностику проводят на **минимальном дифференцирующем ряду** и при помощи реакции агглютинации с **O-антисыворотками**.

При **серологическом исследовании** проводят **реакцию агглютинации** (РА) или **реакцию непрямой гемагглютинации** (РНГА). Диагностический титр – 1:400 и выше.

## 104. Листерии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности, роль в патологии. Листерииоз плода, профилактика

### 104.1. Характеристика листерий

Род листерий (*Listeria*) относится к классу *Бацилл* типа *Фирмикуты* и включает в себя несколько видов, наибольшее значение среди которых имеет вид *L. monocytogenes*:

#### ▪ Морфология:

- **мелкие *грамположительные палочки*** размером 0,5-2 мкм;
- в препарате располагаются под углом друг к другу, напоминая иероглифы;
- спор не образуют;
- могут образовывать **капсулу**;
- **подвижны** (особенно при комнатной температуре).

#### ▪ Культуральные свойства:

- **факультативные анаэробы**;
- хорошо растут на **кровяном агаре**, образуя мелкие полупрозрачные колонии, окруженные зоной **гемолиза**;
- некоторые штаммы образуют желтый или красноватый пигмент.

Ферментация лактозы	Ферментация глюкозы с выделением кислоты	Продукция H <sub>2</sub> S	Продукция индола
+/-	+ (газ не выделяется)	-	-

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген**;
- жгутиковый **H-антиген**;
- капсульный K-антиген отсутствует.

#### ▪ Факторы патогенности:

- белок **интерналин** и **внеклеточный главный белок** – проникновение в клетки (*факультативные внутриклеточные паразиты*);
- **поверхностный белок Act A** – полимеризация актина, передвижение бактерий по цитоплазме и проникновение в соседнюю клетку;
- **листериолизин** – металлопротеаза, разрушение мембран фагосомы;
- **фосфолипаза C** – разрушение мембран фагосомы;
- **гемолизин**.

### 104.2. Роль в патологии. Листерииоз плода

Микроб широко распространен в природе. Человек заражается в основном алиментарным путем. Возможно контактное (от животных), воздушно-капельное и трансплацентарное заражение. Листерии распространяются лимфогенным и гематогенным путями и во внутренних органах образуют некротические узелки – **листериомы**, состоящие из пораженных клеток органа, мононуклеарных фагоцитов и возбудителя.

Клиника складывается из гриппоподобных симптомов и нарушений функции внутренних органов. При поражении ЦНС (особенно у людей с иммунодефицитами) прогноз серьезный. **Иммунитет** клеточный, специфическая профилактика не разработана.

**Инфицирование плода** может произойти на любом сроке беременности и во время родов. Исходы инфицирования могут быть различными: самопроизвольные аборт, мертворождение, пороки развития (первая половина беременности) или врожденный листериоз (более позднее инфицирование). **Врожденный листериоз** – тяжелый вариант заболевания с поражением печени, менингоэнцефалитами и высоким риском летального исхода.

Неспецифическая **профилактика** врожденного листериоза – отказ матери от употребления термически необработанной животной пищи (особенно мяса и молока).

## 105. Кампилобактерии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности, роль в патологии, принципы профилактики

### 105.1. Характеристика кампилобактерий

Род **кампилобактерий** (*Campylobacter*) относится к семейству и порядку *Кампилобактерии* класса *Эpsilon-протеобактерии*. Наиболее часто заболевания вызывают виды *C. jejuni* (95%), *C. coli* (4%) и *C. fetus*.

#### ▪ Морфология:

- **грамтрицательные палочки** со спиральным изгибом длиной 1-5 мкм;
- в мазках располагаются попарно в виде *крыльев летящей чайки*;
- спор не образуют;
- капсулы не имеют;
- **подвижны** (моно- или лофотрихи).

#### ▪ Культуральные свойства:

- **микроаэрофилы и капнофилы**;
- культивируются при пониженном  $P_{O_2}$  (5%) и повышенном  $P_{CO_2}$  (10%);
- растут на **сложных средах** (например, *тиогликолевой*) с добавлением крови, аминокислот и антибиотиков;
- оптимальная температура – 42 °С, но растут и при 37 °С;
- на **плотных средах** образуют два вида колоний: большие прозрачные, неправильной формы (напоминают капли воды) и маленькие, правильной формы, блестящие;
- на **жидких средах** образуют диффузное помутнение с осадком.

#### ▪ Биохимические свойства:

- **оксидаза-положительны**;
- образуют  $H_2S$  и восстанавливают **нитраты**;
- углеводы не ферментируют.

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген** – определяет *серовар* (более 60 у *C. jejuni*).
- жгутиковый **H-антиген**;
- капсульный антиген отсутствует.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **адгезины** (жгутики и поверхностные структуры);
- термолабильный **энтеротоксин** – схож с *холерогеном*;
- **цитотоксин**;
- **эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки).

### 105.2. Кампилобактериоз

**Кампилобактериоз** – зооантропонозная инфекция (источники – с/х животных и домашние птицы) с преимущественно фекально-оральным путем передачи. Возможны также контактно-бытовой, половой и ятрогенный (при эндоскопии) пути заражения. *C. fetus* особенно часто поражает беременных женщин, приводя к выкидышам.

Наиболее часто заболевание протекает в форме **энтероколита** с *водянистой диареей* (действие энтеротоксина), сменяющейся *кровавым стулом* (действие цитотоксина). Эти явления сопровождаются абдоминальными болями и лихорадкой (действие эндотоксина).

У людей с ослабленным иммунитетом могут развиваться генерализованные формы (сепсис) и внекишечные (менингит, эндокардит). Болезнь всегда тяжело протекает у новоорожденных. Частое осложнение – *реактивный артрит*.

Основной метод **диагностики** – бактериологический, также используют РИФ, РНГА и ПЦР. **Иммунитет** мало изучен, антитела образуются в высоких титрах. Специфическая **профилактика** не разработана.

## 106. Геликобактер: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Геликобактериоз: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика и терапия

### 106.1. Характеристика *H. pylori*

Род **геликобактерий** (*Helicobacter*) относится к семейству *Геликобактерий* порядка *Кампилобактерии* класса *Эпсилон-протеобактерии*. Ранее их относили к кампилобактериям. Наибольший интерес представляет вид *H. pylori*.

- **Морфология** – совпадает с *кампилобактериями* (см. 105.1), за исключением того, что имеют извитую форму и всегда являются *лофотрихами*.
- **Культуральные свойства** – совпадают с *кампилобактериями*, за исключением того, что на *шоколадном агаре* растут лучше, чем на кровяном, а оптимальная температура – 37 °С, хотя растут и при 42°С; колонии мелкие, прозрачные, блестящие.
- **Биохимические свойства:**
  - *микроаэрофилы*;
  - *оксидаза-положительны*;
  - образуют *уреазу* (расщепление мочевины) – родовой дифференцирующий признак;
  - образуют  $H_2S$ ;
  - углеводы не ферментируют, не восстанавливают нитраты.
- **Антигенная структура:**
  - соматический *О-антиген*;
  - жгутиковый *Н-антиген*;
  - *поверхностные белковые* антигены – определяют *серовар*.
- **Факторы патогенности:**
  - *адгезины*;
  - *уреаза* – образование аммиака;
  - *цитотоксины* – повреждение эпителия желудка;
  - *протеаза, каталаза, фосфатаза* – ферменты, повреждающие эпителий желудка;
  - *эндотоксин* (ЛПС клеточной стенки).

### 106.2. Геликобактериоз

Заражение людей геликобактером происходит фекально-оральным, контактным, пищевым и водным путем, возможно заражение при эндоскопических исследованиях. Источником является больной человек.

Проникая через слизь, микробы адгезируются к эпителиальным клеткам. Их активность приводит к разрушению слизи и прямому контакту желудочного сока с эпителием. Повреждающее действие также оказывают токсины, воспаление вследствие миграции в очаг нейтрофилов и действие *аммиака*, который образуется из *мочевины* под действием *уреазы*. Аммиак также защищает бактерии от кислой среды, способствуя их размножению.

Заболевание протекает в форме *гастритов, язв желудка и 12-перстной кишки*. Пациенты жалуются на упорные боли в эпигастрии и другие диспептические расстройства. Часто поражаются целые семьи. Показана связь *H. pylori* с развитием *рака желудка*.

**Иммунитет** после заболевания не формируется, циркулирующие в крови антитела значимой активностью не обладают. Специфическая **профилактика** не разработана. **Лечение** химиотерапевтическое (антибиотики и другие противомикробные препараты).

Для **бактериологического исследования** используется биопсийный материал. Культивируют на кровяном или шоколадном агаре, дополненном антибиотиками. Идентифицируют по морфологии колоний и микроорганизмов, характерной *винтообразной подвижности* (под фазово-контрастным микроскопом), способности к росту в микроаэрофильной среде, по уреазной активности.

Чаще уреазную активность проверяют непосредственно в материале или даже в выдыхаемом пациентом воздухе (**экспресс-тесты**). Хеликобактеры хорошо видны в **гистологических мазках** с окраской гематоксилином-эозином. Применяются также **серологические методы** (ИФА) и **ПЦР**.

## 107. Неферментирующие грамотрицательные бактерии. Псевдомонады: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности, роль в патологии. Акинетобактерии: характеристика, роль в патологии

### 107.1. Неферментирующие грам– бактерии. Классификация псевдомонад

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб) – группа грамотрицательных бактерий разных родов и семейств, способных осуществлять **брожение** (расщепление углеводов в анаэробных условиях).

Из организма человека при различных поражениях выделяют представителей родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Alcaligenes* и *Flavobacterium*, при этом доминируют поражения, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка).

### 107.2. Характеристика псевдомонад

Вид *P. aeruginosa* относится к роду и порядку с названиями *Псевдомонады* класса *Гамма-протеобактерии*.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные** прямые или слегка изогнутые палочки с закругленными концами размером 1-3 мкм,
- в мазках располагаются одиночно, попарно или в виде коротких цепочек;
- спор не образуют;
- капсулы не имеют, но синтезируют **слизистое вещество**;
- обычно **подвижны** (*моно-* или *лофотрихи*).

#### ▪ Культуральные свойства:

- **облигатные аэробы**;
- растут на простых питательных средах, элективная среда – **ЦПХ-агар**;
- *P. aeruginosa*, в отличие от других псевдомонад, способна расти при 42 °С;
- колонии имеют запах **жасмина** и образуют сине-зеленый пигмент **пиоцианин**.
- в жидких средах образуют серовато-серебристую пленку на поверхности.

#### ▪ Биохимические свойства:

- слабая сахаролитическая активность: расщепляет только глюкозу;
- более выраженная протеолитическая активность: разжижает **желатин**, кровяную сыворотку, гидролизует **казеин**;
- образуют **пиоцины** (бактериоцины);

Ферментация лактозы	Ферментация глюкозы с выделением кислоты	Продукция H <sub>2</sub> S	Продукция индола
–	+	–	–
	(газ не выделяется)		

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген**;
- жгутиковый **H-антиген** – у подвижных;
- капсульный **K-антиген** – у слизистых штаммов.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **адгезины** (пили IV типа, капсульное вещество, особые белки);
- **эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки);
- **цитотоксины** (экзотоксины А и S) – нарушение синтеза белка в клетках;
- **энтеротоксины** – нарушение водно-солевого обмена;
- **слизистое вещество** – препятствует фагоцитозу.

### 107.3. Роль псевдомонад в патологии

Источником **синегнойной инфекции** являются люди (в том числе бактерионосители – 5-10% здоровых людей), различные естественные (почва и водоемы) и бытовые (вентиляция, водопровод) резервуары, то есть заболевание является сапроантропонозом. Передача происходит контактным, аэрогенным, фекально-оральным путями.

К заболеваниям более восприимчивы люди с иммунодефицитами, но заболеть может и здоровый человек. Палочки проникают через поврежденные ткани и вызывают локальный **гнойно-воспалительный** процесс, а при недостаточности иммунных механизмов – генерализованный. Локализация разнообразная и включает раневые инфекции, ожоговую болезнь, инфекции мочевыводящих путей, заболевания кожи, глаз, пневмонии, менингиты, сепсис.

**Иммунитет** изучен мало. Антитела образуются, но их роль неясна. Для специфической профилактики разработаны химические вакцины и **анатоксин** из экзотоксина А. Вакцина применяется у больных с иммунодефицитами и муковисцидозом.

Основной метод диагностики – **бактериологический**, при котором учитывают рост на ЦПХ-агаре, пигментообразование, характерный запах культуры, термофильность. В **серологическом исследовании** проводят поиск антител при помощи РСК или РНГА.

### 107.4. Акинетобактерии

Ацинетобактерии (реже акинетобактерии, *Acinetobacter*) – род сапрофитных бактерий, относящийся к порядку *Псевдомонады* класса *Гамма-протеобактерии* и включающий множество видов, наиболее важным из которых является *A. baumannii*.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные** коккобактерии размером до 2,5 мкм,
- в мазках располагаются одиночно, попарно или в виде коротких цепочек;
- спор не образуют;
- могут образовывать **капсулу**;
- жгутиков не имеют.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- **облигатные аэробы**;
- растут на простых питательных средах;
- ферментативная активность слабая, могут расщеплять некоторые углеводы до кислот.

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген**;
- капсульный **K-антиген**;
- жгутиковый антиген отсутствует.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **адгезины** (пили IV типа, капсула);
- **эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки);
- могут проявляться **гемолитическую активность**.

#### ▪ Роль в патологии:

- вызывают **внутрибольничные инфекции**, особенно среди пациентов отделений интенсивной терапии и у пациентов с иммунодефицитами;
- проявляются чаще в форме пневмонии, менингита, бактериемии и сепсиса;
- отличаются большим спектром устойчивости к антибиотикам, из-за чего в 2017 г. причислены к списку наиболее опасных бактерий.

## 108. Коринебактерии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Дифтерия: патогенез, иммунитет, экстрабукальные формы, особенности забора материала для исследования, микробиологическая диагностика, серо- и этиотропная терапия, профилактика

### 108.1. Классификация коринебактерий. Характеристика возбудителя дифтерии

Род **коринебактерий** (*Corynebacterium*) типа *Актинобактерии* и порядка *Актиномицеты* включает более 60 видов, среди которых есть как патогенные для человека и животных, так и непатогенные (включая паразитов растений).

Далее описывается патогенный для человека типовой вид *Corynebacterium diphtheriae*.

#### ▪ Морфология:

- **грамположительные** изогнутые **палочки неправильной формы** размером 1-8 мкм;
- в препаратах располагаются поодиночке или под углами в виде букв L, V, Y;
- спор не образуют;
- неподвижны;
- на полюсах имеют **зерна волютина**, что придает им вид булавы;
- имеют **микрокапсулу**.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- **факультативные анаэробы**;

Простые среды	Дифференциально-диагностические среды	Элективные среды
НЕ РАСТЕТ	<i>теллуритовый агар (Клауберга)</i>	<i>Рy</i> (агар с лошадиной сывороткой) <i>Рy-Леффлера</i> (сыворотка крови с сахарным бульоном)
	<i>колонии черного цвета</i>	<i>желтовато-кремовые колонии</i>

- ферментируют **глюкозу** и **мальтозу** с образованием кислоты;
- не ферментируют **сахарозу** и не разлагают **мочевину** – отличительные признаки;
- имеют **цистиназу** (расщепление цистина и цистеина) – отличительный признак;
- выделяют четыре **биовара** дифтерийной палочки: *gravis*, *intermedius*, *mitis*, а также *belfanti* (схож с *mitis*, но способен восстанавливать нитраты):

Признак		<i>gravis</i>	<i>intermedius</i>	<i>mitis</i>
Вид колоний на теллуритовом агаре		R-колонии Сухие, матовые, плоские; край изрезан; 2-3 мм	RS-колонии Шероховатые или гладкие; менее 1 мм	S-колонии Гладкие, блестящие, с зоной гемолиза, край ровный; 1-2 мм
Рост на бульоне	пленка	+	–	–
	жидкость	прозрачная	сперва мутная, затем прозрачная	мутная
	осадок	+	+	+
Ферментация крахмала		+	–	–

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген** (липополисахарид клеточной стенки, термостабильный);
- капсульный **K-антиген** (термолабильный) – определяет **серотип** биовара;
- жгутиковый **H-антиген** отсутствует;

#### ▪ Факторы патогенности:

- **факторы адгезии** (поверхностные белки, микрокапсула);
- **ферменты инвазии и агрессии**:
  - **нейраминидаза** – нарушает проницаемость тканей;

- гиалуронидаза – расщепляет гиалуроновую кислоту соединительной ткани, приводя к нарушению проницаемости и развитию отека.
- **гликолипид** (*корд-фактор*) – нарушение фагоцитоза и разрушающее действие;
- **экзотоксин** (*дифтерийный гистотоксин*):
  - путем протеолиза расщепляется на *фрагмент А* и *фрагмент В*;
  - **фрагмент А** отвечает за токсичность – нарушение синтеза белка;
  - **фрагмент В** образует мембранный канал для фрагмента А;
  - за выработку токсина отвечает *tox-ген лизогенного фага* (значит, штаммы, которые не имеют этого фага, не являются токсигенными и заболевания не вызывают).

### 108.2. Дифтерия: патогенез и микробиологическая диагностика

**Входными воротами** служат слизистые ротоглотки, носа и гортани, реже развиваются **экстрабуккальные формы**, при которых поражаются кожа (после ранений), слизистые глаз и половых органов. **Путь заражения** – воздушно-капельный, иногда контактный, инкубационный период от 2 до 10 дней.

**Адгезия** и **колонизация** проходит за счет микрокапсулы и корд-фактора. Бактерия размножается только в области входных ворот, где начинается воспаление, некроз эпителиальных клеток и образование бело-серого налета – **фибринозной пленки**.

**Воспаление** может быть **дифтерийным** (верхние ДП), когда фибринозные пленки плотно спаяны с тканью, и **крупозным** (нижние ДП), при котором пленки легко отторгаются от тканей, токсин почти не поступает в кровь, однако есть опасность асфиксии.

После развития местных явлений наступает **токсинемия**. Экзотоксин, попавший в кровь, вызывает общую интоксикацию и поражает клетки миокарда, надпочечников и нервных ганглиев, что приводит к миокардиту и параличам. **Исходом** может быть выздоровление (при быстрой диагностике и лечении), развитие осложнений и смерть.

**Бактериологический метод** исследования – основной при дифтерии. Материалом служит слизь и пленки из очагов воспаления. При наличии пленок материал берется на границе здоровой и пораженной ткани. Одновременно выполняют посев на дифференциально-диагностические и элективные среды. Идентифицируют микроб по совокупности признаков: морфологических (в т.ч. окраска по Нейссеру или Леффлеру), культуральных, биохимических и по положительному **тесту на токсигенность**.

**Серологический метод** позволяет обнаружить дифтерийный токсин в сыворотке крови (РОНГА с антительным эритроцитарным диагностикумом). **Методом ПЦР** можно быстро обнаружить *tox-ген*, подтвердив наличие в организме токсигенного штамма.

### 108.3. Дифтерия: терапия, профилактика, иммунитет

Основной метод **лечения** дифтерии – серотерапия **антитоксической противодифтерийной сывороткой**. Она вводится в максимально ранние сроки (до лабораторного ответа) с предварительным проведением кожной пробы и дробным введением по Безредке. В качестве этиотропной терапии применяются **антибиотики**, но они малоэффективны.

Для **специфической профилактики** используют **дифтерийный анатоксин**, который входит в состав вакцин АКДС, АДС и АДС-М (с уменьшенным содержанием антигенов), включенных в национальный календарь прививок. В очагах инфекции может проводиться **экстренная вакцинопрофилактика**, а контактным людям назначают **химиопрофилактику** антибиотиками.

После перенесенного заболевания и вакцинации формируется длительный и напряженный **гуморальный антитоксический иммунитет**. Напротив, **антибактериальный иммунитет** после заболевания ненапряженный и серовароспецифический. У грудных детей важную роль играет **трансплацентарный** иммунитет и пассивная защита за счет грудного вскармливания иммунизированной матерью.

### **109. Носительство нетоксигенных штаммов *C. diphtheriae*: выявление, значение, санация носителей. Контроль поствакцинального противодифтерийного иммунитета**

**Хроническое бактерионосительство токсигенных штаммов** может наблюдаться как у здоровых носителей, так и у перенесших заболевание. Посещение детских учреждений допускается только после двукратного бактериологического исследования выздоровевшего с отрицательными результатами. При подтверждении носительства токсигенного штамма носителей госпитализируют и в течение 5-7 дней проводят антибактериальную терапию, результаты также проверяют двукратным бактериологическим исследованием.

Носительство нетоксигенных штаммов эпидемиологического значения не имеет, лечение не назначается, за исключением тех случаев, когда в носоглотке протекают другие острые и хронические процессы. Таким носителям может быть ограничен доступ в коллективы ослабленных или не полностью привитых детей.

Иммунитет населения проверяют в **РПГА** с использованием *дифтерийного диагностикума*, причем **защитным титром** считается титр 1:40 и выше.

## 110. Бордетеллы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Коклюш и паракоклюш: патогенез, иммунитет, особенности забора материала для исследования, микробиологическая диагностика, профилактика, ацеллюлярные вакцины

### 110.1. Характеристика бордетелл

Род бордетелл (*Bordetella*) относится к семейству *Alcaligenaceae* класса *Beta-proteobacterium*. Интерес представляют виды *B. pertussis* (возбудитель коклюша), *B. parapertussis* (паракоклюш) и *B. bronchiseptica* (редкая коклюшеподобная болезнь).

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные** овоидные **палочки** (коккобактерии):
  - *B. pertussis*: 0,2-0,5 x 1,0 мкм;
  - *B. parapertussis*: 0,5 x 2 мкм;
- в препаратах чаще располагаются поодиночке, иногда попарно;
- спор не образуют;
- неподвижны за исключением *B. bronchiseptica*;
- могут иметь **капсулу** или **микрокапсулу**.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- **строгие аэробы**;

Простые среды	Среда Борде-Жангу	Казеиново-угольный агар
На МПА и МПБ растут только <i>B. parapertussis</i> и <i>B. bronchiseptica</i>	картофельно-глицериновый агар с добавлением крови и пенициллина	казеин и активированный уголь
	гладкие выпуклые колонии с жемчужным оттенком размером 1 мм ( <i>B. pertussis</i> ) или 2 мм ( <i>B. parapertussis</i> )	гладкие выпуклые колонии серовато-кремового цвета размером около 1 мм

- малая ферментативная активность: углеводы не ферментируют, индол не образуют;
- *B. parapertussis* имеет **уреазу** и **тирозиназу**;
- для *B. pertussis* характерна **R-S-трансформация**: переход свежeweделенной культуры в процессе культивирования от **I** фазы (**вирулентная S-форма**) через **II** и **III** фазы (постепенная потеря антигенов) к **IV** фазе (**авирулентная R-форма**).

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген** (только у вирулентных S-форм);
- капсульные **K-антигены** (термолабильные) – **агглютиногены** (всего 14):
  - агглютиноген **7** (**родоспецифический**) является общим для всех бордетелл;
  - агглютиноген **1** видоспецифичен для *B. pertussis*;
  - агглютиноген **14** видоспецифичен для *B. parapertussis*;
  - агглютиноген **12** видоспецифичен для *B. bronchiseptica*;
- жгутиковый **H-антиген** отсутствует;

#### ▪ Факторы патогенности:

- **факторы адгезии** (**пили**, белок наружной мембраны **пертактин**, филаментозный **гемагглютинин**);
- **коклюшный токсин** (синонимы – экзотоксин, **пертуссин**):
  - две субъединицы: **A-протомер** (токсичность) и **B-олигомер** (прикрепление);
  - повышает концентрацию внутриклеточного **цАМФ**, приводя к отекам, накоплению слизи, спазму мелких бронхов, приступообразному кашлю;
  - подавляет активность фагоцитов;
- **трахеальный цитотоксин** – повреждает реснитчатый эпителий трахеи и вызывает лихорадку;

- **дерматонекротоксин** – воспаление и некроз эпителия дыхательных путей, при внутрикожном введении (кроликам) вызывает некроз кожи;
- **термостабильный эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки) – вызывает лихорадку, активирует комплемент;
- **внеклеточная аденилатциклаза** – подавляет фагоцитоз.

### 110.2. Коклюш и паракоклюш: патогенез, терапия и иммунитет

**Коклюш и паракоклюш** – антропонозные инфекции, передающиеся воздушно-капельным путем. Заболевание очень контагиозно, чаще болеют дети до 3-х лет. Далее будет описываться коклюш, если не указано иное. Паракоклюш схож с ним, но встречается реже, носит эпизодический характер и, как правило, протекает легче.

В **инкубационном периоде** (1-2 недели) происходит адгезия микробов к эпителию бронхов и трахеи, размножение и выделение токсинов.

В **катаральном периоде** (1-2 недели) количество токсина увеличивается настолько, что он вызывает лихорадку и слабый, но упорный кашель. В этом периоде больной обильно выделяет возбудителя при кашле.

В **периоде пароксизмального кашля** (2-4 недели) возникают приступы спастического сухого кашля вплоть до рвоты, цианоза, судорог и остановки дыхания. Это происходит в результате разрушения мерцательного эпителия и постоянного раздражения оголенных рецепторов подслизистого слоя.

В **периоде выздоровления** (4-6 недель) частоты и выраженность приступов постепенно снижаются. Вследствие иммуносупрессии (нарушения фагоцитоза, повреждения эпителия) могут развиваться угрожающие жизни **вторичные бактериальные осложнения** – пневмонии и менингоэнцефалиты.

**Терапия** антибиотиками может быть эффективна только в катаральном периоде и совершенно неэффективна после начала типичного кашля, так как клиника этого периода определяется уже наступившими повреждениями эпителия дыхательных путей. Лечение в этих случаях симптоматическое, однако оно редко улучшает состояние больного.

После перенесенного заболевания формируется напряженный пожизненный антибактериальный и антитоксический **иммунитет**. Основным является гуморальное звено: **IgG** к коклюшному токсину и **sIgA**, препятствующие адгезии возбудителя к эпителию верхних дыхательных путей. Иммунитет видоспецифичен (антитела против коклюша не защищают от заражения паракоклюшем).

### 110.3. Коклюш и паракоклюш: микробиологическая диагностика и профилактика

Основным методом диагностики является **бактериологический метод**. Исследование необходимо проводить в как можно более ранние сроки, так как в периоде пароксизмального кашля количество выделяемого возбудителя резко снижается.

Материал (слизь) собирают непосредственно на чашку Петри во время приступа кашля. Посев производят на среду Борде-Жангу или казеиново-угольный агар (см. выше). Идентифицируют возбудителя по видоспецифическим К-антигенам при помощи реакции агглютинации на стекле с **К-сыворотками**.

При проведении **серологических исследований** применяют **РНГА**, реакцию связывания комплемента (**РСК**) или непрямую реакцию иммунофлюоресценции (**РИФ**).

**Специфическая профилактика** основана на применении вакцины **АКДС**, содержащей убитые *B. pertussis* I фазы. Применяются также менее реактогенные (но и менее иммуногенные) **ацеллюлярные вакцины** (АаКДС), содержащие коклюшный анатоксин, гемагглютинин и пертактин. Контактным лицам, не прошедшим вакцинацию, может переливаться **донорский иммуноглобулин**.

## 111. Гемоглинофильные бактерии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Гемофильные инфекции: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 111.1. Характеристика гемоглинофильных бактерий

Род **гемофил** (*Haemophilus*) относится к семейству *Pasteurellaceae* класса *Гамма-протеобактерии*. Многие виды в норме обитают на слизистых дыхательных путей, а в патологии наибольшее значение имеет *H. influenza* (гемофильная палочка или палочка Пфейффера), которая описывается далее:

- **Морфология:**
  - **грамотрицательные** овоидные **палочки** (коккобактерии) размером до 1,5 мкм;
  - в препаратах чаще располагаются парами в виде коротких цепочек или нитей;
  - спор не образуют;
  - неподвижны;
  - могут иметь **капсулу**.
- **Культуральные и биохимические свойства:**
  - **факультативные анаэробы**, предпочитают аэробные условия;
  - неспособны синтезировать **гем** и НАД (НАДФ), поэтому нуждаются в **X-факторе** (протопорфирин в гематине или гемине) и **V-факторе** (НАД или НАДФ);
  - наилучший рост на **шоколадном агаре**;
  - **R-S-диссоциация**: образуют и крупные слизистые S-колонии (капсульные вирулентные), и мелкие зернистые R-колонии (бескапсульные маловирулентные);
  - **феномен кормушки**: на кровавом агаре растут вокруг колоний других бактерий (например, стафилококков), вызывающих гемолиз или продуцирующих НАД;
  - сами гемолитической активностью не обладают.
- **Биохимические свойства:**
  - ферментируют **глюкозу** до кислоты;
  - восстанавливают нитраты;
  - в зависимости от способности продуцировать **индол**, **уреазу** и **орнитиндекарбоксилазу** подразделяются на **9 биоваров** (I-VIII и Aegyptius).
- **Антигенная структура:**
  - соматический **O-антиген**;
  - капсульные **K-антигены** – только у высоковирулентных, «типизируемых» штаммов:
    - делятся на **6 серотипов**: a, b, c, d, e, f;
    - в патологии человека наиболее важен серотип **b**;
    - антиген является протективным;
    - представители нормальной флоры не имеют K-антигена («нетипизируемые»);
  - жгутиковый **H-антиген** отсутствует;
- **Факторы патогенности:**
  - **адгезины** (пили);
  - **капсула** – ведущий фактор, защита от фагоцитоза;
  - **протеаза sIgA**;
  - **эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки).

### 111.2. Гемофильные инфекции: патогенез, иммунитет, профилактика

**Гемофильные инфекции** является антропонозами, источник – больной человек или носитель (имеется у 90% здоровых людей). Основной механизм передачи – воздушно-капельный, возможен контактный. Чаще и тяжелее болеют дети до 2-х лет, лица с ослабленным иммунитетом (например, после перенесенной ОРВИ).

Микроб проникает через верхние дыхательные пути, колонизирует мерцательный эпителий, проникает в подслизистый слой и вызывает местные гнойно-воспалительные процессы (действие *эндотоксина*). Высоковирулентные штаммы (особенно серотипа b) могут распространяться гематогенно и вызывать септицемию, артриты, эндокардит. При проникновении через ГЭБ приводят к развитию тяжелого **гнойного менингита**. При воспалении надгортанника (**эпиглоттит**) может развиваться асфиксия.

**Иммунитет** в течение первых 3-6 мес жизни обусловлен материнскими IgG, полученными через плаценту. Капсульный антиген типа b – это *T-независимый антиген*, антитела к которым у маленьких детей вырабатываются плохо. У большинства взрослых людей обнаруживаются протективные антитела к К-антигену.

Для **специфической профилактики** применяется химическая вакцина из очищенного капсульного антигена, однако эффективность ее в группе самого высокого риска (дети до 2 лет) небольшая. В некоторых странах (США) входят в национальный календарь.

Биовар гемофильной палочки *aegyptius* вызывает высококонтагиозный **гнойный конъюнктивит** с контактным путем передачи.

Вид *H. ducreyi* является возбудителем **мягкого шанкра** – венерической инфекции, распространенной в Африке и Южной Америке. Мягкий шанкр (язва половых органов), в отличие от твердого, болезненный и кровоточит. Лимфоузлы увеличиваются, в осложненных случаях возбудитель проникает в кровоток.

При обеих описанных инфекциях иммунитет не вырабатывается, специфическая профилактика для них не разработана.

### 111.3. Гемофильные инфекции: микробиологическая диагностика

**Материал** для исследования выбирают в зависимости от локализации процесса: мазок из носоглотки, кровь, мокрота, ликвор, гнойное отделяемое.

В **бактериоскопическом исследовании** мазки окрашивают по Граму, для ускоренной диагностики применяют тесты для обнаружения b-капсульного антигена: **иммуноэлектрофорез, РИФ** и реакцию **латекс-агглютинации**.

При **бактериологическом исследовании** используют шоколадный агар, микроб дифференцируют по определению потребности в X- и V-факторах роста (рост вокруг пропитанных ими полосок), отсутствию гемолиза, биохимической активности и **реакции преципитации** в агаре. Также применяется тест «бактериальная кормушка»: на культуру засевают *S. aureus* и наблюдают образование более крупных колоний гемофильной палочки именно вокруг колоний стафилококков.

**Серологические методы** (РА, РП) практически не применяются.

## 112. Легионеллы и коксиеллы: классификация, характеристика, факторы патогенности, роль в патологии. Возбудитель Ку-лихорадки

### 112.1. Характеристика легионелл

Род легионелл (*Legionella*) относится к семейству и порядку *Легионеллы* класса *Гамма-Протеобактерии*. Подавляющее большинство случаев заболеваний связано с видом *L. pneumophila*, который описывается далее:

- **Морфология:**
  - **грамотрицательные палочки** размером 2-5 мкм с заостренными концами;
  - спор не образуют;
  - капсулы не имеют;
  - **подвижны** (амфитрихи).
- **Культуральные свойства:**
  - **аэробы**;
  - **факультативные внутриклеточные паразиты**;
  - растут на сложных питательных средах;
  - колонии имеют вросший центр с образованием коричневого пигмента;
  - могут культивироваться в желточном мешке куриного эмбриона и культурах клеток, в организме морской свинки.
- **Биохимические свойства:**
  - не ферментируют углеводы;
  - не восстанавливают нитраты;
  - некоторые виды разжижают **желатин**;
  - способны гидролизовать **гиппурат натрия** (отличительный признак вида).
- **Антигенная структура:**
  - **липополисахаридный** антиген – 16 серогрупп.
- **Факторы патогенности:**
  - **адгезины** (пили, микрокапсула);
  - **факультативный внутриклеточный паразитизм:**
    - **токсин** (пептид) – ингибирование «окислительного взрыва» при фагоцитозе;
    - **каталаза** – инактивация токсических метаболитов при активации макрофагов;
  - **токсины и ферменты:**
    - **термолабильный экзотоксин** (цитотоксин и гемолизин) – нарушение функций или лизис клеток;
    - **эндотоксин**;
    - **протеолитические ферменты агрессии** (фосфатаза, липаза, нуклеаза).

### 112.2. Легионеллезы

**Легионеллезы** – острые сапронозные инфекционные заболевания, возбудителем которых чаще всего является *L. pneumophila*. В природных условиях легионеллы обитают в пресноводных водоемах. Благодаря своим высоким адаптационным способностям они могут колонизировать системы водоснабжения и кондиционирования воздуха, медицинскую аппаратуру. Механизм передачи легионеллезной инфекции аэрозольный. От человека к человеку заболевание не передается. Болезнь распространена повсеместно. Предрасполагающим фактором является иммунодефицитное состояние.

После ингаляционного попадания в организм человека легионеллы активно размножаются в **альвеолярных макрофагах**, что приводит к разрушению последних и выходу большого количества бактерий в легочную ткань, а затем и в кровь.

Известны три клинические формы легионеллеза: болезнь легионеров, лихорадка Понтиак и лихорадка Форт-Брагг. Наиболее распространенной является **болезнь легионеров**,

при которой у человека внезапно появляются лихорадка и озноб, а также характерны общая слабость, боль в груди, одышка, протрация. Могут развиваться также острая легочная недостаточность, инфекционно-токсический шок, почечная недостаточность, поражение ЦНС. **Лихорадка Понтиак** представляет собой острое респираторное заболевание без пневмонии и характеризуется 1-2-дневной лихорадкой, катаральными явлениями в носоглотке, сухим кашлем. **Лихорадка Форт-Браг** – острое лихорадочное заболевание с экзантемой (высыпанием на коже).

**Иммунитет клеточный.** Антитела протективной активностью не обладают.

**Материалом** для выделения легионелл служат мокрота, материал бронхоскопии, плевральный экссудат, биопсийный материал легких. **Серологическое** исследование проводят определением 4-кратного нарастания титра антител в парных сыворотках методом ИФА или РНИФ. В качестве экспресс-диагностики используют прямую РИФ и ПЦР.

Специфическая **профилактика** не разработана. Неспецифическая профилактика заключается в периодической очистке водных систем, выявлению водного резервуара возбудителя и его оздоровлению.

### 112.3. Характеристика коксиелл

Род **коксиелл** (*Coxiella*) относится к семейству *Коксиелл* порядка *Легионеллы* класса *Гамма-Протеобактерии* и представлен одним видом – *Coxiella burnetii*, являющимся возбудителем *Ку-лихорадки*.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные кокки** размером 0,2×0,7 мкм;
- плеоморфны;
- 2 фазовые вариации;
- образуют **споровидные формы**;
- капсулы не имеют;
- неподвижны;
- по Здродовскому и Романовскому-Гимзе окрашиваются в красный цвет.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **облигатные внутриклеточные паразиты**;
- культивируются в желточном мешке куриного эмбриона, культурах клеток и в организме морской свинки.

#### ▪ Антигенная структура:

- **фаза 1:** антигены (**полисахарид**) удаляются специальными реагентами; более вирулентны;
- **фаза 2** (после повторных культивирований в курином эмбрионе): антигены (неизвестны) не удаляются специальными антигенами, менее вирулентны.

#### ▪ Факторы патогенности – не изучены.

### 112.4. Ку-лихорадка

**Ку-лихорадка** – зоонозная инфекция, которая у человека протекает как острое лихорадочное заболевание с преимущественным поражением легких. Возбудителем является вид *C. burnetii*, резервуаром которого в природе служат клещи, грызуны, птицы и домашние животные. Переносчики – клещи. Животные выделяют возбудителя в больших количествах с мочой, испражнениями, околоплодными водами, молоком. Человек заражается в основном ингаляционным путем. Заболевание от человека к человеку не передается.

Заболевание сопровождается лихорадкой, головной болью, симптомами острого респираторного заболевания, которое протекает как **атипичная пневмония**. У половины больных наблюдается поражение печени с развитием **гепатолиенального синдрома**. Иногда заболевание сопровождается **эндокардитом**.

**Иммунитет** напряженный, длительный, механизм гуморальный (антимикробные АТ).

Материалом для выделения возбудителя служит кровь. Диагностика проводится **серологическим** методом исследования с помощью РСК, ИФА, РНИФ. Также проводят **кожные аллергические пробы** со взвесью убитых и очищенных бактерий.

Специфическая **профилактика** заключается в использовании живой вакцины. Неспецифическая профилактика сводится к санитарно-ветеринарным мероприятиям.

## 113. Актиномицеты: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Актиномикоз: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика. Лепра: этиология, патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика

### 113.1. Актиномицеты

Род **актиномицет** (*Actinomyces*) относится к классу и типу с названиями *Актинобактерии*. Особенность всех актиномицет – нитевидный ветвящийся **мицелий**, из-за которого их первоначально относили к грибам.

#### ▪ Морфология:

- **грамположительные** тонкие **палочки** длиной до 2,5 мкм;
- **плохо** окрашиваются по Граму;
- образуемые нити мицелия в длину могут достигать 50 мкм;
- **неподвижны**;
- у большинства капсула **отсутствует**;
- кислото**неустойчивые**.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- **факультативные анаэробы**;
- большая **вариабельность** свойств, поэтому далее описывается вид *A. israelii*;
- растут **медленно** (посевы культивируют 7-14 сут);
- на **простых средах** растут **плохо**, используют **белковые среды** с сывороткой;
- чаще образуют бесцветные, гладкие, спаянные со средой колонии;
- на **кровяном агаре** колонии белые, бугристые (напоминают коренные зубы);
- очень **слабые** протеолитические свойства;
- ферментируют сахара с образованием кислоты **без** газа.

#### ▪ Антигенная структура:

- у *A. israelii* выделяют 6 **сероваров**: от А до F.

#### ▪ Факторы патогенности:

Изучены недостаточно. **Экзотоксины не** образуют, обладают высокой адгезивной способностью. При инвазии капсульными видами в очаге наблюдают **незавершенный фагоцитоз**.

### 113.2. Актиномикоз

**Актиномикоз** – хроническая **оппортунистическая** инфекция человека и животных. Основной предрасполагающий фактор – снижение сопротивляемости организма. Первичный очаг чаще всего образуется в бедной O<sub>2</sub> рыхлой соединительной ткани.

В очагах возникает **гранулёма**, центр которой затем подвергается некротическому распаду. Выделяемый через свищи гной зачастую содержит **друзы** (белые крупинчатые включения). В конечном счете гранулёмы подвергаются фиброзу и рубцуются. Макрофаги могут переносить актиномицеты в другие ткани.

Чаще всего поражается область лица, шеи, челюстей. Реже встречаются легочная, абдоминальная и септическая («метастазирующий сепсис») формы. Иммунитет клеточный с развитием **ГЗТ, не защищает** от повторного заражения.

Материалом для исследования служат гной, пунктаты очагов, соскобы с гранулем. **Бактериоскопический метод** позволяет обнаружить друзы, а при окраске по Цилю-Нильсону – красные **экзоспоры** и синий **мицелий**. **Бактериологический метод** позволяет выделить чистую культуру (на кровяном и глицериновом агаре) и идентифицировать ее по совокупности признаков. В **серологическом методе** ставят РСК с **актинолизатом**. Тот же актинолизат используют для проведения кожной пробы в **аллергическом методе**.

Специфическая **профилактика не разработана**. **Лечение** – антибиотики длительно.

### 113.3. Характеристика возбудителя лепры

Возбудитель лепры *Mycobacterium leprae* относится к роду *Микобактерии*, семейству *Мycobacteriaceae* класса и типа с названиями *Актинобактерии*:

▪ **Морфология:**

- обычно тонкие *палочки* длиной до 1-7 мкм, но вообще *полиморфны*;
- в препарате лежат шаровидными скоплениями в цитоплазме клеток, располагаясь параллельно друг другу («пачки сигар»);
- неподвижны;
- имеют *микрокапсулу*;
- *кислотоустойчивые* (поэтому окрашиваются *по Цилю-Нильсену*).

▪ **Культуральные и биохимические свойства:**

- *внутриклеточные паразиты* тканевых макрофагов;
- *аэробы*;
- на питательных средах не растут;
- используют *глюкозу* и *глицерин* в качестве источников углерода;
- имеют фермент *ДОФА-оксидазу*, отсутствующий у других микобактерий.

▪ **Антигенная структура:**

- общие антигены для всех микобактерий;
- из-за явления антигенной мимикрии к лепре более восприимчивы люди с I(-) группой крови;

▪ **Факторы патогенности:**

Изучены недостаточно. *Экзотоксины* не образуют.

### 113.4. Лепра

**Лепра** (проказа) – первично-хроническая генерализованная инфекция с образованием в различных тканях *гранулём*. Источник инфекции – больные люди, а механизм передачи – воздушно-капельный, иногда контактный. В целом *контагиозность* у лепры небольшая.

**Инкубационный период** длится 4-6 лет, иногда достигает 15 лет, что обусловлено медленным размножением возбудителя. *M. leprae* проникает через слизистую и кожу в лимфатическую и кровеносную систему, не оставляя изменений во входных воротах.

Клинически выделяют пять форм болезни: *туберкулоидную*, *лепроматозную*, две промежуточных формы, *абортивную*. **Туберкулоидная форма** связана с высокой устойчивостью макроорганизма. Имеет доброкачественное течение, проявляется небольшим числом гипопигментированных пятен или бляшек (часто один очаг). Практически не заразна.

**Лепроматозная форма**, напротив, возникает на фоне низкой резистентности. Проявляется большим разнообразием кожных поражений (вплоть до инфильтратов в виде апельсиновой корки на лице), вовлекаются дыхательные пути и внутренние органы. Заразна.

При **абортивной форме** имеются только небольшие высыпания на коже.

**Иммунитет** к лепре может быть *естественным* (повышенная активность макрофагов) и *приобретенным* (клеточный иммунный ответ). Выраженность иммунного ответа зависит от состояния макроорганизма (отсюда и развитие разных клинических форм).

**Лечение** антибиотиками длительное (годы). **Специфическая профилактика** отсутствует.

В **бактериоскопическом методе** исследуют соскобы с очагов поражения, окрашивая их по Цилю-Нильсену. Чаще микробы обнаруживаются при *туберкулоидной* форме.

**Бактериологический метод** неприменим (отсутствует рост на питательных средах).

Для дифференциации *M. leprae* от *M. tuberculosis* используют **биологическую пробу** на белых мышах (у них возбудитель лепры заболевания не вызывает).

Для дифференциации форм болезни применяют **кожную пробу с аллергеном** (*лепромином*), отрицательную у больных *лепроматозной* формой и положительную у больных *туберкулоидной* формой и здоровых людей.

## 114. Микобактерии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Туберкулез: патогенез, иммунитет, методы диагностики, принципы профилактики и терапии. МЛУ-туберкулез. ШЛУ-туберкулез. Проба Манту, диаскин-тест. Микобактериозы

### 114.1. Характеристика микобактерий

Микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) относятся к роду *Микобактерии*, семейству *Mycobacteriaceae* класса и типа с названиями *Актинобактерии*. Из других микобактерий туберкулез у человека вызывают *M. bovis* (5%) и *M. africanum* (3%). Далее описывается *M. tuberculosis*:

- **Морфология:**
  - **грамположительные** тонкие прямые или слегка изогнутые палочки размером 10 мкм, обладающие **полиморфизмом**;
  - при окраске по *Цилю-Нильсену* обнаруживаются **кислотоустойчивые** палочки, расположенные поодиночке или небольшими скоплениями в виде V;
  - цитоплазма **зернистая** из-за содержания **кислотонеустойчивых** гранул;
  - **неподвижны**;
  - образуют **микрокапсулу**;
  - спор **не** образуют, могут переходить в **L-формы**.
- **Культуральные свойства:**
  - **облигатные аэробы**;
  - **требовательны** к питательным средам;
  - на **плотных** средах рост отмечается на 15-20-й день в виде бледно-желтого чешуйчатого налета с неровными краями (**R-форма**);
  - на **жидких** средах через 7-10 дней образуют сухую морщинистую пленку, поднимающуюся на края пробирки;
  - для культивирования, определения чувствительности к антибиотикам и выделения чистой культуры наиболее оптимальна **среда Левентейна-Йенсена**.
- **Биохимические свойства:**
  - образуют **никотиновую кислоту**, которая с раствором цианида калия и хлорамин-ом Б дает ярко-желтое окрашивание (**ниациновая проба**);
  - восстанавливают нитраты.
- **Антигенная структура** – сложная, для идентификация не используется.
- **Факторы патогенности:**
  - **токсические липиды:**
    - **корд-фактор** (гликолипид) – разрушает митохондрии клеток, участвует в адгезии, препятствует фагоцитозу;
    - **миколовая кислота** – кислотоустойчивость, антифагоцитарные свойства;
    - **фосфатиды** – образование гранулем;
    - **свободные жирные кислоты** – цитотоксическое поражение клеток гранулемы (творожистый некроз);
    - **сульфатиды** – усиливают действие корд-фактора, ингибируют слияние фагосомы с лизосомой;
  - **нуклеопротеиды** – вызывают сенсibilизацию организма (ГЗТ), в инфицированном организме дают положительную кожную пробу.

### 114.2. Туберкулез: патогенез, клиническая картина, терапия

Рост заболеваемости туберкулезом связан с неблагоприятными социально-экономическими факторами и высокой выживаемостью микобактерий в окружающей среде. Основ-

ной механизм заражения – **воздушно-капельный**, возможны контактный, алиментарный (*M. bovis*) и трансплацентарный пути.

Для туберкулеза характерна **низкая контагиозность**, связанная с **высокой естественной резистентностью** человека к возбудителю. Вследствие этого после первого попадания микобактерий в организм у 90-95% они элиминируются или сохраняются без развития болезни. Только у 3-5% инфицированных туберкулез разовьется в первый год, и еще у 3-5% – в течение жизни.

При первичном попадании микроба в организм макрофаги поглощают его и переносят в регионарные л/у, где они долго сохраняются, так как фагоцитоз носит **незавершенный характер**. При дальнейшем распространении микобактерий из этого очага либо при попадании больших доз высоковирулентного микроба в тканях (например, легочной) образуется **первичный туберкулезный комплекс**: первичный воспалительный очаг (*аффект*), воспаленные лимфатические сосуды (*лимфангит*) и лимфатические узлы (*лимфаденит*).

Из первичного туберкулезного комплекса может происходить бронхогенная, лимфогенная или гематогенная **диссеминация**. При благоприятном течении туберкулезные очаги со временем заживляются, воспаление рассасывается, некротические массы уплотняются и **обызвествляются** из-за отложения солей кальция (образование *петрификата*). В таких очагах бактерии длительно могут сохраняться в **L-формах**. При неблагоприятном течении зона некроза обширная, а в исходе образуется полость – **каверна**.

В основе воспалительной реакции при туберкулезе лежит **ГЗТ**, при которой образуются **гранулемы**. В их центре располагается очаг **казеозного некроза**, заполненный микобактериями, затем их окружают скопления **эпителиоидных** и **гигантских клеток Пирогова-Лангханса**, а на периферии лежат **лимфоциты** и **макрофаги**.

Выделяют **три клинические формы** туберкулеза: первичная туберкулезная интоксикация у детей, туберкулез органов дыхания и туберкулез других органов и систем. Чаще всего возникает **туберкулез органов дыхания** (особенно легких), который проявляется достаточно неспецифическими симптомами: субфебрильной температурой, кашлем с мокротой, кровохарканьем, одышкой.

**Лечение** химиопрепаратами проводится длительно (от полугода до нескольких лет). До начала лечения **обязательно определяется чувствительность** возбудителя к лекарствам, в зависимости от результатов назначают один или несколько препаратов **первого, второго** или **резервного ряда**.

### **114.3. Туберкулез: методы диагностики и профилактики, иммунитет. Проба Манту**

Материалом для исследования в зависимости от формы болезни служат мокрота, отделяемое свищей, моча, испражнения.

При **бактериоскопическом исследовании** препарат окрашивают **по Цилю-Нилсену** в поисках **кислотоустойчивых** палочек. Материал часто содержит мало бактерий, и для облегчения их обнаружения материал **центрифугируют** или **флотируют** (добавляют NaOH, ксилол, встряхивают и исследуют всплывающую пену). Еще более чувствительным методом является **люминесцентная микроскопия** после обработки **флюорохромами**.

При **стандартном бактериологическом исследовании** материал засевают на плотные среды Левенштейна-Йенсена и культивируют 3-4 недели, после чего типичные колонии отсеивают на картофельно-глицериновый агар или сывороточный бульон. Еще через 2-3 недели чистую культуру идентифицируют по морфологическим, культуральным, биохимическим (восстановление нитратов, уреазная активность, ниациновая проба) свойствам и обязательно определяют чувствительность к химиопрепаратам.

При **ускоренном бактериологическом исследовании (метод Прайса)** материал обрабатывают серной кислотой и в течение 3-4 сут культивируют на стеклах в **цитратной крови**, после чего окрашивают по Цилю-Нильсену и определяют наличие **корд-фактора**.

**Биологическая проба** на морских свинках является «золотым стандартом» диагностики, гибель животного наступает через 1-2 мес, однако уже на 3-4 нед. заболевание можно подтвердить пробами Манту. Применяется редко.

**Серологический метод** (РНГА, РСК) недостаточно специфичен и применяется редко.

**Молекулярно-генетические методы** включают **ПЦР**, использование **ДНК-стрипов** (полосок из нитроцеллюлозы с нанесенными на нее зондами к искомой ДНК возбудителя) и **биочипов**. Преимущества: скорость и высокая специфичность.

**Аллергические методы** включают применение **пробы Манту** и **диаскинтеста**. Это **внутрикожные** аллергические пробы, основанные на феномене **ГЗТ**. Результат их оценивается через 2-3 суток, **положительными** считаются при наличии инфильтрата **более 5 мм**, а при инфильтрате **более 21 мм** – **гиперергическими**. Два метода отличаются составом антигенов: при пробе Манту используется **туберкулин**, а при диаскинтесте – два антигена вирулентного штамма, **отсутствующие** у вакцинного штамма. Вследствие этого при применении диаскинтеста исключаются ложноположительные результаты у вакцинированных людей.

Для **специфической профилактики** применяют вакцину **БЦЖ**, содержащую аттенуированный штамм *M. bovis*, первое введение – на пятый день жизни с последующими ревакцинациями. При высоком риске заражения проводят **химиопрофилактику**. Больных изолируют и организуют строгий диспансерный учет.

**Иммунитет нестерильный** (обусловлен наличием в организме L-форм микобактерий), **клеточный** (активность Т-хелперов), антитела образуются, но роли не играют. Важную роль играет **ГЗТ**, определяющая образование **гранул** и локализацию очага.

Для **лечения** туберкулеза используют специальные химиотерапевтические противотуберкулезные препараты. Первая линия включает четыре препарата, в том числе **изониазид** и **рифампицин**. В случаях наличия у микроба устойчивости хотя бы к двум препаратам **первой линии** говорят о туберкулезе с **множественной лекарственной устойчивостью** (МЛУ-ТБ). Ежегодно число случаев МЛУ-ТБ оценивается в 500 тысяч.

При наличии у микроба устойчивости также к препаратам **второй линии**, говорят о туберкулезе с **широкой лекарственной устойчивостью** (ШЛУ-ТБ). Предполагается, что 10% случаев МЛУ-ТБ на самом деле являются ШЛУ-ТБ. Основная **причина** возникновения микробов с лекарственной устойчивостью – это неправильно назначенное или проведенное лечение (неоптимальные препараты, дозы и продолжительность лечения).

#### 114.4. Микобактериозы

**Микобактериозами** называют болезни, вызываемые условно-патогенными **сапрофитными нетуберкулезными микобактериями**. Эти инфекции являются **оппортунистическими**, поражают почти исключительно людей с выраженными иммунодефицитами (например, при ВИЧ-инфекции) и практически **не передаются** от человека к человеку.

По **скорости роста** и **выработке пигментов** возбудителей делят на **четыре группы**:

- **медленнорастущие фотохромогенные** (пигмент появляется на свету) – вызывают диссеминированные процессы с деструкцией тканей;
- **медленнорастущие скотохромогенные** (пигмент появляется в темноте) – малопатогенны, вызывают лимфадениты и хронические заболевания легких;
- **медленнорастущие нехромогенные** (пигмент отсутствует) – поражения легких, кожи и диссеминированные формы;
- **быстрорастущие** (с любым пигментом) – малопатогенны, осложняют течение травм, могут вызывать поражения легких, кожи и диссеминированные процессы.

Все нетуберкулезные микобактерии **устойчивы** к противотуберкулезным препаратам и многим антибиотикам, поэтому консервативное лечение микобактериозов часто бывает **малоэффективным** (особенно на фоне иммунодефицита). В ряде случаев применяется хирургическое лечение.

## 115. Экологическая группа анаэробных бактерий. Клостридии столбняка: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Столбняк: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика, этиотропная терапия. Столбняк новорожденных

### 115.1. Общая характеристика анаэробов

#### Облигатные анаэробы:

- живут только при полном отсутствии кислорода или незначительных его количествах;
- столь же широко распространены, как и аэробные, обитая в глубоких слоях почвы, или водоемов, сточных водах, кишечных трактах млекопитающих и птиц
- обуславливают процессы гниения (круговорот азота) и брожения (углерода);
- составляют основную массу нормальной микрофлоры кишечника человека;
- подразделяются на спорообразующие и неспорообразующие, причем к первым из клинически значимых относятся только клостридии (о неспорообразующих см. в 118.1).

### 115.2. Характеристика клостридий столбняка

Род **клостридий** (*Clostridium*) относится к классу *Clostridia* типа *Фирмикуты*. Далее описывается возбудитель столбняка – *C. tetani*:

#### ▪ Морфология:

- **грамположительные** тонкие **палочки** длиной 4-8 мкм;
- в старых культурах могут окрашиваться **грамотрицательно**;
- в препаратах располагаются поодиночке или цепочками;
- на конце образуют круглые **споры**, придающие клеткам вид **теннисных ракеток**;
- **подвижны** (перитрихи);
- капсула отсутствует.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- **строгие анаэробы**;
- растут в глубине **жидких сред** после удаления из них кислорода (кипячением), добавления редуцирующих веществ (глюкоза) и покрытия слоем масла;
- растут на **плотных средах** (кровяной и печеночный агар) после полного удаления кислорода с образованием больших (2-5 мм) прозрачных **ветвящихся** колоний;
- в высоком столбике агара вырастают колонии **R-формы** (чечевичное зерно) и **S-формы** (пушинка с плотным центром);
- **слабые** протеолитические свойства (очень медленно расщепляют белки);
- сахара **не ферментируют** (только отдельные штаммы расщепляют глюкозу).

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген**;
- жгутиковый **H-антиген** – 10 **сероваров** (однако, токсин у них идентичный);
- капсульный **K-антиген** отсутствует;

#### ▪ Факторы патогенности:

Определяющим фактором патогенности является сильнейший **столбнячный токсин** (**экзотоксин**). Смертельная доза для человека – всего 2 нг/кг. Токсин состоит из двух фракций:

#### • **тетаноспазмин** (**нейротоксин**):

- через отростки нервных клеток попадает в ЦНС путем **ретроградного транспорта**;
- подавляет высвобождение в синапсах **тормозных медиаторов** (глицина и ГАМК);
- вызывает **тоническое сокращение** поперечно-полосатой мускулатуры;
- обнаруживается в культурах на 2-е сутки, достигая пика к 5–7-му дню;

#### • **тетанолизин** (**тетаногемолизин**):

- разрушает эритроциты, проявляет кардиотоксическое действие;

- играет менее важную роль в патогенезе;
- обнаруживается в культурах через 10 ч, достигая пика уже к 20–30 часу.

▪ **Резистентность:**

- **вегетативные формы** устойчивостью не обладают;
- **споры** разных штаммов сохраняются при кипячении в течение 10-180 минут, выдерживают 10 ч обработки фенолом и 3-5 сут прямого солнечного света.

### 115.3. Столбняк: клиническая картина и лечение

**Столбняк** – острое инфекционное токсигенное заболевание человека и животных с контактным путем передачи возбудителя. Споры бактерии выделяются животными и людьми с испражнениями в почву, после чего при контакте или разносе контаминируют различные **раны** (огнестрельные, колотые, резаные, родовые и др.), причем особенно опасны глубокие раны с анаэробными карманами. Отдельный случай – **столбняк новорожденных** из-за заражения через пупочный канатик (чаще при домашних родах).

**Инкубационный период** (*бактериальная фаза*) длится 1-2 недели, в течение которых происходит адгезия и колонизация. Симптомы обычно отсутствуют.

Далее следует **токсическая фаза**, ее патогенез описан ранее. У человека, в отличие от мелких животных, столбняк всегда протекает по нисходящему типу, начинаясь с *тризма* (тонического спазма) жевательной мускулатуры, *сардонической улыбки* (губы растянуты, уголки рта опущены) и *дисфагии* (затрудненное болезненное глотание).

В разгаре заболевания все мышцы тела напряжены, малейшие раздражители вызывают болезненные тонические судороги всего тела. При тяжелом столбняке развивается **опистотонус**: в положении лежа поясничная часть тела приподнята над кроватью.

Причиной смерти чаще являются асфиксия и паралич сердца. В случае благоприятного исхода выздоровление длительное (месяцы), возможно развитие осложнений (мышечные контрактуры, параличи черепных нервов).

**Этиотропное лечение** столбняка основано на применении **противостолбнячной антитоксической сыворотки**, которая используется до получения лабораторного подтверждения. Дополнительно могут вводить **иммуноглобулин** иммунизированных людей, а также проводят **антибиотикотерапию**.

### 115.4. Столбняк: микробиологическая диагностика, иммунитет и профилактика

**Выделение возбудителя** проводится из раневого материала по схеме, описанной в 109.3. Идентифицируют микроб по совокупности признаков.

**Выявление токсина** проводится при помощи **биологической пробы**: исследуемый материал делят на две части, одну из которых смешивают с **противостолбнячной сывороткой**. Далее двум белым мышам прививают нативный экстракт, а еще двум – экстракт, смешанный с сывороткой. При положительной пробе у мышей первой группы (и только у них) развиваются симптомы столбняка.

**Постинфекционный иммунитет** непродолжительный и разной степени напряженности в зависимости от концентрации в крови антитоксина. В целом принято считать, что переболевшие не защищены от повторного заражения.

**Специфическая профилактика** включает:

- **плановую иммунизацию** столбнячным *анатоксином* (чаще в составе вакцин АКДС или АДС) с ревакцинацией каждые 5-10 лет;
- **экстренную иммунизацию** при травмах и ранениях только антитоксической сывороткой (**активная иммунизация** - вакцинированным) или в комбинации с анатоксином (**активно-пассивная иммунизация** - невакцинированным).

**Неспецифическая профилактика** направлена на предупреждение травматизма в быту и на производстве, раннюю и тщательную хирургическую обработку ран.

## 116. Клостридии анаэробной газовой инфекции: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Анаэробная газовая инфекция: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика, этиотропная терапия

### 116.1. Характеристика клостридий анаэробной газовой инфекции

Возбудителями анаэробной газовой инфекции могут быть несколько видов клостридий, которые делят на три группы: наиболее патогенные (*C. perfringens*, *C. novyi* и *C. septicum*), менее патогенные (*C. histolyticum*, *C. bifermentans*, *C. sporogenes* и *C. fallax*) и маловирулентные клостридии газовой инфекции.

Все они отличаются морфологией, культуральными и биохимическими свойствами. Далее описывается вид *C. perfringens*, ответственный более чем за 90% случаев болезни.

#### ▪ Антигенная структура:

- по антигенным свойствам продуцируемого **экзотоксина** выделяют 6 сероваров: А, В, С, D, Е и F;
- наиболее часто заболевания человека вызывают возбудители типа А.

#### ▪ Морфология:

- **грамположительные** толстые **палочки** длиной 3-9 мкм;
- в старых культурах могут окрашиваться **грамотрицательно**;
- в центре образуют овальные **споры**;
- неподвижны;
- *in vivo* образуют **капсулу** (единственные среди патогенных клостридий).

#### ▪ Культуральные свойства:

- **строгие анаэробы** (толерантны к кратковременному воздействию O<sub>2</sub>);
- хорошо растут на плотных средах: сахарных, кровяном и желточном агаре;
- образуют круглые гладкие *S-колонии* и неровные, шероховатые *R-колонии*;
- на кровяном агаре образуют зоны **гемолиза**;
- на жидких сахарных средах растут очень быстро (часы), образуя помутнение.

#### ▪ Биохимические свойства:

- ферментируют все распространенные сахара (глюкозу, галактозу, мальтозу, лактозу, сахарозу) за исключением **маннита**;
- обладают **слабыми** протеолитическими свойствами, разжижают желатин;
- интенсивно створаживают **молоко** с образованием рыхлого сгустка.

#### ▪ Факторы патогенности:

Главные токсины		
<b>α</b>	альфа	лецитиназа С – расщепление клеточных мембран, некроз
<b>β</b>	бета	некроз
<b>ε/ι</b>	эпсилон/йота	некроз и увеличение сосудистой проницаемости
-	энтеротоксин	увеличение проницаемости сосудов кишечника
Минорные токсины		
<b>δ</b>	дельта	гемолиз
<b>θ</b>	тета	гемолиз и цитолиз
<b>κ</b>	каппа	коллагеназа и желатиназа – разрушение волокон соединительной ткани
<b>λ</b>	лямбда	протеиназа
<b>μ</b>	мю	гиалуронидаза – увеличение проницаемости тканей
<b>ν</b>	ню	ДНКаза – гемолиз и некроз
-	нейраминидаза	повреждение клеточных рецепторов – капиллярный тромбоз

В общем можно сказать, что **главные токсины** (и особенно *α-токсин*) вызывают некроз здоровой ткани, тяжелую интоксикацию и увеличение сосудистой проницаемости. **Минорные токсины** играют меньшую роль, приводя к гемолизу, увеличению проницаемости тканей и их повреждению.

### 116.2. Анаэробная газовая инфекция: патогенез, лечение, профилактика, иммунитет

**Анаэробная газовая инфекция** (газовая гангрена) развивается после попадания в глубокие раны обитающих в почве клостридий, а вместе с ними и других аэробов и анаэробов. Прораствание спор клостридий во многом происходит за счет тканевой гипоксии, которая развивается под действием других микроорганизмов.

В тканях быстро развивается **отек, закупорка сосудов** микроциркуляторного русла, а затем и **некроз**, связанный с ишемией и ферментативным повреждением. В некротизированных тканях образуются **газы** с гнилостным запахом. Гангрена сопровождается сильнейшей **общей интоксикацией**, гемолизом и повреждением паренхиматозных органов.

Консервативное **лечение** – введение антитоксических сывороток и антибиотикотерапия – эффективно только для остановки распространения инфекции. Поврежденные ткани (иногда целые конечности) должны быть иссечены хирургически.

Главный метод **профилактики** – своевременная и правильная хирургическая обработка ран. Антитоксические сыворотки созданы, но значимой эффективностью не обладают.

**Иммунитет** непродолжительный и ненапряженный.

*C. perfringens* типов А, С и D также могут вызывать у человека **некротические энтериты** и **пищевые токсикоинфекции**.

### 116.3. Анаэробная газовая инфекция: микробиологическая диагностика

В связи с быстрым и достаточно характерным течением заболевания, диагноз устанавливается по клиническим признакам, а микробиологические методы используют для его подтверждения и, если необходимо, коррекции серотерапии.

Материалом служат кусочки пораженных тканей и отечная жидкость. Сперва выполняется **бактериоскопическое исследование**. Подозрительным считается наличие в мазке большого числа длинных грам+ палочек.

При **бактериологическом исследовании** используют жидкую элективную среду накопления **Китта-Тароци** с кусочками печени. Затем культуру пересеивают на плотные среды, например **Вильсона-Блэра** (железосульфитный агар), где спустя пять часов наблюдают почернение столбика и разрывы из-за образования газа.

Зачастую и на первом, и на втором этапах материал делят на две части, одну из которых после посева прогревают, чтобы выделить **споры** клостридий.

Идентифицируют культуру по совокупности признаков: форма колоний, ферментация сахаров, створаживание молока, лецитиназная активность, результаты **реакции преципитации** токсина с диагностическими **антитоксическими сыворотками**.

Для идентификации токсина более предпочтительным является проведение **реакции нейтрализации** на зараженных белых мышах: разным особям вводятся разные антитоксические сыворотки, потому что по выжившим можно установить видовую принадлежность.

## 117. Клостридии ботулизма: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Ботулизм: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика, этиотропная терапия. Клостридиальные гастроэнтериты и колиты

### 117.1. Характеристика клостридий ботулизма

#### ▪ Антигенная структура:

- по антигенным свойствам продуцируемого *экзотоксина* выделяют 8 сероваров: А, В, С1, С2, D, E, F и G;
- патогенными для человека считают серовары А, В, E и F;
- все серовары А и некоторые серовары В и F относятся к *протеолитическим*;
- все серовары E и остальные серовары В и F относятся к *непротеолитическим*.

#### ▪ Морфология:

- *грамположительные палочки* длиной 4-8 мкм;
- в препаратах располагаются поодиночке или цепочками;
- на конце образуют круглые *споры*, придающие клеткам вид *теннисных ракеток*;
- *подвижны* (перитрихи);
- капсулу *не* образуют.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- *строгие анаэробы*;
- растут в *жидких средах* (*Китта-Тароцци*) после удаления из них O<sub>2</sub>;
- растут на *плотных средах*: маленькие, неправильной формы колонии с гемолизом на *красном агаре* и круглые прозрачные колонии с разжижением на *желатине*.
- *протеолитические* штаммы гидролизуют белки, расщепляют сахара, образуют H<sub>2</sub>S;
- *непротеолитические* штаммы расщепляют сахара, но *не* белок; H<sub>2</sub>S *не* образуют.

#### ▪ Факторы патогенности:

Определяющим фактором патогенности является сильнейший *экзотоксин*. Смертельная доза для человека – 1 нг/кг. Возбудитель в организме практически не размножается.

- у патогенных для человека сероваров токсин кодируется бактериальной хромосомой;
- продуцируется в виде *протоксина* в комплексе с белками, защищающими его от воздействия желудочного сока;
- сорбируется на слизистой кишечника, проникает в кровь и поражает нейроны;
- протеолиз *протоксина* с превращением в *токсин* у протеолитических штаммов происходит с помощью «своих» протеаз, а у *непротеолитических* – протеазами кишечника;
- в результате протеолиза образуется *H-цепь* (ответственна за прикрепление нейротоксина к рецепторам нейрона) и *L-цепь* (блокирует слияние синаптических пузырьков с мембраной нейрона);
- *термолабилен* (полностью инактивируется при кипячении в течение 20 мин).

### 117.2. Ботулизм

Наиболее распространенной формой является *пищевой ботулизм*, гораздо реже встречается раневая и ботулизм новорожденных. Чаще всего случаи ботулизма связаны с употреблением *консервированной пищи*, приготовленной с нарушением технологии.

Скорость развития симптомов и их тяжесть зависит от количества поступившего токсина и сопротивляемости организма. В течение, как правило, 24 ч развиваются *желудочно-кишечные расстройства* (хотя могут и отсутствовать), а также головная боль и *нервно-паралитические нарушения*, преимущественно *бульбарные*: нарушение аккомодации, косоглазие, двоение в глазах, парез мышц языка, затруднения глотания.

Далее следует снижение силы всех мышц тела вплоть до парезов. Причиной смерти чаще является **острая дыхательная недостаточность**. Выздоровление длительное, но почти всегда без остаточных явлений.

**Лечение** – раннее применение **антитоксических сывороток** всех типов, а после определения типа токсина – гомологичной. Дополнительно применяют **антибиотики**.

Постинфекционный **иммунитет отсутствует**, несмотря на наличие гуморального ответа. **Профилактика** только неспецифическая: строгое соблюдение санитарных правил обработки продуктов питания.

Например, консервы должны подвергаться **термостатному контролю**: их выдерживают при 37 °С в течение определенного времени, при этом содержащиеся в них клостридии вызывают вздутие банок. Для соления рыбы нужно использовать крепкие солевые растворы с 10-12% NaCl. Из домашних консерв наиболее опасными считают грибные, поскольку грибы трудно полностью отмыть от частичек грунта.

Материалом для **бактериологического исследования** служат испражнения, промывные воды желудка, рвотные массы, а также остатки пищевых продуктов. Проводится оно по схеме, описанной в 109.3. Идентифицируют микроб по совокупности морфологических, биохимических и культуральных признаков.

В перечисленном материале (кроме испражнений) и крови также проводят поиск ботулинического токсина несколькими методами: **реакция нейтрализации** на мышах (см. 116.3), **реакция обратной непрямой гемагглютинации** (с антительным диагностикумом), **иммуноферментный анализ** (ИФА).

### **117.3. Клостридиальные гастроэнтериты и колиты**

Некоторые виды клостридий могут вызывать у человека пищевые токсикоинфекции, гастроэнтериты и колиты. Наиболее часто возбудителями становятся *C. perfringens* некоторых типов (см. 116.2) и *C. difficile*.

Последняя является нормальным представителем микрофлоры кишечника, однако при глубоком дисбалансе микрофлоры кишечника (например, при нерациональной терапии антибиотиками) вызывает **псевдомембранозный колит**. Это связано с их широкой резистентностью к антибиотикам.

*C. difficile* продуцирует два экзотоксина:

- **токсин А** (энтеротоксин) – диареогенное действие;
- **токсин В** (цитотоксин) – ингибирует синтез белка в клетке, вызывая ее гибель.

**Клиническая картина**: жидкий стул, лихорадка и боли в области живота.

Основной метод диагностики – **бактериологический** (материал – испражнения). Токсин определяют методом ИФА. Для **лечения** используют антибиотик **ванкомицин**. Специфическая **профилактика отсутствует**.

## 118. Неспорообразующие анаэробы: классификация, характеристика, роль в патологии. Принципы микробиологической диагностики неклостридиальных анаэробных инфекций

### 118.1. Характеристика неспорообразующих анаэробов

К неспорообразующим анаэробным **грамположительным** относятся:

- **палочки**: *эу-*, *лакто-* и *бифидобактерии*;
- **кокки**: *пептококки* и *пептострептококки*;
- **ветвящиеся**: *актиномицеты*.

К неспорообразующим анаэробным **грамотрицательным** относятся:

- **палочки**: *бактероиды*, *превотеллы*, *фузобактерии*, *лептотрихии*;
- **кокки**: *вейлонеллы*.

Неспорообразующие анаэробы, в отличие от спорообразующих, неспособны выживать сколько-нибудь длительное время в кислородной среде (более 0,1% O<sub>2</sub>). Большинство видов погибает мгновенно, хотя некоторые бактерии, синтезирующие ферменты **антиоксидантных систем**, способны выдерживать в аэробных условиях до 2 часов.

Основной **средой обитания** анаэробов являются слизистые ротовой полости, ЖКТ, мочеполовых путей человека и животных. **Отличительные признаки** родов, имеющих наибольшее медицинское значения, кратко приведены в следующей таблице:

	Морфологические и культуральные	Биохимические		Факторы патогенности *
		углеводы	пептоны	
— <i>Bifidobacterium</i>	мелкие, на концах <u>утолщены</u> , иногда ветвятся;	+	—	- <b>поверхностные белки</b> ; - <b>капсула</b> (у бактероидов); - <b>ферменты инвазии</b> (гиалуронидаза, липазы, ДНКаза, протеаза); - <b>ферменты агрессии</b> (гемолизины, энтеротоксин, эндотоксин); - <b>летучие жирные кислоты</b> – ингибируют макрофагов, межклеточные взаимодействия ( <b>облигатный признак анаэробов</b> )
● <i>Peptococcus</i>	Д до 1,2 мкм; в мазках поодиночке или группами;	—	+	
● <i>Peptostreptococcus</i>	на <i>кровяном агаре</i> <u>черные</u> колонии	-/+	+	
— <i>Fusobacterium</i>	очень длинные, <u>веретенообразная</u> форма, концы <u>заостренные</u>	-/+	+	
— <i>Bacteroides</i>	длинные, <u>плеоморфные</u> , концы <u>закругленные</u>	+	—	
— <i>Prevotella</i>	колонии окрашиваются в <u>коричневый</u>	+/-	—	
● <i>Veilonella</i>	Д до 0,5 мкм; метаболизируют <u>лактат</u>	—	—	

\* могут быть характерны для микроорганизмов не всех родов

При определенных условиях эти бактерии могут стать причиной **гнойно-воспалительных** заболеваний различной локализации: абсцессов, аппендицита, холецистита, целлюлита, менингита, диабетической инфекции конечностей, перитонита, эндокардита и многих других. Очень часто они протекают в ассоциации с другими микроорганизмами – *факультативными аэробами* и *спорогенными анаэробами* (**микст-инфекция**).

Анаэробные инфекции **характеризуются** следующим:

- воспалительный очаг возле места повреждения слизистой;
- **обширные** некротические изменения тканей с присутствием газа;
- деструктивные изменения гораздо **более выражены**, чем клинические симптомы;
- экссудат окрашивается в черный цвет;
- гнойное отделяемое имеет зловонный запах (из-за летучих жирных кислот);
- затяжное, вялое течение у лиц с **иммунодефицитами**.

### 118.2. Принципы микробиологической диагностики анаэробных инфекций

См. вопрос №17 в части первой «Общая микробиология»

## 119. Особо опасные инфекции: характеристика, классификация. Принципы забора и транспортировки материала, проведения исследований при работе с возбудителями I-II групп патогенности. Ускоренные методы диагностики ООИ. Биотерроризм

### 119.1. Характеристика и классификация ООИ. Группы патогенности

**Особо опасные инфекции (ООИ)** – это острые высококонтрагиозные заболевания человека, для которых характерны быстрое распространение, тяжелое течение и высокая летальность.

Сам термин используется только в странах СНГ, в мировой же практике под ООИ понимают такие инфекционные заболевания, которые могут являть собой чрезвычайную ситуацию в системе здравоохранения в международном масштабе. Информация о всех подобных случаях направляется в ВОЗ.

Согласно классификации ВОЗ (*Международные медико-санитарные правила*, 2015), список таких заболеваний разделен на две части:

	бактериальные	вирусные
<b>Список А:</b> необычные болезни, которые могут оказать серьезное влияние на здоровье населения в мировых масштабах		оспа; полиомиелит (дикий вариант); грипп (новый подтип); тяжелый острый респираторный синдром (нар. «атипичная пневмония»);
<b>Список Б:</b> болезни, обнаружившие способность влиять на здоровье населения в мировых масштабах + ООИ регионального и национального уровня	холера чума	геморрагические лихорадки лихорадка Западного Нила
	менингококк сибирская язва туляремия	бешенство вирусные лихорадки (денге, Рифт-Валли и др.)

Традиционно, в странах СНГ к **бактериальным ООИ** относят холеру, чуму, туляремию, бруцеллез, сибирскую язву, сап и мелиоидоз.

В РБ также имеется перечень заболеваний, на которые распространяются мероприятия по *санитарной охране* (прежде всего пограничные мероприятия и контроль за природными очагами). Он включает все упомянутые инфекции, а также малярию, сыпной тиф, ботулизм и некоторые другие инфекции.

С понятием ООИ тесно связано разделение микроорганизмов и биологических ядов на четыре **группы патогенности** (перечислены заболевания):

бактериальные	другие
<b>I группа патогенности</b>	
чума	вирусные геморрагические лихорадки; натуральная оспа
<b>II группа патогенности</b>	
холера, бруцеллез, сибирская язва, туляремия, сап, мелиоидоз, сыпной тиф, орнитоз и др.	клещевой энцефалит, гепатит С, прионные болезни, бластомикоз, ботулотоксины и др.
<b>III группа патогенности</b>	
инфекции, выделяемые в самостоятельные нозологические группы	
<b>IV группа патогенности</b>	
оппортунистические инфекции (условно-патогенные м/о)	

Как видно, все ООИ вызываются микроорганизмами, относящимися к I и II группам патогенности. В то же время далеко не все представители I и II групп этой классификации являются возбудителями ООИ.

## 119.2. Принципы работы с возбудителями I-II групп патогенности. Ускоренные методы диагностики ООИ

При работе с возбудителями I-II групп патогенности исследования проводятся в специально оборудованных **режимных микробиологических лабораториях** специально обученным и вакцинированным персоналом (если существуют вакцины).

Лаборатория делится на **«чистую» зону** (гардероб, комнаты для работы с документами, подсобные помещения) и **«заразную» зону**, причем все манипуляции (включая стерилизационные) выполняются только внутри последней, никакие бытовые вещи (журналы, записи, бытовые приборы) не могут быть перенесены из «заразной» зоны в «чистую». Между зонами организуется **санитарный пропускник**, при прохождении которого работники принимают душ и полностью меняют одежду.

Основные работы проходят в герметичных **боксах** со встроенными перчатками либо в герметичном **противочумном «скафандре»** с автономной системой подачи воздуха. В боксе, с целью нераспространения возбудителя при его повреждении, создается отрицательное давление. Все работы проводятся в **паре**. Транспортировка материала осуществляется в герметичных контейнерах из прочного антикоррозийного материала с дном, выстланным адсорбентом.

Все работники ежедневно проходят **термометрию**. Перед уходом работника в отпуск или отъездом в командировку обязательным условием является непосещение «заразной» зоны в течение максимального инкубационного периода для инфекции, с которой он работал, и медицинские осмотры в течение всего периода наблюдения за ним (**обсервации**). В случае если сотрудник опаздывает или не является на работу без предупреждения, по месту его жительства высылаются специализированная бригада.

Для **ранней диагностики** ООИ используют методы ускоренного обнаружения и идентификации возбудителя. Они, как правило, основываются на выявлении **антигенов** микроорганизмов (из-за высокой чувствительности и специфичности используют реакции с мечеными антителами – **РИФ, ИФА** и т.д.), либо **ДНК/РНК** возбудителя (используют **ПЦР**, ДНК-гибридизацию, секвенирование, биочипы).

## 119.3. Биотерроризм

**Биотерроризм** – это разновидность терроризма, при котором для поражения населения используется **биологическое оружие** массового поражения.

К **биологическому оружию** относят:

- бактерии, вирусы, грибы и др. биологические агенты;
- вещества, произведенные живыми организмами (в т.ч. при помощи методов генной инженерии), и их производные;
- средства доставки всего вышеперечисленного.

К наиболее вероятным для использования инфекционным агентам относят вирус натуральной **оспы** и возбудителей **сибирской язвы** и **чумы**.

Биологическое оружие **характеризуется** следующим:

- высокая **эффективность** в малых количествах;
- способность к эпидемическому **распространению**;
- наличие **инкубационного периода**;
- относительная **дешевизна**;
- **не загрязняет** окружающую среду;
- сильное **психологическое воздействие**.

Применение бактериологического оружия **запрещено** несколькими документами ООН, в том числе международной конвенцией по биологическому оружию 1972 г.

## 120. Вибрионы: классификация, характеристика, антигенная структура, НАГи, факторы патогенности. Холера: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 120.1. Характеристика холерного вибриона

Род **вибрионов** (*Vibrio*) относится к семейству *Vibrionaceae* класса *Гамма-протеобактерии*. К нему относят более 40 видов, большинство из которых являются естественными обитателями морей. У человека вызывают гастроэнтериты, раневые инфекции, сепсис, а также холеру. Возбудитель холеры – *V. cholerae* – описывается далее:

- **Морфология:**
  - **грамотрицательные палочки**, слегка изогнутые или прямые, размером 2-4 мкм;
  - в мазках располагаются параллельно, напоминают «*стаи рыб*»;
  - спор не образуют;
  - очень подвижны (монотрихи);
  - капсулу не образуют.
- **Культуральные свойства:**
  - **факультативные аэробы** с предпочтением аэробных сред;
  - хорошо растут на простых питательных средах с щелочной реакцией;
  - для оптимального роста требуют наличия в среде 0,5% NaCl (*галофиты*);
  - элективная среда – **TCBS-агар**, среда накопления – **пептонная вода** с 1% NaCl;
  - на **твердых средах** образуют небольшие прозрачные *S-колонии* и неровные мутные *R-колонии*;
  - в **жидких средах** образуют голубоватую пленку на поверхности.
- **Биохимические свойства:**
  - ферментируют **углеводы** с образованием кислоты;
  - не образуют H<sub>2</sub>S, но образуют **индол**;
  - имеют **оксидазу**, восстанавливают **нитраты**;
  - обладают протеолитическими свойствами, разжижают **желатин** воронкой;
  - по способности разлагать сахарозу, маннозу и арабинозу все вибрионы делят на 6 **групп Хейберга**, причем *V. cholerae* относится к первой (САХ+ МАН+ АРАБ–);
  - по чувствительности к бактериофагам выделяют **классический** биовар (лизирется фагами группы IV) и биовар **Эль-Тор** (лизирется фагами группы V, лизирует эритроциты барана и резистентен к **полимиксину**).
- **Антигенная структура:**
  - соматический **O-антиген** – более 200 *серогрупп*, две из них – возбудители холеры:
    - O<sub>1</sub> – имеет три компонента (A, B, C), которые комбинируются в 3 *серовара*;
    - O<sub>139</sub> – не чувствительны к фагам группы V, хотя относятся к биовару Эль-Тор;
    - НАГ (неагглютинирующие вибрионы) – ни O<sub>1</sub>, ни O<sub>139</sub>;
  - жгутиковый **H-антиген** – общий для рода;
  - капсульный **K-антиген** отсутствует;
- **Факторы патогенности:**
  - **пили IV типа** (адгезия) и **жгутики** (колонизация);
  - **ферменты инвазии** (фибринолизин, гиалуронидаза);
  - **эндотоксин** (липополисахарид КС);
  - **экзотоксин (холероген)** – цитотоксический эффект, активация аденилатциклазы (повышение уровня цАМФ и нарушение водно-солевого обмена):
    - **субъединица A** состоит из цепи A1 (собственно токсин) и A2 (связывает A и B);
    - **субъединица B** облегчает проникновение в эпителий субъединицы A.

## 120.2. Холера: патогенез, клиническая картина, иммунитет и профилактика

**Холера** – антропосапронозная инфекция с фекально-оральным путем передачи. Источниками являются больные люди и бактерионосители, животные холерой не болеют и не переносят ее. Возбудитель может некоторое время циркулировать в воде, но при удалении бактерионосителей спонтанно исчезает спустя несколько суток.

Холерные вибрионы длительно сохраняются при низкой температуре и в щелочной воде, но чувствительны к высокой температуре, УФ-лучам и кислотам.

**Инкубационный период** длится 2-6 дней, в течение которых бактерии проникают через слизь к поверхности энтероцитов, адгезируются и размножаются.

Далее стремительно развивается **холерный энтерит** с лихорадкой, рвотой, болями в животе, *тенезмами* (болезненными позывами на дефекацию) и профузным поносом (до 10 л/сут). Стул имеет вид рисового отвара. Развивается обезвоживание.

В отсутствие адекватного лечения наступает стадия **холерного алгида** с резким обезвоживанием («*гипократово лицо*» - запавшие глаза, заостренные черты лица), сердечной недостаточностью, артериальной гипотензией, снижением температуры тела. При отсутствии лечения болезнь в этой стадии заканчивается летально в более чем 50% случаев.

**Неагглютинирующие вибрионы** (НАГ-вибрионы) вызывают холероподобное заболевание разной степени тяжести (также вплоть до летального исхода).

**Иммунитет** ненапряженный и непродолжительный, преимущественно гуморальный.

Для **специфической профилактики** используют убитую или химическую вакцины, однако они обеспечивают иммунитет только на 6 месяцев с эффективностью до 70%, поэтому используются только по эпидемическим показаниям.

**Лечение**, помимо антибиотикотерапии, обязательно должно обеспечивать восполнение потерь жидкости и электролитов.

## 120.3. Холера: микробиологическая диагностика

Выраженную подвижность холерного вибриона определяют в **бактериоскопическом** методе при исследовании препарата *висячей* или *раздавленной капли*.

Основным методом диагностики является **бактериологический**. Исследования проводят в режимных лабораториях. Материалом служат испражнения, рвотные массы, секционный материал, сточные воды. Тару для материала не обеззараживают химическими агентами, а материал доставляют в лабораторию немедленно.

Первый посев производят на жидкие **среды накопления** (пептонная вода) и **элективные среды** (TCBS-агар), после чего производят высев на вторую среду накопления и щелочной агар. Чистые культуры идентифицируют по морфологическим, биохимическим признакам, с помощью О-антисывороток и диагностических бактериофагов.

Для дифференциации *V. cholerae* от других вибрионов используют **холера-рот-тест**: к культуре в пептонной воде добавляют каплю концентрированной  $H_2SO_4$ . Реакция положительная, если среда окрашивается в красный цвет (за счет индола и нитритов).

**Серологический метод** (определение антител в крови при помощи РА) носит вспомогательный характер. Из **молекулярно-диагностических методов** используют ПЦР.

## 121. Иерсинии чумы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Чума: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 121.1. Характеристика иерсиний чумы

Иерсинии чумы (*Yersinia pestis*) принадлежат к роду *Yersinia* семейства *Enterobacteriaceae* класса *Гамма-протеобактерии*, к которому также относятся возбудители кишечного иерсиниоза (*Y. enterocolitica*) и псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*).

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные палочки** овоидной формы размером около 1,5 мкм;
- окрашиваются **биполярно**;
- спор **не** образуют;
- имеют **капсулу**;
- **неподвижны**.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **факультативные анаэробы**;
- растут на простых питательных средах;
- на **плотных средах** через 12 ч образуют колонии в виде «битого стекла», через 24 ч – в виде «кружевных платочков» и через 48 ч – взрослые колонии с буровато-очерченным центром;
- в **жидких средах** растут в виде **нежной пленки**, от которой спускаются нити, напоминающие сосульки («сталактиты»), и образуют хлопьевидный осадок на дне, сама среда остается прозрачной;
- широкий температурный диапазон: растут при 2–40 °С, оптимальная температура роста 28°C;
- **S-колонии** образуют бактерии с пониженной вирулентностью.

#### ▪ Биохимические свойства:

- **не** ферментирует **сахарозу**;
- **не** разжижает **желатин**;
- по образованию отношению к утилизации глицерина подразделяется на **хемовары**;

Ферментация лактозы	Ферментация глюкозы с выделением кислоты	Продукция H <sub>2</sub> S	Продукция индола
–	+	–	–
	(газ не выделяется)		

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **термостабильный O-антиген**;
- капсульный **термолабильный K-антиген**;
- жгутиковый H-антиген **отсутствует**;
- **антигены**, общие с антигенами эритроцитов **0-группы крови** человека.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **поверхностный гликопротеин** (капсульный АГ, F1-АГ) – угнетает фагоцитоз;
- **протеаза** – активирует лизис фибриновых сгустков, инактивирует C3b и C5a;
- **V/W(Vi) АГ** (V – белковая фракция, W – липополисахаридная) – антифагоцитарные свойства, способствует внутриклеточному размножению бактерий;
- **«мышинный» токсин** (F2-АГ) – антагонист адренергических рецепторов, ингибирует дыхательную активность митохондрий;
- **бактериоцины** (пестицины) – иммуногенные свойства.

## 121.2. Чума: патогенез, клиническая картина, иммунитет и профилактика

**Чума** – острая природно-очаговая инфекция, характеризующаяся тяжелой интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, легких, сепсисом и высокой летальностью. Восприимчивость людей к чуме очень высокая.

Основным **источником** чумы в природе являются грызуны. Специфическими переносчиками служат блохи вида *Xenopsylla cheopis*. **Пути заражения** человека являются трансмиссивный (укус блохи), контактный, алиментарный, аэрогенный.

Механизм развития заболевания включает 3 стадии:

- 1) **лимфогенный перенос** от места проникновения до лимфатических барьеров;
- 2) распространение бактерий из лимфатических узлов в кровоток (**бактериемия**).
- 3) распространение микроба до забарьерных клеточных систем (**генерализованная септицемия**).

Проникшие бактерии поглощаются фагоцитами, при этом фагоцитарные реакции носят незавершенный характер и способствуют дальнейшему распространению возбудителя.

Различают следующие **формы чумы**:

- **бубонная форма** – образование **бубонов** – увеличенных, воспаленных и очень болезненных лимфатических узлов;
- **легочная форма** – протекает наиболее тяжело, развивается пневмония, сопровождающаяся серозно-геморрагическим экссудатом, «кровоавым» кашлем и легочной недостаточностью;
- **кишечная форма** – профузная диарея с кровью и слизью;
- **септическая форма** – кровоизлияния в кожу и слизистые, сепсис;
- **кожная форма** – гнойные пузырьки на месте укуса блохи.

**Иммунитет** ненапряженный и непродолжительный. Протективная активность обеспечивается главным образом клеточным иммунным ответом. **Специфическая профилактика** осуществляется живой вакциной. Поствакцинальный иммунитет непродолжительный, около 6 мес.

## 121.3. Чума: микробиологическая диагностика

Исследования проводят в режимных лабораториях. Материал – пунктат из бубона, мокрота, кровь и др. в зависимости от клинической формы.

При **бактериологическом исследовании** материал засевают на твердые питательные среды и, при необходимости, на жидкую среду накопления. Далее следует идентификация возбудителя по биохимическим признакам, при помощи РА, РНГА, РП. Для проведения ускоренной диагностики используют **чумной бактериофаг**. При сильной контаминации материала посторонней микрофлорой применяют **биологическую пробу** на морских свинках.

При **бактериоскопическом методе** мазки окрашивают **по Леффлеру** и **по Граму** и ищут биполярно окрашенные Грам– палочки. При обработке противочумной люминесцирующей сывороткой наблюдают положительную РИФ.

В **серологическом методе** используют РНГА и ИФА.

В **аллергическом методе** применяют **пестин** (белковый аллерген) для кожной пробы. У вакцинированных и переболевших проба также может быть положительной.

## 122. Франциселлы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Туляремия: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 122.1. Характеристика франциселл

Род **франциселл** (*Francisella*) относится к семейству *Francisellaceae* класса *Гамма-протеобактерии*. К нему относят 10 видов, большинство из которых патогенны и могут вызывать системные инфекции и сепсис. Далее описывается типовой вид, возбудитель туляремии – *F. tularensis*:

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные палочки** очень небольших размеров (чаще до 1 мкм);
- очень **полиморфны**, могут принимать вид кокков, овоидов, неправильную форму;
- слабо воспринимают красители (потому окрашиваются бледно);
- спор не образуют, размножаются **почкованием**;
- неподвижны;
- *in vivo* образуют **капсулу**.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **строгие аэробы**;
- на простых питательных средах не растут;
- растут на **сложных средах** с экстрактами тканей, кровью и антибиотиками;
- образуют **очень мелкие S-колонии** молочно-белого цвета с голубым оттенком;
- в **жидких средах** растут плохо, преимущественно у поверхности
- хорошо размножаются в **желточном мешке** куриного эмбриона;
- в ходе культивирования S-форма переходит в SR-, а затем и в R-форму с потерей капсулы, вирулентности и иммуногенности.

#### ▪ Биохимические свойства:

- ферментируют **углеводы** с образованием кислоты;
- образуют H<sub>2</sub>S, но не образуют индол;
- три **географических подвида** различаются ферментацией глицерина:

<i>неарктический</i>	<i>голарктический</i>	<i>среднеазиатский</i>
<b>высоко</b> патогенный	<b>умеренно</b> патогенный	<b>умеренно</b> патогенный
глицерин +	глицерин –	глицерин +

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген**;
- капсульный **Vi-антиген** – только у вирулентных S-штаммов;
- жгутиковый **H-антиген** отсутствует;

#### ▪ Факторы патогенности:

- **капсула** (угнетает фагоцитоз);
- **нейраминидаза** (адгезия);
- **эндотоксин** (липополисахарид КС);
- возможность **внутриклеточного паразитизма** в фагоцитах (подавление слияния фагосомы с лизосомой).

### 122.2. Туляремия: патогенез, клиническая картина, иммунитет и профилактика

Туляремия – природно-очаговое заболевание, основной источник инфекции – мелкие грызуны, могут заражаться овцы, свиньи, КРС. Человек может заразиться многими путями: контактным, трансмиссивным (укус кровососущих), алиментарным, аспирационным.

На месте внедрения микроба часто образуются **язвочки**. Бактерии попадают в регионарный лимфатический узел и там, подавляя фагоцитоз, размножаются. Это приводит к образованию первичного туляремийного бубона и развитию **лимфаденита**.

Далее возбудитель попадает кровь и разносится во многие органы, где образуются вторичные туляремийные бубоны, обуславливающие вторичные поражения (пневмония, менингит и др.). В зависимости от основного направления развития инфекции различают бубонную, глазобубонную, легочную, желудочно-кишечную и генерализованную **клинические формы**. Начало заболевания резкое, с лихорадкой, интоксикацией и сильной головной болью. Дальнейшая клиническая картина зависит от формы болезни.

В неосложненных случаях наступает **обратный метаморфоз** пораженных л/у и выздоровление (длительное, около месяца). Развивается **аллергизация** организма. Летальность составляет 1-2%.

**Иммунитет** стойкий, очень длительный (часто пожизненный), преимущественно **клеточный**. Фагоциты иммунных людей способны к **завершенному фагоцитозу** микроба.

Для **специфической профилактики** (по эпидемическим показаниям) используют живую ослабленную накожную вакцину, обеспечивающую иммунитет на 5-7 лет. В разработку этой вакцины большой вклад внес Б. Я. Эльберт, заведующий кафедрой микробиологии БГМУ в 1949-1962 гг.

**Лечение** антибиотиками длительное из-за факультативного внутриклеточного паразитирования.

### **122.3. Туляремия: микробиологическая диагностика**

Исследования проводят в режимных лабораториях. Материал – кровь, пунктат из бубона, соскоб из язвы и др. в зависимости от клинической формы.

**Бактериологический метод** малоэффективен. Чистую культуру считают подозрительной на возбудителя туляремии по морфологическим и тинкториальным признакам, отсутствию роста на простых средах. Далее следует идентификация **реакцией агглютинации** со специфической сывороткой и на экспериментальных животных (**биологический метод**).

В **бактериоскопическом методе** готовят *мазки-отпечатки* и окрашивают по Романовскому-Гимзе в поисках мелких палочко- или кокковидных бактерий с нежной капсулой.

В **серологическом методе** используют РА, РНГА и РИФ.

В **аллергическом методе** применяют **тулярины** (взвеси убитых бактерий) для накожной и внутрикожной пробы. При инфильтрате более 5 мм проба считается положительной. У вакцинированных и переболевших проба также может быть положительной.

## 123. Бруцеллы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Бруцеллез: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 123.1. Характеристика бруцелл

Род **бруцелл** (*Brucella*) относится к семейству *Brucellaceae* класса *Альфа-протеобактерии*. К нему относят 12 весьма схожих между собой видов, из которых 4 вида вызывают **бруцеллез** у человека, остальные вызывают заболевания у животных.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные коккобациллы** очень небольших размеров (чаще до 1,5 мкм);
- очень **полиморфны**, могут принимать вид кокков, овоидов, неправильную форму;
- в мазках располагаются беспорядочно, иногда скоплениями;
- спор не образуют, под действием антибиотиков образуют **L-формы**;
- **неподвижны**;
- *in vivo* образуют **капсулу**.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **аэробы, капнофилы**;
- на простых питательных средах **не растут**;
- **очень медленно** (2-4 недели) растут на **сложных средах** (сывороточно-декстрозный, кровяной агар), требуя при этом повышенного содержания CO<sub>2</sub>;
- образуют **очень мелкие S и R-колонии** голубовато-серого цвета, гемолиза нет;
- в **жидких средах** образуют диффузное помутнение;
- хорошо размножаются в **желточном мешке** куриного эмбриона.

#### ▪ Биохимические свойства:

- ферментируют **углеводы** с образованием кислоты;
- восстанавливают нитраты и разлагают мочевины;
- образуют H<sub>2</sub>S, но не образуют индол;
- имеют **каталазу** и **оксидазу**.

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген**;
- капсульный **Vi-антиген** – только у вирулентных S-штаммов;
- поверхностный **G-антиген** – общий, родовой;
- поверхностный **R-антиген** – у шероховатых форм;
- поверхностные **A и M-антигены** – в разном количественном отношении у разных видов (например, 1:20 или 2:1);

#### ▪ Факторы патогенности:

- **капсула** (угнетает фагоцитоз);
- **гиалуронидаза** и **белки наружной мембраны** (адгезия);
- **эндотоксин** (липополисахарид КС);
- возможность **внутриклеточного паразитизма** в фагоцитах (подавление слияния фагосомы с лизосомой и окислительного взрыва).

### 123.2. Бруцеллез: патогенез, клиническая картина, иммунитет и профилактика

**Бруцеллез** – это **зоонозное** заболевание, источником заражения чаще всего являются домашние животные (овцы и козы – *B. melitensis*, коровы – *B. abortus*, свиньи – *B. suis*, реже собаки, бараны), основной путь передачи – **контактный**, реже алиментарный.

Возбудитель внедряется через поврежденную кожу и слизистые, далее патогенез схож с развитием туляремии (см. 122.2). Выделяют латентные, метастатические и остросептическую формы болезни. При метастатических формах поражаются преимущественно **опор-**

**но-двигательный аппарат** (полиартриты), **нервная** (полиневриты) и **половая** (орхиты, эпидидимиты) системы.

Внутри фагоцитов бруцеллы могут формировать **L-формы** (например, при воздействии антибиотиков) и длительно персистировать, образуя в органах **гранулемы**. Обратный переход в исходные формы обуславливает **рецидив** болезни. Еще одной особенностью является выраженная **аллергизация** организма, так что со 2-3 недели заболевания аллергические поражения могут выходить на первый план.

**Иммунитет** напряженный, длительный, **перекрестный** (против всех видов бруцелл), но со временем угасает, поэтому повторные заражения возможны, особенно при инфицировании большими дозами («**прорыв иммунитета**»). Механизм преимущественно **клеточный**, но гуморальное звено также играет роль.

Для **специфической профилактики** (по эпидемическим показаниям) применяют **живую** вакцину. **Лечение**, помимо **антибиотиков**, которые не действуют на бруцелл, расположенных внутриклеточно, включает применение лечебной **убитой вакцины** и/или **бруцеллезного иммуноглобулина**.

### 123.3. Бруцеллез: микробиологическая диагностика

Исследования проводят в **режимных лабораториях**. Материал – чаще кровь, иногда пунктат красного костного мозга, моча, кусочки органов.

**Бактериологическое исследование** начинают с посева на **МПБ** в два флакона, в одном из которых создают повышенную концентрацию  $CO_2$ . В этом флаконе через 4-5 сут наблюдают рост бруцелл с **диффузным помутнением** среды, после чего делают пересев на **сыворотно-декстрозный** или **кровяной агар**. Культуру идентифицируют по совокупности признаков: морфологии бактерий и колоний, выделению  $H_2S$ , по **реакции агглютинации** на стекле с поливалентной бруцеллезной сывороткой.

При сильном загрязнении материала и сложностях в выделении чистой культуры, используют **биологический метод** с заражением белых мышей или морских свинок и последующим посевом их крови, взвеси внутренних органов.

В **серологическом исследовании** проводится поиск как **антител** (развернутая реакция агглютинации, реакция Кумбса, РНГА, РСК, ИФА и др.), так и **антигенов** (РНГА, РП и ИФА). Быстро и надежно обнаружить антитела можно при помощи **пластинчатой реакции агглютинации** (**Хеддльсона**) на стекле.

В **аллергическом методе** используют **внутрикожную пробу** с использованием бруцеллезного антигена – **бруцеллина**. У больных (к концу первого месяца), вакцинированных и переболевших вследствие развившейся **ГЗТ** (гиперчувствительности замедленного типа) реакция положительная (отек).

## 124. Бациллы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Сибирская язва: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 124.1. Характеристика бациллы сибирской язвы

Род **бацилл** (*Bacillus*) относится к семейству *Bacillaceae* класса *Бациллы* типа *Фирмикуты*. К нему относят более 200 видов, среди которых возбудитель сибирской язвы (*B. anthracis*), условно-патогенные возбудители кишечных токсикоинфекций (например, *B. cereus*) и непатогенные для человека микроорганизмы. Далее описывается *B. anthracis*:

#### ▪ Морфология:

- **грамположительные палочки** очень больших размеров (5-10 мкм);
- в мазках располагаются цепочками с сочленениями («*бамбуковые трости*»);
- образуют **споры**, располагающиеся по центру;
- неподвижны (дифференцирующий признак: все остальные бациллы подвижны);
- образуют **капсулу** *in vivo* и на средах с животным белком.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **аэробы**;
- хорошо растут на простых питательных средах;
- на **плотных средах** образуют крупные шероховатые R-колонии (вирулентная форма) с коричневым центром и светлыми пучками на периферии («*голова медузы*»);
- на средах с **пенициллином** образуют **сферопласты**, которые в мазках принимают вид «*жемчужного ожерелья*» (также дифференцирующий признак);
- в **жидких средах** дают придонный рост в виде комочка ваты без помутнения.

#### ▪ Биохимические свойства:

- ферментируют **углеводы** с образованием кислоты;
- высокая протеолитическая активность, свертывают молоко;
- восстанавливают нитраты, имеют **оксидазу**;
- образуют  $H_2S$ .

#### ▪ Антигенная структура:

- соматический **O-антиген** (родовой, антитела к нему не протективны);
- капсульный **K-антиген** (видовой, антитела к нему не протективны);
- антиген **сибиреязвенного экзотоксина** (антитела протективные);

#### ▪ Факторы патогенности:

- **капсула** (угнетает фагоцитоз);
- **сибиреязвенный экзотоксин**:
  - синтез контролируется *плазмидой*;
  - **компонент A1** (летальный фактор) – металлопротеаза, цитотоксический эффект;
  - **компонент A2** (отечный фактор) – аденилатциклаза, вызывает отеки;
  - **компонент B** (протективный АГ) – обеспечивает проникновение A1/2 в клетки;
  - по отдельности компоненты токсическое действие не проявляют.

### 124.2. Сибирская язва: патогенез, клиническая картина, иммунитет и профилактика

**Сибирская язва** – это антропозоонозное заболевание, источником возбудителя которого чаще являются крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи (от человека – крайней редко). Путь заражения чаще контактный, реже алиментарный, аэрогенный.

В зависимости от входных ворот выделяют кожную (98%), кишечную и легочную формы. Инкубационный период составляет 2-3 дня, после чего при **кожной форме** последовательно появляются пятно, папула, везикула и язва (*сибиреязвенный карбункул*) – очаг геморрагического некроза с распространенным отеком, при **легочной форме** – тяжелая пневмония и отек легких, при **желудочно-кишечной** – рвота и диарея с примесью крови.

Лихорадка и тяжелая интоксикация – при всех формах. Летальность кожной формы – до 5%, остальных – значительно выше, смерть наступает от сердечной недостаточности.

**Иммунитет напряженный** и достаточно длительный, но повторные заражения возможны. Механизм **гуморальный** с образованием и антитоксинов, и антимикробных антител.

Для **специфической профилактики** используют **живую** вакцину, для экстренной профилактики – сибирезвенный иммуноглобулин. **Лечение** антибиотиками и также иммуноглобулином.

### **124.3. Сибирская язва: микробиологическая диагностика**

Исследования проводят в **режимных лабораториях**. Материал исследования зависит от формы болезни: отделяемое карбункула (кожная), мокрота (легочная), моча и испражнения (кишечная), кровь (сепсис).

**Бактериологическое исследование** начинают с посева на *МПА* или в МПБ, после чего подозрительные колонии пересевают. Чистую культуру идентифицируют по совокупности признаков: морфологии бактерий и колоний, разжижению желатина в виде перевернутой елочки, тесту «жемчужное ожерелье» и лизису специфическим бактериофагом.

При сильном загрязнении материала и сложностях в выделении чистой культуры, используют **биологический метод** с заражением белых мышей или морских свинок, наблюдением за ними и последующим посевом их крови, взвеси внутренних органов.

В **серологическом исследовании** проводится поиск как **антител** (РНГА), так и **антигенов** (РИФ, ИФА, РСК, РНГА). В разложившемся трупe животного, коже и шкурах наличие сибирезвенного антигена подтверждают **реакцией термореципитации по Асколи**.

В **аллергическом методе** ставят кожные пробы с **антраксином** (бактериальным аллергеном). Он используется только для **ретроспективной** диагностики.

## 125. Спирохеты: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Лептоспироз: этиология, патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика

### 125.1. Спирохеты: классификация и общая характеристика

**Спирохеты** (*Spirochaetales*) – порядок бактерий, относящийся к одноименному классу и типу (*Spirochaetes*). Медицинское значение имеют следующие его представители:

- семейство *Spirochaetaceae*: роды **трепонем** (*Treponema*) и **боррелий** (*Borrelia*);
- семейство *Leptospiraceae*: род **лептоспир** (*Leptospira*).

Для всех спирохет **характерно** следующее:

- **грамотрицательные** бактерии различных размеров;
- **подвижны**;
- спор не образуют;
- не имеют капсулы;
- ферментативная активность невысокая;
- антигенная структура сложная: полисахаридные, белковые и другие антигены,
- живут свободно (в воде и почве) или являются паразитами человека и животных,

а также наиболее важные **отличия** от других бактерий:

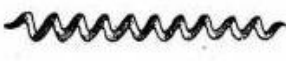


#### • строение клетки:

- извитая (спиралевидная) форма;
- клетка представляет собой **протоплазматический цилиндр**, ограниченный ЦПМ;
- снаружи от ЦПМ лежит КС: пептидогликан (ПГ) и наружная мембрана (НМ);
- между ПГ и НМ проходят **осевые фибриллы** из белка *флагеллина*;
- пучки фибрилл вместе составляют **аксистилю**;
- на концах протоплазматического цилиндра находится по одному прикрепительному диску – **блефаропласту**;
- от каждого блефаропласта отходят фибриллы, тянущиеся к противоположному концу протоплазматического цилиндра и обвивающие его;
- конец аксистиля свободен и напоминает жгутик; его еще называют *эндожгутиком*;
- фибриллы в два раза короче протоплазматического цилиндра;
- **первичные завитки** спирохет образуются из-за накручивания протоплазматического цилиндра на осевые фибриллы;
- **вторичные завитки** – это изгибы всего тела спирохет;

#### • виды движения спирохет:

- **вращательное** вокруг продольной оси;
- **сгибательное**;
- **поступательное** (вращательное – как штопор, сгибательное – как волна);
- **скольжение** по твердому субстрату;

#### • различный результат окраски по Романовскому-Гимзе.

Признак	<i>Treponema</i>	<i>Borrelia</i>	<i>Leptospira</i>
Длина, мкм	5-20	3-20	7-14
Количество завитков	8-12	2-8	12-24
Форма завитков	равномерные, правильные	<u>неравномерные, неправильные</u>	равномерные, <u>правильные, вторичные</u>
Окрашивание по Романовскому-Гимзе	розовый, бледно-розовый	сине-фиолетовый	бледно-розовый, красный
Форма клетки			

## 125.2. Характеристика лептоспир

Род **лептоспир** (*Leptospira*) относится к семейству *Leptospiraceae*, относящемуся к порядку, классу и типу с названиями *Спирохеты*. К нему относят 20 видов, среди которых имеются как непатогенные, так и условно- и облигатно-патогенные.

### ▪ Морфология:

- тонкие **грамотрицательные спирохеты** длиной 7-14 мкм;
- по Романовскому-Гимзе чаще окрашиваются в **бледно-розовый**;
- **первичные завитки** в количестве 12-24 **плотно** прилегают друг к другу;
- **вторичные завитки** придают форму букв «С» (один завиток) или «S» (два);
- спор и капсул **не** образуют;
- очень **подвижны**, от каждого полюса клетки идет **одна** фибрилла.

### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- **строгие аэробы**;
- хорошо растут на жидких и полужидких средах с **кроличьей сывороткой**;
- рост **медленный** (5-8 сут), оптимальная температура – 28-30 °С, допустимо 37 °С;
- в **полужидких** средах образуют крупные округлые колонии;
- в **жидких** средах культуры прозрачны и без запаха, видны в темном поле;
- в качестве источников энергии могут использовать **только липиды**.

### ▪ Антигенная структура:

- общеродовой **белковый** антиген;
- **липополисахаридный** антиген – определяет **серовар** (более 250).

### ▪ Факторы патогенности:

- **эндотоксин** – общая интоксикация, повреждение стенок сосудов;
- **экзоферменты** (фибринолизин, плазмокоагулаза, цитотоксины);
- **механическое повреждение** – за счет чрезвычайной подвижности лептоспир.

## 125.3. Лептоспироз

**Лептоспироз** – острая природно-очаговая инфекция, заражение которой чаще всего происходит при **питье воды**, контаминированной мочой зараженных диких и домашних животных (более 80 резервуарных видов). Возможны также контактный и пищевой путь.

Проникают через **неповрежденные** кожу и слизистые. Инкубационный период – 7-10 дней, в течение которых м/о разносятся кровью в **печень** и **почки**, где начинают быстро размножаться. Гепатоциты поражаются и механически, и под действием токсинов (развитие **желтухи**). В почках возбудитель **депонируется** (продолжая выделяться с мочой после выздоровления) и повреждает почечные канальцы (развитие **почечной недостаточности**). Повреждение сосудов приводит к массивному **гемолизу**, что усиливает повреждение органов. Наблюдаются также лихорадка, интоксикация, кровоизлияния и поражения ЦНС.

Кроме описанной формы (**иктерогеморрагической**) существуют и более легкие: «**собачий**» лептоспироз (преобладают кровоизлияния) и «**водная лихорадка**» (без желтухи).

**Иммунитет** длительный и напряженный, но серовароспецифический. Механизм **гуморальный**. Специфическая **профилактика** – убитая поливалентная вакцина (защита до 1 г).

**Материалом** для исследований служат **кровь** (при лихорадке), **ликвор** (при менингите) или **моча** (более поздние сроки). При **микроскопическом исследовании** лептоспиры обнаруживают в **раздавленной капле** методом **темнопольной микроскопии**, реже красят по Романовскому-Гимзе или методом **серебрения**. При **бактериологическом исследовании** чистую культуру идентифицируют при помощи РА с типовыми сыворотками. В **биологическом методе** заражают хомяков или морских свинок, погибающих через 10-14 дней, и затем их исследуют на наличие **геморрагий**. В **серологическом методе** используют реакции **микроагглютинации** и **лизиса** сыворотки пациента, **РНГА** (на эритроцитах сорбированы **сами лептоспиры**). Из **молекулярно-генетических методов** применяется ПЦР.

## 126. Трепоне́мы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Характеристика трепонематозов. Бытовые трепонематозы. Фузоспирохетоз. Сифилис: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика. Врожденный сифилис, профилактика

### 126.1. Характеристика трепонем

Род трепонем (*Treponema*) принадлежит к порядку *Spirochaetales* семейства *Spirochaetaceae* и включает более 10 видов, среди которых в патологии человека имеют значение 2 вида: *T. pallidum* и *T. carateum* (возбудитель пинты).

Вид *T. pallidum* разделен на 3 подвида: *pallidum* (сифилис), *endemicum* (эндемический сифилис) и *pertenue* (фрамбезия).

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные** спиральные бактерии длиной 5-20 мкм с заостренными концами;
- **первичные завитки** равномерные, правильные в количестве 8-12;
- спор не образуют;
- капсулы не имеют;
- **подвижны**, от каждого полюса клетки идет три фибриллы.
- размножаются поперечным делением;
- в неблагоприятных условиях могут образовывать **L-формы** и **цисты**;
- плохо окрашиваются анилиновыми красителями;
- по Романовскому-Гимзе окрашиваются в **бледно-розовый**.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **облигатные анаэробы** или **микроаэрофилы**;
- **вирулентные** штаммы на искусственных питательных средах не растут (**облигатные паразиты**), **невирулентные** – на средах с мозговой и почечной тканью в анаэробных условиях;
- могут культивироваться в яичке кролика.

#### ▪ Биохимические свойства:

вследствие некультивируемости изучены плохо. Некоторые штаммы разлагают углеводы с образованием кислоты, образуют индол и H<sub>2</sub>S, разжижают желатин.

#### ▪ Антигенная структура:

- **белковый** антиген;
- **поверхностный аминополисахарид**;
- **липидные** антигены: **видоспецифический** и **неспецифический** (перекрестный).

#### ▪ Факторы патогенности:

- **механический фактор** (за счет активного движения);
- **гиалуронидаза**;
- **полисахаридный чехол** – антифагоцитарная активность;
- **эндотоксин** (ЛПС).

### 126.2. Трепоне́матозы. Бытовые трепонематозы. Фузоспирохетоз

**Трепоне́матозы** – инфекционные заболевания, которые вызываются представителями рода *Treponema* и подразделяются на **венерические** (сифилис) и **невенерические**, или **бытовые** (фрамбезия, пинта, беджель).

**Бытовые трепонематозы**, в отличие от сифилиса, имеют более доброкачественное течение. Клиническая картина при них более стерта, на передний план выходят поражения кожи и слизистых оболочек. Эти заболевания передаются чаще всего контактно-бытовым путем, но могут и половым.

Возбудителем **фрамбезии** (тропической гранулемы) является *T. pallidum* (подвид *pertenuae*). В месте внедрения развивается **фрамбезиома** (болезненная язвочка). В дальнейшем появляются кожные высыпания и развиваются дистрофические процессы на коже и в костях.

Возбудителем **пинты** является *T. carateum*. Чаще встречается у темнокожих лиц. Пинта начинается с появления на коже красно-коричневой папулы, затем происходит генерализация процесса с развитием гиперкератоза подошв и ладоней и выпадением волос.

При эндемическом сифилисе – **беджеле** – возбудителем является *T. pallidum* (подвид *endemicum*). Для заболевания характерно появление сыпи на коже с последующими поражениями, напоминающими гуммы при сифилисе.

**Фузоспирохетоз** – вторичная инфекция, вызванная ассоциацией трепонем с *фузобактериями* – условно-патогенной флорой полости рта. Развиваются при иммунодефицитах, гипотрофии, заболеваниях и повреждениях слизистых оболочек. Клиническими формами фузоспирохетозов являются **язвенно-некротическая ангина** Венсана, «**нома**» - омертвление всех тканей щеки, гангрена (при присоединении клостридий) и сепсис.

#### 126.4. Сифилис: патогенез, клиническая картина. Врожденный сифилис

**Сифилис** – хроническое венерическое заболевание с варибельным и циклическим течением, затрагивающее все органы и ткани. Возбудителем является *T. pallidum* (подвид *pallidum*). Основной путь передачи – **половой**, реже **контактный**, **трансфузионный** и **трансплацентарный**. Трепонемы способны проникать в организм только через поврежденные кожу и слизистые. Из входных ворот они мигрируют в лимфатические узлы, затем в кровотоки и генерализованно диссеминируют.

Болезнь протекает в несколько стадий. **Первичный период** (6-7 нед) характеризуется появлением **твердого шанкра** (язвочки с твердыми краями на месте внедрения возбудителя), увеличением и воспалением лимфатических узлов. **Вторичный период** (длится годами) характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках высыпаний (**сифилидов**), в которых содержится большое количество живых трепонем, а также поражением внутренних органов и нервной системы. В этот период больной **наиболее заразен**. При отсутствии лечения наступает **третичный период** (длится десятилетиями), для которого характерно образование сифилитических бугорков (**гумм**), склонных к распаду с деструктивными изменениями в пораженных органах и тканях. Третичный период закачивается **нейросифилисом** с прогрессирующим параличом вследствие поражения ЦНС.

**Врожденный сифилис** развивается при передаче возбудителя плоду трансплацентарно через кровь матери. Врожденный сифилис бывает **ранним** и **поздним**. К **раннему** врожденному сифилису относятся:

- **сифилис плода** (выкидыши, мертворождения, белая пневмония, поражения ЦНС и внутренних органов);
- **сифилис грудного возраста** (морщинистая, дряблая кожа, сифилитическая пузырчатка, поражения внутренних органов);
- **сифилис раннего детского возраста** (высыпания на коже, выпадение волос, поражения внутренних органов).

**Поздний** врожденный сифилис развивается на втором десятке жизни сразу в форме третичного сифилиса.

#### 126.5. Сифилис: иммунитет, диагностика, профилактика

**Иммунитет** после перенесенной инфекции не формируется. Возникает **только инфекционный иммунитет**, который имеет нестерильный характер и обусловлен гуморальными факторами: в сыворотке больного обнаруживаются иммуноглобулины классов G, A и M.

Материалом для исследований служат отделяемое шанкра, пунктаты лимфатических узлов, материал из кожных высыпаний, кровь и СМЖ. При **бактериоскопическом** методе

наиболее оптимальными являются **темнопольная** и **фазово-контрастная микроскопия**. Проводят их при первичном сифилисе и в период высыпаний.

Основное значение в диагностике сифилиса имеют **серологические** методы, среди которых выделяют **неспецифические** (без участия трепонем, на антигены фосфолипидов поврежденных трепонемами тканей) и **специфические**. К **неспецифическим** относятся реакция микропреципитации (РМП) и РНГА с **кардиолипидным антигеном**. Ранее использовалась РСК (**реакция Вассермана**). Эти реакции положительны на ранних этапах заболевания и в количественном варианте используются для контроля эффективности лечения. К **специфическим** методам относят РИФ, РНГА, ИФА со специфическим ультразвуковым экстрактом трепонем. Для диагностики также применяется **ПЦР**.

Для **лечения** используют антибиотики пенициллинового ряда, в тяжелых случаях – висмутсодержащие препараты. Специфическая **профилактика** не разработана. Неспецифическая профилактика предусматривает воздержание от случайных половых связей, раннее выявление больных и их своевременное и эффективное лечение. Для предупреждения случаев врожденного сифилиса всех беременных женщин обследуют на сифилис.

## 127. Боррелии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Возвратный тиф и клещевые боррелиозы: этиология, патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика. Лайм-боррелиоз: этиология, патогенез, иммунитет, диагностика, профилактика

### 127.1. Характеристика боррелий

Род **боррелий** (*Borrelia*) относят к семейству *Spirochaetaceae* класса и типа *Cnirroxеты* и включает более 30 видов, из которых патогенными для человека являются *B. recurrentis*, вызывающая эпидемический вшивый возвратный тиф, возбудители эндемических клещевых боррелиозов (*B. duttonii*, *B. persica*, *B. hispanica*, *B. latyschewii*, *B. caucasica*) и *B. burgdorferi*, вызывающая болезнь Лайма.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательные** спиральные бактерии длиной 3-20 мкм с заостренными концами;
- **первичные завитки** неравномерные, неправильные в количестве 2-8.
- спор не образуют;
- капсулы не имеют;
- **подвижны**, от каждого полюса клетки идет до 30 фибрилл;
- размножаются поперечным делением;
- хорошо воспринимают анилиновые красители;
- по Романовскому-Гимзе окрашиваются в **сине-фиолетовый**.

#### ▪ Культуральные свойства:

- **облигатные анаэробы** или **микроаэрофилы**;
- культивируются на сложных питательных средах с сывороткой, тканевыми экстрактами и другими добавками;
- могут культивироваться в **желточном мешке** куриных эмбрионов.

#### ▪ Биохимические свойства практически не изучены.

#### ▪ Антигенная структура:

- **белковые** антигены фибриллярного аппарата и цитоплазматического цилиндра;
- **липидмодифицированные** и **интегральные** белки наружной мембраны А, В, С, D, Е, F – протективные антигены.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **поверхностные белки OSP** – прикрепление и проникновение боррелий в клетки;
- **OSP А-протеин** – развитие иммунопатологических процессов (артритов);
- **белок теплового шока** (идентичен человеческому) – аутоиммунные процессы.

### 127.2. Возвратные тифы

**Возвратные тифы** — группа острых инфекционных трансмиссивных заболеваний, вызываемых боррелиями, характеризующихся острым началом, приступообразной лихорадкой, общей интоксикацией. Различают эпидемический и эндемический возвратные тифы.

**Эпидемический вшивый возвратный тиф** — антропонозная инфекция, возбудителем которой является *B. recurrentis*. Единственный источник возбудителя – больной человек в период лихорадки, когда в периферической крови находится много боррелий. Переносчиком служат **вши** (платяные и головные). Человек заражается при втирании гемолимфы раздавленных вшей в кожу.

**Эндемический клещевой возвратный тиф** — зоонозное природноочаговое заболевание. Возбудителями являются многие виды боррелий (*B. duttonii*, *B. persica*, *B. hispanica*, *B. latyschewii*, *B. caucasica*), морфологически сходные с возбудителем эпидемического возвратного тифа и распространенные в определенных географических зонах (Кавказ,

Средняя Азия). Резервуаром в природе чаще являются *грызуны*, а также *шакалы*. Переносчики боррелий – паразитирующие на животных *аргазовые клещи* рода *Ornithodoros*.

Патогенез и клинические проявления обоих типов возвратных тифов схожи. Через кожу боррелии попадают в *лимфатическую систему*, где фагоцитируются макрофагами и размножаются в них, а затем поступают уже в большом количестве в кровь, вызывая *спирохетемию*. Развивается лихорадочная реакция, которая будет носить приступообразный характер, что связано с высокой антигенной изменчивостью боррелий: каждое новое поколение бактерий отличается структурой поверхностных антигенов. Выздоровление наступает, когда в крови появляется спектр антител, лизирующих все варианты боррелий.

**Иммунитет** после перенесенной инфекции обычно непродолжительный.

Для микробиологической диагностики используют **бактериоскопический** метод, при котором кровь больного исследуют на пике приступа лихорадки путем окрашивания по Романовскому-Гимзе, а также проводят темнопольную микроскопию. Для дифференциации *B. recurrentis* от возбудителей эндемического возвратного тифа ставят **биологическую пробу**: морские свинки легко заражаются возбудителями клещевого возвратного тифа, а белые мыши и крысы – *B. recurrentis*. В качестве вспомогательного используют **серологический** метод с постановкой ИФА и РНИФ.

Специфическая **профилактика** не разработана. Неспецифическая профилактика включает борьбу с переносчиками возбудителя.

### 127.3. Лайм-боррелиоз

**Болезнь Лайма** – хроническая или рецидивирующая трансмиссивная природно-очаговая инфекция, вызываемая *B. burgdorferi*. Резервуаром возбудителей в природе являются мелкие млекопитающие. Заболевание передается человеку через укусы клещей рода *Ixodes*.

На месте укуса развивается увеличивающаяся в размерах двухцветная кольцевидная эритема с темно-окрашенным периферическим контуром («*мигрирующая эритема*»). После лимфогенной и гематогенной диссеминации возбудителя поражается кожа (вторичные эритемы), сердце, ЦНС и суставы. Заболевание сопровождается развитием аутоиммунных и иммунопатологических процессов.

**Иммунитет** ненапряженный, преимущественно с гуморальным механизмом.

Материалом для исследований служат биоптаты кожи, синовиальная жидкость, ликвор, сыворотка крови. На начальных стадиях заболевания проводят **бактериоскопическое** исследование биоптатов кожи из эритемы при помощи *темнопольной микроскопии*, используют импрегнацию серебром, РИФ, электронную микроскопию.

На последующих стадиях осуществляют **серологическое** исследование, используя РНИФ и ИФА со специфическим антигеном. Также применяется **ПЦР**.

Специфическая **профилактика** не разработана. Неспецифическая профилактика основана на предупреждении укусов клещей.

## 128. Риккетсии: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Эпидемический и рецидивный сыпной тиф: этиология, патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика. Эндемический сыпной тиф: этиология, патогенез, профилактика

### 128.1. Риккетсии: классификация и общая характеристика

Род **риккетсий** (*Rickettsia*) относится к одноименному семейству и порядку класса *Альфа-Протеобактерии* и включает 29 видов. Некоторые виды, относившиеся ранее к этому роду, были перенесены в другие роды: *Orientia* и *Neorickettsia*.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательно** окрашивающиеся облигатные **внутриклеточные паразиты**;
- красятся **по Здродовскому** в **рубиново-красный** на фоне голубой цитоплазмы;
- **полиморфны**: имеются кокковидные, палочковидные и нитевидные формы;
- отдельные виды могут образовывать **капсулу**;
- большую часть времени **неподвижны**;
- высокая **проницаемость** цитоплазматической мембраны;
- жизненный цикл складывается из **двух стадий**:
  - **вегетативные формы** – палочковидные, интенсивно **размножаются** бинарным делением, могут обладать подвижностью;
  - **покоящиеся формы** (**элементарные тельца**) – сферические, **не размножаются**, имеют меньшие размеры и дополнительную оболочку, всегда неподвижны.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- приспособлены к жизни в эукариотических клетках, особенно **членистоногих**;
- на питательных средах **не растут**;
- культивируются в **желточных мешках** куриных эмбрионов или в культурах **эукариотических клеток**;
- способны и самостоятельно синтезировать **АТФ**, и получать от клетки-хозяина;
- высокое содержание **липидов** (до 50%) и низкое – углеводов (до 12%).

#### ▪ Антигенная структура:

- **групповые** антигены (общие для нескольких видов) – ЛПС клеточной стенки:
  - **термостабильные**;
  - **перекрестные** с антигенами **неподвижных** штаммов *Proteus vulgaris*;
- **видоспецифические** антигены – **термолабильные**.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **адгезины** – пили, поверхностные белки;
- **фосфолипаза A2** – проникновение внутрь клеток эукариот;
- токсический термолабильный **белок капсульного слоя**;
- **эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки).

#### ▪ Заболевания:

- группа **сыпного тифа**:
  - эпидемический сыпной тиф;
  - спорадический сыпной тиф (Брилля-Цинссера);
  - эндемический сыпной тиф;
- группа **клещевой пятнистой лихорадки** – поражение сосудов и ЦНС;
- группа **тифа джунглей** (*цуцугамуши*) – род *Orientia*, поражение ЦНС и ССС.

### 128.2. Эпидемический сыпной тиф

Возбудителем эпидемического сыпного тифа является *R. prowazekii*. Источником инфекции является больной **человек**, а передача происходит через платяных или (реже) головных **вшей** при раздавливании или при втирании в ранки их фекалий (**не** через укусы).

Возбудитель разносится кровью и поражает клетки эндотелия артерий, после чего в различных органах развиваются **тромбоваскулиты** и нарушения кровообращения. Инкубационный период длится 10 дней, начало острое с лихорадкой (до 40 °С), сильной головной болью и интоксикацией. К концу первой недели появляется *розеолезная сыть*. Часто развиваются поражения нервной и сердечно-сосудистой систем, особенно в виде **сыпнотифозных гранулём**. Спустя две недели лихорадка резко прекращается.

У переболевших покоящиеся формы бактерии могут длительно сохраняться в гранулемах и через месяцы и даже десятки лет реактивироваться. В таком случае говорят о **болезни Брилла-Цинссера** (или *рецидивном сыпном тифе*), которая протекает аналогично, но с более мягкой клиникой. При наличии платяных вшей даже один больной с болезнью Брилла-Цинссера может быть источником эпидемической вспышки.

**Иммунитет** напряженный и длительный, но нестерильный. Механизм смешанный: клеточный (макрофаги и Т-лимфоциты) и гуморальный. На ранних стадиях болезни макрофаги участвуют в распространении возбудителя, на поздних – в элиминации. **Лечение** проводят антибиотиками, проникающими внутри клеток (фторхинолоны, тетрациклины).

Для специфической **профилактики** используют **живую аттенуированную** вакцину, обогащенную антигенами, и **химическую** вакцину из антигенов клеточной стенки. Однако наиболее важное профилактическое мероприятие – это борьба с платяными вшами.

### 128.3. Эндемический сыпной тиф

Возбудителем **эндемического** (крысиного) **сыпного тифа** является *R. typhi*. Резервуаром инфекции являются крысы и мыши, а передача происходит через блох, крысиных вшей и клещей посредством укусов.

Патогенез и клиническая картина сходна с таковой при эпидемическом сыпном тифе, однако протекает оно значительно легче, поражения ЦНС и сердечно-сосудистой системы обычно выражены слабо. Рецидивы и летальные исходы чрезвычайно редки.

**Иммунитет** напряженный и длительный, перекрестный с эпидемическим сыпным тифом (за счет общих групповых антигенов). **Лечение** аналогичное. Для специфической **профилактики** используют убитую вакцину. Наиболее важное профилактическое мероприятие – истребление грызунов.

### 128.4. Микробиологическая диагностика заболеваний группы сыпного тифа

**Материал** для исследования – кровь. **Бактериологический метод** исследования ввиду невозможности роста на питательных средах и высоких требований к лабораториям (II группа патогенности) не применяется.

При **серологическом исследовании** чаще всего применяют РНГА, РСК и РИФ. Ранее широко использовалась РА с перекрестными антигенами неподвижных штаммов *Proteus vulgaris* (реакция **Вейля-Феликса**). В настоящее время для серологических реакций используются только видоспецифические антигены.

**Биологический метод** имеет большое значение для диагностики. Внутривентриально заражают морских свинок или мышей, наблюдая лихорадку, отек мошонки у самцов, геморрагический некроз тканей и, в конечном счете, гибель животных.

В **аллергическом методе** используют **внутрикожную пробу** (феномен ГЗТ), из **молекулярно-генетических методов** используют **ПЦР**.

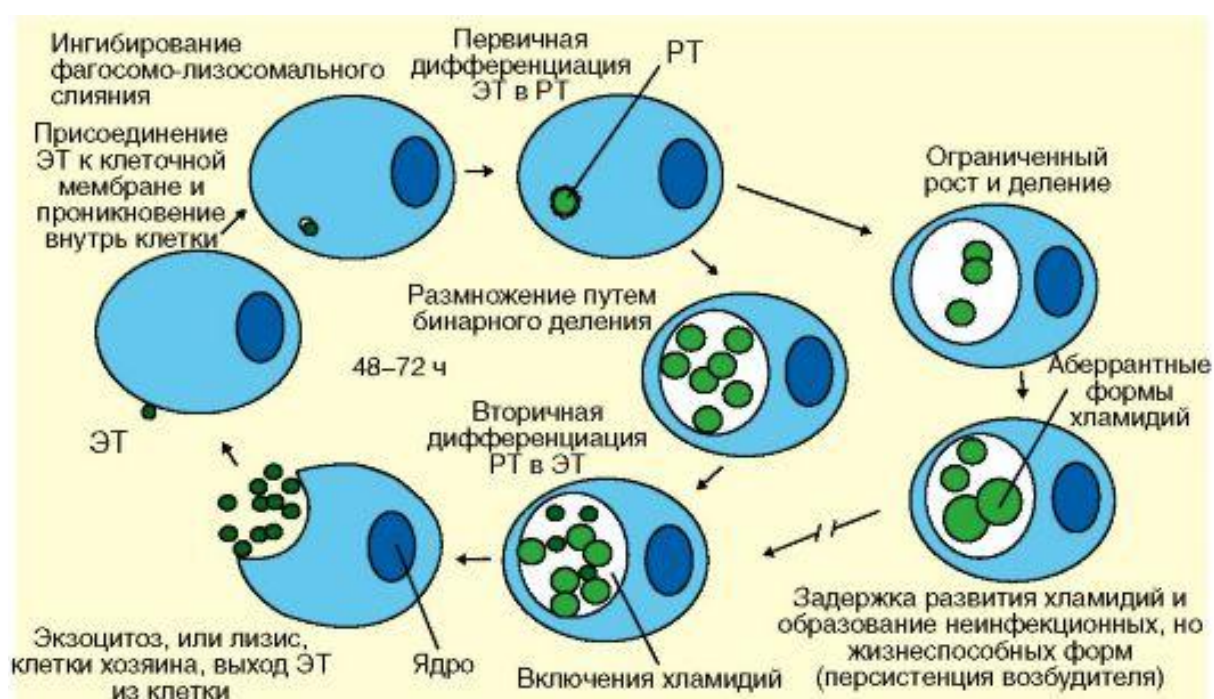
**129. Хламидии: классификация, характеристика, цикл развития, антигенная структура, факторы патогенности, роль в патологии. Антропонозные хламидиозы. Урогенитальные хламидиозы: этиология, патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика, профилактика. Орнитоз: этиология, патогенез, микробиологическая диагностика, профилактика**

**129.1. Хламидии: классификация и общая характеристика**

Семейство **хламидий** (*Chlamydiaceae*) относится к порядку, классу и типу с одноименными названиями и включает два рода: *Chlamydia* (наиболее важна *C. trachomatis*) и *Chlamydophila* (*C. pneumoniae*, *C. psittaci*).

Хламидии окрашиваются **грамотрицательно**, не образуют спор, не имеют капсулы и жгутиков. Клеточная стенка не содержит типичного пептидогликана. Все хламидии потеряли способность синтезировать АТФ и поэтому являются **облигатными внутриклеточными паразитами**.

Хламидии имеют уникальный **цикл развития**:



Таким образом, хламидии имеют **три формы** существования:

1) **элементарные тельца** (ЭТ) – инфекционная форма:

- овальной формы, размер до 0,5 мкм;
- более устойчивы во внешней среде благодаря плотной наружной мембране;
- способны адсорбироваться на клетках и внедряться в них;
- метаболизм замедлен, не размножаются;

2) **ретикулярные тельца** (РТ) – вегетативная форма:

- полиморфные (чаще сферические), большего размера (до 1,5 мкм);
- наружная мембрана тонкая, могут существовать только внутри клетки;
- не инфекционны;
- метаболически активны, многократно делятся;

3) **промежуточные тельца** – переходная форма между РТ и ЭТ.

Иногда также выделяют **инициальные тельца** – переходную форму между ЭТ и РТ.

▪ **Антигенная структура:**

- **ЛПС клеточной стенки** – родоспецифические антигены;
- **белки наружной мембраны** – видо- и типоспецифические антигены.

▪ **Факторы патогенности:**

- **белки наружной мембраны** – адгезия и подавление фагоцитоза;
- **белки секреторной системы 3-го типа** – проникновение в клетки;
- **эндотоксин** (ЛПС клеточной стенки);
- **белки теплового шока** – обуславливают аутоиммунные реакции.

### 129.2. Инфекции, вызываемые *C. trachomatis*

Вид *C. trachomatis* наиболее часто вызывает следующие антропонозные инфекции:

1) **Трахома** – хроническое заболевание с поражением конъюнктивы и роговицы. Передается контактно-бытовым путем. Длительные **конъюнктивит** и **кератит** с присоединением условно-патогенной флоры в конечном счете приводят к слепоте. Иммунитет не формируется, специфическая профилактика не разработана.

2) **Урогенитальный хламидиоз** – передающееся преимущественно половым путем хроническое заболевание. Манифестирует в форме **уретрита**, затем наблюдается восходящая инфекция, которая может приводить к бесплодию. Клинически проявляется зудом и слизисто-гнойными выделениями, но чаще всего (70-80%) протекает бессимптомно. Заболевание особенно опасно для беременных женщин, поскольку может вызвать преждевременные роды, инфицирование плода во время родов или (реже) в ходе беременности.

Кроме мочеполовой системы могут поражаться глаза и суставы; при наличии всей триады симптомов говорят о **болезни Рейтера**. Иммунитет не формируется, специфическая профилактика не разработана.

3) **Венерическая лимфогранулема** – заболевание с поражением половых органов (язвочки), регионарных лимфоузлов (гнойное воспаление с формированием свищей), а в осложненных случаях – и прилежащих тканей (абсцессы прямой кишки, проктиты). Иммунитет напряженный, специфическая профилактика не разработана.

### 129.3. Инфекции, вызываемые *C. pneumoniae* и *C. psittaci*

Вид *C. pneumoniae* является возбудителем **респираторного хламидиоза**. Источник инфекции – человек (антропоноз), передается воздушно-капельным путем. Бактерии вида тропны к дыхательному эпителию и могут вызывать острые инфекции на любом уровне дыхательной системы: от фарингитов до пневмонии.

Особенностей клинического течения в сравнении с другими бактериальными и вирусными поражениями дыхательных путей нет. Возможны бессимптомные формы болезни. Иммунитет не формируется, специфическая профилактика не разработана. Имеются данные о взаимосвязи *C. pneumoniae* с развитием атеросклероза и провоцированием бронхиальной астмы.

Вид *C. psittaci* является возбудителем **орнитоза**. Источники инфекции – дикие и домашние птицы (антропозооноз), механизм заражения – респираторный. Входными воротами являются слизистые дыхательных путей, заболевание начинается остро с лихорадки, головной и мышечной боли. **Трахеобронхит** к началу второй недели переходит в **пневмонию**, наступает **бактериемия** с поражением паренхиматозных органов (особенно печени) и **аллергизацией** организма. Возможны осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и ЦНС. При отсутствии лечения может развиваться **хроническая пневмония**.

Иммунитет нестерильный и недостаточно напряженный, преимущественно клеточный. Длительно сохраняется **гиперчувствительность** к антигенами возбудителя. Специфическая профилактика не разработана.

### 129.4. Микробиологическая диагностика хламидиозов

**Материал** для исследования выбирается исходя из формы болезни: соскобы с конъюнктивы (трахома), смывы из уретры (урогенитальный хламидиоз), мокрота, кровь и др.

При **бактериоскопическом исследовании** используют фазово-контрастную микроскопию и окраску по Романовскому-Гимзе. Метод имеет вспомогательный характер.

При **бактериологическом исследовании** для выделения возбудителя заражают специально подготовленные **культуры клеток** или **куриные эмбрионы**. Спустя неделю культуры микроскопируют и определяют принадлежность к роду при помощи **РСК** с групповым антигеном. Видовая идентификация основана на таких признаках как форма элементарных телец, вид колоний, синтез гликогена, чувствительность к сульфаниламидам.

В **биологическом методе** заражают белых мышей (чувствительны к *C. psittaci*) и морских свинок (чувствительны к *C. trachomatis*). После гибели животных их ткани микроскопируют в поисках микроколоний хламидий.

Основу диагностики составляют **серологические методы**, особенно РИФ и ИФА, иногда РСК, а при урогенитальном хламидиозе также РНГА. **Молекулярно-генетические методы** включают ПЦР и ДНК-гибридизацию.

При **орнитозе** и **венерической лимфогрануле** также используется **аллергический метод** – кожные пробы.

## 130. Микоплазмы: классификация, характеристика, антигенная структура, факторы патогенности. Микоплазменные инфекции: патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика

### 130.1. Микоплазмы: классификация и общая характеристика

Семейство микоплазм (*Mycoplasmataceae*) относится к одноименному классу типа *Террикуты* и включает два рода: *Mycoplasma* и *Ureaplasma*.

#### ▪ Морфология:

- **грамотрицательно** окрашивающиеся мелкие (0,15-0,3 мкм) микроорганизмы;
- **полиморфны**: имеются кокковидные, палочковидные и нитевидные формы;
- окружены **капсулоподобным слоем**;
- спор и капсул не образуют;
- некоторые виды (*M. pneumoniae*) обладают **скользящей подвижностью**;
- **главное отличие**: клеточная стенка **отсутствует**;
- трехслойная ЦПМ с большим количеством **холестерола**;
- размножаются бинарным делением и **почкованием**;
- минимальное количество органелл и генетического материала среди прокариот;
- способны проходить через бактериальный фильтр и нечувствительны к β-лактамам.

#### ▪ Культуральные и биохимические свойства:

- **факультативные анаэробы**;
- **паразитируют** на мембранах или **внутри** эукариотических клеток;
- медленно растут в **изо-** или **гипертонических сложных средах** с добавлением сыроворотки, холестерина, белков и предшественников нуклеиновых кислот;
- образуют мелкие круглые колонии с приподнятым центром («**яичница-глазунья**»);
- **неспособны** синтезировать холестерол, необходимый для построения ЦПМ;
- ферментируют **углеводы** с образованием кислоты (кроме **уреаплазм**);
- **уреаплазмы** требуют добавления **мочевины**, которую они гидролизуют.

#### ▪ Антигенная структура:

- **мембранные белки, гликолипиды и полисахариды** включают **родо-, видо- и типоспецифические** антигены;
- **антигенная мимикрия**: имеют общие антигены с антигенами клеток хозяина, в том числе вследствие их включения в свою мембрану, что может приводить к развитию иммунопатологических процессов.

#### ▪ Факторы патогенности:

- **адгезины** (поверхностные белки);
- **ферменты агрессии** (фосфолипаза А, нейраминидаза, перекисные радикалы);
- **гемолизины**;
- **протеазы** секреторного IgA;
- **эндотоксин** (ЛПС);
- **капсулоподобный слой** – подавление фагоцитоза;
- **перекрестные антигены** – антигенная мимикрия.

### 130.2. Микоплазменные инфекции: патогенез, иммунитет

*M. pneumoniae* и *M. hominis* являются возбудителями **респираторного** микоплазмоза. Инфекция является **антропонозом** (передается от больного человека или носителя), путь передачи – воздушно-капельный. Контагиозность **небольшая**.

Бактерии могут поражать реснитчатый эпителий любых отделов, приводя к развитию и **фарингитов**, и **трахеобронхитов**, и **пневмонии**. Микоплазмы адгезируются к клеткам, после чего плазматические мембраны последних **инвагинируются** и «прячут» бактерии от действия антител, комплемента и других защитных факторов. Респираторные симптомы

сопровождается лихорадкой и умеренной интоксикацией. Возможные осложнения включают артриты аутоиммунной этиологии и поражения ЦНС. Заболевание очень часто протекает в легкой форме или вообще бессимптомно.

**Иммунитет напряженный** и достаточно продолжительный (до 10 лет). Механизм как гуморальный (включая секреторные антитела), так и клеточный.

*M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* являются возбудителями **урогенитального** микоплазмоза. Эта инфекция также является **антропонозом**, передается половым, а также трансплацентарным путем и в процессе родов.

У мужчин заболевание протекает в форме **уретрита** и **простатита**, у женщин – **вагиноза**, **уретрита**, **цервицита** и воспалительных поражений органов малого таза. Особую опасность представляет уrogenитальный **микоплазмоз беременных**, который может приводить к привычному невынашиванию, преждевременным родам и заражению плода. Микоплазмы выявляются и у здоровых лиц (5-15%), однако всегда сохраняется вероятность их активации при ослаблении иммунитета или беременности.

**Иммунитет** не формируется. Образующиеся антитела не протективны. Специфическая **профилактика** отсутствует для всех микоплазмозов.

### **130.3. Микробиологическая диагностика микоплазменных инфекций**

**Материалом** для исследования на **респираторный** микоплазмоз служат мазки из носоглотки, мокрота и кровь; на **урогенитальный** – соскобы со слизистой уретры, влагалища, секрет простаты, моча, кровь.

Обнаружение возбудителя **непосредственно в материале** может быть осуществлено при помощи РИФ или ИФА. Используют также **бактериологический метод**, при этом культивирование уреаплазм требует добавления в сложную среду **мочевины**. При **серологическом исследовании** применяют РНГА и ИФА, при этом диагностическим считается нарастание титра антител **в 4 раза** и более. Важную роль играют **молекулярно-генетические методы**: ПЦР, а в некоторых случаях и ДНК-гибридизация.

## Приложение 1. Факультативно-анаэробные грамотрицательные ферментирующие палочки (кроме ООИ)

	<b>Эшерихии</b>	<b>Сальмонеллы</b>	<b>Шигеллы</b>	<b>Иерсинии</b>	<b>Клебсиеллы</b>	<b>Гемофилы</b>
Основной вид	<i>E. coli</i>	<i>S. enterica</i>	<i>S. dysenteriae</i>	<i>Y. enterocolitica</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>H. influenza</i>
По Граму						
Размер, мкм	2-6	2-5	0,5-3	1,5-3	0,5-6	до 1,5
Капсула	К/М	–	–	–	К	К
Подвижность				при 18-22 °С		
Отношение к O <sub>2</sub>						
Среды	Эндо, Плоскирева, Левина, Рапопорт (об.), селенитовая (об.)					шоколадный агар (+ гематин, +НАД)
Вид колоний	S и R	S и R	S и R	S	М	S и R
ЛАСТ					кроме <i>subsp. rhinoscleromatis</i>	
GLU с газом		<i>S. Typhi</i> – без газа	без газа	без газа		без газа
H <sub>2</sub> S		кр. <i>S. Paratyphi A</i>				
Индол						
Антигены	O:K:H	O:H <sub>1</sub> :H <sub>2</sub>	O ( <i>S. sonnei</i> – K)	O, H	O, K	O, K
Факторы патогенности	зависят от группы: ЭПКП, ЭТКП и т.д.	белки инвазии, эндотоксин, экзотоксины, Vi-антиген	адгезины, инвазины, цитотоксины, эндотоксин	адгезины, инвазины, белки ССТТ, энтеротоксин (тет)	пили III типа, ЛПС, капсула, энтеротоксины (тет и тлаб)	адгезины, капсула, ЛПС, протеаза sIgA
Заболевания	эшерихиозы	сальмонеллезы, тиф, паратифы	дизентерия	кишечный иерсиниоз	<i>oxytoca</i> - инфекции МВП; <i>Pneimonia</i> - киш., дых. инф.; <i>Ozaenae</i> – озена; <i>Rhinoscleromatis</i> - риносклерома	гнойно-воспалительные процессы
Клиническая картина	колиэнтериты с диареей	понос, рвота, диарея; при тифах также лимфаденит, сыпь, сопор	кровянисто-слизистая диарея с частыми позывами, интоксикация	гастроэнтерит, симптомы аппендицита, воспаление л/у, сепсис		заболевания ВДП, эпиглоттит, артриты, менингиты, септицемия
Иммунитет	местный (sIgA)	гумор + клеточн	местный (sIgA)	гумор, местный	гумор + клеточн	гуморальный
Специфическая профилактика	–	хим. вакцина	–	–	–	хим. вакцина
Бактериологическое исследование	среды с лактозой, мин. дифф. ряд, РА с ОК-сыворотками	в период лихорадки – кровь, в разгаре – кал; РА на стекле с ОН-сыворотками	среды обогащения, затем лактозные, мин. дифф. ряд, РА с О-сыворотками	см. Шигеллы + проверка подвижности при t=22 и неподвижности при t=36	среда с бромтимоловым синим, мин. дифф. ряд, РА с К-сыворотками	рост на шоколадном агаре без гемолиза, тест «кормушки», РП в агаре
Серологическое исследование	–	пробир. РА с О- и Н-диагност.; РНГА	РНГА и РА	РНГА и РА	РСК или РНГА с О-антигенами	–

