

# ЛЕКЦИЯ 10

Возбудители зоонозных инфекций (роды *Brucella*,  
*Bacillus*, *Yersinia*, *Francisella*). Патогенные  
представители родов *Corynebacterium*, *Bordetella*,  
*Haemophilus*, *Gardnerella*, *Legionella*.

**Зоонозы** (от греч. *zoon* – животное, *nosos* – болезнь) — это заболевания, при которых источником инфекции являются животные, служащие единственным резервуаром возбудителя в природе.

- сибирская язва;
- чума;
- бруцеллез;
- туляремия;
- псевдотуберкулез;
- ящур;
- лептоспироз;
- сальмонеллез и т.д.



**Бруцеллез** – зоонозное инфекционно-аллергическое заболевание, характеризующееся длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем организма. Имеет склонность к затяжному, хроническому течению.

- **Семейство** – Brucellaceae
- **Род** – Brucella
- **Виды** – B. melitensis  
B. abortus  
B. suis  
B. canis  
B. ovis  
B. neotomae

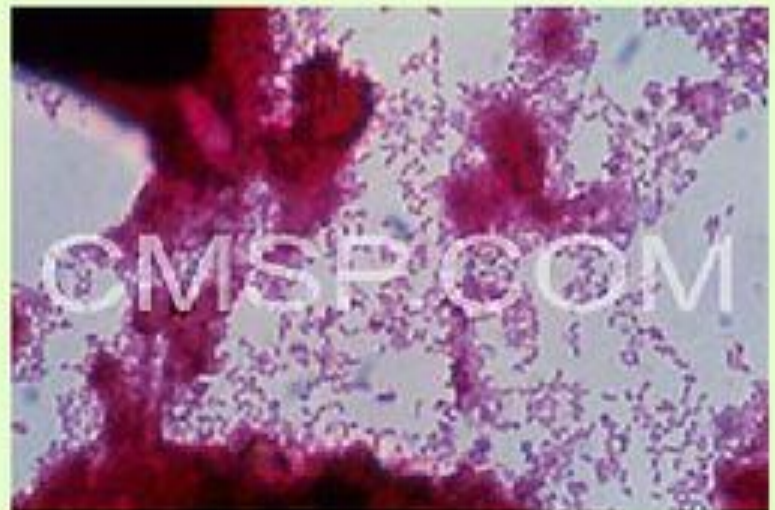


## ВИДЫ и БИОВАРЫ рода BRUCELLA

| Вид                  | Биовар        | Основной хозяин                             |
|----------------------|---------------|---|
| <i>B. abortus</i>    | 1,2,3,4,5,6,9 | Крупный рогатый скот                        |
| <i>B. melitensis</i> | 1,2,3         | овцы, козы                                  |
| <i>B. suis</i>       | 1,2,3,4,5     | свиньи, зайцы, олени,<br>мышевидные грызуны |
| <i>B. neotomae</i>   |               | пустынные<br>кустарниковые крысы            |
| <i>B. ovis</i>       |               | овцы  |
| <i>B. canis</i>      |               | собаки                                      |

На территории России циркулируют *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, а с 1994 г. регистрируются случаи выделения от собак бруцеллы вида *canis*.

- Кокковидные палочки;
- Размеры – 0,5-0,7×0,6-1,5;
- Грамотрицательные;
- В мазках – беспорядочно;
- Неподвижны;
- Спор не образуют;
- Могут образовывать капсулу.



## Культуральные свойства

- Строгие аэробы;
- Температура – 37°C;
- pH 6,8-7,2;
- У *B. abortus* потребность в 5-10% CO<sub>2</sub>;
- Медленный рост – 1-3 недели;
- Требовательны к питательным средам (печеночный, сывороточный, кровяной агар);
- В жидкой среде – диффузное помутнение;
- На плотных питательных средах – бесцветные мелкие выпуклые гладкие колонии с нежной зернистостью.



## **Биохимическая активность**

- Ферментируют глюкозу и арабинозу до кислоты без газа.
- Восстанавливают нитраты.
- Образуют  $H_2S$ .
- Индол не образуют.



## Видовые различия бруцелл

| Виды бруцелл                               | Рост на средах с красителями |          | Образование $H_2S$ | Потребность в $CO_2$ |
|--|------------------------------|----------|--------------------|----------------------|
|  | фуксину                      | тионином |                    |                      |
| <b><i>B. melitensis</i></b><br>(3 биовара) | +                            | +        | -                  | -                    |
| <b><i>B. abortus</i></b><br>(9 биоваров)   | +                            | -        | +                  | +                    |
| <b><i>B. suis</i></b><br>(5 биоваров)      | -                            | +        | +                  | -                    |

## Антигенная структура

Выделяют два соматических антигена.

- Общий для всех бруцелл. О-антиген или R-АГ обнаруживают у шероховатых форм бактерий.
- поверхностный антиген, состоящий из фракций – А, М (мукополисахарид). Это видоспецифические АГ. Их соотношение варьибельно у представителей разных видов. У *Brucella melitensis* – 1:20, у *Brucella abortus* и *Brucella suis* – 2:1
- поверхностный L-АГ, термолабильный, сходен с Vi-АГ сальмонелл.
- Типоспецифический антиген – G.

## Факторы патогенности

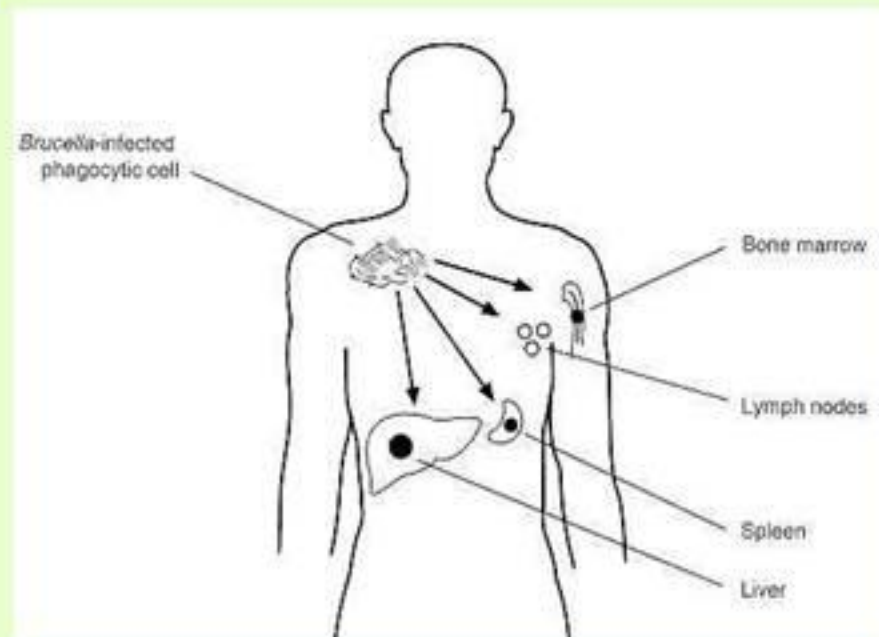
- **Токсины:** эндотоксин.
- **Ферменты:** гиалуронидаза и нейроминидаза.
- **Структурные и химические компоненты клетки:** пили I порядка, белки клеточной стенки, капсула.
- **Высокая инвазивность.**
- **Факультативные внутриклеточные паразиты.**

- **Зооноз.**
- **Резервуар и источник инфекции** – больные домашние животные: овцы, козы, свиньи, КРС.
- **Механизмы передачи:**
  - Фекально-оральный (путь – алиментарный – сырое молоко, сыр);
  - Контактный (путь – прямой контактный);
  - Аэрогенный (путь – воздушно-пылевой).
- **Профессиональный характер.**
- **Инкубационный период** – 1-4 недели.



## Патогенез и клинические особенности

- Бруцеллы проникают в организм через слизистые или кожные покровы → региональные лимфоузлы → фагоцитоз → формируют L-формы.
- Бактериемия.
- Диссеминируют в печень, селезенку, почки, костный мозг, суставы, эндокард (очаги некроза, окруженные инфильтратами).



**Постинфекционный иммунитет** – гуморальный (неполные антитела) и клеточный, нестойкий, нестерильный, формируется ГЗТ.

# Ш.Николь

- «Бруцеллез –
  - это
- несчастье для больного
  - и
- позор для врача»

# Бруцеллез у человека

Обострение бруцеллеза (артрит)



поражение кисти



Поражения нервно-двигательного аппарата



# Иммунитет

- При бруцеллезе клеточно-гуморальный, в основном нестерильный и относительный.
- После выздоровления иммунитет угасает, возможна реинфекция.
- Ввиду относительности иммунитета большие инфицирующие дозы бруцелл могут вызвать его прорыв у больных хроническим или латентным бруцеллезом, что ведет к тяжелому течению болезни.

# Микробиологическая диагностика бруцеллеза

- *Бактериологический метод* (выделение культуры возбудителя из патологического материала, и его последующая идентификация)
- *Биологическая проба на морских свинках* (при зараженном патологическом материале)
- *Серологический метод для обнаружения антигенов и антител* (реакции агглютинации по Хеддельсону и Райту, РНГА, реакция Кумбса, ИФА, РСК, ОФР, РИФ и др.)
- *Кожно-аллергический метод* (проба Бюрне).

# Специфическая профилактика и лечение бруцеллеза

- **Специфическая профилактика** – *живая бруцеллезная вакцина (ЖБВ) и химическая бруцеллезная вакцина (ХБВ)*
- **Специфическое лечение** - *бруцеллезный иммуноглобулин, убитая бруцеллезная вакцина (УБВ) и ХБВ при хроническом бруцеллезе.*

# СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Сибирская язва – острая зоонозная инфекция, протекающая с тяжелой интоксикацией, серозно-геморрагическим воспалением кожи и лимфоузлов, вовлечением внутренних органов, развитием сепсиса.



(c) University Erlangen,  
Department of Dermatology  
Phone: (+49) 9131-85-2727

# Бациллы

Отдел: *Firmicutes*

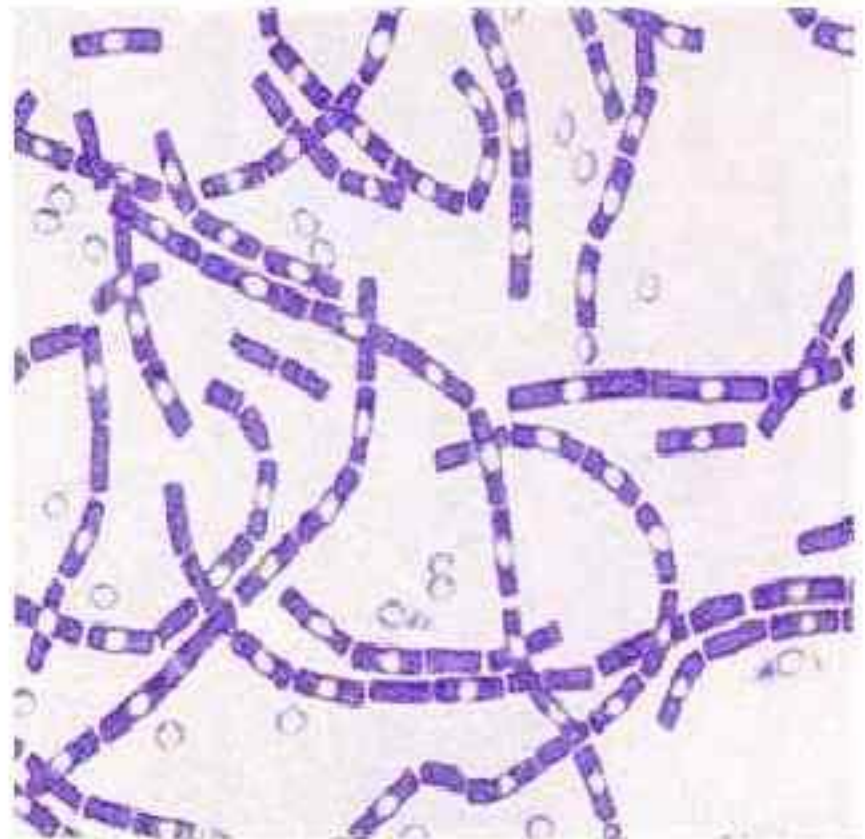
Семейство: *Bacillaceae*

Род: *Bacillus*

Виды: *B. anthracis*

*B. cereus* (более 60 видов)

В чистой культуре выделил  
в 1876 г Р. Кох



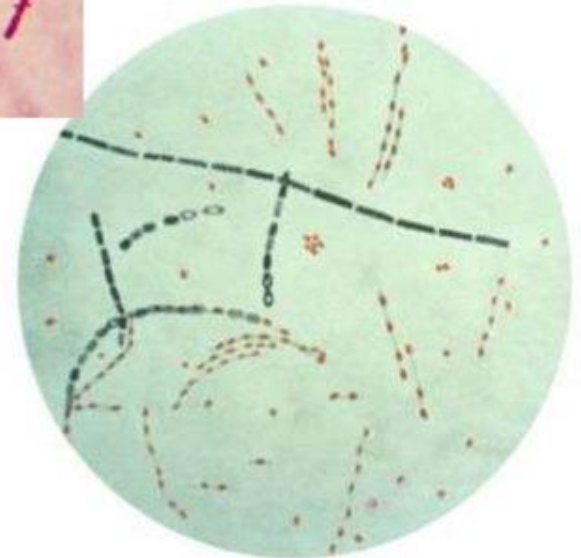
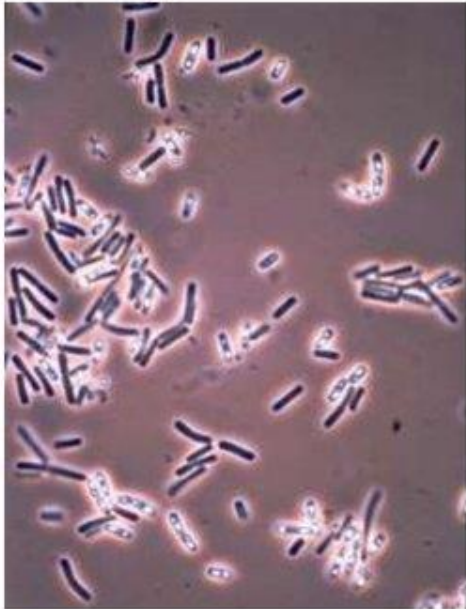
*B. anthracis* (чистая культура)  
окраска по Ожешко



*B. anthracis* в органах  
(окраска по Граму) – видна капсула

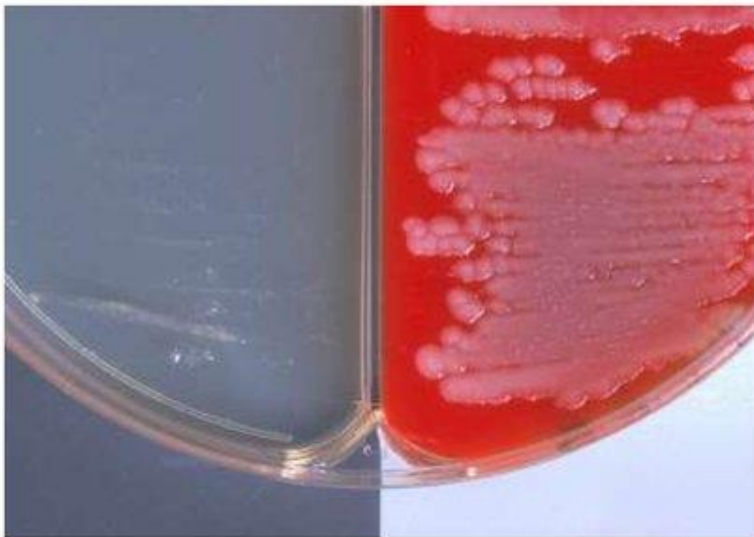
# Морфология

- В образцах от больных – парами или короткими цепочками, окруженными общей капсулой. На средах образует длинные цепочки в виде «бамбуковой трости», с пенициллином – цепочки шаровидных протопластов – «жемчужное ожерелье».



## Культуральные свойства

- Возбудитель растет в аэробных условиях на простых средах (МПА, дрожжевая среда), настое соломы, экстрактах бобовых и злаковых, на картофеле. При посеве уколом в желатин – «перевернутая елочка». Вирулентные R-формы образуют серовато-белые колонии волокнистой структуры («голова медузы», «львиная грива»).





## Биохимические свойства

- *B.anthraxis* биохимически высоко активна
- Ферментирует с образованием кислоты без газа глюкозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу
- Образует сероводород
- Свертывает и пептонизирует молоко.



# Антигенная структура

- Выделяют три основных группы антигенов - капсульный антиген, соматические антигены, токсин (кодируются плазмидами, при их отсутствии штаммы авирулентны).
- **Капсульные антигены** отличаются по химической структуре от К - антигенов других бактерий, полипептидной природы, образуются преимущественно в организме хозяина.
- **Соматические антигены** - полисахариды клеточной стенки, термостабильны, долго сохраняются во внешней среде, трупах. Выявляют их в реакции термопреципитации Асколи.
- **Токсин** включает протективный антиген (индуцирует синтез защитных антител), летальный фактор, отечный фактор.

# Факторы патогенности возбудителя сибирской язвы

1. Капсула.

2. Токсин: белковый, термолабильный, действует на ЦНС, вызывая гибель макроорганизма на фоне легочной недостаточности и гипоксии. Состоит из трёх компонентов:

- а) протективный антиген: взаимодействует с мембранами клеток и опосредует действие двух других компонентов;
- б) летальный фактор: оказывает цитотоксический эффект и вызывает отек легких;
- в) отёчный фактор: благодаря ферментативному механизму действия обуславливает развитие отёков, в том числе вокруг сибиреязвенного карбункула при кожной форме болезни.

Таблица 31

**Дифференциальные признаки *B. anthracis* и некоторых других видов рода *Bacillus***

| Вид                             | Признаки         |                     |                              |  |  |                        |                               |
|---------------------------------|------------------|---------------------|------------------------------|--|--|------------------------|-------------------------------|
|                                 | Подвиж-<br>ность | Образование капсулы | Характер роста               |  | Патогенность для   |                        |                               |
|                                 |                  |                     | на МПБ с кровью<br>(гемолиз) | на среде с желатином   | мышей  | морских<br>свинок      | кроликов                      |
| <i>B. anthracis</i>             | —                | +                   | —                            | Вдоль укола от беловатого стержня отходят горизон-<br>тальные отростки: картина<br>роста напоминает елочку<br>верхушкой вниз. Через 3—<br>4 дня разжижение в виде<br>чулка | Погибают за<br>24—26 ч   | Погибают<br>за 24—26 ч | Погибают<br>через 36—<br>72 ч |
| <i>B. anthracoides</i>          | Слабая           | —                   | +                            | Вдоль укола узловатые<br>утолщения, а не отростки.<br>Желатин разжижается в<br>виде воронки  | Иногда<br>патогенна<br>при внутри-<br>брюшинном<br>заражении<br>большими<br>дозами | Непато-<br>генна       | Непато-<br>генна              |
| <i>B. subtilis</i>              | Активная         | —                   | —                            | На желатине колония окру-<br>жена венком из лучей; на<br>поверхности разжиженного<br>желатина пленка   | Непатогенна  | То же                  | То же                         |
| <i>B. megaterium</i>            | Слабая           | —                   | —                            | Желатин разжижает ворон-<br>кообразно  | То же  | «                      | «                             |
| <i>B. cereus<br/>(mycoides)</i> | То же            | —                   | —                            | Быстро разжижается   | «  | «                      | «                             |

# Эпидемиология и патогенез сибирской язвы

- Источник инфекции – больные травоядные животные и почва.
- Пути заражения человека: контактный, алиментарный, воздушный, трансмиссивный.
- Входные ворота – кожа и слизистые оболочки кишечного тракта и дыхательных путей.
- При внедрении возбудителя в кожу образуется карбункул, из которого микроб заносится в региональный узел с образованием воспаления, но с редкой генерализацией; при попадании возбудителя в дыхательные пути он захватывается альвеолярными макрофагами, заносится в лимфоузлы трахеи и бронхов, где образуется воспаление с некрозом и последующей генерализацией инфекции.

# Клинические формы

Выделяют:

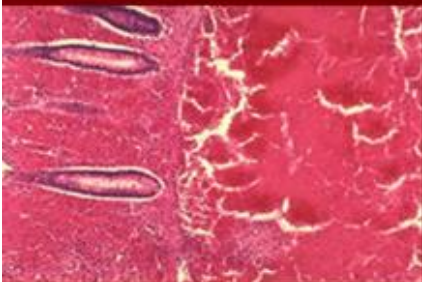
- **кожную форму**
- **легочную форму** (развивается при ингаляции спор микроорганизмов)
- **желудочно-кишечную**
- **септическую форму**

Кожная  
форма



## ***Кишечная форма.***

- Кишечная форма сибирской язвы характеризуется общей интоксикацией, повышением температуры тела, болями в эпигастрии, поносом и рвотой. В рвотных массах и в испражнениях может быть примесь крови.

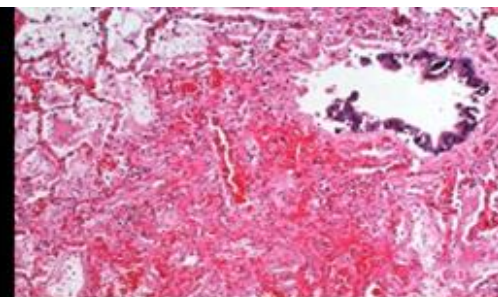


## **Легочная форма С.Я.**

-болезнь сортировщиков шерсти.

**геморрагическая пневмония, кровянистая мокрота, на 3 сутки смерть.**

Дряблая большая селезенка, черная с обильным соскобом.  
**Менингит-«шапка кардинала» типа травматической гематомы.**



# Иммунитет

- После перенесенной сибирской язвы развивается стойкий антимикробный и антитоксический иммунитет

# *Микробиологическая диагностика*

*Исследуемый материал* – содержимое везикул, пустул, отделяемое карбункулов, язв, тканевой выпот, мокрота, испражнения, рвотные массы, кровь, трупный материал, от животных – кожа, шерсть.

1. *Бактериоскопический метод.*
2. *Бактериологический метод (основной).*
3. *Биологический.*
4. *Серологический – РПГА, РИФ, реакция кольцеприципитации по Асколи.*
5. *Аллергологический – проба с антраксином.*
6. *Молекулярно-биологический метод – ПЦР.*

## **Специфическая профилактика.**

### **Вакцинация по эпидпоказаниям:**

- живой сибиреязвенной сухой вакциной **СТИ**;
- комбинированной вакциной **СТИ+протективный антиген**.

### **Специфическое лечение –**

**противосибиреязвенная сыворотка и иммуноглобулин.**

# Листериоз

Что такое Листериоз ?



**Листериоз** (синонимы: невреллез, гранулематоз новорожденных, листереллез) - инфекционная болезнь из группы зоонозов.

У человека заболевание протекает либо в виде острого сепсиса (с поражением центральной нервной системы, миндалин, лимфатических узлов, печени, селезенки), либо в хронической форме (стертая).

# Возбудитель листериоза

*Класс* – **Bacilli**

*Род* – **Listeria**

*Вид* – **Listeria monocytogenes**

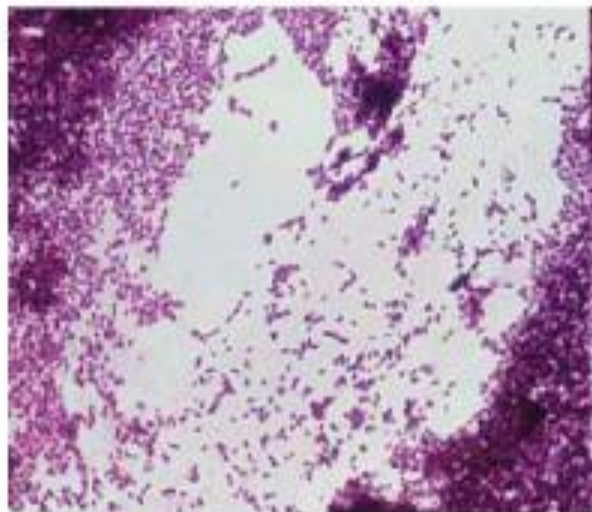
**Открытие L. monocytogenes :**

- 1911 г – М.Хамфес впервые описал возбудитель;

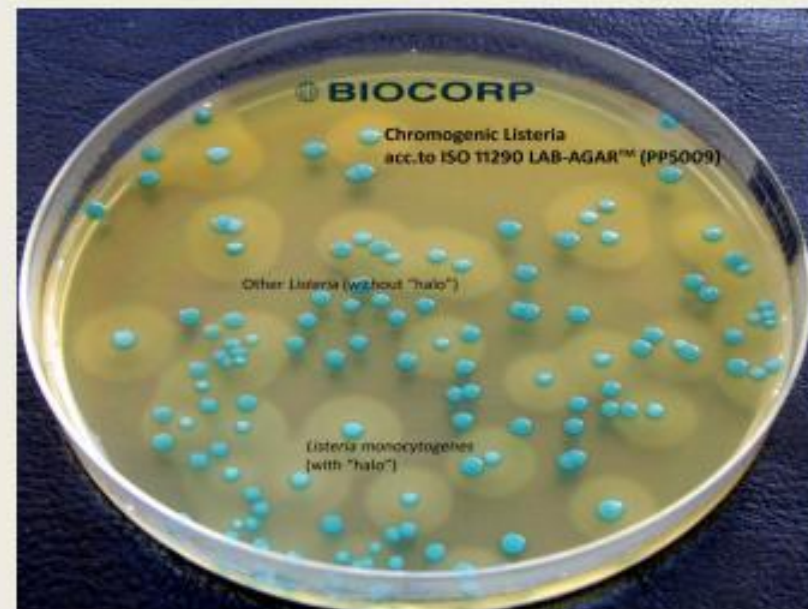
.

# Морфологические свойства *Listeria*.

- Гр(+) прямая или слегка изогнутая коккобактерия размером 0.3-0.5x1-2 мкм;
- Спор и капсул не образует
- Имеет 1-4 жгутика, прикрепленных к боковой поверхности, реже к ее концу.
- В препаратах располагаются параллельно или под углом друг к другу, группами или одиночно.



- ▮ Факультативный анаэроб
- ▮ Психрофил (способны к активному размножению при низких температурах (4—10 °C), поэтому их численность активно увеличивается весной и осенью)
- ▮ Живут в широком температурном диапазоне (3—45 °C)
- ▮ Культура на твердой питательной среде имеет характерный запах творога
- ▮ На кровяном агаре вокруг колоний образуется узкая зона гемолиза





## Биохимические свойства.

- Факультативные анаэробы;
- Ферментируют до молочной кислоты без газа глюкозу, мальтозу, сахарозу, глицерин, лактозу;
- Молоко не свертывают;
- Желатин не разжижают;
- Нитраты в нитриты не восстанавливают;
- Каталазоположительны;
- Оксидазоотрицательны.

# Антигенные свойства.

- Известны 7 серовариантов листерий, различающихся набором жгутиковых H- и соматических O- антигенов.
- Один и тот же серовар может обнаруживаться у самых различных животных, а также у человека без какой-либо специфичности для определенного вида хозяина.



# Факторы патогенности *Listeria monocytogenes*

- **Антифагоцитарные факторы:**
  - Капсула
  - **Интерналин** – белок клеточной стенки, обеспечивающий поглощение бактерий не только фагоцитами, но и эндотелиальными клетками
  - **Листериролизин** – фермент, разрушающий мембрану фагосомы, приводя к незавершенному фагоцитозу, а также вызывающий лизис эритроцитов.
- **Фосфолипазы С** – разрушают клеточные мембраны
- **Гемолизин** – вызывает гемолиз эритроцитов.

# Эпидемиология и патогенез листериоза

- Источник инфекции – почва, где микроб свободно существует и заражает корни растений, в частности, овощей (сопроноз).
- Вторичный источник – дикие (кабаны, лисы, зайцы) и домашние (овцы, свиньи, крупный рогатый скот, кошки) животные
- Листерии хорошо выносят низкие температуры. При температуре 4°C они способны размножаться в молочных и мясных продуктах.
- Основной путь заражения - алиментарный, реже - контактный, аэрозольный и вертикальный.
- В патогенезе важное значение имеет состояние иммунодепрессии. От входных ворот возбудитель лимфогенно и гематогенно диссеминирует во внутренние органы, вызывая образование некротических узелков – листериом.
- Различают приобретенный и врожденный листериоз .

# Патогенез листериоза

## Входные ворота



При лимфогенном и гематогенном распространении происходит фиксация листерий в лимфатических узлах и внутренних органах – миндалинах, легких, в печени, в селезенке, почках, надпочечниках, ЦНС.

При беременности некротические узелки (листериомы) могут формироваться в плаценте, что приводит к инфицированию плода, с развитием у него генерализованной формы инфекции.

Заболевание способствует иммунодефицитным состояниям и опухолям.

# Клинические формы листериоза:

- ☐ Железистая: ангинозно-железистая и глазожелезистая.
- ☐ Нервная
- ☐ Септическая
- ☐ Отдельно выделяют листериоз беременных и новорожденных

## Течение:

- Острое
- Подострое
- Хроническое

► **6. Листериоз беременных и новорожденных**

- При беременности чаще возникает листериоз, но беременные обычно болеют в латентной форме
- Отмечают выкидыши, аномалии плода



- У новорожденных – менингиты и энцефалиты

# Микробиологическая диагностика листериоза

- **Бактериологический метод** – выделение культуры возбудителя на питательных средах и его идентификация;
- **Серологические реакции** – проводятся для определения антител (РПГА, РСК, ИФА) в парных сыворотках больных.
- **Кожно-аллергическая проба** - с листерином .
- **Молекулярно-генетический метод** – ПЦР.

# Профилактика:

- ✓ Термическая обработка пищевых продуктов;
- ✓ Борьба с листериозом животных;
- ✓ Обследование женщин, планирующих беременность;
- ✓ Специфические методы профилактики не разработаны.



**Чума (лат. *pestis* — зараза)** острая природно-очаговая инфекционная болезнь, характеризуется тяжелой интоксикацией, лихорадкой, поражением кожи, лимфатических узлов, легких, способностью принимать септическое течение. Относится к особо опасным инфекциям.



# Таксономия

- Сем. *Enterobacteriaceae*
- Род *Yersinia*

- **Алекса́ндр Йерсе́н**  
(1863-1943)

французский бактериолог

В 1894 г. выделил из гноя бубона чистую культуру возбудителя чумы

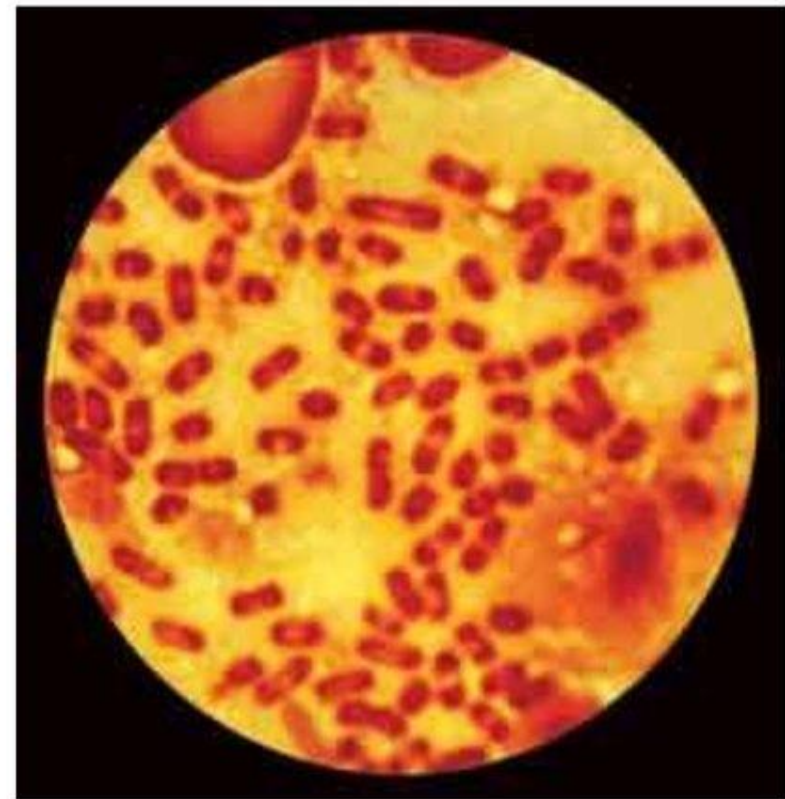


# Род *Yersinia*

Включает более 10 видов:

- *Y. pestis* – возбудитель чумы
- *Y. enterocolitica* – возбудитель кишечного иерсиниоза
- *Y. pseudotuberculosis* – возбудитель псевдотуберкулеза (Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка, может давать кишечную форму)

- Палочка овоидной формы, вздутая по середине («бочонок»);
- Размеры –  $0,3-0,7 \times 1-2$  мкм;
- Грамотрицательные;
- Окрашиваются биполярно;
- В мазках – цепочками или беспорядочно;
- Образуют нежную капсулу (в организме человека, животных, на кровяных средах при  $37^{\circ}\text{C}$ );
- Спор, жгутиков не имеют.



## *Культуральные свойства*

- Факультативные анаэробы.
- Оптимальная температура – 28-30°C.
- pH – 6,9-7,2.
- Хорошо растут на простых питательных средах.
- **Жидкие среды** – через 48 час. пленка со спускающимися вниз нитями («сталактитовый рост»).

# Культуральные свойства

**Плотные питательные среды** – три стадии роста:

- **Молодые колонии** – через 10-12 час. микроколонии с неровными краями («битое стекло»);
- **Через 18-24 час.** – нежные плоские с темным зернистым центром и фестончатыми краями («кружевные платочки»);
- **Зрелые колонии** – через 40-48 час. крупные колонии с бурым зернистым центром и неровными краями («ромашки»).



# Ферментативные свойства.

- У чумных бактерий выражена сахаролитическая активность – они расщепляют сахарозу, мальтозу, арабинозу, рамнозу, глюкозу ( не всегда) и манит с образованием кислоты. **Различают два варианта бактерий чумы – разлагающие и не разлагающие глицерин.**
- Протеолитические свойства выражены слабо: они не разжижают желатин , не свертывают молоко, образуют сероводород.
- Бактерии чумы продуцируют фибринолизин, гемолизин, гиалуронидазу, коагулазу.

# Антигенная структура

## Антигены клеточной стенки:

- O-антиген – соматический, ЛПС, эндотоксин;
- ОСА – основной соматический антиген, белок, экзотоксин (гемолизин).

## Капсульные антигены:

- F1-антиген – гликопептид (защищает от фагоцитоза, иммуногенные свойства);
- VW – антиген вирулентности: V – белок, а W – липопротеин (антифагоцитарное действие, способствует внутриклеточному размножению).

## Внутри клетки:

- T-антиген – «мышинный» токсин, белок (блокирует функции митохондрий печени, селезенки, действие медиаторов, гормонов).

# Факторы патогенности *Y.pestis*

- **Адгезии** – пили, структуры наружной мембраны
- **Инвазивные** – фибринолизин, нейраминидаза, пестицин, аминопептидаза
- **Антифагоцитарные** – капсула, V- и W-антигены, супероксиддисмутаза
- **Токсины** – эндотоксин (высвобождается при гибели клетки),
  - «мышинный токсин» (белковой природы, с типичной АВ-структурой; блокирует функции клеточных митохондрий печени и сердца, а также вызывает образование тромбов)



## Эпидемиология

**Зооантропоноз** (больные легочной формой).

**Резервуар и источник инфекции** – грызуны:

- в природе – сурки, суслики, песчанки, полевки;
- в синантропных очагах – крысы, мыши.

**Механизмы передачи:**

- Трансмиссивный (путь – контаминационный, переносчики – блохи);
- Контактный (путь – прямой контактный);
- Аэрогенный (путь – воздушно-капельный, при легочной форме чумы).



# Патогенез

- Клиническая картина и патогенез зависят от входных ворот инфекции;
- После адгезии возбудитель очень быстро размножается;
- бактерии в большом количестве вырабатывают факторы проницаемости (нейраминидаза, фибринолизин, пестицин), антифагины, подавляющие фагоцитоз (F1, HMWPs, VW-Ar, PH6-Ag), что способствует быстрому и массивному лимфогенному и гематогенному диссеминированию прежде всего в органы мононуклеарно-фагоцитарной системы с её последующей активизацией.
- Массивная антигенемия, выброс медиаторов воспаления, в том числе и шокогенных цитокинов, ведёт к развитию микроциркуляторных нарушений, ДВС-синдрома с последующим исходом в инфекционно-токсический шок.

# Клинические формы чумы

Чумной  
бубон



- Кожная, бубонная, кожно-бубонная
- Первично-септическая, вторично-септическая
- Первично-легочная, вторично-легочная
- Кишечная форма (очень редко)

Септическая  
форма



Copyright © 2006  
Logical Images Inc.

## Чума: иммунитет

постинфекционный  
иммунитет при чуме

прочный

продолжительный

его основным  
фактором  
выступает  
фагоцитоз

который у  
иммунных лиц  
носит  
завершённый  
характер

# Микробиологическая диагностика чумы

- **Исследуемый материал:** пунктат из бубонов и карбункулов, отделяемое язв, мокрота и слизь из ротоглотки, кровь
- **Методы лабораторной диагностики:**
  - Экспресс-метод –иммунофлуоресцентный прямой
  - Микроскопический (бактериоскопический)
  - Бактериологический
  - Серологический (ИФА, РНГА, РСК с парными сыворотками)
  - Биологический
  - Молекулярно-генетический (ПЦР)

# Работа с чумным микробом





# Профилактика

## *Специфическая:*

- Живая аттенуированная вакцина из штамма EV (Жерара-Робика);
- Химическая вакцина (редко);
- Противочумный иммуноглобулин или сыворотка (серотерапия + АБ терапия).

## *Неспецифическая:*

- Выявление очагов чумы – дезинфекция, дератизация, дезинсекция;
- Выявление и лечение больных;
- Карантин и обсервация;
- Работа в противочумных костюмах;
- Выполнение международных конвенций по профилактике чумы.

# ЛЕЧЕНИЕ

- Этиотропными средствами для экстренной профилактики и лечения чумы являются антибактериальные препараты:

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| амикацин,       | рифампицин,  |
| гентамицин,     | доксциклин,  |
| канамицин,      | тетрациклин, |
| тобрамицин,     | цефтриаксон, |
| стрептомицин,   | цефтизоксим, |
| ципрофлоксацин, | цефтазидим,  |
| цефотаксим,     | офлоксацин,  |

**Туляремия** – острое природно-очаговое зоонозное заболевание, характеризующееся лихорадкой, образованием лимфаденитов и поражением различных органов (глаз, легких, кожных покровов, ЖКТ и др.)

# Возбудитель туляремии

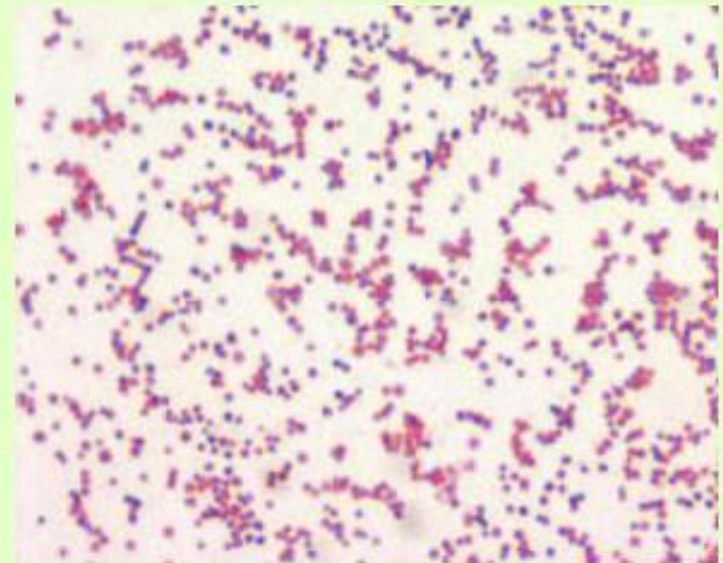
- *Класс* – **Gamma**proteobacteria
- *Род* – **Francisella**
- *Вид* - **Francisella tularensis**
- *Подвиды* – **Tularensis** (Неарктический, или американский)  
**Holarctica** (Голарктический)  
**Mediasiatica** (Среднеазиатский)

## История открытия:

- 1911 г – в Калифорнии в местечке Туляре во время эпизоотии среди земляных белок Г.Мак-Кой и Ш.Чепин выделили возбудитель, а Э.Френсис подробно изучил его.

# Морфология

- Кокковидные палочки;
- Размеры – 0,2-0,7×0,2 мкм;
- Грамотрицательные;
- В мазках – беспорядочно;
- Неподвижные;
- Спор не образуют;
- Имеют капсулу.



## *Культуральные свойства*



- Строгие аэробы;
- Температура – 37°C;
- pH 6,8-7,2;
- Рост замедленный – 3-5 суток;
- Требовательны к питательным средам: среды с добавлением яичного желтка (среда Мак-Коя), крови, цистина и глюкозы;
- В жидких средах – пленка;
- На плотных – крупные нежные молочно-белые колонии с ровным краем.

## Биохимическая активность

- Ферментируют глюкозу, мальтозу, маннит, фруктозу и другие сахара до кислоты.
- По отношению к глицерину и распространению – 3 географические расы *Francisella tularensis*:
  - **Голарктическая** – глицерин – , умеренно патогенна (Европа, Азия);
  - **Среднеазиатская** – глицерин + , умеренно патогенна (РФ);
  - **Неарктическая** – глицерин + , высоко патогенна (Северная Америка);
- Образуют аммиак,  $H_2S$ ;
- Индол не образуют.

## Антигенная структура

- **O-антиген** – соматический, ЛПС КС.
- **Vi-антиген** – разновидность капсульного антигена, вирулентные и иммуногенные свойствами.

## Факторы патогенности

**Токсины:** эндотоксин.

**Ферменты:** гиалуронидаза, нейроминидаза, фибринолизин.

**Структурные и химические компоненты клетки:** пили I порядка, белки клеточной стенки, капсула.

- **Зооноз.**
- **Резервуар и источник инфекции – грызуны.**
- **Механизмы передачи:**
  - Трансмиссивный (переносчик – иксодовые клещи);
  - Фекально-оральный (путь – алиментарный и водный);
  - Контактный (путь – прямой контактный);
  - Аэрогенный (путь – воздушно-пылевой).
- **Инкубационный период – 2-8 дней.**



## Патогенез и клинические особенности

1. Проникновение в организм человека, в области входных ворот – первичный аффект:

пятно → папула →

везикула → пустула → язвочка.

1. Поражение лимфоузлов → фагоцитоз →

размножение.

1. Бактериемия.

2. Стадия очаговых поражений с образованием гранул (селезенка, печень, легкие, костный мозг)

**Клинические формы заболевания:**

- Бубонная;
- Легочная;
- Желудочно-кишечная.



# ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУЛЯРЕМИЕЙ

Существует несколько форм заболевания туляремией:

- ✗ Язвенно-бубонная форма.
- ✗ Ангинозно-бубонная форма.
- ✗ Лёгочная форма.
- ✗ Кишечная форма.
- ✗ Генерализованная форма. Клинически напоминает тифо-паратифозные инфекции или тяжёлый сепсис.

Заболевание **опасно** тем, что без лечения продолжается довольно долго, сопровождается лихорадкой, нагноением пораженных лимфатических узлов и развитием осложнений, которые могут быть опасны для жизни.

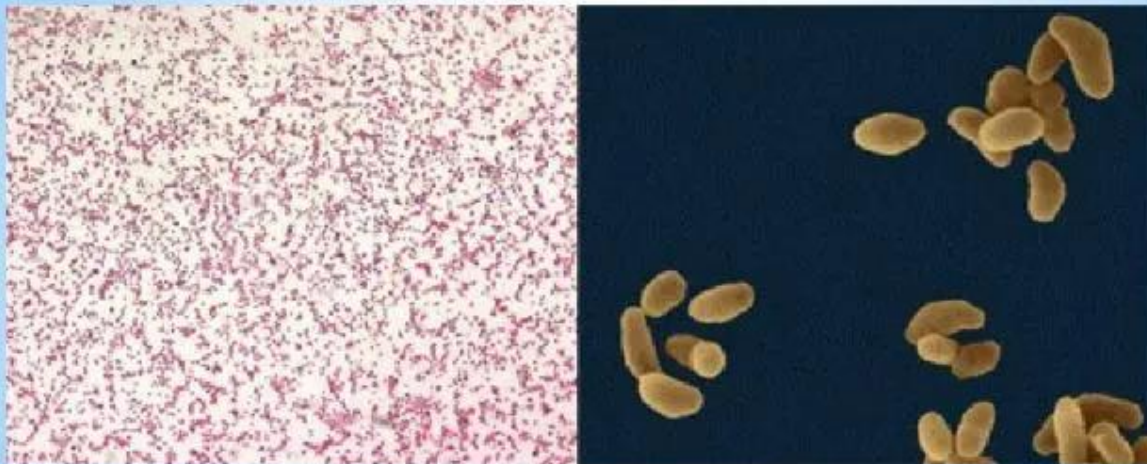


# **Клиника туляремии:** **ангинозно-бубонная форма**



# \*Иммунитет

\*После перенесенного заболевания остается прочный иммунитет, который по своему характеру является тканевым и гуморальным.



# **Микробиологическая диагностика туляремии**

- **Бактериологический метод с использованием биопробы** – заражение белых мышей и морских свинок патологическим материалом с последующим выделением культуры возбудителя на питательных средах и его идентификацией;
- **Серологические реакции** – проводятся для определения антител (РА, РПГА, РИФ, РСК) и антигенов (РПГА.ИФМ).
- **Кожно-аллергическая проба** - с тулярином, ставится с 5-го дня болезни.
- **Молекулярно-генетический метод** – ПЦР.

**Специфическая профилактика.**

**Вакцинация по эпидпоказаниям: живой  
аттенуированной туляремийной вакциной.**

**Специфическое лечение – не применяется.**

# Заключение

# Дифтерия

- острое антропонозное инфекционное заболевание

которое характеризуется:

- фибринозным воспалением на месте входных ворот
- тяжелой интоксикацией организма
- токсическим поражением сердца, почек и нервной системы

Источник инфекции – больной или бактерионоситель токсигенных *C.diphtheriae*

# Возбудитель дифтерии

- *Класс* – **Actinobacteria**
- *Род* – **Corynebacterium**
- *Вид* – **Corynebacterium diphtheriae**
- *Биовары* – **gravis,**  
**mitis,**  
**intermedius,**  
**belfanti**

## История открытия и изучения:

- 1883 г - Э.Клебс открыл возбудитель
- 1884 г – Ф.Леффлер выделил чистую культуру,
- 1888 г – Э.Ру и А.Йерсин выделили токсин
- 1890 г- Э.Беринг и С.Китазато получили антитоксическую сыворотку
- 1923 г – Г.Рамон получил анатоксин

# Морфология

- ✓ Прямые или изогнутые палочки (0,3-0,8×1-8 мкм);
- ✓ Спор не образуют;
- ✓ Неподвижны;
- ✓ Имеют микрокапсулу;
- ✓ Расположение бактерий в мазке – под углом друг к другу (в виде V, X, L);
- ✓ На концах булавидные утолщения (зерна волютина – гранулы полиметафосфата);
- ✓ Грамположительные;
- ✓ По Нейссеру: цитоплазма желтого цвета, зерна волютина – синего.



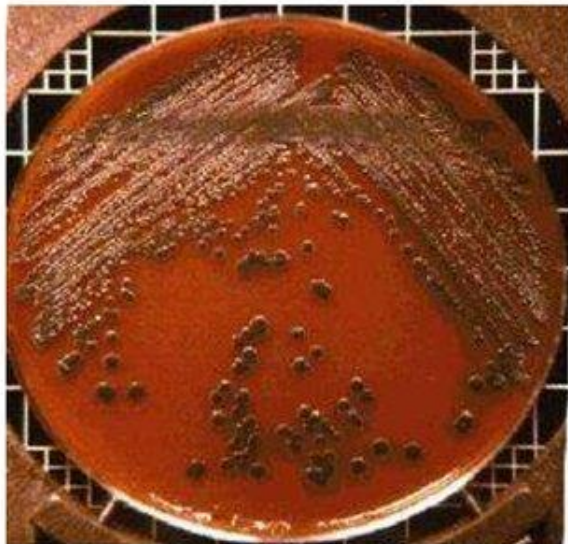
# Культуральные свойства

**Факультативный анаэроб.**

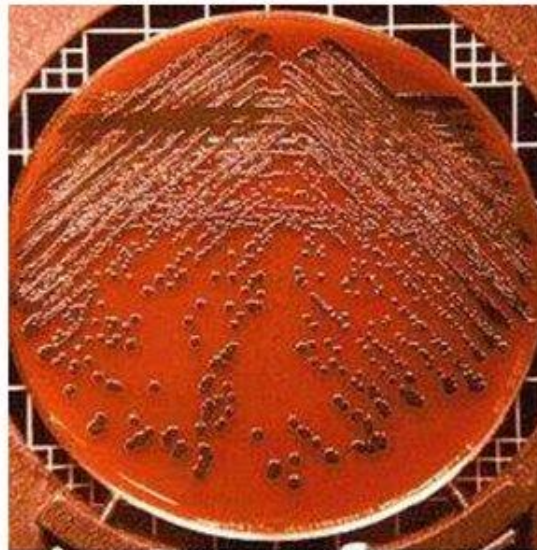
**Температурный оптимум для роста 35-37°C (границы роста 15-40 °C), оптимальная pH 7,6-7,8.**

**Растет на специальных питательных средах с кровью и сывороткой (кровоной теллуритовый агар), на которой дифтерийная палочка по способности продуцировать гемолизин даёт колонии 3 типов:**

- а) биовар *gravis*;**
- б) биовара *mitis*;**
- в) биовар *intermedius*.**



*Corynebacterium diphtheriae, gravis*  
Chocolate tellurite agar



*Corynebacterium diphtheriae, mitis*  
Chocolate tellurite agar



*Corynebacterium diphtheriae, intermedius*  
Chocolate tellurite agar

| Культуральные особенности биоваров дифтерии |  |   |   |
|---|--|---|---|
| Свойства                                    | Биовар дифтерии gravis   | Биовар дифтерии intermedius   | Биовар дифтерии mitis   |
| Рост на средах с теллури- том               | Крупные сухие матовые плоские серо-чёрные колонии приподняты в центре, радиальная исчерченность («маргаритки») и неровные края | Мелкие сухие матовые серо-чёрные колонии с более прозрачной периферией, поднятым центром и неровными краями | Мелкие гладкие блестящие полупрозрачные чёрные колонии с ровными краями |
| Рост на бульоне                             | Плѐнка, помутнение (иногда отсутствует), крошковидный или крупнозернистый осадок   | Помутнение с последующим просветлением и образованием мелкозернистого осадка                                | Равномерное помутнение и порошкообразный осадок                         |
| Гемолиз на КА                               | ±  | -   | +   |

# Колонии *C. diphtheriae* на среде Клауберга



Биовар *gravis*

Биовар *mitis*

## Биохимические свойства *C. diphtheriae*

---

- редукция нитратов,
- цистеиназная активность (+) (проба Пизу),
- уреазная активность (-) (проба Закса),
- ферментация углеводов:
- (глюкоза (+), сахароза (-), крахмал (+)).

# Ферментативные свойства



| Коринебакт<br>ерии                | Тест              |        |              |             |                               |             |
|-----------------------------------|-------------------|--------|--------------|-------------|-------------------------------|-------------|
|                                   | Токсиге<br>нность | цистин | мочеви<br>на | глюко<br>за | сахароза                      | крахма<br>л |
| <i>C. diphtheriae</i>             |                   |        |              |             |                               |             |
| <i>gravis</i>                     | V                 | +      | -            | +           | -                             | +           |
| <i>mitis</i>                      | V                 | +      | -            | +           | -                             | -           |
| <i>intermedius</i>                | +-                | +      | -            | +           | -                             | -           |
| <i>C. ulcerans</i>                | -                 | +      | +            | +           | -                             | +           |
| <i>C. pseudotuber<br/>culosis</i> | -                 | +      | +            | +           | +-<br>(угнетение<br>гемолиза) | -           |
| <i>C. pseudodipht<br/>hericum</i> | -                 | -      | +            | -           | -                             | -           |
| <i>C. xerosis</i>                 | -                 | -      | -            | +           | +                             | -           |

Дифтерийные возбудители имеют 2 основных типа антигенов:

- **О-антигены** (термостабильные, дающие перекрестные реакции с антителами к антигенам микобактерий и нocardий);
- **К-антигены** (поверхностные, термолабильные, видоспецифические, содержащие нуклеопротеиды и белки, обладающие выраженной иммуногенностью). Свойства К-антигена лежат в основе разделения биоваров дифтерийных возбудителей на штаммы.
- Особенностью этих возбудителей является способность продуцировать различные факторы патогенности, главными из которых являются экзотоксин и биологически активные вещества.

# Антигенные свойства *C. diphtheriae*

О-соматический  
антиген  
(мужидовая  
специфичность)

11  
серотипов

К-капсульный антиген  
(антиспецифичность)

58  
серотипов

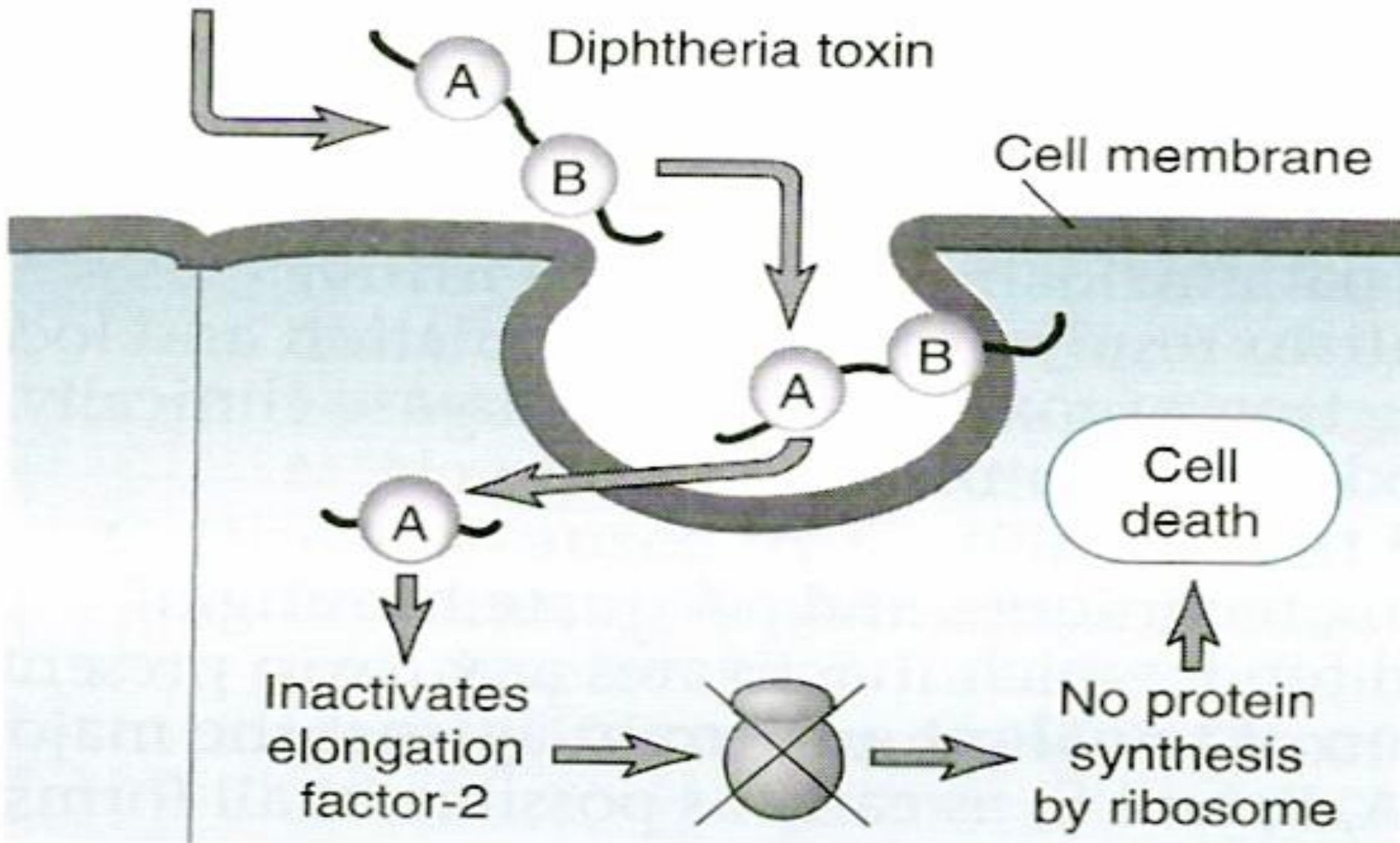
# Факторы патогенности

- Пили и микрокапсула обеспечивают **адгезию** к эпителиоцитам миндалин, реже гортани, трахеи, полости носа, конъюнктивы глаза, вульвы;
- **колонизация** эпителиоцитов сопровождается развитием воспалительного процесса;
- гиалуронидаза, фибринолизин, нейраминидаза, гемолизин – **факторы инвазии**;
- микрокапсула – **антифагоцитарный фактор**;
- **корд-фактор** – нарушает дыхание в митохондриях и обладает антифагоцитарной активностью;
- **дифтерийный гистотоксин** – экзотоксин, главный фактор патогенности, обладает дермoneкротическими и гемолитическими свойствами (синтезируют только *S. diphtheriae*, лизогенные tox -профагом).

# Механизм действия дифтерийного ЭКЗОТОКСИНА

- Является полипептидом, состоит из А и В субъединиц
- В-субъединица прикрепляется к ганглиозидным рецепторам на клетке-мишени
- А-субъединица проникает внутрь клетки-мишени и, являясь ферментом АДФ-рибозил-трансферазой, вызывает АДФ-рибозилирование белкового фактора элонгации EF-2 , необходимого для построения полипептидных цепей на рибосомах, что приводит к подавлению синтеза белка на стадии элонгации и гибели клеток в результате некроза (некротоксин).

# Механизм действия токсина *Corynebacterium diphtheriae*



# Результат действия дифтерийного токсина

- **На нервную ткань** — демиелинизация нервных волокон, приводящая к параличам, парезам и невритам черепных нервов и полиневритов. Чаще развиваются парезы мягкого неба, глотки, аккомодации, нижних и верхних конечностей, дыхательных мышц.
- **На ткань почек** - токсический нефроз, при котором в основном страдает эпителий канальцев.
- **На ткани сердца** – паралич сердца, миокардит (является одной из основных причин летальных исходов).
- **На ткани дыхательной системы** - паралич дыхательных мышц и диафрагмы.

# Эпидемиология

- *Дифтерия* - антропонозное заболевание.
- *Источники инфекции* - больные и носители **токсигенных** штаммов *C. diphtheriae*.
- Основной *механизм заражения* - аэрозольный,
- *путь передачи* - воздушно-капельный.
- Возможен контактно-бытовой путь передачи инфекции.
- Восприимчивость к дифтерии **высокая**.
- Возбудитель дифтерии поражает в основном детей, однако в последние десятилетия дифтерией стали болеть и взрослые.
- Заболевание у взрослых протекает тяжело и может закончиться летальным исходом.

# Патогенез



# Клинические формы дифтерии

- Дифтерия ротоглотки (зева) (90 – 95%)
- Дифтерийный круп:
  - дифтерия гортани (дифтерийный круп локализованный)
  - дифтерия гортани и трахеи (круп распространённый)
  - дифтерия гортани, трахеи и бронхов (нисходящий круп)
- Дифтерия носа
- Дифтерия половых органов
- Дифтерия глаз
- Дифтерия кожи
- Комбинированные формы с одновременным поражением нескольких органов

# Клиническая картина дифтерии



В области ротоглотки эпителий многослойный, **фибринозная пленка** плотно спаяна с **подлежащими тканями**, поэтому при попытке ее отделения возникает **кровоточивость**.

В области гортани и трахеи эпителий однослойный, фибринозная **пленка** **легко отделяется** в виде **слепок** (крупозный характер воспаления).



# Клиническая картина дифтерии



**Важнейшим признаком токсической дифтерии зева**

**(отек подкожной клетчатки шеи, появляющийся в 1-2 сутки болезни).**

- **Субтоксическая форма** — отек в зеве и области региональных лимфоузлов;
- **Токсическая I степени** — отек до середины шеи;
- **Токсическая II степени** — отек, спускающийся до ключиц;
- **Токсическая III степени** — отек, спускающийся ниже ключиц.

# Иммунитет

- Иммунитет после перенесенного заболевания нестойкий, возможно повторное заболевание;
- Основная роль в профилактике дифтерии принадлежит формированию активного искусственного антитоксического иммунитета в результате плановой вакцинации

# Микробиологическая диагностика

*Исследуемый материал* – слизь из зева и носа, пленки с миндалин, раневое отделяемое, кровь.

**1. Бактериоскопический метод.**

**2. Бактериологический метод (основной).**

*Определение токсигенности C. diphtheriae:*

- биологическая проба на животных – внутрикожное введение морским свинкам культуры дифтерийной палочки – некроз в месте введения, последующая гибель животного;
- заражение куриных эмбрионов (гибель);
- внесение в культуру клеток (ЦПД);
- ИФА;
- ДНК-зонды для обнаружения tox -оперона в геноме;
- РП в агаре.

**3. Серодиагностика** – РПГА, ИФА, РИА, реакция ко-агглютинации, проба Шика.

**4. Экспресс-диагностика** – РИФ, ИФА, РПГА, реакция ко-агглютинации.

**5. Молекулярно-биологический метод** – ПЦР (обнаружение tox -гена).

# Профилактика и лечение дифтерии

- **Специфическая профилактика:**
- Активная иммунизация дифтерийным анатоксином (анатоксины АДС, АДС-М, АД и АД-М и вакцина АКДС).
- **Специфическое лечение:**
- Пассивная иммунизация антитоксической противодифтерийной сывороткой
- **Неспецифическое лечение:**
- Антибактериальная терапия (в том числе, санация носителей - пенициллины, макролиды, тетрациклины)



## Коклюш

- Коклюш - это опасное инфекционное заболевание дыхательных путей, которое вызывается бактериями *Bordatella pertussis*. Его наиболее характерным признаком является приступообразный спазматический кашель. Чаще заболевают дети дошкольного возраста. Особенно опасна эта инфекция в возрасте до 2-х лет.



**Отдел:** Gracilicutes

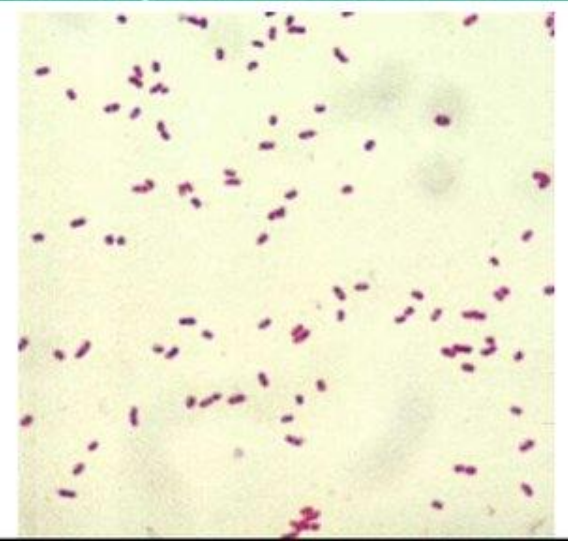
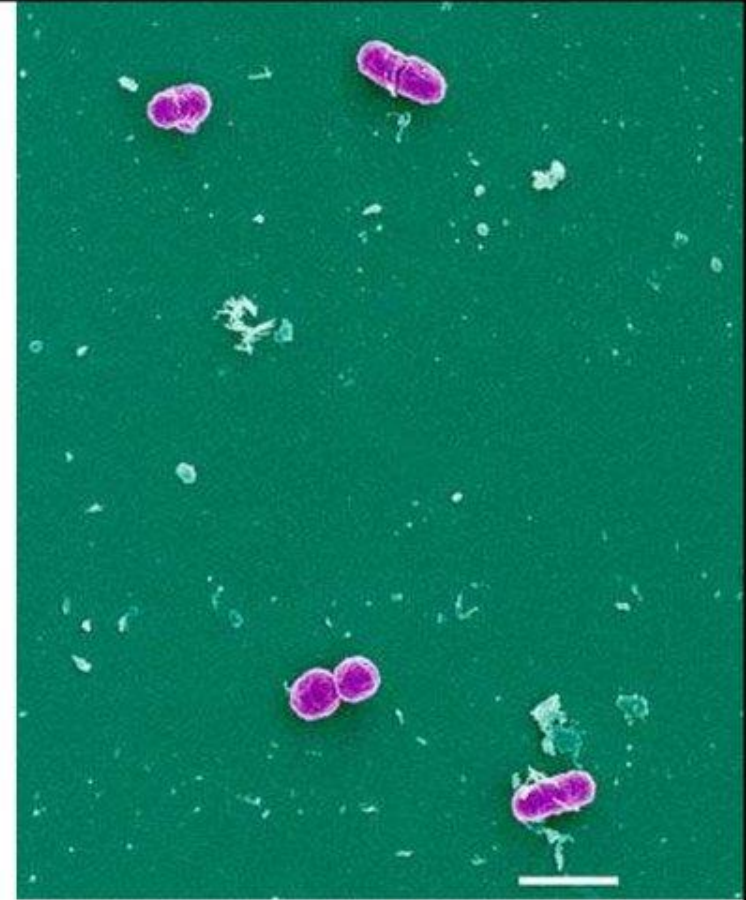
**Род:** Bordetella

**Патогенные виды:**

**B. pertussis** – вызывает коклюш

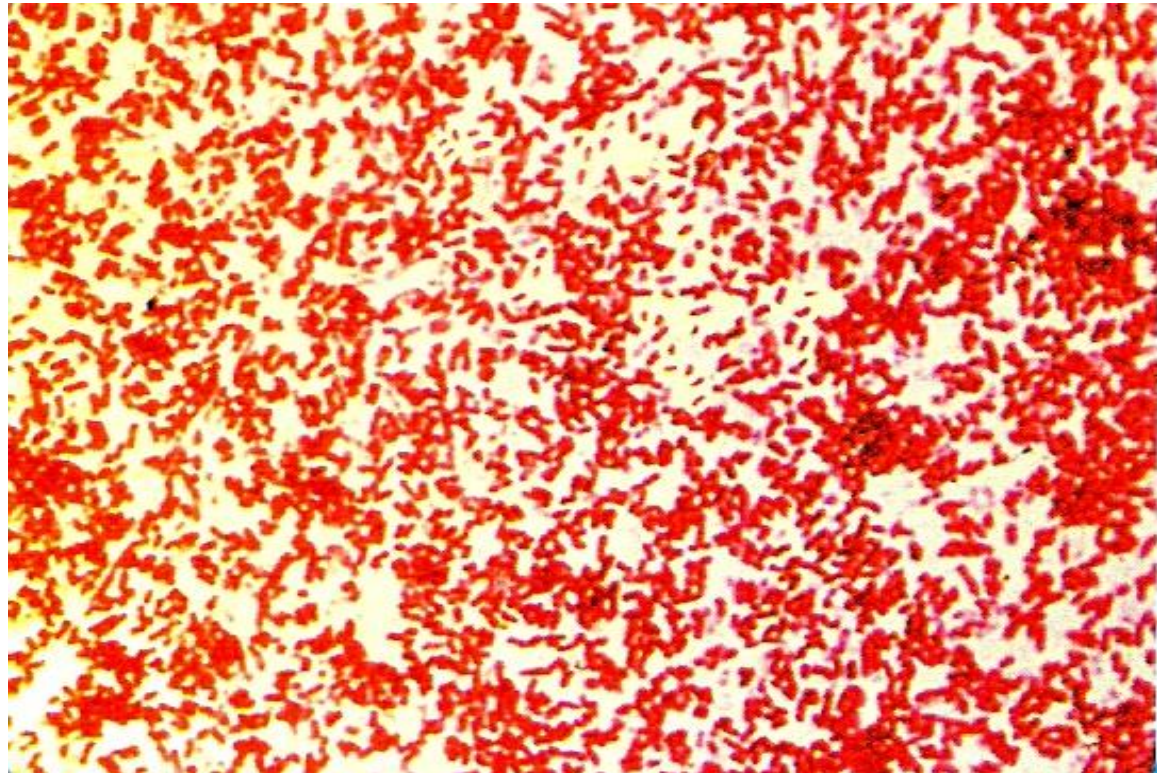
**B. parapertussis** – вызывает паракоклюш;  
сходен с коклюшем, но протекает легче;  
паракоклюш составляет 15% от числа  
заболеваний с диагнозом коклюш;  
перекрестный иммунитет при этих  
болезнях не возникает.

**B. bronchiseptica** – вызывает  
бронхисептикоз, у человека встречается  
редко, в основном у работников собачьих  
питомников и кролиководов (этот  
микроорганизм вызывает респираторные  
заболевания у собак, кошек и кроликов); у  
человека клинически протекает как ОРВИ



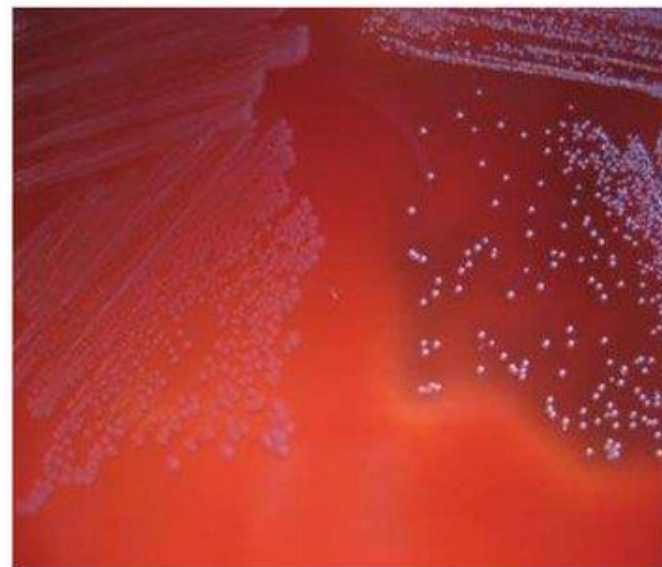
## Морфология возбудителей коклюша и паракоклюша

Грамотрицательные  
мелкие коккобактерии  
размером 0,5-1х0.2-  
0.3 мкм,  
окрашиваются  
биполярно.  
Неподвижны, спор не  
имеют.  
*Bordetella pertussis*  
образует  
микрокапсулу



# Культуральные свойства

- ❑ Оптимальная  $t$  культивирования 35-37°C при pH 7,2.
- ❑ Не растет на простых питательных средах, культивируется на картофельно-глицериновом агаре с кровью (среда Борде-Жангу) и на полусинтетическом казеиново-угольном агаре без добавления крови (КУА).
- ❑ Характерна R-S-трансформация, т. е. переход от вирулентной S-формы через промежуточные стадии в авирулентную R-форму в процессе культивирования
- ❑ Свежие изоляты бордетелл, т.е. чистая культура бактерий, выделенная от больного, представляет собой S-форму (I фаза)



Рост ***Bordetella pertussis*** на агаре Борде-Жангу- колонии выпуклые, гладкие, блестящие, серебристого цвета, напоминающие капли ртути, окруженные зоной гемолиза – «жемчуг на красном бархате»



Рост ***Bordetella pertussis*** на казеиново-угольном агаре – колонии выпуклые, гладкие, серого цвета, с жемчужным, желтоватым или беловатым оттенком – «жемчуг на черном бархате»

# Биохимические свойства *Bordetella*

---

- Очень не активны в биохимическом отношении.
- Ферментативная активность выражена очень слабо.
- Не расщепляют белки и углеводы.
- Не восстанавливают нитраты.
- Образуют каталазу (+).

## Дифференциальные признаки представителей рода *Bordetella*

| Дифференциальные признаки          | <i>B.pertussis</i> | <i>B.parapertussis</i> | <i>B.bronchiseptica</i> |
|------------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|
| подвижность                        | -                  | -                      | +                       |
| Восстановление нитратов в нитриты  | -                  | -                      | +                       |
| Рост на простых питательных средах | -                  | +                      | +                       |
| Утилизация цитратов                | -                  | +                      | +                       |
| Образование уреазы                 | -                  | +                      | +                       |
| Образование коричневого пигмента   | -                  | +                      | +                       |
| Расщепление тирозина и карбамида   | -                  | +                      | +                       |

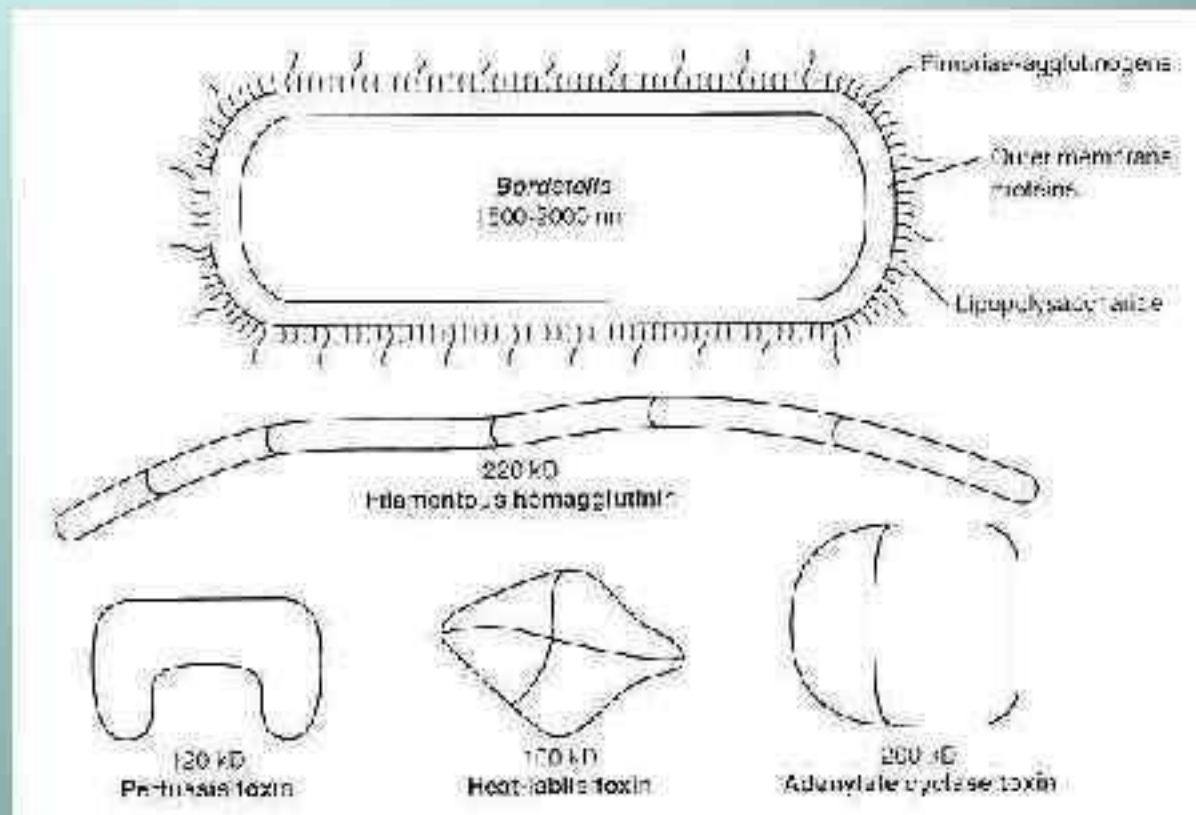
## Антигенная структура

- У бордетелл установлено существование **14 термолабильных капсульных (К) антигенов-агглютининов**.
- Они выявляются в реакции агглютинации .
- Их часто называют также “факторами” и обозначают арабскими цифрами.
- Для бордетелл характерны общие (родовые) и специфические (видовые) антигены.
- Общий антиген 7-ой.
- Видовой для *B. pertussis* – 1-ый АГ.
- Видовой для *B. parapertussis* – 14-ый АГ.
- Видовой для *B. bronchiseptica* – 12-ый АГ

# Факторы патогенности *B. pertussis*

## - факторы адгезии и колонизации

- **Пили** содержат **филаментный гемагглютинин** - белок, который связывает бактерии с ресничками эпителия
- **Капсула** - антифагоцитарный фактор



# **Факторы патогенности B.pertussis**

## **Токсические вещества**

- **Эндотоксин (ЛПС)**- системное воздействие(лихорадка)
- **Трахеальный цитотоксин** ( муреин)
  - разрушает клетки реснитчатого эпителия
- **Коклюшный токсин – термостабильный**, системное и местное воздействие, биохимическая активность - АДФ-рибозилирующий белок, нарушающий хемотаксис нейтрофилов, процесс фагоцитоза

**Механизм действия:** воздействуя на G-белок клеточной мембраны, способствует повышению внутриклеточного синтеза цАМФ и выделению слизи из клеток эпителия в виде вязкой мокроты

## **Факторы патогенности** (продолжение)

- **Аденилатциклаза** – фермент (белок) – местное воздействие: превращает АТФ в цАМФ,
- усиливает действие коклюшного токсина,
- повышает проницаемость капилляров, что приводит к отеку,
- обладает антифагоцитарной активностью
- **Термолабильный токсин** – белок, связанный с цитоплазмой, оказывает прямое действие на клетки реснитчатого эпителия
- **Гемолизин** – местное воздействие на эпителий

# Эпидемиология

- Антропоноз
- Коклюш - высококонтагиозное заболевание, к которому очень восприимчивы дети (у взрослых вызывает затяжной бронхит)
- Заразительность максимальна в начале спастического периода
- К 25 дню заболевания больной не заразен
- *Источник инфекции* – больной (заразен до 25-30дн) или бактерионоситель
- *Путь передачи* - воздушно-капельный
  - передача возбудителя коклюша осуществляется при: громком разговоре, плаче, кашле, чихании
  - наиболее интенсивная передача возбудителя коклюша осуществляется при кашле

## Патогенез коклюша

*Bordetella pertussis* → слизистая ВДП → размножение (бронхогенный путь) → бронхи, бронхиолы, альвеолы

основная роль – **ТОКСИН**



**длительное раздражение  
нервных рецепторов  
слизистой оболочки  
дыхательных путей**



спазматические приступы



нарушение ритма дыхания  
(апноэ)



расстройство легочной  
вентиляции и гемодинамики → гипоксия, гипоксемия



действие на слизистую  
оболочку ДП



кашель



**формирование стойкого  
очага возбуждения  
по типу доминанты  
в продолговатом мозге**

# Клиника.

## Периоды заболевания:

- Инкубационный (7-21 день)
- Катаральный (5-14 дней):
  - Характеризуется умеренно выраженными гриппоподобными симптомами
  - Кашель слабый, но упорный
  - В этот период больной активно выделяет *B. pertussis* при кашле
- Судорожный (пароксизмальный, спастический) (4-6 недель):
  - Появляется приступообразный кашель до рвоты, цианоза, судорог и остановки дыхания
  - Приступ состоит из серии кашлевых толчков, которые сменяются судорожным свистящим вдохом (он называется репризом). Приступы заканчиваются отделением вязкой прозрачной мокроты.
- Период разрешения (2-3 недели):
  - Кашель теряет типичный характер, становится мягче и реже



# Симптомы коклюша



Спазматический кашель -  
главный признак коклюша



# Иммунитет

---

- После перенесенного коклюша формируется стойкий напряженный типоспецифический антимикробный клеточный и гуморальный иммунитет.
- У новорожденных имеются материнские Ig G и A.
- Перекрестного иммунитета между *B. pertussis*, *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica* не наблюдается.

# Лабораторная диагностика коклюша

Применяют бактериологический, серологический и молекулярно-генетический методы исследования.

Выбор метода определяется сроком заболевания.

Бактериологический метод используют на ранних сроках заболевания в первые 2-3 недели независимо от приема антибиотиков.

Серологический метод (ИФА) – необходимо применять с третьей недели болезни.

Молекулярно-генетический метод: используется на любых сроках от начала заболевания.

# Специфическая профилактика

---

- Плановая вакцинация в соответствии с национальным календарем прививок вакциной АКДС в 3-4,5-6 месяцев;
- ревакцинация осуществляется в 18 месяцев.
- Существует еще ряд вакцин– «Тетракок» (коклюш, дифтерия, столбняк и полиомиелит), «Д.Т.Вакс» и «ДТ-адюльт» (АДС), «Бубо-Кок» (АКДС+гепатит В), «Тританрикс НВ», «Пентавак», «Гексавак», «Триацелювакс», «АаКДС».
- Для экстренной профилактики контактными детям, не болевшим коклюшем, вводится **иммуноглобулин человеческий нормальный** (в дозе 3 мл, 2-хкратно с интервалом 24 часа) с последующим наблюдением (карантин) в течение 14 дней.

# Лечение коклюша

## Медикаментозная терапия

- ❑ Этиотропная
- ❑ Патогенетическая
- ❑ Симптоматическая

## Немедикаментозная терапия

- ❑ Режим (охранительно-отвлекающий)
- ❑ Диета (по возрасту, богатая витаминами)
- ❑ Прогулки на свежем воздухе.



# Род *Haemophilus*

- В названии рода *Haemophilus* (от греч. *haima* - кровь, *philos* - любить) отражена зависимость этих бактерий от крови или ее производных при росте на искусственных питательных средах.
- Среди представителей рода описано около 20 видов бактерий.
- Гемофильные бактерии - это мелкие грамотрицательные палочки, которые культивируют на обогащенных питательных средах, содержащих кровь или ее компоненты в качестве факторов роста.
- Многие микроорганизмы этого рода в норме обитают на слизистых оболочках дыхательных путей человека.
- Наиболее важная роль в патологии человека принадлежит бактериям вида *Haemophilus influenzae*,.

# Классификация гемофильных бактерий

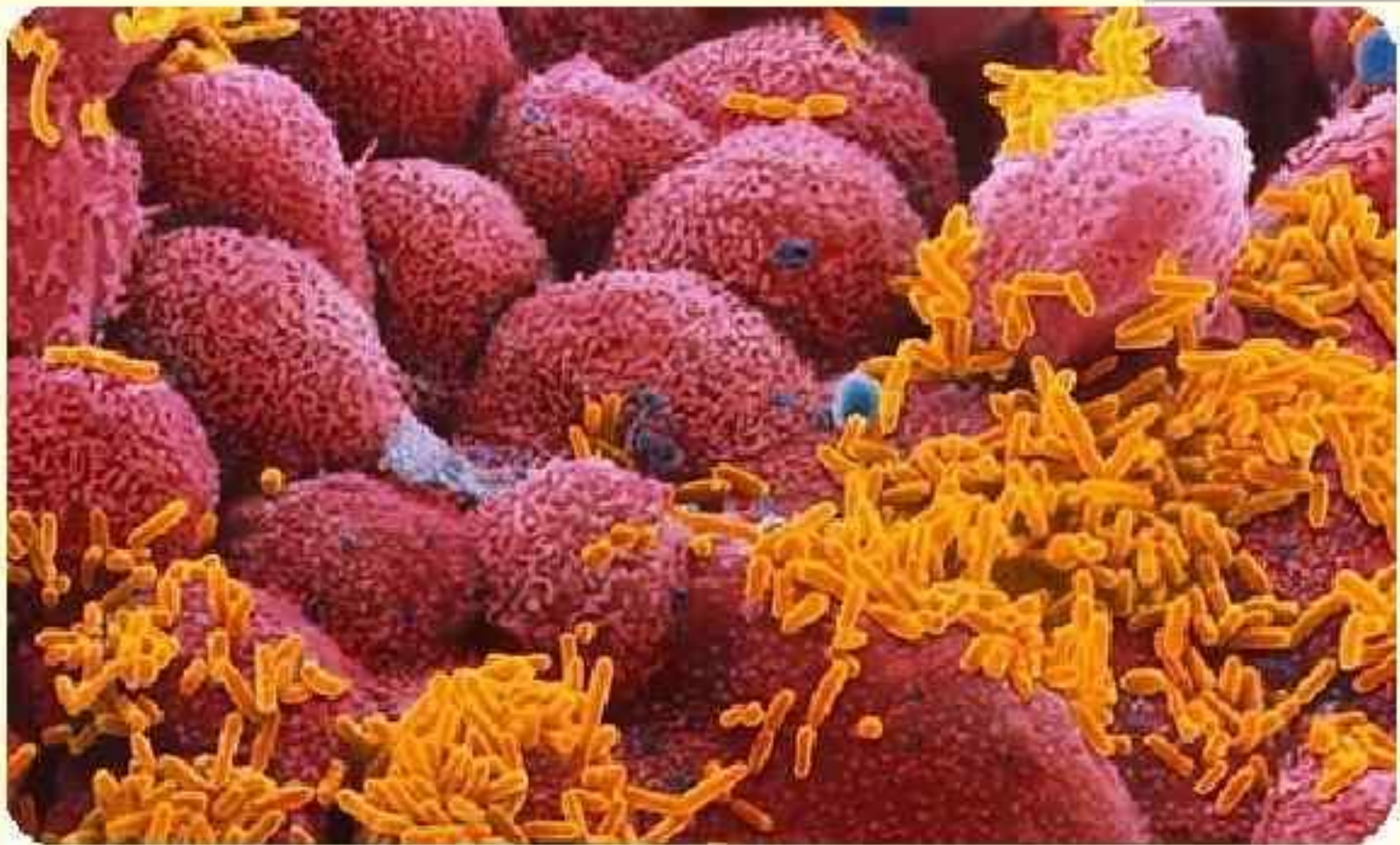
Семейство: *Pasteurellaceae*

Род: *Haemophilus*

Основные патогены для человека:

- *H. influenzae* (гемофильная палочка) – возбудитель воспалительных процессов, чаще всего дыхательных путей
- *H. ducreyi* – возбудитель мягкого шанкра

## Палочка инфлюэнцы. *Haemophilus influenzae*..



# Haemophilus influenzae

## Морфология:

- Мелкая ( $0,3—0,5 \times 0,2—0,3$  мкм) неподвижная грамотрицательная коккобацилла, располагаются одиночно, попарно и скоплениями, образуют капсулу. Жгутиков не имеют, слабо прокрашиваются анилиновыми красителями.



Электронная микроскопия

# Физиология

- ❑ Факультативные анаэробы, оксидазо-позитивны
- ❑ Растут на кровяном (Columbia), шоколадном агаре без гемолиза
- ❑ Для ее роста необходимы ростовые факторы, содержащиеся в эритроцитах (что отражает название *Haemophilus* – «любящие кровь»), в частности X-гемин и V- NAD)
- ❑ Вероятность выделения МО из клинического материала нижних дыхательных путей повышается при использовании питательных сред, содержащих бацитрацин

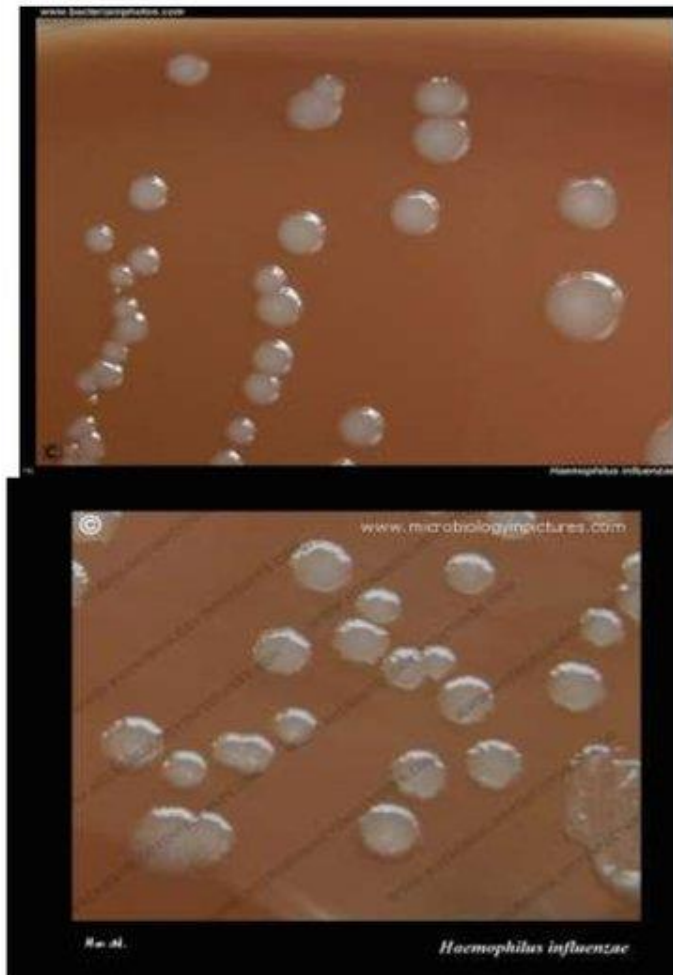


*Haemophilus influenzae*

- ❑ Оптимальными условиями инкубации *H. influenzae* являются влажная атмосфера с повышенным содержанием  $\text{CO}_2$  (5-10%) и температура 35-37 °C.

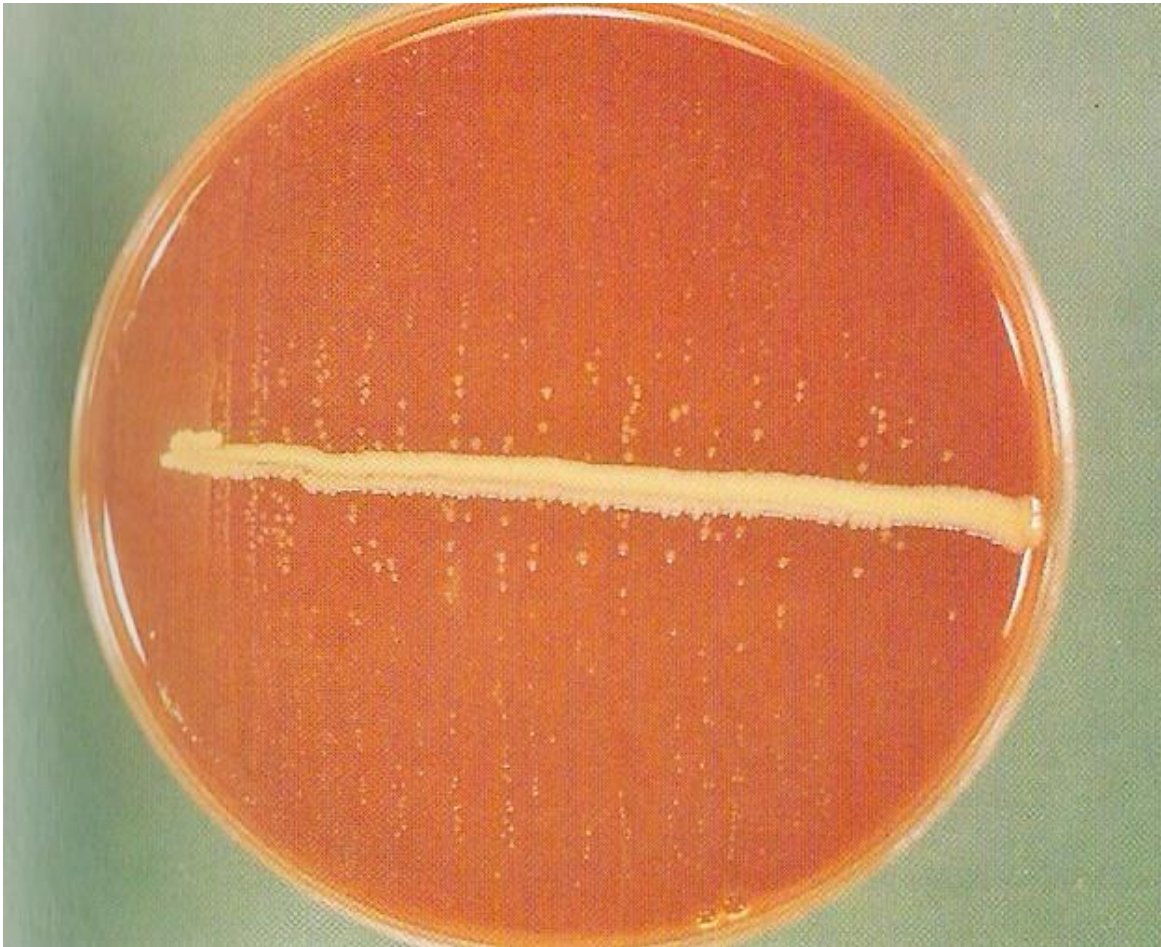
# Физиология

- ❑ Для *H. influenzae* характерна R-, S-диссоциация
- ❑ Слизистые, более крупные (диаметр 3-4 мм) радужные S-формы колоний характерны для капсульных вирулентных штаммов.
- ❑ Слабовирулентные бескапсульные варианты гемофильной палочки образуют R-колонии - более мелкие (около 1 мм), мелкозернистые, с неровными краями.
- ❑ Характерной особенностью гемофильных бактерий является «феномен кормушки» или «феномен сателлита»: они могут расти на кровяном агаре вокруг колоний стафилококков или других бактерий, вызывающих гемолиз или продуцирующих НАД.
- ❑ Гемофильные бактерии гемолитической активностью не обладают.
- ❑ Для чистой культуры гемофильной палочки характерно наличие специфического мышиного запаха



## **«Феномен кормушки»**

**Способность гемофильных палочек расти на кровяном агаре вокруг колоний стафилококков**



# Биохимические свойства

## *Haemophilus influenzae*

---

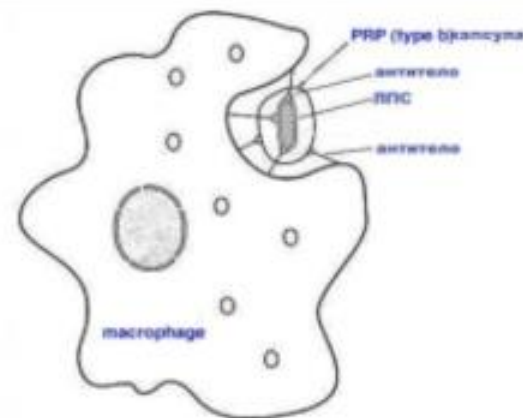
- Сахаролитические свойства выражены слабо и непостоянно.
- Обычно ферментируют с образованием кислоты рибозу, галактозу, глюкозу, обладают уреазной активностью, имеют щелочную фосфатазу, восстанавливают нитраты в нитриты.
- По способности образовывать уреазу, индол, орнитиндекарбоксилазу *Haemophilus influenzae* подразделяют на 6 биоваров (I-VI)

# Антигены

- ❑ По **капсульному** антигену *H. influenzae* делят на 6 серотипов (a, b, c, d, e, f).
- ❑ Капсульный антиген наиболее важного в патологии человека серотипа b гемофильной палочки представляет собой полимер рибозы и рибитола - полирибозорибитолфосфат (*PRP*).
- ❑ Большинство вариантов *H. influenzae*, представителей нормальной микрофлоры верхних отделов респираторного тракта, являются бескапсульными формами, которые принято называть **нетипируемыми**.
- ❑ Антигенными свойствами обладают также белки наружной мембраны, углеводные части ЛПС и ЛОС

# Факторы патогенности

- ❑ IgA-протеазы
- ❑ Фимбрии – фактор адгезии
- ❑ Нейраминидаза
- ❑ Полирибитолрибозил фосфат (**PRP**-polyribosyl ribitol phosphate) **капсулы** – **главный фактор** вирулентности
- ❑ **Капсула** не только антифагоцитарный фактор. Ее присутствие делает невозможной активацию комплемента, в результате бактерии в крови и цереброспинальной жидкости не встречают сопротивления;
- ❑ **ЛПС** клеточной стенки - эндотоксин;
- ❑ бактерицидный эффект сывороточных антител зависит от таких антигенных структур, как **липоолигосахарид (ЛОС)** и белки наружной мембраны **P1** и **P2**.



## Факторы патогенности- аутотранспортеры

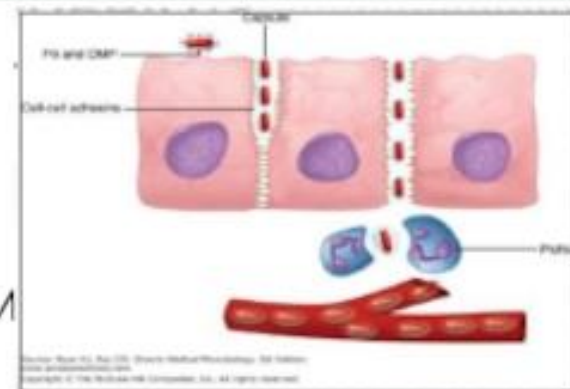
- ❑ Аутотранспортеры – большой класс белков наружной мембраны грамотрицательных бактерий, который является почти универсальным фактором патогенности
- ❑ Такие аутотранспортеры *H. Influenzae*, как IgA1 протеаза, Nap, Nia, and Hsf обеспечивают колонизацию слизистых и персистенцию в организме человека.
- ❑ Адгезия к респираторному эпителию, образование микроколоний с последующим формированием биопленки, протеазная активность, способствующие распространению бактерий и дающие возможность «ускользания» от иммунной защиты, - важные патогенетические механизмы

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

- Hib-инфекция – **антропоноз**.
- Носительство гемофильной палочки в носоглотке у 20-70% здоровых детей.
- Ведущий **путь передачи** – воздушно-капельный, редко контактно-бытовой путь через игрушки, белье. Штаммы ГП могут колонизировать слизистую оболочку ВДП, в некоторых случаях – конъюнктиву и слизистую половых органов. При вагинальном носительстве возможно инфицирование новорожденного в родах.
- **Контагиозность** – низкая, только у небольшого процента контактировавших развиваются клинические проявления болезни.
- **Сезонность** – осень, весна (в периоды учащения респираторной инфекции у детей)
- **Возрастная группа** – дети от 4 до 18 мес. Дети младше 3 мес. и старше 6 лет этим заболеванием страдают достаточно редко.
- **Особенности:**
  - Hib-менингит чаще возникает у детей с неблагоприятным преморбидным фоном: в анамнезе частые ОРВИ, ангины.
  - Группа риска – недоношенные дети, с признаками иммунодефицита, онкологические больные, ВИЧ-инфицированные.

# Патогенез

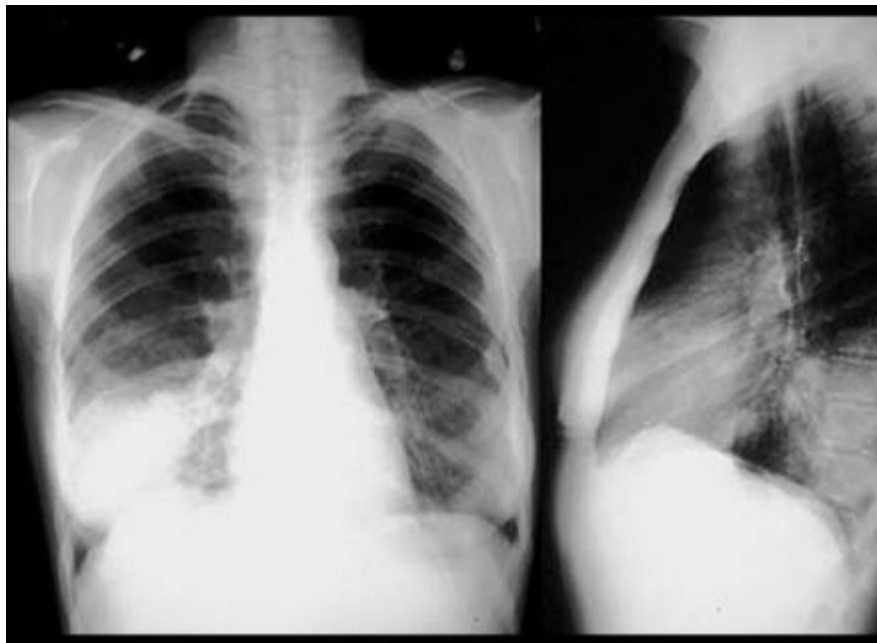
- ❑ Проникая через верхние дыхательные пути, *H. influenzae* прикрепляется к мерцательному эпителию и колонизирует его.
- ❑ Затем бактерии проникают в подслизистый слой и с помощью эндотоксина вызывают местные гнойно-воспалительные процессы.
- ❑ Нетипируемые штаммы приводят к заболеванию, повреждая поверхность клеток респираторного эпителия.
- ❑ Штаммы, проявляющие повышенную вирулентность, способны мигрировать в лимфо- и кровоток.
- ❑ Проникая в кровоток, вызывает системную инфекцию и гематогенным путем достигает мозговых оболочек, костей, суставов.



# Типичные формы гемофильной инфекции

- 1) Гнойный менингит (воспаление мягкой мозговой оболочки)
- 2) Острая пневмония (воспаление легких)
- 3) Сепсис, в частности одна из его форм – септицемия (системное заболевание)
- 4) Целлюлит или панникулит (воспаление подкожной клетчатки)
- 5) Эпиглоттит (поражение надгортанника)
- 6) Острый артрит (поражение суставов)
- 7) Более редкие формы (отиты, синуситы, перикардиты, поражения дыхательных путей и прочие).

# Клинические проявления

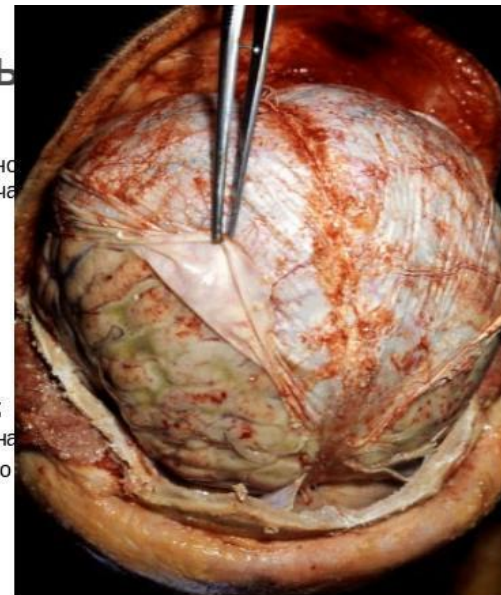


## Гнойный

Наблюдается преимущественно в ранней возрастной группы это самая частая

- развивается остро;
- поражение ВДП;
- лихорадка;
- потеря аппетита;
- рвота, головная боль;
- ригидность мышц затылка;
- судороги и нарушение сознания.

Заболевание протекает тяжело в 15 % случаев).



## Гемофильный орбитальный целлюлит



# Иммунитет

- ❑ В течение первых 3-6 мес жизни дети защищены от инфекции материнскими антителами класса IgG
- ❑ *PRP* капсульного антигена типа b является Т-независимым антигеном, антитела к которому образуются без участия Т-хелперов.
- ❑ У младенцев способность синтезировать антитела к таким антигенам снижена, поэтому они не способны синтезировать необходимое количество антител к этому антигену и пик заболеваемости гемофильной инфекцией (в особенности типа b) приходится на возраст от 6 мес до 2 лет, когда концентрация материнских антител заметно снижается.

# Диагностика гемофильной инфекции

- Окончательный диагноз – после лабораторного исследования.
- **Материалы** для исследования – слизь носоглотки, мокрота, спинномозговая жидкость, кровь, гнойное содержимое очагов поражения.
- **Методы:**
  - бактериологический (посев материала на кровяной агар, шоколадный агар);
  - бактериоскопический (микроскопия окрашенных по Грамму препаратов);
  - обнаружение капсульного антигена с помощью реакции встречного иммуноэлектрофореза;
  - серологические исследования (реакция латекс-агглютинации, микропреципитации).

## **Специфическая профилактика инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae***

- **Специфическая профилактика** – субкорпускулярная вакцина из серотипа b, содержащая очищенный капсульный антиген (RPR), а также конъюгированная вакцина, содержащая RPR-антиген на белке-носителе (анатоксины или белки наружной мембраны менингококка).

## МЯГКИЙ ШАНКР

Мягкий шанкр (син: шанкроид, венерическая язва) относят к классическим заболеваниям, передающимся половым путем (венерическим болезням). Возбудитель - бактерия *Haemophilus ducreyi*. Заболевание распространено в странах Африки, Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки.



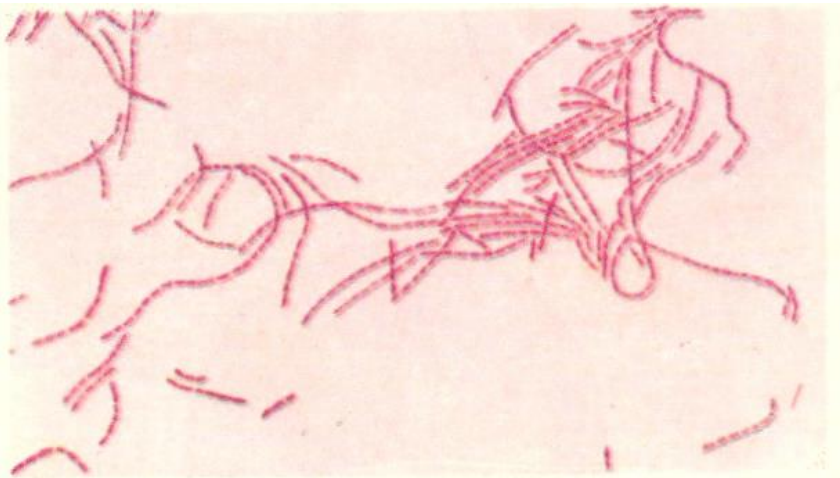
## Этиология

- **Возбудителем мягкого шанкра** является палочка мягкого шанкра *Haemophilus ducreyi*
- относится к роду *Haemophilus*
- грамотрицательная, неподвижная факультативно анаэробная палочка
- длина стрептобацилл составляет 1,5-2 мкм, а толщина 0,4-0,5 мкм
- они имеют закругленные концы, а в середине – перетяжку
- Палочки мягкого шанкра располагаются в очаге поражения довольно характерным образом: параллельными рядами

# Haemophilus ducreyi

А - чистая культура

В – на шоколадном агаре



А



Б

# Мягкий шанкр /шанкроид/

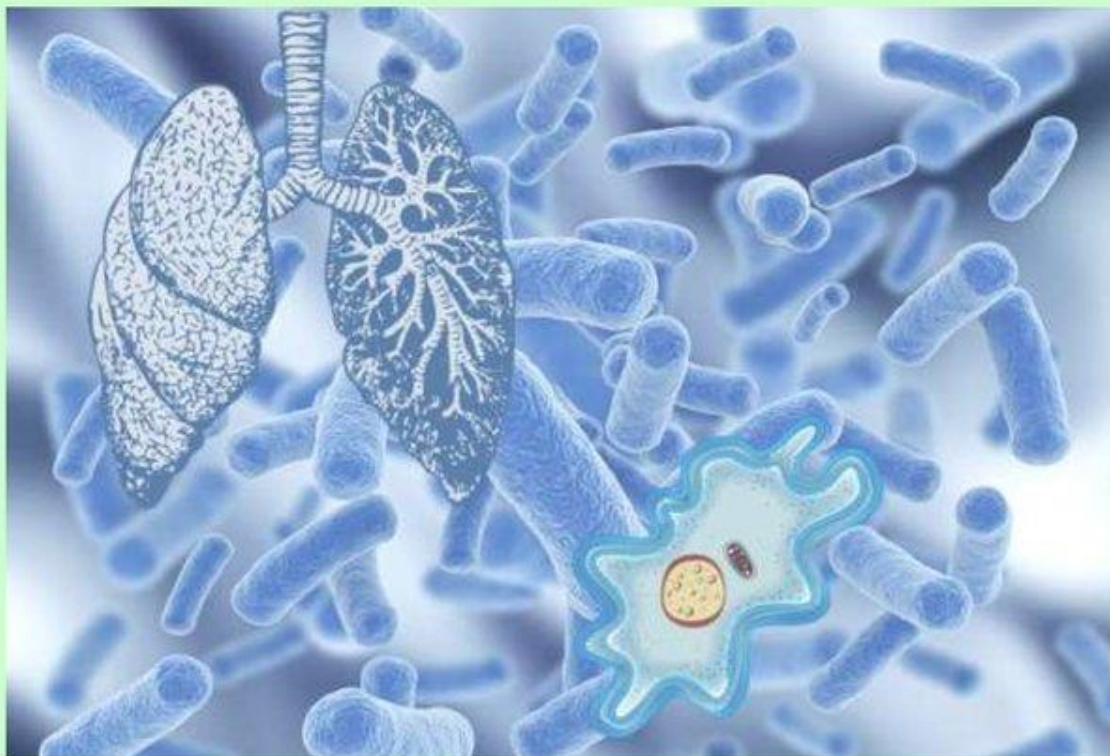
---

- ❑ Распространение в Азии, Африке, Америке
  - ❑ Возбудитель –грамотрицательная стрептобацилла Дюкрея
  - ❑ Инкубационный период от 3 до 10 дней
  - ❑ Язва неправильной формы, с некротическим экссудатом, мягкой консистенции
  - ❑ Лимфангит
  - ❑ Лимфатические узлы спаяны, кожа над ними воспалена
  - ❑ Размягчённые лимфатические узлы вскрываются с выделением большого количества гнойно-кровянистого содержимого
  - ❑ Лечение: эритромицин, азитромицин, цефтриаксон
  - ❑ КСК в течение 6 месяцев
-

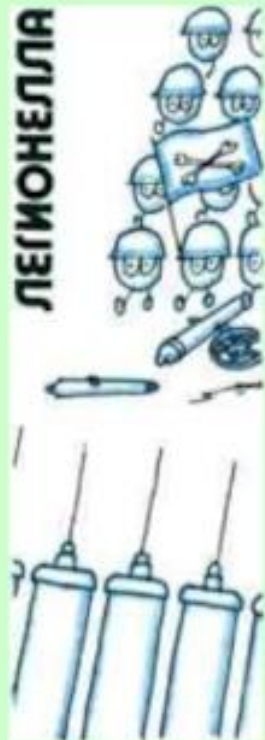
# Микробиологическая диагностика

- Материалом для исследования является отделяемое язвы – мягкого шанкра.
- Микроскопический метод заключается в исследовании препаратов из отделяемого мягкого шанкра, окрашенных по Граму и метиленовым синим. Возбудитель мягкого шанкра (*Haemophilus ducreyi*) выглядит в виде длинных цепочек грамотрицательных палочек.
- Бактериологический метод осуществляют путем посева материала на кровяные питательные среды, на которых *Haemophilus ducreyi* через 48-72 часа образует мелкие круглые колонии, окруженные зоной гемолиза. Идентификацию выделенной культуры проводят на основании изучения биохимических (посев на среды «пестрого» ряда) и антигенных (постановка РА на стекле) свойств.
- Экспресс-диагностика – ИФА и ПЦР с материалом от больного

**Легионеллез** ( син. «болезнь легионеров», питтсбургская пневмония, понтиакская лихорадка, легионелла-инфекция, лихорадка форта Брэгг)- сапронозное острое инфекционное заболевание с аэрогенным механизмом передачи, вызываемое бактериями рода *Legionella*, клинически проявляющееся интоксикацией, респираторным синдромом, тяжелой пневмонией, поражением ЦНС, пищеварительного тракта, почек. ( лат. Legionellosis).



# Исторические сведения:



В июле 1976 года более 4000 участников съезда Американского легиона собралось в Филадельфии (штат Пенсильвания). Это был 49 ежегодный съезд. По окончании съезда заболел 221 человек, из них 34 скончалось.

Впервые грамотрицательная палочка, отнесённая к роду *Legionella* была выделена из легочной ткани умершего человека посещавшего съезд Дж. Мак-Дейдом и С. Шепардом в 1977 году, через полгода после описанной вспышки.

Ранее в 1965 г. вспышки в Вашингтоне. В 1968 г. в Понтиаке.

# Легионеллы

- *Класс* – **Gammaproteobacteria**
- *Семейство* - **Legionellaceae**
- *Род* – **Legionella**
- *Виды* – – 9 видов, из которых основным патогеном для человека является: **Legionella pneumophila**

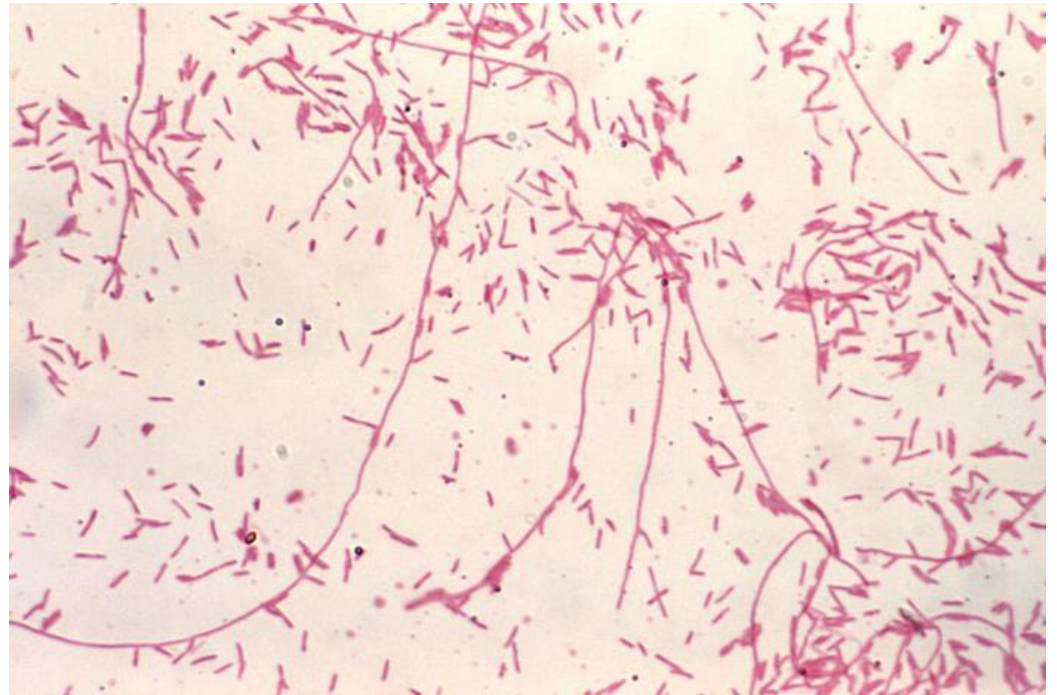
## История открытия:

- 1977 г – Д.Мак-Дейд и С.Шепард, CDC. Атланта (США)

# Legionella pneumophila

Грамотрицательные палочки размером 2-3x0.5-0.7 мкм, могут иметь нитевидную форму.

Имеют жгутики и пили, спор и капсул не образуют. Содержат жировые включения в виде уникальных жирных кислот



## **Культуральные свойства**

- **Легионеллы - строгие аэробы**
- **Требовательны к питательным средам. Рост на питательных средах с добавлением аминокислот (цистеина), для абсорбции ингибиторов в среду добавляют активированный уголь.**
- **Рост бактерий возможен также в куриных эмбрионах и при использовании клеточной культуры.**
- **Условия культивирования: 3-5 дней при pH 6.9 и температуре 35°C.**

# **Legionella pneumophila**

**культура на угольно-дрожжевом агаре**



# Биохимические свойства легионелл

| Признак   | <i>L. pneumophila</i> | <i>L. bozemanii</i> | <i>L. micdadei</i> | <i>L. dumoffii</i> | <i>L. gormanii</i> |
|---|-----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| гидролиз<br>гипшурата Na                              | +                     | -                   | -                  | -                  | -                  |
| оксидаза  | +                     | -                   | +                  |                    | -                  |
| каталаза  | +                     | +                   | +                  | +                  | +                  |
| уреаза  | -                     | -                   | -                  | -                  | -                  |
| разжижение<br>желатина                                | +                     | +                   | +                  | +                  | +                  |
| $\beta$ -лактамаза                                    | +                     | +                   | -                  | +                  | +                  |
| утилизация<br>крахмала                                | +                     | +                   | +                  | +                  | ?                  |
| Ферментация<br>углеводов с<br>образованием<br>кислоты | -                     | -                   | -                  | -                  | -                  |

# Антигенная классификация

- ❑ Сложный антигенный состав:
- ❑ Главный белок цитоплазматической мембраны – родоспецифический антиген
- ❑ **Группоспецифический антиген** - О-антиген – ЛПС наружной мембраны вид *L. pneumophila* – 16 серогрупп
- ❑ Ч еще всего возбудителями являются штаммы серогрупп 1,4,6
- ❑ 80% случаев болезни связаны с серогруппой 1, а 5–10% – с серогруппами 4 и 6
- ❑ Н антиген – жгутиковый белок флагеллин (не имеет значения для типирования)

# Факторы патогенности

| Фактор                                    | Характеристика  |
|---|---|
| Мір белок                                 | Необходим для проникновения в макрофаги   |
| Главный белок внешней мембраны            | Видоспецифический белок порин для связывания С3-рецепторов макрофага, обладает иммуногенной активностью |
| Цитолизин (главный секреторный белок)     | Zn-металлопротеаза с цитолитической и гемолитической активностью  |
| Липополисахарид                           | слабая эндотоксическая активность, типоспецифический антиген  |
| Главный белок цитоплазматической мембраны | белок теплового шока, родоспецифический антиген   |
| Термостабильный пептид                    | Нарушает процесс фагоцитоза нейтрофилов, обладает цитотоксическим действием на культуры клеток          |
| Термолабильный цитотоксин                 | Ингибирует «кислородный взрыв»  |
| Фосфолипаза С                             | Гидролиз фосфатидилхолина   |
| Кислая фосфатаза                          | Ингибирование супероксидазной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов                                  |

# Эпидемиология

- Легионеллёз — это сапронозная инфекция, главным местом обитания легионелл являются абиотические объекты окружающей среды.
- Резервуар возбудителя — это вода и почва, в природе легионеллы обнаруживаются в пресных водоёмах как симбионты сине-зелёных водорослей или паразиты некоторых организмов.
- Механизм передачи аэрогенный. Основными факторами передачи являются воздух, вода ( в виде водного аэрозоля) и почва ( пыль).

Восприимчиво к инфекции население всех возрастных групп. Возраст больных, у которых заболевание протекает с поражением легких 50-60 лет, а заболевших лихорадкой Понтиак- 18- 39 лет. Болезнь легионеров в 2-4 раза чаще регистрируется у мужчин. Выраженная сезонность: вспышки в летнее время года. Легионеллы могут быть причиной вспышек внутрибольничных пневмоний.( питтсбургская пневмония в 1978 г.)

# Патогенез

- Входные ворота инфекции – нижние отделы респираторного тракта- альвеолы и конечные бронхиолы
- После адгезии проникают в макрофаги, где размножаются
- После разрушения макрофагов и частичной гибели возбудителей высвобождается большое количество токсических веществ
- Освободившиеся легионеллы проникают в соседние макрофаги, происходит дальнейшее распространение инфекции
- Инфицированные макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины
- Развивается местный воспалительный процесс и характерный для начального периода синдром общей интоксикации
- В воспалительный процесс вовлекаются межальвеолярные пространства, паренхима легких, может захватываться плевра. Бронхи обычно не поражены
- Развивается очаговая сливная пневмония, имеются интерстициальные изменения
- Очаговые инфильтраты нередко некротизируются с образованием абсцессов легкого

# Симптомы и течение

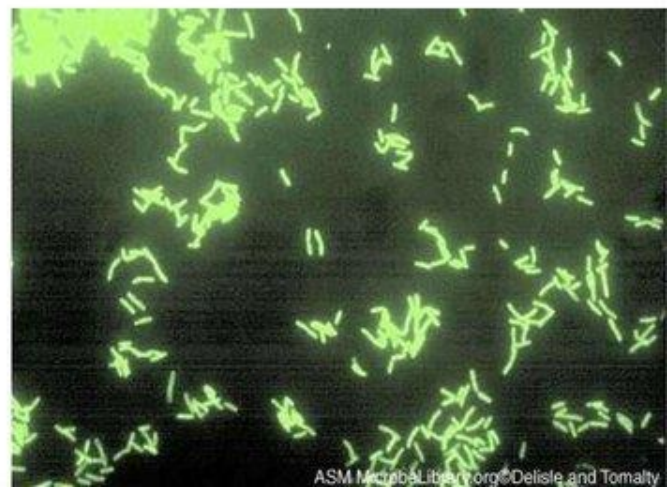
- Инкубационный период продолжается от 2 до 10 сут (чаще 5—7). Различают следующие клинические формы легионеллеза:
  1. Болезнь легионеров (тяжелая пневмония).
  2. Понтиакская лихорадка (вспышка в г. Понтиак в штате Мичиган характеризовалась острым началом, гриппоподобным течением умеренной тяжести, головной болью, лихорадкой, миалгией, но без признаков пневмонии).
  3. Лихорадка «Форт—Брагг» (лихорадка, кожные высыпания).
  4. Другие возможные формы заболевания.

# Иммунитет

- ❑ В защите от легионелл (так же, как и от других внутриклеточных паразитов - *Mycobacterium tuberculosis* , *Listeria spp.* , *Toxoplasma gondii* ) главную роль играет клеточный иммунитет . У лиц с ослабленным клеточным иммунитетом ( реципиенты внутренних органов, ВИЧ-инфицированные и больные, постоянно принимающие глюкокортикоиды ) болезнь легионеров встречается чаще и протекает тяжелее.
- ❑ Немаловажную роль играет и гуморальный иммунитет. Через несколько недель после начала заболевания появляются антитела классов IgM и IgG к антигенам *Legionella spp.* Эти антитела *in vitro* способствуют фагоцитозу бактерий нейтрофилами, моноцитами и альвеолярными макрофагами, но не влияют на опосредованный комплементом лизис и не тормозят внутриклеточное размножение легионелл внутри фагоцитов.
- ❑ Постинфекционный иммунитет не изучен

# Лабораторная диагностика

- Существуют *пять* основных методических подходов, используемых в диагностике легионеллеза :
  - 1) выделение культуры возбудителя – "золотой стандарт";
  - 2) определение уровня антител;
  - 3) определение растворимого антигена легионелл в моче;
  - 4) выявление возбудителя в клиническом материале с помощью метода иммунофлюоресценции;
  - 5) выявление возбудителя с помощью ДНК-зондов или *полимеразной цепной реакции* (ПЦР).



# ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА

- Приоритет в этиотропной терапии остается за **антибиотиками**, обладающими способностью воздействовать на микроорганизмы, расположенные внутриклеточно: *макролиды, фторхинолоны, кетолиды, рифампицины, тетрациклины.*
- Больным лихорадкой Понтиак специфического лечения не требуется в связи с самостоятельно разрешающимся характером заболевания. В этих случаях проводится лишь *симптоматическая терапия*
- При тяжелой пневмонии наибольшую эффективность демонстрируют **азитромицин** или **левофлоксацин**, которые назначаются в острый период внутривенно капельно в течение трех суток с последующим переходом на прием внутрь.
- *Патогенетическая терапия* предполагает осуществление респираторной поддержки в случаях острой дыхательной недостаточности

