

# 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;
- сип 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



Copyright © 2001 Dennis Kunkel Microscopy, Inc. / Dennis Kunkel

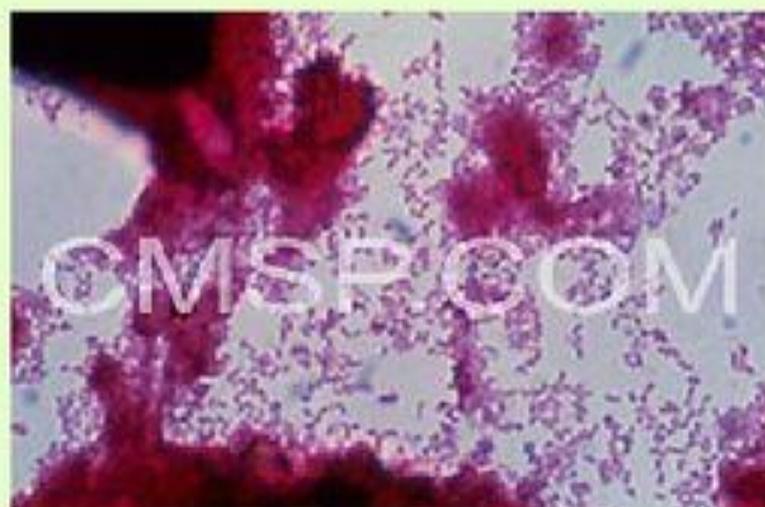
## ВИДЫ и БИОВАРЫ рода BRUCELLA

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, мышевидные грызуны
<i>B. neotomae</i>		пустынные 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*.

## Морфология

- 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 <sub>2</sub> S	Потребность в CO <sub>2</sub>
	фуксину M	тионином		
<b>V. melitensis</b> (3 биовара)	+	+	-	-
<b>V. abortus</b> (9 биоваров)	+	-	+	+
<b>V. suis</b> (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

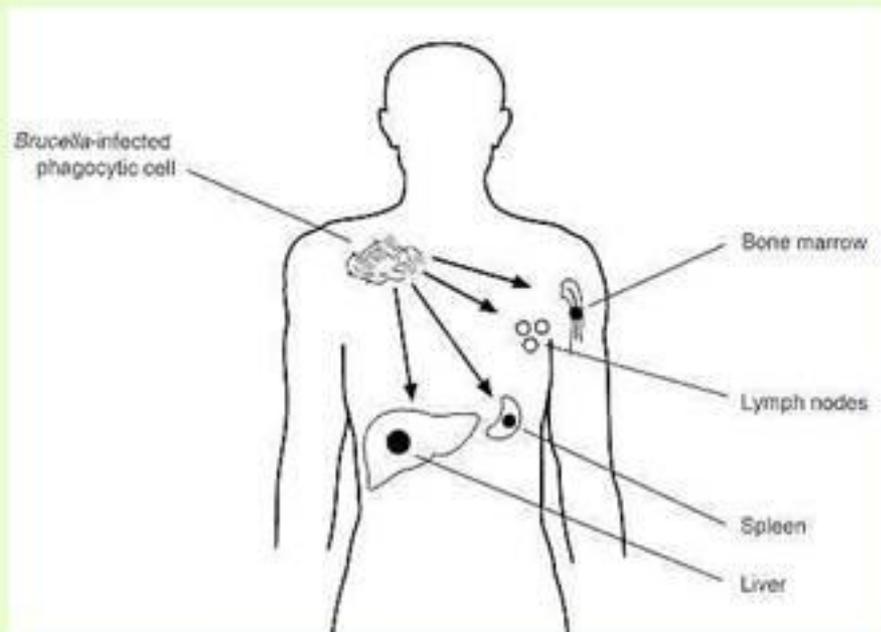
- **Токсины:** эндотоксин.
- **Ферменты:** гиалуронидаза и нейроминидаза.
- **Структурные и химические компоненты клетки:** пили I порядка, белки клеточной стенки, капсула.
- **Высокая инвазивность.**
- **Факультативные внутриклеточные паразиты.**

- **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).

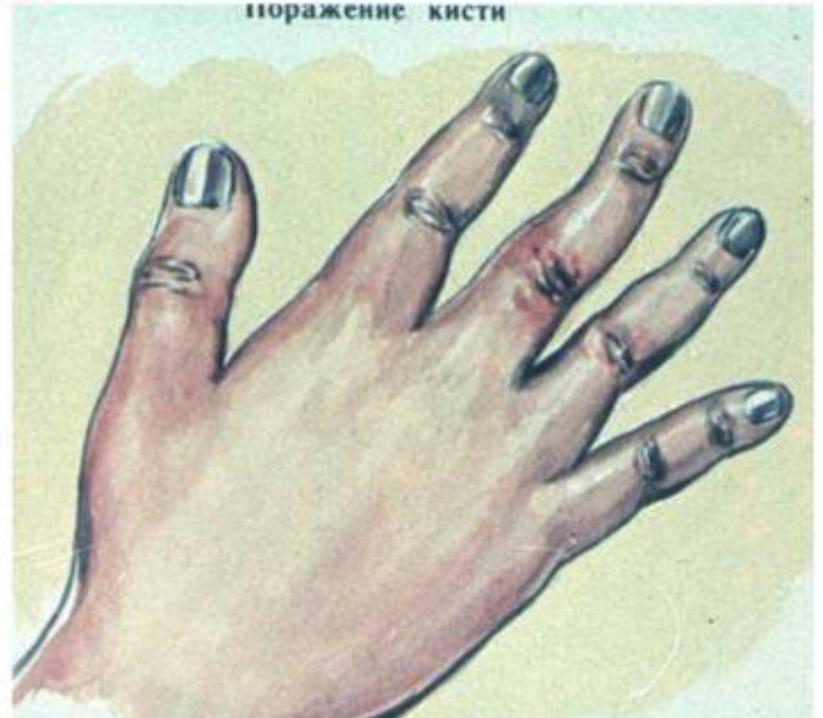


**Постинфекционный иммунитет** – гуморальный (неполные антитела) и клеточный, нестойкий, нестерильный, формируется ГЗТ.

# Ш.Николь

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

# Бруцеллез у человека



# 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* (pri zaqrəznennom patoloqičeskom materile)
- *Серологический метод dla obnaruceniə antigenov i antitel* (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.



# Бациллы

Отдел: *Firmicutes*

Семейство: *Bacillaceae*

Род: *Bacillus*

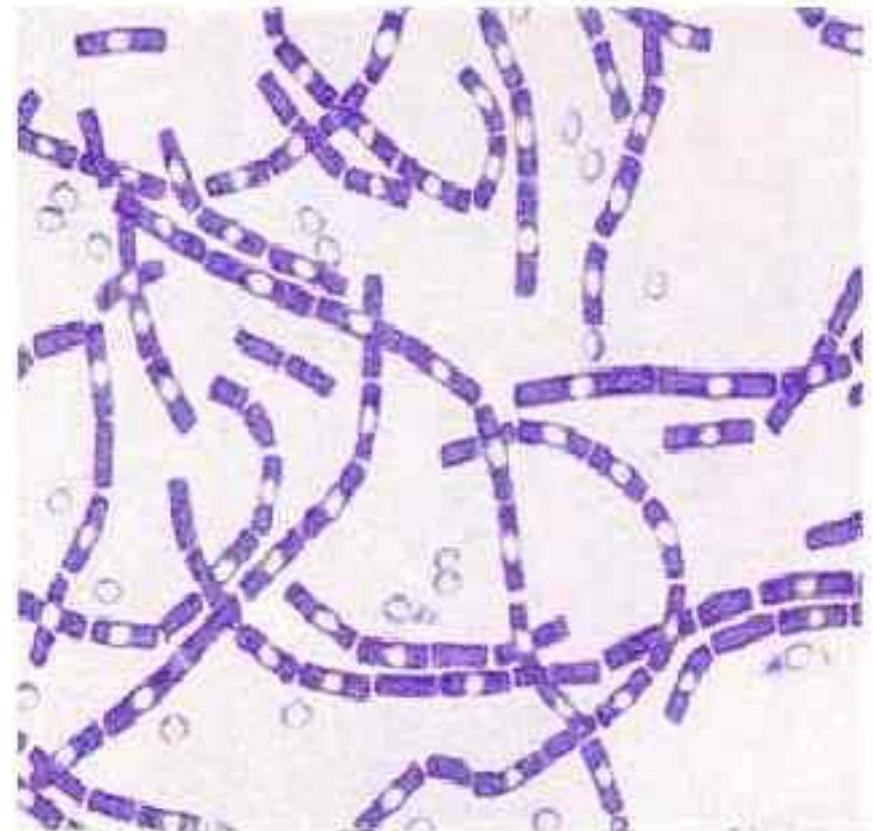
Виды: *B. anthracis*

*B. cereus* (более 60 видов)

В чистой культуре выделил  
в 1876 г Р. Кох



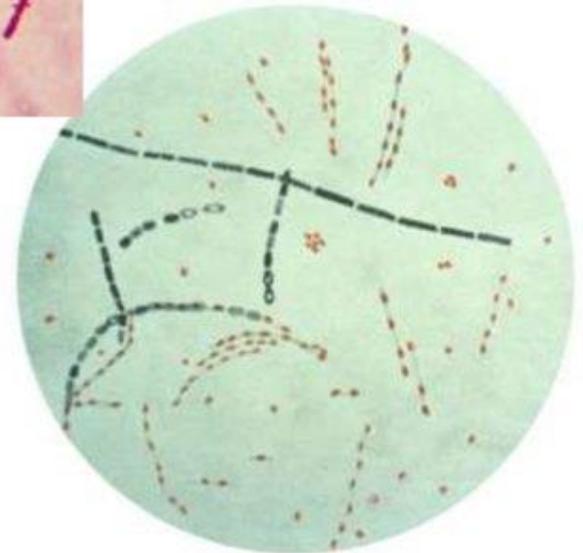
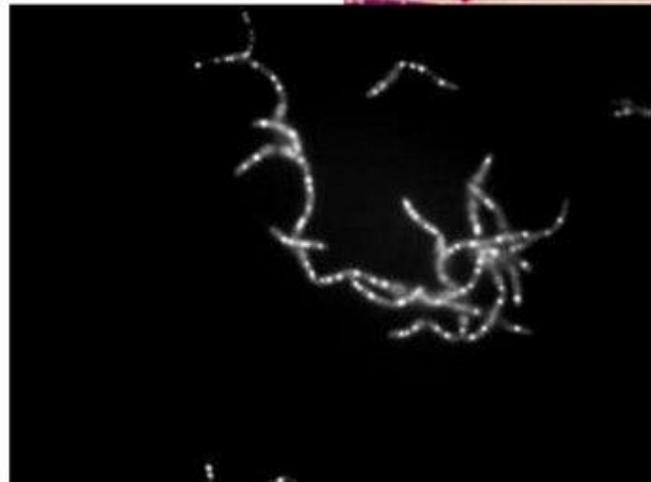
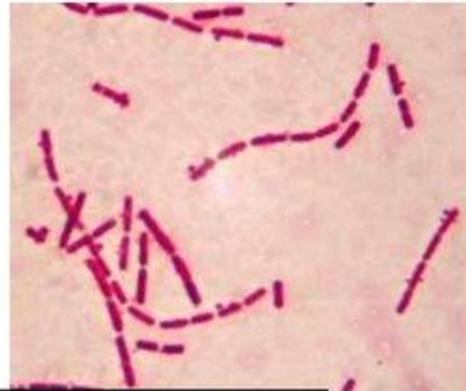
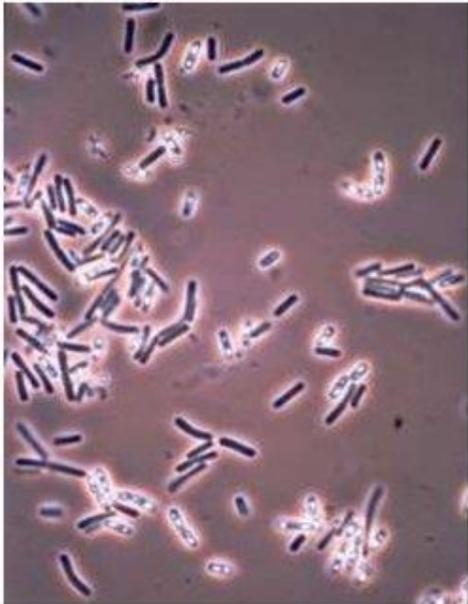
*B. anthracis* в органах  
(окраска по Граму) – видна капсула



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

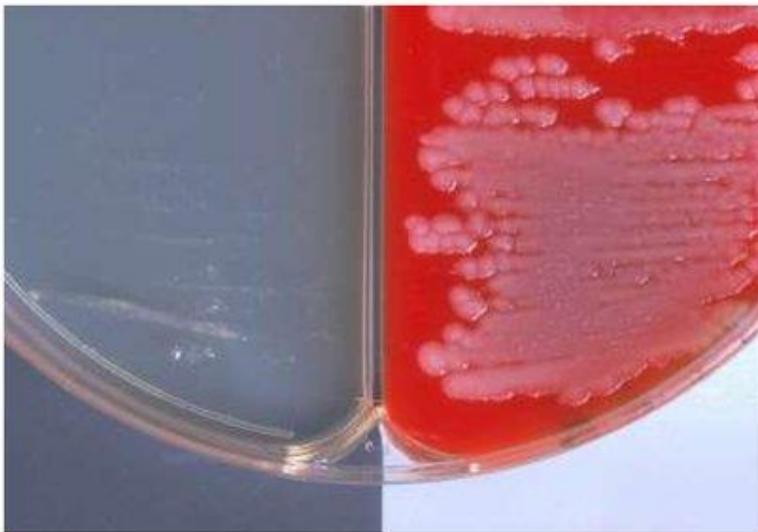
# Морфология

- 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 термореципитации 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.

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

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

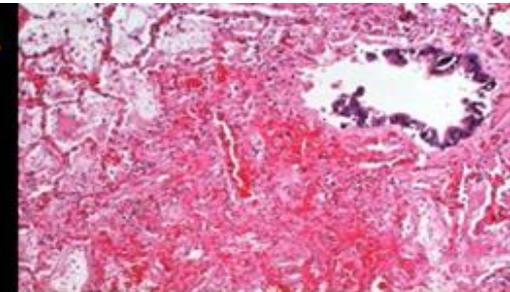


## **Легочная форма С.Я.**

-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 сибирезвеной сухой вакциной *СТИ*;**
- **комбинированной вакциной *СТИ+протективный антиген.***

### **Специфическое лечение –**

**противосибирезвенная 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**

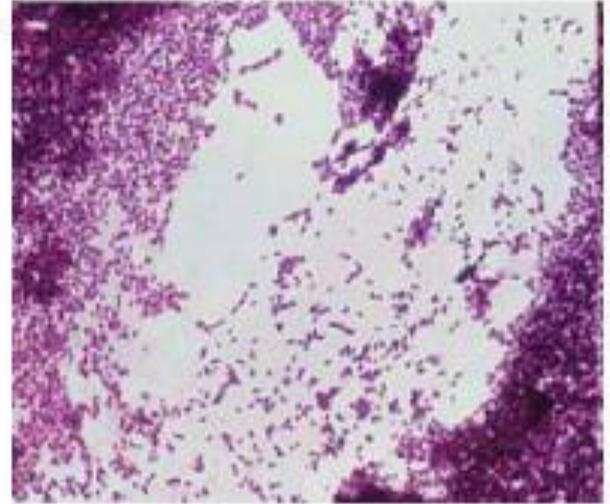
**Открытие L. monocytogenes :**

- 1911 г – М.Хамфрес впервые описал возбудитель;

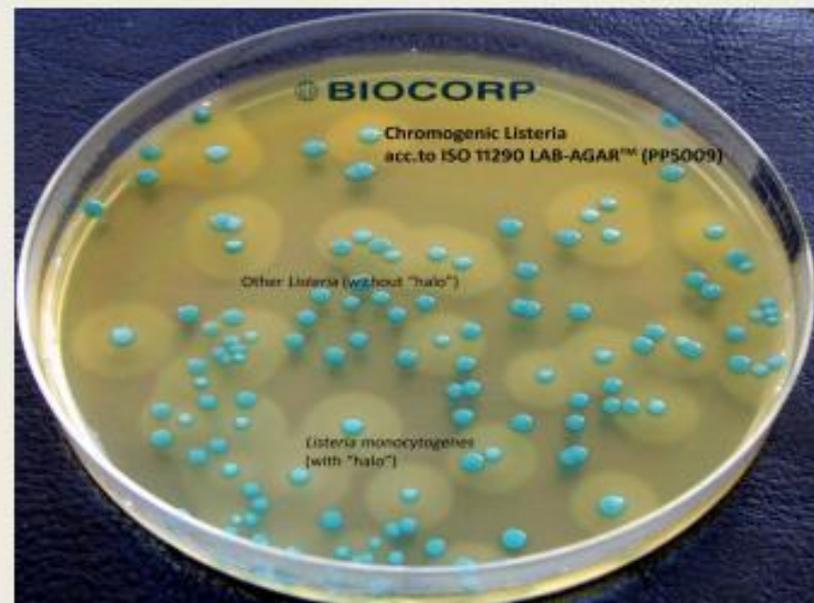
.

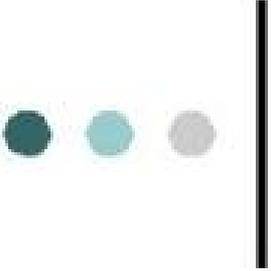
# Морфологические свойства *Listeria*.

- 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 °С), поэтому их численность активно увеличивается весной и осенью)
- Живут в широком температурном диапазоне (3—45 °С)
- 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.



**Чумá (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

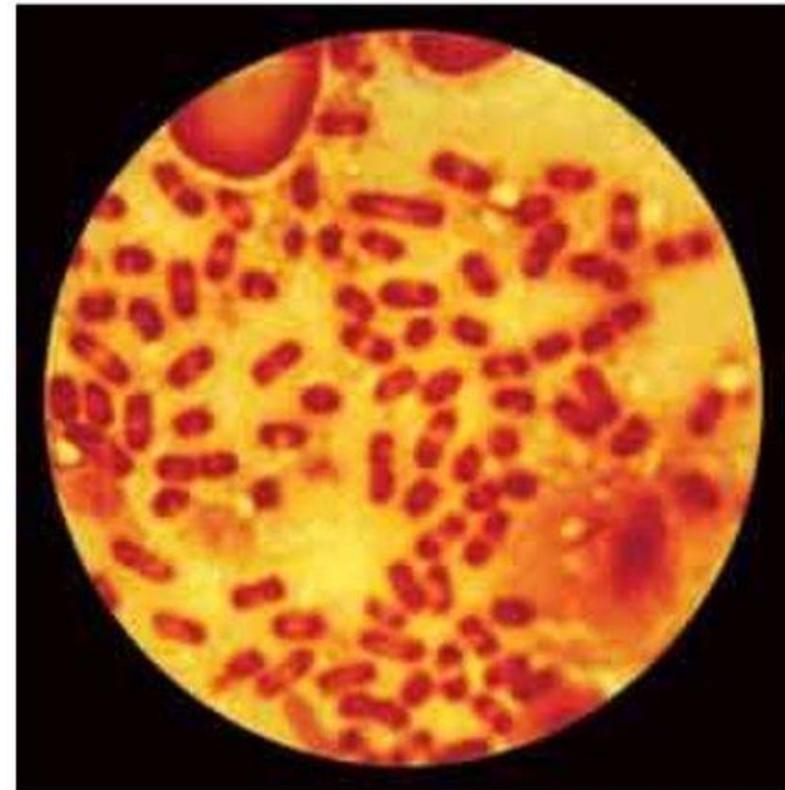


# Род *Yersinia*

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 – 0,3-0,7×1-2 мкм;
- Грамотрицательные;
- Окрашиваются биполярно;
- В мазках – цепочками или беспорядочно;
- Образуют нежную капсулу (в организме человека, животных, на кровяных средах при 37°C);
- Спор, жгутиков не имеют.



## *Культуральные свойства*

- Факультативные анаэробы.
- Оптимальная температура – 28-30°C.
- рН – 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;
- OCA – 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-Ar), 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

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

Чумной бубон



Септическая форма



# 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

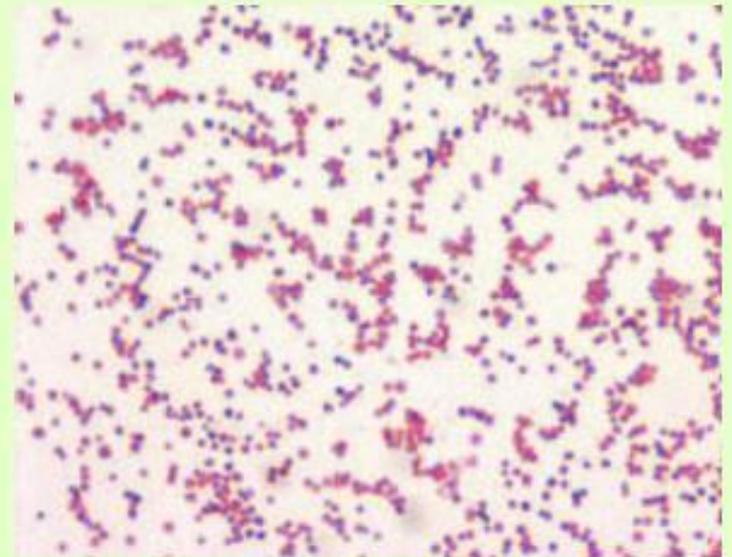
- *Класс* – **Gamma**proteobacteria
- *Род* – **Francisella**
- *Вид* - **Francisella tularensis**
- *Подвиды* – **Tularensis** (Неарктический, или американский)  
**Holarctica** (Голарктический)  
**Mediasiatica** (Среднеазиатский)

## 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.

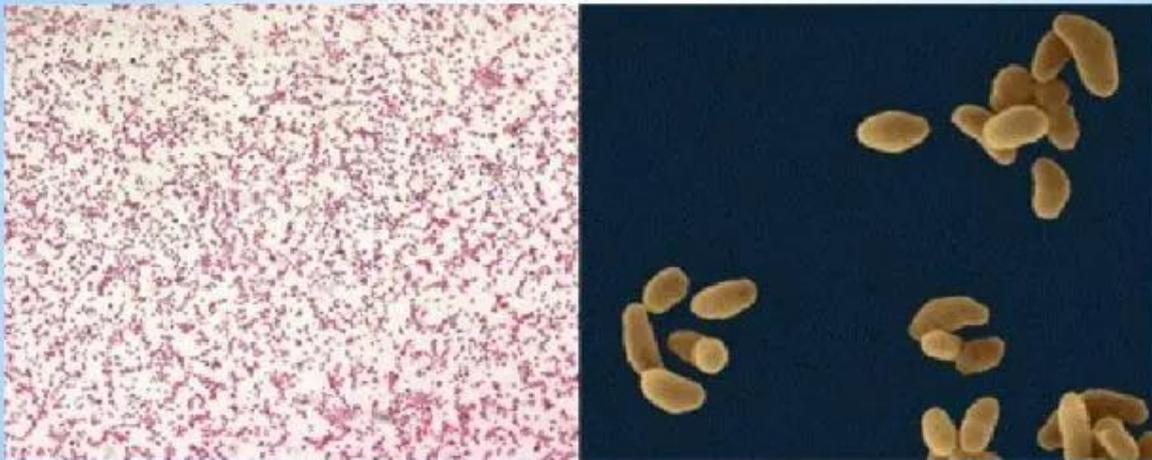


**Клиника туляремии:**  
**ангинозно-бубонная форма**



# \*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.



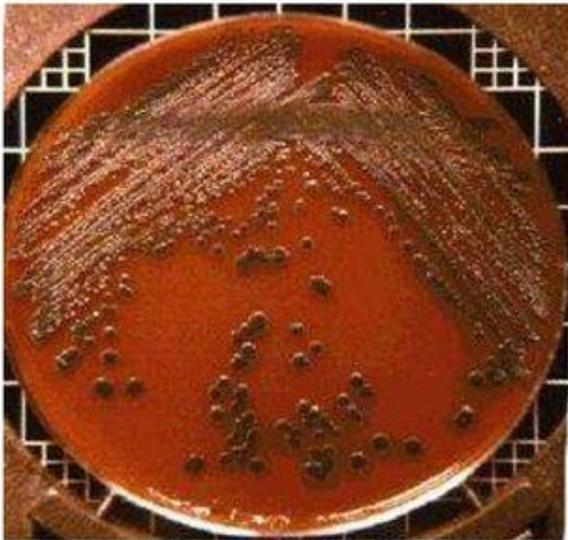
## Культуральные свойства

Факультативный анаэроб.

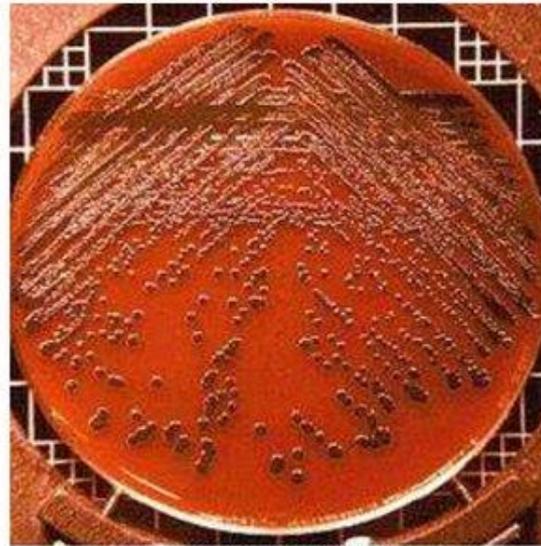
Температурный оптимум для роста 35-37°C (границы роста 15-40 °C), оптимальная рН 7,6-7,8.

Растет на специальных питательных средах с кровью и сывороткой (красной теллуриновой 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 <i>gravis</i>	Биовар дифтерии <i>intermedius</i>	Биовар дифтерии <i>mitis</i>
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	Плётка, 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 ерии	Тест					
	Токсиге нность	цистин	мочеви на	глюко за	сахароза	крахма л
<i>C. diphtheriae</i>						
<i>gravis</i>	V	+	-	+	-	+
<i>mitis</i>	V	+	-	+	-	-
<i>intermedius</i>	+ -	+	-	+	-	-
<i>C. ulcerans</i>	-	+	+	+	-	+
<i>C. pseudotuber culosis</i>	-	+	+	+	+ - (угнетение гемолиза)	-
<i>C. pseudodipht 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 нокардий);
- **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*

O-соматический  
антиген  
(незащитная  
специфичность)

11  
серотипов

K-капсульный антиген  
(защитная  
специфичность)

29  
серотипов

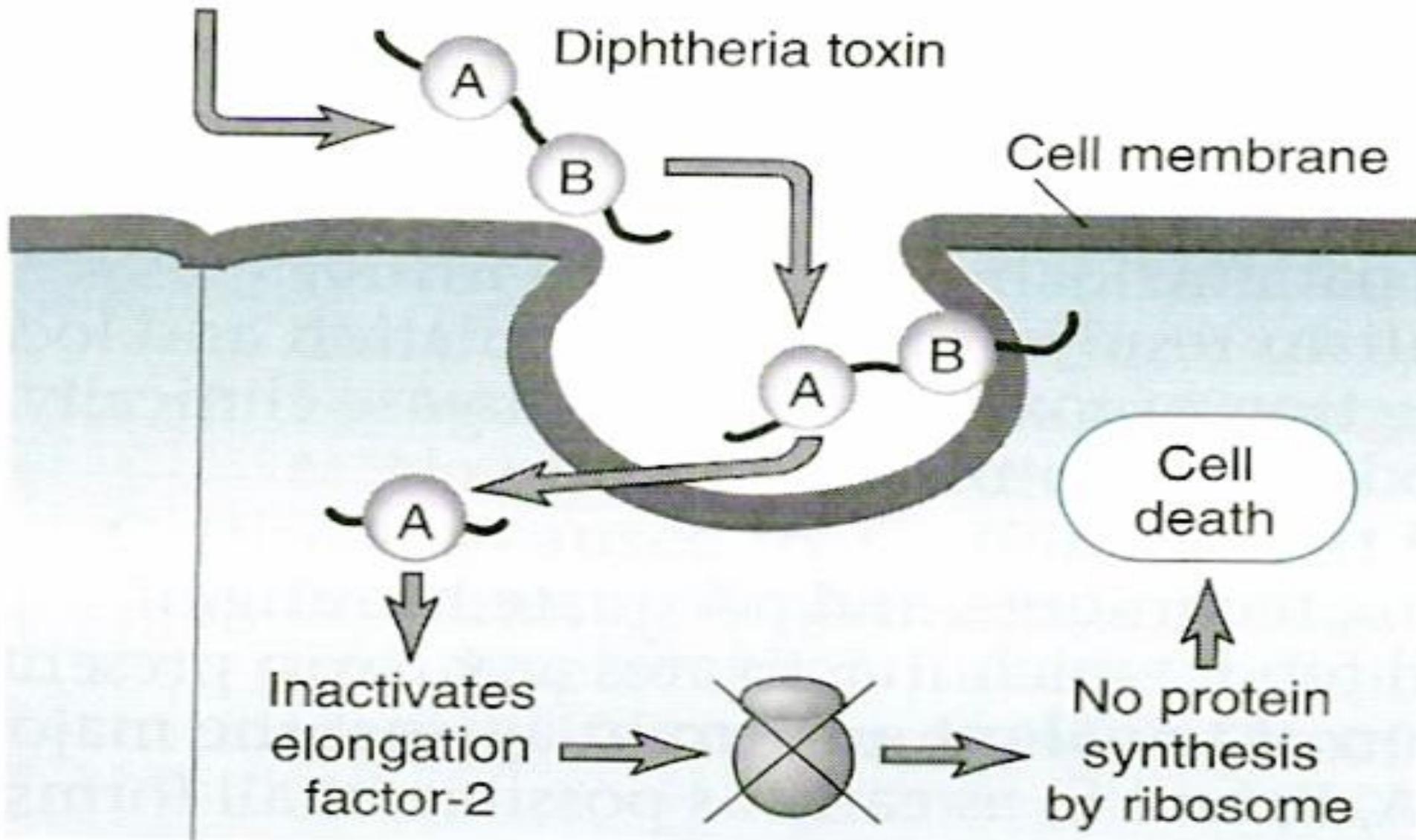
# Факторы патогенности

- 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 дермонекротическими и гемолитическими свойствами (синтезируют только *S. diphtheriae*, лизогенные тох-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 саяна с **подлежащими тканями**, поэтому при попытке ее отделения возникает **кровоточивость**.

В области гортани и трахеи эпителий однослойный, фибринозная **пленка легко отделяется** в виде слепков (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 *Bordetella 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

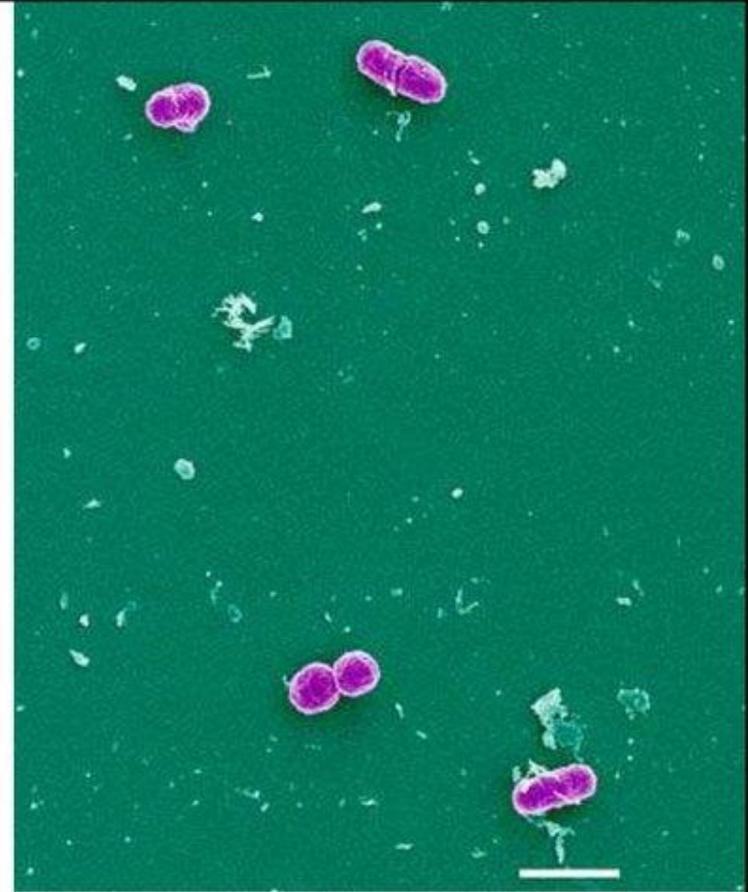
**Род:** Bordetella

**Патогенные виды:**

**B. pertussis** – вызывает коклюш

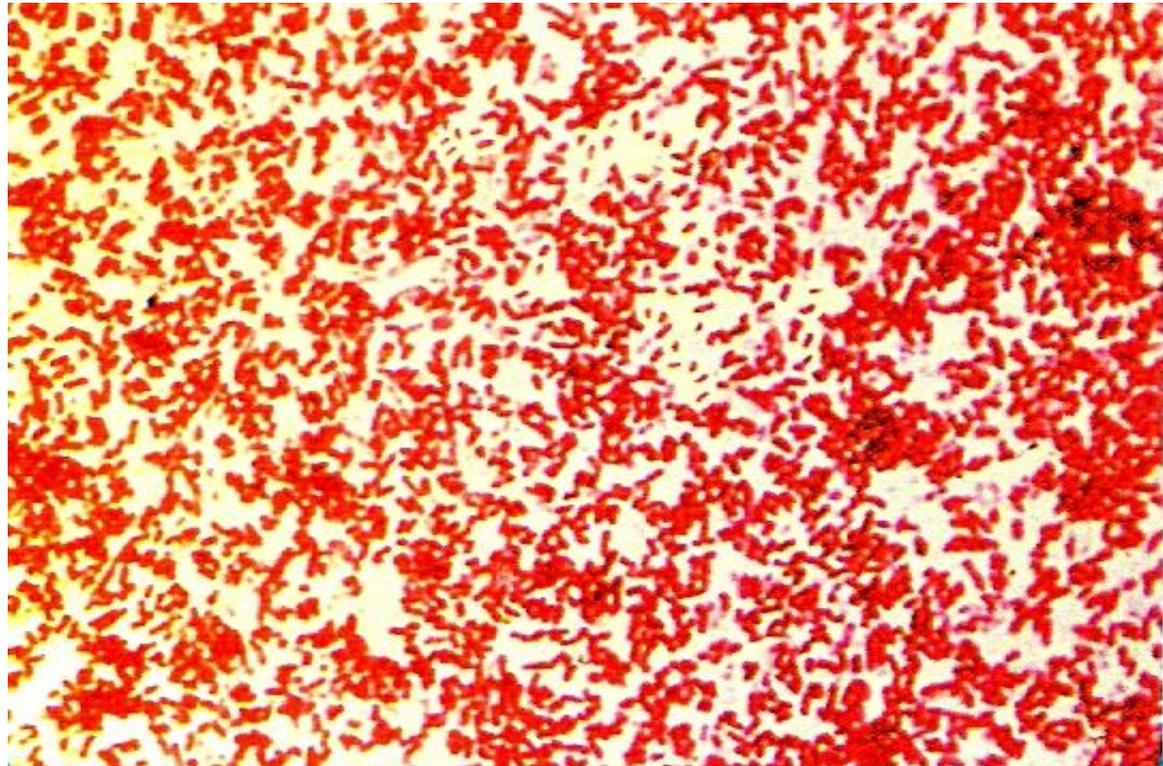
**B. parapertussis** – вызывает паракоклюш;  
сходен с коклюшем, но протекает легче;  
паракоклюш составляет 15% от числа  
заболеваний с диагнозом коклюш;  
перекрестный иммунитет при этих  
болезнях не возникает.

**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



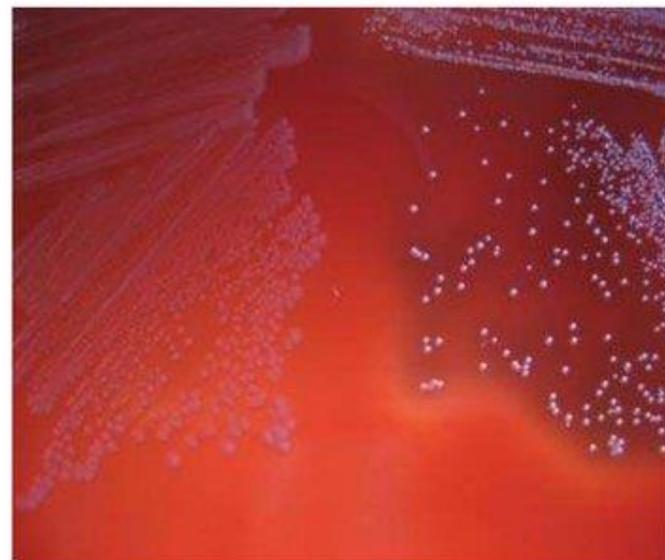
## Морфология возбудителей коклюша и паракоклюша

Грамотрицательные  
мелкие коккобактерии  
размером 0,5-1x0.2-  
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	-	+	+

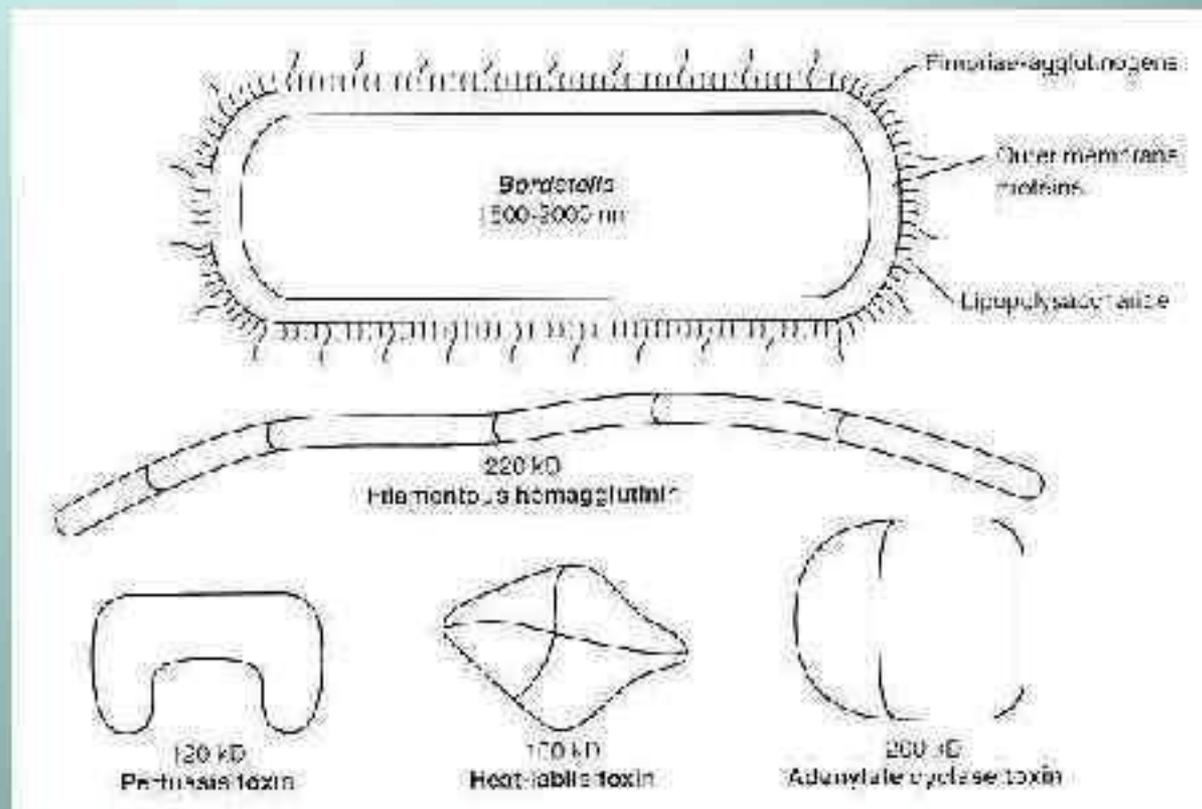
## Антигенная структура

- 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



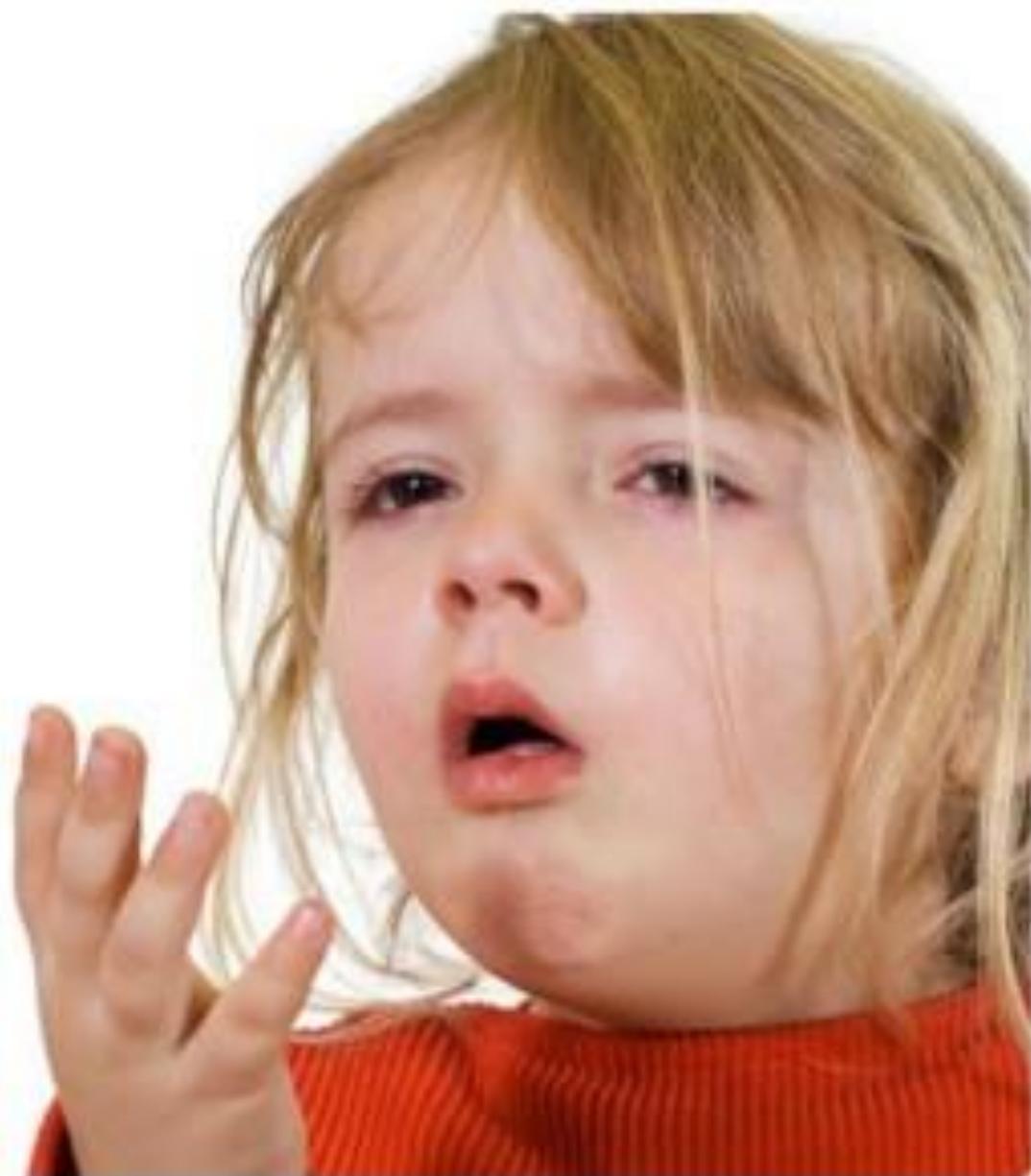
# Клиника.

## 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», «Триацелювак», «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

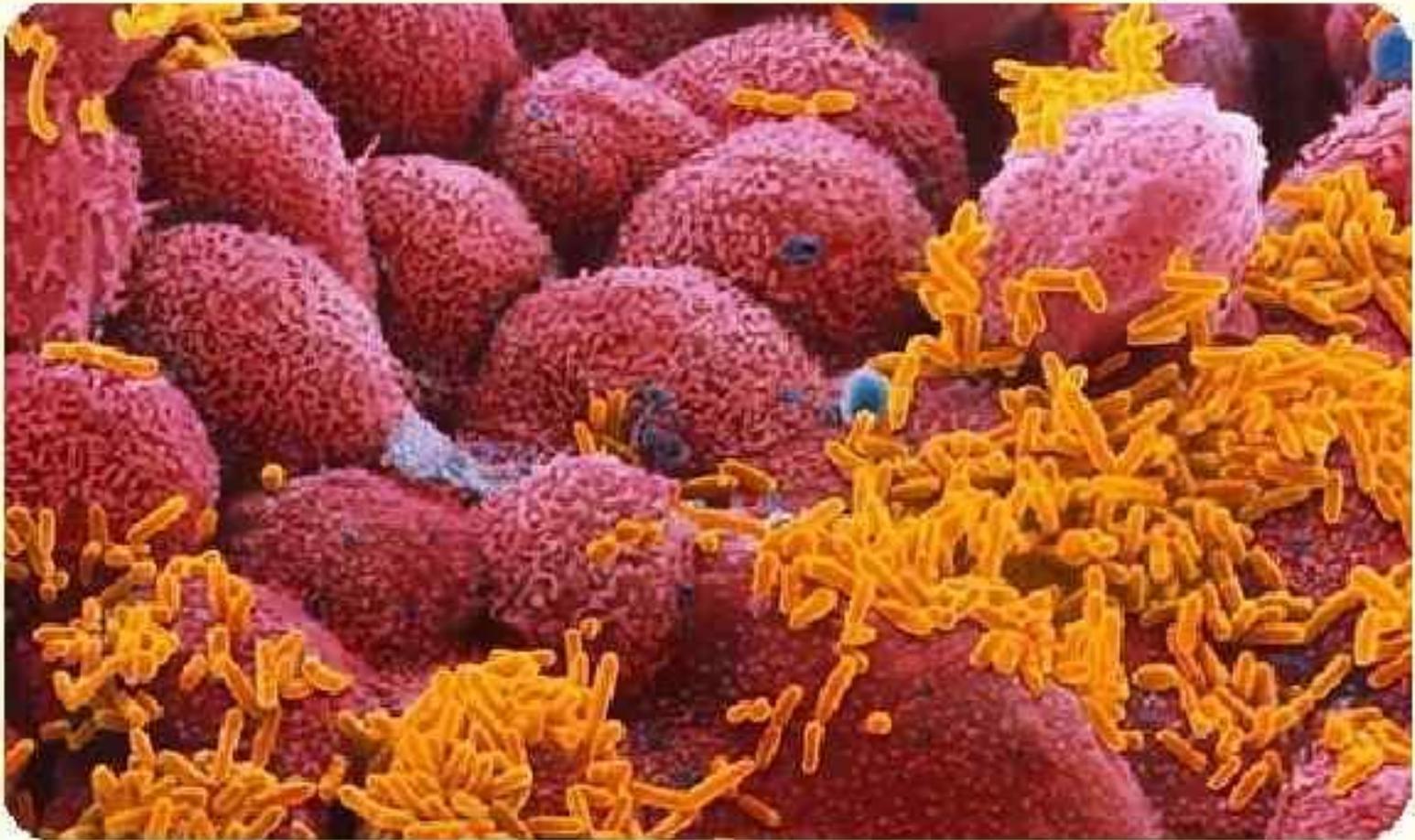
Семейство: *Pasteurellaceae*

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 × 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.

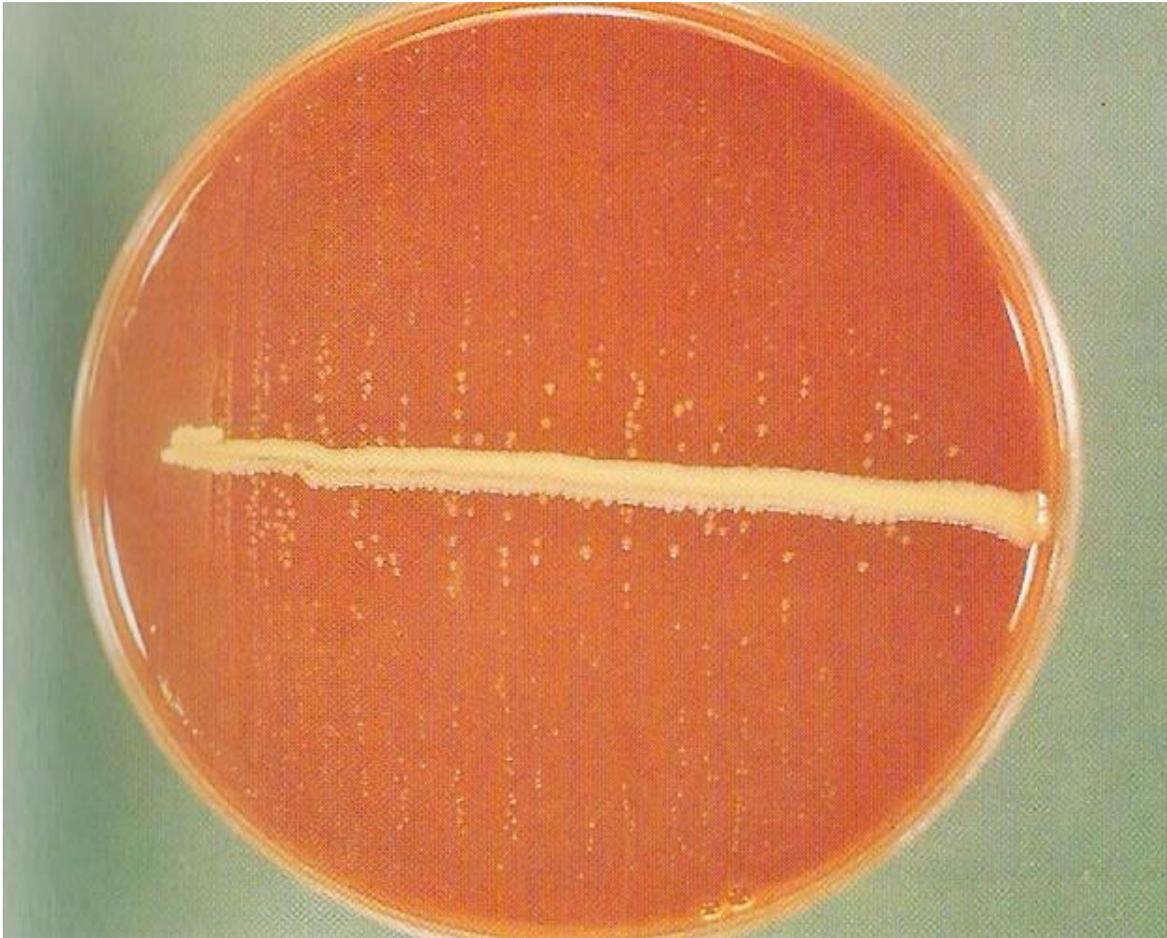
# Физиология

- ❑ 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*

---

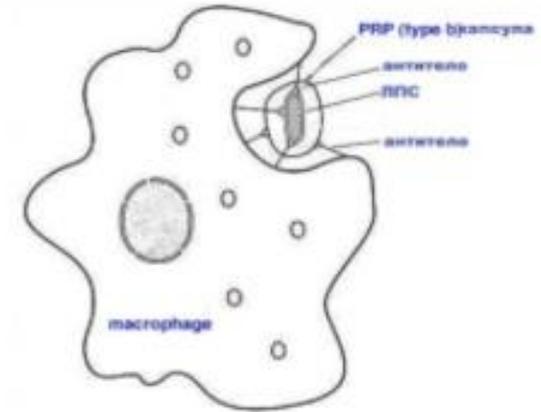
- Сахаролитические свойства выражены слабо и непостоянно.
- Обычно ферментируют с образованием кислоты рибозу, галактозу, глюкозу, обладают уреазной активностью, имеют щелочную фосфатазу, восстанавливают нитраты в нитриты.
- По способности образовывать уреазу, индол, орнитиндекарбоксилазу *Haemophilus 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- аутопорттеры

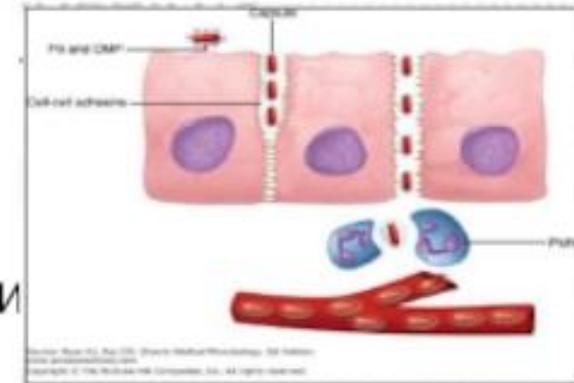
- ❑ Аутопорттеры – большой класс белков наружной мембраны грамотрицательных бактерий, который является почти универсальным фактором патогенности
- ❑ Такие аутопорттеры *H. Influenzae*, как IgA1 протеаза, Nap, Nia, and Hsf обеспечивают колонизацию слизистых и персистенцию в организме человека.
- ❑ Адгезия 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

- Нib-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:**
- Нib-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 кровотоки.
- ❑ 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

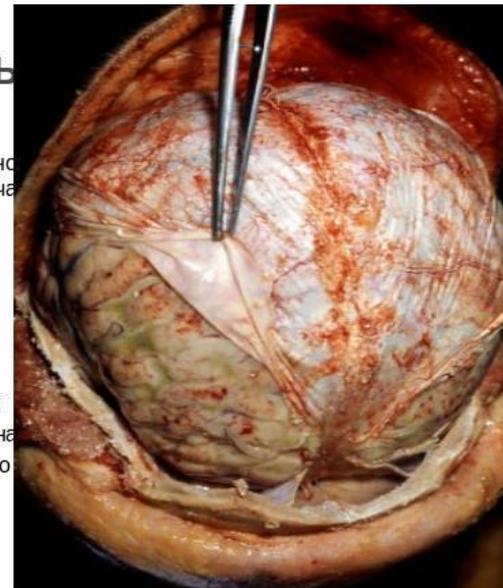


## Гнойный

Наблюдается преимущественно в возрастной группы это самая ча

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

Заблевание 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 T-независимым антигеном, антитела к которому образуются без участия T-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 Дюкрея-Унны-Петерсона (*Haemophilus ducreyi*). Заболевание распространено в странах Африки, Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки.



obolozhni.com

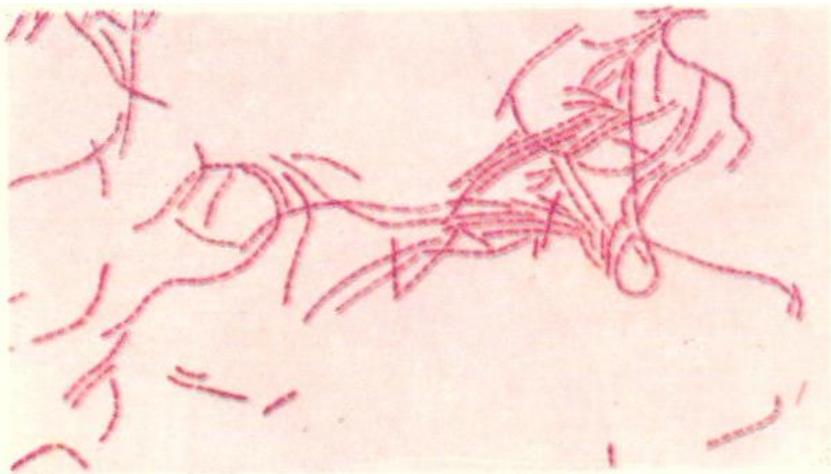
## Этиология

- **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/

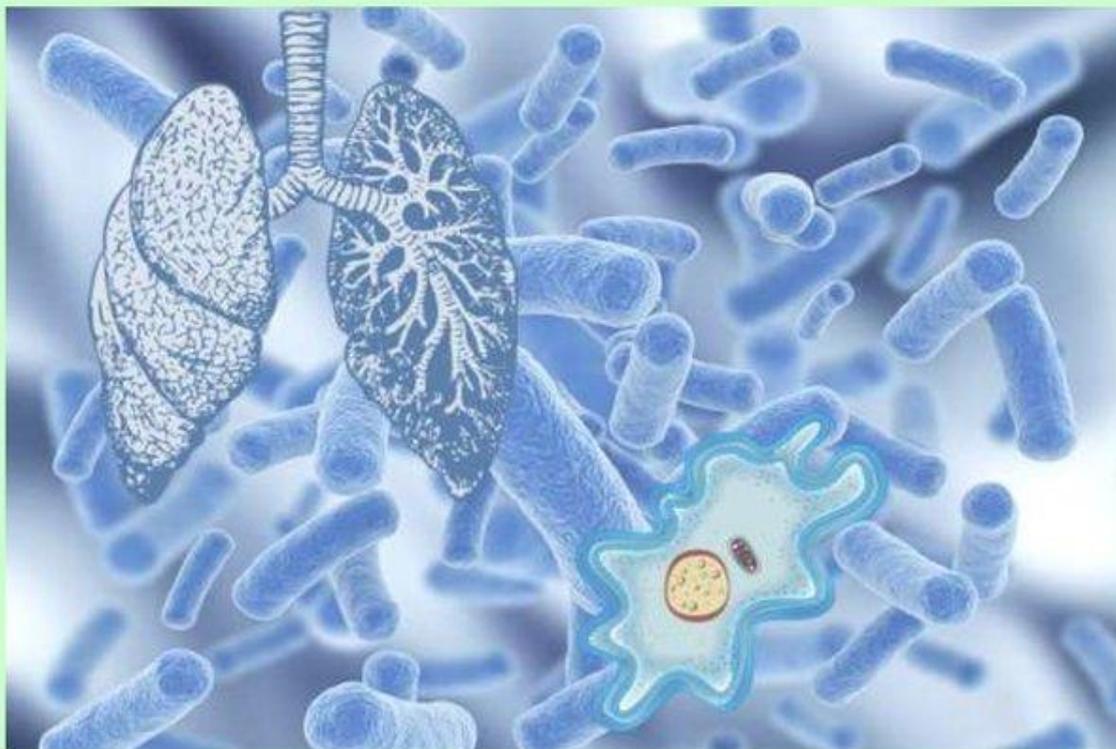
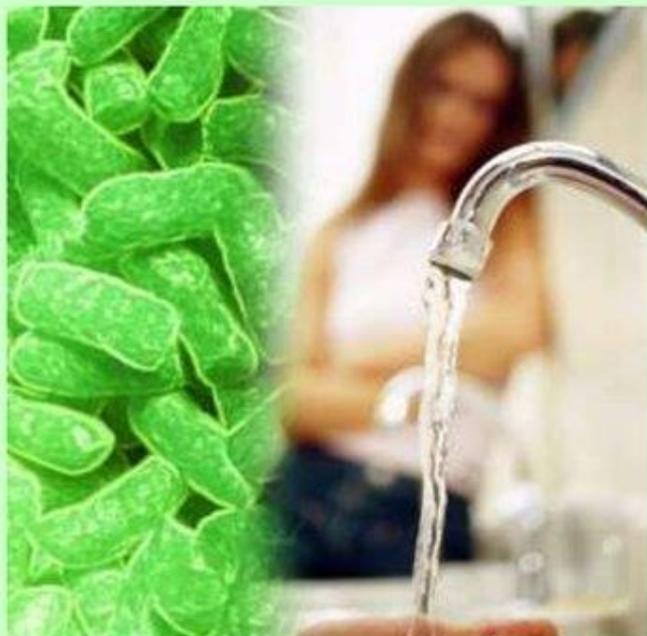
---

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

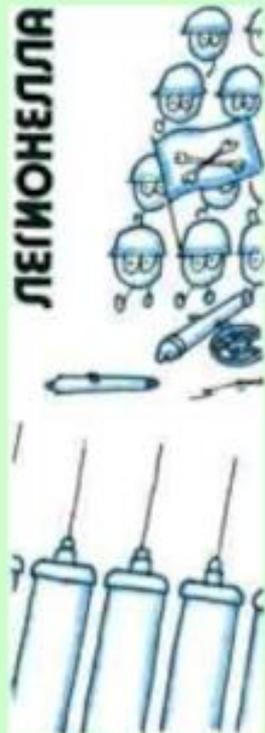
# Микробиологическая диагностика

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

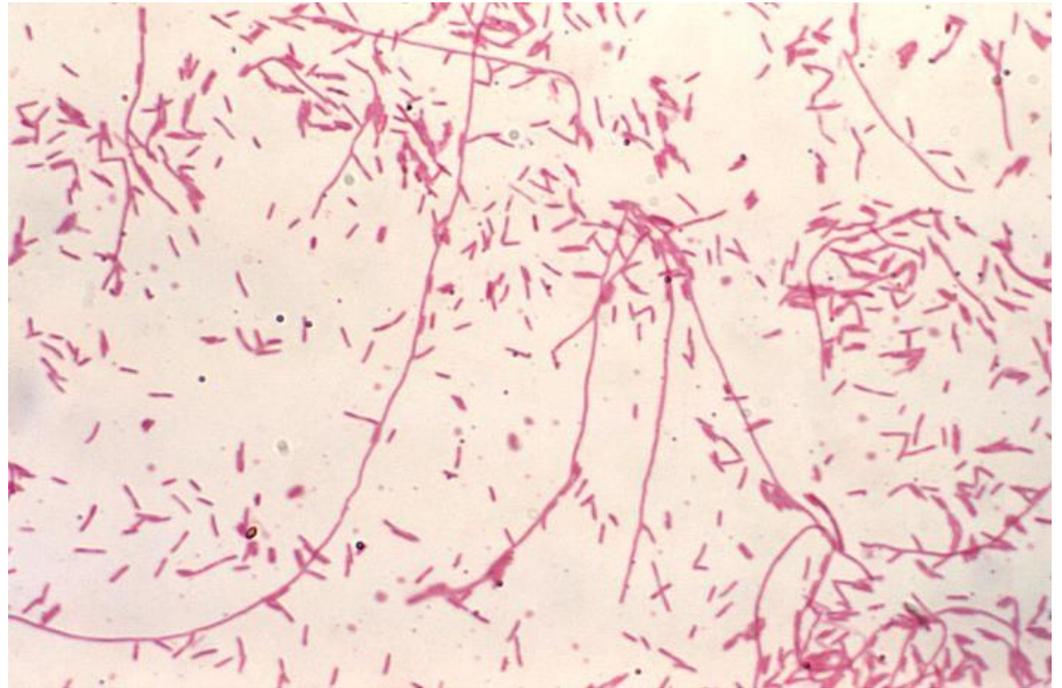
## История открытия:

- 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 гипсурата Na	+	-	-	-	-
оксидаза	+	-	+	-	-
каталаза	+	+	+	+	+
уреаза	-	-	-	-	-
разжижение желатина	+	+	+	+	+
$\beta$ -лактамаза	+	+	-	+	+
утилизация крахмала	+	+	+	+	?
Ферментация углеводов с образованием кислоты	-	-	-	-	-

# Антигенная классификация

- ❑ Сложный антигенный состав:
- ❑ Главный белок цитоплазматической мембраны – родоспецифический антиген
- ❑ **Группоспецифический антиген** - O-антиген – ЛПС наружной мембраны вид *L. pneumophila* – 16 серогрупп
- ❑ Ч аще всего возбудителями являются штаммы серогрупп 1,4,6
- ❑ 80% случаев болезни связаны с серогруппой 1, а 5–10% – с серогруппами 4 и 6
- ❑ H 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

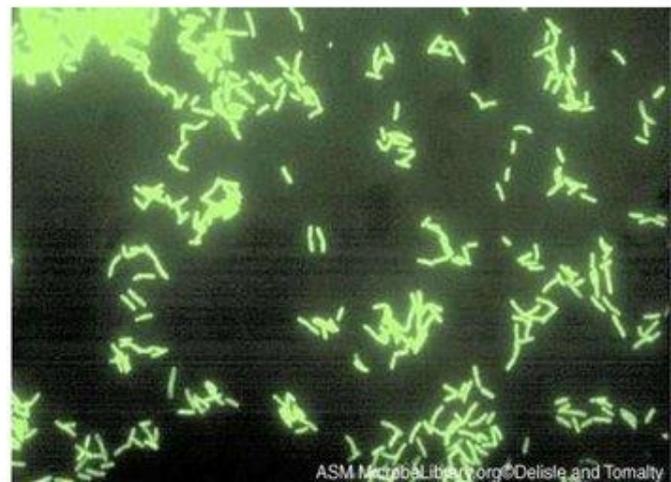
- Инкубационный период продолжается от 2 до 10 сут (чаще 5—7). Различают следующие клинические формы легионеллеза:
  1. Болезнь легионеров (тяжелая пневмония).
  2. Понтиакская лихорадка (вспышка в г. Понтиак в штате Мичиган характеризовалась острым началом, гриппоподобным течением умеренной тяжести, 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