

Занятие 19

Микробиологическая диагностика желудочно-кишечных инфекций, вызываемых бактериями родов *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Campylobacter*, *Helicobacter*

План занятия:

1. Род *Escherichia*, морфо-биологические особенности, антигенная структура, серологическая классификация и серотипы.
2. Кишечная палочка как представитель нормальной микрофлоры организма человека и типичная условно-патогенная бактерия.
3. Группы патогенных кишечных палочек, факторы патогенности. Патогенез, клинические признаки, микробиологическая диагностика вызываемых ими заболеваний. Бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия.
4. Род *Salmonella*, общая характеристика, возбудители брюшного тифа и паратифов, их морфо-биологические особенности. Антигенные свойства и классификация. Патогенез и микробиологическая диагностика брюшного тифа. Определение носительства. Устойчивые к антибиотикам формы
5. Сальмонеллы как возбудители пищевых токсикоинфекций и внутрибольничных инфекций. Микробиологическая диагностика сальмонеллезов.
6. Род *Shigella*, морфо-биологические особенности. Патогенез и клинические проявления бактериальной дизентерии. Микробиологическая диагностика бактериальной дизентерии, определение бактерионосительства. Устойчивые к антибиотикам формы.
7. Род *Vibrio*, общие свойства, классификация, биовары (*Cholerae*, *El-Tor*) и серовары (O1и O139) вибрионов. Морфо-биологические особенности холерных вибрионов. Патогенез и клинические проявления, микробиологическая диагностика, лечение и специфическая профилактика холеры
8. Род *Campylobacter*, морфо-биологические особенности, патогенез, клинические проявления, микробиологическая диагностика вызываемых ими заболеваний.

9. *Helicobacter pylori*, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, роль в патогенезе гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка и MALT-лимфомы. Микробиологическая диагностика хеликобактериоза, применение инвазивных и неинвазивных методов исследования.

Эшерихии (род *Escherichia*)

Род *Escherichia* включает несколько видов, из которых в патологии человека и животных имеет значение только вид *E. coli*, впервые описанный в 1885 г.

Т. Эшерихом.

Морфология. *E. coli* — прямые грамотрицательные палочки размером 0,4-0,6 и 2,0-6,0 мкм, подвижные за счет перитрихально расположенных жгутиков. Для некоторых характерно наличие микрокапсулы, построенной из гомополимера сиаловой кислоты; такие штаммы обозначаются как K⁺.

Культуральные свойства. На плотных средах образуют колонии в S- и R-формах. Колонии в S-форме гладкие, блестящие, полупрозрачные. На жидких средах образуют диффузное помутнение и придонный осадок.

Биохимические свойства. Обладает выраженной биохимической активностью. Биохимические свойства, составляющие основу дифференциальной диагностики при проведении бактериологического исследования, следующие: продукция кислоты и газа при ферментации глюкозы, ферментация лактозы, неспособность образовывать сероводород, продукция индола.

Антигенная структура. *E. coli* имеет O-, K- и H-антигены. O-антиген (более 170 разновидностей) определяет серогруппу. Поверхностный K-антиген может быть представлен тремя антигенами (A, B и L), отличающимися по чувствительности к температуре и химическим веществам. У эшерихий встречается более 97 разновидностей K-антигена, преимущественно B-типа. K-антиген обладает способностью маскировать O-антиген, вызывая феномен O-инаглютинабельности. H-антиген является типоспецифическим

антигеном, определяющим серовары, которых насчитывается более 57. Антигенная структура обозначается формулами серогруппы как O:K, серовара — O:K:H, например O12:B6:H2.

Резистентность. В течение нескольких месяцев сохраняется в воде и почве. Погибает при нагревании до 55 °C в течение 60 мин, при 60 °C — в течение 15 мин. Эшерихии в окружающей среде способны переходить в некультивируемую форму.

Экология и патогенез. Вид *E. coli* не однороден: он включает условно-патогенные и патогенные эшерихии.

Условно-патогенные эшерихии. Основная масса эшерихий является облигатным представителем микрофлоры кишечника и влагилица человека, а также микрофлоры кишечника млекопитающих, птиц, рептилий, рыб. В составе микрофлоры толстой кишки они выполняют много полезных функций: являются антагонистами патогенных кишечных бактерий, гнилостных бактерий и грибов рода *Candida*; участвуют в синтезе витаминов группы B, E и K; частично расщепляют клетчатку. Из условно-патогенных *E. coli* могут формироваться полирезистентные к антибиотикам штаммы за счет приобретения R-плазмид, которые становятся возбудителями внутрибольничных инфекций.

Патогенные эшерихии отличаются от условно-патогенных возможностью синтеза факторов патогенности. Патогенные эшерихии подразделяются на возбудителей *парентеральных* эшерихиозов и *диареегенные* эшерихии — возбудителей кишечного эшерихиоза, острых кишечных инфекций. Среди возбудителей *парентеральных* эшерихиозов выделяют *уропатогенные эшерихии*, являющиеся возбудителями воспалительных процессов мочевыводящей системы. Некоторые из них обладают гемолитическими свойствами. Другие возбудители *парентеральных* эшерихиозов способны вызвать генерализованные процессы в виде сепсиса и менингита. Около 80% менингитов связаны с *E. coli*, которой новорожденный заражается при прохождении через родовые пути. *E. coli*, вызывающая менингит у новорожден-

ных, обладает микрокапсулой, состоящей из гомополимера сиаловой кислоты.

Диареегенные E. coli не являются однородной группой. Они подразделяются на несколько категорий, исходя из наличия у них определенных факторов патогенности, их генетической детерминации, особенностей эпидемиологии, патогенеза и клинических проявлений вызываемого заболевания. В пределах каждой категории имеется определенный состав O-серогрупп или O:H-серо-варов.

По составу O-серогрупп проводится первичная дифференциация диареегенных *E. coli* от условно-патогенных. Основные категории диареегенных *E. coli*: энтеротоксигенные (ЭТКП), энтероинвазивные (ЭИКП), энтеропатогенные (ЭПКП), энтерогеморрагические (ЭГКП) и энтероагрегативные кишечные палочки (ЭАГКП). Кроме них, имеется еще три недостаточно изученные категории диареегенных кишечных палочек.

ЭТКП служат возбудителями холероподобных заболеваний у детей и взрослых. Патогенность определяется выработкой термолabileного (LT), структурно и функционально связанного с холерным токсином, и термостабильного (ST) энтеротоксинов, детерминированных Ent-плазмидой, и факторами колонизации CF (от англ. *colonization factor*), синтез которых также детерминируется плазмидами. Благодаря CF ЭТКП размножаются на поверхности эпителия тонкой кишки. Колонизация ЭТКП поверхности слизистой тонкого кишечника обеспечивает массивный выброс энтеротоксинов, которые нарушают водно-солевой обмен в кишечнике, приводя к развитию водянистой диареи. Механизм развития диарейного синдрома связан с активацией LT аденилатциклазы кишечника, а ST — гуанилатциклазы. С ЭТКП связано 17 серогрупп, среди них

серовары O6:H16, O8:H9, O78:H11, O148:H28. Заражение ЭТКП происходит водным и алиментарным путями.

ЭИКП способны внедряться и размножаться в эпителиальных клетках слизистой стенки толстого кишечника, вызывая их деструкцию. Это обусловлено наличием плазмиды 140 МД, идентичной таковой у шигелл, которая кодирует синтез *поверхностных белков, IPA-антигенов*, опосредующих процесс инвазии в клетки слизистой толстого кишечника; и белка *VirG*, обеспечивающего сборку актина. Результатом действия этих факторов патогенности является развитие дизентериеподобного заболевания. Заражение ЭИКП происходит водным и алиментарными путями, возможны вспышки внутрибольничных инфекций, вызванных ЭИКП. С ЭИКП связаны серогруппы O124, O144, O152 (более 9 серогрупп).

ЭПКП вызывают диарею у детей первого года жизни. Возбудитель передается в основном контактно-бытовым путем, заболевание часто протекает как внутрибольничная инфекция в отделениях для новорожденных и грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании. ЭПКП размножаются на поверхности эпителия тонкого кишечника с разрушением микроворсинок и повреждением апикальной поверхности эпителия (см. табл. 15.2). Этот процесс известен под названием «прикрепление и сглаживание» и обеспечивается *пилями 4-го типа*, синтез которых связан с плазмидой размером 60 мДа, а также *белком-интимином* и эффекторными белками ТТСС, белком наружной мембраны, детерминированными хромосомными генами. С ЭПКП связаны серогруппы O55, O111, O26, O18 (всего 13), некоторые серовары, например O55:H10, O111:H2, O26:HNM, продуцируют Шига-подобные токсины.

ЭГКП вызывают у людей кровавый понос (геморрагический колит) с последующим осложнением в виде гемолитического уремического синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпury. Наибольшее эпидемическое значение имеет ЭГКП серовара O157:H7 и O157:HNM, а также O104:H4. Источником инфекции являются крупный рогатый скот и овцы. Основной путь передачи — алиментарный через мясо, прошедшее недостаточную термическую обработку. Поражаются слепая, восходящая и поперечная толстые кишки. Механизм взаимодействия ЭГКП с поверхностным эпителием кишки происходит так же, как и у ЭПКП, по 2-му типу, благодаря наличию на хромосоме острова патогенности, кодирующего ТТСС и *белок-интимин*.

Развитие гемолитического колита и уремического гемолитического синдрома связано со способностью продуцировать *Шига-подобные токсины*, синтез которых опосредуется конвертирующими бактериофагами. В этом процессе принимают участие кодируемые плазмидой O157 *серинпротеаза*, которая нарушает процесс свертывания крови, действуя на V-фактор, и *гемолизин*, который также способствует нарушению барьерной функции кишечника. У ЭГКП обнаруживаются два типа Шига-подобных токсина. Серовар O157:H7 может синтезировать как один, так и оба типа

EAГКП. Прикрепляясь к слизистой поверхности кишечника, они стимулируют продукцию слизи, приводя к образованию толстой слизистой биопленки, инкрустированной EAГКП. Образование биопленки усиливает персистенцию микроба и создает барьер, препятствующий проникновению антибиотиков и антибактериальных факторов хозяина.

В развитии патогенеза заболевания участвуют *адгезины* (AAF), синтез которых опосредуется плазмидой 65 МД, высокоиммуногенный белок *дисперзин*, который, связываясь с клеточной поверхностью, принимает участие в образовании биопленки; термостабильный *энтеротоксин* и токсины с цитотоксическим эффектом.

Иммунитет. Парентеральные эшерихиозы чаще возникают на фоне иммунодефицитных состояний. Надежный иммунитет к ним не вырабатывается. При кишечных эшерихиозах развивается местный иммунитет, опосредованный секреторным IgA. После кишечного эшерихиоза, вызванного ЭТКП, происходит выработка антител к субъединице В LT, иммунологически родственной субъединице В холерного токсина.

У детей первого года жизни пассивный трансплацентарный иммунитет к ЭИКП обеспечивается IgG. Врожденный иммунитет детей первого года жизни формируется колонизацией кишечника к 5-му дню жизни бифидобактериями и антителами, находящимися в материнском молоке.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению санитарно-гигиенических правил.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования при кишечных эшерихиозах служат испражнения, а при парентеральных — материал из соответствующего инфекционного очага (моча, отделяемое раны, кровь). Исследуемый материал (кроме крови) засеивается на дифференциальные лактозо-содержащие среды; после инкубации при 37 °С в течение 18 ч отбираются колонии, агглютинирующиеся поливалентной ОВ-агглютинирующей сывороткой, которые идентифицируются до вида по биохимическим тестам, с последующим определением их серологического варианта

Сальмонеллы (род *Salmonella*)

Род *Salmonella* получил название в честь Д. Сальмона, который в 1885 г. описал микроб, выделенный из свиньи и известный в настоящее время под названием

S. Choleraesuis. В зависимости от источника инфекции, путей передачи и особенностей патогенеза и форм проявления инфекционного процесса среди заболеваний, вызываемых сальмонеллами, различают брюшной тиф и паратифы, сальмонеллезы, госпитальный (нозокомиальный) сальмонеллез.

Морфологические и культуральные свойства. Подвижные грамотрицательные палочки размером 0,7 и 1,5 и 2-5 мкм. Капсулу не образуют. Хорошо растут на простых питательных и желчесодержащих средах. На плотных

средах могут образовывать колонии в R- и S-формах, на жидких — диффузное помутнение. Колонии в S-форме средних размеров (некоторые серовары, например *S. Abortus ovis*, формируют мелкие колонии), гладкие, блестящие, полупрозрачные, с голубоватым оттенком. Серовар *S. Schottmuelleri* (*S. Paratyphi B*) при росте на плотных средах образует слизистые валики. Жидкими средами обогащения при посеве крови является желчный бульон, при посеве материалов (фекалий, желчи, мочи), содержащих дополнительную микрофлору, — селенитовый бульон. На лактозосодержащих дифференциальных средах образуют бесцветные колонии, на висмут-сульфитном агаре — колонии черного цвета.

Биохимические свойства. Обладают выраженной биохимической активностью. По биохимическим свойствам род однороден. Основные биохимические свойства, необходимые для идентификации: *ферментация глюкозы* до кислоты и газа (за исключением серовара *S. Typhi*), *отсутствие ферментации лактозы, продукция сероводорода, отсутствие индолообразования*.

Антигенная структура и классификация. Сальмонеллы обладают соматическим O-антигеном и жгутиковым H-антигеном. Некоторые сальмонеллы имеют K-антиген.

O-антиген состоит из R-ядра и боковой S-цепи.

H-антиген двухфазный. Это связано с тем, что его синтез кодируется двумя независимыми генами, работа одного из которых исключает работу другого. Поэтому в каждой клетке может быть синтезирован только один белок (фаза).

В связи с тем что по основным биохимическим свойствам представители рода *Salmonella* однотипны, дифференциация внутри рода проводится по антигенной структуре. Наиболее старой классификацией сальмонелл по антигенной структуре является *классификация по Кауфману-Уайту*, в основе которой лежит подразделение сальмонелл на серогруппы по общности

строения О-антигена, а внутри серогруппы — на серовары, в соответствии с различиями в строении Н-антигена.

Согласно последней классификации, род *Salmonella* состоит из двух видов —

S. enterica, в который включены все возбудители человека и теплокровных животных, и *S. bongori*, который подразделяется на 10 сероваров и включает в себя сальмонеллы, изолированные от холоднокровных животных. Вид *S. enterica* разделен на шесть подвидов, которые, в свою очередь, подразделены на серовары. Все серовары подвида *enterica* имеют названия, которые соответствуют прежним видовым названиям. Например: *S. typhi* — *S. Typhi*.

Некоторые серовары сальмонелл, в частности *S. Typhi*, имеют полисахаридный *Vi-антиген*, разновидность К-антигена. *Vi-антиген* по химической структуре является полимером N-ацетилгалактозоаминоуроново́й кислоты. Этот антиген служит рецептором для бактериофагов. По спектру чувствительности к набору *Vi-фагов* устанавливается фаговар *S. Typhi*, который необходим для эпидемиологического анализа вспышек брюшного тифа в целях определения источника инфекции.

Патогенность и патогенез. Вид *S. enterica* является факультативным внутриклеточным паразитом, способным инвазировать нефагоцитирующие клетки эпителия слизистой оболочки кишечника и размножаться в макрофагах. Это связано с тем, что в отличие от *S. bongori* вид *S. enterica* имеет в геноме шесть так называемых *островов патогенности* — SPI (*pathogenicity island*), детерминирующих синтез факторов патогенности, среди которых наибольшее значение в развитии патогенеза заболевания принадлежит первым двум: SPI-1 и SPI-2. Первый из них детерминирует синтез секреторной системы третьего типа (ТТСС-1), эффекторные белки которой вызывают инвазию эпителия слизистой кишечника путем реорганизации цитоскелета клетки хозяина и участвуют в развитии воспалительной диареи. SPI-2 контролирует синтез ТТСС-2, обеспечива-

ющей размножение *S. enterica* в макрофагах и развитие системной инфекции. Помимо функциональной активности SPI-2 на способность *Salmonella* сохраняться и размножаться в макрофагах влияет фермент супероксиддисмутаза, синтез которой кодируется лямбда-подобным конвертирующим фагом.

Сальмонеллы обладают эндотоксином, который вызывает развитие лихорадки в случае бактериемии, вызванной сальмонеллами. При достижении критической концентрации эндотоксин активирует каскад арахидоновой кислоты в тканях. Некоторые сальмонеллы образуют белковый энтеротоксин, который обладает гомологией с холерным энтеротоксином и LT-токсином ЭТКП.

Попав после перорального заражения в тонкий кишечник, сальмонеллы инвазируют трансцитозом слизистую оболочку кишечника через М-клетки без повреждения слизистой. Из М-клеток сальмонеллы транспортируются в субэпителиальное пространство, где захватываются макрофагами и привносятся в прилегающие к М-клеткам пейеровы бляшки, где, размножаясь в макрофагах, формируют первичный очаг инфекции.

Резистентность. Сальмонеллы устойчивы к воздействию факторов внешней среды. Выдерживают pH в диапазоне 4-9; в водоемах, сточных водах, почве сохраняют жизнеспособность до 3 мес., в комнатной пыли — от 80 до 550 дней. Хорошо переносят низкие температуры. В зараженных продуктах сохраняются: в колбасе — 3 мес., в замороженном мясе и яйцах — до 1 года, на овощах и фруктах — 5-10 дней. При нагревании до 56 °C сальмонеллы гибнут в течение 45-60 мин, температура 100 °C убивает их мгновенно. Растворы дезинфицирующих веществ (5% фенол, 3% хлорамин, 3% лизол) убивают сальмонеллы в течение 2-3 мин. При неблагоприятных условиях сальмонеллы могут переходить в некультивируемую форму.

Возбудители брюшного тифа и паратифов (S. Typhi, S. Paratyphi B, S. Paratyphi A)

Брюшной тиф представляет собой острую антропонозную системную инфекцию, характеризующуюся циклическим течением, поражением лимфатического аппарата тонкого кишечника, бактериемией, лихорадкой, сыпью и интоксикацией организма.

Возбудитель брюшного тифа — *S. Typhi*, впервые обнаруженный К. Эбертом в 1880 г. в срезах селезенки, лимфатических узлов и пейеровых бляшек людей, умерших от брюшного тифа. В 1884 г. Т. Гаффки выделил возбудитель в чистой культуре. *S. Paratyphi A*, описанный А. Брионом и Х. Кайзером, и *S. Paratyphi B*, описанный Г. Шоттмюллером, служат возбудителями паратифов, которые схожи с брюшным тифом по патогенезу, клиническим проявлениям и эпидемиологии заболевания. Брюшной тиф и паратифы являются антропонозами, т.е.

S. Typhi, *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B* вызывают заболевание только у человека. Источник инфекции — больной или бактерионоситель, которые выделяют возбудитель во внешнюю среду с испражнениями, мочой, слюной. Благоприятной для них средой являются пищевые продукты (молоко, сметана, творог, мясной фарш, студень), в которых сальмонеллы способны размножаться. Передача возбудителей осуществляется водным путем, играющим в настоящее время существенную роль, а также алиментарным и контактно-бытовым путями. Заражающая доза равняется приблизительно 1000 клеток.

Патогенез и клиника. Сформировав первичный очаг инфекции в пейеровых бляшках, после инвазии трансцитозом слизистой тонкого кишечника, возбудители тифа и паратифов вызывают их воспаление с развитием лимфаденита.

В результате воспаления нарушается их барьерная функция, и сальмонеллы попадают в кровь, вызывая бактериемию. Это совпадает с концом инкубационного периода, который длится 10-14 суток. Во время

бактериемии, которая сопровождает весь лихорадочный период, возбудители тифа и паратифов с током крови разносятся по организму. Они оседают в ретикулоэндотелиальных элементах паренхиматозных органов: печени, селезенке, легких, а также в костном мозге, где размножаются в макрофагах, и в желчном пузыре, куда они попадают по желчным протокам, диффундируя из купферовских клеток печени. К концу 2-й недели заболевания возбудитель начинает выделяться из организма с мочой, потом, материнским молоком, слюной. Накапливаясь в желчном пузыре, сальмонеллы вызывают его воспаление и с током желчи реинфицируют тонкий кишечник. Повторное внедрение сальмонелл в сенсibilизированные пейеровы бляшки приводит к развитию в них гиперергического воспаления по типу феномена Артюса, их некрозу и изъязвлению, что может привести к кишечному кровотечению и прободению кишечной стенки. Выделяются сальмонеллы из организма с испражнениями и мочой.

Клиника брюшного тифа и паратифов характеризуется циклическим течением и проявляется лихорадкой (повышение температуры до 39-40 °C), интоксикацией, появлением розеолезной сыпи, нарушениями со стороны нервной системы (бред, галлюцинации) и сердечно-сосудистой системы (падение кровяного давления, коллапс и др.). Паратифы протекают в основном так же, как брюшной тиф.

Иммунитет после перенесенного заболевания напряженный и длительный. В действии протективного клеточного иммунного ответа ведущая роль принадлежит активированным макрофагам.

Гуморальный иммунитет самостоятельно не обладает протективной активностью, а является свидетелем инфекционного процесса. Причем первыми к концу 1-й недели заболевания появляются антитела к О-антигену, которые максимальных титров достигают к разгару заболевания, а затем исчезают. Антитела к Н-антигену появляются в период реконвалесценции и у привитых лиц и длительно сохраняются. У бактерионосителей

брюшного тифа обнаруживаются антитела к Vi-антигену. Возникновение бактерионосительства связано с функциональной недостаточностью макрофагов.

Микробиологическая диагностика. В первые дни заболевания наблюдается бактериемия, поэтому на 1-й неделе заболевания и в течение всего лихорадочного периода используют метод гемокультуры: посев крови в желчный бульон с последующим пересевом на дифференциально-элективные среды (Эндо, Плоскирева, висмут-сульфитный агар). Выделенную культуру идентифицируют по биохимическим свойствам и антигенной структуре, а выделенную культуру *S. Typhi* типировать Vi-фагами для определения источника инфекции. С конца 2-й недели заболевания производят выделение копро-, урино- и биликультур, т.е. материалом для исследования служат моча, испражнения, желчь.

Начиная со 2-й недели заболевания проводят серологическое исследование в целях определения наличия и типа антител в РНГА, которую ставят с O-, H- и Vi-диагностикумами. Положительным считают диагностический титр не менее 1:200. Ранее для серологической диагностики применяли развернутую реакцию агглютинации Видаля. В настоящее время серологическое исследование проводят также постановкой ИФА.

Лечение — этиотропная антибиотикотерапия.

Профилактика. Для специфической профилактики брюшного тифа используют брюшнотифозную сорбированную и брюшнотифозную спиртовую, обогащенную Vi-антигеном вакцины.

Неспецифическая профилактика включает санитарно-бактериологический контроль за системами водоснабжения, соблюдение санитарно-гигиенических

правил при приготовлении пищи, обнаружение бактерионосителей среди работников пищеблоков, торговли, своевременное выявление и изоляцию больных.

Возбудители сальмонеллеза

(*S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Choleraesuis*)

Сальмонеллез — острая кишечная зоонозная инфекция, вызываемая многочисленными сероварами сальмонелл, характеризующаяся преимущественным поражением ЖКТ и протекающая чаще в виде локальной (в форме гастроэнтерита, инфекции), реже — генерализованных форм: тифоподобной или септико-пиемической.

Этиология и эпидемиология. Возбудителями сальмонеллеза является большая группа сальмонелл, входящая, согласно современной классификации, в подвид *enterica*, которые вызывают заболевание как у животных, так и у человека. Наиболее часто возбудителями сальмонеллезом у человека становятся серовары *S. Typhimurium*, *S. Dublin*, *S. Choleraesuis*. В настоящее время на территории России доминирует в качестве возбудителя сальмонеллеза серовар *S. Enteritidis*. Основной резервуар возбудителей в природе — сельскохозяйственные животные. Развитие промышленного животноводства способствует распространению сальмонелл среди животных (крупного рогатого скота, свиней), у которых сальмонеллез протекает как в форме клинически выраженной системной инфекции, так и в виде бактерионосительства, при этом животные выделяют возбудителя с мочой, испражнениями, слюной и молоком. Резервуаром сальмонелл служат также водоплавающие птицы и куры, у которых происходит трансвариальная передача возбудителя. Основные факторы передачи — мясо, молоко, яйца, субпродукты, особенно печень крупного рогатого скота и свиней, а также вода. Естественная восприимчивость людей к сальмонеллам высокая. Заражение происходит алиментарным и водным путями. Заражающая доза — от одного миллиона до ста миллионов микробных клеток. Больной сальмонеллезом человек выделяет сальмонеллы в период от 3 дней до 3 нед., иногда до 1 года.

Патогенез и клиника. Заболевание чаще протекает в локальной форме гастроэнтерита, ведущим синдромом которого является диарейный. *Инкубационный период* — 12-72 ч. Инвазивная слизистую тонкого кишечника через М-клетки и проникнув в подслизистую, сальмонеллы захватываются макрофагами. Некоторые макрофаги под действием эффекторных молекул ТТСС-1 подвергаются апоптозу, выделяя при этом провоспалительные цитокины IL-8 и IL-1E, которые, стимулируя развитие воспалительной реакции, вызывают приток полиморфно-ядерных (ПМЯ) клеток. ПМЯ выделяют простагландины, которые увеличивают уровень цАМФ, что влечет за собой поступление в просвет кишечника ионов Na, Cl и как следствие потерю воды клетками слизистой и развитие диареи. Из-за того что в подслизистой осмотическое давление ниже, чем в просвете кишечника, экспрессия эффекторных молекул ТТСС-1 снижается. Поэтому для развития симптомов заболевания требуется попадание в организм большой инфицирующей дозы сальмонелл. Добавочным накоплением простагландинов и активации ими аденилатциклазы клеток *lamina propria* является активация каскада арахидоновой кислоты эндотоксином, который накапливается в результате гибели сальмонелл и выделения из погибших клеток накопившегося в периплазматическом пространстве энтеротоксина. Энтеротоксин активирует Ca-зависимую аденилатциклазу эпителиальных клеток крипт тонкого кишечника, в результате чего повышается уровень цАМФ, что влечет за собой поступление в просвет кишечника большого количества жидкости, K, Na и хлоридов.

При нарушении барьерной функции лимфатического аппарата кишечника происходит генерализация процесса и возникает бактериемия, в результате которой сальмонеллы заносятся в различные внутренние органы и костный мозг, формируя вторичные гнойные очаги (септико-пиемическая форма). Патогенез возникающей при этом тифоподобной формы аналогичен патогенезу брюшного тифа и паратифов.

Иммунитет ненапряженный, серовароспецифический, опосредован секреторным IgA, который предотвращает процесс пенетрации сальмонеллами слизистой тонкого кишечника. В крови могут определяться антитела, которые являются свидетелями инфекционного процесса.

Микробиологическая диагностика. Бактериологическому исследованию подвергают рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, желчь, мочу, кровь (при генерализованных формах заболевания). Для серологического исследования применяют РНГА, ИФА. Важное диагностическое значение имеет нарастание титра антител в динамике заболевания.

Лечение. Применяется патогенетическая терапия, направленная на нормализацию водно-солевого обмена. При генерализованных формах — этиотропная антибиотикотерапия.

Профилактика. Основную роль играет специфическая профилактика сальмонеллеза у сельскохозяйственных животных и птицы. Неспецифическая профилактика включает проведение ветеринарно-санитарных мероприятий, направленных на предупреждение распространения возбудителей среди сельскохозяйственных животных и птиц, а также соблюдение санитарно-гигиенических правил при приготовлении пищи.

Внутрибольничный (нозокомиальный) сальмонеллез

Возбудителями внутрибольничного сальмонеллеза являются полиантибиотикорезистентные штаммы *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Virchow*, *S. Infants*,

S. Haife и некоторые другие. Госпитальные штаммы сальмонелл представляют собой особую биологическую разновидность. Для них присуще наличие криптической плазмиды с характерной для определенного серовара молекулярной массой; отсутствие типиремости типовыми бактериофагами; изменение биохимических свойств.

Эпидемиология. Источником инфекции и основным резервуаром возбудителей являются дети и взрослые (больные и бактерионосители), находящиеся или поступающие в стационар. Передача возбудителя при внутрибольничном сальмонеллезе осуществляется воздушно-пылевым (при вдыхании воздуха, содержащего пылевые частицы с адсорбированными на них сальмонеллами), контактно-бытовым (через предметы обихода, посуду, грязные руки персонала) и алиментарным путем. Заражающая доза — порядка от одной тысячи до десяти тысяч клеток.

Клиника. Характерен длительный *инкубационный период* от 8 до 43 сут. Проявление болезни варьирует от бессимптомного носительства до выраженных кишечных расстройств с развитием генерализованных форм инфекции с септическими осложнениями.

Иммунитет не формируется.

Лечение — этиотропная антибиотикотерапия.

Профилактика осуществляется поливалентным бактериофагом.

Шигеллы (род *Shigella*)

Род *Shigella* получил название по имени К. Шига, который в 1898 г. детально изучил микроб, известный в настоящее время под названием *S. dysenteriae* 1 серовара.

Род *Shigella* включает четыре вида, которые различаются по биохимическим свойствам и антигенной структуре: *S. dysenteriae* (12 сероваров), *S. flexneri* (9 сероваров), *S. boydii* (18 сероваров), *S. sonnei* (1 серовар).

Морфология. Шигеллы представлены неподвижными грамтрицательными палочками размером 0,5-0,7 и 2-3 мкм. Спор и капсул не образуют.

Культуральные свойства. Хорошо культивируются на простых питательных средах. На плотных средах образуют мелкие гладкие, блестящие, полупрозрачные колонии; на жидких — диффузное помутнение. Жидкой средой обогащения является селенитовый бульон. У *S. sonnei* при росте на плотных средах происходит S- и R-диссоциация.

Биохимические свойства. Обладают слабой биохимической активностью по сравнению с представителями родов *Escherichia* и *Salmonella*. Основные биохимические признаки, необходимые для идентификации при выделении чи-

стой культуры: *отсутствие газообразования при ферментации глюкозы, продукции сероводорода, ферментации лактозы в течение 48 ч. S. sonnei* способен ферментировать лактозу медленно, в течение 72 ч. Является наиболее биохимически активным видом; по биохимической активности подразделяется на хемовары.

Резистентность. В зависимости от температуры, влажности, pH и вида возбудителей выживаемость шигелл в окружающей среде, на предметах обихода колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Наиболее неустойчив вид *S. dysenteriae*. Шигеллы хорошо переносят высушивание, низкие температуры, но быстро погибают под воздействием прямых солнечных лучей и нагревании (при 60 °C — через 30 мин; при 100 °C — мгновенно). Благоприятной средой для шигелл служат пищевые продукты. *S. sonnei* в молоке и молочных продуктах способны не только длительно переживать, но и размножаться. Дезинфицирующие средства (гипохлориты, хлорамин, лизол и др.) в обычных концентрациях убивают шигеллы. У некоторых видов, в частности у *S. dysenteriae*, отмечен переход в некультивируемую форму.

Антигенная структура. Шигеллы обладают соматическим O-антигеном, в зависимости от строения которого происходит их подразделение на серовары, а *S. flexneri* внутри сероваров подразделяется на подсеровары. *S. sonnei* обладает антигеном 1-й фазы, который является K-антигеном.

Факторы патогенности. Все виды шигелл обладают способностью вызывать инвазию с последующим межклеточным распространением и размножением в эпителии слизистой толстого кишечника.

Плаزمид инвазии детерминирует синтез *TTCC*, через которую проникают в клетку эффекторные белки-инвазины, *ipa BCD* (invasion plasmid antigens), которые чувствительны к трипсину. Поэтому процесс инвазии шигелл в эпителий кишечника происходит в толстом кишечнике.

ipa BCD-инвазины обеспечивают процесс инвазии эпителия слизистой толстого кишечника через М-клетки и последующее проникновение шигелл в эпителиоциты слизистой с базальной стороны. Помимо *ipa BCD-инвазинов*, в патогенезе играют роль белки внутриклеточного распространения, которые вызывают лизис мембраны эукариотической клетки, обеспечивая внутри- и межклеточное распространение. Плазмидные гены начинают экспрессироваться при 37 °C в условиях осмотического давления кишечника.

Шигеллы продуцируют *Шига-токсин (ST)* и *Шига-подобные (SL-T) токсины*. Шига-токсин продуцируется *S. dysenteriae* 1 серовара, остальные шигеллы продуцируют Шига-подобные токсины. Это белковые токсины, состоящие из одной энзиматической субъединицы А и пяти рецепторных субъединиц В, имеющих сродство к рецептору Gb3 (globotriacylceramide), расположенному на мембранах эндотелия капилляров. Субъединица А, проникнув в клетку, взаимодействует с 60S-субъединицей рибосом, необратимо блокируя синтез белка. Эти токсины не имеют гомологии ни с холерным токсином, ни с LT-токсином ЭТКП. Шига- и Шига-подобные токсины накапливаются в периплазматическом пространстве бактерии и выделяются в окружающую среду ее гибели. У шигелл, отличных от *S. dysenteriae* 1 серовара, вырабатывается в 1000 раз меньше Шига-подобных токсинов, поэтому ареал действия токсина ограничивается стенкой кишечника. У *S. dysenteriae* 1 серовара токсин попадает в кровь и наряду с эндотелием подслизистой поражает также гломерулы почки, вследствие чего помимо кровавого поноса развивается гемолитический уремический синдром с почечной недостаточностью.

Эпидемиология. Шигеллы вызывают заболевания, называемые *шигеллезами* (старое название — *бактериальная дизентерия*), которые являются антропонозными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи. Заболевание, вызываемое *S. dysenteriae*, имеет контактно-бытовой путь передачи, *S. flexneri* — водный, а *S. sonnei* — алиментарный.

Патогенез и клиника. *Шигеллез* сопровождается поражением толстого кишечника с развитием колита и интоксикацией организма. Шигеллы взаимодействуют с эпителием слизистой оболочки толстой кишки по 3-му типу. Проникнув через М-клетки в подслизистую, шигеллы взаимодействуют с ма-

крофагами, вызывая их апоптоз. В результате происходит выделение цитокина IL-8, который инициирует развитие воспалительного процесса в подслизистой и как следствие воспалительной диареи. Взаимодействие шигелл с макрофагами приводит к их гибели, следствием чего является выделение IL-1, который инициирует воспаление в подслизистой. Апоптоз фагоцитов позволяет шигеллам проникнуть в эпителиальные клетки с базальной стороны. Межклеточное распространение шигелл приводит к развитию эрозий. При гибели шигелл происходит выделение Шига- и Шига-подобных токсинов, действие которых вызывает появление крови в испражнениях. Патологический процесс ограничивается толстым кишечником. Бактериemia при шигеллезах не наблюдается. Наиболее тяжело протекает шигеллез, вызванный *S. dysenteriae* 1-го серовара.

S. sonnei вызывает развитие заболевания в легкой форме, часто в виде бактерионосительства. Осложнением шигеллезов может быть развитие кишечного дисбактериоза. Летальность при шигеллезах достигает 0,3%.

Иммунитет. В защите от инфекции основная роль принадлежит секреторным IgA, предотвращающим адгезию, и цитотоксической антителозависимой активности интраэпителиальных лимфоцитов, которые вместе с секреторными IgA уничтожают шигеллы.

Микробиологическая диагностика. Основным методом диагностики является *бактериологический*, материалом для исследования служат испражнения. Для посева отбираются гнойно-слизисто-кровяные образования из средней порции кала, которые при диагностике заболевания непосредственно высеваются на лактозосодержащие дифференциальные питательные плотные среды. В случае выявления бактерионосителей посев испражнений обязательно проводится в селенитовый бульон с последующим выделением возбудителя на плотных лактозосодержащих дифференциальных питательных средах. Среди колоний, выросших на этих средах, отбирают лактозонегативные колонии, которые идентифицируют до вида и серовара, а выделенные культуры *S. flexneri* — до подсероваров, *S. sonnei* — до хемоваров. В качестве вспомогательного метода используют *серологический метод* с постановкой РНГА.

Лечение и профилактика. Для лечения по эпидемиологическим показаниям используют бактериофаг орального применения, антибиотики после определения антибиотикограммы; в случае возникновения дисбактериоза — пробиотики для коррекции микрофлоры. Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению санитарно-гигиенических правил.

Вибрионы (семейство *Vibrionaceae*)

Семейство *Vibrionaceae* включает патогенные для человека виды родов *Vibrio*, *Aeromonas* и *Plesiomonas*. Все они имеют вид изогнутых подвижных палочек размером 1,4-5,0 и 0,3-1,3 мкм. Подвижность их обеспечивается жгутиками, расположенными полярно. Хемоорганотрофы. Метаболизм — окислительный и бродильный. Температурный оптимум для большинства видов 37 °С, для некоторых морских видов — 25 °С. Оксидазаположительны (большинство видов). Глюкозу и другие углеводы ферментируют до кислоты и газа. Могут расти на средах, содержащих 2-3% NaCl. Распространены повсеместно в морской, пресной воде, в гидробионтах.

Род *Vibrio* представлен прямыми или изогнутыми палочками размером (1,4-2,6) и (0,5-0,8) мкм. Их подвижность обеспечивается одним или несколькими жгутиками. Хемоорганотрофы. Окислительный и бродильный метаболизм. Температурный оптимум для разных видов — от 20 до 30 °С. Большинство видов оксидазаположительны. Углеводы ферментируют только до кислоты (мальтозу, маннозу, трегалозу). Наибольшее медицинское значение имеют *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*. Типовой вид рода — *V. cholerae*.

Возбудитель холеры (*Vibrio cholerae*)

Холера — острая особо опасная карантинная инфекция, характеризующаяся поражением тонкой кишки, нарушением водно-солевого обмена и интоксикацией.

Возбудителем холеры являются представители вида *Vibrio cholerae* серогрупп O₁ и O₁₃₉, которые относятся к роду *Vibrio* семейству *Vibrionaceae*. Внутри вида *Vibrio cholerae* различают два основных биовара: *cholerae classic*, открытый Р. Кохом в 1883 г., и Эль-Тор (El Tor), выделенный в 1906 г. в Египте на карантинной станции Эль-Тор Ф. и Е. Готшлихами.

Морфология. Холерный вибрион — граммотрицательная палочка в форме запятой, длиной 2-4 мкм, толщиной 0,5 мкм. Не образует спор и капсулы, монотрих, подвижен.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб, но предпочитает аэробные условия роста, поэтому на поверхности жидкой питательной среды образует пленку. Холерный вибрион неприхотлив — может расти на простых средах. Оптимальная температура роста 37 °C и pH 8,5-9,0. Для оптимального роста требует присутствия в среде 0,5% натрия хлорида. Средой накопления является 1% щелочная пептонная вода, на которой он образует пленку в течение 6-8 ч. Элективной средой служит TCBS (тиосульфатцитратный сахарозо-желчесодержащий агар), на которой *Vibrio cholerae* образует колонии желтого цвета. Щелочной и триптон-соевый агар (ТСА) используют для субкультивирования.

Биохимические свойства. Биохимически активен. Оксидазопозитивен. Обладает протеолитическими и сахаролитическими свойствами: продуцирует индол, лизиндекарбоксилазу, разжижает в воронковидной форме желатину, сероводород не продуцирует. Ферментирует глюкозу, сахарозу, маннозу, крахмал, лактозу (медленно). Не сбраживает рамнозу, арабинозу, дульцит, инозит, инулин. Обладает нитратредуктазной активностью.

Дифференциация биоваров возбудителей холеры проводится по биохимическим свойствам, а также способности гемолизировать эритроциты барана, агглютинировать куриные эритроциты, чувствительности к полимиксину и бактериофагам. Биовар Эль-Тор резистентен к полимиксину, агглютинирует куриные эритроциты и гемолизует эритроциты барана, обладает положительной реакцией Фогес-Проскауэра и гексаминовым тестом. Классический холерный вибрион лизируется бактериофагами IV группы по Mukerjee, а вибрион биовара Эль-Тор — бактериофагами V группы. *V. cholerae* O139 по фенотипическим признакам близок к биовару Эль-Тор.

Антигенная структура. Холерный вибрион обладает O- и H-антигенами. В зависимости от строения O-антигена различают более 200 серогрупп, среди которых возбудителями холеры являются серогруппы O1 и O139. Внутри серогруппы O1 в зависимости от сочетания A-, B- и C-субъединиц происходит подразделение на серовары: Огава (AB), Инаба (AC) и Гикошима (ABC). Вибрионы серогруппы O139 агглютинируются только сывороткой O139. H-антиген — общеродовой.

Факторы патогенности. Главными факторами патогенности являются холерный энтеротоксин (СТ), токсинкорегулируемые пили, нейраминидаза и растворимая гемагглютининпротеаза.

Токсинко-регулируемые пили 4-го типа обеспечивают колонизацию микроворсинок тонкого кишечника, участвуют в образовании биопленок на поверхности панциря гидробионтов, а также являются рецепторами для конвертирующего бактериофага СТХ.

Холерный энтеротоксин представляет белок, синтез которого контролируется геном, локализованным на бактериофаге СТХ, которым лизогенизированы только серогруппы O1 и O139. Токсин состоит из одной субъединицы А и пяти субъединиц В. Субъединица А состоит из двух полипептидных цепочек А₁ и А₂, связанных между собой дисульфидными мостиками. В субъединичном комплексе В пять одинаковых полипептидов соединены друг с другом нековалентной связью в виде кольца. В-субъединицы ответственны за связывание всей молекулы токсина с клеточным рецептором — моносиаловым ганглиозидом GM1, которым очень богаты эпителиальные клетки слизистой тонкой кишки. Для того чтобы В-субъединицы могли взаимодействовать с рецептором GM1, от него должна быть отщеплена сиаловая кислота, что осуществляется ферментом *нейраминидазой*, которая способствует реализации действия токсина. Прикрепление В-субъединичного комплекса к мембране кишечного эпителия позволя-

ет субъединице A_1 проникнуть в клетку, где она активирует аденилатциклазу, переводя ее в постоянное активное состояние, следствием чего является усиление синтеза цАМФ. Под влиянием цАМФ в кишечнике изменяется активный транспорт ионов. В области крипт эпителиоцитами усиленно выделяются ионы Cl^- , а в области ворсинок затрудняется всасывание Na^+ и Cl^- , что составляет осмотическую основу для выделения в просвет кишечника воды.

Растворимая гемагглютининпротеаза открепляет возбудитель от поверхности кишечника в результате деструктивного действия на рецепторы кишечного эпителия, ассоциированные с вибрионами, давая возможность возбудителю инфицировать новые участки тонкой кишки. Кроме того, у холерного вибриона имеется *эндотоксин*, который, активируя каскад арахидоновой кислоты, запускает синтез простагландинов, результатом действия которых является сокращение гладкой мускулатуры кишечника и развитие тенезмов. Образуются и *белковые токсины* (zonulo- и энтеротоксины), которые участвуют в увеличении проницаемости стенки кишечника.

Резистентность. Возбудители холеры чувствительны к УФ, высушиванию, дезинфектантам (за исключением четвертичных аминов), кислым значениям pH, нагреванию.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больной человек, бактерионосители, а также водная среда и гидробионты. Носительство вибриона Эль-Тор встречается чаще, чем классического вибриона (на одного больного холерой приходится 10-1000 носителей). Возбудитель холеры, особенно биовар Эль-Тор, способен к существованию в воде в симбиозе с гидробионтами, водорослями, в неблагоприятных условиях может переходить в некультивируемую форму. Эти свойства позволяют отнести холеру к антропосапронозным инфекциям.

До начала XIX в. холера встречалась только в Индии (гиперэндемический очаг холеры в устье рек Ганга и Брахмапутра). В 1817 г. распространение холеры достигло Европы и Америки. С 1817 по 1926 г. человечество пережило шесть пандемий холеры, вызванных классическим биоваром. В 1961 г. началась 7-я пандемия, причиной которой послужил биовар Эль-Тор. В декабре 1992 г. в Бангладеш началась эпидемия холеры, вызванная *V. cholerae* O139 Bengal, который является генетическим дериватом пандемического штамма Эль-Тор с измененной антигенной структурой. Эпидемия, вызванная этим штаммом, в последующем распространилась на другие страны, спорадические случаи заболеваний были зафиксированы и в России.

Клиника. *Инкубационный период* — от 2 ч до 6 дней. Болезнь развивается остро, с повышением температуры тела до 38-39 °C, рвотой, диареей, болью в животе и тенезмами. Стул имеет вид «рисового отвара». Резкое обезвоживание приводит к нарушениям со стороны деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитию почечной недостаточности. При отсутствии лечения болезнь переходит в стадию холерного алгида (от лат. *algidus* — холодный), характерным признаком которой является снижение температуры тела до 34 °C. Без лечения холерный алгид заканчивается летальным исходом.

Иммунитет. Непрочный, непродолжительный.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат испражнения, рвотные массы, пищевые продукты, вода, гидробионты, смывы с объектов окружающей среды. Материал засеивается на селективную питательную среду, TCBS-агар с последующим субкультивированием на неселективных средах и идентификацией по антигенной структуре и биохимическим свойствам. Дополнительно факультативно можно сделать посев и на щелочную пептонную воду с последующим субкультивированием на TCBS-агаре. Для экспресс-диагностики используют РИФ и ПЦР.

Лечение — этиотропная антибиотикотерапия, редегидроционная терапия.

Профилактика холеры направлена главным образом на выполнение санитарно-гигиенических требований и проведение карантинных мероприятий. Для специфической профилактики, имеющей вспомогательное значение, применяют холерную убитую вакцину и комплексный препарат, состоящий из холерогена-анатоксина и O-антигена сероваров Огава и Инаба

Кампилобактерии (род *Campylobacter*)

Кампилобактерии относятся к возбудителям зоонозных бактериальных инфекций с фекально-оральным механизмом передачи и преимущественным поражением пищеварительного тракта.

Таксономия. Род *Campylobacter* (от греч. *campylos* — кривой, изогнутый). Известно около 18 видов возбудителя, из них наибольшее значение в патологии человека имеют *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli*.

Морфология, антигенные и культуральные свойства. Кампилобактеры — грамотрицательные извитые бактерии длиной 0,5-5 мкм и толщиной 0,2-0,5 мкм, имеющие характерную форму запятой или S-образную. В мазках из патологического материала часто располагаются попарно в виде «летающей чайки». При старении культуры переходят в кокковидную форму. Подвижные, имеют один концевой жгутик. Капсулы и споры не образуют.

Микроаэро- и капнофилы. Растут на сложных питательных средах с добавлением крови, гемина, гидролизата белков, аминокислот, ростовых факторов и солей. Для подавления роста посторонней флоры в питательную среду добавляют антибиотики. Метаболизм дыхательного типа. Источником питания служат органические кислоты, в том числе аминокислоты. Сахара не сбраживают. Биохимические и ферментативные свойства выражены слабо. Проявляют оксидазную и каталазную активность, восстанавливают нитраты, образуют H₂S. Кампилобактерии различаются по температуре культивирования: 37, 42 и, реже, 25 °C. Оптимальный для роста pH — 7,0.

Имеют O- и H-антигены, по которым подразделяются на 60 сероваров. Обладают плазмидами, с которыми связана антибиотикоустойчивость.

Факторы патогенности. Эндотоксин, связанный с ЛПС, а также продукция некоторыми штаммами холероподобного энтеротоксина и цитотоксина.

Резистентность. Невысокая. Чувствительны к факторам внешней среды, физическим и химическим факторам, в том числе к нагреванию и дезинфектантам. Устойчивы к целому ряду антибиотиков, но чувствительны к эритромицину и ципрофлоксацину.

Эпидемиология. Зооантропоноз. Важнейший источник инфекции — сельскохозяйственные животные и домашние птицы, редко человек. Естественная восприимчивость людей высокая. Механизм передачи — фекально-оральный, пути передачи — пищевой, водный, контактно-бытовой или половой. Случаи заболевания регистрируются в течение всего года, чаще в летне-осенние месяцы.

Патогенез, клиника, диагностика. У человека кампилобактерии вызывают четыре группы заболеваний: 1) диарею (энтероколит), генерализованные поражения (сепсис); 2) локальные внекишечные инфекции (менингиты, энцефалиты, эндокардиты); 3) гнойно-воспалительные заболевания новорожденных; 4) заболевания ротовой полости. Гастроэнтерит возникает в результате действия энтеро- и цитотоксина, выделяемых некоторыми штаммами бактерий, размножающихся в ЖКТ. *Инкубационный период* составляет, как правило, 2-3 дня. Болезнь начинается остро, с диспептических расстройств (диарея, рвота), интоксикации, повышения температуры; длится до 10 суток.

Микробиологическая диагностика основана на выделении чистой культуры возбудителя из испражнений, рвотных масс, промывных вод желудка посевом на кровяной или эритролитный агар с железом-сульфитно-пируватными добавками.

В мазках из фекалий определяют типичные по форме микробы в виде «летающей ласточки». Для серологической диагностики используют РИФ, РА, РПГА, РСК. Экспресс-диагностика — постановка РИФ со специфическими люминесцентными сыворотками.

Лечение — антибиотиками (эритромицин или ципрофлоксацин).

Специфическая профилактика. Не разработана. Проводятся противоэпидемические мероприятия, как при сальмонеллезах.

Хеликобактерии (род *Helicobacter*)

Хеликобактериоз — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Helicobacter*, характеризующееся преимущественным поражением слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с формированием стойкого воспаления, образованием язв и опухолей. Возбудитель был впервые обнаружен Г. Биддзером (1893 г.) в слизистой желудка человека и животных. Как самостоятельный род описан Р. Уорреном и Б.Д. Маршаллом (1983 г.). Внешне сходен с бактериями рода *Campylobacter*, поэтому первоначально были названы CLO (от англ. *Campylobacter-like organisms* — кампилобактер-подобные микроорганизмы). Окончательное название получил в 1989 г. За открытие микроба Р. Уоррен и Б.Д. Маршалл в 2005 г. были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

Таксономия. Возбудитель хеликобактериоза относится к роду *Helicobacter* (от греч. *helios* — солнце) семейству *Helicobacteriaceae*. Описано более 20 видов хеликобактерий, из которых наибольшее значение в патологии человека имеет *H. pylori*.

Морфологические, культуральные и биохимические свойства. Хеликобактерии — мелкие (2-5 и 0,5-1 мкм) неспорообразующие полиморфные бактерии.

В живых тканях *H. pylori* имеют изогнутую S-образную или слегка спиральную форму, при культивировании на искусственных питательных средах — палочковидную, а при неблагоприятных условиях кокковидную. Микроб подвижный — на одном из полюсов имеет от 2 до 6 жгутиков.

Микроаэрофил (содержание O_2 — 3-15%) и капнофил (содержание CO_2 — 10-15%). Оптимальная температура роста 37 °C. Требователен к питательным средам, не способен утилизировать высокомолекулярные соединения. Растет на сложных питательных средах с добавлением цельной крови или ее сыворотки, растворимого крахмала, активированного угля, низкомолекулярного гидролизата белков, некоторых аминокислот (аргинин, лейцин, валин, серин, фенилаланин и др.) и ряда других факторов. Источником энергии служат трикарбоновые кислоты.

Бактерии продуцируют высокоактивный фермент уреазу, алкогольдегидрогеназу, каталазу, оксидазу, липазы (в том числе фосфолипазу А) и другие ферменты. Сахара не сбраживают.

Хеликобактерная уреаза — важнейший видовой признак и маркер хеликобактерной инфекции. Это многокомпонентный металлосодержащий фермент, наиболее мощный среди всех бактериальных уреаз. Объем его биосинтеза достигает 15% общего белка.

Микроб обладает высоким генетическим разнообразием. Мутациям подвержены гены, ответственные в основном за адаптацию к макроорганизму хозяина. В организме человека происходит селективный отбор штаммов, наиболее приспособленных к определенной ткани или органу.

Факторы патогенности и антигены. Хеликобактерии обладают широким набором факторов патогенности, которые обеспечивают выживание возбудителя в кислой среде и колонизацию слизистой желудка. Это ферменты агрессии (уреаза, фосфолипаза А и др.), многочисленные адгезины, которые осуществляют прикрепление микроорганизма к тканям, эндотоксин, а также белковые цитотоксины VacA и CagA.

«Вакуолизирующий» цитотоксин VacA — полипептид, полимеризующийся на поверхности фосфолипидного слоя в канал, нарушающий целостность цитоплазматической мембраны клетки. Запускает образование в клетке вакуолей и апоптоз, ассоциируется с резистентностью к кларитромицину.

Полипептидный цитотоксин CagA стимулирует выработку IL-1E и IL-8, ассоциируется с резистентностью к кларитромицину и островком патогенности Cag-PAI. CagA-позитивные штаммы колонизируют межклеточные пространства, CagA-негативные — апикальную часть эпителиоцитов.

Хеликобактерии обладают широким набором видовых антигенов. Штаммоспецифичных и протективных антигенов не имеют.

Резистентность невысокая — бактерии чувствительны к факторам окружающей среды: к pH ниже 5,0 и выше 8,0, нагреванию, дезинфектантам, метронидазолу и кларитромицину.

Эпидемиология. Антропоноз или зооантропоноз. Источником инфекции чаще является инфицированный человек. Микроорганизм передается фекально-оральным (вода, пища) или контактно-бытовым (загрязненные руки, предметы) механизмом. Возможна передача возбудителя через медицинские инструменты (эзофагогастродуоденоскоп и др.) и аэрозоли.

Установлено, что *H. pylori* является этиологическим фактором более чем половины всех гастритов; его обнаруживают более чем у 95% больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 70-80% больных с язвенной болезнью желудка и в 60-70% случаев при раке желудка.

Патогенез. Хеликобактерии вызывают интенсивную воспалительную реакцию в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки с нарушением целостности эпителиального слоя и образованием микроэрозий

Клиника. Различают желудочную и внежелудочную локализацию процесса. Типичными формами являются хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома и лимфома желудка. Хеликобактерии способны персистировать в макроорганизме в течение всей жизни, но лишь у небольшой части инфицированных лиц заболевание имеет манифестную форму.

Иммунитет. У инфицированных хеликобактериями пациентов в сыворотке крови появляются специфические антитела классов М, G и А, не имеющие защитного действия.

Микробиологическая диагностика. Проводят микроскопию и бактериологические исследования (выделение чистой культуры и ее идентификация) и ПЦР биопсийного материала, взятого при эндоскопии желудка и двенадцатиперстной кишки, определяют специфические антитела в сыворотке крови к уреазе и цитотоксину.

Лечение антибактериальными препаратами (метронидазол, кларитромицин и др.) и солями висмута по определенной схеме.

Специфическая профилактика не разработана.