**Лекция 10**

Возбудители зоонозных инфекций (роды Brucella, Bacillus, Yersinia, Francisella). Corynebacterium, Bordotella, Haemophillus, Gardnerella, Legionella.

**Цель лекции:** Ознакомить студентов с морфо-биологическими свойствами, факторами патогенности, вызываемыми заболеваниями, микробиологической диагностикой, специфическим лечением и профилактикой возбудителей зоонозных инфекций и представителей *рода Corynebacteч rium, Bordotella, Haemophillus, Gardnerella, Legionella.*

**План лекции**

1 Возбудители зоонозных инфекций:

- Бруцеллы. Классификация, морфо-биологические особенности, вызываемые заболевания, микробиологическая диагностика. Специфическое лечение и профилактика.

- возбудитель сибирской язвы, морфо-биологические особенности, вызываемые заболевания, микробиологическая диагностика. Специфическое лечение и профилактика.

- возбудитель листериоза. Морфо-биологические свойства, вызываемые заболевания. Микробиологическая диагностика.

- Иерсинии. Возбудитель чумы вызываемые, заболевания микробиологическая диагностика, особый режим работы в лабораториях. Специфическое лечение и профилактика.

- возбудители туляремии. Морфо-биологические свойства, вызываемые заболевания. специфическая профилактика и лечение.

2. Бактерии *рода Corynebacterium,* морфо-биологические свойства возбудители дифтерии. микробиологическая диагностика дифтерии, специфическая профилактика и лечение.

3. Бордетеллы, классификация, морфо-биологические свойства вызываемые заболевания микробиологическая диагностика, специфическая профилактика и лечение.

4. Гемофильные бактерии. *H.influenzae*, его морфо-биологические свойства, серотипы и биовары микробиологическая диагностика, специфическая профилактика и лечение.

5. Бактерий рода *Gardnerella,* морфо-биологические свойства, вызываемые заболевания, специфическая профилактика и лечение.

6. Бактерий рода *Legionella,* морфо-биологические свойства, вызываемые заболевания, специфическая профилактика и лечение.

**Оснащение лекции:** kомпьютер, проектор, электронная презентация

**Литература.** Cтр. 1

Бруцеллы (род *Brucella*)

Бруцеллы вызывают *бруцеллез* (мальтийскую лихорадку) — инфекци-
онно-аллергическое заболевание с тенденцией к хроническому течению,
характеризующееся длительной лихорадкой, поражением опорно-дви-
гательной, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем
организма.

Возбудители бруцеллеза у человека относятся к роду *Brucella*, в который
входят 6 видов, в патологии человека основная роль принадлежит трем видам:

*B. melitensis*, *B. abortus* и *B. suis*. Возбудитель был открыт Д. Брюсом в 1886 г.

Морфология. Бруцеллы — мелкие грамотрицательные коккобактерии раз-
мером 0,6-1,5 u 0,5-0,7 мкм. Спор не образуют, неподвижны, при росте на среде с сывороткой формируют капсулу.

Культуральные свойства. Бруцеллы требовательны к питательным средам.
Растут на средах с добавлением крови, печеночного отвара, триптозо-соевого
экстракта. При выделении из организма посевы инкубируют до 30 дней; аэро-
бы. *B. abortus* для своего роста требует атмосферы с 5% СО2. На плотных средах
вирулентные формы бруцелл формируют колонии в S-форме, авирулентные
штаммы образуют колонии в R-форме. В жидкой среде вызывают равномерное
помутнение.

Биохимические свойства. Обладают оксидазной и каталазной активно-
стью. Редуцируют нитраты. Углеводы утилизируют без образования кислоты
и газа. Некоторые виды (*B. abortus*) продуцируют сероводород. Не обладают
протеолитической и гемолитической активностью. Вырабатывают уреазу. Диф-
ференциация на виды проводится по чувствительности к красителям (фуксину
и тионину), по продукции сероводорода и антигенной структуре.



Антигенная структура. Содержат поверхностно расположенный капсуль-
ный Vi-антиген и соматические А- и М-антигены, количественное соотноше-
ние которых у разных видов различно. У *B. melitensis* преобладают M-антигены; у *B. abortus* и *B. suis —* А-антигены.

Резистентность. Бруцеллы длительно сохраняют жизнеспособность в окру-
жающей среде, особенно при низкой температуре. В почве и воде сохраняются до 4 мес., в молоке до 45 дней, в козьем сыре, приготовленном из непастеризо-
ванного молока, — до 8 нед., в замороженном мясе — до 5 мес. Высокочувстви-
тельны к высоким температурам и дезинфицирующим веществам. При 60 qС погибают за 30 минут. При кипячении — мгновенно.

Эпидемиология. Бруцеллез — зоонозная инфекция. Основной источник
инфекции для человека —животные. Больной человек не является источни-
ком инфекции. Возбудители разных видов циркулируют среди определен-
ных видов животных, от которых заражаются люди. *B. melitensis* вызывает за-
болевание мелкого рогатого скота, *B. abortus* — крупного рогатого скота, а *B.*
*suis* — среди свиней. У больных животных возбудитель выделяется с мочой,
испражнениями, молоком, околоплодными водами. Основные пути заражени-
ями для человека: алиментарный через непастеризованное молоко и молоч-
ные продукты; контактный, воздушно-пылевой путем вдыхания загрязненных
бактериями пылевых частиц с шерсти, навоза, земли. Возможность воздуш-
но-пылевого пути заражения делает бруцеллы агентом бактериологического
оружия и биотерроризма.

Факторы патогенности, патогенез и клиника. Бруцеллы — факультатив-
ные внутриклеточные паразиты. Они способны проникать, сохраняться и раз-
множаться в фагоцитах и эпителиальных клетках, вследствие чего развивается хроническая инфекция. В процессе проникновения и размножения в фагоцитах и эпителиальных клетках принимают участие *белки наружной мембраны*, *ЛПС* и *секреторная система 4-го типа*, обеспечивающая проникновение эф-
фекторных молекул возбудителя внутрь клетки-мишени.

Бруцеллы связываются с остатками сиаловой кислоты, расположенной на
поверхности клетки-мишени. Белки наружной мембраны и эффекторные мо-
лекулы секреторной системы способствуют интернализации микроба внутрь
клетки-мишени. При оральном пути заражения на развитие инфекционного
процесса оказывает активность *уреазы*, вырабатываемой возбудителями.

Попав в организм, бруцеллы фиксируются органами ретикулоэндотелиаль-
ной системы: селезенкой, печенью, лимфатическими узлами, где вследствие
способности к внутриклеточному паразитизму формируется очаг бактериемии.
Заболевание характеризуется хроническим течением со сменой обострений
и ремиссий. Сопровождается лихорадкой, развитием гранулем в опорно-двига-
тельном аппарате, нервной и мочеполовой системах, сенсибилизацией организ-
ма и развитием ГЗТ. Возможно поражение сердца и головного мозга, заканчи-
вающееся летально.



Иммунитет. Нестерильный, клеточно-гуморальный.

Микробиологическая диагностика. Материалом для *бактериологического*
*метода* (проводится в специальных лабораториях) являются кровь, моча, кост-
ный мозг, пунктат лимфатических узлов, ликвор, синовиальная жидкость, от-
деляемое влагалища. Материал засевают в два флакона с жидкой питательной
средой, один из которых помещают в СО2-инкубатор. Инкубируют при 37 qС
в течение 30 дней, каждые 5 дней делая пересев на плотную питательную сре-
ду. *Биологический метод* используется для выделения бруцелл из загрязненного
посторонней флорой материала или материала, содержащего малое количество
возбудителя.

*Серологический метод* состоит из комплекса серологических реакций. При
острой форме заболевания и в лихорадочный период при активации хрониче-
ской формы высокий титр антител определяется в реакции агглютинации Рай-
та, РНГА, ИФА: IgM появляются уже на 1-й неделе при острой форме заболе-
вания, а IgG — на 3-й неделе, достигая максимального титра к 6-8-й неделе.
Реакция Кумбса позволяет определять антитела при латентных формах течения
и в период ремиссии при хронической форме заболевания, так как в подостром
периоде заболевания, а также в период персистенции в крови обнаруживают-
ся неполные блокирующие антитела (IgA, IgG). Если у пациента с типичной
клинической картиной заболевания реакция агглютинации Райта, РНГА, ИФА
показывает отрицательный результат, рекомендуется ставить реакцию Кумбса
для определения блокирующих антител. Пластинчатая реакция агглютинации
Хеддельсона и кожно-аллергическая проба Бюрне проводятся при массовых об-
следованиях на бруцеллез.

Лечение. Используют этиотропную антибиотикотерапию. Ранее применя-
лась иммунотерапия неживой вакциной.

Профилактика. По эпидемиологическим показаниям применяют живую вакцину, полученную П.А. Вершиловой из *B. abortus* (штамм ВА-19А). Вакцина создает перекрестный иммунитет против других видов бруцелл. Неспецифиче-
ская профилактика сводится к предупреждению бруцеллеза среди животных, санитарно-ветеринарным мероприятиям, предотвращающим проникновение возбудителя в пищевые продукты.

15.3.3. Возбудитель туляремии (*Francisella tularensis*)

Туляремия — зоонозная, природно-очаговая инфекция человека и живот-
ных (возбудитель *Francisella tularensis*), характеризующаяся лихорадкой,
интоксикацией, поражением лимфатических узлов и других внутренних
органов в зависимости от способа попадания микроба в организм.

Возбудитель был открыт в местечке Туляре (Калифорния) в 1911 г. Г. Мак-Ко-
ем и Х. Чепином, детально изучен Э. Френсисом.



Вид  *Francisella tularensis* подразделяется на четыре подвида:  *tularensis*,
*holarctica*, *mediasiatica* и *novicida*,которые различаются по вирулентности, био-
химической активности, антигенной структуре и географическому распростра-
нению. В патологии человека основная роль принадлежит подвидам *tularensis*
и *holarctica*. Наиболее вирулентным для кроликов и человека является подвид
*tularensis.* При заражении кроликов он вызывает летальный эффект и приводит
к тяжелому течению заболевания у человека. Этот подвид распространен в Се-
верной Америке. Подвид *holarctica* несмертелен для кроликов, у человека вызы-
вает заболевание средней тяжести, распространен в Европе и Азии.

Морфология. Мелкие грамотрицательные палочки размером 0,2-0,5 u 0,5-
0,7 u 2-5 мкм, обладающие биполярностью. Неподвижны, спор не образуют, продуцируют капсулу и пили IV типа.

Культуральные свойства. Франциселлы — эробы. Культивируются в жел-
точном мешке куриного эмбриона и на сложных питательных средах, содержа-
щих цистеин, желток или гемин при температуре 35-37 qС в атмосфере 5% СО2 в течение 2-5 суток, образуя мелкие колонии молочно-белого цвета.

Биохимические свойства. Все подвиды обладают слабой сахаралитической
активностью. Протеолитические свойства не выявлены. Наиболее активен под-
вид *tularensis*, расщепляющий глицерин и обладающий цитруллинуреидазой.

Антигенная структура. Бактерии содержит соматический О-антиген и по-
верхностный полисахаридный антиген. Имеется перекрестная реактивность с антигенами бруцелл.

Факторы патогенности. *Francisella tularensis* — факультативный внутрикле-
точный паразит, способный избегать переваривания в фагоците и размножаться
в нем, что составляет основу патогенеза заболевания. Антифагоцитарная актив-
ность связана с наличием ЛПС и поверхностной капсулы, которые предотвра-
щают лизис микроба, способствуя его миграции из фаголизосомы и размноже-
нию в цитоплазме макрофага. У подвида *tularensis* в геноме имеется островок
патогенности, продукт которого также предотвращает лизис микроба в фаголи-
зосоме. По сравнению с другими грамотрицательными бактериями ЛПС фран-
циселл имеет необычную структуру и обладает пониженной токсичностью, осо-
бенно у подвида *holarctica.*

Резистентность. Возбудитель обладает высокой устойчивостью, сохраня-
ясь в окружающей среде до 8-10 мес., особенно при низких температурах и вы-
сокой влажности. Малоустойчив к высоким температурам. При 60 qС гибнет через 10 мин; 100 qС убивает микроб мгновенно. Чувствителен к солнечному свету, УФ и дезинфицирующим веществам.

Эпидемиология. Туляремия распространена на многих континентах. Носи-
телями являются грызуны, водяные крысы, зайцы. Передача возбудителя среди
животных осуществляется клещами, комарами, редко блохами. Человеку воз-
будитель передается непосредственно через поврежденную кожу и слизистые
при контакте с инфицированными животными; трансмиссивно — через укусы



инфицированных клещей, комаров, слепней; через зараженную воду и пищу,
респираторно при аспирации пыли или капель, загрязненных испражнения-
ми грызунов. *От человека к человеку возбудитель туляремии не переда-*
*ется*. Высокая вирулентность подвида *tularensis*, низкая инфицирующая доза
(10-50 бактериальных клеток), способность передаваться респираторным ме-
ханизмом делает возбудитель туляремии агентом бактериологического оружия
и биотерроризма.

Патогенез и клиника. *Инкубационный период* составляет 3-7 дней. На ме-
сте внедрения возбудителя возникает первичный очаг, характеризующийся
воспалением, из которого возбудитель распространяется по лимфатическим со-
судам в регионарные лимфатические узлы, где вызывает развитие воспаления
и образование бубона. Заболевание начинается остро. Внезапно повышается
до 38-40 qС температура тела, появляются резкая головная боль, озноб, другие
симптомы зависят от пути передачи и формы инфекции. Различают бубонную,
глазобубонную, ангиозно-бубонную и септическую форму заболевания. В от-
сутствие антибиотикотерапии летальность достигает 60%.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется длительный
иммунитет, ведущая роль в котором принадлежит клеточно-опосредованному
иммунному ответу, сопровождающийся развитием гиперчувствительности за-
медленного типа.

Микробиологическая диагностика. Прямое бактериологическое исследо-
вание материала, взятого от больного, безуспешно. Для выделения и иденти-
фикации возбудителя материалом от больного (кровь, пунктат из бубона, от-
деляемое конъюнктивы, соскоб из язвы и др.) заражают морских свинок или
мышей. Чистую культуру выделяют из органов погибших или забитых живот-
ных. Исследования проводят только в режимных лабораториях. *Серологический*
*метод* является основным. Используются РА, РНГА, РИФ, ИФА. Проводится
кожно-аллергическая проба с тулярином.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика направлена
на борьбу с грызунами. Для специфической профилактики по эпидемическим
показаниям используют живую вакцину, полученную Б.Я. Эльбертом, Н.А. Гай-
ским из штамма № 15 *F. tularensis* подвид *holarctica.* Для лечения необходима
этиотропная антибиотикотерапия (аминогликозиды, макролиды, фторхиноло-
ны).

**Иерсинии (род *Yersinia*)**

Род *Yersinia* включает 11 видов, из которых в патологии человека основное
значение имеют три: возбудитель чумы *Y. pestis*, возбудитель псевдотуберкулеза

*Y. pseudotuberculosis* и возбудитель кишечного иерсиниоза *Y. enterocolitica.*

Род назван в честь А. Иерсена, который в 1894 г. совместно с С. Китасато от-
крыл возбудителя чумы. Подразделение внутри рода на виды производится на основе биохимических свойств и подвижности.

*15.2.1.6.1. Возбудитель чумы* (*Y. pestis*)

Чума — острая инфекционная природно-очаговая болезнь, относящаяся к группе карантинных (конвенционных) инфекций, характеризующаяся тяжелой интоксикацией, лихорадкой, поражением кожи, лимфатических узлов, легких, сепсисом и высокой летальностью.

15.7.1. Коринебактерии (род *Corynebacterium*) и коринеформные бактерии

Коринебактерии — грамположительные, прямые или слегка изогнутые тонкие
палочки неправильной формы размером 0,3-0,8 u 1,5-8,0 мкм с заостренными
или булавовидными концами. В микропрепаратах располагаются поодиночке
или парами, часто V-образной конфигурации либо в стопках в виде частоко-
ла из нескольких параллельно лежащих клеток. Некоторые клетки по Граму
окрашиваются неравномерно и имеют вид четок. Внутри клеток образуются ме-
тахроматиновые гранулы полиметафосфата (зерна волютина). Коринебактерии
неподвижны, спор не образуют, некислотоустойчивы. Факультативные анаэро-
бы, при культивировании они нуждаются в богатых питательных средах, таких
как сывороточная или кровяная среда. Хемоорганотрофы с метаболизмом бро-
дильного типа, каталазоположительные. Широко распространены на растениях;
у животных и человека преимущественно являются нормальными обитателями
кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей, ЖКТ и мочеполовых
путей. Род включает более 60 видов, большинство из которых являются услов-
но-патогенными. Типовой вид — *Corynebacterium diphtheriae*, патогенный для
человека.

Коринеформные бактерии, или дифтероиды, представлены коринебакте-
риями и бактериями, сходными с ними по морфологическим и культуральным
свойствам. Они представляют собой неподвижные грамположительные аспоро-
генные палочки, имеющие неправильную, часто булавовидную форму и содер-
жащие в цитоплазме метахроматические гранулы. Помимо представителей рода
*Corynebacterium* к коринеформным бактериям относятся бактерии, входящие
в состав родов *Arthrobacter*, *Cellulomas*, *Kurthia* и др. По ряду признаков к ним
близки актиномицеты и пропионибактерии. Данные бактерии широко распро-
странены в воде, воздухе, почве, а также в некоторых пищевых продуктах, на-
пример молоке. Роль их в патологии человека неясна. От человека их наиболее
часто выделяют со слизистой оболочки носоглотки, где они доминируют наря-
ду со стафилококками, а также с эпителия влагалища, особенно у детей, и из
различных ран. Большинство видов — комменсалы; некоторые виды патогенны
для животных и растений.



*C. pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*) имеет вид коротких и толстых прямых палочек. В маз-
ках бактерии располагаются параллельно в виде равномерного частокола, практически не содер-
жат зерен волютина. Факультативные анаэробы. Хорошо растут на простых питательных средах.
На теллуритовых средах образуют сухие мелкие серовато-белые S-формы колоний, цвет которых
может варьировать, что обусловлено разной способностью восстанавливать теллур. Углеводов не
ферментируют*.* Разлагают мочевину. Могут вызывать эндокардит или оппортунистические ин-
фекции.

*C. xerosis —* представитель нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек глаз, носа
и носоглотки человека. Непатоген. Имеет бочкообразную форму. Хорошо растет при 22 и 37 qC, об-
разуя через сутки на МПА мелкие гладкие колонии. На теллуритовых средах образует выпуклые
влажные серого или коричневого цвета колонии. Ферментирует ряд углеводов, мочевину не разла-
гает, дает отрицательную пробу на цистиназу. На коже человека обитают липофильные варианты
(для роста нуждаются в липидах). Могут вызывать оппортунистические инфекции.

*C. ulcerans* вызывает дифтериеподобные поражения, фарингит у лиц с иммунодефицитами,
кожные поражения; выделяется от здоровых лиц, а также от больных дифтерией. Патогенен для
крупного рогатого скота. Может контаминировать молочные продукты и тары для их перевозки,
а также вызывать заболевания при употреблении сырого молока (ангина у лиц с иммунодефици-
тами). По основным свойствам *C. ulcerans* сходен с биоваром *gravis C. diphtheriae*, но отличается по
антигенной структуре. Некоторые штаммы данной бактерии продуцируют токсин, аналогичный
по свойствам и антигенной структуре токсину *C. pseudotuberculosis* (*C. bovis*), вызывающему казе-
озные и гнойные лимфадениты у овец и язвенные поражения у домашних животных.

*C. jeikeium* — представитель нормальной микрофлоры кожных покровов человека. Чаще обна-
руживается у мужчин, что обусловлено наличием у них на коже большого количества свободных жирных кислот, необходимых для роста данной бактерии. Может вызывать кожные поражения, пневмонию, эндокардит, перитонит, воспаление раны.

*C. cystitidis* наиболее часто колонизирует кожу и слизистые оболочки, особенно в области промежности; разлагает мочевину, вызывает повышение pH мочи и образование камней в моче-
выводящих путях. Чаще инфицирует женщин. Обусловливает развитие цистита, пиелонефрита и бактериурию у пациентов старшего возраста, имеющих в анамнезе урологическую патологию или принимавших антибиотики широкого спектра действия.

*C. minutissimum —* возбудитель эритразмы, характеризующейся поражением кожных покро-
вов в виде красновато-коричневой сыпи, локализующейся преимущественно в подмышечной и па-
ховой областях. Характерно кораллово-красное свечение пораженных участков, облучаемых лам-
пой Вуда. В мазках из очагов поражения выявляются плеоморфные грамположительные палочки.

*C. minutissimum* способна вызывать также абсцесс легких, эндокардит и септикопиемию.

*Arcanobacterium haemolyticum* (ранее *C. haemolyticum*) является возбудителем хронического тонзиллита, хронических кожных поражений, целлюлита, септицемии, абсцесса головного мозга, остеомиелита. Основной путь передачи — воздушно-капельный. Факультативный анаэроб. На МПА растет медленно, лучший рост наблюдается на агаре с кровью, где образуются мелкие выпу-
клые прозрачные колонии, окруженные зоной полного гемолиза. По морфологическим и тинкто-
риальным свойствам сходен с возбудителями дифтерии.

**15.7.1.1. Возбудитель дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*)**

Дифтерия — острое антропонозное инфекционное заболевание, вызыва-
емое токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, характеризую-
щееся местным фибринозным воспалением преимущественно зева и носа, а также интоксикацией, поражением сердечно-сосудистой, нервной си-
стемы, почек и надпочечников.



Возбудитель заболевания впервые был описан Э. Клебсом в 1883 г., в 1884 г.

Ф. Леффлер выделил его в чистой культуре.

Таксономия. Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacterium* виду

*C. diphtheriae* (от греч. *coryne —* булава и *diphthera* — пленка).

Морфологические и тинкториальные свойства. *С. diphtheriae* — прямые
или слегка изогнутые, тонкие грамположительные полиморфные палочки раз-
мером 0,3-0,8 u 1,5-8,0 мкм. Бактерии неподвижны, спор не образуют. Многие
штаммы имеют микрокапсулу с входящим в ее состав корд-фактором. Клеточ-
ная стенка у *С. diphtheriae* содержит большое количество липидов, в том числе
некислотоустойчивые коринеформные миколовые кислоты. Бактерии утолще-
ны на концах за счет наличия зерен волютина (зерен Бабеша-Эрнста) на одном
или обоих полюсах клетки, что придает им вид булавы или булавки. Зерна во-
лютина окрашиваются анилиновыми красителями более интенсивно, чем ци-
топлазма клетки. Вследствие метахромазии они приобретают необычный цвет.
Их выявляют при окраске метиленовым синим по Леффлеру, по Нейссеру или
корифосфином (при люминесцентной микроскопии).

Благодаря разламывающему механизму деления клетки *С. diphtheriae* рас-
полагаются под углом, напоминая латинские буквы L, X, V, Y или «растопы-
ренные» пальцы рук. Такое расположение более характерно для патогенных
дифтерийных палочек, тогда как коринеформные бактерии, являющиеся пред-
ставителями нормальной микрофлоры, чаще располагаются в микропрепаратах
в виде «частокола» из нескольких параллельно лежащих клеток.

Культуральные и биохимические свойства. Возбудитель дифтерии — фа-
культативный анаэроб, культивируется при 37 qC (рН 7,4-8,0), хемоорганогете-
ротроф, каталазоположителен. Он требователен к условиям культивирования,
растет на питательных средах с добавлением гемолизированной крови, лошади-
ной или бычьей сыворотки, обогащенных аминокислотами, пуриновыми и пи-
римидиновыми основаниями. Для культивирования *С. diphtheriae* используют
дифференциально-диагностические и элективные кровяные телуритовые среды
Клауберга II или среду Тинсдаля (сывороточный агар с теллуритом калия и ци-
стином), а также элективную среду Ру (свернутая лошадиная сыворотка) и др.

Выделяют четыре биовара возбудителя: *gravis*, *mitis*, *intermedius* и *belfanti*, но
в практических лабораториях два последних биовара не идентифицируют.
 *Биовар* *gravis* (тяжелый) на плотных питательных средах образует R-фор-
му колоний серого цвета диаметром 1,5-2,0 мм с радиальной исчерченностью и волнистыми краями, что напоминает цветок маргаритку. Для *биовара* *mitis* (облегченный) характерна S-форма колоний черного цвета диаметром 0,5-
1,0 мм с ровными краями, выпуклой гладкой поверхностью, окруженных зоной гемолиза. Возбудитель дифтерии резистентен к высоким концентрациям теллу-
рита калия, ингибирующим рост сопутствующей микрофлоры. Теллурит калия благодаря восстановлению металлического теллура и его соединению с образу-
ющимся Н2S придает колониям черный цвет.



На жидких питательных средах бактерии биовара *gravis* образуют пленку на поверхности или крошкообразный осадок, а бактерии биовара *mitis* — равномер-
ное помутнение и мелкозернистый осадок.

Биовары *С. diphtheriae* ферментируют глюкозу и мальтозу и не разлагают са-
харозу. Наиболее ферментативно активен биовар *gravis*. В практических лабо-
раториях для дифференциации биоваров используют только тест на крахмал, по которому *С. diphtheriae*, ферментирующие крахмал, относятся к биовару *gravis*, а не ферментирующие крахмал, — к биовару *mitis*.

Важнейшим дифференциальным биохимическим признаком *С. diphtheriae*
является наличие фермента *цистиназы*, выявляемого на среде Пизу (сыво-
роточный агар с цистином и уксуснокислым свинцом), которая темнеет в виде
«облачка» по ходу посева «уколом». В отличие от других коринебактерий

*С. diphtheriae* не продуцирует уреазу.

Поверхностные антигены возбудителя дифтерии вариабельны. Более чет-
кую внутривидовую идентификацию *C. diphtheriae* можно получить с помощью
фаготипирования. Однако единых схем фаготипирования не разработано.

Факторы патогенности. Коринебактерии дифтерии имеют широкий спектр
факторов патогенности, обеспечивающих адгезивные, инвазивные и токсические
свойства. Основными из них являются ферменты, токсины, а также поверхност-
ные структуры липидной и белковой природы, к которым относится *корд-фак-*
*тор*, вместе с *К-антигенами* и *миколовыми кислотами* входящий в состав ми-
крокапсулы. Поверхностные структуры способствуют адгезии бактерий в месте
входных ворот инфекции, препятствуют их фагоцитозу, оказывают токсическое
воздействие на клетки макроорганизма, разрушают митохондрии.

*C. diphtheriae* образует ферменты агрессии и инвазии: нейраминидазу
и N-ацетилнейрамиатлиазу, гиалуронидазу, гемолизин и дермонекротоксин.
*Нейраминидаза* отщепляет N-ацетилнейраминовую кислоту от гликопроте-
инов слизи и поверхности клеток, а *N-ацетилнейрамиатлиаза* расщепляет
ее на N-ацетилманнозамин и пируват, который служит источником энергии,
стимулируя рост *C. diphtheriae*. *Гиалуронидаза* повышает проницаемость кро-
веносных сосудов и выход плазмы за их пределы, что ведет к отеку окружаю-
щих тканей. *Дермонекротоксин* вызывает некроз клеток в месте локализации
возбудителя. Вышедший за пределы сосудов фибриноген плазмы, контактируя
с тромбокиназой некротизированных клеток макроорганизма, превращается
в фибрин, что и является сущностью дифтеритического воспаления. Находясь
внутри дифтеритической пленки, коринебактерии дифтерии находят отличную
защиту от действия эффекторов иммунной системы макроорганизма и анти-
биотиков. Размножаясь, они образуют в большом количестве основной фактор
патогенности —дифтерийныйгистотоксин*.*

*Дифтерийный гистотоксин* —главный фактор патогенности. Это экзоток-
син, синтез которого обусловлен наличием профага в геноме. В зависимости от
способности синтезировать данный токсин возбудители дифтерии подразде-



ляются на токсигенные и нетоксигенные штаммы. Дифтерию вызывают лишь
токсигенные штаммы. При этом все биовары возбудителя образуют токсин,
идентичный по своим антигенным свойствам и механизму действия. Молекула
дифтерийного гистотоксина состоит из А- и В-фрагментов, соединенных дис-
ульфидными мостиками. А-фрагмент обладает энзиматической активностью,
а В-фрагмент обусловливает взаимодействие гистотоксина с рецепторами мем-
бран чувствительных клеток и участвует в образовании транспортного канала
для фрагмента А. Дифтерийный гистотоксин синтезируется в виде *протокси-*
*на*, который активируется под действием протеаз возбудителя, сопутствующей
микрофлоры либо под действием протеаз макроорганизма, что ведет к образова-
нию бифункциональной А-В-структуры токсина. Восстановление дисульфид-
ных групп в сульфгидрильные ведет к завершению фрагментирования цепи,
но расхождение образовавшихся фрагментов А и В происходит только после
контакта с рецепторами чувствительной клетки. Таким образом, рецепторы
связывают дифтерийный гистотоксин, который находится в интактном состо-
янии. Попав в цитозоль клетки, он становится недосягаемым для антител, так
как последние через мембрану клетки не проникают. Проникновение гистоток-
сина в клетку влечет за собой нарушение синтеза белка, приводящее к ее гибе-
ли. В основе ингибиции синтеза белка лежит блокада А-фрагментом фактора
элонгации EF-2, что вызывает нарушение процессов трансляции на рибосомах.
Дифтерийный гистотоксин обладает строгой специфичностью действия, пора-
жая клетки миокарда и сердечно-сосудистой системы, нервной системы, почек,
надпочечников.

Из лабораторных животных к дифтерийному гистотоксину чувствительны морские свинки, кролики, обезьяны, а также собаки, кошки, цыплята и голуби. Определение токсигенности *C. diphtheriae* также проводят на куриных эмбрио-
нах и культурах клеток.

Резистентность. Благодаря наличию липидов *C. diphtheriae* обладает значи-
тельной устойчивостью в окружающей среде. Бактерии достаточно устойчивы
к высушиванию и действию низких температур. Выживаемость их на предметах
окружающей среды может достигать 5,5 мес. Они хорошо размножаются в мо-
локе, что имеет эпидемиологическое значение. В то же время при кипячении
бактерии погибают в течение 1 мин, в 10% растворе перекиси водорода —через

3 мин, в 5% карболовой кислоте —через 1 мин.

Эпидемиология. Дифтерия —антропонозное заболевание. Источником
инфекции являются больные и носители токсигенных штаммов *C. diphtheriae*.
Основной механизм заражения аэрозольный, а путь передачи воздушно-ка-
пельный. Не исключены контактно-бытовой и алиментарный пути передачи
инфекции. Восприимчивость к дифтерии высокая. Возбудитель дифтерии по-
ражает в основном детей, однако в последние десятилетия дифтерией стали бо-
леть и взрослые, у которых заболевание протекает тяжело и может закончиться
летальным исходом.



Патогенез. Дифтерия — *токсинемическая инфекция*, входными ворота-
ми которой служат слизистые оболочки зева и носа, дыхательных путей, глаз,
половых органов, раневая поверхность. В месте входных ворот развивается
фибринозное воспаление, образуется пленка, которая с трудом отделяется от
подлежащих тканей. Размножаясь в месте входных ворот инфекции, возбуди-
тель продуцирует дифтерийный гистотоксин, который, оказывая местное воз-
действие на ткани, также поступает в кровь, что ведет к развитию токсинемии.
Дальнейшее развитие инфекционного процесса может быть различным. Возник-
новение классической клинической картины дифтерии чаще наблюдается у па-
циентов с отсутствием антитоксического иммунитета. К формированию легких
форм дифтерии и бактерионосительства токсигенных штаммов *С. diphtheriae*
предрасполагает наличие антитоксических антител в высоких титрах.

Клиника. Существуют разные по локализации формы заболевания. Чаще
встречается дифтерия ротоглотки, чему способствуют воздушно-капельный
путь передачи инфекции, тропизм микробов к слизистой оболочке и барьер-
ная функция лимфоидного глоточного кольца. *Инкубационный период* чаще
равен 2-5 дням, иногда удлиняясь до 10 дней. Заболевание начинается с по-
вышения температуры тела, боли при глотании, появления на поверхности
миндалин пленки сероватого или желтоватого оттенка, увеличения лимфати-
ческих узлов. Фибринозная пленка плотно спаяна с подлежащими тканями
и не снимается тампоном при осмотре. При попытке ее снять слизистая обо-
лочка кровоточит.

Дифтерия зева может протекать как локализованная, распространен-
ная и токсическая. Наибольшее значение в генезе осложнений имеет прямое действие токсина на различные органы и ткани, в первую очередь на сердце, нервную систему, почки и надпочечники.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется длительный и напряженный гуморальный антитоксический иммунитет. В отличие от него антибактериальный иммунитет ненапряженный, серовароспецифичный. Нали-
чие антитоксического иммунитета не препятствует формированию носитель-
ства токсигенных штаммов *С. diphtheriae*.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики дифте-
рии *бактериологический*. Материалом для исследования служит слизь или
отделяемое пораженного органа (зев, носоглотка, нос, глаз, ухо, кожа и др.),
которые собирают сухим ватным тампоном в течение 3-4 ч (не позднее 12 ч)
с момента обращения больного и до назначения антибиотиков. При транспор-
тировке материала применяют тампоны, смоченные 5% раствором глицерина.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с коринеформны-
ми бактериями, которые у лиц с иммунодефицитами могут вызывать оппор-
тунистические инфекции —фарингит, артрит, эндокардит. Наибольшее значе-
ние среди них имеют *С. pseudodiphthericum* (*С. hoffmani*), *С. xerosis*, *C. striatum*,

*С. jеikeium* и др. Самым распространенным видом является ложнодифтерий-

Палочки грамотрицательные аэробные

15.3.1. Возбудители коклюша и паракоклюша (*B. pertussis* и *B. parapertussis*)

Возбудители коклюша *Bordetella pertussis* и паракоклюша *B. para-*
*pertussis* вызывают острые инфекционные заболевания человека, кото-
рые характеризуются поражением верхних дыхательных путей и присту-
пами спазматического сухого кашля.

Возбудитель коклюша впервые был выделен из мокроты больного ребенка в 1906 г. бельгийским бактериологом Ж. Борде и французским ученым О. Жан-
гу, отчего получил название «палочка Борде-Жангу». Современное название род *Bordetella* получилв честь Ж. Борде.

Таксономическое положение. Оба вида — *B. pertussis* и *B. parapertussis —* относятся к роду *Bordetella* семейства *Alcaligenaceae*. Другие виды бордетелл (*B. bronchiseptica* и *B. avium*) являются паразитами млекопитающих и птиц; ло-
кализуются и размножаются среди ресничек эпителия дыхательного тракта. Их свойства представлены в табл. 15.5.

Морфология и тинкториальные свойства. Бордетеллы — очень мелкие
короткие грамотрицательные палочки и коккобактерии. Имеют микрокапсулу,
неподвижны. При окраске толуоидиновым синим у них выявляются метахро-
матически окрашенные гранулы (липоиды), расположенные биполярно.

Культуральные свойства. Бордетеллы — строгие аэробы. Возбудители кок-
люша очень требовательны к условиям культивирования: для их выделения ис-
пользуют сложные питательные среды с добавлением сорбентов или веществ
с высокой сорбционной способностью (активированный уголь, кровь, альбу-
мин, крахмал), так как эти бактерии выделяют ненасыщенные жирные кисло-
ты, сульфиды и перекиси, способные ингибировать их рост. Для выделения
бордетелл из клинического материала применяют казеиново-угольный агар



(КУА) или среду Борде-Жангу (картофельно-глицериновый агар с добавлени-
ем 20% крови и пенициллина). Посевы инкубируют при температуре 35-37 qС
в течение 3-7 дней при высокой влажности воздуха (например, в запечатанном
пластиковом пакете). Другие виды бордетелл (*B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*,

*B. avium*) могут расти на простых питательных средах, образуя видимые коло-
нии уже через 24-48 ч культивирования. На среде Борде-Жангу *B. pertussis* об-
разует мелкие сероватые блестящие колонии, напоминающие капли ртути или
жемчужины, у вирулентных штаммов — с небольшой зоной гемолиза.

Для бордетелл характерна R-S-трансформация. Чистая культура бактерий,
только что выделенная от больного, представляет собой вирулентную S-фор-
му (I фаза), продуцирующую токсины. При дальнейшем культивировании на
питательных средах бордетеллы, постепенно утрачивая поверхностные антиге-
ны, превращаются в авирулентную R-форму (IV фаза), проходя при этом ряд
промежуточных стадий (фазы II и III). Бордетеллы IV фазы не продуцируют
факторов патогенности, типичных для возбудителя коклюша.

Биохимическая активность низкая. Бордетеллы расщепляют глюкозу и лактозу до кислоты без газообразования и их принято считать биохимически инертными бактериями (см. табл. 15.5).

*Таблица 15.5*

Дифференциация различных видов бордетелл

|  |  |
| --- | --- |
| Признак | Вид бордетелл |
| *B. pertussis* | *B. paraper-**Tussis* | *B. bron-**chiseptica* | *B. avium* |
| Подвижность | - | - | + | + |
| Время культивирования на среде Борде-Жангу | 3-5 суток | 2-3 суток | 1-2 суток | 1-2 суток |
| Рост на МПА | - | + | + | + |
| Пигментообразование | - | + | - | -/+ |
| Биохимическая активность:- тест на уреазу- тест на оксидазу- восстановление нитратов до нитритов– тест на каталазу | -+-+ | + (24 ч)--+ | + (4 ч)+++ | -+-+ |
| Факторы патогенности:- пертуссис-токсин- внеклеточная аденилатциклаза– трахеальный цитотоксин | +++ | -++ | -++ | --+ |

Антигенные свойства. Бордетеллы имеют термостабильный родоспеци-
фический О-антиген, обнаруживаемый у S-форм всех видов бордетелл. Кроме
того, у них имеются 16 поверхностных термолабильных капсульных К-антиге-
нов, которые принято называть «факторами» и обозначать арабскими цифрами.



Фактор 7 является общим для всех представителей рода *Bordetella*,фактор 1 — основной у *B. pertussis*. Видовым антигеном *B. parapertussis* является фактор 14, а для *B. bronchiseptica* — фактор 12.

Серотипирование возбудителей коклюша осуществляют в реакции агглюти-
нации с моноклональными антителами в целях эпидемиологического маркиро-
вания. Авирулентные R-формы бордетелл утрачивают капсулу и не агглютини-
руются К-сыворотками.

Разновидности (вариации) бордетелл. Бордетеллы, выделенные от боль-
ных, различаются по вирулентности, гемолитической активности и способности
продуцировать токсины. Выделяют два механизма «превращения» бордетелл
в авирулентные негемолитические и нетоксигенные формы*. Фенотипическая*
(*модификационная*) *изменчивость* связана с появлением авирулентных раз-
новидностей в результате культивирования *B. pertussis* в неблагоприятных для
них условиях: при температуре 25-28 qС или при наличии MgSO4. *Генотипи-*
*ческая* *изменчивость* обусловлена необратимыми изменениями (мутациями),
возникающими в геноме бордетелл при длительном пассировании на искус-
ственных питательных средах, т.е. вне человеческого организма, в результате
чего происходит образование новых маловирулентных или авирулентных фаз
возбудителя (фазы II, III и IV).

Факторы патогенности. *B. pertussis* обладает целым рядом факторов пато-
генности, которые вовлечены в патогенез развития коклюша.
 *Факторы адгезии: пили* (*фимбрии*), *филаментозный гемагглютинин*, *пертактин* (белок наружной мембраны клеточной стенки с молекулярной массой 69 кДа)и *капсульные агглютиногены* играют роль в адгезии бакте-
рий к мерцательному эпителию верхних дыхательных путей (бронхов, трахеи). Ведущая роль в процессе адгезии к эпителию респираторного тракта человека принадлежит *филаментозному гемагглютинину*, который является белком, спо-
собным избирательно связываться с гликолипидными рецепторами ресничек эпителия трахеи и бронхов.

Токсины бордетелл.  *Пертуссис-токсин*  (син.: пертуссин, коклюшный
токсин, лимфоцитозстимулирующий фактор, гистаминсенсибилизирующий
фактор) стимулирует работу аденилатциклазы в клетках респираторного трак-
та путем ингибирования регуляторного белка трансдуцина Gi, который имеется
в клетке-мишени. Пертуссин представляет собой фермент, который относится
к категории АДФ-рибозилтрансфераз и состоит из двух основных субъединиц:
*А* (от англ. *active* — активная субъединица) и *В* (от англ. *binding* — связывающая
субъединица). С помощью субъединицы В пертуссис-токсин прикрепляется
к клеткам-мишеням. Субъединица А участвует в рибозилировании регулятор-
ного белка Gi. Этот белок в норме ингибирует аденилатциклазу. Измененный
под действием субъединицы А белок Gi не способен больше регулировать актив-
ность клеточной аденилатциклазы. В результате этого процесса происходит не-
контролируемый синтез цАМФ. Накопление цАМФ в клетках приводит к их из-



вращенному функционированию. Пертуссис-токсин повышает проницаемость
сосудов; усиливает чувствительность к гистамину и серотонину; стимулирует
миграцию лимфоцитов, моноцитов; подавляет киллинг-активность фагоцитов;
может вызывать повышение синтеза инсулина и как следствие снижение кон-
центрации глюкозы в крови и др. Пертуссин является экзотоксином с высокой
иммуногенностью. Под действием формалина он превращается в анатоксин.

*Внеклеточная аденилатциклаза* (син.: аденилатциклазный гемолизин)
за счет поступления внутрь эпителиоцитов дыхательных путей еще более уси-
ливает синтез и накопление цАМФ внутри клеток хозяина. Этот фактор пато-
генности бордетелл также подавляет хемотаксис фагоцитов, нарушает «пере-
варивающую» способность фагоцитов за счет ингибирования «респираторного
взрыва» внутри фаголизосомы.

*Трахеальный цитотоксин*, будучи фрагментом пептидогликана борде-
телл,повреждает эпителиоциты респираторного тракта и ингибирует синтез
ДНК в клетках-мишенях. Он стимулирует продукцию IL-1, в ответ на кото-
рый вырабатывается оксид азота, обладающий цитотоксичностью. Считается,
что трахеальный цитотоксин повреждает эпителиоциты респираторного тракта
и вызывает *цилиостаз*. Это приводит к нарушению оттока слизи и способствует
персистенции возбудителя.

*Дерматонекротический токсин* (син.: термолабильный токсин)инакти-
вируется при нагревании до 56 qС в течение 15 мин. Наряду с трахеальным ци-
тотоксином, дерматонекротический токсин оказывает повреждающее действие
на эпителий респираторного тракта, вызывая местную воспалительную реак-
цию. При внутрикожном введении лабораторным животным вызывает некроз
в месте инъекции. При внутривенном и внутрибрюшинном введении мышам
приводит к их гибели.

*Термостабильный эндотоксин —* ЛПС клеточной стенки бордетелл, кото-
рый стимулирует выработку цитокинов, участвующих в повреждении эпите-
лиальных клеток верхнего отдела респираторного тракта, а также активирует
комплемент.

Резистентность. Вне человеческого организма бордетеллы быстро погиба-
ют. Они довольно чувствительны к дезинфектантам, быстро инактивируются при высушивании и нагревании.

Эпидемиология. Коклюш и паракоклюш — антропонозные инфекции: бо-
леют только люди. Источником инфекции является больной человек (особенно
в катаральном периоде заболевания) и иногда — бактерионоситель. Возбуди-
тель проникает в организм через дыхательные пути при кашле, разговоре, чиха-
ньи (респираторный механизм заражения, путь передачи инфекции — воздуш-
но-капельный).

Контагиозность коклюша очень высока: индекс контагиозности колеблется около 0,75-0,9, т.е. после контакта неиммунизированного человека с коклюш-
ным больным вероятность развития заболевания составляет 75-90%.



Естественная восприимчивость людей высокая, поэтому коклюш распро-
странен повсеместно и может быстро приобретать эпидемический характер сре-
ди неиммунных лиц. Болеют главным образом дети до 5 лет. Наиболее опасен коклюш для детей первого года жизни, у которых вследствие развития ослож-
нений заболевание может закончиться летальным исходом.

Паракоклюш встречается значительно реже, носит эпизодический характер и, как правило, протекает легче коклюша.

Патогенез. Бордетеллыобладают тропизмом к мерцательному эпителию респираторного тракта человека. Они являются неинвазивными микробами, т.е. не проникают внутрь клетки-мишени, размножаясь на ее поверхности. Позднее могут возникнуть некроз отдельных участков эпителия и полиморфно-нуклеар-
ная инфильтрация с развитием перибронхиального воспаления и интерстици-
альной пневмонии. В кровь бактерии не поступают. Однако токсины бордетелл обладают системным эффектом, так как проникают в кровь. Выделяя токсины и раздражая рецепторы клеток, микроб вызывает кашель.

Присоединение вторичной инфекции, вызванной *H. influenzae* или стафи-
лококками, может провоцировать бактериальную пневмонию. Обструкция (за-
купоривание) мелких бронхиол слизистыми пленками (пробками) приводит
к ателектазам и снижению насыщенности крови кислородом. Это, вероятно,
способствует развитию судорог и затяжных приступов кашля у младенцев.

Клиника. *Инкубационный период* при коклюше составляет около 2 нед.,
после чего начинается *катаральный период*, характеризующийся легким кашлем
и чиханьем. Температура тела повышается незначительно. В этом периоде воз-
будитель выделяется в большом количестве с каплями слизи и больной явля-
ется опасным источником инфекции. Во время следующего, *пароксизмального*
*периода* кашель усиливается и приобретает характер «петушиного крика» (от
франц. *coqueluche*). Приступообразный спазматический кашель сопровожда-
ется тяжелой гипоксией, судорожным синдромом и нередко заканчивается
рвотой. Частые продолжительные приступы сухого кашля могут приводить
к перевозбуждению дыхательного центра, развитию апноэ и гипоксической эн-
цефалопатии.

Тяжелые формы коклюша с развитием осложнений встречаются преимуще-
ственно у новорожденных детей; у детей же старшего возраста и иногда у взрос-
лых людей заболевание обычно характеризуется периодическими приступами кашля. В формуле крови отмечается выраженный лейкоцитоз (16 000-30 000 в 1 мл) в сочетании с абсолютным лимфоцитозом. Выздоровление наступает очень медленно (иногда в течение 1-2 мес.). Характерно преобладание легких, стертых и атипичных форм течения коклюша.

Симптомы, напоминающие коклюш, могут вызывать также некоторые типы аденовирусов и *Chlamydophila pneumoniae*.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется прочный им-
мунитет. Повторные случаи заболевания встречаются очень редко и протекают



легко. Большое значение имеют антитела (IgA), препятствующие прикрепле-
нию возбудителя к цилиарному эпителию верхних дыхательных путей.
 Следует подчеркнуть, что иммунитет видоспецифический, поэтому антитела против *B. pertussis* не защищают от заболеваний, вызванных *B. parapertussis* или

*B. bronchiseptica.*

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования (слизь
с задней стенки глотки) забирают методом «кашлевых пластинок»: во время
приступа кашля чашку Петри с питательной средой держат перед лицом паци-
ента, в результате чего осуществляется посев на поверхность среды. Мазки из
носоглотки исследуют редко, так как возбудитель коклюша быстро погибает на
ватном тампоне при высушивании (хлопок подавляет рост бордетелл). При не-
обходимости исследуют мазки с задней стенки глотки, используя специальные
тампоны из альгината кальция, смоченные в растворе пенициллина.

Для ускоренной диагностики применяют РИФ со специфической флюорес-
центной сывороткой и материалом из зева больного. Однако возможны ложнопо-
ложительные и ложноотрицательные результаты. Применяют также ПЦР и ИФА.

*Бактериологический метод* позволяет выделить и отдифференцировать воз-
будителей коклюша и паракоклюша. Для этого делают посев на плотные пита-
тельные среды с антибиотиками (см. выше). Для идентификации возбудителя
применяют реакцию агглютинации на стекле с К-сыворотками или монокло-
нальными антителами.

*Серологический метод* диагностики малоинформативен, поскольку в процес-
се заболевания титр агглютининов и преципитирующих антител увеличивается лишь к 3-й неделе заболевания. Тем не менее для подтверждения клинического диагноза применяют развернутую реакцию агглютинации, РНГА и РСК с пар-
ными сыворотками, а также ИФА.

Лечение.Бактерии *B. pertussis* чувствительны ко многим антимикробным
препаратам (кроме пенициллина). Антимикробную терапию (эритромицин, ам-
пициллин) назначают лишь в тяжелых случаях коклюша и детям в возрасте до

1 года. Нормальный человеческий иммуноглобулин также применяют для лече-
ния тяжелых или осложненных форм коклюша.

В качестве поддерживающей терапии назначают кислородные ингаляции и антигистаминные или седативные препараты.

Профилактика. В течение первого года жизни каждому ребенку необхо-
дима базовая трехкратная вакцинация убитой коклюшной вакциной в составе
АКДС (адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины). Вак-
цина содержит инактивированные нагреванием или мертиолатом *B. pertussis*
I фазы (цельные микробные клетки) в комбинации с дифтерийным и столбняч-
ным анатоксинами, сорбированными на гидроокиси алюминия. Иммунизацию
проводят с 3-месячного возраста, троекратно, с интервалами между введением
препарата в 4-6 нед. При введении этой вакцины возможно развитие поствак-
цинальных осложнений, в том числе неврологических (энцефалопатия и даже



энцефалит). Вероятность и частота возникновения таких осложнений состав-
ляет 1 случай на 1 млн доз вакцины. Прекращение вакцинации против коклюша
с помощью АКДС в некоторых регионах привело к значительному росту забо-
леваемости.

Разработаны и применяются *бесклеточные* (*ацеллюлярные*, *субкорпускуляр-*
*ные вакцины*), содержащие очищенные антигены возбудителя коклюша (фила-
ментозный гемагглютинин, пертактин, агглютиногены или пертуссис-анаток-
син) в различных комбинациях. Однако применение ацеллюлярных вакцин привело к подъему заболеваемости коклюшем среди подростков и взрослых людей из-за слабой иммуногенности препаратов.

Для экстренной профилактики коклюша у контактировавших неиммуни-
зированных лиц назначают нормальный человеческий иммуноглобулин и/или эритромицин в первые 5 дней после контакта с заболевшим.



Семейство *Pasteurellaceae*

В семейство *Pasteurellaceae* входят гемофильные бактерии (род *Haemophilus*),
пастереллы (род *Pasteurella*), бактерии рода *Actinobacillus* и некоторые другие
виды. Они представляют собой мелкие грамотрицательные плеоморфные (кок-
ковидные или палочковидные) неподвижные факультативно-анаэробные бак-
терии. Образуют нитриты из нитратов, обладают оксидазной и каталазной ак-
тивностью.

**15.2.3.1. Гемофильные бактерии рода *Haemophilus* (*H. influenzae*, *H. ducreyi* и др.)**

В группу гемофильных бактерий объединены мелкие грамотрицательные бак-
терии, которые способны расти только на обогащенных питательных средах,
содержащих цельную или лизированную кровь или ее производные в качестве
факторов роста (табл. 15.4). В названии рода *Haemophilus* отражена зависи-
мость этих бактерий от крови при росте на искусственных питательных средах
(от греч. *haima* — кровь, *philos* — любить). Многие бактерии этого рода в норме
обитают на слизистых оболочках дыхательных путей человека. Бактерии рода
*Haemophilus* относятся к семейству *Pasteurellaceae* и насчитывают около 20 ви-
дов, 11 из которых имеют значение как представители нормофлоры человека
и играют определенную роль в развитии у него инфекционных заболеваний.

*H. parainfluenzae* напоминает *H. influenzae* и является обычным обитателем респираторно-
го тракта человека. Иногда выделяется от больных пневмонией, при инфекционном эндокардите
и уретрите.

*Н. haemolyticus* встречается в норме в носоглотке человека и может вызывать инфекции верх-
них дыхательных путей у детей.



*H. aegyptius* («бацилла Коха-Уикса») выделен Р. Кохом в 1883 г. в Египте от больного гной-
ным конъюнктивитом. Возбудитель вызывает гнойный конъюнктивит с высокой контагиозностью;
передается от человека к человеку контактным путем через грязные руки, полотенце, контактные
линзы, косметику (тушь для ресниц), а также иногда респираторно. Инкубационный период со-
ставляет 1-3 дня. Полагают также, что *H. aegyptius* вызывает пурпурную (красную) бразильскую
лихорадку — тяжелое инфекционное заболевание детей, которое характеризуется лихорадкой,
пурпурой, шоком и заканчивается гибелью больного. Механизм заражения бразильской лихорад-
кой — респираторный.

*Таблица 15.4*

Особенности бактерий рода *Haemophilus*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид | Потребность в факторахРоста | Способностьк гемолизу |
| X-фактор | V-фактор |
| *H. influenzae* (в том числе *H.* *aegyptius*) | + | + | - |
| *H. parainfluenzae* | - | + | - |
| *H. ducreyi* | + | - | - |
| *H. haemolyticus* | + | + | + |
| *H. parahaemolyticus* (непатогенна для человека) | - | + | + |

*Примечание.* «+» — наличие признака; «-» — отсутствие признака; X — гемин; V — никотина-
мидадениндинуклеотид (НАД).

Важное медицинское значение имеют *Haemophilus influenzae*, преимуще-
ственно типа b, вызывающие инфекции (сокращенно *Hib*-инфекции) с рес-
пираторным механизмом заражения (менингиты, синуситы, бронхиты и др.), а также возбудитель мягкого шанкра *H. ducreyi.*

*Haemophilus influenzae*

Гемофильные палочки впервые были выделены русским бактериологом
М.И. Афанасьевым в 1891 г., а позднее, в 1892 г., немецким бактериологом

Р. Пфейффером от больных, умерших от гриппа. Поэтому *H. influenzae* долгое
время считали возбудителем гриппа, в связи с чем эти бактерии носили назва-
ние «палочка инфлюэнцы» (от англ. *influenza —* грипп) или «палочка Пфейф-
фера». Вид *H. influenzae* относится к роду *Haemophilus* семейства *Pasteurellaceae.*

Морфология и тинкториальные свойства. Представители *H. influenzae*
представляют собой мелкие (0,3-0,5 u 0,5-3 мкм) грамотрицательные сфе-
рические, овоидные или палочковидные бактерии, иногда образующие пары,
короткие цепочки или нити (т.е. они плеоморфны). Гемофильные бактерии
неподвижны, спор не образуют, имеют пили. Образование капсулы является
непостоянным признаком, и ее обнаружение может служить своеобразным мар-
кером вирулентности штамма.



Культуральные свойства. Гемофильные бактерии — факультативные анаэ-
робы, однако лучше растут в аэробных условиях. Оптимальная температура для их роста — 35-37 qС.

Практически все виды гемофилов нуждаются в готовых факторах роста,
присутствующих в крови: X-факторе (протопорфирин X в составе гематина
или гемина), а также V-факторе (никотинамидадениндинуклеотид — НАД или
НАД-фосфат — НАДФ). Это связано с тем, что гемофилы не способны син-
тезировать гем, входящий в состав ферментов дыхательной цепи, и/или НАД
(НАДФ), который является кофактором окислительно-восстановительных
ферментов.

На кровяном агаре гемофильные бактерии не растут или растут плохо, так как из необходимых им факторов X и V только X-фактор доступен из эритроци-
тов, а V-фактор разрушается ферментами НАДазами, содержащимися в интакт-
ных эритроцитах. Поэтому для культивирования гемофильных палочек приме-
няют шоколадный агар, получаемый прогреванием кровяного агара при 80 qС, в результате чего происходит гемолиз и высвобождение из эритроцитов гемина и НАД и инактивация ферментов НАДаз.

Для гемофильных бактерий характерен так называемый феномен кормушки, или феномен сателлита, который проявляется в их способности расти на кровя-
ном агаре вокруг колоний стафилококков или других бактерий, продуцирую-
щих НАД или вызывающих гемолиз. Для самих же гемофильных палочек спо-
собность вызывать гемолиз нехарактерна.

Идентификация гемофильных палочек основана на их потребности в факто-
рах роста (см. табл. 15.4) и некоторых биохимических тестах: образование индо-
ла, уреазная активность и др.

Биохимическая активность. Гемофильные бактерии — хемоорганотрофы.
Метаболизм дыхательный и бродильный. Утилизируют глюкозу до кислоты,
редуцируют нитраты до нитритов. Другие углеводы ферментируют плохо.

Антигенные свойства. *H. influenzae* обладают О-антигеном и капсульным
полисахаридным К-антигеном, в зависимости от строения которого различают
шесть серотипов — *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*. Химический состав капсульного антигена ге-
мофильной палочки серотипа *b* уникален: он представляет собой полимер ри-
бозы и рибитола — полирибозорибитол фосфат (PRP). Капсульные варианты
гемофилов могут быть типированы с помощью теста «набухания капсулы» или
в РИФ со специфическими сыворотками. Большинство вариантов *H. influenzae*,
входящих в состав нормальной микрофлоры верхних отделов респираторного
тракта, являются бескапсульными формами, которые принято называть «нети-
пируемыми».

Факторы патогенности. Ведущим фактором патогенности *H. influenzae* яв-
ляется *капсула*, которая обладает антикомплементарным действием и защища-
ет бактерии от фагоцитоза, обеспечивая их выживаемость в организме, а также
определяет способность гемофильных палочек к инвазии. Штаммы, имеющие



капсулу (преимущественно типа *b*), вызывают наиболее тяжело протекающие инфекции, в том числе генерализованные.

Гемофильные бактерии могут продуцировать  *IgA-протеазу*, способную инактивировать секреторные антитела. *Пили*, *компоненты наружной мем-*
*браны* и *IgA-протеаза* *H. influenzae* играют ведущую роль в прикреплении бактерий к эпителию респираторного тракта и его колонизации. Бескапсульные штаммы гемофильных палочек обладают большей адгезивностью, что объясня-
ет их способность вызывать локальные (очаговые) воспалительные процессы, так как при этом они теряют способность к инвазии.

*Эндотоксин* (липоолигосахарид наружной мембраны) участвует в инвазии
гемофильных бактерий, повышая проницаемость эпителия, эндотелия сосудов
и гематоэнцефалического барьера. Эндотоксин может также вызывать паралич
ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта человека, способ-
ствуя тем самым микробной колонизации верхних дыхательных путей.

Резистентность. Гемофилы малоустойчивы в окружающей среде: быстро погибают, находясь вне организма человека. Они довольно чувствительны к на-
греванию и обычным дезинфицирующим средствам. Однако у *H. influenzae* вы-
явлена способность к продукции E-лактамаз, что обусловливает их высокую устойчивость к некоторым E-лактамным антибиотикам.

Эпидемиология. *H. influenzae* патогенна только для человека. Источник
инфекции — человек, больной или бактерионоситель. Бескапсульные мало-
вирулентные штаммы способны в норме колонизировать слизистые оболочки
верхних дыхательных путей здоровых детей (преимущественно посещающих
детские дошкольные учреждения) и взрослых (около 35%). Вместе с тем и име-
ющие капсулу штаммы *H. influenzae* типа *b* выделяются из носоглотки у 2%
бессимптомных носителей.

Ведущий механизм заражения при гемофильной инфекции — респиратор-
ный, путь передачи — воздушно-капельный (при распылении капель секрета верхних дыхательных путей при кашле, разговоре, чиханьи).

Наиболее подвержены гемофильной инфекции дети в возрасте от 2 мес. до

6 лет. Менингиты и септицемии, вызванные *H. influenzae* типа *b*, чаще встреча-
ются у детей от 6 мес. до 2 лет. Пневмонии, синуситы и другие инфекции дыха-
тельных путей встречаются также и у пожилых людей, пациентов с хронической
легочной патологией, со сниженным иммунитетом, а также у курильщиков.

Патогенез. Проникая через верхние дыхательные пути, *H. influenzae* при-
крепляется к мерцательному эпителию и колонизирует его. Бескапсульные ва-
рианты гемофильных бактерий часто остаются во входных воротах инфекции,
не вызывая симптомов заболевания (бессимптомное носительство). Тем не ме-
нее у людей со сниженным иммунитетом они способны проникать в подслизи-
стый слой и с помощью эндотоксина вызывать местные гнойно-воспалительные
заболевания — средний отит (поражение среднего уха), синусит (воспаление
придаточных пазух носа), ларинготрахеит, бронхит, пневмонию.



*H. influenzae*, преимущественно типа *b*, может распространяться в организ-
ме гематогенно, вызывая септицемию, септический артрит, эндокардит. После
проникновения через гематоэнцефалический барьер капсульные варианты ге-
мофильной палочки вызывают тяжелые гнойные менингиты. Поражение мозга
является следствием воспалительной реакции в ответ на инвазию возбудителя.
Воспалительный экссудат накапливается в спинномозговом канале и желудоч-
ках мозга и служит хорошей питательной средой для гемофильной палочки,
способствуя ее размножению. Нарушение оттока жидкости из субарахноидаль-
ного пространства приводит к повышению внутричерепного давления, субду-
ральному отеку, а васкулит и тромбофлебит мягкой мозговой оболочки ведут
к некротическим изменениям мозговой ткани. Гнойный менингит, вызванный

*H. influenzae* типа *b*, заканчивается летально в 5% случаев даже при проведении адекватной терапии.

*H. influenzae* типа *b* вызывает также острый бактериальный эпиглоттит (вос-
паление надгортанника) у детей 2-5 лет, что приводит к нарушению проходи-
мости дыхательных путей и асфиксии.

Клиническая картина заболевания определяется локализацией воспали-
тельного процесса. Симптомы менингита, вызванного гемофильными бакте-
риями, не отличаются от таковых при менингококковой или пневмококковой
инфекциях, поэтому диагностика базируется, главным образом, на выделении
и идентификации возбудителя. Гнойные поражения твердой и мягкой мозговых
оболочек приводят к тяжелым осложнениям — потере зрения, глухоте, гидроце-
фалии, слабоумию.

У детей возможны фульминантные (молниеносные) формы ларинготрахеита
и эпиглоттита с отеком гортани, требующие срочной трахеотомии и интубации.
 По данным мировой статистики, гемофильная инфекция (*Hib*-инфекция) за-
нимает одно из первых мест среди причин детской смертности. Летальность при гнойном менингите, сепсисе и эпиглоттите при отсутствии адекватного лечения составляет 90%.

Иммунитет. В течение первых 3-6 мес. жизни дети защищены от инфекции
материнскими IgG, полученными пассивно через плаценту. Поэтому в этом воз-
расте заболевания редки, а пик заболеваемости гемофильной инфекцией при-
ходится на возраст от 6 мес. до 2 лет, когда концентрация материнских IgG сни-
жается, а ребенок пока не может самостоятельно синтезировать необходимое
количество антител к полисахаридному капсульному антигену *H. influenzae*.
Это объясняется тем, что полирибозорибитолфосфат капсульного антигена
типа *b* является Т-независимым антигеном, антитела к которому образуют-
ся без участия Т-хелперов. У младенцев способность синтезировать антитела
к таким антигенам снижена. Антитела же против других антигенов *H. influenzae*
не способны опсонизировать капсульные штаммы гемофильной палочки.

Иммунитет после перенесенной гемофильной инфекции изучен мало. Одна-
ко известно, что к 5-6 годам в сыворотке крови многих детей (даже неиммуни-



зированных и непереболевших) имеются естественно приобретенные протек-
тивные антитела против капсульного антигена *H. influenzae* типа *b* (анти-PRP
антитела). Тем не менее пневмония и артрит, вызванные *H. influenzae*, могут раз-
виваться у взрослых и при наличии таких антител в сыворотке крови.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования:мазок из
носоглотки, кровь, мокрота, плевральная жидкость или ликвор. При отитах или
синуситах исследуют также гнойный экссудат, а при септических артритах —
суставную жидкость.

*Микроскопическое исследование* малоинформативно, однако применяется при
гнойном менингите (изучение мазков из цереброспинальной жидкости, окра-
шенных по Граму). Для ускоренной диагностики и дифференциации гемофиль-
ной палочки от других возбудителей менингита используют ПЦР и иммуноди-
агностические тесты в целях обнаружения капсульного антигена *H. influenzae*:
встречный иммуноэлектрофорез, РИФ или реакцию латекс-агглютинации с ан-
ти-*Hib*-антителами. При высокой концентрации возбудителя в исследуемом ма-
териале возможна также постановка «теста набухания капсулы».

*Бактериологический метод* диагностики проводят путем посева исследуемо-
го материала на шоколадный или кровяной агар с добавлением крови барана.

*H. influenzae* дифференцируют от других близкородственных грамотрицатель-
ных палочек по потребности их в X- и V-факторах роста, отсутствию гемолиза на кровяном агаре и другим тестам.

Лечение проводят с помощью антибиотиков. В связи с возможным неблаго-
приятным исходом гемофильнойинфекции, при которой смерть пациента мо-
жет наступить в первые 24 ч от начала болезни, лечение назначают эмпирически
до получения результатов антибиотикограммы. Препаратами выбора являются
цефалоспорины III поколения (например, цефтриаксон, цефотаксим). Многие
штаммы *H. influenzae* типа *b* чувствительны к ампициллину, но около 25% про-
дуцируют E-лактамазу, которая контролируется трансмиссивной плазмидой.

При синуситах, отитах и других инфекциях дыхательных путей, вызванных гемофилами, назначают E-лактамные антибиотики с ингибиторами E-лактама-
зы (например, амоксициллин с клавулановой кислотой) или бисептол.

Профилактика. Для создания искусственно приобретенного активного им-
мунитета против *H. influenzae* типа *b* разработана субкорпускулярная вакци-
на, содержащая очищенный капсульный антиген (PRP). Но полисахаридная
*Hib*-вакцина обладает низкой иммуногенностью, так как содержит Т-независи-
мый антиген. Поэтому вакцинацию детей проводят начиная с 1,5 лет жизни.

Для повышения эффективности вакцинации против *Hib*-инфекции пред-
ложено использовать конъюгированные вакцины, содержащие капсульный
антиген (PRP) на белке-носителе. В качестве таких носителей применяют
дифтерийный, столбнячный анатоксины или белки наружной мембраны ме-
нингококка группы В (комбинированная вакцина для профилактики менинго-
коккового и гемофильного менингитов). Для уменьшения количества инъекций

**Гарднереллы (род *Gardnerella*)**

Гарднереллы являются возбудителями *гарднереллеза* (бактериального вагиноза) — антропонозной оппортунистической инфекции, вызываемой *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с облигатными анаэробами.

*Gardnerella vaginalis* — единственный вид бактерий рода *Gardnerella*. Впервые
бактерии были выделены S. Leopold в 1953 г. из мочи мужчины с неспецифи-
ческим уретритом, а затем из цервикального канала женщины — его половой
партнерши.

Морфология. Гарднереллы — мелкие палочки или коккобациллы разме-
ром 1-2 u 0,3-0,6 мкм, часто образуют скопления, имеют зерна волютина. Спор и капсул не образуют, жгутиков не имеют. В мазках располагаются поодиночке, парами, иногда в виде палисада или латинской буквы V, что делает их сходными с коринебактерями. Грамвариабельны: молодые 8-12-часовые культуры окра-
шиваются грамотрицательно, а культуры, выращенные на оптимальной среде, грамположительны. Структура клеточной стенки соответствует грамположи-
тельным бактериям; в ее составе отсутствуют арабиноза (имеется у коринебак-
терий), тейхоевые и диаминопимелиновая кислоты.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, капнофилы. Растут
на сложных питательных средах: КДС-1 (содержит казеин, дрожжи и сыворот-
ку крови), шоколадный агар, вагиналис-агар и др. На кровяном агаре образуют
очень мелкие (0,25-0,44 мм в диаметре) колонии с зоной D- или E-гемолиза, при
дальнейшем культивировании среда приобретает шоколадный цвет. На КДС-1
и вагиналис-агаре через 24-48 ч образуют мелкие круглые выпуклые гомоген-
ные гладкие бесцветные колонии. При дальнейшем культивировании колонии
достигают 1 мм в диаметре, становятся тусклыми и матовыми. На жидких сре-
дах дают равномерное помутнение и осадок. Оптимальные условия культивиро-
вания: температура 35-37 qС и рН 4,5-4,0.

Биохимическая активность. Метаболизм бродильного типа, главный про-
дукт брожения — уксусная кислота, кроме того, некоторые штаммы могут про-
дуцировать молочную, янтарную и муравьиную кислоты. Разлагают гиппурат,
гидролизуют крахмал, расщепляют мальтозу до кислоты. Дифференцируют по
тестам расщепления углеводов, наличию оксидазы, каталазы, гемолиза. По био-
химическим показателям гарднереллы классифицированы на шесть биотипов.
В процессе метаболизма гарднерелла вырабатывает летучие амины (путресцин,
кадаверин, триэтиламин). Эти амины служат причиной неприятного запаха, на-
поминающего запах гнилой рыбы.

Антигенная структура. Выделяют семь серогрупп гарднерелл. Общий ан-
тиген, представляющий гликопептид, определяют в развернутой РА и ИФА. Имеются общие антигены с *Candida albicans*.



Факторы патогенности. Отдельные штаммы *Gardnerella vaginalis* синтези-
руют нейраминидазу, разрушающую гликопротеиды слизистой оболочки вла-
галища.

Резистентность невысокая; чувствительны к действию обычно применяе-
мых антисептиков и дезинфектантов.

Эпидемиология. *G. vaginalis* представитель микрофлоры влагалища и моче-
вых путей. Частота встречаемости *G. vaginalis* у здоровых женщин составляет
от 12 до 53%, у мужчин — менее 10%. Гарднеллез развивается при избыточном
росте эндогенных штаммов, входящих в микрофлору влагалища. Может пе-
редаваться половым путем, в этом случае *инкубационный период* составляет
3-10 дней (до 5 нед.). Восприимчивость к гарднереллам низкая.

Патогенез. Широкое распространение *G. vaginalis* в половых путях здоро-
вых женщин разного возраста позволяет рассматривать эти микроорганизмы
как комменсалы, которые только при определенных условиях проявляют пато-
генные свойства. Предрасполагающими факторами являются сахарный диабет,
воспалительные заболевания половых органов, нарушения менструального цик-
ла, беременность, менопауза, ослабление местного иммунитета, стрессы, а так-
же применение антибиотиков, гормональных средств и иммунодепрессантов.
Механизм развития заболеваний урогенительного тракта заключается в раз-
витии дисбиоза влагалища, который проявляется резким снижением количе-
ства лактобацилл, а в ряде случаев их полным исчезновением и одновременным
избыточным ростом *G. vaginalis* (до 1010-1012 КОЕ/мл) обычно вассоциации
с другими анаэробами (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*,
*Mobiluncus*) и *Mycoplasma* *hominis*. Поскольку в ассоциации с гарднереллами
выделяются самые разные виды неспорообразующих анаэробов, то гарднеллез
часто называют бактериальным вагинозом.

Клиника. Заболевание проявляется обильными, часто пенящимися выделе-
ниями из влагалища серовато-белого цвета, гомогенными, без комков, с резким
неприятным «рыбным» запахом, обусловленным образованием летучих аминов.
Часто наблюдаются зуд, жжение в области наружных половых органов, непри-
ятные ощущения при половом акте, боли в области влагалища и промежности.
У мужчин развиваются балонит, неспецифический уретрит или воспалитель-
ные процессы полового члена, протекающие сочетанно с вагинитом у женщи-
ны — полового партнера. Гарднереллез может приводить к преждевременным
родам, снижению массы тела новорожденных, воспалительным заболеваниям
органов малого таза.

Иммунитет не формируется.

Микробиологическая диагностика. Материалы для исследования: отделя-
емое цервикального канала, сводов и стенок влагалища, моча, отделяемое уре-
тры, взятое после массажа. В основном диагноз ставят бактериоскопически по
обнаружению *«ключевых» клеток* — клеток влагалищного эпителия, сплошь
или частично покрытых грамвариабельной, но чаще грамотрицательной фло-



рой. При этом наблюдается отсутствие лейкоцитоза влагалищных выделений,
рН > 4,5 и усиление «рыбного» запаха при добавлении к выделениям 10% рас-
твора KОН.

Другие методы диагностики (бактериологический, РИФ, ИФА, ПЦР и др.)
используют редко. При их применении особое внимание уделяют концентра-
ции *G. vaginalis*, так как в небольших количествах эти микробы присутствуют
в норме.

Лечение. Лечение комплексное — этиотропное, патогенетическое и симпто-
матическое. *G. vaginalis* чувствительна к пенициллину, ванкомицину, линкомици-
ну, клиндамицину. Эффективны препараты группы метронидазола*.* Препарата-
ми выбора являются нитроимидазолы. После применения антибактериальных
препаратов восстанавливают микрофлору влагалища с помощью пробиотиков
(ацилакт, лактобактерин и др.).

Профилактика. Специфической профилактики нет.



Легионеллы (род *Leogionella*)

Легионеллы входят в класс *Gammaproteobacteria* порядок *Legionellales* семей-
ство *Legionellaceae*, в котором только один род *Legionella.* Из известных в на-
стоящее время более 50 видов легионелл в патологии человека значение име-
ют 22 вида; 95% случаев заболеваний связано с видом *L. pneumophila*, который
является типовым. Название связано с первыми жертвами вызванного им за-



болевания среди участников конгресса «Американский легион», проходив-
шего в Филадельфии летом 1976 г. В 1977 г. возбудитель был выделен из лег-
ких погибших Д. Мак-Дейдом и С. Шапардом. Среди других видов легионелл
заболевание у человека чаще связано с *L. micdadei*, *L. dumaffui*, *L. bozemanii* и

*L. longbeachae.*

Морфология. Грамотрицательные палочки размером 0,5-0,7 u 2-5 мкм,
встречаются и нитевидные формы до 20 мкм в длину. Спор и капсул не образу-
ют, подвижны.

Культуральные свойства. Аэробы. Размножаются только на сложных пи-
тательных средах (буферно-угольный дрожжевой агар) с обязательным до-
бавлением цистеина, пирофосфата железа и кетоглютаровой кислоты, в связи
с потребностями в этих веществах. Культивирование проводят при температуре

35 qС, в атмосфере 2,5-3% СО2, в течение 3-6 суток. Выросшие на питательной
среде колонии имеют вросший центр с образованием коричневого пигмента, за
исключением вида *L. micdadei*. Могут быть культивированы в желточном мешке
куриного эмбриона и культурах клеток, в организме морской свинки.

Биохимические свойства. Каталазоположительны. Не ферментируют углеводы, не продуцируют уреазу, не восстанавливают нитраты. Некоторые виды разжижают желатину.

Антигенная структура сложная. Вид *L. pneumophila* подразделяется на

16 серогрупп, специфичность которых опосредована липополисахаридным ан-
тигеном.

Резистентность. Как и другие неспорообразующие бактерии, чувствитель-
ны к УФ, этиловому спирту, фенолу, 3% раствору хлорамина.
 Эпидемиология. В природных условиях легионеллы обитают в пресново-
дных водоемах, где они являются симбионтами сине-зеленых водорослей, во-
дных и почвенных амеб и других простейших. Высокие адаптационные спо-
собности легионелл позволяют им успешно колонизировать искусственные водоемы системы водоснабжения и кондиционирования воздуха, медицинскую аппаратуру. На синтетических и резиновых поверхностях водопроводного, про-
мышленного и медицинского оборудования легионеллы образуют биопленку, в составе которой они более устойчивы к действию дезинфицирующих веществ.
 Механизм передачи возбудителя — аспирационный. Основной фактор пе-
редачи — мелкодисперсный аэрозоль, содержащий легионеллы, образуемый бытовыми, медицинскими или промышленными водными системами. От чело-
века к человеку заболевание не передается.Болезнь распространена повсемест-
но, в том числе и в России. Пик заболеваемости приходится на летние месяцы. Предрасполагающим фактором служит иммунодефицитное состояние.
 Факторы патогенности и патогенез. Легионеллы — факультативные вну-
триклеточные паразиты. В организме человека они размножаются преимуще-
ственно в альвеолярных макрофагах, в которые попадают вследствие ингаляции микробного аэрозоля, а также в полиморфно-ядерных лейкоцитах и моноцитах



крови. Легионеллы активно размножаются в макрофагах, что приводит к разру-
шению последних и выходу большого количества бактерий в легочную ткань.
Этот процесс обеспечивается следующими факторами патогенности: *цитоток-*
*сином* и *супероксиддисмутазой*, подавляющими «респираторный взрыв» фа-
гоцита; *цитолизином*, являющимся ферментом металлопротеазой, предотвра-
щающим образование фаголизосомы, а также вызывающим геморрагический
эффект. При гибели бактерий освобождается *эндотоксин*, обусловливающий
интоксикацию.

Многократно повторяемый цикл взаимодействия легионелл с макрофагами легких приводит к накоплению возбудителя в высокой концентрации и разви-
тию острого воспалительного процесса.

Клиника. Известны две клинические формы легионеллеза: *болезнь легио-*
*неров* (филадельфийская лихорадка) и *лихорадка Понтиак*. *Инкубационный период* при болезни легионеров 2-10 суток. Заболевание сопровождается ли-
хорадкой, ознобом, болями в груди, одышкой. В 20-30% случаев развивается острая дыхательная недостаточность. Могут развиться инфекционно-токсиче-
ский шок, почечная недостаточность, поражение ЦНС. Летальность — 8-25%, у больных с иммунодефицитом — 60%.

Лихорадка Понтиак — острое респираторное заболевание без пневмонии. *Инкубационный период* 36-48 ч. Заболевание характеризуется 1-2-дневной лихорадкой, катаральными явлениями в носоглотке, сухим кашлем. Леталь-
ные исходы не регистрируются. Болезнь поражает 95-100% лиц, находящихся в зоне распространения аэрозоля.

Риск возникновения внутрибольничного легионеллеза связан с возможно-
стью контаминации легионеллами систем водоснабжения, кондиционирования
воздуха и медицинского оборудования, а также наличием чувствительных к ин-
фекции лиц с нарушением клеточного иммунитета. Помимо *L. pneumophila* вну-
трибольничную инфекцию нижних дыхательных путей вызывает *L. micdadei*.

Иммунитет клеточный. Антитела протективной активностью не обладают.
 Микробиологическая диагностика проводится бактериологическим, се-
рологическим и экспресс-методами. Материалом для выделения легионелл служат мокрота, материал бронхоскопии, плевральный экссудат, биопсийный материал легких, который хранят не более одних суток при 4 qС.
 *Серологический метод*: определяют 4-кратное нарастание титра антител в парных сыворотках с помощью ИФА или непрямой РИФ. На 2-10-е сутки выявляют растворимый антиген в моче ИФА или иммунохроматографическим методом.

Прямую РИФ и ПЦР используют в качестве экспресс-диагностики. Однако
специфический достоверный результат получается, только если объектом ис-
следования являются материалы бронхоскопии и биопсии, а не мокрота. Муль-
тилокусное секвенирование используют для мониторинга распространения ле-
гионелл.



Лечение. Антибиотики, способные к внутриклеточной пенетрации: макро-
лиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) и фторхинолоны.
 Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспеци-
фическая профилактика сводится к периодической очистке водных систем, вы-
явлению водного резервуара возбудителя и его оздоровлению.



Морфология. *Y. pestis* представляет собой неподвижную грамотрицатель-
ную палочку овоидной формы размером 1,5 u 0,7 мкм с биполярным окрашива-
нием анилиновыми красителями. Образует нежную капсулу.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. Растет на простых
питательных средах. Оптимальная температура роста 28 qС, но может расти
в широком диапазоне температур от 2 до 40 qС. Для ускорения роста в пита-
тельные среды добавляют стимуляторы, сульфит натрия и гемолизированную
кровь. При росте на плотных питательных средах через 8-12 ч появляются ко-
лонии в виде «битого стекла». Через 18-20 ч инкубации вирулентные бактерии
образуют колонии в R-форме, которые имеют форму «кружевных платочков»:
со светлым центром и фестончатыми краями. Менее вирулентные бактерии об-
разуют колонии в S-форме. На жидких средах бактерии растут в виде пленки,
от которой спускаются нити, напоминающие пещерные сталактиты; на дне об-
разуется хлопьевидный осадок.

Биохимические свойства. Биохимическая активность достаточно высокая.
Синтезирует плазмокоагулазу, фибринолизин, гемолизин, лецитиназу, РНКазу.
Основные биохимические свойства, необходимые для идентификации: не раз-
жижает желатину, не расщепляет мочевину, не ферментирует рамнозу и сахаро-
зу, ферментирует декстрин. По отношению к утилизации глицерина подразде-
ляется на хемовары.

Антигенная структура. Обладает комплексом антигенов, многие из кото-
рых относятся к факторам патогенности. Имеет термостабильные О-антигены
и термолабильные капсульные антигены. Протективной активностью обладает
F1-антиген. Имеет антигены, общие с антигенами эритроцитов 0-й группы кро-
ви человека.

Резистентность. Микроб обладает психрофильностью; при понижении тем-
пературы увеличиваются сроки выживания бактерий. При температуре -22 qС бактерии сохраняют жизнеспособность 4 мес., в замороженных трупах и бло-
хах — до 1 года. При нагревании до 50 qС гибнет в течение 10 мин, до 100 qС — в течение 1 мин. Чувствителен к сулеме в концентрации 0,1%, к 3-5% растворам лизола и фенола, УФ-облучению.

Патогенность. *Y. pestis* обладает многочисленными факторами патогенно-
сти, генетическая детерминация которых осуществляется как хромосомой, так и тремя плазмидами: рPst (6 мДа), pCad, (45 мДа), рFra (60 мДа).

Синтез ферментов патогенности — *фибринолизина* и *плазмокоагулазы*,
а также *пестицина* —детерминирует *рPst-плазмида*; синтез *F1-антигена* гли-
копротеидной природы, который продуцируется при температуре 37 qС и пре-
пятствует поглощению микроба фагоцитами, детерминируется  *рFra-плаз-*
*мидой*; этой же плазмидой детерминируется синтез F2-фракции, «мышиного
токсина», который не играет роли в развитии патологического процесса у лю-
дей, но необходим в процессе колонизации кишечника блохи. Плазмида *pYV*
(по-старому  *рCad-плазмида*) детерминирует синтез ТТСС, эффекторные



*Yops-белки* (от англ. *Yersinia outer membrane proteins*), которые обладают ан-
тифагоцитарной активностью. К факторам патогенности, обеспечивающим антифагоцитарную активность микроба, относят также внеклеточную *адени-*
*латциклазу* и *супероксиддисмутазу*, а также пигмент, связывающий гемин и способность к синтезу эндогенных пуринов.

Эпидемиология. Резервуаром возбудителя природной чумы являются ди-
кие, синантропные и домашние животные (всего около 300 видов). Основными
носителями служат грызуны (сурки, суслики, полевки, песчанки, крысы, зайцы
и др.). У грызунов, впадающих зимой в спячку, чума протекает в хронической
латентной форме. Эти животные являются источником инфекции в межэпиде-
мический период.

Вторичные очаги, связанные с деятельностью человека, обнаруживают-
ся в географических зонах между 35q северной широты и 35q южной широты. В них источниками и хранителями возбудителя служат домовые виды крыс и мышей, от них заражаются некоторые виды домашних животных, в частности верблюды и, возможно, кошки.

Специфическими переносчиками возбудителя в обоих типах очагов слу-
жат блохи. В инфицированной блохе возбудитель размножается в преджелуд-
ке, а при кровососании человека попадает в ток его крови. Человек заражает-
ся в очаге трансмиссивно — через укусы инфицированных блох, при контакте
с инфицированными животными (разделка шкур и мяса зараженных животных)
и алиментарным путем — при употреблении в пищу продуктов, обсемененных
чумными микробами. От больных легочной формой чумы происходит аэроген-
ное заражение.

Восприимчивость людей к чуме очень высокая. Эпидемии чумы обычно следуют за эпизоот-
иями. В истории человечества известны три пандемии чумы. Первая, «юстинианова чума», сви-
репствовала в странах Ближнего Востока, Европы в VI в. и вызвала гибель около 100 млн чело-
век. Вторая пандемия, известная под названием «черная смерть», была занесена из Азии в Европу
в 1348 г.; она унесла жизни более 50 млн человек, т.е. четверти населения Европы. Третья пандемия
началась в 1894 г. в Кантоне и Гонконге; особенностью этой пандемии явилось то, что она охваты-
вала только портовые города, не распространяясь за их пределы. Природные очаги чумы существу-
ют и сейчас на всех континентах, кроме Австралии и Антарктиды. В настоящее время ежегодно ре-
гистрируется несколько сот случаев чумы человека. В России такими очагами являются регионы
Закавказья, Поволжья.

Патогенез и клиника зависят от пути заражения. При контактном, проникая
через неповрежденную кожу, и трансмиссивном пути заражения возбудитель
с током лимфы заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит
его размножение. Вследствие незавершенности фагоцитоза в лимфатических
узлах развивается серозно-геморрагическое воспаление с формированием бубо-
на, т.е. увеличенного лимфатического узла, иногда достигающего размеров ку-
риного яйца. Так возникает первичная бубонная форма. Утрата лимфатическим
узлом барьерной функции приводит к генерализации процесса. Возбудитель



разносится гематогенно в отдаленные лимфатические узлы, где формируются
вторичные бубоны, а также в органы, где развиваются септико-пиемические
очаги. Гематогенный занос чумных микробов в легкие приводит к развитию вто-
рично-легочной формы заболевания, которая характеризуется развитием пнев-
монии с обильным серозно-геморрагическим экссудатом, содержащим большое
число микробов. При воздушно-капельном заражении возникает первично-ле-
гочная форма, а при контактном и алиментарном путях заражения — соответ-
ственно кожная и в редких случаях кишечная формы заболевания.

*Инкубационный период* — от нескольких часов до 2-6 дней, у привитых — до

10 дней. Заболевание начинается остро: температура тела повышается до 39 qС
и выше, возникает озноб, наблюдаются случаи интоксикации, которая прояв-
ляется резкой головной болью, разбитостью, мышечными болями, помрачени-
ем сознания. Больной возбужден. При бубонной форме на 1-2-й день болезни
появляется лимфаденит (чумной бубон). Различают несколько клинических
форм чумы: кожную, бубонную, первично- и вторично-септическую, первично-
и вторично-легочную. Летальность до применения антибиотиков при диссеми-
нированных формах чумы достигла 100%, при локальных формах — 70%; при
антибиотикотерапии — 10%.

Иммунитет различной длительности и напряженности. Отмечены случаи
повторных заболеваний. Протективная активность обеспечивается главным об-
разом клеточным иммунным ответом, реализующимся через иммунные макро-
фаги.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопический,
бактериологический, биологический и серологический методы исследования,
которые проводят в специальных лабораториях, работающих в соответствии
с инструкциями о режиме работы противочумных учреждений. Материалы для
исследования: пунктаты бубонов, мокрота, отделяемое карбункулов и язв, кровь,
моча, рвотные массы, трупный материал. Материал засевают на питательные
среды (мясопептонный агар, бульон Хоттингера, элективные среды) и ставят
биопробу на морских свинках и белых мышах. В качестве экспресс-диагности-
ки используют РИФ, позволяющую поставить предварительный диагноз уже
через 2 ч. Серологическое исследование проводится постановкой РНГА, ИФА
с применением парных сывороток, в которых определяется нарастание титра
антител к F1-антигену.

Лечение и профилактика. Больные чумой подлежат строгой изоляции и обязательной госпитализации. Для лечения используют этиотропную анти-
биотикотерапию. Прогноз неблагоприятный, так как при генерализованных формах болезни летальность может достигать 100%.

Специфическая профилактика осуществляется живой вакциной из штамма
EV. После вакцинации развивается иммунитет продолжительностью до 6 мес.
Вакцина вводится однократно накожно или подкожно с помощью безыгольно-
го инъектора; разработана таблетированная живая вакцина из штамма EV для

Возбудитель сибирской язвы (*Bacillus anthracis*)

*Bacillus anthracis* (от греч. *anthrax* — уголь, образуется сибиреязвенный
карбункул угольного цвета) вызывает острую зоонозную инфекцию, ха-
рактеризующуюся серозно-геморрагическим воспалением кожи, лимфа-
тических узлов, внутренних органов и тяжелой интоксикацией.

Во времена Гиппократа сибирская язва была известна под названием
«священный огонь» или «персидский огонь». Впервые название «сибирская
язва» было дано при изучении этого заболевания во время эпидемии на Ура-
ле С.С. Андриевским в 1786-1788 гг. Чистую культуру возбудителя выделил

Р. Кох в 1876 г.

Морфология. Бактерии — крупные неподвижные грамположительные па-
лочки размером 5-10 u 1-2 мкм с обрубленными концами. В мазках чистой культуры образуют длинные цепочки, напоминающие «бамбуковую трость». В препаратах из патологического материала располагаются поодиночке, попар-
но или короткими цепочками. В организме или на среде с нативной сывороткой образуют капсулу. При неблагоприятных условиях (вне организма, при свобод-
ном доступе кислорода и т.п.) образуют овальные споры, расположенные цен-
трально; диаметр споры не превышает толщину клетки.

Культуральные свойства. *B. anthracis* — аэроб или факультативный анаэ-
роб. Хорошо растет на простых питательных средах при 35-37 qС. Оптимум рН 7,2-7,6. На мясопептонном агаре образует крупные, шероховатые, матовые, се-
ровато-белые колонии с неровными краями, с отходящими от них волнистыми отростками, напоминающими при просмотре в микроскопе «гриву льва» или «голову медузы» (R-колонии). На мясопептонном бульоне возбудитель растет в виде «ватных хлопьев», без помутнения среды.

Биохимические свойства. *B. anthracis* биохимически активен. Ферменти-
рует углеводы (глюкозу, фруктозу, декстран, крахмал, мальтозу) с образованием
кислоты без газа; разжижает желатину (при посеве растет в виде «перевернутой
елочки»), казеин, фибриноген, фибрин, альбумин; выделяет Н2S; не образует
лецитиназу и щелочную фосфатазу (в отличие от сапрофитных бацилл).

Антигенная структура. Имеет видоспецифический капсульный антиген,
представленный полипептидом D-глутаминовой кислоты, не обладающий им-
муногенными свойствами. Родоспецифический соматический антиген пред-
ставлен полисахаридами клеточной стенки. Это термостабильный антиген-гап-
тен, используемый при постановке реакции термопреципитации по Асколи,



неиммуногенен. Протективный антиген, входящий в состав сибиреязвенного
экзотоксина, отвечает за формирование в организме защитных антител.
 Факторы патогенности. Основной фактор патогенности возбудителя — *экзотоксин*, синтез которого кодируется плазмидами. Экзотоксин содержит три фактора: летальный фактор, протективный антиген и фактор, вызывающий отек. Эти компоненты по отдельности не способны проявлять токсическое дей-
ствие. Летальный фактор представлен цинкзависимой металлопротеазой, инак-
тивирует протеинкиназы и избирательно поражает макрофаги. Протективный антиген координирует сборку отечного и летального факторов. Отечный фактор является кальмодулинзависимой аденилатциклазой, вызывающей повышение уровня АМФ в клетке-мишени и нарушение проницаемости клеточной стенки. Экзотоксин начинает вырабатываться при попадании в организм и в питатель-
ных средах, содержащих компоненты животных или человека.
 *Капсула* препятствует фагоцитозу, способствует адгезии на тканях, снижает бактерицидную активность сыворотки крови.

*Споры* сибирской язвы могут быть использованы в качестве биологического
оружия. Преимущественным способом распространения спор является инга-
ляционный, с помощью аэрозоля, так как легочная форма болезни отличается
высокой степенью тяжести, сложной симптоматикой, скоротечностью и высо-
кой летальностью. Защита от аэрозоля надежно обеспечивается противогазами
и респираторами.

Резистентность. Вегетативные формы возбудителя чувствительны к 5% раствору карболовой кислоты, 1% сулемы, 5% хлорной извести, формалину (гибель в течение 2-3 мин). Инактивируются при 60 qС в течение 15 мин, при кипячении через 1-2 мин.

Споры *B. anthracis* отличаются очень высокой устойчивостью: в почве сохра-
няются десятки лет, в воде — несколько лет; под действием прямых солнечных
лучей выдерживают до 20 сут; замораживание в жидком азоте (-190 qС) не на-
рушает их жизнедеятельности. Инактивация спор достигается автоклавирова-
нием при 160-170 qС и обработкой текучим паром (110 qС) в течение 5 мин.

*B. anthracis* обладает высокой чувствительностью к широкому спектру анти-
биотиков, а также к сибиреязвенным бактериофагам. Чувствительность к пе-
нициллину используется в тесте «жемчужного ожерелья»: при выращивании
на среде с пенициллином возбудитель образует сферопласты, расположенные
цепочкой в виде «жемчужного ожерелья», выявляемого при микрокопии мазка.

Эпидемиология. Сибирская язва распространена повсеместно, особенно
в районах с развитым животноводством. Источник инфекции — больные жи-
вотные (лошади, коровы, козы, ослы, овцы, олени, верблюды, свиньи и др.).
Резервуаром возбудителя служит инфицированная почва. Животные заража-
ются при проглатывании спор (не исключен трансмиссивный путь передачи),
выделяя в последующем возбудителя во внешнюю среду с мочой, калом, кро-
вянистыми выделениями. После их гибели заразными считаются все органы



или ткани, кровь, шкура, шерсть, кости, рога, копыта. Человек заражается аэро-
генным, фекально-оральным, контактным и редко кровяным механизмом через
укусы членистоногих (слепней, мух, комаров). Сам человек является биологи-
ческим тупиком.

Патогенез. Входными воротами для возбудителя сибирской язвы чаще все-
го служит поврежденная кожа, реже слизистые оболочки дыхательных путей и ЖКТ. Споры *B. anthracis* поглощаются макрофагами, прорастают в них, пре-
вращаются в инкапсулированные вегетативные формы. Продуцируя отечный и летальный факторы, они вызывают местные отеки, выпот и некротические повреждения. В результате размножения в лимфатических узлах развивается региональный лимфаденит с последующим выходом возбудителя в кровь (бак-
териемия). Выработка экзотоксина в крови приводит к токсинемии с последую-
щим шоком и гибелью инфицированного организма.

Клиника зависит от пути проникновения возбудителя. Кожная форма ха-
рактеризуется развитием сибиреязвенного карбункула, сопровождающегося общей интоксикацией. Карбункул черного цвета, плотный, с серозно-геморра-
гическим отделяемым. Характерный симптом — отсутствие боли в зоне карбун-
кула и безболезненный отек вокруг него.

Легочная форма сопровождается одышкой, цианозом, болями при дыхании, хрипами, выделением ржаво-красной мокроты. Часто заканчивается шоком и смертью больного.

Гастроинтестинальная форма сопровождается поражением лимфатического
аппарата кишечника с последующим прорывом лимфоузлов, выходом возбуди-
теля в кровь и развитием сепсиса. Клинически проявляется поносом с кровью,
болями в животе, парезом кишечника. Нередко наступает летальный исход.

Иммунитет. После перенесенного заболевания развивается стойкий клеточ-
но-гуморальный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования слу-
жат отделяемое пустул, карбункулов, язв; кровь, мокрота, испражнения, а так-
же шерсть, кожа и мех животных. Для диагностики используют все методы.
*Бактериоскопический метод:* мазки из исследуемого материала окрашивают по
Граму и для выявления капсулы. *Бактериологический метод:* проводят посев
исследуемого материала на мясопептонный агар с последующей идентифика-
цией по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим
свойствам и определением чувствительности к сибиреязвенному бактериофа-
гу. Важно дифференцировать *B. anthracis* от сапрофитных бацилл по непод-
вижности, наличию капсулы, положительному тесту «жемчужного ожерелья»,
продукции фосфатазы, отсутствию лецитиназы и гемолитической активности.
Ставят реакцию термопреципитации по Асколи на наличие в исследуемом ма-
териале (шкуры, органы павшего животного, экстракты из струпов больного,
органов умерших) сибиреязвенного термостабильного антигена. *Биологический*
*метод:* пробы с исследуемым материалом ставят на белых мышах или морских



свинках в целях обнаружения возбудителя. *Аллергологический метод* включает постановку кожно-аллергической пробы с антраксином (сибиреязвенным ал-
лергеном). Реакция положительна с первых дней заболевания. Широко исполь-
зуют методы *экспресс-диагностики:* РИФ,ПЦР.

Лечение. Наряду с антибиотикотерапией возможно применение противоси-
биреязвенного иммуноглобулина.

Профилактика. Неспецифическая профилактика очень важна и включает:
контроль за сырьем животного происхождения, особенно шкурами; сжигание
трупов погибших животных и зараженных объектов, при невозможности сжи-
гания необходима правильная организация скотомогильников с соблюдением
всех санитарных требований; обеззараживание мест содержания больных жи-
вотных; экстренную изоляцию больных и подозрительных животных.

Для специфической профилактики используют живую сибиреязвенную вак-
цину (СТИ — Санитарно-технический институт). Для экстренной профилакти-
ки, в первые 5 дней после контакта с инфицированным материалом, показано введение противосибиреязвенного иммуноглобулина.

