

Возбудители желудочно-кишечных инфекций (роды *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Campylobacter*, *Helicobacter*). Возбудители зоонозных инфекций (роды *Brucella*, *Bacillus*, *Listeria*, *Yersinia*, *Francisella*)

План лекции:

1. Бактерии – возбудители желудочно-кишечных инфекций:
 - род *Escherichia*, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемые ими заболевания, микробиологическая диагностика. Бактерии, устойчивые к бета-лактамазам широкого спектра действия.
 - род *Shigella*, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемые ими заболевания, резистентные к антибиотикам виды, микробиологическая диагностика, специфическое лечение и профилактика.
 - род *Salmonella*, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, патогенез, микробиологическая диагностика, специфическое лечение и профилактика вызываемых ими заболеваний. Бактерии, устойчивые к бета-лактамазам широкого спектра действия.
 - патогенные вибрионы, их классификация. Морфо-биологические особенности, факторы патогенности. Патогенез, основные клинические признаки холеры. Микробиологическая диагностика, лечение и специфическая профилактика.
 - кампилобактерии, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, патогенез, микробиологическая диагностика вызываемых заболеваний.
 - хеликобактерии, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, патогенез, клинические признаки, микробиологическая диагностика вызываемых заболеваний.
2. Возбудители зоонозных инфекций:
 - Возбудители бруцеллеза. Морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемые заболевания, микробиологическая диагностика, лечение и специфическая профилактика.
 - Возбудитель сибирской язвы. Морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемое заболевание, микробиологическая диагностика, лечение и специфическая профилактика.
 - Возбудитель листериоза. Морфо-биологические особенности, факторы патогенности. вызываемое заболевание, микробиологическая диагностика.
 - Возбудитель чумы. Морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемые заболевания, микробиологическая диагностика, лечение и специфическая профилактика.
 - Возбудитель туляремии. Морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемые заболевания, микробиологическая диагностика, лечение и специфическая профилактика

Enterobacteriaceae — самое многочисленное семейство патогенных и условно-патогенных бактерий. Объединяет более 40 родов. Семейство обладает большой степенью гетерогенности. Процент ГЦ-пар в ДНК, определяющих степень гетерогенности, варьирует от 38-42% (роды *Proteus*, *Providencia*) до 52-60% (роды *Klebsiella*, *Enterobacter*). Центральное положение занимает род *Escherichia* (50-52% ГЦ-пар), который является типовым родом семейства. Близкородственное к нему положение занимают роды *Shigella* (50-52% ГЦ-пар) и *Salmonella* (50-53% ГЦ-пар).

Эшерихии (род *Escherichia*)

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

Т. Эшерихом.

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

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

Биохимические свойства. Обладает выраженной биохимической активностью (см. табл. 15.1). Биохимические свойства, составляющие основу дифференциальной диагностики при проведении бактериологического исследования, следующие: *продукция кислоты и газа при ферментации глюкозы, ферментация лактозы, неспособность образовывать сероводород, продукция индола.*

Антигенная структура. *E. coli* имеет O-, K- и H-антигены. O-антиген (более 170 разновидностей) определяет серогруппу. Поверхностный K-антиген может быть представлен тремя антигенами (A, B и L), отличающимися по чувствительности к температуре и химическим веществам. У эшерихий встречается более 97 разновидностей K-антигена, преимущественно B-типа. K-антиген обладает способностью маскировать O-антиген, вызывая феномен O-инагглютинабельности. В этом случае O-антиген можно выявить только после разрушения K-антигена кипячением. H-антиген является типоспецифическим антигеном, определяющим серовары, которых насчитывается более 57. Антигенная структура обозначается формулами серогруппы как O:K, серовара — O:K:H, например O12:B6:H2.

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

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

Условно-патогенные эшерихии. Основная масса эшерихий является облигатным представителем микрофлоры кишечника и влагалища человека, а также микрофлоры кишечника млекопитающих, птиц, рептилий, рыб. В составе микрофлоры толстой кишки они выполняют много полезных функций: являются антагонистами патогенных кишечных бактерий, гнилостных бактерий и грибов рода *Candida*; участвуют в синтезе витаминов группы B, E и K; частично расщепляют клетчатку. Эти эшерихии рассматриваются как непатогенная флора. Хотя в редких случаях (у иммунодефицитных лиц) при попадании в другую экологическую нишу они могут вызывать развитие инфекционного заболевания, протекающего в виде сепсиса, вторичной пневмонии, нагноения ран. Из условно-патогенных *E. coli* могут формироваться полирезистентные к антибиотикам штаммы за счет приобретения R-плазмид, которые становятся возбудителями внутрибольничных инфекций.

Патогенные эшерихии отличаются от условно-патогенных возможностью синтеза факторов патогенности, которые генетически связаны с наличием островов патогенности, конвертирующих фагов и плазмид вирулентности. Патогенные эшерихии подразделяются на возбудителей *парентеральных* эшерихиозов и *диареегенные* эшерихии — возбудителей кишечного эшерихиоза, острых кишечных инфекций. Среди возбудителей парентеральных эшерихиозов выделяют *уропатогенные эшерихии*, являющиеся возбудителями воспа-

лительных процессов мочевыводящей системы. Некоторые из них обладают гемолитическими свойствами. Другие возбудители парентеральных эшерихиозов способны вызвать генерализованные процессы в виде сепсиса и менингита. Около 80% менингитов связаны с *E. coli*, которой новорожденный заражается при прохождении через родовые пути. *E. coli*, вызывающая менингит у новорожденных, обладает микрокапсулой, состоящей из гомополимера сиаловой кислоты. Наличие микрокапсулы придает возбудителю антифагоцитарные свойства, так как микрокапсула перестает опсонизироваться из-за потери способности активировать комплемент.

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

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

ЭТКП служат возбудителями холероподобных заболеваний у детей и взрослых. Патогенность определяется выработкой термолabileного (LT), структурно и функционально связанного с холерным токсином, и термостабильного (ST) энтеротоксинов, детерминированных Ent-плазмидой, и факторами колонизации CF (от англ. *colonization factor*), синтез которых также детерминируется плазмидами. Благодаря CF ЭТКП размножаются на поверхности эпителия тонкой кишки. Колонизация ЭТКП поверхности слизистой тонкого кишечника обеспечивает массивный выброс энтеротоксинов, которые нарушают водно-солевой обмен в кишечнике, приводя к развитию водянистой диареи. Механизм развития диарейного синдрома связан с активацией LT аденилатциклазы кишечника, а ST — гуанилатциклазы. С ЭТКП связано 17 серогрупп, среди них серовары O6:H16, O8:H9, O78:H11, O148:H28. Заражение ЭТКП происходит водным и алиментарным путями.

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

ЭПКП вызывают диарею у детей первого года жизни. Возбудитель передается в основном контактно-бытовым путем, заболевание часто протекает как внутрибольничная инфекция в отделениях для новорожденных и грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании. ЭПКП размножаются на поверхности эпителия тонкого кишечника с разрушением микроворсинок и повреждением апикальной поверхности эпителия (см. табл. 15.2). Этот процесс известен под названием «прикрепление и сглаживание» и обеспечивается *пилями 4-го типа*, синтез которых связан с плазмидой разме-

ром 60 мДа, а также *белком-интимином* и эффекторными белками ТТСС, белком наружной мембраны, детерминированными хромосомными генами. С ЭПКП связаны серогруппы O55, O111, O26, O18 (всего 13), некоторые серовары, например O55:H10, O111:H2, O26:HNM, продуцируют Шига-подобные токсины.

ЭГКП вызывают у людей кровавый понос (геморрагический колит) с последующим осложнением в виде гемолитического уремического синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Наибольшее эпидемическое значение имеет ЭГКП серовара O157:H7 и O157:HNM, а также O104:H4. Источником инфекции являются крупный рогатый скот и овцы. Основной путь передачи — алиментарный через мясо, прошедшее недостаточную термическую обработку. Поражаются слепая, восходящая и поперечная толстые кишки. Механизм взаимодействия ЭГКП с поверхностным эпителием кишки происходит так же, как и у ЭПКП, по 2-му типу (см. табл. 15.2), благодаря наличию на хромосоме острова патогенности, кодирующего ТТСС и *белок-интимин*.

Развитие гемолитического колита и уремического гемолитического синдрома связано со способностью продуцировать *Шига-подобные токсины* (см. разд. 15.2.1.3), синтез которых опосредуется конвертирующими бактериофагами. В этом процессе принимают участие кодируемые плазмидой O157 *серинпротеаза*, которая нарушает процесс свертывания крови, действуя на V-фактор, и *гемолизин*, который также способствует нарушению барьерной функции кишечника. У ЭГКП обнаруживаются два типа Шига-подобных токсинов. Серовар O157:H7 может синтезировать как один, так и оба типа. Серовар O157 не обладает способностью утилизировать сорбит, что используется при проведении бактериологического исследования.

ЕАГКП являются преобладающим этиологическим агентом персистирующей диареи в развивающихся странах и медленно текущей диареи в промышленно развитых странах. Особенность возбудителя заключается в том, что он прикрепляется к эпителиальным клеткам в характерной манере, напоминающей укладку кирпичей. Прикрепляясь к слизистой поверхности кишечника, они стимулируют продукцию слизи, приводя к образованию толстой слизистой биопленки, инкрустированной ЕАГКП. Образование биопленки усиливает персистенцию микроба и создает барьер, препятствующий проникновению антибиотиков и антибактериальных факторов хозяина.

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

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

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

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

вил, санитарному контролю за источниками водоснабжения, пищевыми предприятиями, продуктами питания.

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

Шигеллы (род *Shigella*)

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

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

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

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

Биохимические свойства. Обладают слабой биохимической активностью по сравнению с представителями родов *Escherichia* и *Salmonella*. Основные биохимические признаки, необходимые для идентификации при выделении чистой культуры: отсутствие газообразования при ферментации глюкозы, продукции сероводорода, ферментации лактозы в течение 48 ч. *S. sonnei* способен ферментировать лактозу медленно, в течение 72 ч. Является наиболее биохимически активным видом; по биохимической активности подразделяется на хемовары.

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

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

Факторы патогенности. Все виды шигелл обладают способностью вызывать инвазию с последующим межклеточным распространением и размножением.

ем в эпителии слизистой толстого кишечника. Эта способность связана с функционированием крупной плазмиды инвазии, которая имеется у всех четырех видов шигелл. У *S. sonnei* эта плазида имеет молекулярную массу 120 мДа и в отличие от аналогичных плазмид других видов детерминирует добавочно синтез антигена 1-й фазы. У остальных трех видов плазида инвазии имеет молекулярную массу 140 мДа.

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

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

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

Эпидемиология. Шигеллы вызывают заболевания, называемые *шигеллезами* (старое название — *бактериальная дизентерия*), которые являются антропонозными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи. Заболевание, вызываемое *S. dysenteriae*, имеет контактно-бытовой путь передачи, *S. flexneri* — водный, а *S. sonnei* — алиментарный. Естественная восприимчивость людей высокая, поэтому шигеллезы распространены повсеместно; чаще всего возникают в виде вспышек алиментарного и водного характера. Ежегодно шигеллезами болеют более 200 млн человек. Чаще болеют дети и жители городов, характерна летне-осенняя сезонность.

Патогенез и клиника. *Шигеллез* сопровождается поражением толстого кишечника с развитием колита и интоксикацией организма. Заболевание характеризуется сложными начальными этапами патогенеза. Шигеллы взаимодействуют с эпителием слизистой оболочки толстой кишки по 3-му типу (см. табл. 15.2). Проникнув через М-клетки в подслизистую, шигеллы взаимодействуют с макрофагами, вызывая их апоптоз. В результате происходит выделение цитокина IL-8, который инициирует развитие воспалительного процесса в подслизистой и как следствие воспалительной диареи. Взаимодействие шигелл с макрофагами приводит к их гибели, следствием чего является выделение IL-1, который

инициирует воспаление в подслизистой. Апоптоз фагоцитов позволяет шигеллам проникнуть в эпителиальные клетки с базальной стороны. Межклеточное распространение шигелл приводит к развитию эрозий. При гибели шигелл происходит выделение Шига- и Шига-подобных токсинов, действие которых вызывает появление крови в испражнениях. Патологический процесс ограничивается толстым кишечником. Бактериemia при шигеллезах не наблюдается. Наиболее тяжело протекает шигеллез, вызванный *S. dysenteriae* 1-го серовара.

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

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

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

Лечение и профилактика. Для лечения по эпидемиологическим показаниям используют бактериофаг орального применения, антибиотики после определения антибиотикограммы; в случае возникновения дисбактериоза — пробиотики для коррекции микрофлоры. Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению санитарно-гигиенических правил приготовления, хранения и реализации пищевых продуктов, норм водоснабжения, соблюдению правил личной гигиены и других мероприятий, аналогичных таковым при кишечном эшерихиозе.

Сальмонеллы (под *Salmonella*)

Род *Salmonella* получил название в честь Д. Сальмона, который в 1885 г. описал

микроб, выделенный из свиньи и известный в настоящее время под названием *S. Choleraesuis*. В зависимости от источника инфекции, путей передачи и особенностей патогенеза и форм проявления инфекционного процесса среди заболеваний, вызываемых сальмонеллами, различают брюшной тиф и паратифы, сальмонеллезы, госпитальный (нозокомиальный) сальмонеллез.

Морфологические и культуральные свойства. Подвижные грамотрицательные палочки размером 0,7 и 1,5 и 2-5 мкм. Капсулу не образуют. Хорошо растут на простых питательных и желчсодержащих средах. На плотных средах могут образовывать колонии в R- и S-формах, на жидких — диффузное помутнение. Колонии в S-форме средних размеров (некоторые серовары, например *S. Abortus ovis*, формируют мелкие колонии), гладкие, блестящие, полупрозрачные, с голубоватым оттенком. Серовар *S. Schottmuelleri* (*S. Paratyphi B*) при росте на плотных средах образует слизистые валики. Жидкими средами обогащения при посеве крови является желчный бульон, при посеве материалов (фекалий, желчи, мочи), содержащих дополнительную микрофлору, — селенитовый бульон. На лактозосодержащих диффе-

ренциальных средах образуют бесцветные колонии, на висмут-сульфитном агаре — колонии черного цвета.

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

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

O-антиген состоит из R-ядра и боковой S-цепи. К S-цепи присоединяются сахара, которые называют рецепторами и обозначают цифрами. Критерием для объединения в серогруппу служит общность конечного сахара, который по химической природе является 3,6-дидезоксигексозой.

H-антиген двухфазный. Это связано с тем, что его синтез кодируется двумя независимыми генами, работа одного из которых исключает работу другого. Поэтому в каждой клетке может быть синтезирован только один белок (фаза). Первая фаза обозначается буквами, она считается специфической, вторая фаза — цифрами, ее принято считать неспецифической.

В связи с тем что по основным биохимическим свойствам представители рода *Salmonella* однотипны, дифференциация внутри рода проводится по антигенной структуре. Наиболее старой классификацией сальмонелл по антигенной структуре является *классификация по Кауфману-Уайту*, в основе которой лежит подразделение сальмонелл на серогруппы по общности строения O-антигена, а внутри серогруппы — на серовары, в соответствии с различиями в строении H-антигена. В таблице Кауфмана-Уайта (табл. 15.3) внутри серогруппы серовары расположены в алфавитном порядке. В прежних классификациях каждый серовар соответствовал виду, которых насчитывалось более 2500.

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

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

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

Патогенность и патогенез. Вид *S. enterica* является факультативным внутриклеточным паразитом, способным инвазировать нефагоцитирующие клетки эпителия слизистой оболочки кишечника и размножаться в макрофагах. Это связано с тем, что в отличие от *S. bongori* вид *S. enterica* имеет в геноме шесть так называемых *островов патогенности* — SPI (*pathogenicity island*), детерминирующих синтез факторов патогенности, среди которых наибольшее значение в развитии патогенеза заболевания принадлежит первым двум: SPI-1 и SPI-2. Резистентность. Сальмонеллы устойчивы к воздействию факторов внешней среды. Выдерживают pH в диапазоне 4-9; в водоемах, сточных водах, почве

сохраняют жизнеспособность до 3 мес., в комнатной пыли — от 80 до 550 дней. Хорошо переносят низкие температуры. В зараженных продуктах сохраняются: в колбасе — 3 мес., в замороженном мясе и яйцах — до 1 года, на овощах и фруктах — 5-10 дней. При нагревании до 56 °C сальмонеллы гибнут в течение 45-60 мин, температура 100 °C убивает их мгновенно. Растворы дезинфицирующих веществ (5% фенол, 3% хлорамин, 3% лизол) убивают сальмонеллы в течение 2-3 мин. При неблагоприятных условиях сальмонеллы могут переходить в некультивируемую форму.

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

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

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

S. Typhi, *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B* вызывают заболевание только у человека. Источник инфекции — больной или бактерионоситель, которые выделяют возбудитель во внешнюю среду с испражнениями, мочой, слюной. Возбудители этих инфекций, как и другие сальмонеллы, устойчивы во внешней среде, сохраняются в почве, воде. Благоприятной для них средой являются пищевые продукты (молоко, сметана, творог, мясной фарш, студень), в которых сальмонеллы способны размножаться. Передача возбудителей осуществляется водным путем, играющим в настоящее время существенную роль, а также алиментарным и контактно-бытовым путями. Заражающая доза равняется приблизительно 1000 клеток. Естественная восприимчивость людей к возбудителям тифа и паратифа высокая.

Патогенез и клиника. Сформировав первичный очаг инфекции в пейеровых бляшках, после инвазии трансцитозом слизистой тонкого кишечника, возбудители тифа и паратифов вызывают их воспаление с развитием лимфаденита. В результате воспаления нарушается их барьерная функция, и сальмонеллы попадают в кровь, вызывая бактериемию. Это совпадает с концом *инкубационного периода*, который длится 10-14 суток. Во время бактериемии, которая сопровождает весь лихорадочный период, возбудители тифа и паратифов с током крови разносятся по организму. Они оседают в ретикулоэндотелиальных элементах паренхиматозных органов: печени, селезенке, легких, а также в костном мозге, где размножаются в макрофагах, и в желчном пузыре, куда они попадают по желчным протокам, диффундируя из купферовских клеток печени. К концу 2-й недели заболевания возбудитель начинает выделяться из организма с мочой, потом, материнским молоком, слюной. Накапливаясь в желчном пузыре, сальмонеллы вызывают его воспаление и с током желчи реинфицируют тонкий кишечник. Повторное внедрение сальмонелл в сенсibilизированные пейеровы бляшки приводит к развитию в них гиперергического воспаления по типу феномена Артюса, их некрозу и изъязвлению, что может привести к кишечному кровотечению и прободению кишечной стенки. Выделяются сальмонеллы из организма с испражнениями и мочой.

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

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

Гуморальный иммунитет самостоятельно не обладает протективной активностью, а является свидетелем инфекционного процесса. Причем первыми к концу 1-й недели заболевания появляются антитела к O-антигену, которые максимальных титров достигают к разгару заболевания, а затем исчезают. Антитела к H-антигену появляются в период реконвалесценции и у привитых лиц и длительно сохраняются. У бактерионосителей брюшного тифа обнаруживаются антитела к Vi-антигену. Возникновение бактерионосительства связано с функциональной недостаточностью макрофагов.

Микробиологическая диагностика. Учитывая цикличность течения заболеваний, материал и метод исследования определяются стадией течения болезни.

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

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

Лечение — этиотропная антибиотикотерапия.

Профилактика. Для специфической профилактики брюшного тифа используют брюшнотифозную сорбированную и брюшнотифозную спиртовую, обогащенную Vi-антигеном вакцины. Для профилактики по эпидемическим показаниям лицам, которые проживают совместно с больным и употребляли продукты и воду, зараженные или подозрительные на заражение *S. Typhi*, назначают сухой брюшнотифозный бактериофаг.

Неспецифическая профилактика включает санитарно-бактериологический контроль за системами водоснабжения, соблюдение санитарно-гигиенических правил при приготовлении пищи, обнаружение бактерионосителей среди работников пищеблоков, торговли, своевременное выявление и изоляцию больных.

Возбудители сальмонеллеза

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

Сальмонеллез — острая кишечная зоонозная инфекция, вызываемая многочисленными сероварами сальмонелл, характеризующаяся преимущественным поражением ЖКТ и протекающая чаще в виде локальной (в форме

гастроэнтерита, инфекции), реже — генерализованных форм: тифоподобной или септико-пиемической.

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

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

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

Иммунитет ненапряженный, серовароспецифический, опосредован секреторным IgA, который предотвращает процесс пенетрации сальмонеллами сли-

зистой тонкого кишечника. В крови могут определяться антитела, которые являются свидетелями инфекционного процесса.

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

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

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

Внутрибольничный (нозокомиальный) сальмонеллез

Возбудителями внутрибольничного сальмонеллеза являются полиантибиотикорезистентные штаммы *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Virchow*, *S. Infantis*, *S. Haife* и некоторые другие. Госпитальные штаммы сальмонелл представляют собой особую биологическую разновидность. Для них присуще наличие кривичной плазмиды с характерной для определенного серовара молекулярной массой; отсутствие типичности типовыми бактериофагами; изменение биохимических свойств.

Эпидемиология. Источником инфекции и основным резервуаром возбудителей являются дети и взрослые (больные и бактерионосители), находящиеся или поступающие в стационар. В эпидемический процесс вовлекаются прежде всего дети в возрасте до 1 года, особенно новорожденные, а также взрослые, пациенты хирургических и реанимационных отделений, перенесшие обширные оперативные вмешательства, лица пожилого и старческого возраста, больные с тяжелой соматической патологией, сопровождающейся иммунодефицитами.

Передача возбудителя при внутрибольничном сальмонеллезе осуществляется воздушно-пылевым (при вдыхании воздуха, содержащего пылевые частицы с адсорбированными на них сальмонеллами), контактно-бытовым (через предметы обихода, посуду, грязные руки персонала) и алиментарным путем. Заражающая доза — порядка от одной тысячи до десяти тысяч клеток.

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

Иммунитет не формируется.

Лечение — этиотропная антибиотикотерапия.

Профилактика осуществляется поливалентным бактериофагом

Вибрионы (семейство *Vibrionaceae*)

Семейство *Vibrionaceae* включает патогенные для человека виды родов *Vibrio*, *Aeromonas* и *Plesiomonas*. Все они имеют вид изогнутых подвижных палочек размером 1,4-5,0 и 0,3-1,3 мкм. Подвижность их обеспечивается жгутиками, расположенными полярно. Хемоорганотрофы. Метаболизм — окислительный

и бродильный. Температурный оптимум для большинства видов 37 °С, для некоторых морских видов — 25 °С. Оксидазаположительны (большинство видов). Глюкозу и другие углеводы ферментируют до кислоты и газа. Могут расти на средах, содержащих 2-3% NaCl. Распространены повсеместно в морской, пресной воде, в гидробионтах.

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

Возбудитель холеры (*Vibrio cholerae*)

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

Возбудителем холеры являются представители вида *Vibrio cholerae* серогрупп O_1 и O_{139} , которые относятся к роду *Vibrio* семейству *Vibrionaceae*. Внутри вида *Vibrio cholerae* различают два основных биовара: *cholerae classic*, открытый Р. Кохом в 1883 г., и Эль-Тор (El Tor), выделенный в 1906 г. в Египте на карантинной станции Эль-Тор Ф. и Е. Готшлихами.

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

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

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

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

Антигенная структура. Холерный вибрион обладает О- и Н-антигенами. В зависимости от строения О-антигена различают более 200 серогрупп, среди которых возбудителями холеры являются серогруппы О1 и О139. Внутри серогруппы О1 в зависимости от сочетания А-, В- и С-субъединиц происходит подразделение на серовары: Огава (АВ), Инаба (АС) и Гикошима (АВС). Вибрионы серогруппы О139 агглютинируются только сывороткой О139. Н-антиген — общеродовой.

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

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

Холерный энтеротоксин представляет белок, синтез которого контролируется геном, локализованным на бактериофаге СТХ, которым лизогенизированы только серогруппы О1 и О139. Токсин состоит из одной субъединицы А и пяти субъединиц В. Субъединица А состоит из двух полипептидных цепочек А₁ и А₂, связанных между собой дисульфидными мостиками. В субъединичном комплексе В пять одинаковых полипептидов соединены друг с другом нековалентной связью в виде кольца. В-субъединицы ответственны за связывание всей молекулы токсина с клеточным рецептором — моносиаловым ганглиозидом GM1, которым очень богаты эпителиальные клетки слизистой тонкой кишки. Для того чтобы В-субъединицы могли взаимодействовать с рецептором GM1, от него должна быть отщеплена сиаловая кислота, что осуществляется ферментом *нейраминидазой*, которая способствует реализации действия токсина. Прикрепление В-субъединичного комплекса к мембране кишечного эпителия позволяет субъединице А₁ проникнуть в клетку, где она активирует аденилатциклазу, переводя ее в постоянное активное состояние, следствием чего является усиление синтеза цАМФ. Под влиянием цАМФ в кишечнике изменяется активный транспорт ионов. В области крипт эпителиоцитами усиленно выделяются ионы Cl⁻, а в области ворсинок затрудняется всасывание Na и Cl, что составляет осмотическую основу для выделения в просвет кишечника воды.

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

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

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

форму. Эти свойства позволяют отнести холеру к антропосапронозным инфекциям.

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

Иммунитет. Непрочный, непродолжительный.

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

Лечение — этиотропная антибиотикотерапия, редегидроционная терапия.

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

Другие вибрионы (род *Vibrio*)

Негалофильные патогенные вибрионы *V. cholerae* по O1/O139 (не O1 и не O139) обитают в пресных и умеренно соленых водоемах. По строению О-антигена определено более 200 серологических групп. Холерные вибрионы не O1 и не O139 продуцируют термолабильный токсин (сходный, но не идентичный холерному энтеротоксину), цитолизин, гемолизин, термостабильные токсины, ответственные за развитие диарей.

Они вызывают заболевания, сопровождающиеся диареей, проявляющиеся в виде групповых вспышек или носящие спорадический характер, а также системные заболевания с внекишечной локализацией, включая септицемии.

Помимо вида *V. cholerae* еще 12 видов рода *Vibrio* способны вызвать заболевание у человека. Вибрионы многих видов являются *галофильными*, обитающими в морях, концентрация соли в воде которых колеблется от 5 до 30%, поэтому при культивировании в искусственных условиях они требуют присутствия в питательных средах 2-3% концентрации натрия хлорида. Эти вибрионы обладают выраженной биохимической активностью, по которой проводится дифференциация. Среди галофильных вибрионов по частоте и тяжести вызываемых ими заболеваний особое место занимают парагемолитические вибрионы.

V. parahaemolyticus — обитатель акваторий, омывающих Японию, Юго-Восточную Азию, Латинскую Америку. Заражение происходит при использовании в пищу термически не обработанных обитателей моря. Больной человек не представляет опасности для окружающих, если исключена возможность инфицирования им пищевых продуктов. *V. parahaemolyticus* не ферментирует сахарозу (отличие от *V. cholerae*). Патогенность связана с продукцией энтеротоксина и гемолизина, которые обладают кардиотоксическим и энтеротоксическим действием. Антигенная структура представлена О-антигеном (12 сероваров) и К-антигеном (66 сероваров).

К группе галофильных вибрионов, которые вызывают преимущественно септицемии или раневые инфекции, относят *V. vulnificus*, *V. damsela*, *V. alginolyticus*.

V. vulnificus обитает в прибрежных водах и устьях рек Тихоокеанского и Атлантического побережья. Микроб вызывает у людей первичный сепсис, раневые инфекции, в основном у лиц, занимающихся ручной разделкой продуктов моря. Синдром первичного сепсиса может развиваться после употребления в пищу сырых моллюсков, как правило, у лиц с иммунодефицитом. Патогенность связана с наличием капсулы, выработкой коллагеназы, фосфолипазы, цитотоксина.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод* (основной): для идентификации галофильных вибрионов применяют те же среды, что и для возбудителей холеры, но с увеличением до 1,5-2% натрия хлорида. Материалы для исследования (в зависимости от характера заболевания): испражнения, рвотные массы, желчь, раневое отделяемое, кровь, спинномозговая жидкость.

. Кампилобактерии (род *Campylobacter*)

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

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

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

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

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

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

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

Эпидемиология. Зооантропоноз. Важнейший источник инфекции — сельскохозяйственные животные и домашние птицы, редко человек. Кампилобактериоз распространен повсеместно и составляет 5-14% всех диарейных заболеваний. Естественная восприимчивость людей высокая. Механизм передачи — фекально-оральный, пути передачи — пищевой, водный, контактно-бытовой или половой. Случаи заболевания регистрируются в течение всего года, чаще в летне-осенние месяцы.

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

Микробиологическая диагностика основана на выделении чистой культуры возбудителя из испражнений, рвотных масс, промывных вод желудка посевом на кровяной или эритритный агар с железно-сульфитно-пируватными добавками. Для видовой дифференцировки культивируют при различных температурных режимах.

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

Лечение — антибиотиками (эритромицин или ципрофлоксацин).

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

Хеликобактерии (род *Helicobacter*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хеликобактерная уреазы создает в кислой среде «облако» аммиака вокруг бактерии, снижая тем самым кислотность среды. Выступает в качестве хемоаттрактанта для лейкоцитов. Ионы аммония провоцируют лизис эпителиоцитов, разрушение межклеточных контактов и провоспалительную активацию лейкоцитов. При защелачивании среды включаются хеликобактерные оксидазы, закисляющие ее.

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

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

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

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

Эпидемиология. Антропоноз или зооантропоноз. Источником инфекции чаще является инфицированный человек. Не исключается роль в эпидемиологическом процессе обезьян и кошек, от которых были выделены хеликобактерии. Микроорганизм передается фекально-оральным (вода, пища) или контактно-бытовым (загрязненные руки, предметы) механизмом. Возможна передача возбудителя через медицинские инструменты (эзофагогастродуоденоскоп и др.) и аэрозоли.

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

Патогенез. Хеликобактерии вызывают интенсивную воспалительную реакцию в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки с нарушением целостности эпителиального слоя и образованием микроэрозий. Интенсивность патоморфологических проявлений и тяжесть клинического течения

хронического гастрита коррелируют с массивностью обсеменения тканей возбудителем.

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

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

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

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

Специфическая профилактика не разработана

Бруцеллы (род *Brucella*)

Бруцеллы вызывают *бруцеллез* (мальтийскую лихорадку) — инфекционно-аллергическое заболевание с тенденцией к хроническому течению, характеризующееся длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательной, 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 размером 0,6-1,5 и 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 посева инкубируют до 30 дней; аэробы.

B. abortus для своего роста требует атмосферы с 5% CO₂.

На плотных средах вирулентные формы бруцелл формируют колонии в S-форме,

штаммы образуют колонии в R-форме. В жидкой среде вызывают равномерное помутнение.

Биохимические свойства. Обладают оксидазной и каталазной активностью. Редуцируют нитраты. Углеводы утилизируют без

образования и газа. Некоторые виды (*B. abortus*) продуцируют сероводород. Не обладают протеолитической и гемолитической активностью. Вырабатывают уреазу. Дифференциация на виды проводится по чувствительности к красителям (фуксину и тионину), по продукции сероводорода и антигенной структуре.

Антигенная структура. Содержат поверхностно расположенный капсульный Vi-антиген и соматические А- и М-антигены, количественное соотношение которых у разных видов различно. У *B. melitensis* преобладают М-антигены; у *B. abortus* и *B. suis* — А-антигены. Резистентность. Бруцеллы длительно сохраняют жизнеспособность в окружающей среде, особенно при низкой температуре. В почве и воде сохраняются до 4 мес., в молоке до 45 дней, в козьем сыре, приготовленном из непастеризованного молока, — до 8 нед., в замороженном мясе — до 5 мес. Высокочувствительны к высоким температурам и дезинфицирующим веществам. При 60 °С погибают за 30 минут. При кипячении — мгновенно.

Эпидемиология. Бруцеллез — зоонозная инфекция. Основной источник инфекции для человека — животные. Больной человек не является источником инфекции. Возбудители разных видов циркулируют среди определенных видов животных, от которых заражаются люди. *B. melitensis* вызывает заболевание 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 заражения

ями для человека: алиментарный через непастеризованное молоко и молочные продукты; контактный, воздушно-пылевой путем вдыхания загрязненных бактериями пылевых частиц с шерсти, навоза, земли. Возможность воздушно-пылевого пути заражения делает бруцеллы агентом бактериологического оружия и биотерроризма.

Факторы патогенности, патогенез и клиника. Бруцеллы — факультативные внутриклеточные паразиты. Они способны проникать, сохраняться и размножаться 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 эффекторных молекул возбудителя внутрь клетки-мишени.

Бруцеллы связываются с остатками сиаловой кислоты, расположенной на поверхности клетки-мишени. Белки наружной мембраны и эффекторные молекулы 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 ретикулоэндотелиальной 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

гранулам в опорно-двигательном аппарате, нервной и мочеполовой системах, сенсibilизацией организма и развитием ГЗТ. Возможно поражение сердца и головного мозга, заканчивающееся летально. Иммуноцит. Нестерильный, клеточно-гуморальный.

Микробиологическая диагностика. Материалом для бактериологического метода (проводится в специальных лабораториях) являются кровь, моча, костный мозг, пунктат лимфатических узлов, ликвор, синовиальная жидкость, отделяемое влагалища. Материал засевают в два флакона с жидкой питательной средой, один из которых помещают в CO₂-инкубатор. Инкубируют при 37 °C в течение 30 дней, каждые 5 дней делая пересев на плотную питательную среду. 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 хронической формы высокий титр антител определяется в реакции агглютинации Райта, РНГА, ИФА: IgM появляются уже на 1-й неделе при острой форме заболевания, 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 обнаруживаются 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 обследованиях на бруцеллез.

Лечение. Используют этиотропную антибиотикотерапию. Ранее применялась 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. Неспецифическая профилактика сводится к предупреждению бруцеллеза среди животных, санитарно-ветеринарным мероприятиям, предотвращающим проникновение возбудителя в пищевые продукты.

Возбудитель сибирской язвы (*Bacillus anthracis*)

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

Во времена Гиппократы 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 Урале С.С. Андриевским в 1786-1788 гг. Чистую культуру возбудителя выделил

Р. Кох в 1876 г.

Морфология. Бактерии — крупные неподвижные грамположительные палочки

размером 5-10 и 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 свободном доступе кислорода и т.п.) образуют овальные споры, расположенные центрально; диаметр споры не превышает толщину клетки.

Культуральные свойства. *B. anthracis* — аэроб или факультативный анаэроб.

Хорошо растет на простых питательных средах при 35-37 °С. Оптимум pH 7,2-7,6. На мясопептонном агаре образует крупные, шероховатые, матовые, серовато-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. Ферментирует

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 H₂S; не образует

лецитиназу и щелочную фосфатазу (в отличие от сапрофитных бацилл).

Антигенная структура. Имеет видоспецифический капсульный антиген,

представленный полипептидом D-глутаминовой кислоты, не обладающий иммуногенными свойствами. Родоспецифический соматический антиген представлен полисахаридами клеточной стенки. Это термостабильный антиген-гаптен, 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 действие. Летальный фактор представлен цинкзависимой металлопротеазой, инактивирует 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 питательных 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 ингаляционный, с помощью аэрозоля, так как легочная форма болезни отличается высокой степенью тяжести, сложной симптоматикой,

скоротечностью и высокой 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 qC в течение 15 мин, при кипячении через 1-2 мин.

Споры *B. anthracis* отличаются очень высокой устойчивостью: в почве сохраняются десятки лет, в воде — несколько лет; под действием прямых солнечных лучей выдерживают до 20 сут; замораживание в жидком азоте (-190 qC) не нарушает их жизнедеятельности. Инактивация спор достигается автоклавированием при 160-170 qC и обработкой текущим паром (110 qC) в течение 5 мин.

B. anthracis обладает высокой чувствительностью к широкому спектру антибиотиков, а также к сибиреязвенным бактериофагам. Чувствительность к пенициллину используется в тесте «жемчужного ожерелья»: при выращивании на среде с пенициллином возбудитель образует сферопласты, расположенные цепочкой в виде «жемчужного ожерелья», выявляемого при микроскопии мазка.

Эпидемиология. Сибирская язва распространена повсеместно, особенно в районах с развитым животноводством. Источник инфекции — больные животные (лошади, коровы, козы, ослы, овцы, олени, верблюды, свиньи и др.). Резервуаром возбудителя служит инфицированная почва. Животные заражаются при проглатывании спор (не исключен трансмиссивный путь передачи),

выделяя в последующем возбудителя во внешнюю среду с мочой, калом, кровянистыми выделениями. После их гибели заразными считаются все органы или ткани, кровь, шкура, шерсть, кости, рога, копыта. Человек заражается аэрогенным, фекально-оральным, контактным и редко кровяным механизмом через укусы членистоногих (слепней, мух, комаров). Сам человек является биологическим тупиком.

Патогенез. Входными воротами для возбудителя сибирской язвы чаще всего служит поврежденная кожа, реже слизистые оболочки дыхательных путей и ЖКТ. Споры *B. anthracis* поглощаются макрофагами, прорастают в них, превращаются 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 (бактериемия). Выработка экзотоксина в крови приводит к токсинемии с последующим шоком и гибелью инфицированного организма.

Клиника зависит от пути проникновения возбудителя. Кожная форма характеризуется развитием сибиреязвенного карбункула, сопровождающегося общей интоксикацией. Карбункул черного цвета, плотный, с серозно-геморрагическим отделяемым. Характерный симптом — отсутствие боли в зоне карбункула 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 возбудителя 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 клеточно-гуморальный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат отделяемое пустул, карбункулов, язв; кровь, мокрота, испражнения, а также 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 идентификацией по

морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим

свойствам и определением чувствительности к сибиреязвенному бактериофагу.

Важно дифференцировать *B. anthracis* от сапрофитных бактерий 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 материале

(шкур, органы павшего животного, экстракты из струпов больного,

органов умерших) сибиреязвенного термостабильного антигена.

Биологический метод: пробы с исследуемым материалом ставят на белых мышках или морских

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

Лечение. Наряду с антибиотикотерапией возможно применение противосибиреязвенного иммуноглобулина.

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

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

Листерии (род *Listeria*)

Листерии вызывают зоонозную природно-очаговую инфекцию — листериоз, характеризующийся полиморфизмом клинической картины с поражением лимфатической системы, часто с септициемией и поражением нервной системы.

Листерии получили название в честь шотландского хирурга Д. Листера. Род

Listeria включает в себя несколько видов. В патологии человека наибольшее значение имеет вид *L. monocytogenes*, впервые описанный в 1911 г. М. Хамфесом.

Морфология. Листерии — мелкие грамположительные палочки (0,5-2 и 0,4-0,5 мкм), обладающие плеоморфностью. В мазках из чистой культуры располагаются под углом друг к другу, формируя структуры, напоминающие иероглифы. Подвижные, спор не образуют; могут образовывать капсулу.

Культуральные свойства. Могут расти на простых питательных средах при pH 7,0-7,2. Но лучше растут на средах с добавлением крови.

На кровяном агаре образуют мелкие полупрозрачные колонии, окруженные узкой зоной гемолиза. Некоторые штаммы образуют желтый или красноватый пигмент. Будучи микроаэрофилами, листерии лучше растут в атмосфере 5-10% CO₂.

Температура культивирования 37 °C. Могут сбраживать глюкозу и некоторые другие сахара с образованием кислоты. H₂S и индол не продуцируют, желатину не разжижают. Каталазаположительны.

Антигенная структура. Обладают O- и H-антигенами. Установлено семь сероваров *L. monocytogenes*.

Факторы патогенности. Патогенез листериоза в основном связан со способностью *L. monocytogenes* вызывать незавершенный фагоцитоз. При этом микроб фагоцитируется как «профессиональными фагоцитами», так и нефагоцитарными клетками, например эндотелиальными, в которых

он реплицируется в цитозоле, освобождаясь из фагосомы. Этот процесс обеспечивается следующими факторами патогенности: *интерналином* — богатым лейцином белком, связанным с клеткой бактерии, который обеспечивает поглощение микроба фагоцитами и эндотелиальными клетками; *листериолизин* — ферментом-металлопротеазой, вызывающим разрушение мембраны фагосомы и способным вызвать гемолиз эритроцитов. Кроме того, *L. monocytogenes* обладает двумя *фосфолипазами* С, которые разрушают клеточные мембраны, позволяя микробу распространяться по тканям организма, и *гемолизин*ом, вызывающим гемолиз эритроцитов.

Распространение в природе. *L. monocytogenes* широко распространена в природе. Микроб способен к свободному существованию в почве, воде, где он может находиться в симбиотических связях с простейшими или в некультивируемом состоянии. Способность находиться в почве, воде в некультивируемом состоянии приводит к формированию эндемических очагов инфекции. Также установлено, что *L. monocytogenes* способна заражать через корневую систему растения, делая их инфицированными.

Многие животные, как дикие (кабаны, лисы, зайцы, грызуны), так и домашние (овцы, крупный рогатый скот, кошки, собаки, свиньи), а также куры, утки, куропатки заражаются листериями через инфицированную воду и корма. У большинства диких животных листериоз протекает доброкачественно. При этом инфицированные листериями животные, выделяя микроб с испражнениями и мочой, контаминируют окружающую среду.

Эпидемиология. Листерии хорошо переносят низкие температуры, замора-

живание, высушивание. В молоке и мясе при температуре 4 °C не только не гиб-

нут, но и размножаются. Они чувствительны к дезинфицирующим веществам и кипячению.

Человек заражается в основном алиментарным путем через инфицирован-

ные овощи, сырое молоко, сыры и другие молочные продукты, недостаточно термически обработанное мясо, а также через зараженную воду. Возможны контактный путь заражения при уходе за больными животными и

воздушно-пылевой при вдыхании инфицированной пыли. Заражение человека от человека не установлено. Но возможно заражение плода от больной матери трансплацентарно и во время родов. Восприимчивость людей не очень высокая, заболевание возникает в основном при наличии иммунодефицитов.

Патогенез и клиника. Листериоз характеризуется поражением

мононуклеарных фагоцитов и различными вариантами течения с возможностью развития септицемии и энцефаломенингитов у иммунодефицитных лиц,

беременных женщин и новорожденных. У лиц с нормальным иммунным статусом

заболевание может протекать в виде легкого недомогания, респираторного

заболевания или ангины. *Инкубационный период* — от 3 до 45 дней, обычно 18-20 дней.

Из входных ворот листерии распространяются лимфогенным и гематогенным путями.

Диссеминация во внутренние органы (ЦНС, миндалины, печень, селезенка, легкие, лимфоузлы) приводит к размножению в них листерий с образованием некротических узелков — листериом, представляющих собой скопление пораженных клеток соответствующего органа, мононуклеарных фагоцитов и возбудителя. Образование

листериом в нервной системе обуславливает картину менингита, энцефалита и менингоэнцефалита.

У беременных женщин гранулемы образуются в плаценте, из которой возбудитель

попадает в плод, вызывая внутриутробную инфекцию и перинатальный врожденный листериоз. Врожденный листериоз характеризуется образованием листериом в печени, селезенке, ЦНС и заканчивается гибелью плода, спонтан-

ным абортom, преждевременными родами, аномалиями развития плода. При заражении плода во время родов процесс затрагивает ЦНС и характеризуется развитием менингита у новорожденного в течение первых 3 нед. жизни, который в 54-90% случаев заканчивается летально.

Иммунитет. У переболевших в сыворотке крови обнаруживаются антитела,

которые не обладают протективной активностью. Наибольшее значение имеет клеточный иммунный ответ, который сопровождается аллергизацией организма.

Микробиологическая диагностика. Используются бактериологический,

серологический методы, аллергическая проба и ПЦР.

Материалом для исследования при бактериологическом методе служат ликвор, кровь, пунктат лимфоузлов,

слизь из носоглотки, отделяемое влагалища, околоплодные воды, плацента,

трупный материал, из которых выделяют чистую культуру возбудителя.

В этих материалах листерии можно обнаружить также с помощью ПЦР.

Для серологической диагностики используют РСК, РНГА, ИФА, исследуя нарастание титра антител в парных сыворотках. Определяют также содержание IgM.

Лечение. Этиотропная антибиотикотерапия (тетрациклин, левомицетин и др.).

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика сводится к санитарно-ветеринарным мероприятиям в эндемическом очаге.

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 открыл возбудителя чумы. Подразделение внутри рода на виды производится на основе биохимических свойств и подвижности

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.

Морфология. *Y. pestis* представляет собой неподвижную грамотрицатель-

ную палочку овоидной формы размером 1,5 и 0,7 мкм с биполярным окрашиванием

анилиновыми красителями. Образует нежную капсулу.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. Растет на простых

питательных средах. Оптимальная температура роста 28 °C, но может расти в широком диапазоне температур от 2 до 40 °C. Для ускорения роста в питательные среды добавляют стимуляторы, сульфит натрия и гемолизированную кровь. При росте на плотных питательных средах через 8-12 ч появляются колонии 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 образуют колонии в S-форме. На жидких средах бактерии растут в виде пленки, от которой спускаются нити, напоминающие пещерные сталактиты; на дне образуется хлопьевидный осадок.

Биохимические свойства. Биохимическая активность достаточно высокая. Синтезирует плазмокоагулазу, фибринолизин, гемолизин, лецитиназу, РНКазу. Основные биохимические свойства, необходимые для идентификации: не разжижает желатину, не расщепляет мочевины, не ферментирует рамнозу и сахарозу, ферментирует декстрин. По отношению к утилизации глицерина подразделяется на хемовары.

Антигенная структура. Обладает комплексом антигенов, многие из которых относятся к факторам патогенности. Имеет термостабильные O-антигены и термолабильные капсульные антигены. Протективной активностью обладает F1-антиген. Имеет антигены, общие с антигенами эритроцитов O-й группы крови человека.

Резистентность. Микроб обладает психрофильностью; при понижении температуры увеличиваются сроки выживания бактерий. При температуре -22 °C бактерии сохраняют жизнеспособность 4 мес., в замороженных трупах и блохах — до 1 года. При нагревании до 50 °C гибнет в течение 10 мин, до 100 °C — 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 патогенности, генетическая детерминация которых осуществляется как хромосомой, так и тремя плазмидами: pPst (6 мДа), pCad, (45 мДа), pFra (60 мДа).

Синтез ферментов патогенности — *фибринолизина* и *плазмокоагулазы*,

а также *пестицина* — детерминирует *pPst-плазмида*; синтез *F1-антигена*

гликопротеидной природы, который продуцируется при температуре 37 °C и препятствует поглощению микроба фагоцитами, детерминируется *pFra-плазмидой*;

этой же плазмидой детерминируется синтез F2-фракции, «мышинного

токсина», который не играет роли в развитии патологического процесса у людей, но необходим в процессе колонизации кишечника блохи. Плазмида *pYV*

(по-старому *pCad-плазмида*) детерминирует синтез ТТСС, эффекторные

Yops-белки (от англ. *Yersinia outer membrane proteins*), которые обладают антифагоцитарной активностью.

К факторам патогенности, обеспечивающим антифагоцитарную активность микроба, относят также внеклеточную *аденилатциклазу* и *супероксиддисмутазу*, а также пигмент, связывающий гемин и способность к синтезу эндогенных пуринов.

Эпидемиология. Резервуаром возбудителя природной чумы являются дикие, 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 межэпидемический период.

Вторичные очаги, связанные с деятельностью человека, обнаруживаются

в географических зонах между 35° северной широты и 35° 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 служат

блохи. В инфицированной блохе возбудитель размножается в преджелудке, а при кровососании человека попадает в ток его крови.

Человек заражается 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 аэрогенное заражение.

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 бубона, т.е. увеличенного лимфатического узла, иногда достигающего размеров куриного 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 вторично-легочной формы заболевания, которая характеризуется развитием пневмонии с обильным серозно-геморрагическим экссудатом, содержащим большое число микробов. При воздушно-капельном заражении возникает первично-легочная форма, а при контактном и алиментарном путях заражения — соответственно 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 °C и выше, возникает озноб, наблюдаются случаи интоксикации, которая проявляется резкой головной болью, разбитостью, мышечными болями, помрачением 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 диссеминированных формах чумы достигла 100%, при локальных формах — 70%; при антибиотикотерапии — 10%.

Иммунитет различной длительности и напряженности. Отмечены случаи повторных заболеваний. Протективная активность обеспечивается главным образом клеточным иммунным ответом, реализующимся через иммунные макрофаги.

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-диагностики 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 антибиотикотерапию. 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 безыгольного инъектора; разработана таблетированная живая вакцина из штамма EV для

перорального применения (А.А. Воробьев, Е.М. Земсков), а также аэрозольная вакцина (В.А. Лебединский и соавт.).

Неспецифическая профилактика включает: предупреждение заболевания людей и возникновения эпизоотий в природных очагах, предупреждение завоза чумы на территорию страны, которое осуществляется согласно специальным «Международным санитарным правилам»; предупреждение заражения лиц, работающих с зараженным *Y. pestis* материалом, осуществляемое согласно регламенту работы противочумных учреждений. Вся работа с зараженным *Y. pestis* материалом и в госпиталях для больных чумой должна проводиться в специальных защитных противочумных костюмах с соблюдением строгого порядка их надевания и снятия. В случае появления больного чумой проводятся карантинные мероприятия.

Возбудитель псевдотуберкулеза (Y. pseudotuberculosis)

Псевдотуберкулез — инфекционное заболевание, характеризующееся полиморфностью клинической картины, затяжным течением, аллергизацией организма.

Возбудитель псевдотуберкулеза *Y. pseudotuberculosis* впервые был описан в 1883 г. Л. Маляссе и В. Виньялем.

Морфология. Палочка с биполярным окрашиванием размером 0,8-2 и 0,4-0,6 мкм, подвижная, т.е. имеет жгутики, при температурах ниже 37 °C. Образует капсулу.

Культуральные свойства. Хорошо растет на простых питательных средах. Оптимум размножения 22-28 °C. При температурах ниже 37 °C на плотных средах образует колонии в S-форме. При 37 °C — колонии в R-форме. На жид-

ких средах формирует пленку.

Биохимические свойства. Биохимически активен. Основные биохимиче-

ские признаки, необходимые для идентификации: продукция уреазы, ферментация рамнозы, отсутствие ферментации сахарозы и продукции индола, отрицательная реакция Фогеса-Проскауэра.

Возбудитель устойчив во внешней среде: в воде при комнатной температуре выживает до 1,5 мес., при 4 °C — до полугода; в овощах (капуста, морковь, лук) и фруктах выживает несколько месяцев. Малоустойчив к нагреванию при 60 °C, кипячению, УФ-свету, дезинфектантам.

Антигенная структура. Обладает O- и H-антигенами. По O-антигену подразделяется на 8 сероваров.

Эпидемиология. Резервуаром возбудителя в природе являются многие

виды млекопитающих (рогатый скот, кошки) и птиц, грызуны (мыши, крысы),

выделяющие микроб с испражнениями, а также вода, почва, в которых накапли-

вается микроб. Человек заражается водным и алиментарным путями. Основные

факторы передачи — вода и овощи. Овощи заражаются *Y. pseudotuberculosis* в результате их загрязнения в хранилищах испражнениями

инфицированных возбудителем мышей, а также непосредственно почвой и

водой. Заражение человека от больного или носителя не происходит. Естественная восприимчивость людей к возбудителю высокая. Болезнь распространена повсеместно, возникает в виде спорадических и эпидемических вспышек, имеет сезонность (февраль-март). В районе Дальнего Востока РФ заболевание протекает в виде эпидемических вспышек в генерализованной форме под названием дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка. Патогенез и клиника. *Инкубационный период* — 3-10 дней. Заболевание протекает в виде локальной и генерализованной форм. Начало острое или подострое, сопровождается лихорадкой. Инвазивно проникает в слизистую кишечника транскитозом через М-клетки, выделяя при этом цитотоксин, *Y. pseudotuberculosis* вследствие незавершенности фагоцитоза попадает в мезентериальные лимфатические узлы, вызывая мезентериальный лимфаденит. В результате развития мезентериального лимфаденита отмечаются боли в эпигастральной области, симптомы раздражения брюшины, которые имитируют симптомы острого аппендицита. В случае прорыва лимфатического барьера наступает бактериемия, в результате которой микроб разносится по организму, вызывая образование гранулем и микроабсцессов в макрофагальных элементах печени, селезенки, легких, суставов. При этом происходит аллергизация организма. На 1-6-й день появляется розеолезная сыпь. Возможен летальный исход. Иммунитет. Непрочный, нестерильный. Антитела не обладают протективной активностью. В организме происходит развитие ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. При *бактериологическом методе* исследуют испражнения, кровь, желчь, суставную и бронхиальную жидкость. Материал помещают в фосфатный буфер и подвергают холодному обогащению при температуре 4 °C в течение 21 дня, периодически делая высев на плотные среды (Эндо, Серова).

Серологическое исследование проводят на 2-й неделе постановкой РНГА и ИФА. Диагностический титр 1:100.

Лечение — этиотропная антибиотикотерапия.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика включает постоянный санитарный контроль за водоснабжением, технологическим режимом обработки и хранения пищевых продуктов, борьбу с грызунами.

Возбудитель кишечного иерсиниоза (Y. enterocolitica)

Кишечный иерсиниоз — инфекционное заболевание с поражением тонкого и толстого кишечника и развитием мезентериального лимфаденита.

Этиология. Возбудитель кишечного иерсиниоза *Y. enterocolitica* впервые был описан Дж. Шлейфстейном и М. Калеманом в 1939 г. Заболевание стало широко распространяться с конца 1960-х годов.

Морфология. Грамотрицательные палочки размером 1,8-2,7 и 0,7-0,9 мкм, подвижные, капсулу не образуют.

Биохимические свойства. Хорошо растут на обычных питательных средах.

Оптimum роста 22-28 °C. Обладают выраженной биохимической активностью.

Внутри вида подразделяется на пять хемоваров по спектру биохимической ак-

тивности — индолообразованию, утилизации эскулина, реакции Фогеса-Проскауэра. Заболевание чаще вызывают биовары 2, 3 и 4. Основные биохимические признаки, необходимые для идентификации: расщепление мочевины, ферментация сахарозы, отсутствие ферментации рамнозы, продукция орнитиндекарбоксилазы.

Антигенная структура. Обладает О- и Н-антигенами. По строению О-антигена подразделяется более чем на 30 сероваров. Наиболее часто заболевание у человека вызывают серовары О3, О5, О8, О9.

Патогенность. Помимо общих для энтеропатогенных иерсиний факторов патогенности, *Y. enterocolitica* обладает термостабильным энтеротоксином, гомологичным термостабильному энтеротоксину ЭТКП.

Эпидемиология. Кишечный иерсиниоз выявляется во всех странах, возникает в виде групповых, семейных, внутрибольничных вспышек. Резервуаром возбудителя в природе являются почва, вода, инфицированные через них растения. Инфицированные вода и растения способствуют распространению инфекции среди сельскохозяйственных животных.

Резервуаром и источником инфекции могут быть крупный рогатый скот, свиньи, собаки, кошки, птицы. Основные пути передачи — водный и алиментарный, через воду, молоко, овощи.

Патогенез и клиническая картина. Начальные этапы патогенеза аналогичны таковым при псевдотуберкулезе. Инвазивная трансцитозом через М-клетки слизистую подвздошной кишки, *Y. enterocolitica* внедряется в ее лимфоидные образования, из которых микроб попадает в

мезентериальные лимфоузлы, вызывая в них развитие аденита. Действие цитотоксина и энтеротоксина вызывает воспалительный процесс в стенке кишечника и развитие диареи.

При прорыве лимфатического барьера кишечника развивается бактериемия, вследствие которой формируется генерализованная форма инфекции, которая протекает с поражением селезенки, развитием полиаденита, полиартрита, менингита, с аллергизацией организма. У иммунодефицитных лиц может начаться сепсис.

Инкубационный период составляет в среднем 3-7 суток. Начало острое: с лихорадкой, интоксикацией, болями в животе, расстройствами стула, появлением сыпи на коже. Различают гастроинтестинальную, абдоминальную, генерализованную и вторично-очаговую формы болезни. Болезнь может протекать хронически до 1,5-2 лет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для *бактериологического метода* исследования служат испражнения, ликвор, кровь, моча, иногда червеобразный отросток. Как и при диагностике псевдотуберкулеза, материал для исследования помещают в фосфатный буфер и подвергают холодному обогащению. *Серологическая диагностика* проводится постановкой РНГА, диагностический титр 1:100 и выше. Важное диагностическое значение имеет наблюдение за нарастанием титра антител в динамике. Лечение — этиотропная антибиотикотерапия.

Возбудитель туляремии (*Francisella tularensis*)

Туляремия — зоонозная, природно-очаговая инфекция человека и животных (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, биохимической активности, антигенной структуре и географическому распространению. В патологии человека основная роль принадлежит подвидам *tularensis* и *holarctica*.

Морфология. Мелкие грамотрицательные палочки размером 0,2-0,5 и 0,5-0,7 и 2-5 мкм, обладающие биполярностью. Неподвижны, спор не образуют, продуцируют капсулу и пили IV типа. Культуральные свойства. Франциселлы — эробы. Культивируются в желточном мешке куриного эмбриона и на сложных питательных средах, содержащих цистеин, желток или гемин при температуре 35-37 °C в атмосфере 5% CO₂ 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 подвид *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 внутриклеточный паразит, способный избегать переваривания в фагоците и размножаться в нем, что составляет основу патогенеза заболевания. Антифагоцитарная активность связана с наличием ЛПС и поверхностной капсулы, которые предотвращают лизис микроба, способствуя его миграции из фаголизосомы и размножению в цитоплазме макрофага. У подвида *tularensis* в геноме имеется островок патогенности, продукт которого также предотвращает лизис микроба в фаголизосоме. По сравнению с другими грамотрицательными бактериями ЛПС франциселл имеет необычную структуру и обладает пониженной токсичностью, особенно у подвида *holarctica*.

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

Эпидемиология. Туляремия распространена на многих континентах. Носителями являются грызуны, водяные крысы, зайцы. Передача возбудителя среди животных осуществляется клещами, комарами, редко блохами. Человеку возбудитель 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 испражнениями грызунов. *От человека к человеку возбудитель туляремии не передается.* Высокая вирулентность подвида *tularensis*, низкая инфицирующая доза (10-50 бактериальных клеток), способность передаваться респираторным механизмом делает возбудитель туляремии агентом бактериологического оружия и биотерроризма.

Патогенез и клиника. *Инкубационный период* составляет 3-7 дней. На месте внедрения возбудителя возникает первичный очаг, характеризующийся воспалением, из которого возбудитель распространяется по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы, где вызывает развитие воспаления и образование бубона. Заболевание начинается остро. Внезапно повышается до 38-40 °C 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 отсутствие антибиотикотерапии летальность достигает 60%.

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

Микробиологическая диагностика. Прямое бактериологическое исследование материала, взятого от больного, безуспешно. Для выделения и идентификации возбудителя материалом от больного (кровь, пунктат из бубона, отделяемое конъюнктивы, соскоб из язвы и др.) заражают морских свинок или мышей. Чистую культуру выделяют из органов погибших или забитых животных. 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. Гайским из штамма № 15 *F. tularensis* подвид *holarctica*. Для лечения необходима этиотропная антибиотикотерапия (аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны).

