



АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 4

**Патогенные бактерии родов *Corynebacterium*,
Bordetella, *Haemophilus*, *Gardnerella*, *Legionella*,
Mycobacterium, *Actinomyces* и *Nocardia***

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*

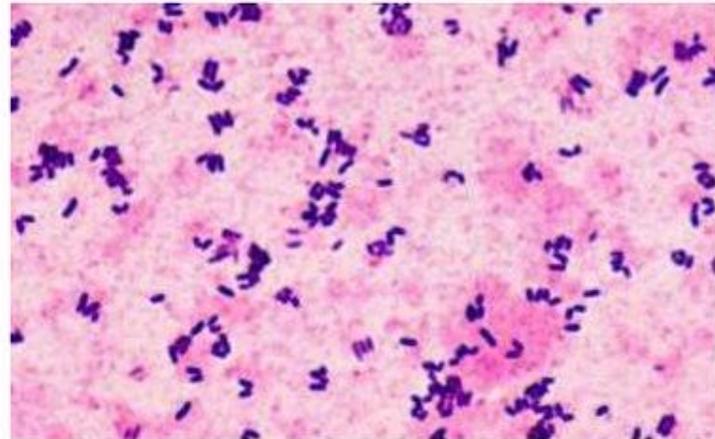
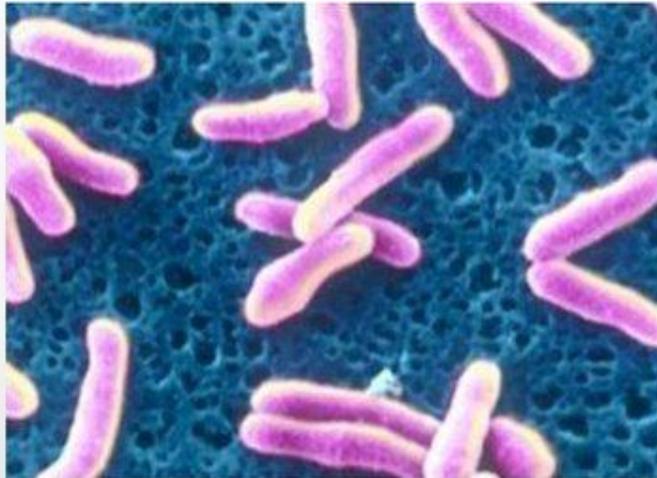
Предмет: *Медицинская микробиология - 2*

План лекции

- 1. Бактерии рода *Corynebacterium*. Морфобиологические особенности возбудителя дифтерии. Факторы патогенности. Механизм действия токсина *C.diphtheriae*. Патогенез дифтерии. Микробиологическая диагностика дифтерии. Принципы специфической профилактики и лечения.
- 2. Бордетеллы, классификация, морфобиологические особенности. Возбудители коклюша, их факторы патогенности. Патогенез заболевания, микробиологическая диагностика, принципы специфической профилактики и лечения.
- 3. Гемофильные бактерии. *H. influenzae*, морфобиологические особенности, факторы патогенности. Роль в патологии человека. *H.ducreyi*, морфобиологические особенности и микробиологическая диагностика.
- 4. Легионеллы, их морфобиологические особенности, факторы патогенности. Патогенез, клинические формы, микробиологическая диагностика легионеллеза.
- 5. *Gardnerella vaginalis*, морфобиологические особенности, факторы патогенности, микробиологическая диагностика.
- 6. Общая характеристика, классификация бактерий из рода *Mycobacterium*.
 - - Возбудители туберкулеза, морфобиологические особенности, факторы патогенности. Устойчивость к лекарствам. Multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (EDR), pandrug-resistant (PDR). Патогенез заболевания. Микробиологическая диагностика заболевания. Специфическая профилактика и лечение туберкулеза. Вакцина БЦЖ.
 - - Возбудитель лепры. Морфобиологические особенности. Клинические формы лепры. Микробиологическая диагностика.
- 7. Актиномицеты, классификация, морфобиологические особенности, факторы патогенности. Патогенез, клинические формы и микробиологическая диагностика актиномикоза.
- 8. Нокардии, их роль в патологии человека.

Род *Corynebacterium*

- К роду *Corynebacterium* (греч. *coryne* – булава) относятся палочковидные формы, склонные к морфологической изменчивости с образованием булавовидных, слабоветвящихся клеток, часто располагающихся под углом в виде букв V, Y
- Большинство неподвижны. Грамположительные, некислотоустойчивые
- энергию получают за счет процессов дыхания или брожения, преимущественно облигатные аэробы, но есть и факультативные анаэробы. Обитатели почвы, воды, воздуха, ряд видов является возбудителями болезней растений, человека и животных.



Виды рода <i>Corynebacterium</i>	Болезнь
<u><i>C. diphtheriae</i></u>	<u>Дифтерия</u> – только токсигенные штаммы!
<i>C. ulcerans</i>	Ангина у иммунодефицитных лиц
<i>C. Jeikeium</i> (группа JK)	Септицемия, инфекции мягких тканей
<i>C. urealyticum</i> (группа D2)	Инфекции мочевого тракта (пиелонефрит, цистит и др. оппортунистические инфекции)
<i>C. minutissimum</i>	Эритразма, оппортунистические инфекции
<i>C. xerosis</i>	Оппортунистические инфекции - <u>сапрофит</u>
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	Эндокардит, оппортунистические инфекции
<i>C. striatum</i>	Оппортунистические инфекции

Дифтерия

- острое антропонозное инфекционное заболевание

которое характеризуется:

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

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

Возбудитель дифтерии

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

История открытия и изучения:

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

Морфология

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



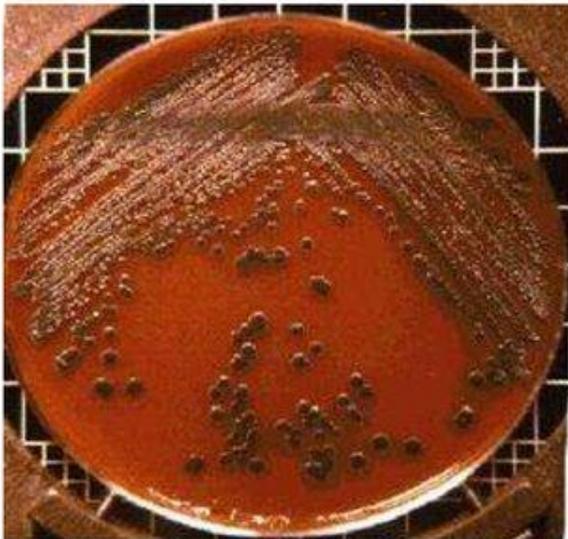
Культуральные свойства

Факультативный анаэроб.

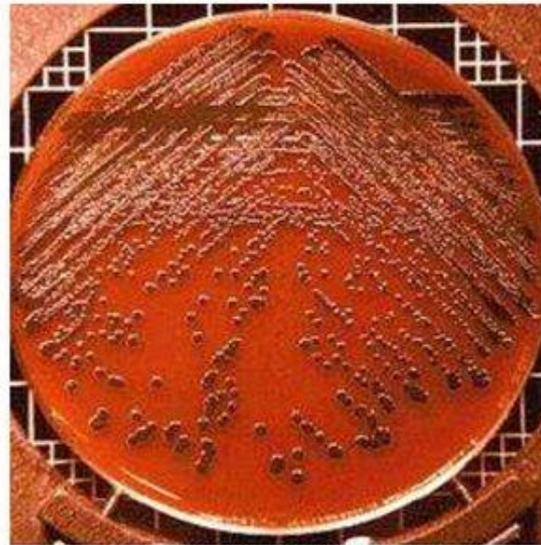
Температурный оптимум для роста 35-37°C (границы роста 15-40 °C), оптимальная рН 7,6-7,8.

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

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



Corynebacterium diphtheriae, gravis
Chocolate tellurite agar



Corynebacterium diphtheriae, mitis
Chocolate tellurite agar



Corynebacterium diphtheriae, intermedius
Chocolate tellurite agar

Биохимические свойства *C. diphtheriae*

- редукция нитратов,
- цистеиназная активность (+) (проба Пизу),
- уреазная активность (-) (проба Закса),

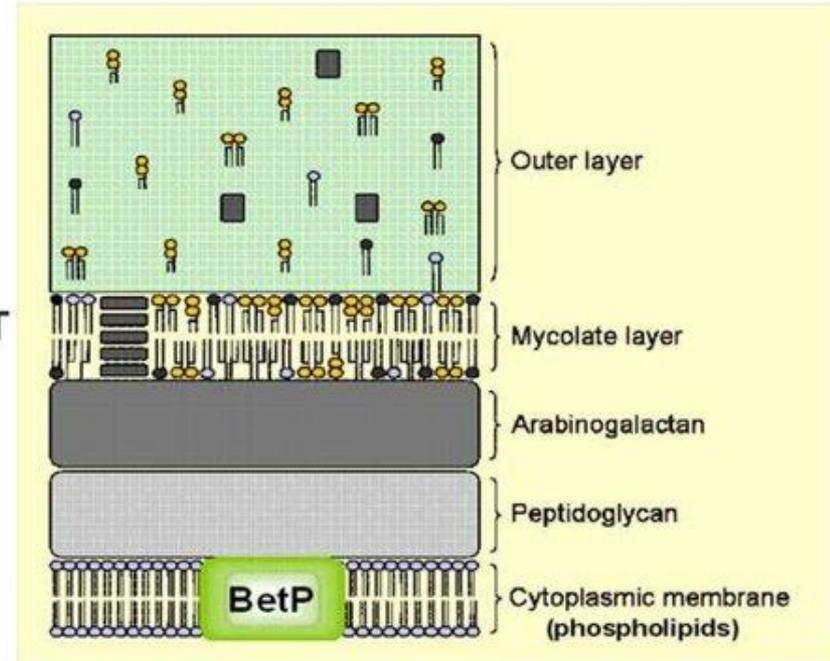
- ферментация углеводов:
- (глюкоза (+), сахароза (-), крахмал (+)).

Сравнительная характеристика биоваров *Corinebacterium diphtheriae*

Свойства	Биовар		
	<i>gravis</i>	<i>intermedius</i>	<i>mitis</i>
Ферментация	+	+	+
Глюкоза	+	-	-
Сахароза	+	-	-
Крахмал	+	+	+
Гликоген	+	-	-
Мальтоза	+	+	+
Цистиная активность	+	+	+
Восстановление нитратов	+	+	+
Уреазная активность	-	-	-
Рост на средах с теллуридом (<i>Маклеода</i>)	Крупные сухие матовые плоские серо-черные колонии приподняты в центре, радиальная исчерченность и неровные края	Мелкие сухие матовые серо-черные колонии с более прозрачной периферией, поднятым центром и неровными краями	Мелкие гладкие блестящие полупрозрачные черные колонии с ровными краями
Рост на бульоне	Пленка, помутнение (иногда отсутствует), крошковидный или крупнозернистый осадок	Помутнение с последующим просветлением и образованием мелкозернистого осадка	Равномерное помутнение и порошкообразный осадок
Гемолиз на кровяных средах	+	-	+

Антигены

- ❑ Наиболее изученным антигеном *C. diphtheriae* является дифтерийный токсин.
- ❑ Термостабильные компоненты клеточной стенки (маннан, поверхностные липиды) обладают **групповой** специфичностью
- ❑ Термолабильные антигены (содержат белковую и небелковую фракции) характеризуются внутривидовой (**типовой**) специфичностью



С помощью анти-К-сывороток дифтерийные бактерии разделяют на серологические варианты (около 58). Биовар *mitis* включает 40 сероваров, *gravis* — 14, *intermedius* — 4.

Факторы патогенности



Факторы патогенности

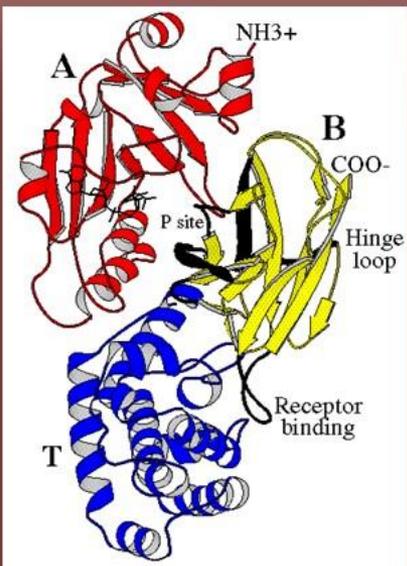
- Пили и микрокапсула обеспечивают **адгезию** к эпителиоцитам миндалин, реже гортани, трахеи, полости носа, конъюнктивы глаза, вульвы;
- **колонизация** эпителиоцитов сопровождается развитием воспалительного процесса;
- гиалуронидаза, фибринолизин, нейраминидаза, гемолизин – **факторы инвазии**;
- микрокапсула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

Дифтерийный гистотоксин

- Гистотоксин состоит из двух субъединиц: токсического полипептида (А) и транспортного полипептида (В), ответственного за доставку токсического компонента к клеткам-«мишеням».
- Образование первого контролируется бактериальными генами, второго - генами фага, лизогенизовавшего бактериальную клетку;

Только лизогенные бактерии, содержащие tox-ген, полученный в результате фаговой конверсии патогенны

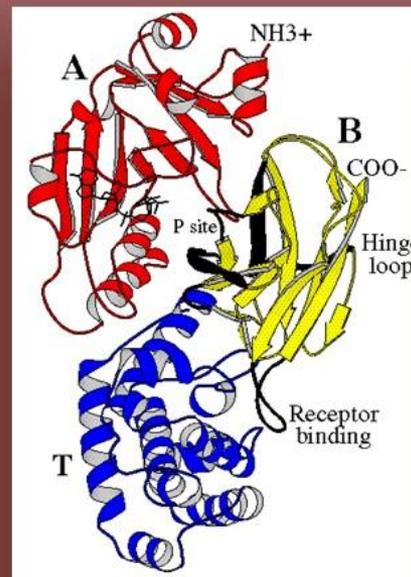
- Фиксация гистотоксина происходит на рецепторах мембран мышечных клеток сердца, паренхимы сердца, почек, надпочечников, нервных ганглиев.
- После проникновения в клетку субъединица А взаимодействует фактором элонгации EF-2 и осуществляет его АДФ-рибозилирование. При этом блокируется синтез белка на рибосомах, что, в конечном итоге, приводит к гибели клеток.



60 kD

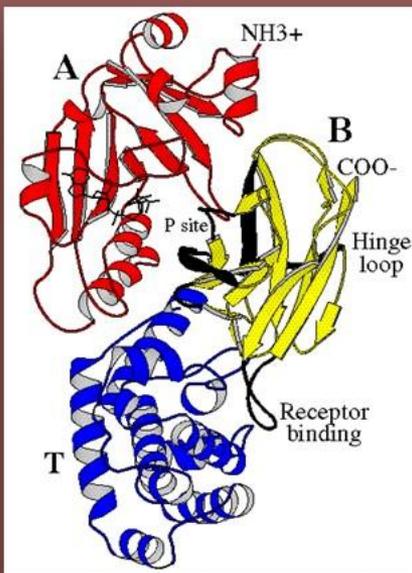
Dtx

- ⇒ Классический бинарный экзотоксин
- ⇒ Белок
- ⇒ Субъединица А
- ⇒ Субъединица В



Dtx

- ⇒ Фрагмент А катализирует NAD^+ -зависимое ADP-рибозилирование фактора элонгации 2
- ⇒ Подавление белкового синтеза в клетках эукариот
- ⇒ Смерть клеток



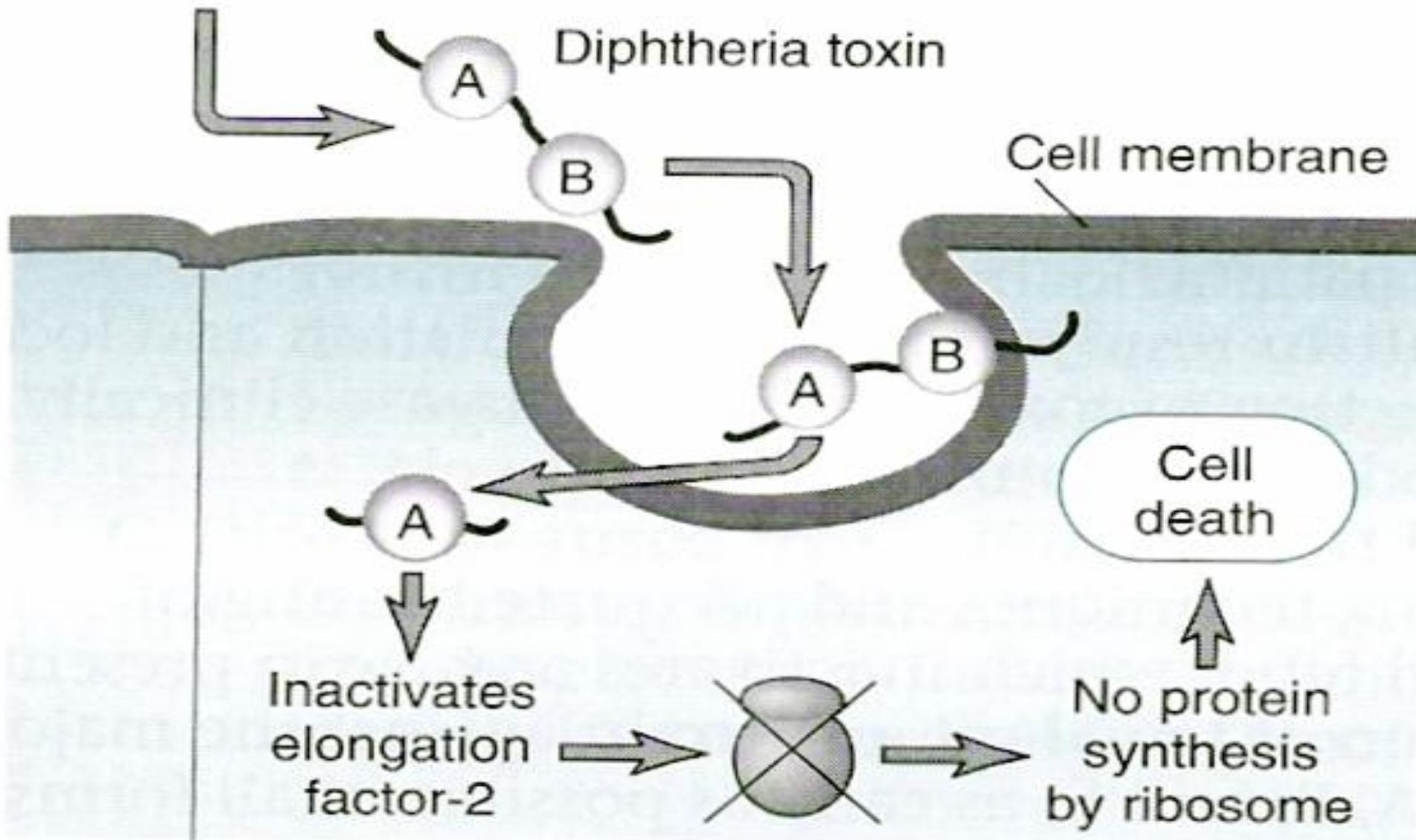
Dtx

- ⇒ Фрагмент В связывается с поверхностными рецепторами клеток-мишеней и доставляет фрагмент А в цитозоль

• Одна молекула фрагмента А вызывает гибель клетки

• Одна дифтерийная палочка способна произвести около 5000 молекул в час

Механизм действия токсина *Corynebacterium diphtheriae*



Результат действия дифтерийного токсина

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

Эпидемиология

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

Патогенез дифтерии



Клинические формы дифтерии

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

Клиническая картина дифтерии



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

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



Клиническая картина дифтерии



Важнейшим признаком токсической дифтерии зева

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

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

Иммунитет

- После заболевания длительное время сохраняется антимикробный и антитоксический иммунитет.
- Грудные дети дифтерией не болеют, так как у них имеется пассивный иммунитет от матери.
- Наиболее восприимчивы дети в возрасте от 1 года до 5—6 лет.
- Для выявления антитоксического противодифтерийного иммунитета используется внутрикожная проба Шика. У детей, восприимчивых к дифтерии, на предплечье в месте введения малых доз дифтерийного токсина через 48 ч появляются покраснение и инфильтрат, что свидетельствует об отсутствии антитоксинов в крови.

Микробиологическая диагностика

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

1. Бактериоскопический метод.

2. Бактериологический метод (основной).

Определение токсигенности *C. diphtheriae*:

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

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

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

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



Профилактика и терапия дифтерии

Профилактика плановая

Специфическая

Неспецифическая

Противодифтерийный
Анатоксин (входит в состав вакцин:
АКДС, АДС, АД, АДСм - при наличии мед. отводов)

Комплекс
противоэпидемических
мероприятий

Ревакцинация каждые 10 лет

Терапия

Специфическая

Неспецифическая

Противодифтерийная
антитоксическая
сыворотка

Цефалоспорины,
аминогликозиды
(стрептомицин)





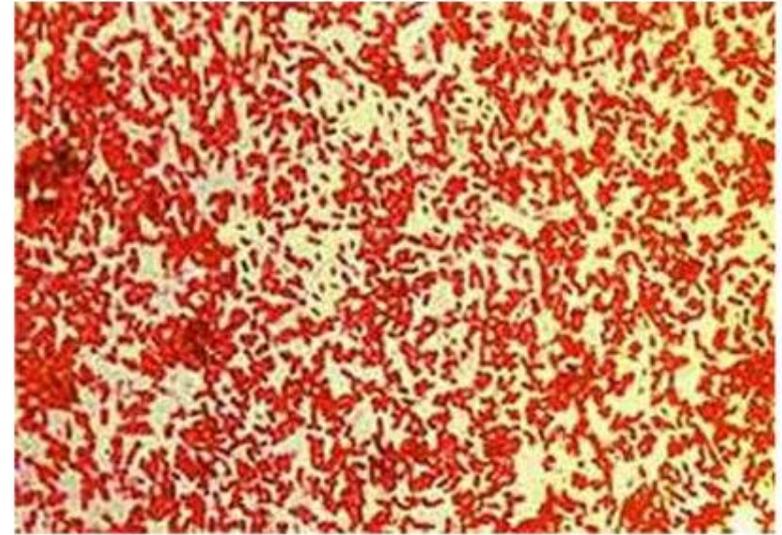
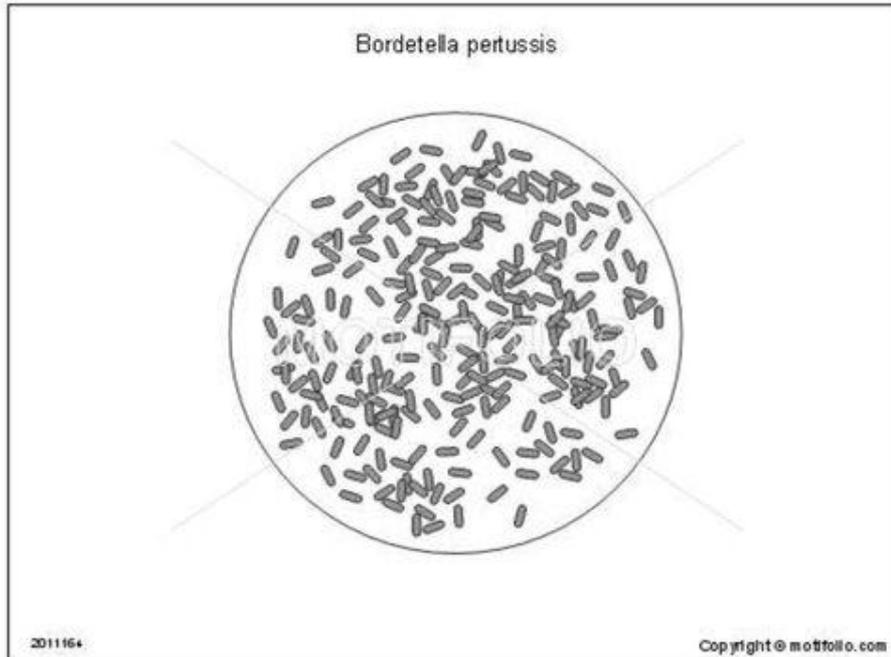
Коклюш

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



Таксономия

Возбудители коклюша и паракоклюша относятся к **отделу Gracilicutes**, **семейству Alcaligenaceae**, **роду Bordetella**, **вид Bordetella pertussis** (палочка Борде-Жангу, возбудитель коклюша) и **вид Bordetella parapertussis** (возбудитель паракоклюша).



Возбудитель – *Bordetella pertussis* - впервые был обнаружен в 1900 г. в мазках из мокроты ребенка и затем выделен в чистой культуре в 1906 г. Ж. Борде и О. Жангу. Впоследствии возбудитель получил название палочка Борде-Жангу.

Отдел: Gracilicutes

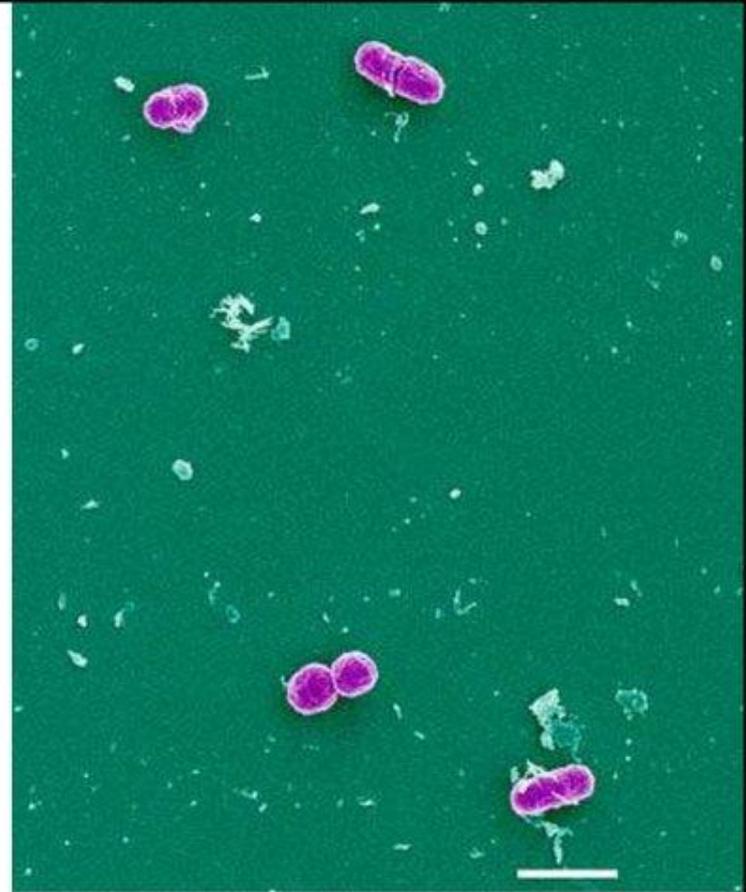
Род: Bordetella

Патогенные виды:

B. pertussis – вызывает коклюш

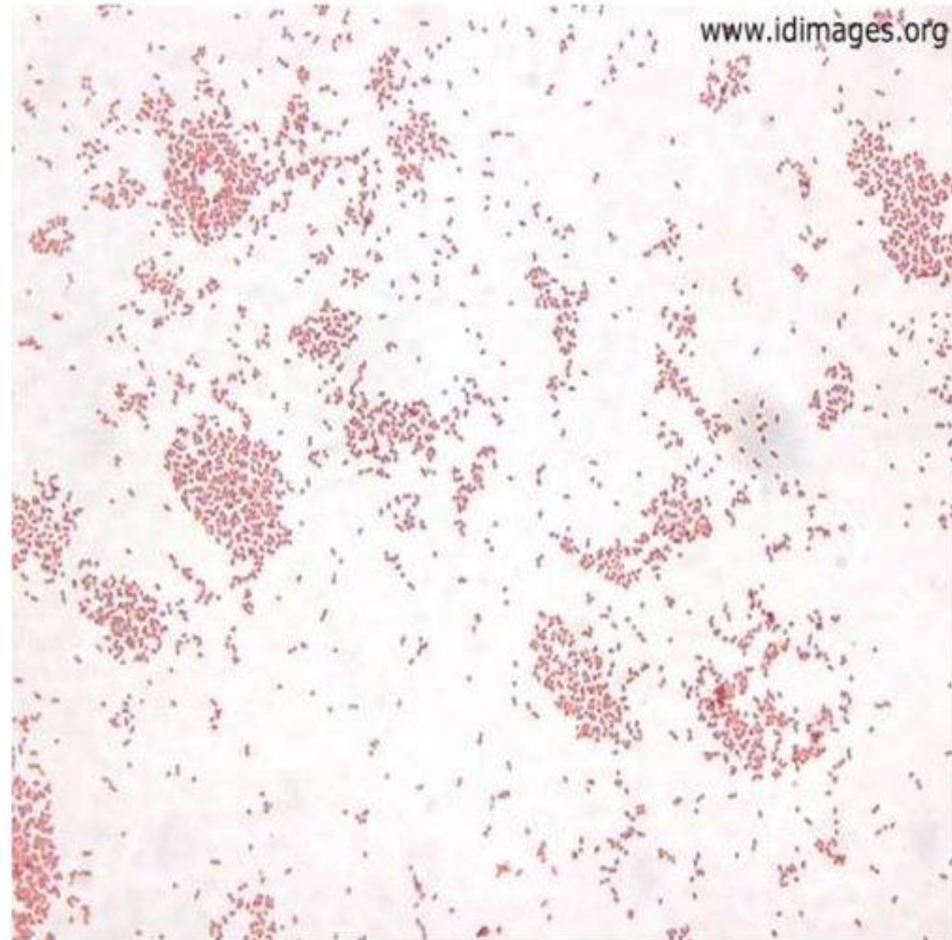
B. parapertussis – вызывает паракоклюш;
сходен с коклюшем, но протекает легче;
паракоклюш составляет 15% от числа
заболеваний с диагнозом коклюш;
перекрестный иммунитет при этих
болезнях не возникает.

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



Морфология

Коклюшные палочки являются **грамтрицательными**. Окрашиваются по Граму в розовый или красный цвет. Бордетелла неподвижна, по размеру напоминает короткую палочку коковидной формы, концы закруглены, длина составляет 0,5 — 2 мкм, не образуют спор, в мазках располагаются отдельно, реже — попарно, образуют капсулу, обеспечивающую защиту микроба от фагоцитоза. Паракокклюшная палочка более крупная.

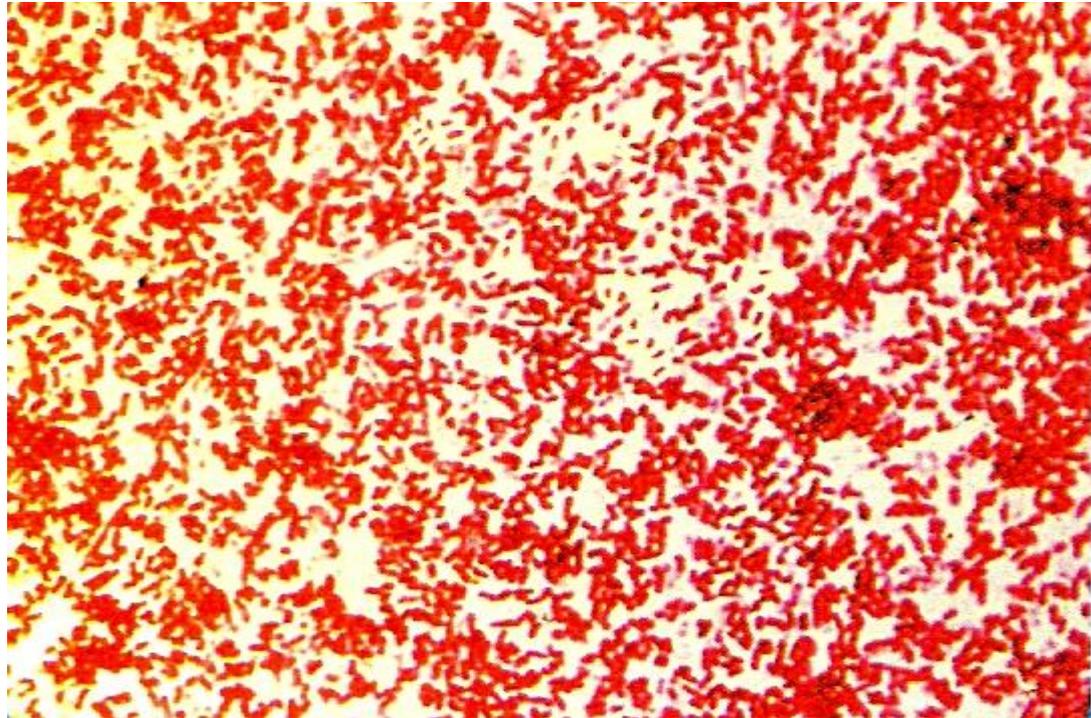


Морфология возбудителей коклюша и паракоклюша

Грамотрицательные
мелкие коккобактерии
размером 0,5-1х0,2-0,3
мкм, окрашиваются
биполярно.

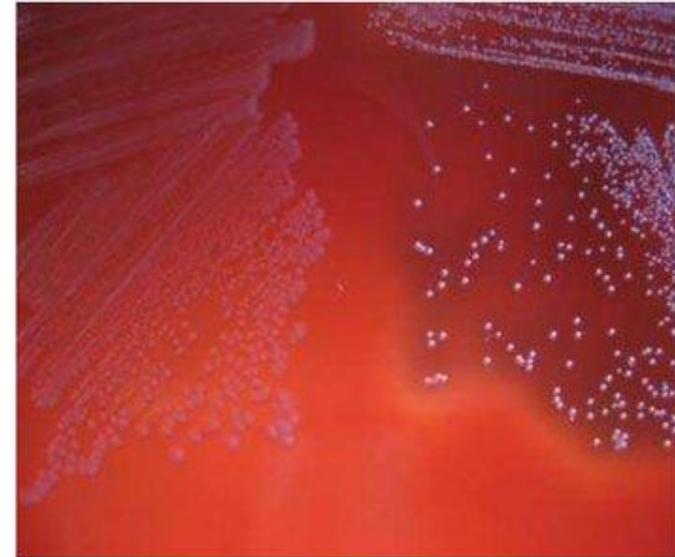
Неподвижны, спор не
имеют.

Bordetella pertussis
образует микрокапсулу



Культуральные свойства

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



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



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

Биохимические свойства *Bordetella*

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

Дифференциальные признаки представителей рода *Bordetella*

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

Антигенная структура бордетелл

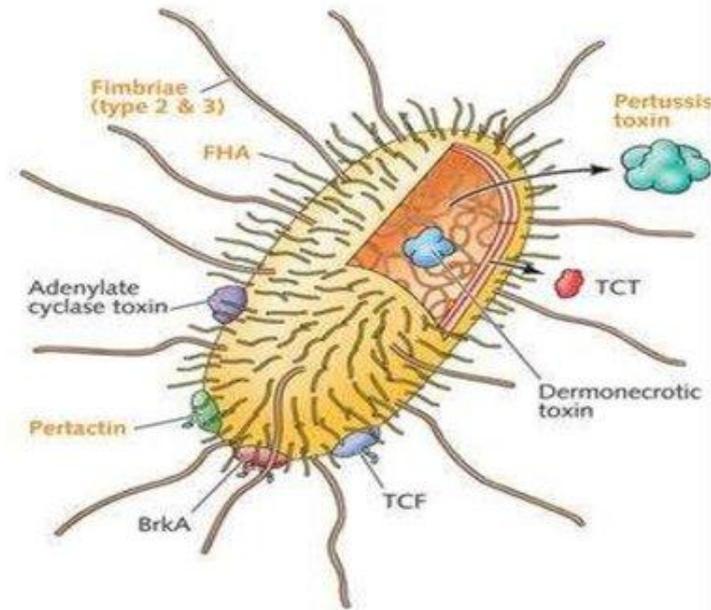
Выделяют **14 агглютиногенов**, являющихся поверхностными термолабильными капсульными К-антигенами (К-АГ), которые принято называть факторами.

Фактор 7 является общим для всех бордетелл - **родоспецифический АГ**.

Фактор 1 - **видоспецифический АГ** *B. pertussis*,

фактор 14 - **видоспецифический АГ** для *B. parapertussis*,

фактор 12 является основным у *B. bronchiseptica*. Их выявляют в реакции агглютинации с моноклональными сыворотками.



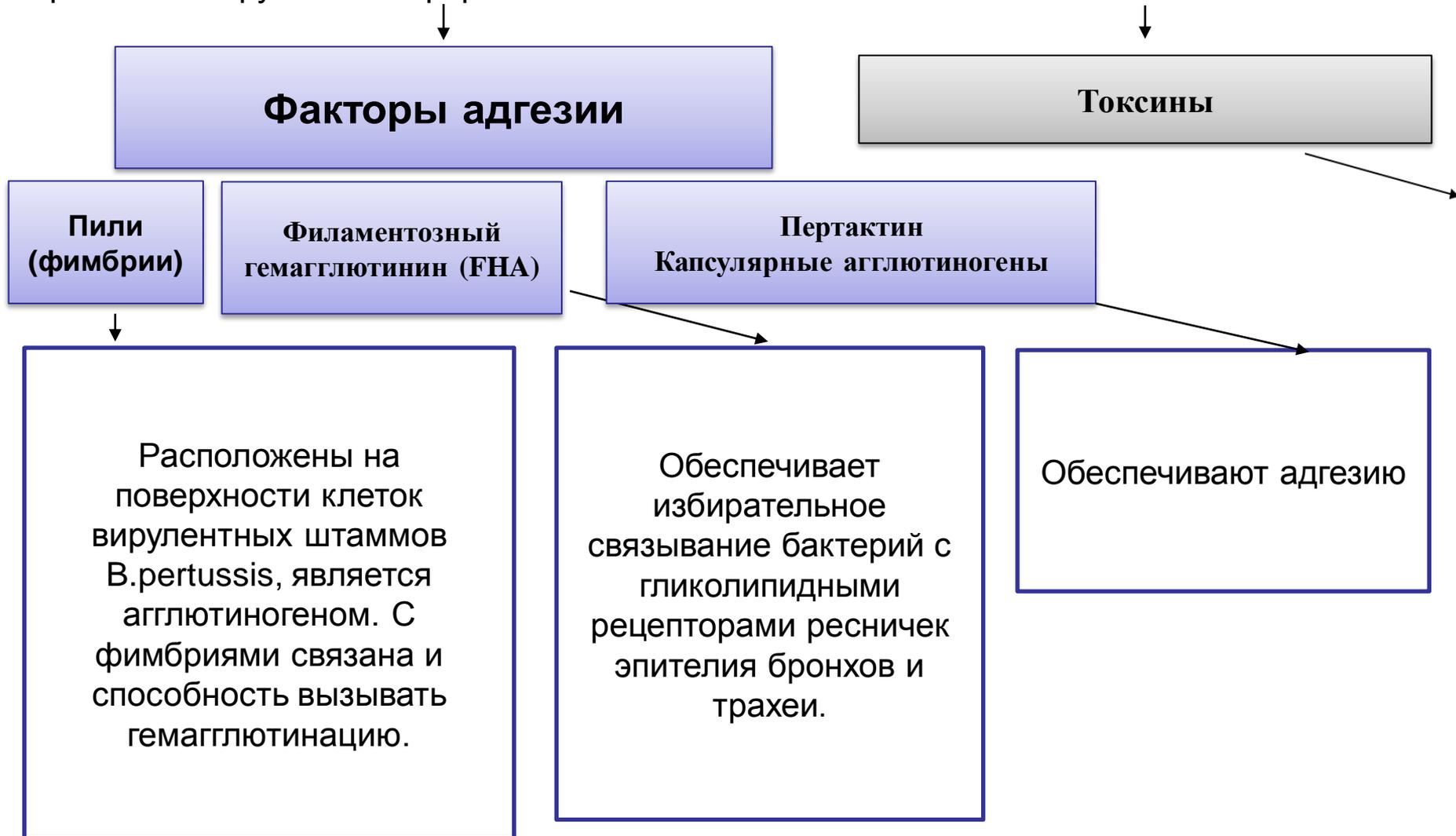
Бактерии рода *Bordetella* также имеют соматический термостабильный **родоспецифический O-антиген**, обнаруживаемый у вирулентных S-форм бордетелл всех видов.

Таблица 1. Факторы вирулентности *B. pertussis*

Фактор вирулентности	Механизм действия
Филаментозный гемагглютинин (FHA)	Способствует прикреплению к респираторному эпителию
Пертактин (PRN)	Способствует соединению с реснитчатыми респираторными клетками
Аглютиногены фимбрий (Fim)	Факторы адгезии
Фактор А резистентности бордетеллы к уничтожению (BrkA)	Резистентность к системе комплемента
Трахеальный колонизационный фактор (TCF)	Адгезин в трахее
Vag8	Белок наружной мембраны
Коклюшный токсин (PT)	Стимулирует лимфоцитоз
Аденилатциклазный токсин (ACT)	Действует как противовоспалительный и антифагоцитарный фактор во время инфекции
Трахеальный цитотоксин	Повреждение тканей дыхательных путей
Дермонекротический токсин	
Липополисахарид (LPS)	Эндотоксин

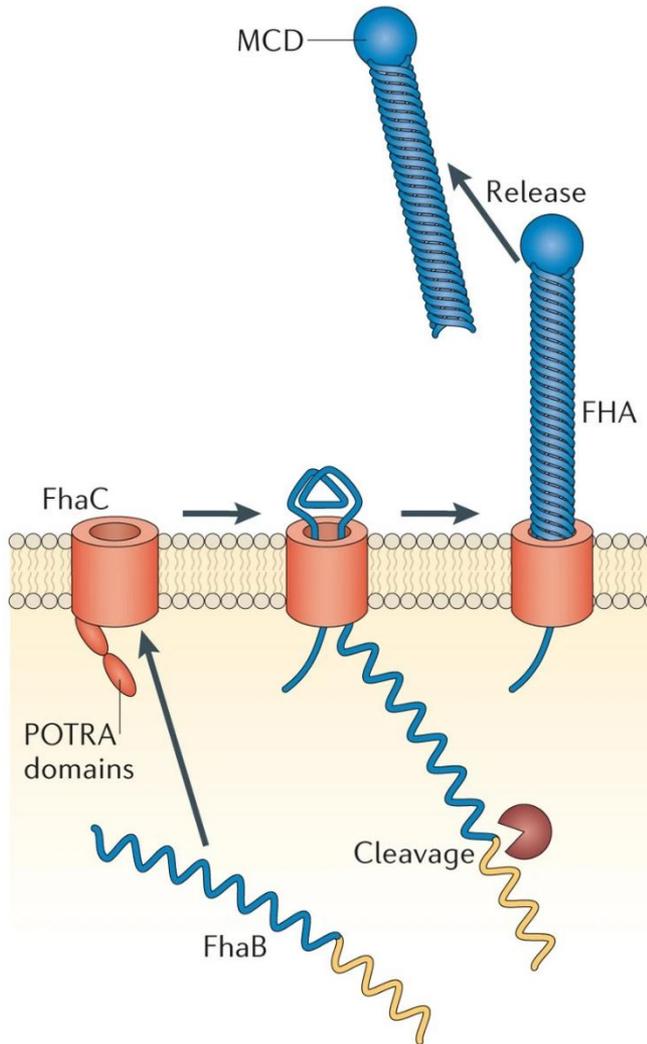
***Bordetella pertussis* - Факторы патогенности - 1**

Вирулентность *B.pertussis* обеспечивают 2 группы генов вирулентности (ing., *bordetella virulence genes*) - *bvgA* и *bvgS*. Понижение температуры до 35°C инактивирует эти гены. Таким образом, неблагоприятные условия останавливают развитие вирулентных форм.

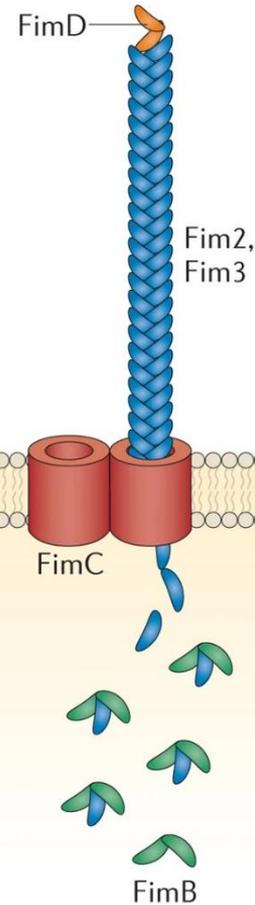


Факторы патогенности – поверхностные структуры

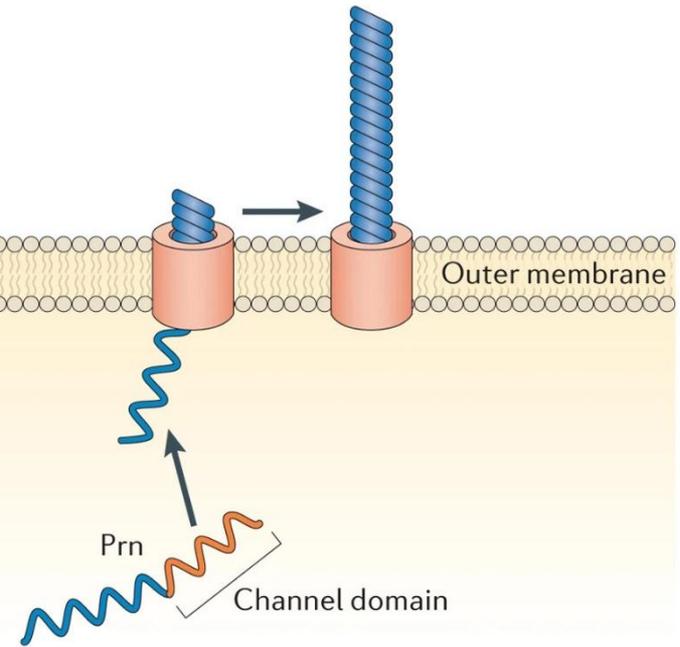
a Filamentous haemagglutinin



b Fimbriae



c Pertactin



Bordetella pertussis - Факторы патогенности - 2

ТОКСИНЫ

pertussis-токсин (PT)

Коклюшный токсин (пертуссин, лимфоцитозстимулирующий фактор, гистаминсенсibilizирующий фактор) Он секретируется из клетки и превращается в анатоксин под действием формалина.

Специфический трахеальный цитотоксин (ТСТ)

Это фрагмент пептидогликана клеточной стенки *Bordetella*, который ингибирует синтез ДНК в эпителиоцитах дыхательных путей, разрушает их и вызывает десквамацию.

Аденилатциклаза (АСТ)

Коклюшный токсин, обладая аденозиндифосфаттрансферазной активностью, рибозилирует G-белок, который в норме ингибирует аденилатциклазу. Это приводит к активации аденилатциклазы, вызывая накопление циклической АМФ и нарушение функции клеток.

Эндотоксин

Участвует в повреждении эпителиальных клеток верхних дыхательных путей, стимулируя продукцию цитокинов.

Эпидемиология

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

Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей

На месте адгезии -
воспаление, цилиастиаз,
кровоизлияния, некроз
(подслиз. слой
трахеобронхиального дерева)

Ателектаз, эмфизема
легких

Выделение токсических вирулентных
субстанций

Глубокие
изменения в
рецептивных зонах
кашлевого
рефлекса

Афферентная
импульсация в области
кашлевого и
дыхательного центров

Воздействие
непосредствен
но на
кашлевой
дых. центры

Патологический очаг возбуждения в продолговатом мозге
(кашлевой, дыхательный, сосудодвигательный центры)

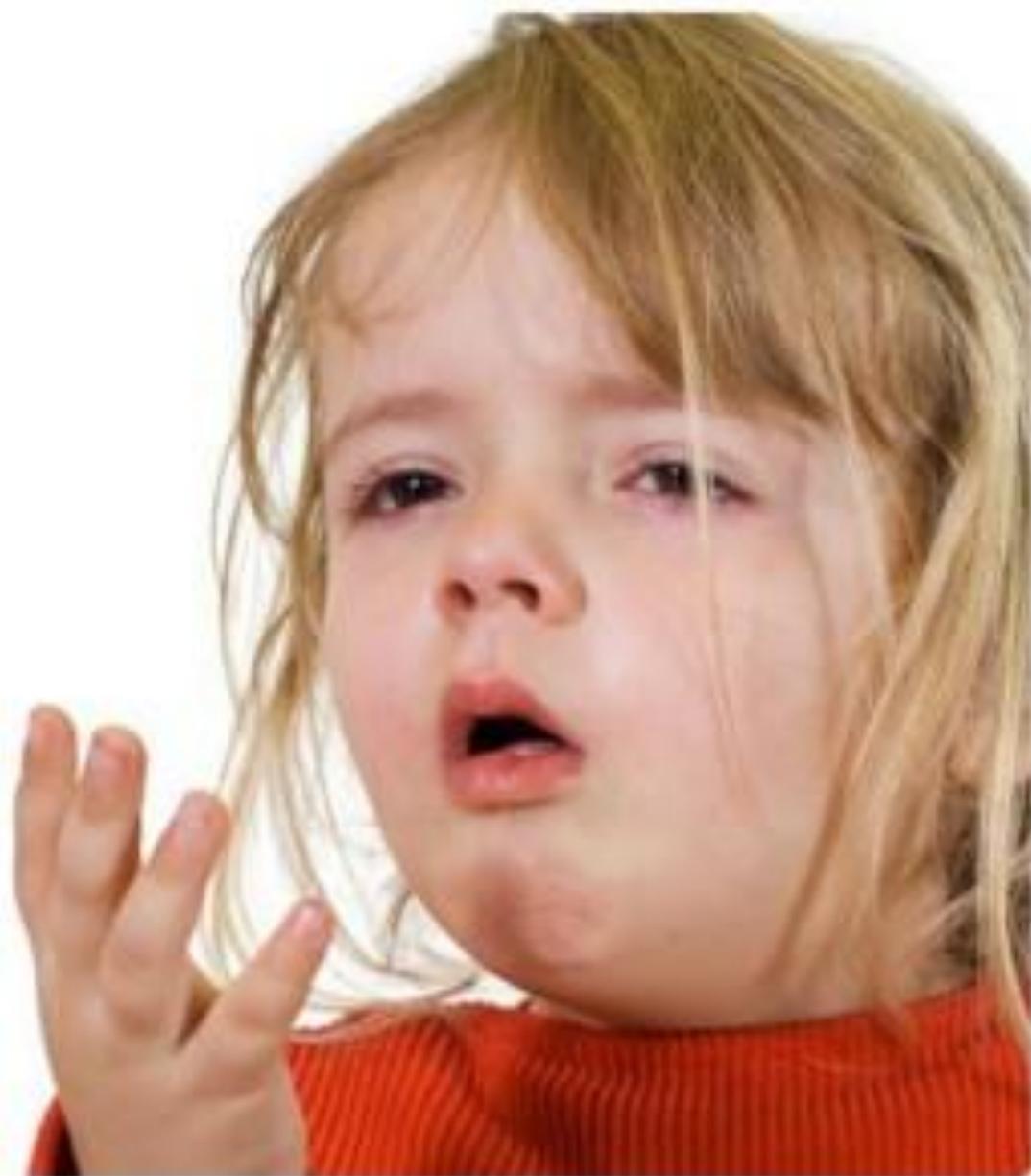
Клиника.

Периоды заболевания:

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



Симптомы коклюша



Спазматический кашель -
главный признак коклюша



Иммунитет

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

Лабораторная диагностика коклюша

Применяют бактериологический, серологический и молекулярно-генетический методы исследования.

Выбор метода определяется сроком заболевания.

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

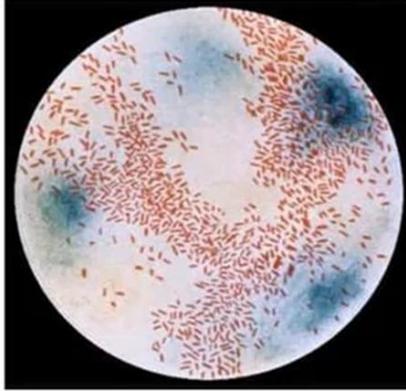
Серологический метод (ИФА) – необходимо применять с третьей недели болезни.

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

Специфическая профилактика и лечение

- Для специфической профилактики коклюша используют адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину (АКДС), где коклюшный компонент представлен **убитыми** коклюшными бактериями.
- Для лечения применяют антибиотики (гентамицин, ампициллин, эритромицин, тетрациклин), которые эффективны в катаральном периоде и не эффективны в судорожном периоде заболевания.

HAEMOPHILUS



Род Haemophilus

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

Классификация гемофильных бактерий

Семейство: *Pasteurellaceae*

Род: *Haemophilus*

Основные патогены для человека:

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

Морфология

- ❑ Грамотрицательные неподвижные неспорообразующие коккобациллы
- ❑ Все вирулентные штаммы образуют капсулу
- ❑ Небольшие размеры, клеточный полиморфизм и недостаточное прокрашивание могут существенно затруднять обнаружение гемофильной палочки, поэтому некоторые авторы предлагают наряду с окраской по Граму проводить окраску метиленовым синим. В этом случае микроорганизмы (МО) имеют синий цвет на серо-голубом фоне.

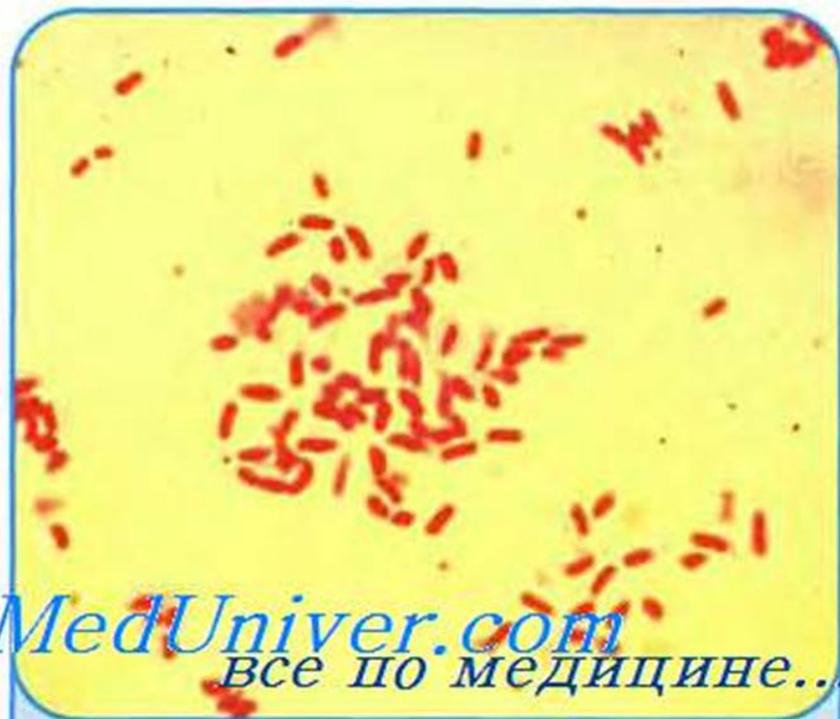


Рис. 3.57. Мазок из чистой культуры *H. influenzae*. Окраска по Граму.

Грамотрицательные палочки (0,3–0,4 x 1–1,5 мкм), иногда — мелкие кокковидные и плеоморфные, иногда — в форме нитей. Неподвижны. Имеют пили. Некоторые штаммы образуют капсулы. Факультативные анаэробы. Нуждаются в факторах роста X (гематин) и V (никотинамид аденин динуклеотид), поэтому растут на среде со свежей кровью (род *Haemophilus*, от греч. *haima* — кровь, *philos* — любить)

ФИЗИОЛОГИЯ

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

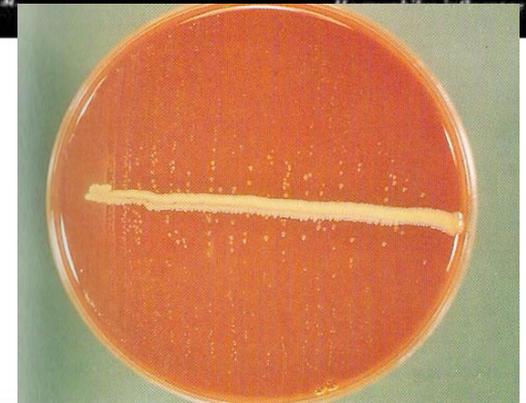


Haemophilus influenzae

- ❑ Оптимальными условиями инкубации *H. influenzae* являются влажная атмосфера с повышенным содержанием CO₂ (5-10%) и температура 35-37 °C.

Физиология

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



Биохимические свойства *Haemophilus influenzae*

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

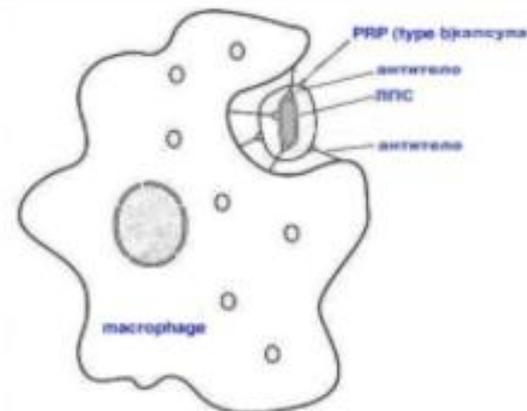
Вид	Гемо-лиз*	Ката-лаза	Окси-даза	Потреб-ность в фак-торах	Образование кислоты из				
					глю-козы	фрук-тозы	сахарозы	лак-тозы	манно-зы
<i>H. influenzae</i>	-	+	+	X, V	+	-	-	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	-	±	+	V	+	+	+	-	+
<i>H. haemolyticus</i>	+	+	+	X, V	+	±	-	-	-
<i>H. parahaemolyticus</i>	+	±	+	V	+	+	+	-	-
<i>H. aphrophilus</i>	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>H. paraprophilus</i>	-	-	+	V	+	+	+	+	+
<i>H. segnis</i>	-	±	-	V	±	±	±	-	-
<i>H. ducreyi</i>	-	+	+	X	-	-	-	-	-

Антигены

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

Факторы патогенности

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



Факторы патогенности- аутопорттеры

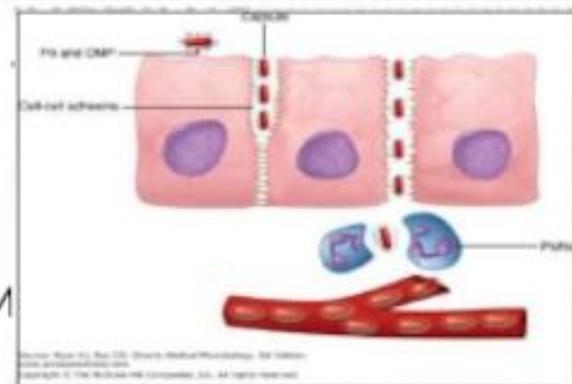
- ❑ Аутопорттеры – большой класс белков наружной мембраны грамотрицательных бактерий, который является почти универсальным фактором патогенности
- ❑ Такие аутопорттеры *H. Influenzae*, как IgA1 протеаза, Nap, Nia, and Hsf обеспечивают колонизацию слизистых и персистенцию в организме человека.
- ❑ Адгезия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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

Патогенез

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



Типичные формы гемофильной инфекции

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

Клинические проявления

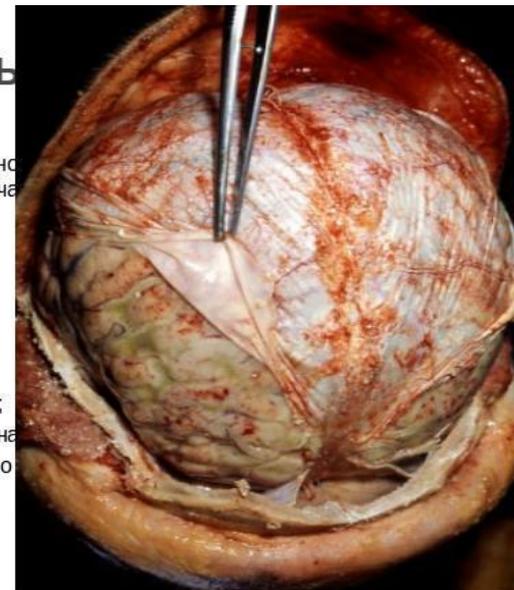


Гнойный

Наблюдается преимущественно в возрастной группы это самая ча

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

Заболевание протекает тяжело (15 % случаев).



Гемофильный орбитальный целлюлит



Иммунитет

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

Диагностика гемофильной инфекции

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

Специфическая профилактика

- ❑ В настоящее время зарегистрированы как моновалентные, так и комбинированные конъюгированные вакцины против Hib инфекции.
- ❑ Моновалентные вакцины различаются между собой в зависимости от белка носителя, метода химической конъюгации и размера полисахаридов, в результате чего имеют различные иммунологические свойства.
- ❑ Все вакцины против Hib инфекции основаны на бактериальном полисахариде, конъюгированном с белком носителем — дифтерийным анатоксином (PRP-D), либо дифтерийным анатоксинподобным белком (PRP-HbOC), либо столбнячным анатоксином (PRP-T), либо белком наружной мембраны менингококка (PRP-OMP).
- ❑ Конъюгация полисахарида с белком индуцирует T-зависимый иммунный ответ к Hib полисахариду. В результате даже у детей первых месяцев жизни формируется длительный иммунитет.

Hib Vaccine

Hiberix



МЯГКИЙ ШАНКР

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

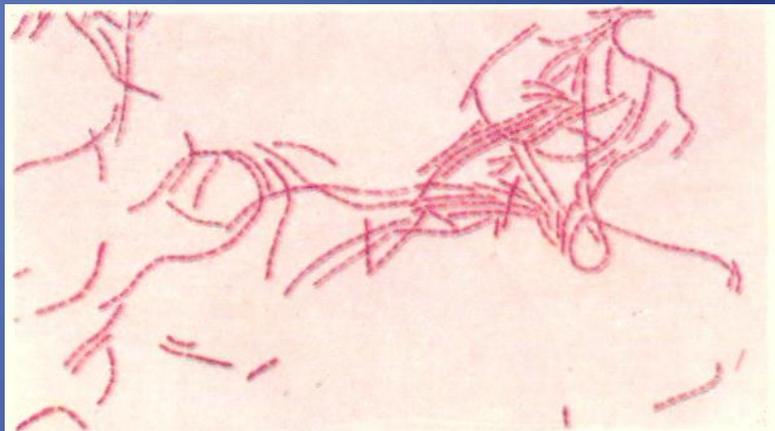


obolozhni.com

Этиология

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

- спор и капсул микроорганизм не образует
- штаммы *H. Discreui* несут ампициллинорезистентную плазмиду, которой они могут обмениваться с *H. influenzae* и поэтому предполагается возможность широкого распространения множественной лекарственной устойчивости этих микроорганизмов.

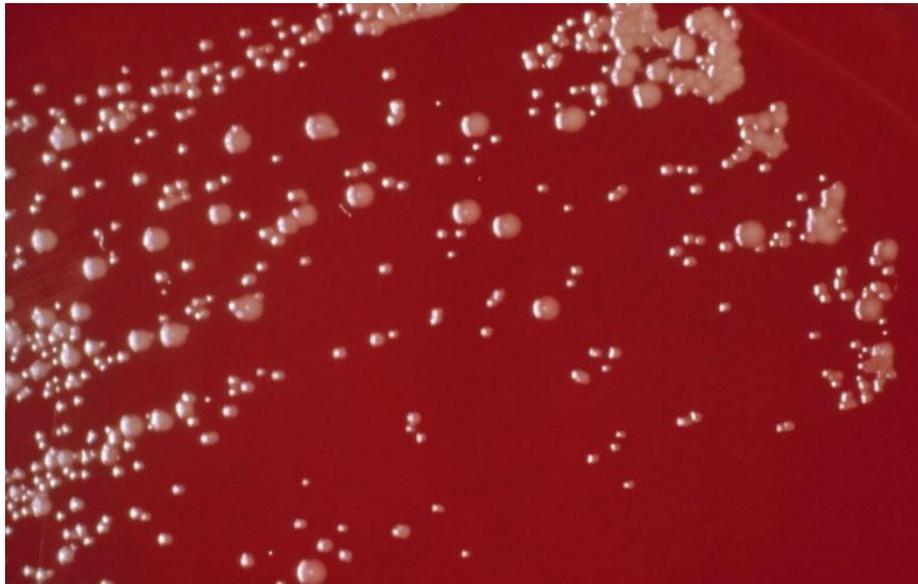


чистая культура, окраска по Граму

Haemophilus ducreyi

культуральные свойства

- *H. ducreyi* для роста требуется фактор X, но не фактор V. На плотных питательных средах образует мелкие серовато-желтые блестящие колонии, напоминающие колонии стрептококков на кровяных питательных средах. Не вызывает помутнения в жидких питательных средах.



Пути передачи

- Основной путь передачи шанкроида как и всех венерических заболеваний - половой. Заражение может произойти при любом виде полового контакта: как генитальном, так и оральном, и анальном.
- Внедрение возбудителя происходит через микротравмы и ссадины эпидермиса или слизистую оболочку половых органов.

Клиника

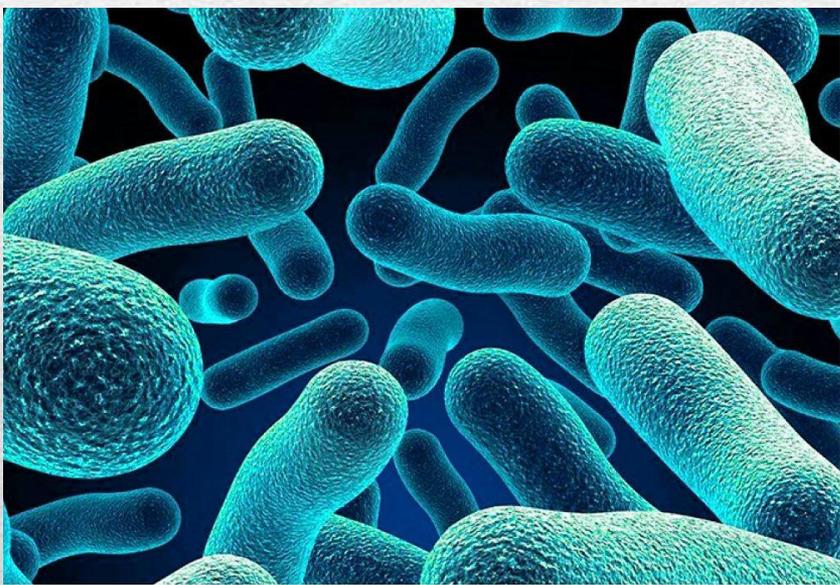
- Инкубационный период 1-3 суток.
- Локализуется мягкий шанкр, как правило, на половых органах или на окружающей коже: внутренней поверхности бёдер, коже лобка, межъягодичной и перианальных складок и пр. При неполовом заражении мягкий шанкр может локализоваться на кистях, пальцах рук и др. участках кожи.



Микробиологическая диагностика

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

- Гарднерелла – условно-патогенная бактерия, относящаяся к факультативным анаэробам (предпочитает среду без кислорода), является грамвариабельным микроорганизмом (может являться как грамположительной, так и грамотрицательной).



GARDNERELLA VAGINALIS

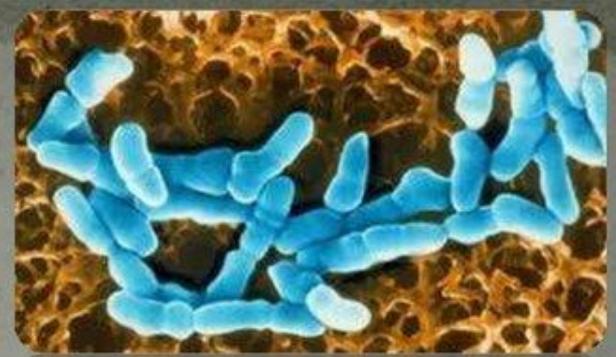


Таксономия

- Род *Gardnerella* был выделен в 1980 году из рода *Haemophilus* и назван в честь американского бактериолога Германа Гарднера (1918—2005), открывшего *Gardnerella vaginalis* в 1955 году.

<u>Тип</u>	Актинобактерии
<u>Класс</u>	Актинобактерии
<u>Порядок</u>	<i>Bifidobacteriales</i>
<u>Семейство</u>	<i>Bifidobacteriaceae</i>
<u>Род</u>	Гарднереллы
<u>Вид</u>	<i>Gardnerella vaginalis</i>

Морфология



- ✓ Коккобактерии малых размеров (0,3-2 мкм).
- ✓ В мазках могут располагаться одиночно, попарно, параллельно друг другу и в виде «V».
- ✓ По Граму окрашиваются неодинаково.
- ✓ Есть и грамположительные и грамотрицательные варианты.
- ✓ Могут иметь суданофильные включения.
- ✓ При окраске по Нейссеру выявляют метакроматические гранулы.
- ✓ Не имеют спор, капсул, жгутиков.
- ✓ Являются кислотонеустойчивыми.
- ✓ По химической структуре имеют принципиальное отличие и от грамположительных, и от грамотрицательных бактерий (отсутствуют тейхоевая и диаминопимелиновая кислоты, нет гидроксилированных жирных кислот, характерных для грамположительных бактерий).

Культуральные свойства и б/х свойства



- Хемоорганотрофы.
- Прихотливы к питательным средам. Нуждаются для своего роста в наличии биотина, фолиевой кислоты, ниацина, тиамина, рибофлавина.
- Лучшей средой является *агар с кровью человека или пептон-крахмал-глюкозный агар*. (На кровяном агаре есть зоны гемолиза вокруг колоний, а на пептон-крахмал-глюкозном агаре в результате гидролиза крахмала образуются зоны просветления)
- В жидких средах дают *помутнение и осадок*.
- По типу дыхания – *факультативные анаэробы*. Оптимальная температура роста 35-37°C, но могут расти и при температуре от 25°C до 42°C, pH среды 4,0, желателен доступ CO₂. Длительность роста 24-48 часов.
- Гарднереллы *разлагают до кислоты глюкозу, мальтозу, рибозу, крахмал, инулин, непостоянно – лактозу, сахарозу*.
- Не разлагают маннит, белки, не выделяют индол и сероводород.
- *Восстанавливают нитраты, не образуют каталазу*.
- *Агглютинируют на холоду эритроциты человека и лошади*.

Антигены

- Данные об антигенной структуре *Gardnerella vaginalis* достаточно скудные. Различают 7 сероваров гарднерелл. Однако ведущим антигеном является гликопептид, являющийся общим для всех сероваров.
- Именно на его обнаружении основаны серологические методы обнаружения *Gardnerella vaginalis* (РИФ, ИФА). У некоторых сероваров обнаружены общие антигены с *Candida albicans* (то есть, возможен ложноположительный результат при проведении исследования у пациентов с урогенитальным кандидозом).

Экология/Локализация в организме

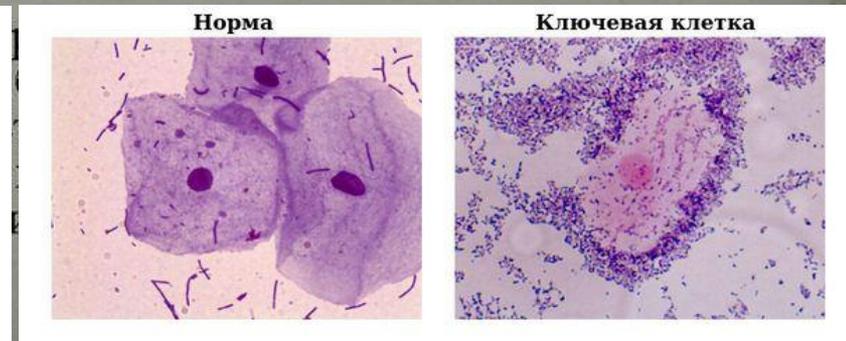
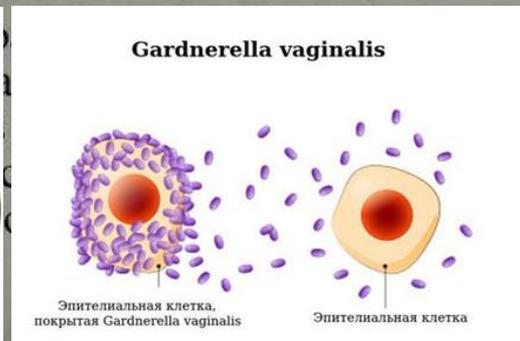
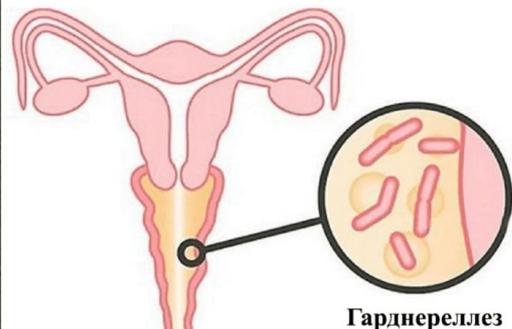
- *Gardnerella vaginalis* в норме обнаруживается у 13 – 47% женщин в качестве минорного компонента нормальной микрофлоры. Она также высевается у 32% здоровых девочек от 7 до 16 лет, у 19% здоровых взрослых девственниц. У мужчин гарднереллы чаще всего никак себя не проявляют. При нормальном иммунном статусе около 25% мужчин являются носителями гарднерелл, то есть не имеют никаких проявлений инфекции. Однако же благодаря факторам патогенности и иммунодефициту могут привести к таким заболеваниям, как вагинит, эндометрит, цистит, бактериурия, баланопостит, уретрит и тд. Поэтому надо проводить профилактику и своевременное лечение.

Факторы патогенности

- 1. Нейраминидаза** (сиалидаза) обладает способностью к разрушению гликопротеидов, входящих в состав клеток слизистой оболочки влагалища. Это позволяет гарднереллам вагиналис разрушить местные защитные силы организма и способствует проникновению сопутствующей микрофлоры.
- 2. Бактериоцины** – белковые вещества, которые способны подавлять рост соседствующей микрофлоры за счет повреждения цитоплазматической мембраны. Бактериоцины приводят к снижению числа лактобацилл и замещению их гарднереллами и другими микробами-оппортунистами.
- 3. Адгезины** – белки, входящие в состав клеточной мембраны. Они обеспечивают прочное прикрепление (адгезию) микроорганизма к эпителию.

Патогенез

- Патогенез бактериального вагиноза достаточно сложен. Ключевым моментом является нарушение баланса вагинальной микрофлоры под влиянием эндо- и/или экзогенных факторов, в результате чего происходит снижение плотности обсеменённости слизистой влагалища лактобактериями, которые замещаются анаэробной и факультативно-анаэробной флорой. Анаэробы продуцируют летучие жирные кислоты и аминокислоты, которые расщепляются до летучих аминов, в результате чего появляется неприятный запах выделений у пациенток с бактериальным вагинозом. Важно отметить, что при бактериальном вагинозе не наблюдается воспалительной реакции организма (нет повышения количества лейкоцитов). Важным фактором, приводящим к персистенции и рецидивированию бактериального вагиноза, является формирование биоплёнки на поверхности эпителия влагалища. Биоплёнка препятствует самостоятельному восстановлению микрофлоры влагалища; более того, показано, что у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом биоплёнка сохраняется и после лечения и элиминации клинических проявлений заболевания.

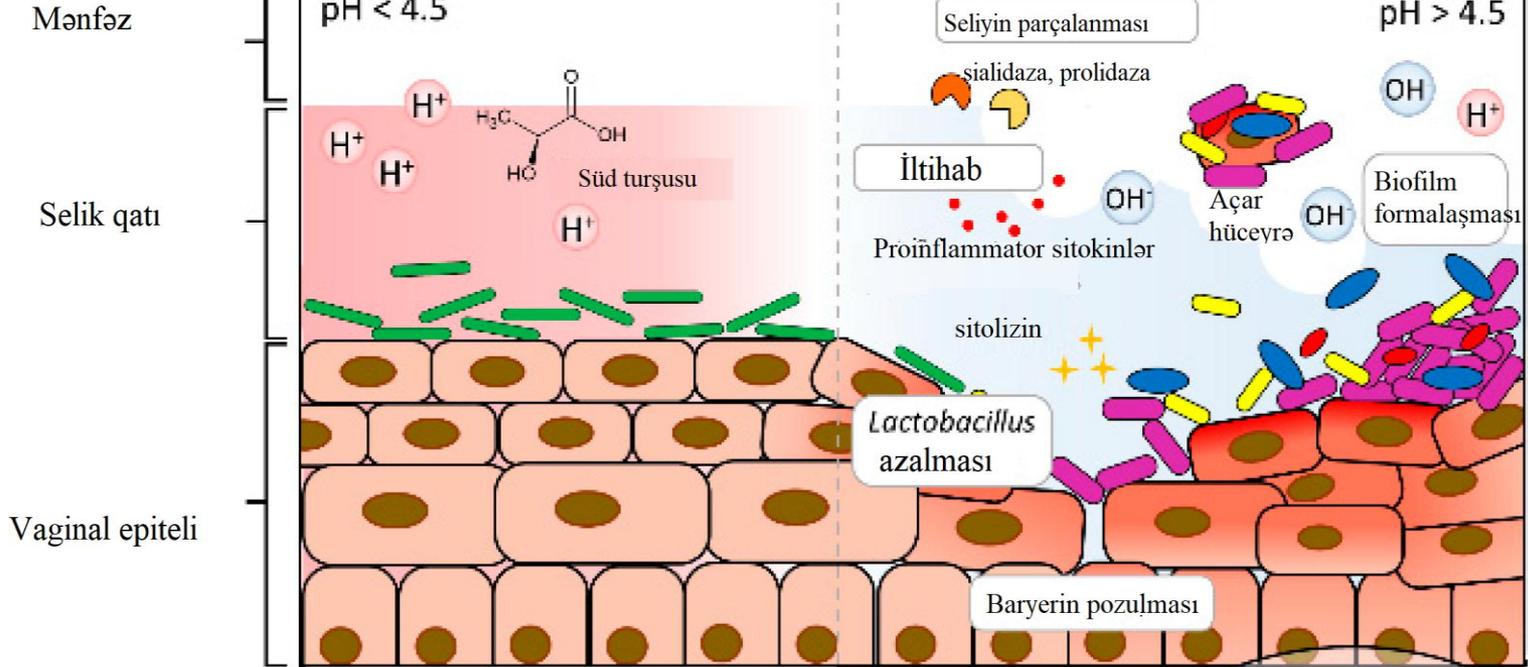


Patogenez

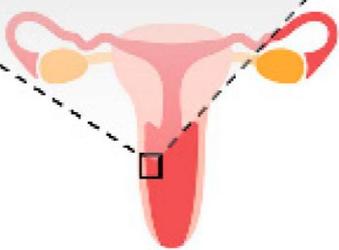
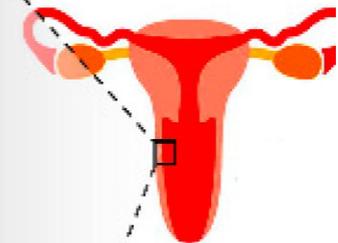
Pathogenesis of Bacterial Vaginosis

Bacteria diversity

Bakterial vaginoz



-  *Lactobacillus* spp.
-  *Prevotella* spp.
-  *Atopobium vaginae*
-  *Gardnerella vaginalis*
-  Digər anaeroblar və opportunist patogenlər



Механизм и пути передачи

- Механизм передачи инфекции - контактный. Гарднерелла передается половым путем при незащищенном контакте. Как правило, источником инфекции служит больной человек и носитель.



- Наиболее подвержены заболеванию женщины репродуктивного возраста со сниженным иммунитетом, распространенность гарднереллеза повсеместная. У лиц с хорошим иммунным статусом восприимчивость к оппортунистическим инфекциям довольно низкая. Естественной экологической нишей для гарднерелл является влагалище.

Клинические формы

- бактериальный вагиноз;
- бактериальное поражение верхних половых путей;
- гарднереллез женских мочевыводящих путей;
- гарднереллез мужских мочевыводящих путей;
- гарднереллез беременных

Симптомы гарднереллёза

- большое количество белых или сероватых выделений, кремообразной консистенции, прилипающих к внутренней стенке влагалища;
- ощущение гнилостного рыбного запаха;
- видимые воспалительные процессы во влагалище;
- раздражение или зуд, чувство жжения;
- неприятные и сильные болезненные ощущения при половом акте.

Микробиологическая диагностика

материал: отделяемое из уретры, цервикального канала, стенок и сводов влагалища, а также моча

при бактериоскопии в мазках больных при отсутствии лейкоцитов выявляются **ключевые** клетки (клетки плоского эпителия, практически «облепленные» грамвариабельными коккобактериями);

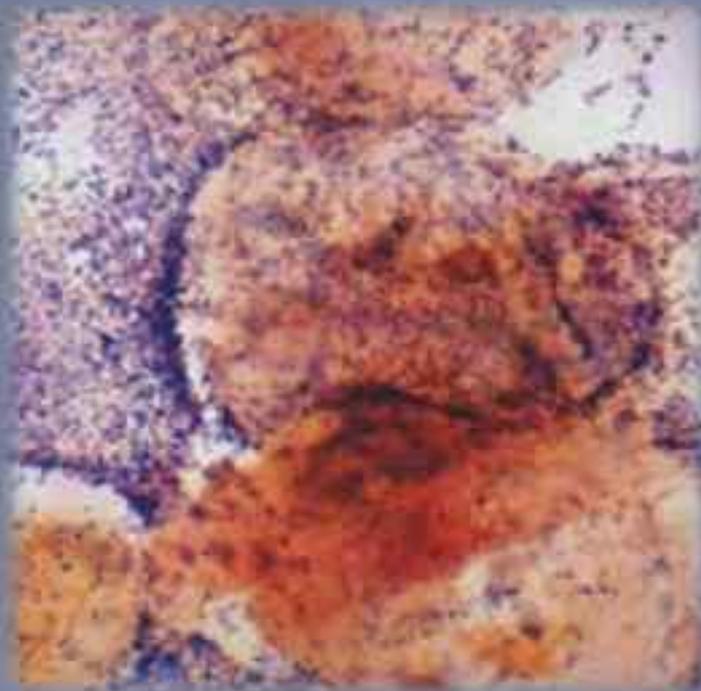
отмечается снижение кислотности влагалищной среды ($\text{pH} > 4,5$);

практически полное отсутствие лактобацилл;

наличие аномальных аминов – продукт симбиоза гарднерелл и влагалищных анаэробов; в лабораторных условиях, для определения специфического запаха, к выделениям добавляют 10% раствор КОН;

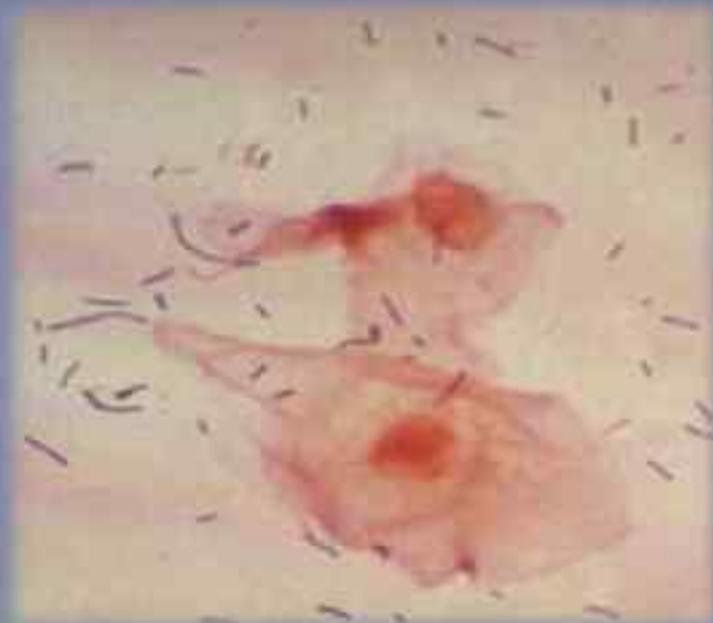
применяется метод ПЦР

Гарднерелла
Gardnerella vaginalis



"Ключевые" эпителиальные клетки, покрытые мелкой грамвариабельной коккобацилярной флорой (*Gardnerella vaginalis* и *Bacteroides*).

Для сравнения -
нормальная микрофлора
влагалища



Ключевые клетки отсутствуют.
Нормальная микрофлора -
лактобациллы - сравнительно
крупные, прямые или слегка
изогнутые бациллы разной
длины, как правило, с чётко
очерченными, "обрубленными"
краями.

Лечение

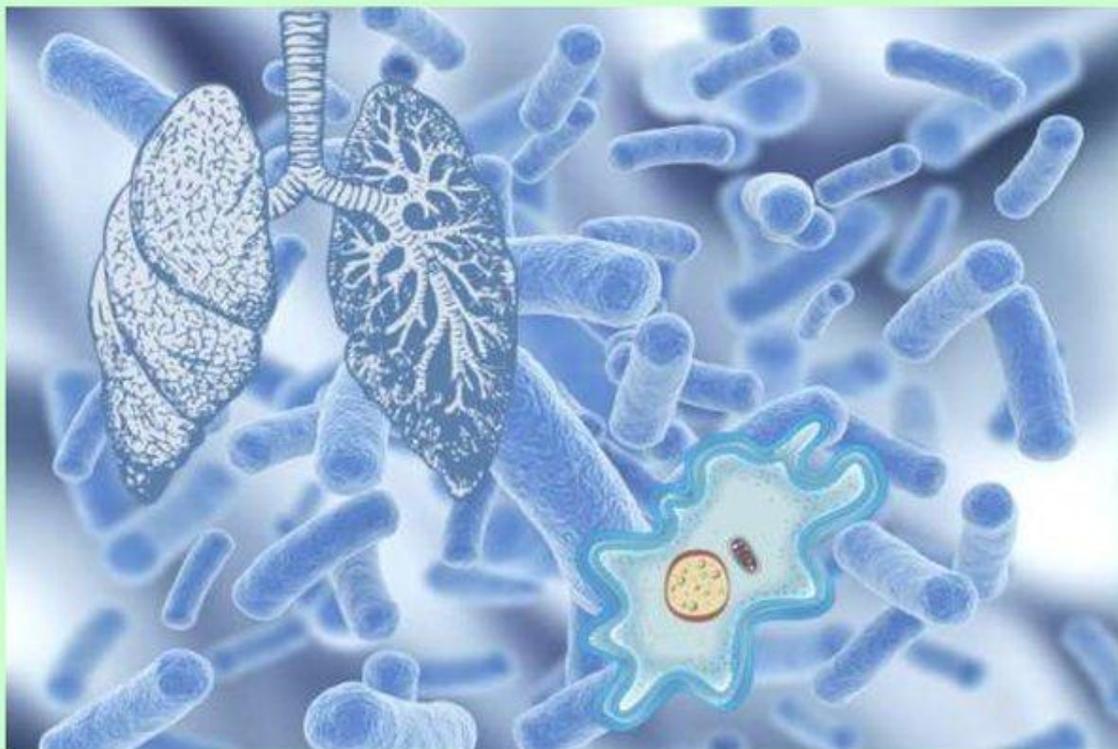
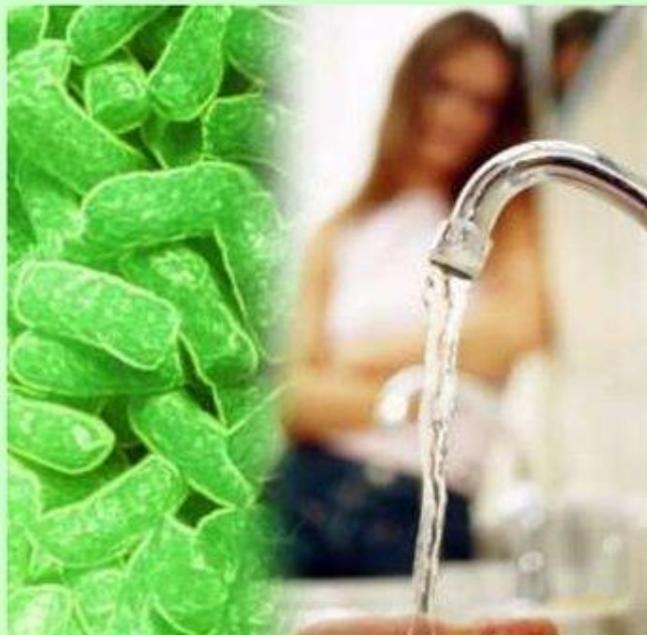
к антибактериальным средствам, рекомендуемым при лечении гарднереллёза, относятся:

- метронидазол;
- азитромицин;
- клиндамицин;

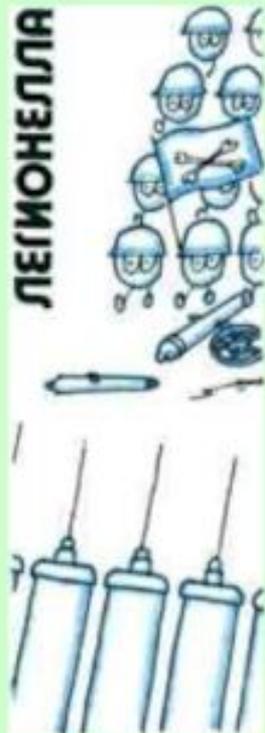
менее эффективны: тетрациклин, ампициллин, эритромицин, офлоксациллин

при лечении гарднереллёза как проявления дисбиоза урогенитального тракта применяются те же лекарственные средства, что и при дисбактериозе кишечника: Ацилакт, Лактобактерин и другие

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



Исторические сведения:



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

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

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

Легионеллы

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

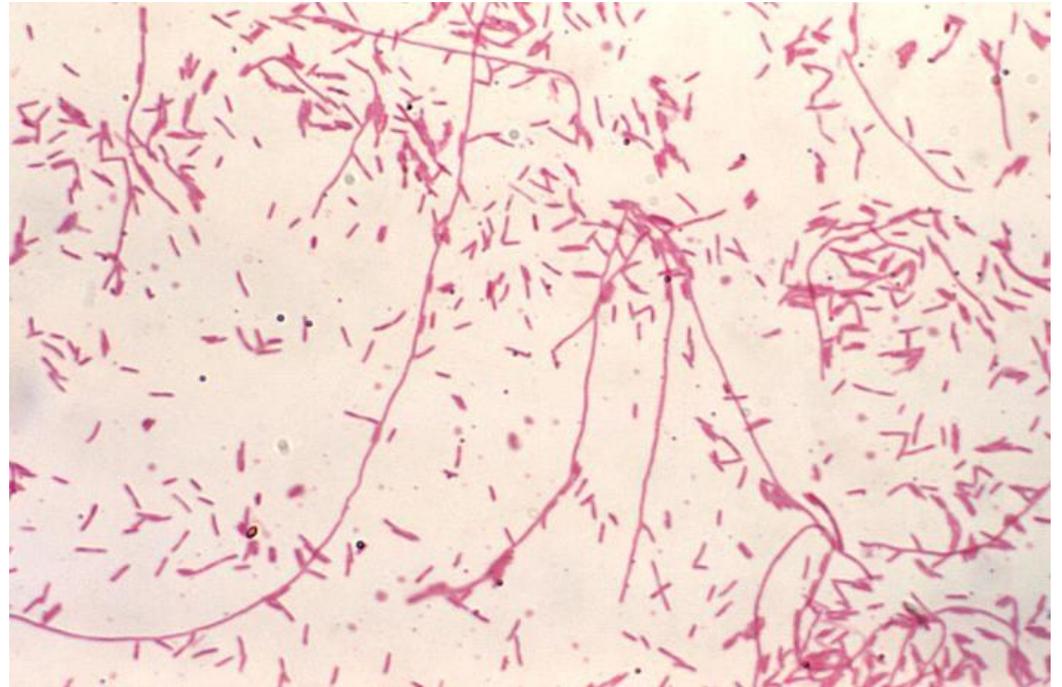
История открытия:

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

Legionella pneumophila

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

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



Культуральные свойства

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

Legionella pneumophila

культура на угольно-дрожжевом агаре



Биохимические свойства легионелл

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

Антигенная классификация

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

Факторы патогенности

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

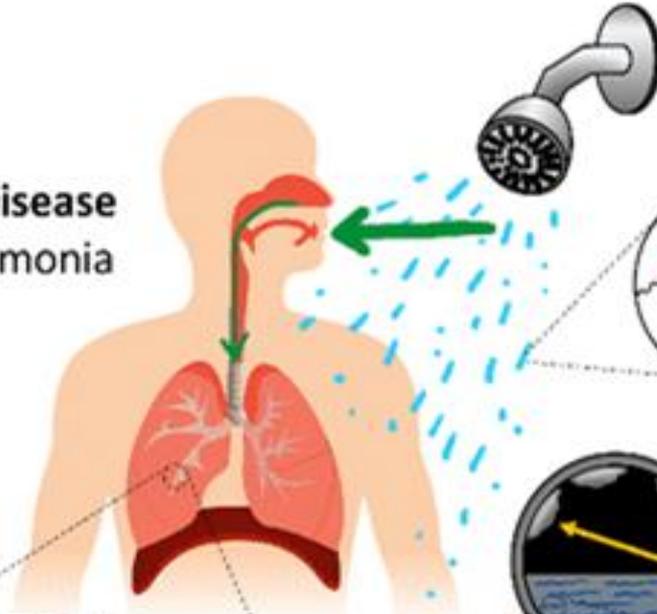
Эпидемиология

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

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

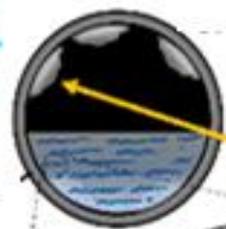
Legionnaires' Disease

- Severe pneumonia

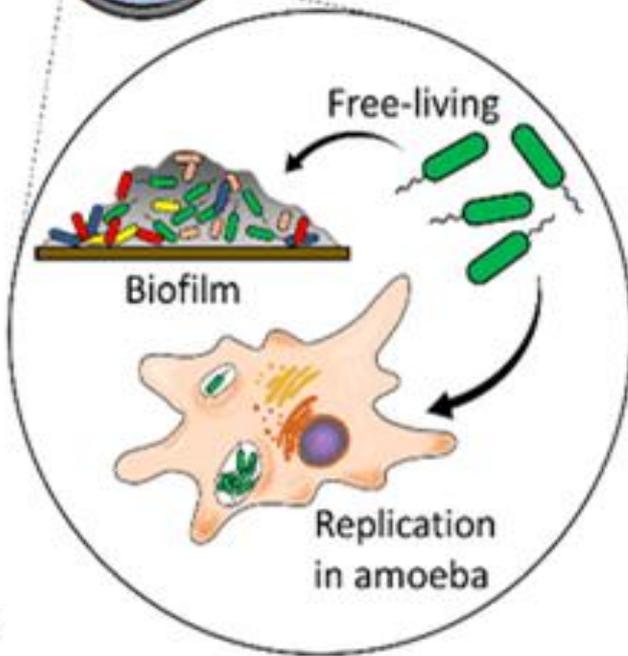
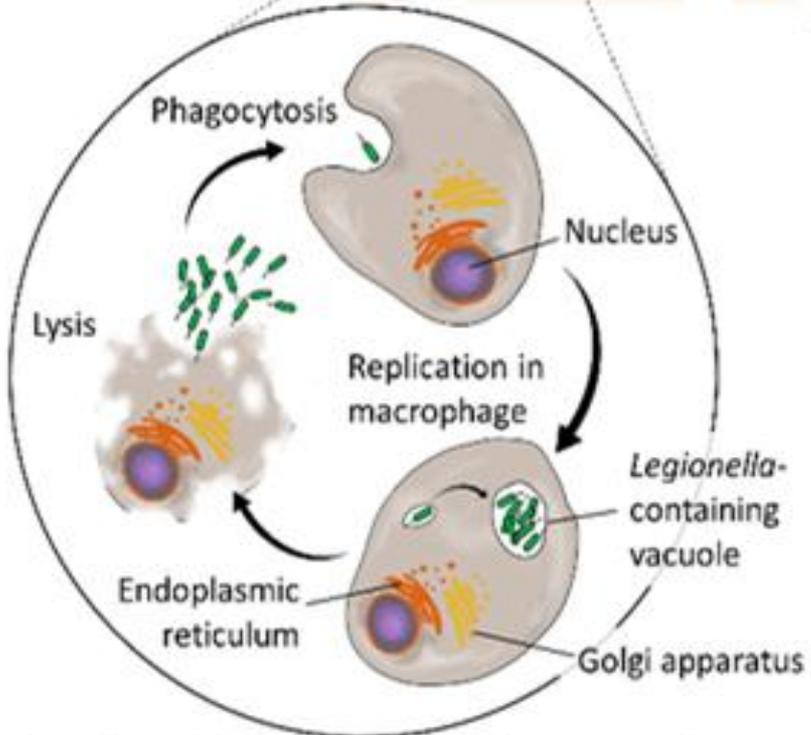


Legionella pneumophila

Water droplets/aerosols contaminated with *L. pneumophila*



Microorganisms in biofilm



Survive and multiply in alveolar macrophage

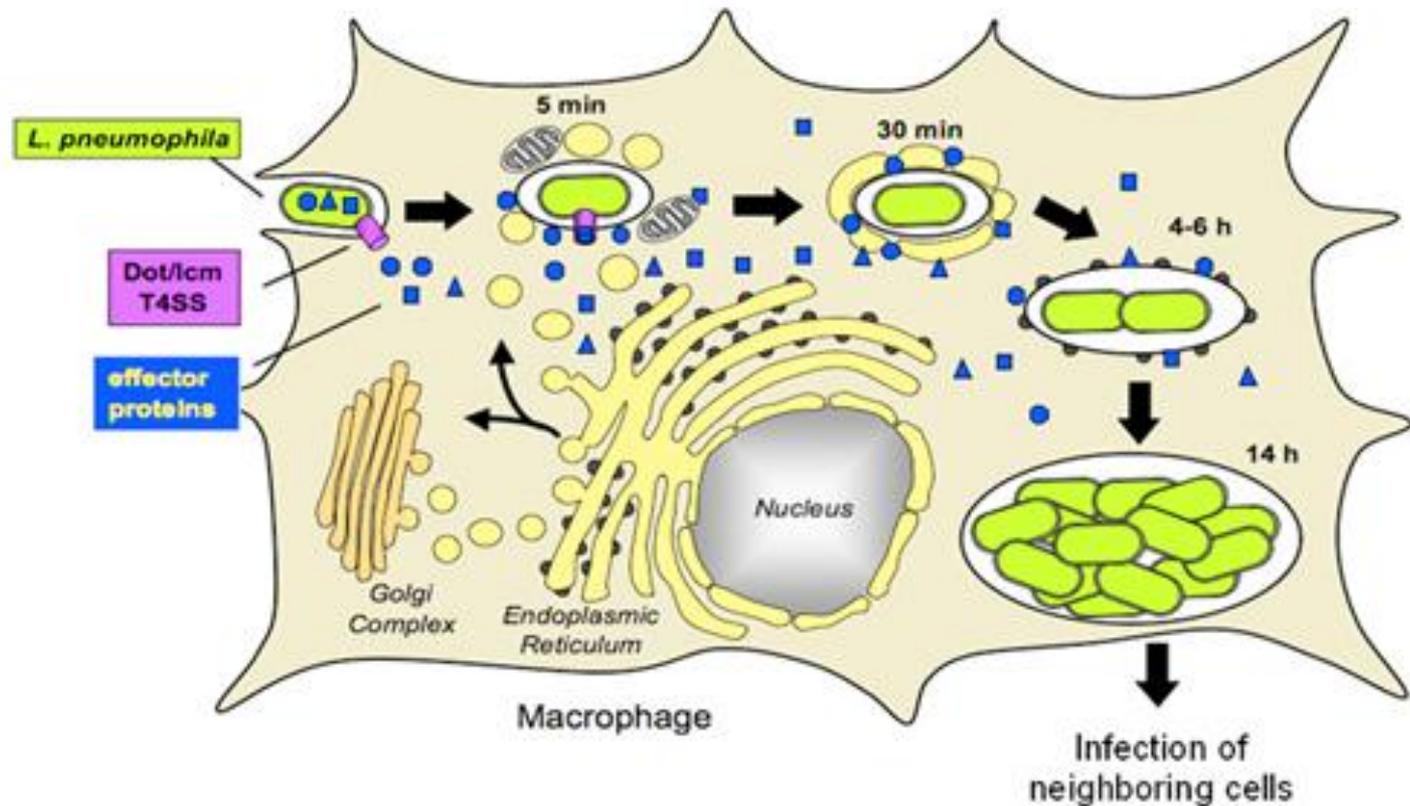
Патогенез

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

L. pneumophila

(устойчивость к фагоцитозу)

Легионеллы — факультативные внутриклеточные бактерии, которые легко размножаются внутри макрофагов. Взаимодействие макрофагов и легионелл происходит по типу спонтанного всасывания. Проглоченные легионеллы не активируют микроцидную систему макрофагов, поэтому они способны выживать внутри макрофагов.



Симптомы и течение

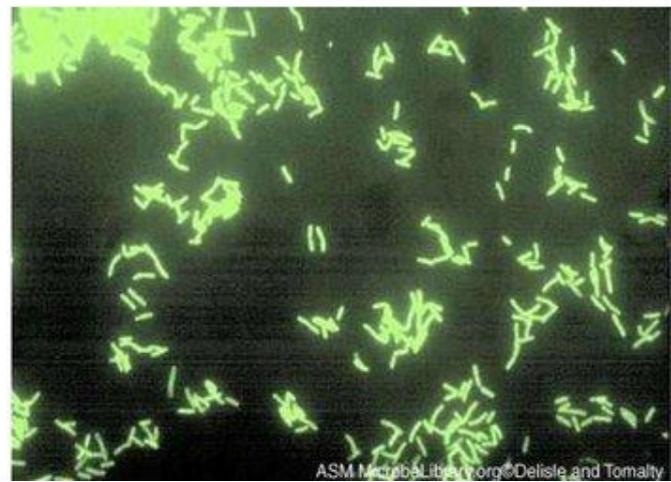
- Инкубационный период продолжается от 2 до 10 сут (чаще 5—7). Различают следующие клинические формы легионеллеза:
 1. Болезнь легионеров (тяжелая пневмония).
 2. Понтиакская лихорадка (вспышка в г. Понтиак в штате Мичиган характеризовалась острым началом, гриппоподобным течением умеренной тяжести, головной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

Иммунитет

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

Лабораторная диагностика

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



ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА

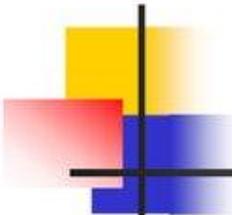


- Приоритет в этиотропной терапии остается за **антибиотиками**, обладающими способностью воздействовать на микроорганизмы, расположенные внутриклеточно: *макролиды, фторхинолоны, кетолиды, рифампицины, тетрациклины.*
- Больным лихорадкой Понтиак специфического лечения не требуется в связи с самостоятельно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



Туберкулёз — самая смертоносная инфекция в мире



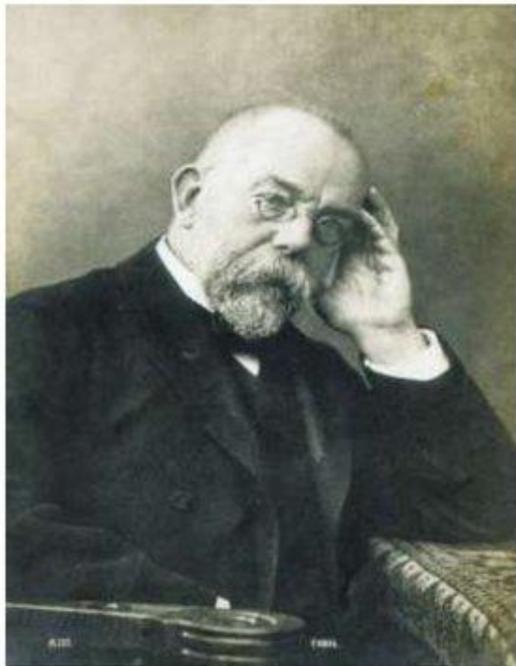


Туберкулез – это хроническое инфекционное, специфическое, заболевание вызываемое микобактерией туберкулеза, характеризуется многообразием клинических проявлений, поражением многих органов и систем, с преимущественным поражением легких.

Из истории:

С глубокой древности это заболевание было известно под названиями чахотка, бугорчатка, золотуха из-за характерных клинических признаков. Впервые отделил “чахотку” от других легочных заболеваний Рене Лаэннек в 1819 г., он ввел термин “туберкулез” (от лат. tuberculum – бугорок, отсюда синоним - бугорчатка).

В 1882 г. Р. Кох обнаружил возбудителя туберкулеза и получил чистую культуру на сывороточной среде (палочка или бацилла Коха). В 1890 г. Р. Кох получил туберкулин (“водно-глицериновую вытяжку туберкулезных культур”). В 1911 г. Р. Кох за открытие возбудителя туберкулеза был удостоен Нобелевской премии.



**Р. Кох (1843—1910) –
лауреат Нобелевской премии**

Наука о туберкулезе – **фтизиатрия** (от греч. phthisis – истощение, чахотка, увядание). Англ. врач Мортон автор первой монографии «Фтизиология или трактат о чахотке» (1689 г).

“Современная клиническая бактериология начинается с открытия туберкулезной бациллы (1882 г) Р.Кохом” (Габричевский Г.Н.).

Возбудители туберкулеза:

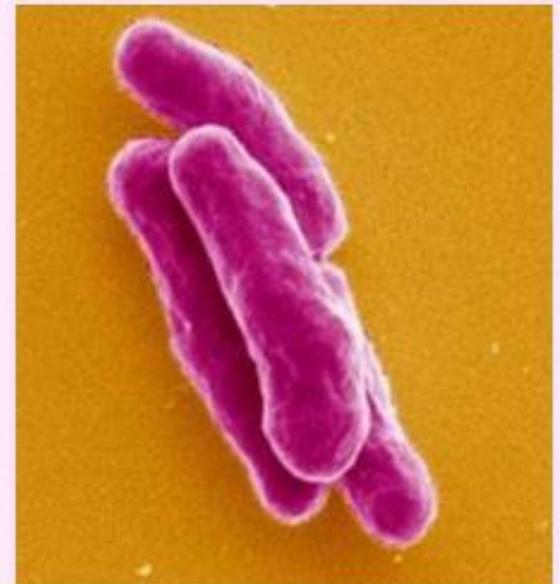
M. tuberculosis (бацилла Коха)

M. africanum

M. bovis

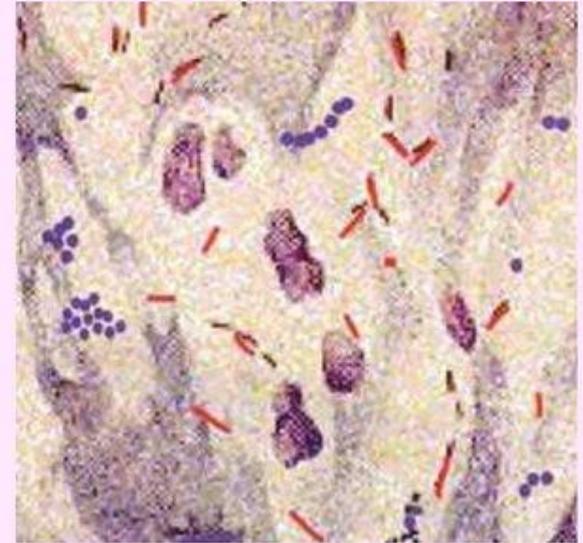
M. avium

- **Порядок** – *Actinomycetales*
- **Семейство** – *Mycobacteriaceae*
- **Род** – *Mycobacterium*
- **Виды** – *M. tuberculosis* (92%),
M. bovis (5%),
M. africanum (3%).



Морфология

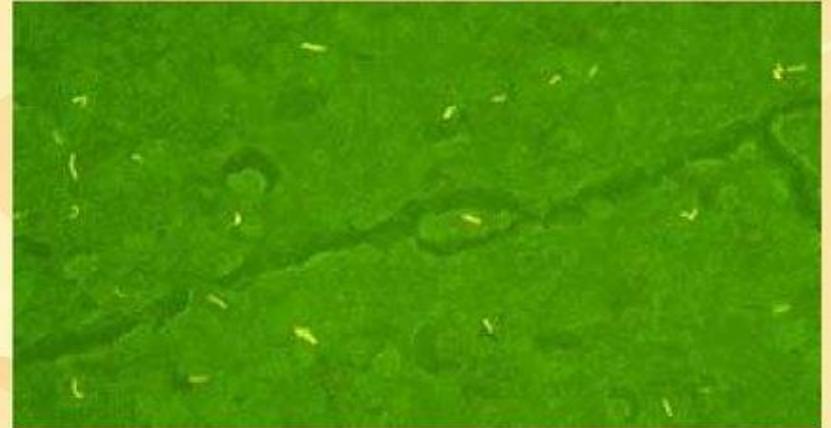
- Характерен *полиморфизм и склонность к ветвлению*:
 - ✓ в свежих культурах – прямые или слегка изогнутые палочки размером $0,3-0,6 \times 1-4$ мкм;
 - ✓ нитевидная форма;
 - ✓ кокковидная форма;
 - ✓ зернистые формы (зерна Муха, не являются КУБ);
 - ✓ фильтрующиеся формы;
 - ✓ L-формы.
- Жгутики отсутствуют;
- Спор не образуют, имеют микрокапсулу;
- Кислото-спирто-щелочеустойчивы (клеточная стенка на 46% состоит из липидов в 3-х фракциях: фосфатиды, воски и жирные кислоты – туберкулостеариновая, фтионовая, миколовая и др.);
- Грамположительны;
- По Цилю-Нильсену – в красный цвет, зернистые формы – в фиолетовый;
- Окраска ауромином – желтый цвет.



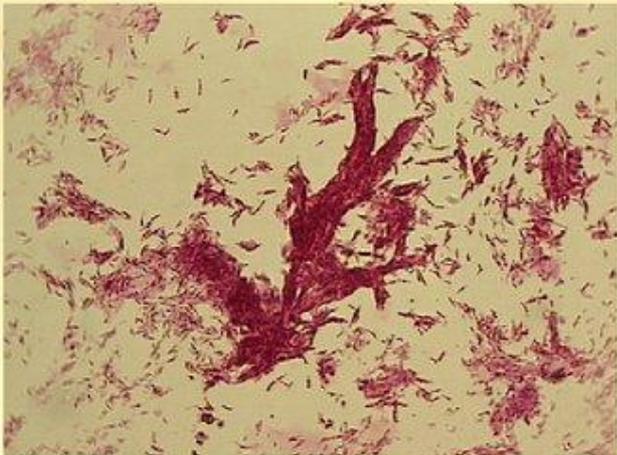
МБТ:



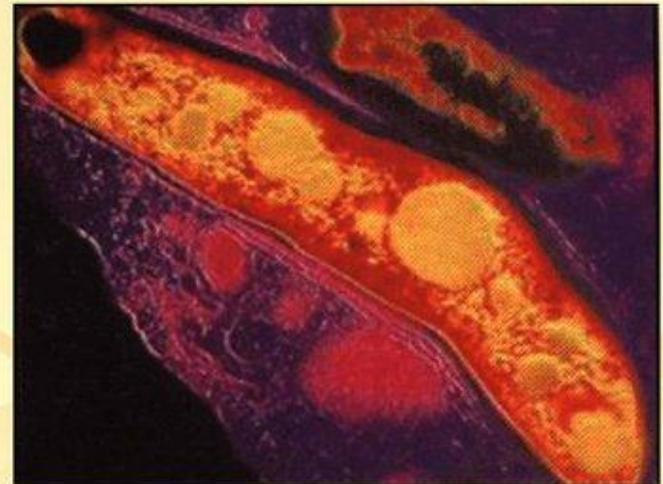
Окраска по Цилю-Нильсену



Люминесцентная микроскопия



Рост в среде



Электронная микроскопия

Культуральные свойства



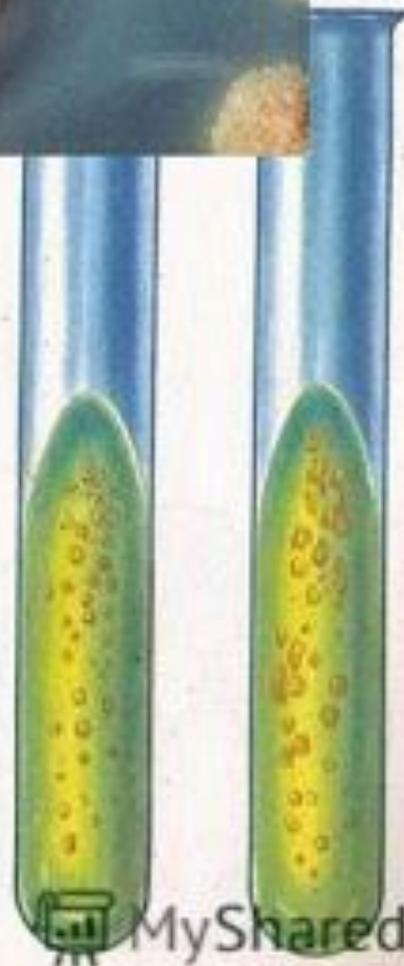
- Строгий аэроб;
- Оптимальная температура 37⁰С;
- рН 6,4-7,2;
- Видимый рост *M. tuberculosis* через 12-25 дней, *M. bovis* – через 24-40 дней;
- Рост стимулируется 5-10% СО₂ и 0,5% глицерина;
- Культивируются только на сложных питательных средах с глицерином:
 - среда Левенштайна-Йенсена,
 - среда Петраньяни,
 - среда Сотона.

Культуральные свойства

На плотных питательных средах:

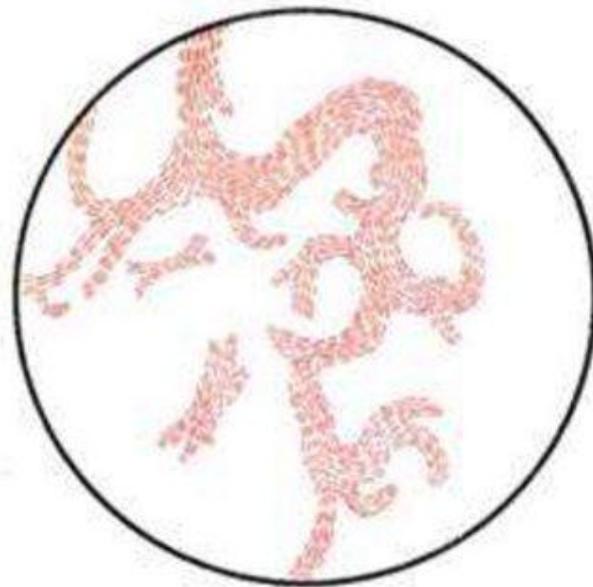
- ✓ *M. tuberculosis* – сухие морщинистые крошащиеся возвышающиеся колонии желтовато-кремового цвета с неровными изрезанными краями;
- ✓ *M. bovis* – небольшие слегка выпуклые бесцветные колонии с изрезанными краями.

В жидких средах: тонкая нежная желтоватая пленка, которая постепенно утолщается, становится морщинистой, ломкой, раствор остается прозрачным.



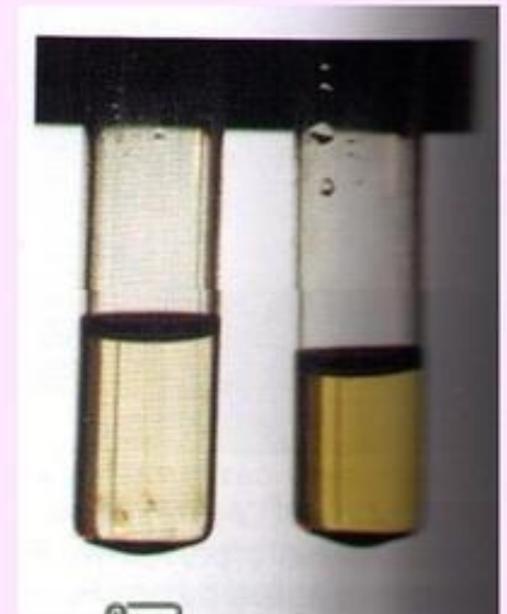
Метод микрокультур Прайса

- Для экспресс-диагностики используют метод микрокультивирования на стеклах в жидкой среде (**метод микрокультур Прайса**), при котором через 48-72 часа отмечается рост микобактерий в виде переплетенных девичьих “кос” или “жгутов” благодаря корд-фактору (англ. cord - жгут, веревка).



Биохимическая активность

- *M. tuberculosis* обладает каталазной активностью, уреазой, никотинами니다зой, восстанавливает нитраты, накапливает в среде ниацин (ниациновый тест Конно – среда желтеет).
- *M. bovis* тоже обладает уреазой, но не восстанавливает нитраты, не продуцирует никотинами니다зу и не накапливает в среде ниацин.



Дифференциальные признаки некоторых медленно растущих видов рода *Mycobacterium*

Признак	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. microti</i>	<i>M. africanum</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. avium</i>
Уреаза	+	+	+	+	+	—
Никотинамидаза	+	—	+	+	+	+
Пиразинамидаза	+	V	—	+	V	+
Восстановление нитратов	+	—	—	—	+	—
Синтез ниацина	+	—	+	—	—	—
Каталаза 68 °С	—	—	—	—	+	+
Образование пигмента	—	—	—	—	Φ	—
Рост при температуре, °С						
25	—	—	—	—	+	V
37	+	+	+	+	+	+
40	+	+	?	?	+	+

Примечание. (+) — признак положительный; V — признак непостоянный; (—) — признак отрицательный; Φ — фотохромогенный.

Антигенная структура

различных видов микобактерий туберкулеза подобна.

- Основные носители антигенных свойств – **туберкулопротеины** (56% сухой массы клеток), вызывают ГЗТ.
- **липиды** (10-40%) сухой массы – развитие гранулем и казеозного некроза, подавляют активность фагоцитов.
- **фосфатидная и восковая фракции липидов** в комплексе с туберкулопротеинами вызывают сенсibilизацию организма.
- **с полисахаридами** связывают образование антител.

Факторы патогенности

Факторы адгезии и колонизации

1. Корд-фактор

Факторы вирулентности и персистенции

1. Корд-фактор

- поражает мембраны митохондрий (в том числе макрофагов), блокируя в них процессы окислительного фосфорилирования
- тормозит миграцию фагоцитов

Факторы патогенности

Факторы вирулентности и персистенции

2. Сульфатиды

- снижают активность фагоцитов
- усиливают действие корд-фактора
- ингибируют фагосома-лизосомальное слияние в фагоцитирующих клетках

3. Фосфатидная и восковая фракция липидов

- вызывает сенсibilизацию организма

Факторы патогенности

Факторы вирулентности и персистенции

4. Ацетон-растворимые липиды

- усиливают иммуносупрессивные свойства микобактерий
- модифицируют мембраны клеток
- ингибируют фагосома-лизосомальное слияние в фагоцитирующих клетках

5. Липиды

- устойчивость к комплементу
- защита от реактивных форм кислорода

Факторы патогенности

Факторы вирулентности и персистенции

6. Туберкулин

- повреждающее действие на ткани
- обладает аллергическими свойствами

7. Ферменты антиоксидантной защиты

8. Секреторные факторы

9. Сидерофоры (экзохелин и микобактин)

10. Микрокапсула

Патогенез туберкулёза

Входные ворота инфекции:

- дыхательные пути - чаще всего
- любые слизистые оболочки
- любой поврежденный участок кожи



Фагоцитами доставляется в региональные лимфатические узлы



Формируется первичный туберкулезный комплекс:

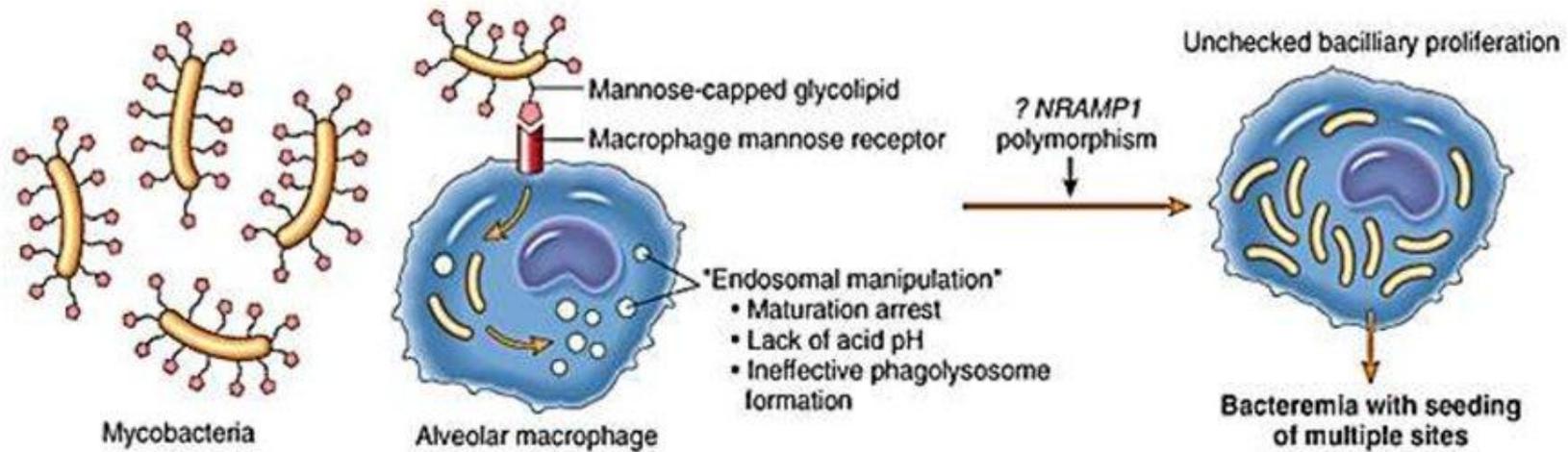
- гранулема в месте внедрения возбудителя
- воспалительный процесс в региональных лимфатических узлах
- сенсibilизация организма



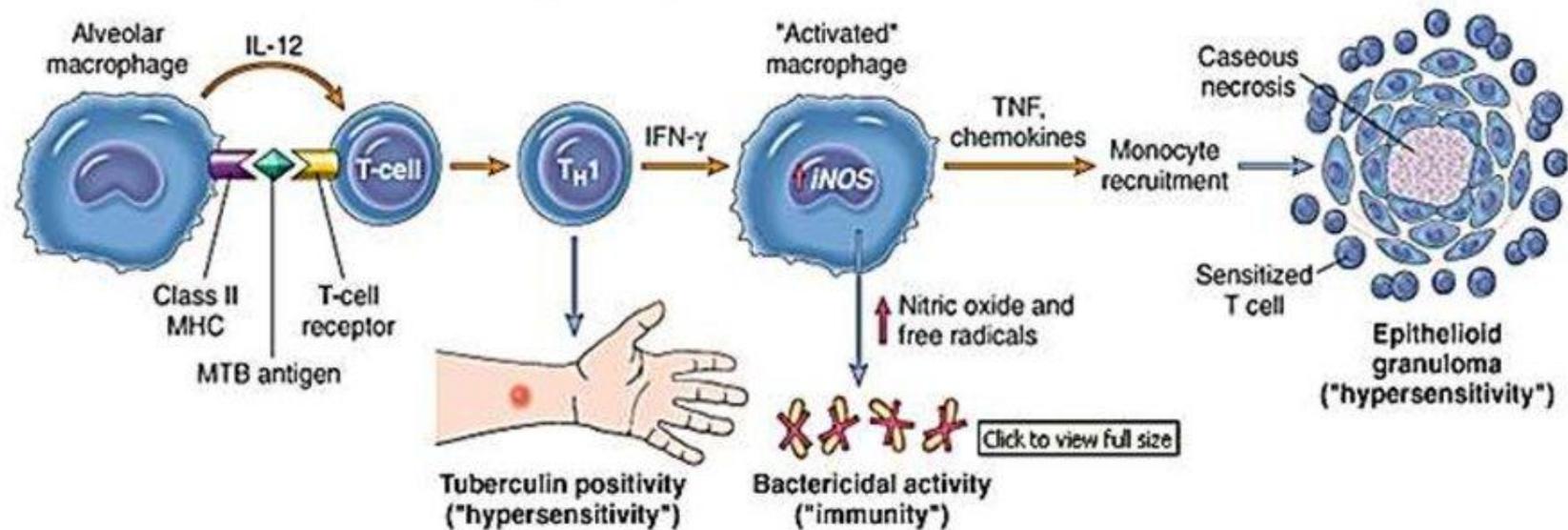
А. Доброкачественное течение - гранулемы кальцифицируются и рубцуются (у человека формируется противотуберкулезный иммунитет, но в гранулеме сохраняется возбудитель).

Б. При действии неблагоприятных факторов, снижающих антиинфекционную резистентность организма человека - гематогенная генерализация процесса с образованием множественных очагов, склонных к распаду.

A. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (0-3 weeks)



B. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (>3 weeks)



Внедрение МБТ - инфицирование

**90-85% Латентное течение
ТБ инфекции**

**10-15%
Заболевание ТБ**

**Риск развития заболевания
определяется :**

**Макро
организм**

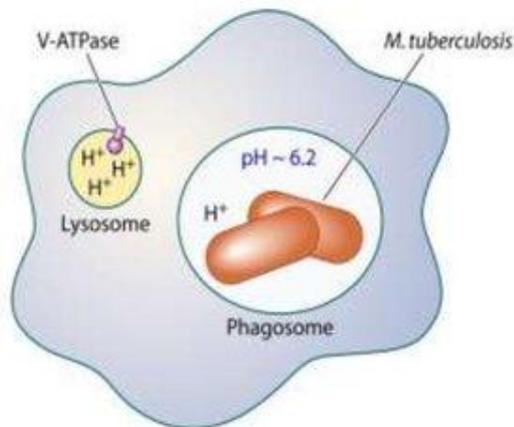
1. Состоянием иммунитета
2. Наличием генетических маркеров повышенной восприимчивости к МБТ
(в генотипе чел-ка аллели – HLA A11-B15 и HLA DR2).

**Микро
Организм**

1. Вирулентностью МБТ
2. Суперинфекцией

ОСОБЕННОСТИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

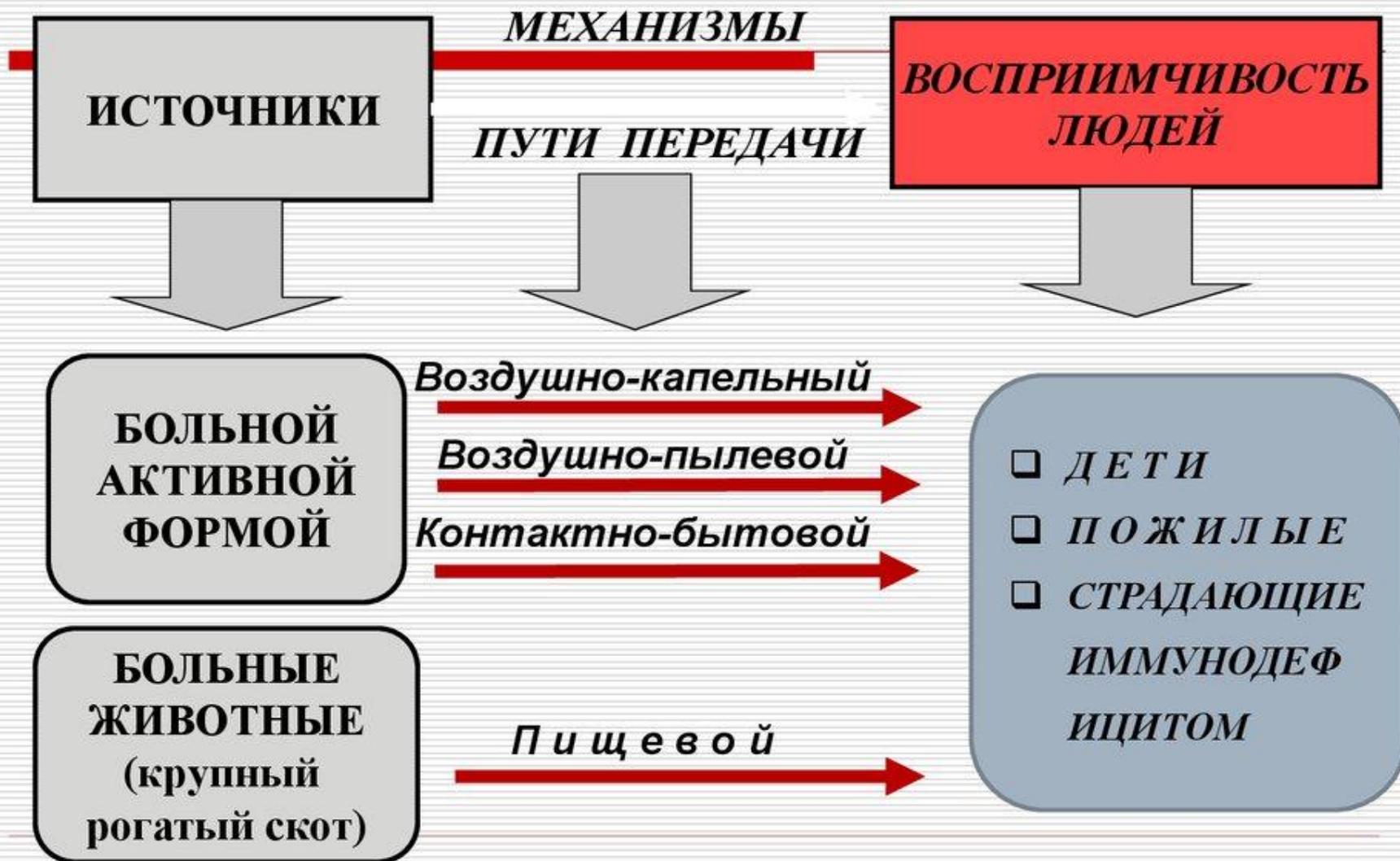
- Способность возбудителя к внутриклеточному существованию (персистенции) и размножению
- Превращение предназначенных для выполнения защитных функций фагоцитов в «фармакологические убежища» для микобактерий
- Трансформация фагоцитов и превращение их в источник дисбаланса иммунной системы



Устойчивость микобактерий к факторам внешней среды

- ▶ Сохранение жизнеспособности в почве и воде около года
- ▶ В высохшей мокроте до 10–12 мес.
- ▶ в книгах – 3–4 мес.
- ▶ в уличной пыли до 10 дней
- ▶ Выдерживают процессы гниения и могут несколько месяцев сохранять жизнеспособность и вирулентность в погребенных трупах.
- ▶ Устойчивость к химическим веществам сильным кислотам, щелочам, спирту, фенолу, ацетону.
- ▶ дезинфектантам
- ▶ Устойчивость к антибиотикам семейств β -лактамов, макролидов, цефалоспоринов и тетрациклинов.
- ▶ Изменчивость и полиморфизм связаны с распространением развитием лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА



Клинические проявления

Airborne Infection

90 %

10 %

Latent TB

No symptoms
Not sick
Cannot spread disease
Chest X Ray and sputum are normal

TB Disease

Symptoms
Can spread infection
Positive skin test
Possible abnormal chest X ray
Positive sputum smear or culture
Dissemination

AIDS increases susceptibility

Reactivation (secondary) TB

**Untreated:
Severe illness,
Death**

Различают 3 клинические формы заболевания:

- ❖ Первичная туберкулезная интоксикация у детей и подростков
- ❖ Туберкулез органов дыхания
- ❖ Туберкулез других органов и систем

Ранняя туберкулезная интоксикация – нелокальная форма первичного туберкулеза, характеризующаяся симптомокомплексом функциональных расстройств, сопровождающих «вираж» туберкулиновой чувствительности.

При тщательном рентгенологическом исследовании не обнаруживаются локальные изменения в легких, в ВГЛУ и других органах, и исключаются заболевания, вызывающие интоксикацию.

Морфологический субстрат – туберкулезные изменения во внутригрудных и мезентериальных лимфоузлах. Они малы и не выявляются рентгенологически.

ЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

❖ Первичный
туберкулезный
комплекс

❖ Вторичный

❖ Диссеминированный
(распространенный)

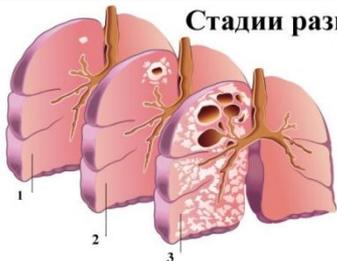
❖ Очаговый
(ограниченный)

✓ Каверозный

✓ Инфильтративный

✓ Туберкулема

Стадии развития туберкулеза



1. Очаговый туберкулез
2. Инфильтративный туберкулез
3. Фиброзно-каверозный туберкулез

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Внелегочный туберкулез

❖ Туберкулез органов
пищеварительной системы

❖ Туберкулез органов
мочеполовой системы

❖ Туберкулез глаз.



❖ Туберкулез костей и
суставов



❖ Туберкулез центральной
нервной системы и
мозговых оболочек

❖ Туберкулез кожи



Основные признаки туберкулеза:

- кашель более 3-х недель;
- потеря аппетита;
- похудание;
- ночная потливость;
- повышение температуры до $37,0^{\circ} - 37,5^{\circ}\text{C}$;
- общая слабость
- утомляемость,
- снижение успеваемости;
- боли в грудной клетке;



При наличии хотя бы одного из вышеперечисленных признаков, необходимо обследование для исключения туберкулеза.

Иммунитет

Из всех инфицированных (80% населения старше 20 лет) болеет не более 10%.

Существует генетическая предрасположенность к заболеванию.

Постинфекционный иммунитет имеет ряд особенностей:

- ❖ АТ не играют решающей роли (АТ к корд-фактору оказывают токсическое действие на м/о, АТ к полисахаридам усиливают фагоцитоз и активируют систему комплемента)
- ❖ сенсibilизация в виде ГЗТ (формируется и после введения вакцины – проа Манту)
- ❖ **иммунный ответ в основном клеточный (Т-лимфоциты распознают и уничтожают инфицированные м/о клетки)**

Микробиологическая диагностика

- **Бактериоскопический метод:** микроскопия мазков (окраска по Цилю—Нильсену) из патологического материала, в том числе из мокроты, обогащенной гомогенизацией или флотацией.
- **Бактериологический метод:** посев на среду Левенштейна—Йенсена, Финн 2 и др., микрокультивирование по Прайсу (рост микроколоний при помещении мазка в жидкую питательную среду).
- **Биологическая проба:** заражение морских свинок и кроликов.
- **Серологический метод:** РНГА, ИФА; определяют антитела против комплекса антигенов клеточной стенки, липоарабиноманнана, гликолипидов, фибронектинсвязывающего антигена.
- **Кожно-аллергические пробы:** внутрикожное введение туберкулина (проба Манту).
- **Молекулярно-генетический метод:** ПЦР; метод генной дактилоскопии возбудителя — Саузерн-блот-гибридизация с использованием инсерционного элемента (IS) в качестве зонда.

Этиотропная терапия

Химиотерапия туберкулеза — этиотропная (специфическая) терапия больных с применением оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов, направленная на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидный эффект) или подавление ее размножения (бактериостатический эффект).



Препараты для лечения туберкулеза

- Препараты 1-й линии (активны против дикого типа)
 - Изониазид (H)
 - Рифампицин (R)
 - Пиразинамид (Z)
 - Этамбутол (E)
 - Стрептомицин (S)
- Препараты 2-й линии (активны против резистентных штаммов)
 - ПАСК (PAS)
 - Каприомицин (Cap)
 - Канамицин/амикацин (K)
 - Этионамид (Pt)
 - Фторхинолоны (Fq)
 - Рифабутин (Rb)
 - Циклосерин (Cs)

Лечение больных активным туберкулезом с сохраненной чувствительностью:

- 
- лечение проводится четырьмя противотуберкулезными препаратами: изониазидом (H), рифампицином (R), пиразинамидом (Z) и этамбутолом (E);
 - **2(4)HRZE/4(7)HR**

- Лечение пациентов с активным туберкулезом проводится противотуберкулезными препаратами в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи.

Лекарственно - устойчивый туберкулёз (ЛУ-ТБ)

- Несмотря на высокий уровень развития современной фармакологии и медицины, человечеству так и не удается победить туберкулез.
- Обычную форму заболевания научились успешно лечить, вплоть до полного выздоровления.
- Но **из-за способности бактерии мутировать она часто становится нечувствительной к антибиотикам.**
- Такая форма заболевания получила название «лекарственно-устойчивый туберкулез».
- **Лекарственно - устойчивый туберкулёз (ЛУ-ТБ)** – это тип туберкулёза (ТБ), вызванный бактериями *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), которые развили **генетическую мутацию** или несколько мутаций, в результате чего определённый противотуберкулёзный препарат (или препараты) перестаёт быть эффективным против этих бактерий.
- По своей природе лекарственная резистентность МБТ обусловлена хромосомными мутациями. Она развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ/

По классификации ВОЗ (2008) МБТ могут быть:



- *Монорезистентными (МР)* – к одному ПТП
- *Полирезистентными (ПР)* – к 2-м и более ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина
- *Множественно лекарственно-резистентным (МЛУ)* – как минимум к сочетания изониазида и рифампицина
- *Широко лекарственно-резистентными (ШЛУ)* – как минимум к изониазида и рифампицина, фторхинолонов и инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин)



Лечение больных ЛУ-ТБ

Группа	Препарат	Сокращенное название
Группа А Включите в режим все три препарата (за исключением случаев, когда и нельзя использовать)	Левифлоксацин ИЛИ Моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквилин	Bdq
	Линезолид	Lzd
Группа В Добавьте в режим оба препарата (за исключением случаев, когда их нельзя использовать)	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин ИЛИ Теризидон	Cs Trd
Группа С Добавьте для составления полного режима, когда нельзя использовать препараты из групп А и В	Этамбутол	E
	Деламанид	Dlm
	Пиразинамид	Z
	Имипенем/циластатин	Ipm-Cln
	Меропенем	Mpm
	Амикацин ИЛИ Стрептомицин	Am C
	Этионамид ИЛИ Протионамид	Eto Pto
	Парааминосалициловая кислота	ПАСК

Профилактика

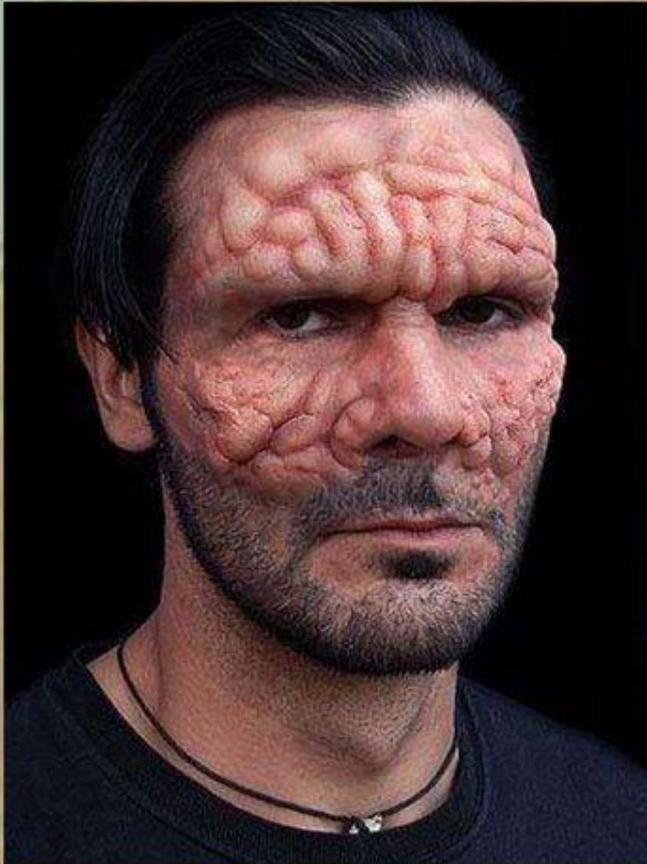


Вакцина БЦЖ (BCG) живая, содержит вакцинный штамм бациллы Кальметта—Герена (*Mycobacterium bovis BCG*), полученный в результате длительного (13 лет) культивирования которая утратила вирулентность для человека, будучи специально выращенной в искусственной среде.

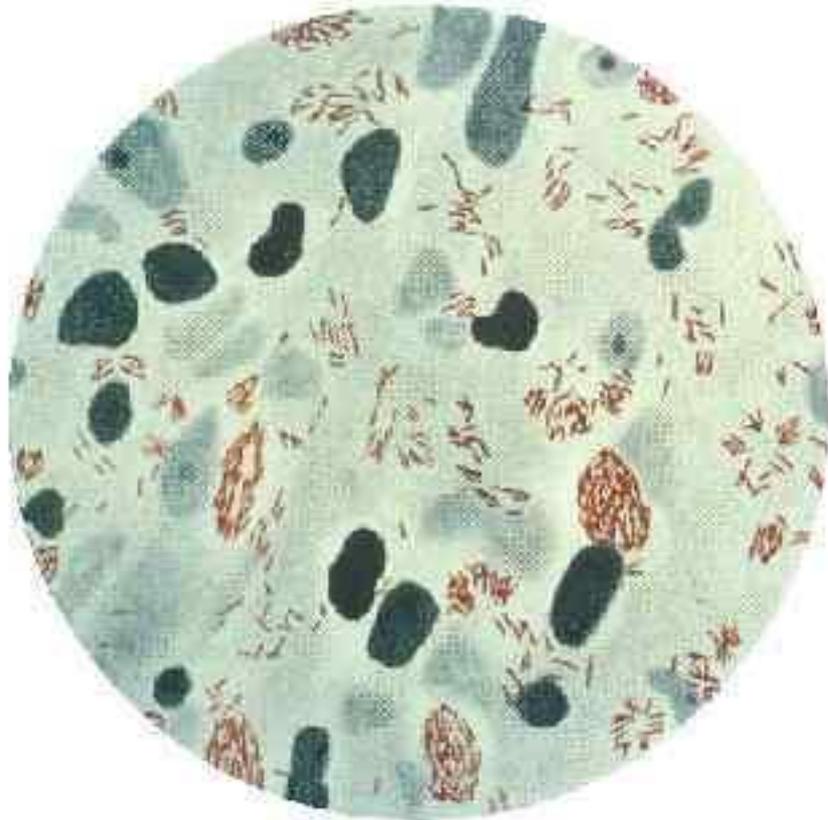
Вакцину вводят внутрикожно, всем здоровым новорожденным на 3-7 сутки жизни.

Ревакцинация в 7 и 14 лет детям с отрицательной реакцией на пробу Манту.

Проказа — устаревшее название заболевания, сегодня более актуален термин «лепра», или болезнь Хансена, хансеноз, хансениаз. Это инфекционное заболевание, поражающее кожные покровы и периферическую нервную систему человека, известно человечеству с древних времён.



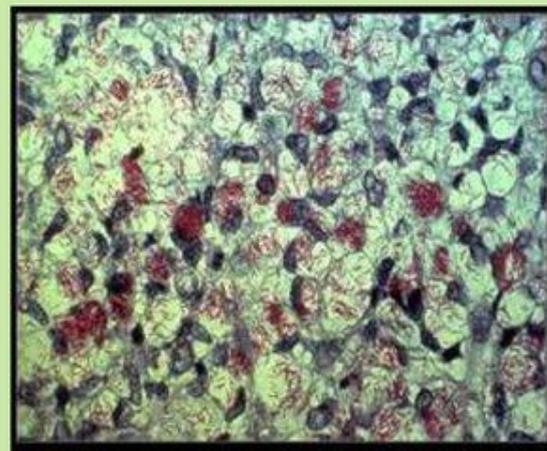
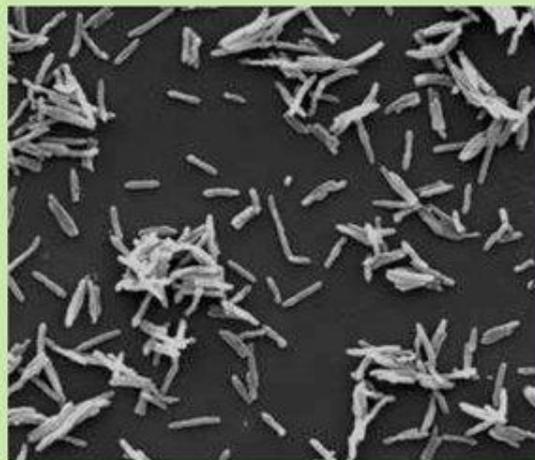
Возбудитель лепры (палочка Гансена)



Микобактерия
лепры
(*M. Leprae*).
Окраска по
Циллю-
Нильсену

Морфология

- Гр+ палочки
- Диаметр 0.3-0.5 мкм, длина 1.0-8.0 мкм
- Спор, капсул не образует
- Жгутиков нет
- Полиморфные
- В пораженных клетках- «сигары в пачке»
- Окраска по Цилю-Нильсену



Культуральные свойства

- Облигатные внутриклеточные паразиты гистиоцитов
- Не растут на питательных средах
- Культивирование в организме броненосцев



Культуральные свойства

В 1960 году американский ученый Ch.Shepard сообщил об ограниченном размножении *M.leprae*, взятых от больного человека, в подушечке лап мыши. В 1971 году W.Kirchheimer и E.Storrs удалось показать, что при внутривенном или подкожном заражении возбудителем лепры девятипоясных броненосцев через 1,5-2 года у броненосцев развивается генерализованный инфекционный процесс с поражением кожи и внутренних органов, напоминающий лепроматозный тип лепры у человека.

При этом из лепром на коже, инфицированных печени и селезенки можно получить до 10^9 *M.leprae* на 1 грамм ткани. **То есть эта модель обеспечивает получение биомассы *M.leprae* в значительно больших количествах, чем удастся выделить из лепром больного человека, что позволяет расширить исследования по изучению их биологических свойств.**

Особенностью девятипоясных броненосцев является полное пренебрежение **территориальными границами государств.**



Биохимические свойства.

M. leprae утилизируют глицерин и глюкозу в качестве источников углеводов и имеют специфический фермент **O-дифенолоксидазу (ДОФА-оксидаза)**, отсутствующий у других микобактерий. Обладают способностью продуцировать **внеклеточные липиды**, а значительная часть обычного для других видов микобактерий **аланина** у них заменена **глицином**. Имеют окислительно-восстановительные ферменты: **пероксидазы, цитохромоксидазы, супероксиддисмутазы, сукцинатдегидрогеназы. НАД-Н-диафоразы.** Является аэробом.

Антигенная структура.

M. leprae содержит общими для всех микобактерий антигены, в том числе с вакцинным штаммом BCG (используют для профилактики лепры), гетерофильные антигены у *M. leprae* и лиц с группой крови O(I). Rh-. Эти люди более восприимчивы к проказе, так как антигенная мимикрия способствует персистенции *M. leprae* в макроорганизме.

M. leprae содержит видоспецифический фенольный гликолипид с наличием уникального трисахарида, состоящего из 3,6-ди-O-метилглюкозы, 3-O-метилрамнозы и 2,3-ди-O-метилрамнозы, который является ключевой антигенной детерминантой (концевая ди-O-метилглюкоза отсутствует во всех известных природных углеводах). Антитела к фенольному гликолипиду обнаруживаются только у больных лепрой, что используется для выявления больных лепрой при обследовании больших групп лиц с помощью ИФА. Фенольный гликолипид предложено также применять для постановки кожных аллергических проб .

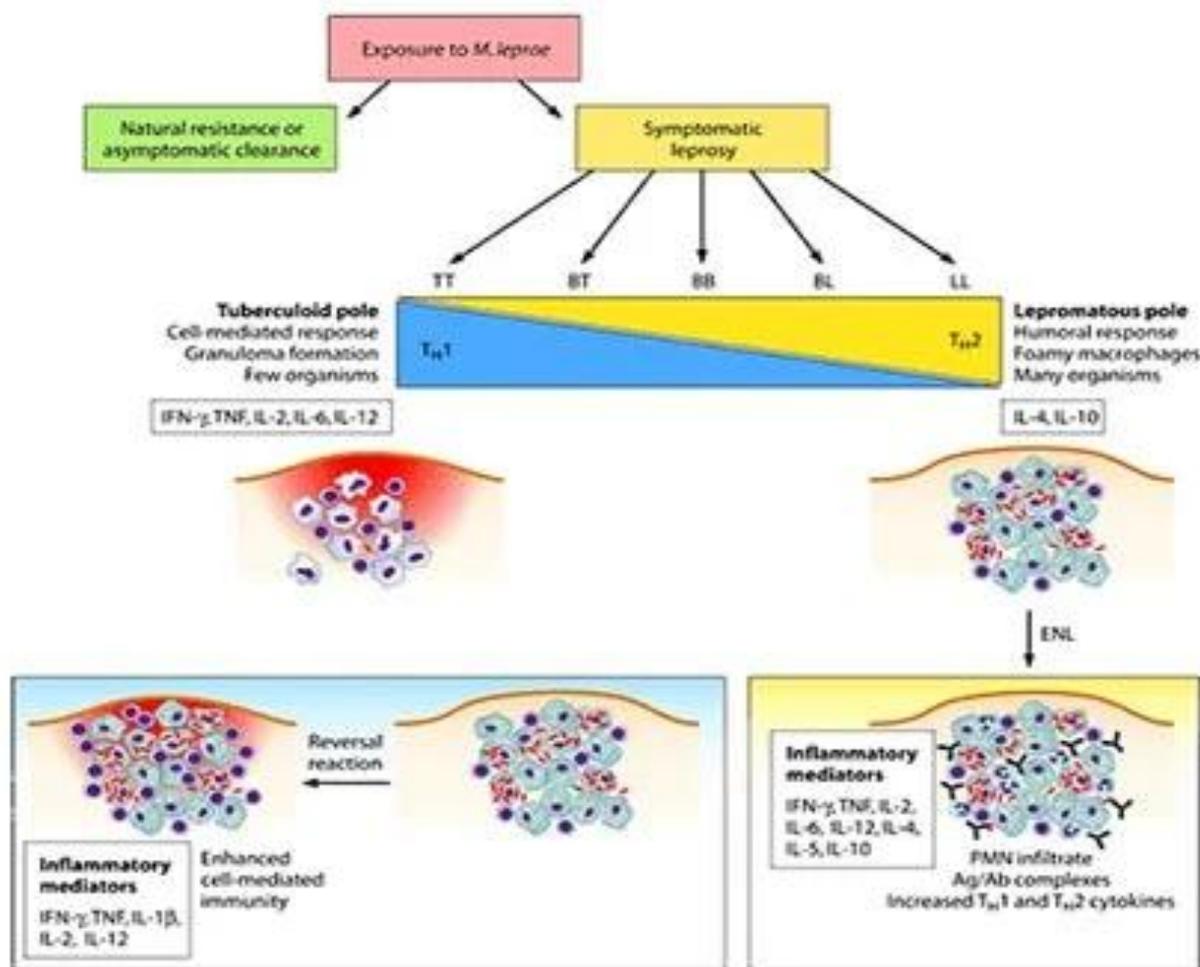
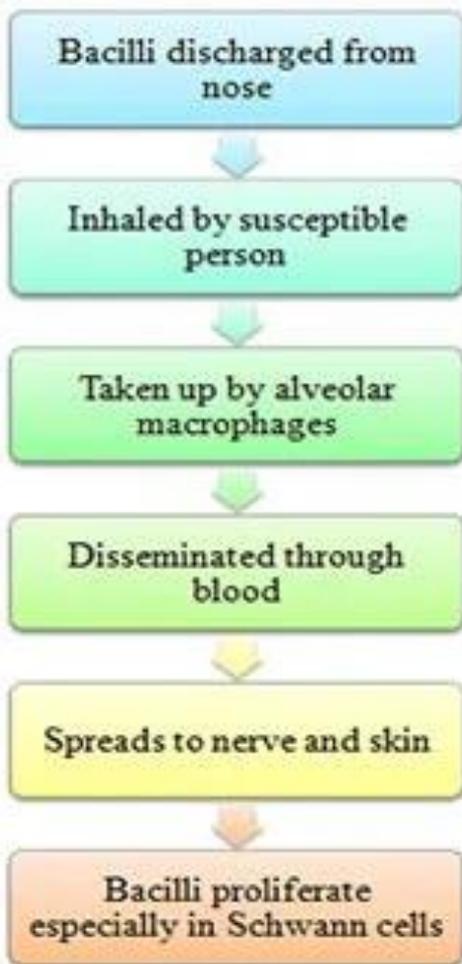
Факторы патогенности

- фенольный гликолипид I - уникальный компонент клеточной стенки *M. leprae*. Связывается с компонентом комплемента C3, который, взаимодействуя с рецепторами макрофагов CR1, CR3 и CR4, опосредует фагоцитоз бактерии. Когда бактерия попадает внутрь макрофага, фенольный гликолипид I предохраняет ее от разрушения, нейтрализуя свободные радикалы (гидроксильный и супероксидный).

Эпидемиология и патогенез лепры

- Источник инфекции – больной человек.
- Механизм передачи – аэрогенный
- Путь передачи – воздушно-капельный, редко – контактный. Возможно трансплацентарное заражение плода.
- В патогенезе заболевания важное значение имеет выраженный тропизм микроба к клеткам кожи и периферических нервов (леммоцитам).
- Иммунные реакции организма определяют тканевые поражения.
- У лиц с высокой резистентностью (с преобладающей субпопуляцией ТН1-лимфоцитов, активирующих Т-лимфоциты,) развивается **туберкулоидная форма – ТТ-тип лепры.**
- У лиц с низкой резистентностью (с преобладающей субпопуляцией ТН2-лимфоцитов, активирующих В-лимфоциты,) развивается **лепроматозная форма - LL-тип лепры.**

Патогенез лепры



Особенности заболевания

1. Длительный инкубационный период (3-7 лет, до 20 лет), хроническое течение заболевания
2. Вовлечение в процесс нервной ткани
3. Оптимальная температура для размножения *M. leprae* менее 37, наиболее поражаемы охлаждаемые ткани

ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Туберкулоидная лепра

Поражение кожи и периферических нервов.

Гранулемы-эпителиоидные клетки в окружении лимфоцитов, гигантских клеток, плазматических, тучных клеток. Поражения нервных ганглиев и стволов-параличи, контрактуры, трофические нарушения и др.

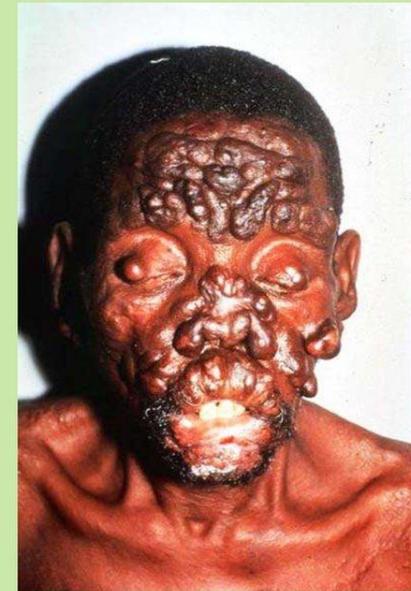
- Лепроматозная лепра

Разнообразные кожные проявления, микобактерии на слизистой носа, «львиная морда». Гранулемы-лепрозные клетки, мононуклеарные, плазматические клетки, гистиоциты, фибробласты. Поражения внутренних органов, шванновских клеток. Лимфаденит. Потеря зрения.

- Пограничная (диморфная) лепра

- Недифференцированная лепра

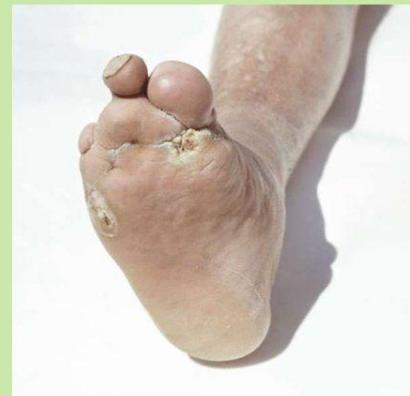
Туберкулоидный тип лепры. Крупные сливающиеся бляшки с мелкопапулезными четко очерченными краями



Лепроматозный тип лепры (случай поздней диагностики). Множественные дермальные и гиподермальные лепромы на фоне диффузной инфильтрации кожи



Изменения характерные для лепрозных больных



Мутиляция и трофические язвы стопы при лепре (болезнь в запущенной стадии, без лечения).



Контрактуры и мутиляция пальцев кистей, дистрофия ногтевых пластинок при лепре (болезнь в запущенной стадии, без лечения).

Состояние иммунитета

- Антитела вырабатываются в большом количестве, но не играют защитной роли.
- Т-система угнетается (особенно резко - при лепроматозной форме).

Микробиологическая диагностика лепры

- **Бактериоскопический метод** – микроскопия соскобов кожи, окрашенных по Циль-Нильсену.
- **Серологический метод** – обнаружение антител к фенольному гликолипиду в ИФА .
- **Иммунологический метод** – постановка РБТЛ с фенольным гликолипидом.
- **Кожно-аллергическая проба** - с лепромином А, отрицательная у больных с LL-формой и положительная у больных с TT- формой заболевания .

Профилактика и лечение лепры

- **Специфическая профилактика** – не разработана. Для населения эндемичных районов применяется вакцина лепромин А+BCG .
- **Лечение лепры** - препараты сульфонового ряда: дапсон, солюсюрмин, диуцифон и др., антибиотики: рифампицин и фторхинолоны (офлоксацин).

Актиномицеты

Актиномицеты - Actinomycetes (от греч. actis - луч, туке -гриб) - грамположительные бактерии, образующие подобие мицелия, связаны с микобактериями и коринеформными бактериями практически непрерывным рядом переходных форм (Шлегель, 1987).

АКТИНОМИЦЕТЫ

Отдел: Firmilicutes

Порядок: Actinomycetales

Семейство: Actinomycetaceae

Роды: Actinomyces

Nocardia

Streptomyces

Виды: A. israelii

A. bovis

A. odontolyticus

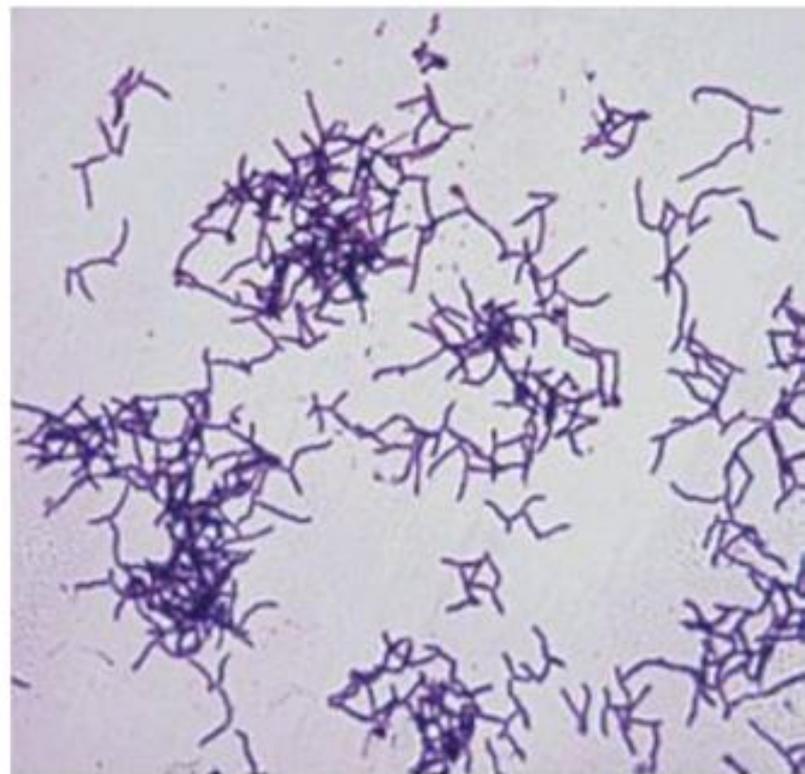
N. asteroides

N. farcinica

S. albus

В 1887 г К. Гарц, а в 1888 г М. Афанасьев выделили A. israelii в чистой культуре

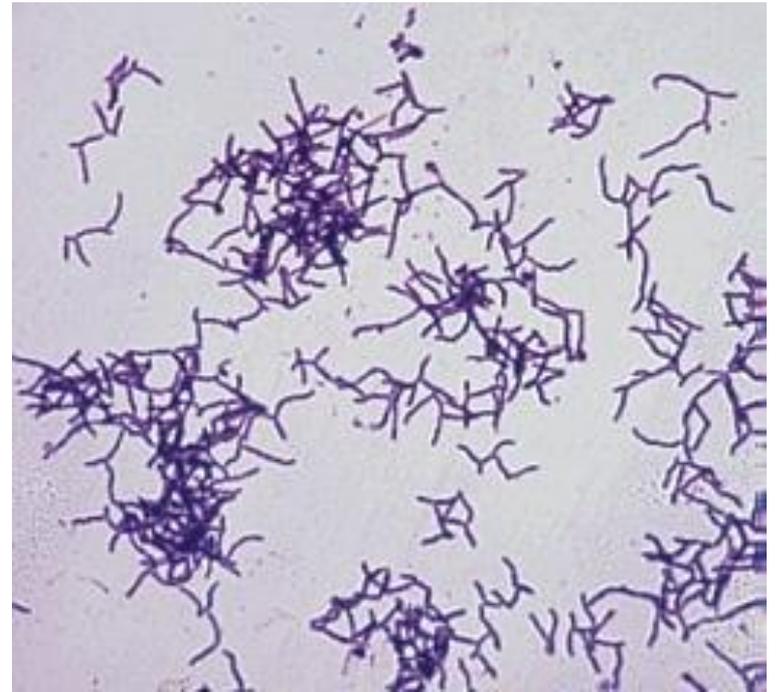
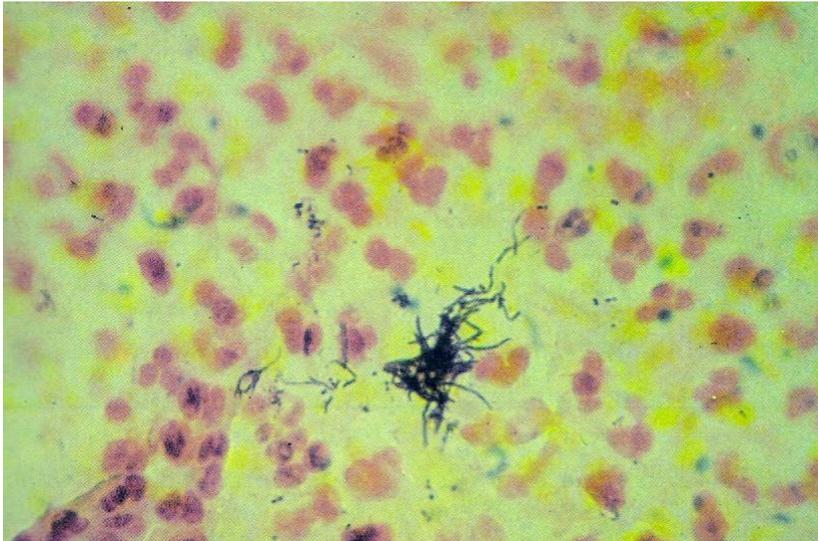
От лат. myces – гриб, actis - луч



A. israelii окраска по Граму
(чистая культура)

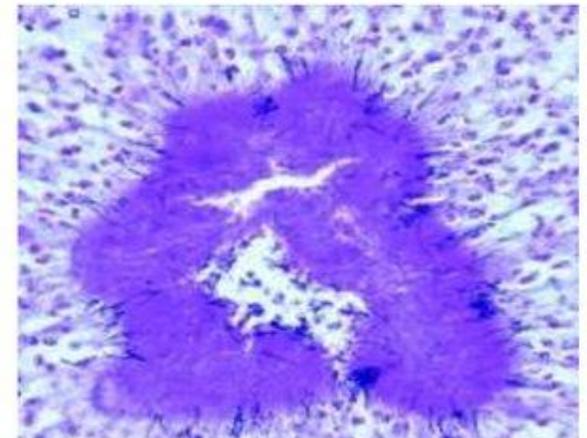
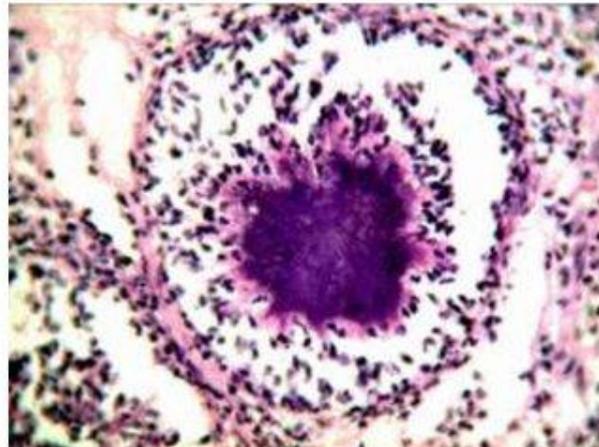
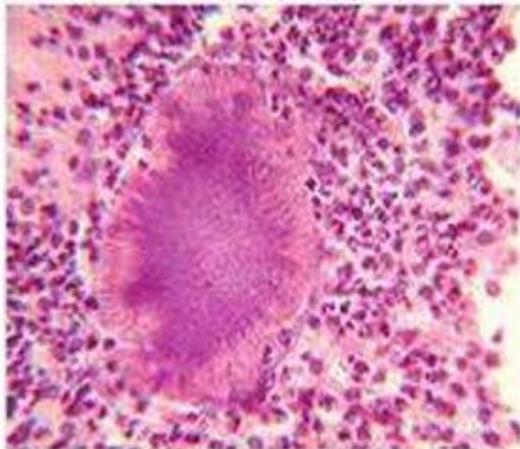
Морфологические свойства актиномицетов

- Нитевидные бактерии, с хорошо развитым мицелием, гифы не септированы. Не содержат в клеточной стенке хитина или целлюлозы. Грамположительные тонкие прямые или слегка изогнутые палочки размером $1,5 \times 0,2 - 1,0$ мкм, часто нити длиной 10-50 мкм. В мазках располагаются под углом в виде V и Y. Некислотоустойчивы. Неподвижны, спор нет.



Морфологические и тинкториальные свойства

- В тканях актиномицеты образуют *друзы* – беспорядочно переплетенные в центре нити мицелия с радиально отходящими к периферии нитями, колбовидно расширенными на концах. В своем развитии друзы проходят несколько стадий, вначале – это мягкие конгломераты с обильно растущим мицелием, на конечных стадиях – кальцинированные плотные тельца.



Культуральные свойства

- Облигатные и факультативные анаэробы. Растут на кровяном и сывороточном МПА, глицериновом агаре и бульоне, сахарном агаре, средах Сабуро и Чапека. Инкубируют в аэробных и анаэробных условиях в течение 1-2 недель, при t 35-37⁰, рН 6,0-6,8.
- Колонии гладкие или исчерченные, складчатые или бугристые, мягкой или крошковидной консистенции.

Поверхность гладкая или бархатистая, пушистая.

Цвет колоний – темно- или светло-фиолетовый, синий, пурпурный, красный, оранжевый, желтый, зеленый, бурый, черный, серый, белый.



Биохимические свойства

- Обладают протеолитической и липолитической активностью, расщепляют белки крови и тканей.
- Образуют каталазу, фосфатазу, амилазу
- Пептонизируют молоко, разжижают желатин
- Ферментируют углеводы до кислоты без газа
- Образуют витамины группы В
- Обладают антагонистической активностью, продуцируя различные антибиотики

Антигенные свойства

- Полисахариды клеточной стенки
(видоспецифические антигены)
- Цитоплазматические компоненты

Факторы патогенности

Факторы адгезии и колонизации

1. Белки клеточной стенки
2. Тейхоевые кислоты
3. Капсула

Факторы вирулентности

1. Гемолизины
2. Протеазы

Факторы персистенции

1. Капсула
2. Ферменты антиоксидантной защиты
3. Секреторные факторы

Эпидемиология

- *Источник инфекции* – почва,
- *Механизм передачи* – контактный,
- *Путь передачи* – раневой,
- Инфекция может быть как экзогенной, так и эндогенной (**чаще эндогенная**),
- *Основной предрасполагающий фактор* – снижение сопротивляемости организма,
- *Входные ворота инфекции* – слизистая оболочка полости рта или других органов, кожа.
- *Инкубационный период* – от нескольких суток до многих лет.
-

ПАТОГЕНЕЗ АКТИНОМИКОЗА

внедрение

слизистые

повреждённая кожа

из мест обитания
(эндогенная
инфекция)

- ослабление механизмов неспецифической резистентности
- снижение местного иммунитета
- воспалительные заболевания и травмы слизистых оболочек

актиномикомы (с друзами)

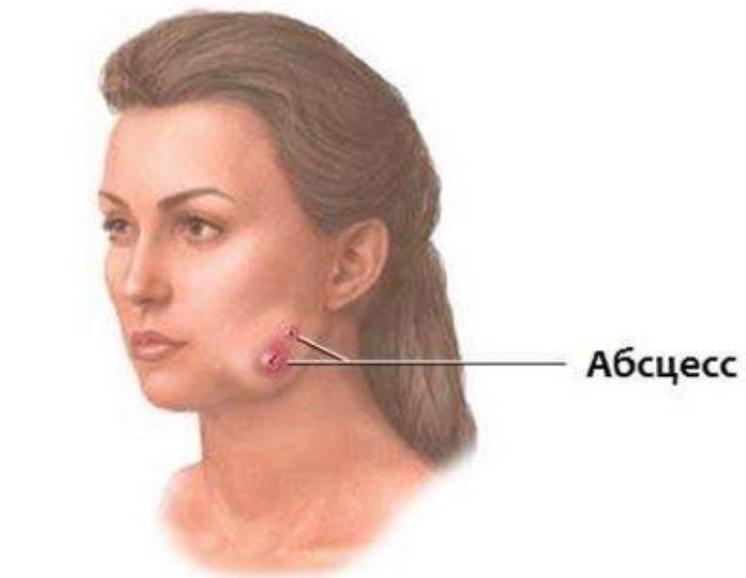
- первичный очаг
- локализация определяет клинику

генерализация (метастазирование)

- контактный путь
- лимфогенный и кровяной путь

Клинические формы

1. **Актиномикоз лица, точнее – шейно-лицевой (60%-80% всех случаев актиномикоза у человека).**
 2. **Торакальный актиномикоз.**
 3. **Абдоминальный актиномикоз (чаще поражается аппендикс и слепая кишка).**
 4. **Редкие формы: актиномикоз мочеполовой системы, костей, ЦНС, генерализованный (по типу метастазирующего сепсиса).**
-



Микробиологическая диагностика актиномикоза

- **Бактериоскопический метод** – определение в нативном материале друз актиномицетов.
- **Бактериологический метод** – выделение возбудителя посевом на среду Сабуро, сахарный агар
- **Серологический метод** – обнаружение антител к актинолизату в РСК и РНГА.
- **Кожно-аллергическая проба** - с актинолизатом.

ИММУНИТЕТ

- Постинфекционный иммунитет не формируется (образующиеся антитела не обладают защитным действием)
- Формируется ГЗТ

ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая: личная гигиена

Специфическая: не разработана

ЛЕЧЕНИЕ

Антибиотики: пенициллины (преимущественно)

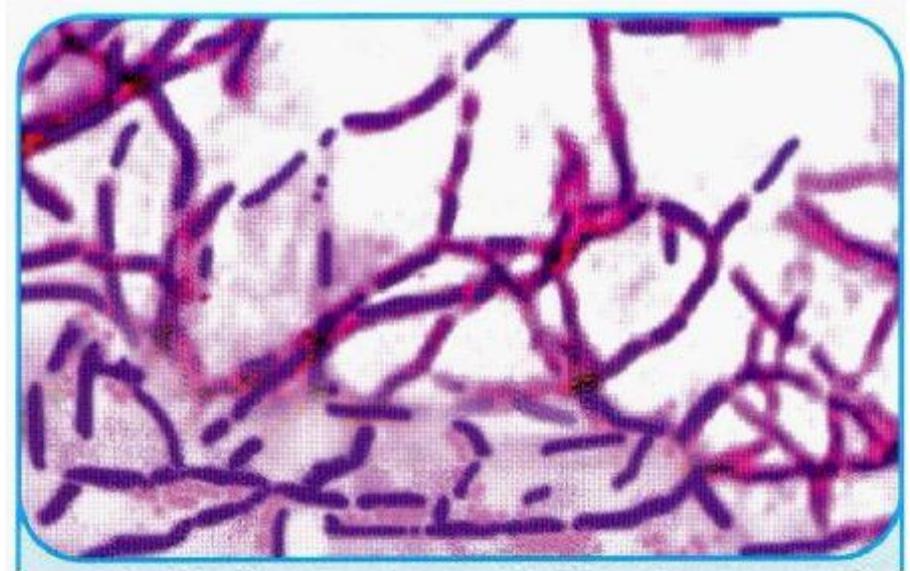
Иммунотерапия: актинолизат

Род Nocardia

Род **Nocardia** относится к группе нокардиоформных актиномицетов, подгруппе бактерий, содержащих миколовые кислоты. Род **Nocardia** включает около 85 видов. Нокардии широко распространены в природе; обычно их выделяют из почвы и с разлагающихся органических субстратов. У человека вызывают оппортунистические инфекции — нокардиозы. Свое название род получил в честь французского бактериолога Эдмонда Нокара, впервые выделившего бактерии в 1888 г.

классификация:

- Домен (Domain): Bakteriya
- Царство (Kingdom): Actinomycetota
- Класс (Class): Actinomycetia
- Порядок (Order): Mycobacteriales
- Семейство (Family): Nocardiaceae
- Род (Genus): Nocardia
- Вид (Species): *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. otitidis*.



Морфология

- Клетки нокардий представлены вегетативными гифами, прямыми или изогнутыми, часто ветвящимися. Молодые культуры имеют хорошо развитый мицелий, диаметр нитей мицелия составляет 0,3–1,3 мкм. Старые культуры образуют многочисленные нити.
- Культура относительно кислотоустойчива, окрашивается по методу Циля – Нильсена. Окраска по Граму варьирует. Молодая культура в патологическом материале может быть представлена Гр(+) короткими, ветвящимися нитями, в старых культурах Гр(–) элементами. Нокардии капсул не имеют, друз не образуют. Неподвижны.

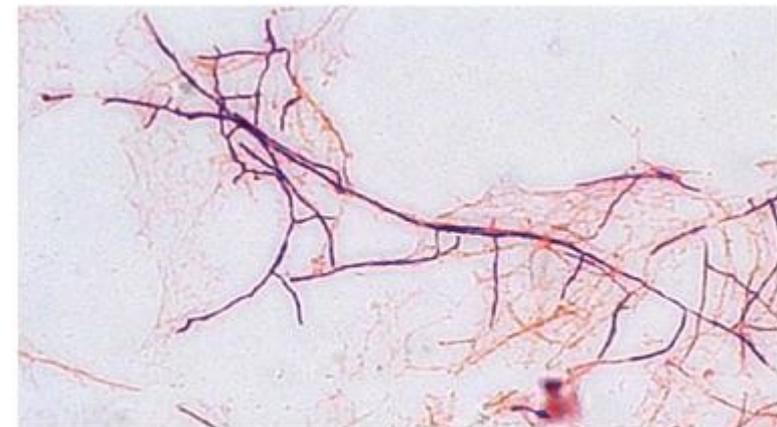
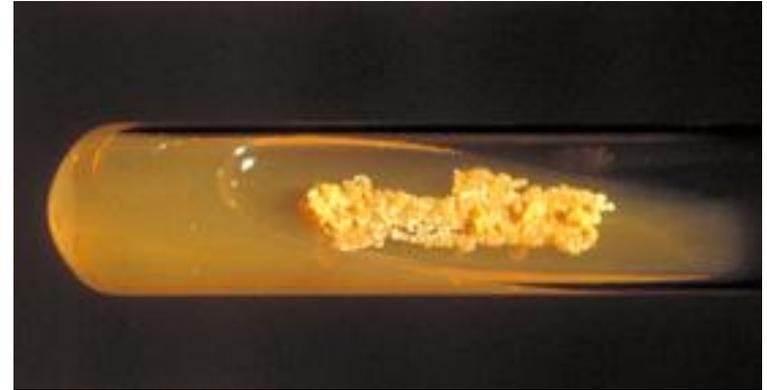


Рис. 4. *Nocardia asteroides* (http://people.upei.ca/jlewis/html/7_exercises.html)

Культуральные свойства

- Возбудитель нетребователен к питательным средам, хорошо растет на мясопептонном агаре (МПА), среде Сабуро.
- На плотной среде через 48–72 часа образуются мелкие, влажные колонии. Через 72 часа поверхность колоний делается исчерченной, приподнятой, с фестончатыми краями.
- Колонии пигментированные – от кремового до красного цвета.



Биохимические свойства нокардий

Вид	Разложе- ние казеина	Разложе- ние эскулина	Разложе- ние тесто- стерона	Образова- ние фосфатазы	Образо- вание уреазы
<i>N. amarae</i>	–	+	–	–	+
<i>N. asteroides</i>	–	+	+	+	+
<i>N. brasiliensis</i>	+	+	+	+	+
<i>N. farcinica</i>	–	+	+	+	+

- **Антигенные свойства:** белки (туберкулопротеины).
- **Факторы патогенности:** белковые и полисахаридные компоненты клеточной стенки; миколовая кислота

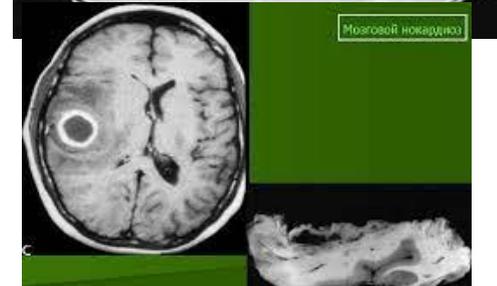
- **Резистентность.** Возбудители широко распространены в почве и на различных органических субстратах. Устойчивы к действию факторов окружающей среды.
- **Эпидемиология:**
 - резервуар и источник инфекции – почва;
 - пути передачи:
 - воздушный,
 - контактный (через поврежденную кожу);
 - восприимчивый коллектив: болеют люди любого возраста; группа риска – люди с иммунодефицитом.

- **Этиопатогенез.**
- Входными воротами возбудителя является слизистая оболочка дыхательных путей, кишечника, конъюнктивы глаза, а также раны.
- При поражении легких возбудитель поглощается альвеолярными макрофагами, вместе с ними проникает в цитоплазму, где сохраняет свою жизнеспособность. Циркуляция возбудителя индуцирует воспалительную реакцию, что приводит к формированию сливных абсцессов и гранулем.
- В патологический процесс вовлекаются мягкие ткани грудной клетки, органы средостения. Наиболее восприимчивы больные с иммунодефицитом, реципиенты органов и тканей и больные лейкемией. При поражении легкого в его паренхиме формируются множественные сливные абсцессы и гранулемы.

- **Иммунитет.**
- Нокардии индуцируют гуморальный и клеточный иммунный ответ.
- В сыворотке крови появляются антибактериальные антитела (агглютинины, преципитины, связывающие комплемент).
- Кроме того, развивается ГЗТ, что свидетельствует об образовании клеточного иммунитета.

Симптомы и признаки нокардиоза

- Нокардиоз обычно начинается как **подострая легочная инфекция**, которая напоминает актиномикоз, но чаще *Nocardia* носит локальный характер или распространяется по кровяному руслу. Распространение с формированием абсцесса может произойти в любом внутреннем органе, но чаще поражаются мозг, кожа, мочки, кости или мышечная система.
- Наиболее распространенные **симптомы легочного поражения** – кашель, лихорадка, озноб, боль в груди, слабость, анорексия и потеря веса. Может наблюдаться плевральный выпот. **Метастатические абсцессы головного мозга**, имеющие место в 30–50% случаев, обычно вызывают сильные головные боли и фокальные неврологические отклонения.
- Наиболее частыми возбудителями являются *Nocardia asteroides* и *Nocardia brasiliensis*.
- *N. asteroides* – обычно вызывает пневмонии и диссеминированные инфекции.
- *N. brasiliensis* наиболее часто вызывает инфекционное поражение кожи, особенно в тропическом климате. Заражение происходит через дыхательные пути или при непосредственном повреждении кожи.



Микробиологическая диагностика

- ***материалом для исследования*** являются мокрота, гной, биоптаты тканей;
- ***методы исследования:***
 - ✓ бактериоскопия с целью обнаружения в исследуемом материале несептированных гиф;
 - ✓ бактериологическое исследование.

Лечение и прогноз при нокардиозе

- Удовлетворительных результатов лечения нокардиоза можно достичь применением сульфаниламидов; иногда их комбинируют с антибиотиками.
- Без лечения легочный нокардиоз и диссеминированный нокардиоз, как правило, имеют летальный исход.
- Даже при лечении соответствующими антибиотиками уровень смертности достаточно высок ($> 50\%$) среди пациентов с ослабленным иммунитетом и диссеминированными инфекциями, значительно ниже (приблизительно 10%) среди иммунокомпетентных пациентов с ограниченным поражением легких.
- Показатели эффективности лечения для пациентов с инфекцией кожи обычно $> 95\%$.



Спасибо
за внимание!