

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра микробиологии и вирусологии

ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**Учебное пособие к практическим занятиям
по медицинской микробиологии и вирусологии**

Бишкек 2019

УДК 616.9
ББК 55.1
В 64

Под общей редакцией

Г.К. Садыбакасовой, д-ра мед. наук, профессора

Рецензенты:

*В.С. Тойгомбаева, д-р мед. наук, профессор КГМА им. И.К. Ахунбаева,
З.К. Джолбунова, д-р мед. наук, доцент КГМА им. И.К. Ахунбаева,
Е.А. Радченко, канд. мед. наук, доцент КРСУ*

Составители:

*Ф.С. Мустафина, М.А. Сабодаха,
Г.Р. Бестужева, Г.К. Садыбакасова*

Рекомендовано к изданию Ученым советом
медицинского факультета КРСУ

В 64 ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ:
учеб. пос. к практ. занятиям по мед. микробиологии и вирусологии / сост.: Ф.С. Мустафина, М.А. Сабодаха, Г.Р. Бестужева; под общ. ред. Г.К. Садыбакасовой. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2019. – 134 с.

ISBN 978-9967-19-707-7

Учебное пособие составлено в соответствии с типовой программой по медицинской микробиологии, содержит четыре раздела частной бактериологии, где разбираются вопросы этиологии и эпидемиологии инфекций, факторы патогенности возбудителей, патогенез заболеваний, методы микробиологической диагностики, принципы этиотропного лечения, иммунотерапии и специфической профилактики.

Все занятия строятся по единому плану из расчета четырех академических часов на каждое. Указываются темы, цель обучения, учебно-целевые задачи, которые студент должен решить в итоге занятия.

Учебное пособие предназначено для изучения медицинской микробиологии студентами 2 курса медицинских вузов.

В 4108060000-19

УДК 616.9
ББК 55.1

ISBN 978-9967-19-707-7

© ГОУВПО КРСУ, 2019

ЧАСТНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Принципы микробиологической диагностики

Первым этапом микробиологической диагностики инфекционных болезней является выбор материала для исследования, обусловленный патогенезом заболевания.

Различают следующие методы микробиологической диагностики бактериальных инфекций: бактериоскопический, бактериологический, биологический, серологический, аллергический. Бактериоскопический, бактериологический и биологический методы направлены на обнаружение возбудителя в исследуемом материале.

Бактериоскопический метод заключается в приготовлении мазка из исследуемого материала, его окраске (иногда изучают возбудителя в живом состоянии) и микроскопии. Данный метод находит ограниченное применение, так как может быть использован лишь при наличии каких-либо морфологических или тинкториальных особенностей у возбудителя и достаточном содержании возбудителя в исследуемом материале. Чаще всего бактериоскопический метод применяют как ориентировочный.

Основным методом диагностики инфекционных заболеваний является **бактериологический**. Его применяют практически при всех бактериальных инфекциях для установления точного диагноза и, нередко, для назначения лечения, несмотря на продолжительность исследования – от 3 до 5 дней (иногда до 2 мес.). Бактериологический метод включает: посев исследуемого материала на питательные среды, выделение чистой культуры и ее идентификацию. В том случае, если в исследуемом материале предполагается содержание возбудителя в достаточном количестве, посев материала производят на плотные питательные среды (для получения изолированных колоний). При незначительном содержании микроорганизмов, исследуемый материал прежде засевают на жидкие питательные среды – среды обогащения и накопления. Идентификацию выделенной чистой культуры производят по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим, антигенным и токсигенным свойствам (в зависимости от вида возбудителя). Определение перечисленных свойств позволяет установить вид возбудителя. С эпидемио-

логической целью производят внутривидовую идентификацию (эпидемиологическое маркирование) выделенной культуры: определяют фаговар, биовар и т. д. Кроме того, для назначения рациональной химиотерапии, как правило, определяют чувствительность выделенной культуры к антибиотикам.

При заболеваниях, вызванных условно-патогенными бактериями, необходимо определять количество микроорганизмов в исследуемом материале.

Биологический метод направлен на обнаружение в исследуемом материале возбудителя или его токсина. Метод заключается в заражении исследуемым материалом лабораторных животных с последующим выделением чистой культуры возбудителя, ее идентификацией или определением природы токсина.

Однако постановка микробиологического диагноза инфекционного заболевания возможна не только с помощью выделения и идентификации возбудителя, но и при обнаружении специфических антител к нему. Для этого используют **серологический метод**, заключающийся в постановке реакций иммунитета. Антитела к возбудителю заболевания появляются, как правило, к концу 1-й недели заболевания, с этого времени и используют данный метод. В некоторых случаях серологический метод может использоваться для обнаружения микробного антигена непосредственно в исследуемом материале.

Аллергический метод направлен на выявление повышенной чувствительности организма к специфическому аллергену, которым является возбудитель заболевания. Примером этого является постановка кожно-аллергических проб. В основе метода лежит феномен гиперчувствительности замедленного типа.

Молекулярно-генетические методы диагностики – ПЦР, гибридизация ДНК и др. – основаны на обнаружении возбудителя болезни в исследуемом материале от больного по наличию в нем ДНК микроба, без выделения чистой культуры.

Занятие 1

КИШЕЧНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ С ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ

План занятия

1. Биологические свойства диареогенных, энтеропатогенных эшерихий – морфологические, биохимические, антигенные, патогенные.

2. Бактериологический метод исследования кишечной коли-инфекции.

3. Биологические свойства возбудителей дизентерии – морфологические, культуральные, антигенные, ферментативные, патогенные.

4. Микробиологическая диагностика дизентерии.

5. Нормальная микрофлора человека, ее физиологическая роль.

6. Понятие о дисбактериозе и причины его формирования.

7. Качественные и количественные изменения микроорганизмов при дисбактериозе.

8. Дисбактериоз кишечника. Степени дисбактериоза, критерии оценки.

9. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника.

10. Биопрепараты, применяемые для диагностики, специфической профилактики и лечения коли-инфекций и дизентерии, дисбактериоза.

Цель занятия

1. Изучить принципы микробиологической диагностики коли-инфекций, дизентерии и дисбактериоза.

2. Научить правильно применять бактериологические препараты для диагностики, лечения и профилактики дисбактериоза.

Учебно-целевые задачи. При изучении темы, в ходе усвоения материала, приобретения навыков студент должен:

Знать:

- классификацию и характеристику биологических свойств возбудителей; восприимчивость, патогенез, иммунитет при коли-инфекции, бактериальной дизентерии;

- основные клинические проявления при коли-инфекции, дизентерии. Питательные среды и технику посева исследуемого материала при кишечных инфекциях;
- особенности забора, хранения и транспортировки исследуемого материала;
- правила посева испражнений для выделения эшерихий, шигелл;
- методы бактериологического исследования, применяемые при острых кишечных инфекциях;
- причины возникновения и патогенез дисбактериоза;
- микробиологическую диагностику дисбактериоза;
- препараты, применяемые для коррекции дисбактериоза.

Уметь:

- произвести посев взвеси испражнений на дифференциально-диагностические среды и выделить чистую культуру возбудителей коли-инфекции и дизентерии;
- оценить результаты посева испражнений на среды Эндо, Плоскирева, Ресселя;
- провести идентификацию патогенных эшерихий и шигелл по биохимическим и антигенным свойствам.

Владеть:

- способами интерпретации результатов бактериологического исследования микрофлоры кишечника.
- подбором бактериальных препаратов в соответствии с их назначением.

Демонстрация

1. Питательные среды Эндо, Плоскирева, Ресселя с результатами посева испражнений на коли-инфекцию, дизентерию и дисбактериоз.
2. Цветной ряд Гисса и МПБ с ростом эшерихий и четырех видов шигелл.
3. Иммунные диагностические сыворотки.
4. Схемы микробиологической диагностики коли-инфекции и дизентерии.

Информационный блок

Семейство *Enterobacteriaceae* является самым многочисленным семейством патогенных и условно-патогенных бактерий и включает 30 родов, объединяющих более 100 видов бактерий.

К возбудителям острых кишечных инфекций относятся представители родов: *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Proteus*, *Klebsiella* и др. В большинстве – это морфологически не различимые грамотрицательные палочки, не образующие спор и капсул, поэтому бактериоскопический метод для диагностики не применяется.

Под *Escherichia* – *E. coli* выделена из испражнений человека австрийским ученым Эшерихом (1886 г.) и названа *Bact. colicomune*, позже переименована в его честь – *E. coli*. *E. coli* – кишечная палочка, является преобладающим видом микрофлоры толстого кишечника человека и млекопитающих, найдена также в кишечнике птиц, рыб, рептилий и насекомых.

Морфология и тинкториальные свойства. *E. coli* – грамотрицательные палочки среднего размера с закругленными концами, располагаются беспорядочно, спор не образуют, для некоторых видов характерно наличие микрокапсулы, для других – выраженной капсулы. Имеются подвижные и неподвижные эшерихии, что связано с наличием или отсутствием перитрихально расположенных жгутиков. Многие эшерихии имеют ворсинки (они же фимбрии, пили).

Культуральные свойства. *E. coli* – факультативные анаэробы. Нетребовательны к питательным средам. На плотных средах образуют S-формы колонии: гладкие, блестящие, полупрозрачные. В жидких средах – диффузное помутнение и придонный осадок. Для бактериологических исследований используют дифференциально-диагностические среды Эндо, Ресселя, Гисса и др.

Ферментативные свойства. *E. coli* обладают выраженными сахаролитическими свойствами (разлагают углеводы короткого цветного ряда Гисса лактозу, глюкозу, маннит, мальтозу с образованием кислоты и газа) и протеолитическими (разлагают белки до индола и некоторые – до сероводорода). На дифференциально-диагностических средах Эндо, Плоскирева, Левина эшерихии образуют окрашенные в цвет индикатора колонии, так как способны разлагать лактозу, входящую в состав этих сред.

Бактериофаги и колицины. У патогенных *E. coli* установлено около 30 фаготипов и 24 колицинотипов. Колицины – это вещества белковой природы, вызывают гибель (без лизиса) родственных бактерий. Образование этих веществ контролируются ColI-плазмидами.

Антигенная структура. Соматический О-антиген является липополисахаридом и соответствует эндотоксину. Известно 176 вариантов О-антигенов, более 100 из которых выделены у патогенных для человека эшерихий.

Жгутиковый Н-антиген имеет белковую природу, термолабилен, известно 57 Н-антигенов.

Капсульный К-антиген – полисахарид. Известно 100 сероваров эшерихий по К-антигенам.

Антигенная формула эшерихий обычно включает три типа антигенов, например, O111:K55:H12. Патогенность для людей связана с определенными серогруппами.

По степени патогенности *E. coli* различают условно-патогенные и энтеропатогенные эшерихии.

Условно-патогенные эшерихии являются естественными нормальными обитателями кишечника. В большом количестве находятся в кишечнике здоровых людей, не причиняя никакого вреда, выполняют ряд полезных функций:

- препятствуют адгезии и колонизации патогенных видов микробов, проникающих в кишечник;
- являются антагонистами тифозных, дизентерийных, гнилостных бактерий, грибов *Candida* и др.;
- участвуют в синтезе витаминов групп В, Е, К;
- участвуют в обменных процессах, частично расщепляют клетчатку;
- способствуют созреванию иммунной системы, стимулируют выработку нормальных антител.

Однако, несмотря на полезность и безвредность кишечной палочки, она является условно-патогенной. При снижении иммунологической реактивности макроорганизма кишечные палочки могут покидать место своего постоянного обитания (кишечник) и гематогенным или лимфогенным путем распространяться, вызывая гнойно-воспалительные процессы самой различной локализации – нагноение ран, пиелиты, циститы, холециститы, отиты, менингиты, перитониты, пневмонии, коли-сепсис и др. Инфекции, вызываемые условно-патогенными эшерихиями, называют *парентеральными эшерихиозами* или *коли-бактериозами*.

С испражнениями кишечные палочки выделяются в окружающую среду. Присутствие кишечной палочки в воде, почве, продуктах, предметах обихода является показателем фекально-

го загрязнения, поэтому их относят к санитарно-показательным микроорганизмам. Степень загрязненности кишечной палочкой выражается в виде коли-титра и коли-индекса. Коли-титр – это наименьший объем исследуемого объекта, в котором обнаруживается одна кишечная палочка. Коли-индекс – количество кишечных палочек в 1 литре. Так для питьевой воды коли-титр равен 1:333 мл, коли-индекс – не более 3.

Патогенные E. coli – возбудители *энтерального (кишечного) эшерихиоза* получили название диареегенные *E. coli*. Энтеральные эшерихозы представляют собой типичные экзогенные коли-инфекции. На основании различий в антигенных свойствах, факторах патогенности возбудителей, особенностей патогенеза, локализации патологического процесса, клинических проявлений, эпидемиологических отличий, их делят на 5 категорий. Основными из которых являются:

- 1) *энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП)*;
- 2) *энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП)*;
- 3) *энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП)*;
- 4) *энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП)*;
- 5) *энтероадгезивные кишечные палочки (ЭАКП)*.

ЭПКП, например, **O26, O53, O111** (всего 13), *энтеропатогенные кишечные палочки* вызывают коли-энтериты, диарею преимущественно у детей до 2-летнего возраста, особенно среди новорожденных, недоношенных и ослабленных. Адгезия и колонизация клеток эпителия тонкого кишечника при помощи микробных белков наружной мембраны, пилей и других адгезинов, приводит к разрушению микроворсинок и повреждению поверхности эпителия, развитию воспаления, что ведет к нарушению всасывания воды и развитию диареи, протекающей с высокой температурой, тошнотой, рвотой. Заболевание передается в основном контактно-бытовым путем, часто протекает как внутрибольничная инфекция (ВБИ) в отделениях для новорожденных и грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании.

ЭИКП, например, **O124, O144, O152** (более 9 серогрупп), являются *возбудителями дизентериеподобных заболеваний*. С помощью белков наружной мембраны, энтероинвазивные кишечные палочки проникают и размножаются в клетках эпителия толстого кишечника. Цитотоксические повреждения ведут к гибели клеток эпителия. Развивается воспаление и изъязвление

слизистой оболочки. Поражения характеризуются выраженными болями в животе и профузной водянистой диареей с примесью крови. Заражение ЭИКП происходит водным и алиментарным путями. Возможны вспышки ВБИ.

ЭТКП, например, **О6, О8, О78** (более 17 серотипов), являются *возбудителями холероподобных заболеваний у детей и взрослых*. Факторы патогенности – пили, фимбрии, облегчающие адгезию бактерий на эпителии, способствуют колонизации нижних отделов тонкой кишки. Бактерии выделяют энтеротоксины, которые проникает в клетки тонкого кишечника, нарушая водно-солевой обмен. Эффект их действия аналогичен действию токсина холерного вибриона. Механизм развития диарейного синдрома связан с активацией аденилат- и гуанилат-циклазы, что приводит к повышению содержания цАМФ (циклического аденозинмонофосфата) и выходу внутриклеточной жидкости в просвет кишечника. Переполнение кишечника жидкостью вызывает обильную водянистую диарею с развитием обезвоживания организма. Заражение ЭТКП происходит водным и алиментарным путями.

ЭГКП, например, **О157, О126**, – возбудители *кровового поноса (геморрагического колита) и гемолитического уремического синдрома*. Адгезия и колонизация при помощи пилей, белков наружной мембраны и других адгезинов приводят к выработке шигоподобных цитотоксинов, нарушающих синтез белка в клетках эпителия, вызывая их гибель. Такое же действие они оказывают на клетки эндотелия капилляров, вызывая некроз стенок капилляров, образование тромбов, кровотечение, ишемию окружающей ткани. Источником инфекции являются крупный рогатый скот и овцы. Основной путь передачи – алиментарный, через мясо, прошедшее недостаточную термическую обработку.

Иммунитет. Парентеральные эшерихиозы чаще возникают на фоне иммунодефицитных состояний. Надежный иммунитет не развивается.

При энтеральных эшерихиозах вырабатывается непрочный, непродолжительный иммунитет, обусловленный секреторными IgA. При коли-энтеритах, вызванных ЭПКП, ведущую роль в формировании иммунитета играют:

- трансплацентарная передача антител IgG;
- пассивная иммунизация антителами материнского молока;

- продукция секреторных антител (IgA) лимфоидными клетками кишечника.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод.* Основным материалом для исследования – испражнения. Кишечная палочка есть в кишечнике всегда и у всех. Поэтому обнаружение в испражнениях кишечной палочки еще ни о чем не говорит, необходимо определить принадлежность выделенной культуры *E. coli* к патогенной серогруппе. Для этого посев производят на среду Эндо.

Кишечные палочки растут в виде выпуклых колоний красного цвета. В реакции агглютинации со смесью **ОВ**-сывороток против диареегенных палочек исследуют не менее 10 колоний. Если ни одна колония не агглютинируется, значит, нет кишечных палочек диареегенных штаммов – результат отрицательный. Те колонии, которые дают реакцию агглютинации, высевают на скошенный агар. Выделенные чистые культуры идентифицируют в реакции агглютинации с каждой сывороткой, входящей в данную смесь **ОВ**-сывороток против диареегенных палочек.

Лечение. Для лечения больных используют бифидобактерин, лактобактерин – препараты, содержащие молочнокислые бактерии, являющиеся антагонистами *E. coli*. Из антибиотиков используются все препараты, действующие на грамотрицательные бактерии: хлорамфеникол, пенициллин, цефалоспорины последних поколений, фторхинолоны.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению санитарно-гигиенических правил, санитарному контролю за источниками водоснабжения, пищевыми предприятиями, продуктами питания. Важное значение имеет выявление больных и носителей в детских яслях, родильных домах, на молочных кухнях и в других детских учреждениях, их изоляция и лечение.

Шигеллы – возбудители дизентерии

Дизентерия (шигеллёз) – острая кишечная инфекция, характеризующаяся поражением нижнего отдела толстой кишки и общей интоксикацией.

«Дизентерия» в переводе с греческого означает «расстройство деятельности кишечника». Этот термин появился во времена Гипократа, когда уже умели различать простые кишечные рас-

стройства – понос (диарею) от специфического кровавого поноса (дизентерии). Аретей (I век н. э.) определил дизентерию как «натужный понос». Знаменитый таджикский ученый Абу Али ибн Сина (Авиценна), описывая желудочно-кишечное заболевание в своем известном произведении «Канон», выделил особый вид поноса, при котором появляются язвы в толстой кишке. Описание дизентерии имеется и в древнерусской литературе под названием «утроба кровавая». В средние века дизентерия была широко распространена в Европе, особенно высокая заболеваемость отмечалась во время войн и других социальных потрясений, когда инфекция уносила тысячи человеческих жизней. Во время войн дизентерия являлась более частой причиной гибели солдат, чем военные действия.

Возбудители бактериальной дизентерии относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Shigella*. Согласно международной классификации, шигеллы подразделяются на 4 группы: А – *Shigella dysenteriae* (12 сероваров), *Shigella flexneri* (6 сероваров), *Shigella boydii* (15 сероваров), *Shigella sonnei* (1 серовар).

Морфология и тинкториальные свойства. По морфологическим свойствам в мазке, окрашенном по Граму, шигеллы мало отличаются от эшерихий и сальмонелл – палочки средней величины с закругленными концами, располагаются беспорядочно. Неподвижны, спор и капсул не образуют.

Культивирование. По типу дыхания шигеллы факультативные анаэробы, нетребовательны к питательным средам. С целью обнаружения возбудителя в фекалиях применяют дифференциально-диагностические среды Эндо, Плоскирева, где они образуют бесцветные S-формы колоний.

Антигенная структура. Шигеллы имеют O-антиген, его неоднородность позволяет выделить внутри вида серовары; некоторые представители имеют K-антиген.

Факторы патогенности

Белки наружной мембраны, фимбрии, липополисахариды клеточной стенки обуславливают способность к адгезии и колонизации и внутриклеточному размножению шигелл.

Ферменты гиалуронидаза, муциназа, нейраминидаза повышают проницаемость слизистой оболочки толстой кишки и способствуют проникновению бактерий на поверхность эпителиального слоя.

Экзотоксин шигелл – шиготоксин проявляет одновременно цитотоксические, нейротоксические и энтеротоксические свойства, обладает тропизмом как к нервной системе, так и к слизистой толстого кишечника. Кроме того, шиготоксин может вызывать гемолитический, уремический синдром с развитием почечной недостаточности. Долгое время считалось, что экзотоксином обладает только *S. dysenteriae* серовар 1 (бактерии Григорьева – Шига), но оказалось, что способностью к продукции шиготоксина обладают и другие серовары *S. dysenteriae*, а также остальные виды шигелл. *S. flexneri*, *S. boydii* и *S. sonnei* могут продуцировать энтеротоксины, контролируемые Ent-плазмидами.

Все виды шигелл обладают эндотоксином, вызывающим общую интоксикацию. Кроме того, у шигелл обнаружен фактор межклеточного распространения, обладающий гемолитическими свойствами, который обеспечивает переход шигелл из одной клетки в другую, вызывая лизис межклеточных мембран.

Резистентность. Шигеллы обладают невысокой устойчивостью к действию различных факторов, за исключением *S. sonnei*, которые могут не только долго сохраняться, но и размножаться в пищевых продуктах.

Эпидемиология и патогенез. Дизентерия – антропонозная инфекция, источником которой являются люди, больные острой или хронической дизентерией, а также бактерионосители. Механизм передачи инфекции – фекально-оральный. Среди путей передачи преобладает водный, возможны также пищевой и контактно-бытовой.

Патогенез дизентерии обусловлен прикреплением, проникновением и размножением шигелл в клетках толстого кишечника – колоноцитах. В результате гибели эпителиальных клеток на слизистой толстого кишечника образуются эрозии и язвы, окруженные воспалительным процессом. При этом возникает характерная клиническая картина.

Первоначально стул жидкий, частый – 10–25 дефекаций в день. Постепенно или сразу развиваются явления острого колита с резкими, всё усиливающимися коликообразными болями и частыми мучительными позывами к дефекации – тенезмами. Одновременно изменяется вид испражнений, которые постепенно теряют каловый характер и становятся слизисто-водянистыми с большей или меньшей примесью крови, слизи и гноя. Наиболее распространенные осложнения – кишечные кровотечения, реже

возникают прободения кишечника, пере- и парапроктиты, выпадение прямой кишки. Ранее тяжелые случаи сопровождались гибелью 10–15 % больных, в настоящее время совершенствование методов лечения, а также изменение свойств основных возбудителей способствовали снижению летальности от 1 до 0 %.

Иммунитет. После перенесенного заболевания развивается местный иммунитет, обусловленный секреторными IgA. В сыворотке крови уже на первой неделе заболевания накапливаются антитела классов IgM, IgG, но они не формируют напряженного иммунитета.

Микробиологическая диагностика основана, прежде всего, на бактериологическом исследовании. *Экспресс-диагностика* проводится в РИФ: мазок из фекалий окрашивают противощигеллезными сыворотками, меченными флюорохромом. В качестве дополняющей и для ретроспективной диагностики используют серологический метод.

Материалом для бактериологического исследования служат испражнения, которые берут из судна, отбирая в стерильную пробирку пробы, содержащие слизь и гной. Материал можно брать непосредственно из прямой кишки с помощью тампона, петли или ректальной трубки. *Бактериологическое исследование* необходимо проводить в кратчайший срок после взятия материала (у постели больного), так как шигеллы в испражнениях быстро погибают. Или материал помещают в консервирующую смесь Тига, содержащую физиологический раствор и 30%-й глицерин. Посев производят на среды Плоскирева, Эндо. Из выросших бесцветных колоний выделяют чистую культуру и идентифицируют по биохимическим свойствам (таблица 1), и по антигенным – в реакции агглютинации на предметном стекле с иммуннодиагностическими противощигеллезными сыворотками.

Таблица 1 – Биохимическая активность шигелл

Вид	Лактоза	Глюкоза	Маннит	Мальтоза	Сахароза	МПБ	
						индол	H2S
<i>S. dysenteriae</i>	-	К	-	-	-	±	-
<i>S. flexneri</i>	-	К	К	К	-	+	-
<i>S. boydii</i>	-	К	К	-	-	±	-
<i>S. sonnei</i>	К медленно	К	К	К	К	-	-

Серологическая диагностика. После 6–7-го дня болезни в сыворотке крови больных накапливаются антитела, которые можно обнаружить в реакциях агглютинации (ставится по типу реакции Видаля) или РПГА.

Лечение дизентерии этиотропное, проводится антибиотиками широкого спектра действия – тетрациклином, левомицетином, ампициллином с обязательным определением чувствительности выделенной чистой культуры возбудителя к антибиотикам, так как среди шигелл встречаются не только антибиотикостойчивые, но и антибиотикозависимые формы.

Для коррекции дисбактериоза назначают эубиотики бифидобактерии, лактобактерии и др.

Специфическая профилактика. Полученные различные вакцины (убитые, химические) оказались неэффективными, поэтому вакцинация не проводится. В очагах инфекции контактным назначают дизентерийный бактериофаг.

Дисбактериоз

Макроорганизм и его микрофлора являются сбалансированной экологической системой. В самом кишечном биоценозе существуют зависимые связи между отдельными родами, видами бактерий. Нарушение биологического равновесия между микробной флорой и организмом приводит к развитию микробного дисбаланса, или **дисбактериоза**.

Дисбактериоз – это стойкое качественное и количественное изменение микрофлоры, выходящее за пределы физиологической нормы, при этом отдельные представители микробиоценоза получают преимущества для роста и размножения и становятся доминирующими. Так, при дисбактериозе кишечника исчезают облигатные представители микробных ассоциаций (или снижается их число), одновременно увеличивается число энтеробактерий, отсутствующих или встречающихся в малых количествах в норме. Это сопровождается нарушением нормальных физиологических функций микрофлоры кишечника. Снижается барьерная функция нормальной микрофлоры, нарушается участие нормальной микрофлоры в ферментативных процессах, синтезе витаминов, изменяются показатели неспецифических факторов защиты организма. Всегда отмечается снижение числа облигатной

микрофлоры, обладающей высокой антагонистической активностью и несдерживаемое размножение гнилостных анаэробных, гноеродных (стафилококк и др.) микробов, грибов рода *Candida*.

Качественные изменения состава микробного пейзажа в кишечнике выражаются в изменении ряда свойств кишечной палочки – основного симбионта аэробной микрофлоры. Отмечается снижение ее антагонистических свойств, потеря ферментативной активности, подвижности, появление гемолитических штаммов эшерихий.

Причины формирования микробиологических нарушений:

- перенесенные кишечные заболевания (дизентерия, колиэнтериты и др.);
- длительное применение антибиотиков, антисептиков, гормонов, иммунодепрессантов, проведение лучевой терапии;
- хронические воспалительные процессы, злокачественные опухоли;
- пребывание в замкнутых коллективах, работа на предприятиях с профессиональными вредностями, однообразное питание и другие причины.

Степень дисбактериоза

Первая степень – латентная, компенсированная форма. Характеризуется незначительными изменениями в аэробной части микробиоценоза (увеличение или уменьшение количества кишечной палочки), бифидофлора и лактофлора не изменены, кишечной дисфункции нет.

Вторая степень:

а) на фоне снижения незначительного количества бифидобактерий выявляется количественное и качественное изменение кишечной палочки или других условно-патогенных микроорганизмов;

б) значительное снижение уровня бифидофлоры в сочетании со снижением лактофлоры и резким изменением уровня кишечной палочки. Возрастание числа как облигатных, так и факультативных и нехарактерных для здорового человека видов условно-патогенных микроорганизмов в ассоциации. Выраженная дисфункция кишечника. Выраженные изменения в анаэробной части состава микрофлоры.

Самостоятельная работа студента

1. Группа студентов разбирает схему бактериологической диагностики и производит посев испражнений на среды Эндо и Плоскирева.

2. Продолжается исследование испражнений по готовым результатам, выполняются отдельные этапы исследования. Студенты:

- отбирают колонии энтеропатогенных эшерихий со среды Эндо и пересевают на среду Ресселя (второй этап);
- готовят мазки, окрашивают по Граму, микроскопируют;
- идентифицируют выделенную культуру энтеропатогенных эшерихий и шигелл по углеводному обмену на среде Гисса, и белковому – на МПБ (третий этап);
- производят серологическую идентификацию выделенных культур энтеропатогенных эшерихий и шигелл в реакциях агглютинации с соответствующими иммунными диагностическими сыворотками (третий этап).

3. Сделать выводы о выделенной культуре, результат занести в протокол.

Контрольные вопросы

1. Современная классификация семейства *Enterobacteriaceae*.
2. Морфологические, культуральные, токсические свойства эшерихий.
3. Условно-патогенные эшерихии, физиологическая роль в кишечнике человека и санитарно-показательные значения.
4. Биохимические свойства, используемые для идентификации эшерихий (углеводный и белковый обмен).
5. Антигены энтеробактерий, их химическая природа и локализация в бактериальных клетках.
6. Признаки, позволяющие дифференцировать условно-патогенные эшерихии от энтеропатогенных.
7. Серологические группы эшерихий, вызывающие острые кишечные заболевания.
8. Бактериологическая диагностика заболеваний, вызванных эшерихиями.
9. Лечение и профилактика коли-инфекций.
10. Современная международная классификация шигелл. Морфология, культуральные свойства, токсинообразование. Антигены шигелл.

11. Источники инфекций, пути распространения, патогенез и основные клинические симптомы дизентерии.

12. Микробиологическая диагностика дизентерии.

13. Лечение и специфическая профилактика дизентерии.

14. Причины формирования микробиологических нарушений у человека при дисбактериозе.

15. Какие микробиологические показатели позволяют сделать вывод о нарушении состава и свойств микрофлоры кишечника?

16. Назовите биологические препараты для лечения дисбактериоза кишечника.

Занятие 2

ВОЗБУДИТЕЛИ БРЮШНОГО ТИФА, ПАРАТИФОВ И САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ

План занятия

1. Классификация сальмонелл Кауфмана – Уайта.
2. Характеристика биологических свойств возбудителей брюшного тифа, паратифов и пищевых токсикоинфекций.
3. Заболевания, вызываемые сальмонеллами.
4. Патогенез тифо-паратифозных заболеваний.
5. Особенности забора и доставки исследуемого материала.
6. Методы микробиологической диагностики на разных стадиях болезни.
7. Серодиагностика тифо-паратифозных заболеваний.
8. Фаготипирование сальмонелл.
9. Определение бактерионосительства при тифо-паратифозных заболеваниях в реакции непрямой гемагглютинации с Vi-диагностикомом.
10. Эпидемиология, патогенез и клинические проявления сальмонеллезной пищевой токсикоинфекции и генерализованной формы сальмонеллеза.
11. Микробиологическая диагностика сальмонеллезной пищевой токсикоинфекции (схема бактериологического исследования).
12. Препараты для диагностики, лечения и профилактики тифо-паратифозных заболеваний.

Цель занятия

1. Изучить принципы лабораторной диагностики тифо-паратифозных заболеваний.
2. Научить правильно применять бакпрепараты для диагностики, лечения и профилактики тифо-паратифозных заболеваний.

Учебно-целевые задачи. При изучении темы в ходе усвоения материала, приобретения навыков студент должен:

Знать:

- классификацию и характеристику биологических свойств возбудителей брюшного тифа, паратифов и сальмонеллезной пищевой токсикоинфекции;
- эпидемиологию, патогенез, клинические проявления и иммунитет при сальмонеллезных инфекциях;

- особенности забора и доставки исследуемого материала;
- состав и применение дифференциально-диагностических питательных сред;
- принципы микробиологической диагностики;
- препараты для идентификации, лечения и профилактики сальмонеллезных заболеваний.

Уметь:

- произвести:
 - а) посев взвеси испражнений, рвотных масс на среду обогащения – селенитовый бульон;
 - б) высев со среды обогащения на дифференциально-диагностические среды – Эндо, висмут-сульфит агар;
 - в) по характерным признакам выросших колоний выделить чистую культуру сальмонелл:
 - приготовить и окрасить препарат для микроскопирования;
 - идентифицировать выделенные чистые культуры по морфологическим, биохимическим и антигенным свойствам;
 - выявить источник инфекции, проведя фаготипирование;
 - применять бактериологические препараты при диагностике, специфической профилактике и лечении брюшного тифа, паратифов и пищевых токсикоинфекций сальмонеллезной этиологии.

Владеть:

- техникой постановки и учета реакции агглютинации Видаля;
- способами интерпретации результатов бактериоскопических, бактериологических, серологических исследований и фаготипирования сальмонелл;
- подбором препаратов, применяемых для диагностики, специфической профилактики и лечения сальмонеллезных инфекций.

Демонстрация:

- 1) сред с ростом сальмонелл Эндо, висмут-сульфит агар, Ресселя;
- 2) биохимических свойств сальмонелл на средах Гисса, МПБ;
- 3) реакции Видаля с диагностикумами *S. typhi*, *S. paratyphi A* и *S. paratyphi B*;

- 4) фаготипирования сальмонелл;
- 5) бактериологических препаратов, применяемые для диагностики, специфической профилактики и лечения сальмонеллезных инфекций.

Информационный блок

К роду Сальмонеллы относятся возбудители брюшного тифа, паратифов, а также возбудители пищевых токсикоинфекций, называемых сальмонеллезами.

Сальмонеллы – возбудители брюшного тифа, паратифа А и паратифа В

Сальмонеллы относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*. Род получил свое название по имени американского ветеринарного врача Д. Сальмона, который в 1885 году описал микроб, выделенный из испражнений свиньи и известный в настоящее время под названием *S. choleraesuis*.

Морфология. Возбудители тифо-паратифозных заболеваний – палочки размером до 3 мкм с закругленными концами, под микроскопом неотличимы от кишечной палочки и неразличимы между собой. Спор и капсул не образуют, подвижны, имеют жгутики – перитрихи. Грамотрицательны.

Культивирование. Сальмонеллы – факультативные анаэробы, хорошо растут на простых питательных средах. В бульоне дают диффузное равномерное помутнение. На поверхности плотных сред образуют мелкие, прозрачные и полупрозрачные колонии – круглые, гладкие, слегка выпуклые, S-типа. В конце заболевания и в период реконвалесценции могут выделяться шероховатые R-типа колонии. Колонии *S. paratyphi B* более крупные, у свежевыделенных штаммов наблюдается способность к валообразованию после пребывания при комнатной температуре в течение 1–2-х суток.

На дифференциальных средах Эндо, Левина, содержащих лактозу, колонии тифозных и паратифозных бактерий, не ферментирующие лактозу, бесцветны. На висмут-сульфитном агаре восстанавливают висмут и, колонии приобретают черный цвет.

Среды обогащения: при посеве крови – желчный бульон, при посеве мочи, испражнений – селенитовый бульон.

Биохимическая активность сальмонелл позволяет дифференцировать разные виды по конечным продуктам углеводного обмена на среде Гисса, и белкового обмена – на МПБ. Тифозная палочка отличается от паратифозных ферментацией глюкозы, маннита, мальтозы с образованием только кислоты, а паратифозные – с образованием кислоты и газа. Лактозу и сахарозу тифо-паратифозные сальмонеллы не разлагают. Тифозные и паратифозные палочки образуют сероводород. Возбудители брюшного тифа и паратифов отличаются от *E. coli* меньшей ферментативной активностью, являются лактозо-отрицательными бактериями, не образующими индол (диагностический признак, таблица 2).

Факторы патогенности

Пили – обеспечивают адгезию и колонизацию клеток эпителия тонкого кишечника.

Эндотоксин – являющийся липополисахаридом клеточной стенки, проявляет действие при разрушении микробных тел и оказывает энтеротропное, нейротропное и пирогенное действие.

Vi-антиген, связанный с микрокапсулой и относящийся к К-антигену, обуславливает повышенную вирулентность *S. typhi*. Кроме того, Vi-антиген является рецептором для брюшно-тифозных Vi-фагов, на чем основано фаготипирование *S. typhi*.

Антигены. Сальмонеллы содержат 3 главных антигена – О, Н, К. *О-антиген* термостабилен, расположен в клеточной стенке, по своей природе является липидно-полисахаридным комплексом. Антигенная специфичность О-антигена связана с полисахаридом, который неоднороден у сальмонелл одного вида, и состоит из нескольких антигенных рецепторов, обозначаемых цифрами 1, 2, 3, 4 и т. д.

Н-антиген – термолабильный белок флагеллин, расположен в жгутиках. У бактерий одного вида Н-антиген может состоять из двух разных антигенных комплексов, такие бактерии называются двухфазными. Для каждой фазы характерно наличие соответствующих антигенных комплексов. Антигены первой фазы (специфической) обозначаются малыми буквами латинского алфавита: a, b, c, d и т. д., а антигены второй фазы (неспецифической) – цифрами: 1, 2, 3, 4 и т. д.

Ф. Кауфман и П. Уайт на основе антигенной структуры разделили всех представителей рода *Salmonella* на серологические группы, составленные по признаку общности О-антигенов. Каж-

Таблица 2 – Биохимические признаки сальмонелл в сравнении с *E. coli*.

Вид бактерии	Среда Гисса							МПБ	
	ферментация углеводов							образование	
	лактоза	глюкоза	маннит	мальтоза	сахароза	индола	H2S		
<i>S. typhi</i>	-	К	К	К	-	-	-	+	
<i>S. paratyphi A</i>	-	КГ	КГ	КГ	-	-	-	-	
<i>S. paratyphi B</i>	-	КГ	КГ	КГ	-	-	-	+	
<i>E. coli</i>	КГ	КГ	КГ	КГ	-	+	+	±	

Таблица 3 – Антигенное строение некоторых представителей рода *Salmonella* (Классификация Кауфмана – Уайта)

Группа	Вид (серовариант)	О-антиген	H-антиген	
			1-я фаза	2-я фаза
A	<i>S. paratyphi A</i>	1, 2, 12	a	-
B	<i>S. paratyphi B/S. cottmuelleri</i>	1, 4, (5), 12	b	1,2
	<i>S. typhimurium</i>	1,4,(5),12	i	e, n, x
	<i>S. heidelberg</i>	1,4,(5),12	r	1, 2
C1	<i>S. choleraesuis</i>	6, 7	e	1, 5
C2	<i>S. newport</i>	6, 8	e, h	1, 2
D	<i>S. typhi</i>	9, 12, Vi	d	-
	<i>S. enteritidis</i>	1, 9, 12	g, m	(1, 7)
	<i>S. dublin</i>	1, 9, 12	g, p	-
	<i>S. gallinarum</i>	1, 9, 12	s, q	-
E	<i>S. london</i>	3, 10	l, v	1, 6
	<i>S. anatum</i>	3, 10	e, h	1, 6

дая группа характеризуется наличием определенного антигенного рецептора, который отсутствует у представителей других групп. Эти группы обозначаются прописными буквами латинского алфавита: А, В, С, D, Е, F и т. д. Всего описано 67 групп, в которых О-антигены обозначены цифрами. Внутри группы сальмонеллы подразделяются на виды (серовары) по различию строения Н-антигенов 1-й и 2-й фаз. В сокращенном виде эта классификация представлена в таблице 3.

Эпидемиология. Источником брюшного тифа и паратифов являются больные и бактерионосители, которые выделяют бактерии в окружающую среду с испражнениями и мочой. Механизм заражения фекально-оральный. Из окружающей среды через различные факторы (немытые овощи и фрукты, инфицированную воду, немытые руки, механических переносчиков – мух) возбудитель передается здоровым восприимчивым людям. При загрязнении выделениями больных водных источников, воды, которой пользуется большое количество людей, заболевания могут принять массовый характер. Пищевые вспышки чаще связаны с употреблением продуктов, не подвергающихся термической обработке – молока, молочных продуктов, салатов. Отравления могут быть массовыми, когда бактерионосителем является повар или кухонный работник.

Патогенез. В патогенезе брюшного тифа и паратифов выделяют несколько последовательных фаз.

Первая фаза – инвазии. Попавшие через рот возбудители в течение инкубационного периода (10–14 дней) прикрепляются к стенке тонкой кишки (адгезия и первичная колонизация).

Вторая фаза – проникновение сальмонелл в лимфоидные образования тонкого кишечника пейеровы бляшки и солитарные фолликулы, где они обильно размножаются. Наряду с размножением происходит и гибель бактерий, что сопровождается выделением эндотоксина, развитием эндотоксинемии, что обуславливает *сенсбилизацию лимфатического аппарата* тонкого кишечника.

Третья фаза – бактериемии связана с прорывом гемато-лимфатического барьера и проникновением возбудителя в кровеносное русло, где под действием бактерицидных факторов крови часть сальмонелл погибает с выделением эндотоксина. Интоксикация организма усиливается. Бактериемия, возникающая в самом начале заболевания, продолжается в течение всего лихорадочного периода.

Четвертая фаза – фаза *паренхиматозной диффузии*. С током крови сальмонеллы распространяются по организму, попадают в паренхиматозные органы и костный мозг, где продолжается их размножение, а также гибель и высвобождение новых порций эндотоксина.

Пятая фаза – *выделительно-аллергическая*. С желчью сальмонеллы вновь поступают в кишечник. Здесь, в ранее сенсibilизированной стенке, развивается аллергическое воспаление с образованием брюшнотифозных язв.

Шестая фаза – *реконвалесценции* с полным освобождением организма от бактерий или формированием *бактерионосительства*.

Каждой фазе патогенеза соответствует определенный клинический период заболевания, от этого зависит выбор исследуемого материала и метода микробиологической диагностики.

Клинически брюшной тиф и паратифы неразличимы. Заболевание развивается остро, протекает тяжело, с выраженными симптомами общей интоксикации, бредом, лихорадкой, розеолезными высыпаниями на коже, гепато-лиенальным синдромом. Основными осложнениями брюшного тифа, связанными с развитием язвенных поражений, являются прободение язв и перфорация кишечника с развитием перитонита, пенетрация в соседние органы, кишечные кровотечения.

Иммунитет. Перенесенное заболевание оставляет довольно стойкий иммунитет. Повторное заболевание встречается редко – до 2 % случаев. При лечении антибиотиками иммунитет менее прочен и могут быть рецидивы. В основе иммунитета лежит выработка антител, которая начинается на 1-й неделе с последующим нарастанием количества антител, определяемых при серологической диагностике.

Микробиологическая диагностика. Основными в лабораторной диагностике тифо-паратифозных заболеваний являются *бактериологический* и *серологический методы*.

Лабораторные исследования проводят с учетом периода инфекционного процесса. На 1–2-й неделе заболевания возбудителя выделяют из крови, со 2–3-й недели – из испражнений, мочи, дуоденального содержимого. Можно выделить возбудителя при посеве содержимого розеол, пунктата костного мозга, гноя, экссудатов.

Кровь на гемокультуру можно брать с первого дня болезни и на протяжении всего лихорадочного периода. Для получения положительного результата большое значение имеет правильное взятие крови во флакон со 100–200 мл желчного бульона. При посеве крови необходимо сохранить соотношение между кровью и средой 1:10, так как при меньшем объеме питательной среды, кровь может оказать бактерицидное действие на возбудителя. Через 18–20 часов материал из желчного бульона пересевают на плотную дифференциальную среду Эндо или висмут-сульфит агар. На среде Эндо сальмонеллы растут в виде круглых бесцветных колоний. На висмут-сульфит агаре – в виде черных колоний с ртутным блеском. Характерные колонии пересевают на среду Ресселя с целью выделения чистой культуры.

Идентифицируют выделенную чистую культуру:

- по конечным продуктам углеводного на среде Гисса и белкового на МПБ обмена (см. таблицу 2);
- по антигенной структуре в реакциях агглютинации Видаля с иммунно-диагностическими сыворотками.

При выделении культур грамотрицательных подвижных палочек, ферментирующих до кислоты с образованием или без образования газа, глюкозу, маннит, мальтозу; не ферментирующих лактозу и сахарозу, не образующих индол; дающих положительную реакцию агглютинации с соответствующей иммунной сывороткой, лизирующихся соответствующим бактериофагом, выдают ответ о выделении сальмонелл. По такому же принципу выделяют сальмонеллы из фекалий, мочи, желчи, секционного материала и др. с той лишь разницей, что их предварительно высевают на одну из сред обогащения – селенитовый бульон или среду Мюллера.

Серологическое исследование направлено на выявление в сыворотке крови специфических антител (агглютининов). Ставится реакция агглютинации Видаля, начиная с 6–7-го дня заболевания. В качестве диагностикума используют три возбудителя тифо-паратифозных заболеваний. Применяют также О-, Н- и Vi-антигенные диагностикумы тифо-паратифозных бактерий. Положительной считается реакция в титре 1:200 и выше. У больных в период разгара заболевания отмечается раннее появление О-антител, тогда как Н-антитела появляются позже и сохраняются в период реконвалесценции. Обнаружение антител при отсутствии

клинических симптомов может свидетельствовать о бактерионосительстве. Реакция Видалья бывает положительной у привитых против тифо-паратифозных заболеваний («прививочный Видаль»), а также у переболевших («anamnestический Видаль»). Нарастание титра антител позволяет установить правильный диагноз.

Лечение – этиотропная антибиотикотерапия. Препараты выбора – хлорамфеникол, ампициллин, аминогликозиды, фторхинолоны и др.

Профилактика. В настоящее время применяется химическая сорбированная на гидроокиси алюминия тифо-паратифозная столбнячная вакцина (ТАВте). Она состоит из полных антигенов сальмонелл брюшного тифа, паратифов А и В и столбнячного анатоксина.

Экстренная профилактика по эпидемиологическим показаниям лицам, бывшим в контакте с больным, осуществляется поливалентным брюшно-тифозным сухим бактериофагом с кислотоустойчивым покрытием таблеток.

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

Сальмонеллы – возбудители пищевых токсикоинфекций

Сальмонеллез – острая, кишечная, зооантропонозная инфекция, вызываемая многочисленными бактериями из рода сальмонелл. Сальмонеллез характеризуется преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, чаще протекает в виде пищевых токсикоинфекций, реже – генерализованных форм.

По морфологическим, культуральным, биохимическим и антигенным свойствам сальмонеллы – возбудители пищевых токсикоинфекций – близки к сальмонеллам – возбудителям тифо-паратифозных заболеваний. По серологической классификации Кауфмана – Уайта они относятся к серогруппам В, С, D, E. У человека сальмонеллез могут вызывать более 700 сероваров, среди которых доминируют *S. enteritidis*, *S. choleraesuis*, *S. typhimurium*.

Факторы патогенности:

- *микрокапсула, белки наружной мембраны, клеточной стенки, пили* – способствуют адгезии и колонизации;
- *гиалуронидаза, нейраминидаза* – обуславливают проникновение сальмонелл через слизистые и соединительнотканые барьеры в подлежащие ткани;
- *эндотоксин (ЛПС)* освобождается при разрушении сальмонелл, оказывает пирогенное и полидисфункциональное действие на пищеварительную, нервную, сердечно-сосудистую системы;
- *энтеротоксины* нарушают функции аденилат- и гуанилат-циклазной систем;
- *цитотоксин* подавляет синтез белка в энтероцитах.

Эпидемиология. Источником инфекции при сальмонеллезах являются, в основном, животные. Наибольшую опасность для человека представляет инфицирование сальмонеллами крупного рогатого скота, свиней, овец, лошадей и формирование у них носительства. Животные-носители становятся особенно опасными, когда под влиянием различных условий (например, голодание животного, утомление, наступающее в результате длительных перегонов скота), снижающих резистентность организма животного, сальмонеллы из кишечника могут проникать в лимфатическую систему, кровь и распространяться по всему организму, обуславливая эндогенное прижизненное инфицирование. Убой такого скота и употребление мяса может привести к возникновению у людей токсикоинфекции. Помимо эндогенного инфицирования мяса и органов животных, возможно экзогенное загрязнение микробами пищевых продуктов. Это может произойти на бойне при неправильной разделке туши, при контакте с тушами больных животных, в процессе транспортировки, при несоблюдении правил переработки и хранения. Пищевые отравления часто возникают при употреблении измельченного мяса (фарш, паштет, холодец и т. д.), которое является хорошей питательной средой для бактерий. Значительное место в эпидемиологии сальмонеллеза занимают птицы, особенно водоплавающие. Сальмонеллы обнаруживают не только в мясе и внутренних органах птиц, но и в яйце. Инфицированное яйцо по внешнему виду не отличается от нормального. Поэтому не рекомендуется употребление в пищу сырых яиц, в особенности утиных и гусиных. Реже сальмонеллез

передается через рыбу и рыбные продукты. Кроме мяса источником инфекции могут быть кондитерские изделия, при изготовлении которых, использовали зараженное яйцо.

Патогенез. В возникновении и развитии сальмонеллезов существенное значение имеет количество бактерий, поступивших в кишечник. При разрушении бактерий освобождается эндотоксин (ЛПС), массовое накопление которого приводит к тяжелой интоксикации с лихорадочным состоянием, нарушениям нервной и сосудистой систем, вплоть до коллапса. Продуцируемый сальмонеллами энтеротоксин активирует аденилатциклазу эпителиальных клеток тонкого кишечника, результатом чего является повышение уровня цАМФ, что приводит к поступлению в просвет кишечника большого количества жидкости, ионов К, Na и хлоридов. У больных развиваются понос и рвота, приводящие к обезвоживанию организма. Заболевание обычно протекает в течение 3–5-х дней и заканчивается выздоровлением.

При меньшем количестве сальмонелл, попавших в организм с пищей, заболевание может протекать в виде гастроэнтерита с диареей, но без выраженной интоксикации и без подъема температуры.

Сальмонеллезы с генерализацией инфекционного процесса

При нарушении барьерной функции лимфатического аппарата кишечника происходит генерализация процесса, и возникает бактериемия, в результате которой сальмонеллы заносятся в различные внутренние органы и в костный мозг. При септико-пиемической форме сальмонеллеза формируются вторичные гнойные очаги. Такая форма заболевания характерна для детей раннего возраста, но бывает и у взрослых людей с ослабленной иммунной системой. Заражение происходит не только через пищевые продукты (достаточно небольшой инфицирующей дозы), но и от бактерионосителей контактно-бытовым путем. Наиболее часто выделяемый возбудитель – *S. typhimurium*.

Нередко сальмонеллезы, в том числе и генерализованные, возникают в условиях стационара как внутрибольничные инфекции. Основными возбудителями генерализованной сальмонеллезной инфекции являются госпитальные штаммы *S. typhimurium*. Им присущи все факторы патогенности, характерные для

S. typhimurium, но как госпитальные штаммы, они отличаются повышенной вирулентностью, длительным сохранением на объектах внешней среды и обладают резистентностью ко многим антибиотикам.

Иммунитет при сальмонеллезе – гуморальный, сероваро-специфический, не напряженный, опосредован секреторными IgA, которые предотвращают адгезию и колонизацию сальмонелл на слизистой оболочке тонкого кишечника. В крови определяют антитела, не обладающие защитными свойствами, которые являются лишь свидетелями инфекционного процесса.

Микробиологическая диагностика. Исследуемый материал при сальмонеллезной пищевой токсикоинфекции – рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, желчь, моча, при генерализованных формах – кровь. Схема исследования такая же, как при брюшном тифе и паратифах. Окончательный диагноз сальмонеллезных инфекций устанавливают только после выделения возбудителя из организма больных людей и из пищевых продуктов, с обязательным определением серовара выделенной чистой культуры сальмонелл с помощью монорецепторных сывороток. При генерализованной форме сальмонеллеза проводится серологическое исследование с определением антител в РНГА, ИФА.

Профилактика. Большое значение имеет неспецифическая профилактика, включающая проведение ветеринарно-санитарных мероприятий, направленных на предупреждение распространения возбудителей среди сельскохозяйственных животных и птиц, а также соблюдение санитарно-гигиенических правил при убое на мясоперерабатывающих предприятиях, при хранении мяса и мясных продуктов, при приготовлении пищи – правильная кулинарная и достаточная термическая обработка пищевых продуктов.

Лечение. Проводится патогенетическая терапия, направленная на нормализацию водно-солевого обмена. При генерализованной форме – этиотропная антибиотикотерапия.

Самостоятельная работа студента

1. Выделение копрокультуры. Студенты производят посев взвеси испражнений на среды Эндо и висмут-сульфит агар, помещают в термостат.

2. Продолжение исследования копрокультуры по результатам готовых посевов:

- определить характер роста сальмонелл на средах Эндо, висмут-сульфит агаре, Ресселя, Гисса и МПБ;
- приготовить мазки, окрасить по Граму;
- поставить ориентировочную реакцию агглютинации чистой культуры с диагностическими анти-сыворотками тифа и паратифа Аи В;
- изучить фаголизабельность;
- учесть и дать оценку готовой реакции Видаля;
- результаты записать в протокол и сделать вывод о виде выделенного возбудителя.

Контрольные вопросы

1. Назовите возбудителей тифо-паратифозных заболеваний и пищевых токсикоинфекций. Охарактеризуйте морфологические, культуральные свойства, токсинообразование и антигенную структуру.

2. Источник и пути заражения при тифо-паратифозных заболеваниях.

3. Патогенез тифо-паратифозных заболеваний и методы лабораторной диагностики соответственно стадиям заболевания (гемо-, копро-, урино-культуры).

4. Динамика антителообразования в разные периоды заболевания.

5. Методы микробиологической диагностики.

6. Серологические реакции, используемые для серодиагностики брюшного тифа и паратифов.

7. Техника постановки и учет реакции агглютинации Видаля. Перечислите необходимые ингредиенты для постановки реакции агглютинации:

а) с целью определения антител в сыворотке крови больного (реакция Видаля);

б) с целью определения вида бактерий, выделенных из исследуемого материала.

8. Получение диагностических иммунных антисальмонеллезных сывороток.

9. Особенности бактерионосительства при брюшном тифе. Значение, техника постановки и учета РПГА с Vi-эритроцитарным диагностикумом.

10. Определение фаговара сальмонелл. Практическое значение этого метода.

11. Биопрепараты, используемые для диагностики, физической профилактики и лечения тифо-паратифозных заболеваний.

12. Сальмонеллы – возбудители пищевых токсикоинфекций и их свойства.

13. Источники, пути передачи, патогенез, клинические проявления сальмонеллезной пищевой токсикоинфекции и генерализованных сальмонеллезов.

14. Методы микробиологической диагностики.

Занятие 3 ХОЛЕРНЫЙ ВИБРИОН – ВОЗБУДИТЕЛЬ ХОЛЕРЫ

План занятия

1. Классификация и характеристика бактерий рода *Vibrio*.
2. Отличия холерных вибрионов от холероподобных.
3. Серовары, биовары холерных вибрионов.
4. Эпидемиология, патогенез и клиническая картина холеры.
5. Методы микробиологической диагностики холеры.
6. Диагностические, профилактические и лечебные препараты, назначаемые при холере.

Цель занятия

1. Изучить принципы микробиологической диагностики холеры и холероподобных заболеваний.
2. Научить правильно подбирать препараты для идентификации, лечения и профилактики холеры.

Учебно-целевые задачи. При изучении темы, в ходе усвоения материала, приобретения навыков студент должен:

Знать:

- классификацию и характеристику биологических свойств возбудителей холеры;
- эпидемиологию, патогенез, основные клинические проявления, иммунитет при холере;
- методы микробиологической диагностики. Дифференциальные признаки холерных вибрионов;
- препараты для идентификации, лечения и профилактики холеры.

Уметь:

- произвести посев, выделить чистую культуру и дифференцировать возбудителей холеры и холероподобных заболеваний.
- оценить результаты темнопольной и фазово-контрастной микроскопии препаратов при холере;
- классифицировать биопрепараты в соответствии с их назначением.

Владеть:

- способами интерпретации результатов бактериоскопических, бактериологических и серологических исследований;
- подбором препаратов, применяемых для диагностики, лечения и специфической профилактики холеры.

Демонстрация:

1. Схемы микробиологической диагностики холеры.
2. Рост холерного вибриона на щелочных питательных средах, жидких и плотных.
3. Триада Хейберга (ферментация сахарозы, маннозы, арабинозы).
4. Дифференциация холерных вибрионов по чувствительности к соответствующим бактериофагам.
5. Биопрепараты для диагностики, лечения и специфической профилактики холеры.

Информационный блок

Холера – особо опасная карантинная инфекция, характеризующаяся токсическим поражением тонкого кишечника, нарушением водно-солевого баланса и высокой летальностью.

Холера относится к числу инфекций, принесших неисчислимые бедствия человечеству. С древних времен и до наших дней эпидемический очаг холеры располагается в Индии, откуда она распространялась в другие страны, охватывая целые континенты. С 1817 по 1926 год наблюдалось шесть опустошительных пандемий холеры, унесших миллионы жизней. С 1961 года началась седьмая пандемия, которая продолжается до настоящего времени.

Впервые вибрион был обнаружен в испражнениях больных диареей в 1854 году Филиппо Пачини, но в те годы среди итальянских ученых была распространена теория о заражении миазмами через воздух и открытие возбудителя было проигнорировано.

Официально повторно и независимо возбудителя холеры открыл Р. Кох в 1883 году, возглавлявший германскую экспедицию сначала в Египте, затем в Индии. В содержимом кишечника холерных трупов и в испражнениях больных холерой впервые были выделены вибрионы, получившие название *Vibrio cholerae classica* – холерный вибрион, или «запятая Коха», – причина шести пандемий.

После открытия холерного вибриона было выделено большое количество гемолитических штаммов, не имеющих никакого отношения к холере, и отличающихся от коховского вибриона способностью лизировать эритроциты. Исходя из этого, гемолитические штаммы стали считать непатогенными, что продолжалось до того, как Готшлих в 1906 году выделил гемолитические вибрионы из трупов паломников, погибших от холерной инфекции на карантинной станции Эль-Тор в Египте. Выделенные вибрионы получили название *V. cholerae eltor*. Поскольку в то время эпидемий не было, то и роль вибриона *eltor* оставалась сомнительной, несмотря на то, что вибрионы *eltor* регулярно высевались в случаях тяжелых поносов у больных с Индонезийских островов. В 1961 году на этих островах разразилась жесточайшая эпидемия холеры, вызванная *V. cholerae eltor*, которая переросла в седьмую пандемию. В 1962 году состоялось внеочередное заседание экспертного комитета ВОЗ, на котором впервые было принято решение считать вибрионы *eltor* такими же возбудителями холеры, как и классический коховский вибрион.

В начале 1993 года возникли случаи холеры в Индийском штате Западная Бенгалия, вызванные вибрионами ранее неизвестной серогруппы, обозначенной серовар О139 (Бенгал). Отдельные случаи «новой» холеры стали появляться и в других странах – Бангладеш, Китае, Малайзии. Холерные вибрионы серогруппы О139 Бенгал официально признали возбудителями эпидемической холеры.

Морфология. По основным морфологически-биологическим свойствам холерные вибрионы не отличаются друг от друга. Это короткие изогнутые палочки, размером 1,5–4 мкм, напоминающие запятую, грамтрицательны, спор и капсул не образуют, имеют один полярно расположенный жгутик, обуславливающий выраженную подвижность. Морфологически холерные вибрионы очень изменчивы. В мазках из клинического материала и из колоний, выросших на плотных средах, наблюдаются типичные вибрионы, в старых культурах – полиморфны, встречаются палочковидные, нитевидные, кокковидные формы. Под действием пенициллина образуются фильтрующиеся и L-формы.

Культуральные свойства. Холерные вибрионы – аэробы, температурный оптимум – 37 °С, оптимум рН 8–8,6, нетребовательны к питательным средам. Элективными средами являются

1%-я щелочная пептонная вода, щелочной агар и TCBS-агар, состоящий из тиосульфата, цитрата, солей желчных кислот и сахарозы. На 1%-й пептонной воде (рН 8,8–9) холерный вибрион растет, опережая бактерии кишечной группы, и через 6–8 часов образует на поверхности среды нежную голубоватую пленку. На щелочном агаре через 12 часов формируются гладкие, прозрачные с голубоватым оттенком S-колонии, что сразу отличает их от более грубых и мутных колоний энтеробактерий. Холерные вибрионы также могут образовывать неровные мутные R-колонии, бактерии из которых не чувствительны к бактериофагам, антибиотикам и не агглютинируются O1-антисывороткой. На TCBS-агаре *V. cholerae* ферментирует сахарозу и образует желтые колонии. При посеве уколом в столбик желатины холерные вибрионы вызывают воронкообразное разжижение желатины.

Биохимическая активность. Холерные вибрионы ферментируют с образованием кислоты многие углеводы: лактозу, глюкозу, маннит, мальтозу, сахарозу, гликоген, крахмал и др. Ферментация маннозы, сахарозы, арабинозы – так называемая «триада Хейберга» имеет диагностическое значение. По способности разлагать эти три углевода все вибрионы Хейберг разделил на 8 групп. Холерные вибрионы, ферментирующие только маннозу и сахарозу и не ферментирующие арабинозу, принадлежат к первой группе Хейберга. Бактерии этой группы обладают плазмокоагулирующими, фибринолитическими свойствами, свертывают молоко, разлагают другие белки до аммиака, индола, H₂S не образуют, дают положительную нитро-индоловую реакцию «холера – рот», зависящую от способности образовывать индол и восстанавливать нитраты в нитриты. Остальные 7 групп вибрионов Хейберга отличаются биохимической активностью и включают холероподобные вибрионы.

Антигенная структура. Холерные вибрионы обладают термостабильным соматическим O-антигеном и термолабильным жгутиковым H-антигеном. H-антиген является общим для всего рода вибрионов. По структуре O-антигена выделяют более 150 серогрупп, определяемых в реакции агглютинации. Возбудители холеры относятся к двум серогруппам: O1 (*V. cholerae classica*, *V. cholerae eltor*) и O139 (*V. cholerae Bengal*). Остальные являются холероподобными вибрионами.

O-антигены серогруппы O1 неоднородны, включают A-, B- и C-субъединицы в зависимости от сочетания которых различают 3 серовара: Огава (AB), Инаба (AC), Гикошима (ABC). Идентификация холерных вибрионов осуществляется в реакции агглютинации или в реакции иммобилизации вибрионов. Холерные вибрионы O1-серогруппы, состоящей из *V. cholerae classica* и *V. cholerae eltor*, агглютинируются видоспецифической O1 и типоспецифическим – Огава-, Инаба-сыворотками. Вибрионы-диссоцианты, образующие на плотных питательных средах колонии R-формы утрачивают O-антиген и не агглютинируются O1-сывороткой. Для идентификации R-диссоциантов используют R-антисыворотки. Бактерии серовара O139 не агглютинируются видоспецифической O1, типоспецифическими Огава-, Инаба-, Гикошима- и R-сыворотками. Для их агглютинации применяется O139-сыворотка. Поскольку холероподобные вибрионы не агглютинируются O1-, а также O139-сыворотками, их обозначают как НАГ-вибрионы (неагглютинирующиеся O1- и O139-сыворотками).

Таким образом, *V. cholerae classica* и *V. cholerae eltor* одинаковы по морфологическим, биохимическим (первая группа Хейберга), антигенным (O1-серогруппа) свойствам. Дифференцировать их можно по фаголизабельности: *V. cholerae classica* лизируются монофагом С (*classica*), *V. cholerae eltor* – монофагом *eltor*. Кроме того, *V. cholerae eltor* – гемолитический штамм – лизирует эритроциты, устойчив к полимиксину.

Факторы патогенности холерных вибрионов:

- *Фимбрии, пили*, обладают адгезивными и колонизирующими свойствами.
- *Муциназа*, разжижающая слизь, и мощный жгутик – обеспечивают доступ бактерий к поверхности эпителия тонкой кишки.
- *Нейраминидаза* взаимодействует с микроворсинками эпителия тонкой кишки.
- Основным фактором патогенности является *экзотоксин (энтеротоксин) – холероген* – термолабильный белок. Холероген содержит 2 субъединицы: А и В, взаимодействие которых активирует аденилатциклазу, приводя к увеличению внутриклеточной цАМФ и выходу жидкости и электролитов в просвет кишечника.

- *Эндотоксин* – термолabileный липополисахарид, сходный по структуре и активности с эндотоксинами других грамотрицательных бактерий, не играет существенной роли в развитии характерных проявлений холеры.

Патогенез холеры. Попав в желудок, вибрионы могут погибнуть, так как кислотность желудочного сока является для них непреодолимым барьером. Установлено, что у здорового человека при нормальной кислотности желудочного сока, заболевание не развивается. Возможность поступления холерных вибрионов в кишечник связана хотя бы с временной нейтрализацией желудочного сока, что происходит после обильного приема пищи богатой белками, употребления большого количества воды, особенно при пониженной кислотности желудочного сока.

Преодолев кислотный барьер желудка, вибрионы проникают в тонкую кишку, где находят благоприятные условия для размножения (щелочная реакция среды, обилие пептона). Благодаря выраженной подвижности и ферментам, вибрионы проникают через слой слизи и соприкасаются с поверхностью эпителиальных клеток, где интенсивно размножаясь, вырабатывают экзотоксин – холероген. Холероген – экзотоксин, накапливаясь в большом количестве, способствует накоплению цАМФ. Это приводит к изменению водно-электролитного обмена, когда клетки эпителия тонкой кишки выделяют в просвет кишки большое количество жидкости, содержащей ионы К, Na, Cl, Ca. Одновременно нарушается всасывание жидкости в толстом кишечнике. Переполнение кишечника жидкостью приводит к проффузной диарее, больной теряет значительное количество жидкости (до 30 л в сутки). Испражнения становятся водянистыми, бесцветными, приобретая вид «рисового отвара». Присоединяется неукротимая рвота и, как следствие, обезвоживание (дегидратация) организма. Потеря жидкости, достигающая 8–10 % массы тела, а также солевой дефицит (потеря Na, K) приводят к развитию алгии (от *лат.* *algidus* – холодный). Алгия характеризуется уменьшением объема циркулирующей крови (гиповолемия), падением АД, вплоть до 0, снижением температуры тела до 34 °С, развитием гипоксии тканей и острой почечной недостаточности. При отсутствии или неправильном лечении летальность больных в алгидной стадии достигает 60 %.

Эпидемиология. Холера относится к особо опасным инфекциям в связи с возможностью быстрого распространения инфекции в виде эпидемий, пандемий, особенно при водном пути заражения, и тяжестью заболевания. Это острая кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи. Наиболее распространенным путем передачи является водный, пищевой (немытые овощи, фрукты), реже контактно-бытовой. Определенную роль в распространении холеры играют мухи.

Источник инфекции – больной человек или вибрионоситель, в организме которого возбудители могут находиться долго, выделяясь с испражнениями во внешнюю среду. Вибрионы длительное время выживают в открытых водоемах, в иле которых могут даже размножаться. Холерные вибрионы мало устойчивы во внешней среде и плохо переносят инсоляцию, высушивание и конкуренцию со стороны другой микрофлоры. Циркуляция возбудителя в воде прямо связана с наличием больных и бактерионосителей после их изоляции, вибрионы спонтанно исчезают через несколько суток; в стоячих водоемах сохраняются до 2–3-х недель. В выгребных ямах, испражнениях вибрионы могут существовать до 3–4-х месяцев. Все вибрионы очень чувствительны к действию дезинфектантов, особенно с кислой рН.

Микробиологическая диагностика. Методы исследования: *бактериологический, серологический, молекулярно-генетический*. Основу составляет выделение и идентификация возбудителя. Материал для исследования – испражнения, рвотные массы, секционный материал (фрагменты тонкой кишки и желчного пузыря), вода питьевая, открытых водоемов, сточные воды, гидробионты, мухи, смывы с объектов окружающей среды и др. При проведении исследований необходимо соблюдать следующие правила:

1. Материал доставлять в лабораторию не позже 2-х часов после забора (так как возбудитель быстро погибает, особенно в испражнениях). При невозможности срочной доставки, образцы помещают в транспортные среды (1%-я пептонная вода с рН 8,2–8,6).

2. Идентификацию (таблица 4) осуществляют по морфологическим свойствам, биохимической активности, антигенной структуре с помощью реакции агглютинации с иммунными диагностическими сыворотками.

3. Важное диагностическое значение имеет типирование с помощью холерных диагностических бактериофагов. *V. cholerae*

classica лизируются монофагом С классическим, вибрионы биовара *eltor* – монофагом *eltor*; *V. Cholera Bengal* – монофагом В.

Экспресс-диагностика:

- РИФ – реакция иммунной флюоресценции. Мазки из исследуемого материала обрабатывают флюоресцирующими противохолерными сыворотками О1 и О139, исследуют в люминесцентном микроскопе. Свечение характерной изогнутой формы палочки позволяет дать положительный результат;
- РИВ – реакция иммобилизации вибрионов в капле из пленки на пептонной воде под действием специфических холерных сывороток О1, типовых холерных Огава-, Инаба-, Гикошима-сывороток и фагов сопровождается обездвиживанием вибрионов в «раздавленной» или «висячей» капле, исследуемых с помощью фазово-контрастной микроскопии. При отрицательных результатах с этими сыворотками ставят РИВ с сывороткой О139;
- *серологический метод* диагностики проводится с сывороткой больного для выявления антител к холерогену (наиболее ранние антитела), вибриону и вибриоцидных антител. Применяют реакции РНГА, РА, реакцию бактериолиза и др.

Молекулярно-генетический метод: ставится ПЦР для обнаружения генов в ДНК возбудителей:

- *ter*- и *ast*-гены, кодирующие факторы адгезии и колонизации;
- *ctxA*- и *ctxB*-гены, кодирующие субъединицы А и В холерогена.

Таблица 4 – Дифференциальные признаки возбудителей холеры

Признаки	<i>V. cholerae classica</i>	<i>V. cholerae eltor</i>	<i>V. cholerae</i> O139
1. Чувствительность к: - монофагу классическому; - монофагу <i>eltor</i>	+ -	- +	- -
2. Агглютинация О1-, Огава-, Инаба-, Гикошима-сыворотками	+	+	-
3. Агглютинация О139-сывороткой	-	-	+
4. Чувствительность к полимиксину	+	-	-
5. Лизис эритроцитов	-	+	±

Лечение проводится в двух направлениях: первое – восполнение потерь жидкости и электролитов введением изотонических, апиrogenных солевых растворов, а также плазмозаменяющих жидкостей; второе – антибактериальная терапия (антибиотики широкого спектра действия: тетрациклины, хлорамфеникол и фторхинолоны).

Профилактика холеры. Учитывая фекально-оральный механизм передачи инфекции, основу профилактики составляют мероприятия, направленные на разрыв путей передачи – предупреждение заноса инфекции на территорию страны, санитарно-просветительная работа с населением, обеспечение населения доброкачественной питьевой водой, канализацией, дезинфекцией. Не меньшее значение имеет современная и полноценная медицинская помощь – выявление, диагностика, госпитализация и лечение больных, карантин. Экстренная профилактика среди контактных проводится тетрациклином.

Специфическая профилактика. Современная вакцина состоит из холероген-анатоксина и О-антигена обоих биоваров и сероваров Огава и Инаба. Эффективность не превышает 60–70 %, невосприимчивость сохраняется в течение 3–6 месяцев, поэтому вакцинную профилактику применяют по эпидемиологическим показаниям.

Самостоятельная работа студента

1. Студенты производят посев испражнений (вида «рисового отвара») на 1%-ю пептонную воду и щелочной агар.

2. Продолжают исследование испражнений по готовым результатам:

- учитывают характер роста на щелочных средах;
- ставят ориентировочную реакцию агглютинации с видовой антисывороткой;
- учитывают результат триады Хейберга;
- учитывают фаголизательность чистой культуры с фагами *eltor* и *classica*.

Контрольные вопросы

1. Классификация вибрионов.
2. Морфологические, культуральные и биохимические свойства холерных вибрионов.

3. Антигенная структура холерных вибрионов.
4. Биовары: классический холерный вибрион, вибрион *eltor*, их серологические варианты.
5. Факторы патогенности возбудителей холеры.
6. Источники и пути передачи возбудителей холеры. Патогенез.
7. Правила взятия, транспортировки заразного материала и режим работы в очаге, стационаре и лабораториях.
8. Методы микробиологической диагностики. Ускоренная диагностика холеры.
9. Питательные среды, применяемые для диагностики холеры.
10. Диагностическое значение триады Хейберга.
11. Дифференциация холерных вибрионов *classica*, *eltor*, O139.
12. Специфическая и неспецифическая профилактика холеры.
13. Лечение холеры.

Хеликобактеры – возбудители язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки

Хеликобактеры (в настоящее время описано 8 видов хеликобактерий) – возбудители хеликобактериоза. Название рода *Helicobacter* происходит от *греч.* helios – солнце. Наибольшее значение в патологии человека имеет *Helicobacter pylori* – основной возбудитель хеликобактериоза – хронической инфекции, приводящей к возникновению и развитию язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также способствующий развитию злокачественных опухолей желудка.

Морфология. Хеликобактеры мелкие, грамотрицательные бактерии изогнутой S-образной или слегка спиралевидной формы. В мазках из патологического материала располагаются парно, образуя форму «летающей ласточки». Подвижные лофотрихи, имеют один или несколько концевых жгутиков, капсулу и спору не образуют.

Культуральные свойства. Дыхание микроаэрофильное. Оптимальная температура роста – 37 °С. Наиболее оптимальные среды – кровяной агар и шоколадный агар. Некоторые штаммы проявляют гемолитическую активность, вызывая α -гемолиз, на плотных средах через 48–72 часа образуют мелкие прозрачные

блестящие колонии, содержащие бактерии с характерной морфологией, по мере старения в колониях начинают преобладать кокковидные формы. В жидких средах образуют поверхностную пленку и незначительное помутнение среды. Требовательны к питательным средам. Растут на сложных питательных средах с добавлением лошадиной или эмбриональной телячьей сыворотки, растворимого крахмала, низкомолекулярного гидролизата белков и антибиотиков для подавления роста посторонней флоры.

Биохимические свойства. Хеликобактеры оксидаза и каталаза положительны, проявляют уреазную, транспептидазную и фосфатазную активность, образуют сероводород, не восстанавливают нитраты в нитриты, не свертывают молоко, не ферментируют глюкозу.

Антигенная структура. У хеликобактеров выделены O-, H- и поверхностно белковые антигены, определяющие типоспецифичность.

Эпидемиология. *H. pylori* является антропонозным патогеном. Источником инфекции может быть только инфицированный человек, который выделяет микроб с фекалиями. Механизм передачи инфекции – фекально-оральный. Наиболее вероятные факторы передачи – вода и пища. Возможно заражение через контаминированные медицинские инструменты, применяемые при эзофагогастродуоденоскопии и других видах инструментального исследования желудка и двенадцатиперстной кишки.

H. pylori выделяются у более чем 95 % больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и в 60–70 % случаев – при раке желудка.

Факторы патогенности. Хеликобактеры обладают широким набором факторов патогенности, которые обеспечивают выживание возбудителя в кислой среде и колонизацию слизистой оболочки желудка. Это ферменты агрессии (уреаза, фосфолипаза, протеазы), многочисленные адгезины, которые обеспечивают прикрепление микроорганизмов к тканям. Важнейшим фактором патогенности считаются *секретируемый цитотоксин* белковой природы, ответственный за вакуолизацию и повреждение клеток эпителия желудка.

Патогенез. *H. pylori* способен колонизировать слизистую оболочку желудка в антральной части, где имеется толстый слой слизи и менее кислая реакция. Длительное время хеликобактеры

могут находиться в желудке бессимптомно и активизироваться при снижении реактивности организма. Возбудитель, обладая подвижностью, проникает через слизь, прикрепляется к клеткам эпителия в области межклеточных пространств, где имеются места выхода из клетки мочевины и гемина. Бактериальный фермент уреазы, воздействуя на мочевины, приводит к образованию значительного количества аммиака на слизистой желудка и 12-перстной кишки. В то же время защелачивание среды вокруг хеликобактеров способствует их выживанию. Фермент оксидаза участвует в снабжении бактерий энергией.

H. pylori способны проникать по межклеточным пространствам в железы слизистой оболочки. Слизь разрушается, и кислый желудочный сок вызывает раздражение слизистой оболочки. Имеющийся эндотоксин стимулирует миграцию нейтрофилов, способствуя развитию острого воспаления в субэпителиальном слое, которое поддерживается интерлейкином-1 и другими факторами. Эти процессы приводят к возникновению острого гастрита, обострению хронических заболеваний слизистой оболочки и способствуют развитию язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Клинические проявления хеликобактериоза разнообразны. Выделяют несколько типичных форм заболевания: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома и лимфома желудка.

Иммунитет. У инфицированных хеликобактериями пациентов в сыворотке крови появляются специфические антитела классов М, G и А. После лечения через несколько недель титры специфических антител снижаются.

Микробиологическая диагностика. Основу составляют *бактериоскопический* и *бактериологический* методы. Материал для исследования – биоптаты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Бактерии распознают по типичным морфологическим особенностям. Для выявления возбудителя обычно применяют фазово-контрастную микроскопию, определяющую характерную подвижность. Хеликобактеры хорошо видны в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином, эозином, или импрегнированных серебром, при люминесцентной микроскопии мазков, окрашенных акридиновым оранжевым.

Бактериологический метод. Для получения чистых культур применяют кровяные среды с антибиотиком цефтазидимом. На 5–7-е сутки культивирования при температуре 37 °С наблюдают видимый рост. Принадлежность культур к хеликобактерам определяют по характерной морфологии бактерий и колоний, винтообразной подвижности, способности к росту в микроаэрофильных условиях и отсутствию роста в анаэробных условиях при температуре 25 и 42 °С. Из биохимических свойств наиболее часто определяют оксидазную, каталазную и уреазную активности. Для иммуно-ферментного определения антигенов хеликобактеров в биоптатах разработаны тест-системы.

Серологический диагноз основан на определении специфических антител в сыворотке крови больного с помощью РСК, ИФА и РА.

Лечение. Назначают антибиотики метранидазол, кларитромицин и др., соли висмута по определенной схеме.

Специфическая **профилактика** не разработана.

Кампилобактерии – возбудители кампилобактериозов

Кампиллобактериоз – острая кишечная, зоонозная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи и преимущественным поражением пищеварительного тракта.

Название рода *Campylobacter* происходит от *греч.* campylos – кривой, изогнутый. Известно более 10 видов возбудителя, из них наибольшее значение в патологии человека имеют *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli*, *C. lari*.

Морфология. Кампилобактеры – извитые бактерии тонкие, длиной до 5 мкм (могут иметь один или более витков), нередко изогнуты S-образно или в виде крыльев летящей чайки. Подвижны, характеризуются быстрыми винтообразными движениями. Подвижность обеспечивается жгутиком: одним, расположенном однополярно, двумя – биполярно или их может быть до пяти. Капсулы и споры не образуют. Грамотрицательны.

Культуральные свойства. Микроаэрофилы. Отличаются относительной термофильностью, оптимальная температура для *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* – 42 °С. Растут на сложных питательных средах с добавлением крови, гема, гидролизата белков, аминокислот, ростовых факторов и солей. Для подавления роста посторонней флоры в питательную среду добавляют антибиотики.

Биохимическая активность выражена слабо. Кампилобактеры сахара не ферментируют, проявляют каталазную и оксидазную активность, восстанавливают нитраты, образуют H₂S.

Антигены. Кампилобактеры содержат O-, K-, H-антигены, по которым подразделяются на 60 сероваров. Обладают плазмидами, с которыми связана антибиотикоустойчивость.

Факторы патогенности:

- *жгутики* обуславливают продвижение возбудителей в слизи и их перемещение вдоль поверхности эпителия;
- *муциназа* способствует проникновению возбудителей в слизистую оболочку тонкой кишки;
- *поверхностные белки клеточной стенки* вызывают адгезию и колонизацию эпителиального слоя кишечника;
- *термостабильный энтеротоксин*, сходный с холерогенным и энтеротоксином эшерихий;
- *цитотоксин* вызывает гибель чувствительных клеток, нарушая синтез белка в эпителиоцитах;
- *эндотоксин* высвобождается после гибели кампилобактеров, проявляет все свойства эндотоксинов грамотрицательных бактерий.

Эпидемиология. Важнейший источник инфекции – дикие, домашние, сельскохозяйственные животные и птицы. Носителями *S. jejuni* часто бывают кролики, утки, мышевидные грызуны. Кампилобактериоз распространен повсеместно и составляет до 14 % всех диарейных заболеваний. Естественная восприимчивость людей высокая. Механизм передачи фекально-оральный, пути передачи – пищевой, водный, контактно-бытовой. Человек заражается через загрязненные выделениями животных воду, продукты, недостаточно термически обработанные мясо, сырое молоко, а также при прямом контакте с больными животными. Случаи заболевания регистрируются в течение всего года, чаще в летне-осенние месяцы.

Патогенез обусловлен высокой адгезивной и инвазивной способностью кампилобактеров. Кампилобактеры резистентны к действию желчи и быстро колонизируют верхние отделы тонкой кишки. Возбудители проникают в межклеточные пространства, вызывая воспалительные изменения, сопровождающиеся отеком, гиперплазией слизистой оболочки, ее некрозом. Образующиеся множественные эрозии сливаются в более крупные изъявления.

Действие энтеротоксина приводит к рвоте, нарушению водно-солевого обмена, может вызвать обезвоживание. Цитотоксин нарушает синтез белка в эпителиоцитах. Под действием эндотоксина развивается общая интоксикация организма. Нередко кампилобактеры попадают в кровь (фаза бактериемии) и заносятся во внутренние органы. У людей с ослабленной иммунной системой заболевание может принимать септическое течение с формированием вторичных очагов, в различных органах. Группу повышенного риска составляют дети (особенно до 2-х лет), пожилые, страдающие сопутствующими заболеваниями, лица с иммунодефицитами, а также пациенты, получающие глюкокортикостероиды и цитостатики.

Клинические проявления. Основные – гастроэнтерит. Продолжительность инкубационного периода – 5 суток. У значительной части больных наблюдают симптом острого колита. Ректороманоскопией выявляют изменения слизистой оболочки толстого кишечника от отека и гиперемии до выраженного разрыхления. В особо тяжелых случаях развиваются признаки обезвоживания и сильные боли в животе, имитирующие острый перитонит. В редких случаях наблюдаются симптомы менингита, артрита. При кампилобактериозе выделяют клинические формы – энтероколит и диарею, генерализованную (сепсис), локальные внекишечные проявления – менингит, энцефалит, эндокардит.

Микробиологическая диагностика включает: *бактериоскопические, бактериологические, серологические и молекулярно-генетические* методы исследования.

Материал для исследований – испражнения, кровь, гной, промывные воды желудка, различные пищевые продукты, вода, молоко и др. Исследуемый материал помещают в транспортную среду – тиогликолевый бульон или щелочную пептонную воду и направляют в лабораторию.

Экспресс-диагностика – постановка РИФ со специфическими люминесцентными сыворотками

Микроскопическое исследование. Изучают тонкие мазки, окрашенные по Граму, 1%-м раствором фуксина, кристаллическим фиолетовым. Проводят фазово-контрастную микроскопию нативных препаратов.

При наличии в исследуемом материале кампилобактеров видны грамтрицательные, тонкие, спиралевидно-извитые бак-

терии S- или C-образной формы, подвижные, часто образующие цепочки в виде крыльев летящей чайки.

Бактериологическое исследование. Материал засевают на селективные питательные среды – кровяной агар с железно-сульфитно-пируватными добавками. Кампилобактеры микроаэрофилы, поэтому чашки с посевами помещают в газовую среду со сниженным содержанием кислорода. Для видовой дифференцировки инкубируют при температуре 25 °С, 42 °С в течение 2–4-х суток. Выделенную чистую культуру идентифицируют по морфологическим свойствам и биохимическим тестам (таблица 5), иногда проводится серологическая идентификация, с определением серовара.

Серологический метод. Антитела в сыворотке крови определяют в РИФ, РА, РПГА, ИФА.

Лечение. В большинстве случаев заболевание заканчивается спонтанным излечением и необходимость в химиотерапии отсутствует. К моменту установления диагноза большинство больных находится в стадии выздоровления. Применять антибиотики – цефалоспорины, макролиды, тетрациклины – следует лишь в тяжелых случаях и при угрозе развития серьезных осложнений.

Специфическая профилактика не разработана.

Таблица 5 – Дифференциально-диагностические признаки патогенных для человека бактерий рода *Samruylobacter*

Вид кампило-бактерии	Температурные условия роста, С°		Гидролиз гипурата	Образование каталазы	Образование сероводорода	Восстановление нитратов	Чувствительность к:	
	25°	42°					цефалогину	налидинсовой кислоте
<i>C. jejuni</i>	-	+	+	+	-	+	-	+
<i>C. coli</i>	-	+	-	+	+	+	-	+
<i>C. fetus</i>	+	-	-	+	-	-	+	-
<i>C. lari</i>	-	+	-	+	+	+	+	-

Примечание. (+) – признак положительный; (-) – признак отрицательный; (+, -) – признак может быть как положительный, так и отрицательный.

Занятие 4

ВОЗБУДИТЕЛИ КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ И НЕКЛОСТРИДАЛЬНОЙ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

План занятия

1. Классификация облигатных анаэробных бактерий.
2. Клостридии раневой анаэробной инфекции – газовой гангрены, столбняка. Их свойства, распространенность.
3. Неклостридиальные анаэробные инфекции, особенности биологии возбудителей.
4. Изучение схем микробиологических исследований при анаэробных инфекциях.
5. Диагностические, профилактические и лечебные препараты, применяемые при клостридиальных и неклостридиальных анаэробных инфекциях.

Цель занятия

1. Выработать понятие о клостридиальных раневых и неклостридиальных гнойно-воспалительных анаэробных инфекциях.
2. Изучить методы микробиологической диагностики анаэробных инфекций.
3. Правильный подбор препаратов для диагностики, профилактики и лечения анаэробных инфекций.

Учебно-целевые задачи. При изучении темы, в ходе усвоения материала, приобретения навыков студент должен:

Знать:

- классификацию и характеристику биологических свойств возбудителей клостридиальных раневых и неклостридиальных гнойно-воспалительных анаэробных инфекций;
- эпидемиологию, патогенез, клинические проявления, иммунитет при перечисленных анаэробных инфекциях;
- методы создания анаэробных условий;
- правила забора материала при подозрении на анаэробную инфекцию;
- методы микробиологической диагностики анаэробных инфекций;
- препараты для диагностики, лечения и профилактики анаэробных инфекций, методы их получения и способы применения.

Уметь:

- дифференцировать возбудителей раневых клостридиальных и гнойно-воспалительных неклостридиальных инфекций по морфологическим, культуральным, биохимическим свойствам;
- выбрать материал для исследования, соответствующий локализации поражений, с соблюдением правил асептики и биологической безопасности;
- произвести посев на соответствующие питательные среды, по характерным признакам колоний выделить чистую культуру, применяя способы создания анаэробных условий;
- составить схему определения типа экзотоксина в реакции нейтрализации со специфическими антитоксическими сыворотками на белых мышах;
- классифицировать бакпрепараты в соответствии с их назначением.

Владеть:

- способами интерпретации результатов бактериоскопических, бактериологических, серологических исследований;
- обоснованием подобранных препаратов, применяемых для диагностики, лечения и специфической профилактики анаэробных инфекций.

Демонстрации

1. Посевы в высокий столбик сахарного агара по Вэньянь – Вийону – *C. perfringens* с множественными разрывами среды вследствие газообразования, *C. septicum*, *C. novyi*.
2. Рост *C. perfringens* на среде Китта – Тароцци, Вильсон – Блера, молоке.
3. Анаэрогат, эксикатор.
4. Мазки из культуры бактериоидов.
5. Диагностические препараты, лечебные, антитоксические сыворотки: противогангренозные, противостолбнячные; вакцина АКДС.

Информационный блок

Различают две группы анаэробных инфекций – клостридиальные, вызываемые бактериями, образующими споры, и неклостридиальные – бактериями, не образующими споры.

Бактерии, образующие споры – клостридии и вызываемые ими клостридиальные инфекции

Газовая гангрена – тяжелая раневая инфекция, вызываемая бактериями рода *Clostridium* в ассоциации между собой, и с аэробными и анаэробными условно-патогенными микробами. Характеризуется острым тяжелым течением, быстро наступающим и распространяющимся некрозом скелетных мышц, с развитием отека, газообразованием, тяжелой интоксикацией и отсутствием выраженных воспалительных явлений. Возбудители газовой гангрены: *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum* и др. Значительное место – до 90 % – в этиологии газовой гангрены занимает *C. perfringens*. Поэтому этому виду уделено основное внимание.

Морфология. *C. perfringens* – это крупные, грамположительные палочки, жгутиков не имеют, не подвижны, образуют центрально или субтерминально расположенную спору, в анаэробных условиях образуют капсулу. Остальные возбудители газовой гангрены *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*, в отличие от *C. perfringens*, подвижные, имеют перитрихально расположенные жгутики, капсулу не образуют.

Культуральные свойства. Облигатные анаэробы на жидкой среде Китта – Тароцци растут быстро, вызывая помутнение и активное газообразование. В высоком столбике сахарного агара образуют дисковидные колонии и множество разрывов среды вследствие газообразования, на кровяном агаре – колонии средней величины с зоной гемолиза.

Биохимическая активность. *C. perfringens* обладает выраженной сахаролитической активностью, интенсивно створаживает молоко с образованием крупноячеистого губчатого сгустка.

Антигенная структура. По антигенам экзотоксина *C. perfringens* выделяют 6 серологических типов А, В, С, D, Е, F. Для человека патогенны *C. perfringens* серотипов А, С, D; серотипы В, С, Е, D вызывают аналогичные заболевания у сельскохозяйственных животных; серотипы А, С, D, Е могут вызывать пищевые токсикоинфекции, особенно тяжелые некротические энтериты вызывает серотип С.

Факторы патогенности. *C. perfringens* обладает высокой инвазивностью и токсигенностью, что связано со способностью

продуцировать 12 токсинов (альфа, бета, дельта и др.), и ферментами патогенности (гиалуронидаза, фибринолизин, нейраминидаза, коллагеназа, дезоксирибонуклеаза и др.). В сочетании с экзотоксином они обладают гистолитической, некротической и летальной активностью. Альфа-токсин разрушает мембраны мышечной ткани, при этом нарушается проницаемость клетки, возникает отек, происходит массивный аутолиз ткани с разрушением мышечной ткани, миелина нервных волокон, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток. Действие альфа-токсина приводит к увеличению сосудистой проницаемости, оказывает гепатотоксическое действие, приводит к дисфункции миокарда.

Возбудители газовой гангрены отличаются по патогенности для животных – *C. perfringens* дает обширное отслоение кожных покровов, распад мышечной ткани, кровянистый экссудат, скопление пузырьков газа в подкожной клетчатке, мышцы приобретают вид вареного мяса.

C. novyi вызывает отечную форму гангрены, а *C. histolyticum* – быстрое расплавление тканей, обнажение костей и самоампутацию – отпадение конечностей.

Эпидемиология. Возбудители газовой гангрены, являясь нормальными обитателями кишечника животных и человека, с фекалиями попадают в почву, где споры сохраняются длительное время, а в соответствующих анаэробных условиях могут даже размножаться. Газовая гангрена, в связи с широкой распространенностью возбудителя, встречается довольно часто, особенно при массовых ранениях и травмах.

Патогенез. Газовая гангрена развивается после обширных и глубоко проникающих ранений: в военное время – огнестрельных, в мирное – после автомобильных и железнодорожных катастроф, при ранениях на производстве, в сельском хозяйстве и в быту, а также после внебольничных абортов, ожогов, обморожений. Клостридии обитают в почве и попадают в рану с инородными телами, пулями, осколками, обрывками одежды, загрязненными спорами возбудителей. Ведущий фактор в патогенезе газовой гангрены – экзотоксин. Газовая гангрена характеризуется быстро распространяющимся болезненным отеком мягких тканей и их некрозом, а также общей интоксикацией организма. В некротизированной ткани накапливаются газы, а раневое отделяемое приобретает зловонный запах.

Заболевание возникает не во всех случаях загрязнения раны анаэробами, а лишь в условиях, способствующих их развитию и выделению экзотоксина. Благоприятными факторами являются состояние раны – глубокая, размозженная, что обеспечивает анаэробные условия, и состояние организма – переутомление, ослабление вследствие кровопотери, шока и др., а также тяжелые условия транспортировки и запоздалая хирургическая обработка раны. Характерные признаки газовой гангрены: прогрессирующий некроз тканей, отек, газообразование в тканях и общая интоксикация, обусловленные как действием экзотоксина, так и продуктов распада тканей организма, следствием которых является развитие сердечно-сосудистой, почечной недостаточности, токсического шока.

Летальный исход может наступить в течение 2–3-х дней от начала заболевания.

Иммунитет при газовой гангрене формируется антитоксический и антимикробный, не обладающий достаточной напряженностью.

Микробиологическая диагностика газовой гангрены включает *микроскопический, бактериологический, биологический*.

Материал для исследования: отделяемое раны, поврежденные ткани, отечная жидкость, секционный материал. При необходимости исследуют перевязочный и шовный материал.

Исследуемый материал берут из глубины раны и помещают в транспортную среду, в которой созданы анаэробные условия. Жидкие материалы забирают шприцем с притертым поршнем и вносят в транспортную среду или, если материала много, доставляют в бактериологическую лабораторию непосредственно в заполненном шприце. Материал для бактериоскопии берут ватным тампоном и помещают в стерильную пробирку.

Для *экспресс-анализа* применяют реакцию иммунофлюоресценции и газожидкостную хроматографию, по которым результат получают в течение 1,5–2-х часов.

Метод газожидкостной хроматографии основан на выявлении в исследуемом материале продуктов метаболизма клостридий, преимущественно летучих жирных кислот – пропионовой, масляной, изокапроновой и др. По характеру спектра этих кислот выявляют присутствие возбудителей рода *Clostridium*, но не определяется их видовая принадлежность.

Бактериоскопический метод: исследуют мазки, окрашенные по Граму; нативные препараты для определения подвижности; по Бурри – Гинсу для определения капсулы. Для *C. perfringens* характерно обнаружение капсульных, неподвижных микробов.

Бактериологический метод занимает длительное время и является методом подтверждения в диагностике газовой гангрены, выполняется поэтапно.

1-й этап. Исследуемый материал делят на две порции, кусочки тканей предварительно растирают в ступке и разводят изотоническим раствором NaCl. Одну порцию прогревают при 80 °С в течение 20–30 минут для уничтожения попавших в рану неспоровых бактерий, что облегчает получение чистой культуры кластридий, споры которых сохраняют жизнеспособность. Испытуемые пробы – прогретую и непрогретую – исследуют параллельно, засевая на элективные среды для анаэробов. Посевы инкубируют в анаэробных условиях при 37 °С в течение 2–4-х суток.

2-й этап. Макроскопически и микроскопически изучают выросшие колонии. На анаэробном кровяном агаре кластрии образуют крупные, плоские, чаще шероховатые колонии. Колонии *C. perfringens* обычно окружены двойной зоной гемолиза: прозрачной зоной полного гемолиза вокруг колоний и зоной неполного альфа-гемолиза по периферии. На среде, содержащей яичный желток, альфа-токсин гидролизует лецитин, что проявляется в виде непрозрачных опалесцирующих ободков вокруг колонии.

Изучают мазки из колоний, окрашенные по Граму и нативные препараты в «раздавленной капле» – для определения подвижности. *C. perfringens* не обладает подвижностью в отличие от других кластридий, являющихся перитрихами.

Выделенную культуру проверяют на аэротолерантность, инкубируя на кровяном агаре в аэробных условиях (где не должно быть роста), и в анаэробных условиях, где кластрии должны расти.

3-й этап. Выделенную культуру идентифицируют, определяя видовую принадлежность.

Для ускоренной диагностики газовой гангрены производят посевы исследуемого материала на среду Вильсона – Блера и в пробирку с молоком, где по характерным изменениям можно обнаружить с достаточной надежностью присутствие *C. perfringens*. Среда Вильсона – Блера через 4–6 часов чернеет,

появляется множество разрывов агара вследствие газообразования. Молоко через 2–4 часа створаживается – сверху образуется сгусток казеина, пронизанный пузырьками газа, в нижней части пробирки – прозрачная сыворотка. Если используют лакмусовое молоко, то сгусток приобретает красный цвет.

Лечение. Для лечения газовой гангрены, наряду со своевременной и правильной хирургической обработкой раны, антибиотикотерапией, гипербарической оксигенацией, огромное значение имеет своевременная специфическая терапия. Она проводится антитоксическими сыворотками, вначале – поливалентной (антиперфрингенс, антиновии, антисептикум), а после идентификации возбудителя – видоспецифической.

Специфическая профилактика проводится планомерно или экстренно у некоторых контингентов – военнослужащих и подростков. Для создания искусственного активного иммунитета применяют секста-анатоксин, в состав которого входят анатоксины *C. perfringens A*, *C. novyi*, *C. tetani*, *C. botulinum munitov A, B, E*.

Столбняк (tetanus)

Столбняк – раневая анаэробная инфекция, характеризуется тоническими и клоническими судорогами, возникающими вследствие поражения нервной системы токсином возбудителя. Возбудитель заболевания – *C. tetani* – открыли Н. Монастырский в 1883 году и А. Николайер в 1884 году.

Морфология. *Clostridium tetani* – возбудитель столбняка, относится к семейству *Bacillaceae*, роду *Clostridium*. Это крупные палочки 4–8 мкм. Образуют терминальные круглые споры, что делает их похожими на барабанные палочки. Имеют перитрихально расположенные жгутики. Капсулу не образуют, Грамположительные.

Культуральные свойства. Облигатные анаэробы, более строгие, чем возбудители газовой гангрены. Хорошо растут на кровяном агаре, образуя нежные, прозрачные колонии, окруженные малозаметной зоной гемолиза, на МПА рост медленный с образованием колоний двух типов: гладких прозрачных S-колоний и шероховатых серовато-желтых R-колоний, в высоком столбике агара – колонии в виде пушинок или зерен чечевицы.

Биохимическая активность низкая, большинство штаммов *C. tetani* не ферментируют углеводы, имеют слабо выраженную

протеолитическую активность. Расщепление белков до индола происходит медленно, имеется фермент желатиназа.

Антигенная структура. *C. tetani* содержит О- и Н-антигены. О-антиген является общим для всех представителей вида. По жгутиковому Н-антигену выделяют 10 сероваров. Все серовары продуцируют идентичный по своим антигенным свойствам экзотоксин, который нейтрализуется антитоксической противостолбнячной сывороткой.

Факторы патогенности. Главным является экзотоксин, состоящий из двух фракций:

1) *тетаноспазмин* – нарушает тормозную функцию вставочных нейронов. Это приводит к постоянной передаче неконтролируемых импульсов на двигательные нейроны передних рогов спинного мозга и обуславливает длительное спастическое сокращение мышц;

2) *тетаногемолizin* – обладает гемолитической, кардиотоксической и летальной активностью, вызывает местные некротические поражения.

Синтез тетаноспазмина не связан с синтезом тетаногемолizина, роль его в патогенезе столбняка менее важна.

Эпидемиология и патогенез. Столбнячная палочка широко распространена в природе. Являясь постоянным обитателем кишечника животных и людей, она попадает с фекалиями в почву и надолго сохраняется в ней, преобразуясь в спорую форму. Наибольшая обсемененность наблюдается в черноземных, сильно унавоженных почвах. Вместе с пылью из почвы споры столбнячной палочки заносятся на одежду, обувь, кожу человека и в случаях даже небольших повреждений кожи и слизистых оболочек могут вызывать заболевания. Столбняк связан с травматизмом (различные ранения, бытовые травмы, незначительные повреждения особенно колющими предметами – гвоздями, щепками, открытые переломы, операционные раны, обморожения, у новорожденных – пупочная рана). Кроме посттравматического пути передачи имеет место искусственный – послеоперационный, инъекционный, постабортный и др. Входными воротами инфекции могут быть поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. Особенно опасны раны, имеющие глубокие карманы, где создаются анаэробные условия, способствующие размножению столбнячной палочки и выделению ею тетаноспазмина. Те-

таноспазмин по нервным стволам проникает в спинной и продолговатый мозг, где вызывает паралич вставочных нейронов с подавлением их тормозного действия. В результате на двигательные нейроны постоянно поступают неконтролируемые двигательные импульсы, которые от двигательных нейронов идут к скелетным мышцам, что приводит к длительному тоническому сокращению – мышечному спазму. На фоне постоянного тонического напряжения скелетной мускулатуры периодически возникают тонические – местные и клонические – общие судороги. У человека столбнячная инфекция всегда развивается по нисходящему типу (*tetanus descendens*).

Инкубационный период длится 1–14 дней. Одним из начальных симптомов столбняка является тризм – напряжение и судорожное сокращение жевательных мышц, что затрудняет открывание рта. В тяжелых случаях зубы крепко сжаты, и открыть рот невозможно. Вслед за этим развиваются судороги мимических мышц, появляется насильственная улыбка, придающая лицу больного своеобразное выражение (одновременно улыбки и печали), получившее название сардонической улыбки – «*risus sardonicus*». Затем присоединяются ригидность мышц затылка, шеи, спины, живота и конечностей. Вследствие резкого сокращения мышц спины, больной выгибается на постели в виде арки, упираясь пятками и затылком, появляется судорожное выгибание позвоночника – *opisthotonus*. Резко повышенная возбудимость нервной системы приводит к развитию судорог при различных, даже незначительных раздражениях (прикосновение, звук, свет и др.). Во время судорог лицо больного набухает, синее, выражает страдание, черты искажаются. Больные испытывают чувство страха, кричат и плачут от боли. Сознание обычно остается ясным, усугубляя страдание больных.

При столбняке поражается не только нервная система – в патологический процесс вовлекаются и другие важнейшие системы организма. Смерть может наступить от асфиксии, паралича дыхательного центра, от сердечной недостаточности, пневмонии. Ежегодная смертность от столбняка, по данным ВОЗ, превышает 1,2 млн человек.

Столбняк часто поражает новорожденных при родах в антисанитарных условиях. У них развивается «пупочный столбняк», от которого умирает более 1 млн новорожденных.

Иммунитет. Естественный иммунитет к столбняку отсутствует. Постинфекционный, как правило, не формируется, поскольку токсигенная доза столбнячного токсина во много раз ниже дозы иммуногенной, и поэтому отмечаются повторные случаи заболевания.

Микробиологическая диагностика у больных практически не проводится вследствие выраженности клинической картины. В основном бактериологическое исследование на наличие возбудителя и его спор осуществляется для проверки стерильности перевязочного материала и препаратов, предназначенных для парентерального введения, а также для определения степени загрязненности спорами клостридий столбняка объектов окружающей среды (в операционных, перевязочных и др.).

Бактериологическое исследование материала от больного или трупа проводится по аналогии с бактериологическим исследованием при газовой гангрене, с учетом отличительных особенностей *C. tetani*. Параллельно бактериологическому анализу проводят обнаружение столбнячного токсина в биологической пробе на мышах. Для этого материал измельчают, добавляют двойной объем физиологического раствора, фильтруют, часть фильтрата смешивают с противостолбнячной сывороткой и инкубируют в течение 40 минут. Затем эту смесь вводят первой группе белых мышей, второй – этот же фильтрат без противостолбнячной сыворотки. При наличии в материале столбнячного токсина у мышей второй группы развиваются симптомы столбняка.

Лечение должно быть направлено на нейтрализацию столбнячного токсина антитоксической лошадиной сывороткой или донорским противостолбнячным иммуноглобулином.

Профилактика. Для создания искусственного активного иммунитета в плановом порядке применяют столбнячный анатоксин в составе вакцин АКДС, АДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина). Для иммунизации военнослужащих используют секста-анатоксин. Экстренная профилактика проводится при травмах, ожогах и обморожениях, укусах животных, при внутрибольничных абортах путем введения столбнячного анатоксина и донорского иммуноглобулина или противостолбнячной сыворотки.

Некlostридиальные анаэробные инфекции

Гнойно-воспалительные заболевания, вызываемые неспорогенными облигатными анаэробами – это, как правило, полимикробные, эндогенные инфекции, для которых характерно поражение различных тканей и органов с развитием абсцессов, флегмоны, воспалительных некротических очагов в глубине ран, в полости суставов, в различных тканях ротовой полости и зубов.

Возбудители этих заболеваний – условно-патогенные, не образующие спор анаэробные бактерии, представленные группой микроорганизмов, включающей 17 родов палочковидных и 3 рода кокковидных бактерий (таблица 6). Большинство входят в состав микрофлоры полости рта, воздухоносных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы человека и животных.

Таблица 6 – Классификация клинически значимых облигатных анаэробных бактерий

Морфология	Род	Вид
Грамотрицательные		
Палочки	<i>B. bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Leptotrichia</i>	<i>B. fragilis</i> , <i>B. vuigaris</i> u др. <i>P. melaninogenicus</i> , <i>P. oralis</i> u др. <i>P. gingivalis</i> , <i>P. assacharalyticus</i> <i>F. nucleatum</i> , <i>F. necrophorum</i> u др. <i>L. bucallis</i> u др.
Кокки	<i>Veilonella</i>	<i>V. atipica</i> , <i>V. dispar</i> u др.
Грамположительные		
Палочки	<i>Propionobacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Lactobacilius</i> <i>Bifidobacterium</i>	<i>P. acnes</i> u др. <i>E. lentum</i> u др. <i>L. acidophilus</i> u др. <i>B. longum</i> , <i>B. Bifidum</i> u др.
Кокки	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>P. niger</i> u др. <i>P. magnus</i> , <i>P. anaerobicus</i> u др.
Ветвящиеся	<i>Actinomices</i>	<i>A. viscosus</i> , <i>A. israelii</i> , <i>A. odontolyticus</i>

Совместно с другими представителями нормальной микрофлоры человека, неспоровые (некlostридиальные) облигатные анаэробы, заселяя определенные экологические ниши, препятствуют колонизации проникшим извне патогенным бактериям, участвуют в процессе пищеварения, выполняют другие функции нормальной микрофлоры, но при определенных условиях могут

вызвать анаэробную гнойно-воспалительную эндогенную инфекцию, чему способствуют:

- наличие глубоких, обширных ран с нарушением кровоснабжения;
- снижение в ране окислительно-восстановительного потенциала;
- размножение в ране сопутствующей аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры, в процессе жизнедеятельности поглощающей кислород.

Предрасполагающими факторами для развития анаэробной инфекции являются также различные хирургические операции, наличие злокачественных новообразований, сахарный диабет, ишемия тканей, травматические и другие повреждения внутренних органов с их перфорацией. К неблагоприятным последствиям может привести *длительная химиотерапия, гормонотерапия, применение цитостатических средств.*

Все эти факторы способствуют проникновению анаэробов в прилежащие ткани и органы и снижению естественной резистентности организма, в результате чего в очаг первичного поражения попадает находящаяся в данном эпителии анаэробная полимикробная (смешанная) инфекция. Поскольку инфекция носит эндогенный характер, больной человек не представляет опасности для окружающих, не возникает госпитальная инфекция.

Грамотрицательные анаэробы проявляют сравнительно низкую патогенность. Поражения у человека наиболее часто вызывают ассоциации бактерий, в которых патогенный потенциал усиливается. Поражения, вызываемые анаэробными грамотрицательными бактериями, носят эндогенный характер. К их развитию предрасполагают нарушения целостности кожных покровов и слизистых оболочек, травмы, хирургические вмешательства, метаболические расстройства, болезни со злокачественным ростом, некротические процессы в тканях, наличие инородных тел, предшествующие инфекции и др. В большинстве случаев поражением способствует снижение содержания кислорода и уровня окислительно-восстановительных реакций в тканях. Клинические проявления гнойно-воспалительных инфекций, вызываемых неспорообразующими облигатными анаэробами многообразны, зависят от патологического очага и от возбудителей.

Палочковидные формы неклостридиальных анаэробов – **бактероиды** – с 1990 года по определителю Bergy разделены на четыре основных рода: *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*. Представителей этих родов принято называть бактериоидами.

Морфология. Бактероиды представляют группы коккоподобных, овоидных или полиморфных палочковидных неспорообразующих грамотрицательных бактерий.

Культуральные свойства. Бактероиды – хемоорганотрофы со сложными питательными потребностями, культивируемые на специальных многокомпонентных средах с добавлением крови или гемина и витамина К. Среда должна иметь низкий окислительно-восстановительный потенциал. Культивирование проводится в анаэроштатах, заполненных газовой смесью, состоящей из азота, водорода, углекислого газа. Для некоторых бактериоидов ключевыми признаками является способность расти в присутствии 20 % желчных солей, другие не способны расти в таких условиях.

Бактероиды обладают биохимической активностью – ферментируют углеводы (кроме представителей рода *Porphyromonas*), расщепляют пептон, промежуточные продукты метаболизма, образуют летучие жирные кислоты.

Антигены бактериоидов представлены О-, К-, Н-антигенами. Антигенные свойства бактериоидов характеризуются изменчивостью и неоднородностью и практически не используются в целях их идентификации. Все бактериоиды выделяют при гибели эндотоксин.

Бактероиды имеют наибольшее значение в патологии ротовой полости.

Porphyromonas (представитель *P. gingivalis*) населяет десневой желобок, зубную бляшку, *Prevotella* (важнейший вид *P. melaninogenica*) населяет лакуны слизистой оболочки, фиссуры зуба, десневой желобок, *Bacteroides* (представитель *B. fragilis*) встречается в складках слизистой у основания зубов, однако более типичен для кишечника. Бактерии данных групп продуцируют различные ферменты агрессии: коллагеназу, гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, гепариназу, протеазы, что позволяет рассматривать их как важнейших потенциальных возбудителей одонтогенной инфекции (воспалительный процесс, связанный

с тканями, находящимися внутри и вокруг зуба). Бактероиды, как правило, являются доминирующей флорой в гнойном экссудате при абсцессах, флегмонах, остеомиелитах челюстно-лицевой области, содержанием пародонтального кармана при пародонтите и гингивите.

Фузобактерии. Род *Fusobacterium* включает удлиненные грамотрицательные палочки, чаще с заостренными концами, нередко формирующие цепочки и нити. Населяют слизистую оболочку полости рта, зубную бляшку. Фузобактерии *F. necroforuin*, *F. nucleatum* продуцируют мощные гистолитические ферменты – гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, лецитиназу, выделяют эндотоксин. Наряду с бактериоидами и пептострептококками считаются основными возбудителями гнойно-воспалительных процессов в полости рта, прогрессирующие язвенно-некротические фасцииты и некротические поражения миндалин – ангину Венсана в ассоциации с извитыми формами.

Извитые формы. Анаэробные спириллы (роды *Wolinella*, *Campylobacter*, *Selenomonas*) относятся к грамотрицательным бактериям, которые активно перемещаются благодаря жгутикам, расположенным в виде пучков на полюсах клетки. В отличие от них, представители порядка *Spirochetaceae*, например *Treponema denticola*, совершают активные движения благодаря штопорообразному движению удлиненной клетки с помощью внутренней сократительной нити. В патологии они имеют значение как важнейшие представители пародонтопатогенной флоры и как возбудители фузоспирохетоза или язвенно-некротического стоматита Венсана в ассоциации с фузобактериями.

Анаэробные грамотрицательные кокки. К ним относится род *Veilonella*, включающий 7 видов. Это диплококки, или короткие цепочки. При культивировании на молочном агаре образуют блестящие колонии. Метаболизм бродильного типа, сбраживают лактат, пируват; не сбраживают углеводы. Вейлонеллы – наиболее частые обитатели полости рта, играют важную роль в нейтрализации кислых продуктов метаболизма других бактерий, поэтому рассматриваются как важнейший фактор резистентности кариеса зубов. Выделяют от людей с абсцессами мягких тканей, раневыми инфекциями, синуситами, отитами и другими заболеваниями как в ассоциации с разными бактериями, так и в чистой культуре.

Грамположительные анаэробные неклостридиальные бактерии. К ним относится ряд родов, не включенных ни в какие семейства, которые встречаются при гнойно-воспалительных процессах различной локализации в ассоциациях с другими бактериями. Это *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacterium*, *Bifidobacterium* и др.

Пропионибактерии и эубактерии являются обитателями кожи и кишечника здоровых людей. Выделяются при абсцессах мягких тканей, подчелюстных абсцессах, раневой инфекции, сепсисе. Морфологически – полиморфные неспорообразующие палочки, клетки могут быть кокковидными, удлинёнными, раздвоенными и даже разветвленными; располагаются поодиночке, парами, короткими цепочками или группами в виде «китайских иероглифов», подвижность – переменный признак. Тип дыхания – от аэробных до аэротолерантных. Многие виды растут в бульоне с пептоном, дрожжевым экстрактом и глюкозой.

Бифидобактерии и лактобактерии. Бифидобактерии доминируют в толстой кишке, будучи ее основной микрофлорой. Присутствуют в кишечнике на протяжении всей жизни человека, у детей в зависимости от возраста составляют от 90 до 98 % всех микробов кишечника и являются непатогенными представителями нормальной микрофлоры кишечника. Их часто используют для приготовления молочнокислых продуктов. Они также обнаруживаются в полости рта, выделяются при некоторых инфекционных процессах у человека. Это грамположительные анаэробные палочки, в мазке чаще группируются в виде небольших скоплений и пакетов. Обладают довольно низкими адгезивными свойствами к эпителию слизистой и, особенно, к эмали зуба, однако представлены во всех нишах полости рта. Очень часто лактобактерии фиксируются на различных тканях благодаря коагрегации с другими микробами-симбионтами, в частности с пептострептококками и микроаэрофильными стрептококками полости рта. В фиссурах зубов, в складках слизистой они задерживаются механически. Бурно размножаются при поступлении в полость рта углеводной пищи и обильно продуцируют молочную кислоту и другие кислоты, что позволяет рассматривать их как кариесогенный фактор. Вместе с тем, лактобактерии играют важнейшую стабилизирующую роль при формировании микробиоценоза полости рта, так как синтезируют витамины групп В и К, необходимые для развития других бактерий организма.

Близки по своим свойствам к лактобактериям анаэробные грамвариабельные нитевидные бактерии **лептотрихии** с гетероферментным типом молочно-кислого брожения. В полости рта они представлены одним видом *Leptotrichia buccalis*. Лептотрихии обладают высокими адгезивными и коаггегационными свойствами и, заселяя слизистую оболочку и спинку языка, служат хорошим субстратом для фиксации других компонентов орального микробиоценоза.

Актиномицеты. Род *Actinomyces* представлен мелкими грамположительными палочками, имеющими тенденцию к образованию переплетающихся и ветвящихся нитей или более коротких цепочек. Вызывают гранулематозное воспаление с полиморфными клиническими проявлениями. Заболевание характеризуется формированием гранулемы, которая подвергается некротическому распаду с образованием гноя, выходящего через свищи на поверхность кожи и слизистых оболочек. В зависимости от локализации различают челюстно-лицевую, торакальную, абдоминальную, мочеполовую, костно-суставную, септическую и другие формы болезни. Основные виды актиномицетов населяют преимущественно зубную бляшку, благодаря коаггегации с микроаэрофильными стрептококками, а также пектин-зависимой адгезии к эмали зуба. В свою очередь, являются основой для прикрепления к зубной бляшке бактерий, не способных к непосредственной адгезии на эмали, например, фузобактерий. Некоторые виды актиномицетов – *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. israelii*, *A. odontolyticus* – при ферментации углеводов образуют кислые продукты, способствующие развитию кариеса. Токсические полимеры клеточной стенки актиномицетов играют роль в патогенезе пародонтита и гингивита. Актиномицеты нередко определяются при хронических неспецифических воспалительных процессах и актиномикозе мягких тканей, а также при остеомиелите челюстно-лицевой области.

Грамположительные анаэробные кокки

Пептококки принадлежат к роду *Peptococcus*, содержащему несколько видов. Это сферические бактерии, располагающиеся поодиночке, парами или скоплениями. Грамположительны, жгутиков не имеют, спор не образуют. Их культивируют на кровя-

ных средах в анаэробных условиях. Пептококки обнаруживаются в полости рта, носа, носоглотки, половых органах, иногда на коже и в кишечнике здоровых людей. Их выделяют при различных воспалительных процессах: пародонтите, аппендиците, цистите, плеврите, послеродовой септицемии и др., обычно в ассоциациях с разными бактериями.

Пептострептококки. Род *Peptostreptococcus* включает несколько видов. Они представлены грамположительными кокками, расположенными парами или в виде коротких цепочек, жгутиков не имеют. Анаэробы, для своего роста требуют сложные питательные среды с кровью. Биохимически активны, сбраживают углеводы с образованием большого количества кислоты и газа. Не образуют индол. Обычно их обнаруживают в организме здоровых людей – полости рта, респираторного тракта, кишечника, половых органов. Пептострептококки были выделены в содержимом пародонтальных карманов, гнойном экссудате при различных видах одонтогенных инфекций, а также при абсцессах, перитоните, аппендиците, остеомиелите, гнойном тромбозе и других заболеваниях, чаще в ассоциациях с разными бактериями, иногда – в чистой культуре.

Патогенез гнойно-воспалительных неклостридиальных анаэробных инфекций

Гнойно-воспалительные неклостридиальные анаэробные инфекции возникают при сочетании ряда благоприятных условий: при наличии первичного внутреннего повреждения с нарушенным кровоснабжением и ишемией, снижении окислительно-восстановительного потенциала на фоне ослабления защитных сил организма.

Распространение анаэробной инфекции, как правило, начинается с поврежденных слизистых оболочек, откуда вегетирующие на них бактероиды и другие неспорогенные анаэробы, а также аэробы и факультативные анаэробы проникают вглубь ткани. В условиях некротизации ткани и гипоксии (развившихся вследствие нарушения кровоснабжения), возбудители начинают размножаться. Этому способствует присутствие аэробных и факультативно-анаэробных бактерий, которые в процессе жизнедеятельности редуцируют кислород, увеличивая анаэробноз.

Некоторые бактероиды обладают аэротолерантностью, образуя ферменты, разрушающие кислород, что дает этим возбудителям преимущество в выживании и размножении в очаге инфекции. Фагоцитарная реакция подавляется присутствием жирных кислот, продуцируемых бактероидами и наличием у некоторых видов полисахаридных капсул. Гистолитические ферменты, выделяемые возбудителями, вызывают деструкцию ткани, увеличивают анаэробноз, способствуют дальнейшей инвазии бактероидов, фузобактерий и других анаэробов в окружающие ткани и развитию абсцессов. Процессы некротизации нарастают, формируются гнойно-воспалительные очаги с гангренозным распадом тканей и зловонным гноем, может развиваться генерализованная инфекция с диссеминацией возбудителей и образованием множественных метастатических очагов – гематогенных абсцессов в различных тканях и органах – в головном мозге, печени, в различных биотопах ротовой полости, органах малого таза женщин и др. Тяжесть инфекции усиливает эндотоксин, освобождающийся из распавшихся клеток, который проявляет свое действие опосредованно – через систему медиаторов воспаления.

Микробиологическая диагностика инфекций, вызываемых неклостридиальными облигатными анаэробами

Включает *бактериологический метод (основной), бактериоскопический, экспресс-методы исследования.*

Исследуемый материал: кусочки пораженных тканей, гной, отделяемое из глубины поражения, пунктаты из ограниченных очагов воспаления (абсцесс, флегмона, артрит, остеомиелит и т. п.).

При взятии материала необходимо исключить контакт с кислородом воздуха и контаминацию посторонней микрофлорой, поэтому при доставке в лабораторию (сроки доставки не должны превышать 1 часа) необходимо соблюдать следующие условия:

- забор клинического материала производится шприцем с притертым поршнем;
- при большом количестве исследуемого материала (5–7 мл) его можно транспортировать в пробирке с газовой смесью без кислорода, закрытой резиновой пробкой или непосредственно в шприце;

- при небольшом количестве материал помещают в глубину транспортной среды в пробирку с газовой смесью, закрытой резиновой пробкой;
- кровь, взятую из вены, в объеме 5–10 мл засевают непосредственно у постели больного в питательную среду при соотношении крови и питательной среды 1:10–1:20.

Бактериологический метод

На 1-м этапе производят микроскопию исследуемого материала и посев на элективные и селективные среды. Питательные среды имеют в своем составе восстановители кислорода и стимуляторы роста (глюкозу или декстрозу, цистеин, тиогликолат, гемин, кровь, витамин К и/или другие ингредиенты, например, среды – обогащенные анаэробные с сердечно-мозговым экстрактом, клостридиум-агар, Цесслера, Вильсона – Блера и др. При смешанных инфекциях для угнетения роста факультативных анаэробов в среду добавляют антибиотики: неомидин, канамицин, налидиксовую кислоту или др. Посевы инкубируют в анаэробных условиях (анаэрогат, анаэробный бокс и т. п.) при 37 °С – 48–72 часа (для некоторых анаэробов сроки культивирования – 4–7 суток).

2-й этап – изучают макроскопически и микроскопически изолированные колонии: на анаэробном кровяном агаре *B. fragilis* образуют круглые выпуклые серовато-белые колонии; *P. melaninogenica* – колонии круглые колонии с коричневым или черным пигментом; колонии анаэробных кокков – мелкие выпуклые непрозрачные серовато-белого цвета.

Для получения чистой культуры каждую отобранную колонию параллельно засеивают на 2 чашки с питательной средой. Одну чашку инкубируют в анаэробных условиях, другую – в аэробных (исключается рост облигатных анаэробов) при 37 °С – 24–48 часов.

3-й этап – идентификация выделенных культур облигатных анаэробов по морфологическим, культуральным, биохимическим свойствам.

4-й этап – заключение по проведенному исследованию.

Для обоснования тактики лечения необходимы сведения о наличии или отсутствии в исследуемом материале облигатных неспорообразующих анаэробов. С этой целью применяются **экспресс-методы**, не являющиеся альтернативой бактериологиче-

скому методу, – прямой РИФ, выявление аутофлюоресценции, газожидкостная хроматография.

Выявление **аутофлюоресценции** проводится при помощи люминесцентного микроскопа или лампы Вуда. Нативный материал или выросшие колонии облучают длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами. Отдельные виды превотелл и порфиромонас светятся красным светом, а фузобактерии – зеленым.

Метод газожидкостной хроматографии основан на обнаружении летучих жирных кислот (масляная, изомасляная, валериановая, пропионовая, капроновая и др.), которые являются специфическими конечными продуктами метаболизма анаэробных бактерий, выявляемых как в среде роста, так и в патологически измененных тканях. Аэробные бактерии таких кислот не продуцируют.

Лечение гнойно-воспалительных инфекций, вызванных облигатными неспорообразующими бактериями

Терапия проводится комплексно: воздействие на возбудителя, восстановление обменных нарушений и повышение сопротивляемости организма. Этиотропная терапия гнойно-воспалительных инфекций анаэробной этиологии при тяжелом течении проводится в комбинации с хирургическим вмешательством. Подбор антибиотиков для эффективной терапии затруднен, так как большинство представителей рода *Bacteroides*, *Prevotella* и *Porphyromonas* продуцируют бета-лактамазы и резистентны к бета-лактамам антибиотикам. Назначают метронидазол, линкомицин, клиндамицин.

Самостоятельная работа студента

1. Микроскопия окрашенных по Граму мазков из чистых культур *S. perfringens*, *S. septicum*, *S. novyi* и бактериоидов. Препараты зарисовать.
2. Изучение демонстрационных материалов.

Контрольные вопросы

1. Назовите возбудителей раневых клостридиальных инфекций.
2. Морфологические, культуральные свойства возбудителей газовой гангрены.

3. Токсины и ферменты патогенности возбудителей газовой гангрены.
4. Механизм заражения и условия, способствующие развитию газовой гангрены.
5. Патогенез и клинические проявления газовой гангрены. Роль микробных ассоциаций.
6. Этапы бактериологического исследования газовой гангрены. Для чего и как определяют тип токсина?
7. Как получают антитоксические противогангренозные сыворотки, для чего и как их применяют? Десенсибилизация по Безредко, механизм анафилактического шока.
8. Назовите вакцины, содержащие гангренозные анатоксины.
9. Специфическая терапия и профилактика газовой гангрены.
10. Клостридии столбняка, морфология, культуральные свойства, токсинообразование, свойства столбнячного экзотоксина.
11. Патогенез столбняка, клинические проявления у человека и животных.
12. Этапы бактериологической диагностики столбняка. Определение экзотоксина в исследуемом материале и в чистой культуре.
13. Получение противостолбнячной сыворотки и иммуноглобулина.
14. Специфическая профилактика и лечение столбняка.
15. Назовите вакцины, содержащие столбнячный анатоксин.
16. Перечислите основные группы грамположительных и грамотрицательных палочковидных, шаровидных и извитых неспорообразующих облигатных анаэробов.
17. Биологические свойства бактериоидов, их роль в жизни человека.
18. Роль неклостридиальных анаэробов в развитии гнойно-воспалительных процессов.
19. Особенности забора и доставки материала при подозрении на неклостридиальную анаэробную инфекцию.
20. Основные особенности культивирования неклостридиальных анаэробов.

Занятие 5 ПАТОГЕННЫЕ СПИРОХЕТЫ

План занятия

1. Классификация спирохет. Заболевания, вызываемые патогенными спирохетами.
2. Возбудители сифилиса и эндемических трепонематозов (фрамбезия, пинта, беджель). Биологические свойства трепонем.
3. Микробиологическая диагностика сифилиса в соответствии с периодом заболевания.
4. Боррелии: биологические свойства возбудителей эпидемического и эндемического возвратного тифа. Болезнь Лайма.
5. Лептоспироз: биологические свойства возбудителя, микробиологическая диагностика.
6. Биопрепараты, используемые для диагностики, лечения и профилактики спирохетозов.

Цель занятия

1. Выработать четкое понятие о спирохетозах и о биологических свойствах возбудителей, эпидемиологии, патогенезе, вызываемых ими заболеваниях.
2. Изучить методы микробиологической диагностики спирохетозов.
3. Подбор диагностических, профилактических и лечебных препаратов, применяемых при спирохетозах.

Учебно-целевые задачи. При изучении темы, в ходе усвоения материала, приобретения навыков студент должен:

Знать:

- классификацию и биологические свойства спирохет (трепонем, боррелий, лептоспир);
- эпидемиологию, патогенез и микробиологическую диагностику сифилиса, боррелиозов, лептоспироза;
- методы лечения и профилактики сифилиса, боррелиозов, лептоспироза.

Уметь:

- дифференцировать возбудителей сифилиса, боррелиозов, лептоспироза;
- поставить предварительный диагноз на основании результатов микроскопического, бактериологического, иммунологического методов исследования;

- поставить и учесть: реакцию связывания комплемента и микрореакцию преципитации с нетрепонемными антигенами.

Владеть:

- способами оценки результатов микробиологического и иммунологического исследований, определения антимикробной активности антибиотических препаратов и микробиологически обоснованными правилами их применения для лечения больных;
- основными навыками работы с материалом, содержащим патогенные и условно-патогенные микроорганизмы;
- методами подбора противомикробных и иммунобиологических препаратов для эффективной терапии и профилактики спирохетозов.

Демонстрация

1. Схема постановки реакции связывания комплемента Васермана.
2. Учет РСК – положительная и отрицательная реакция связывания комплемента.
3. Антигены для реакции связывания комплемента.
4. Микропрепарат трепонем, окрашенных по Бурри.
5. Лептоспирозная вакцина.

Информационный блок

Патогенные спирохеты относятся к семейству *Spirochaetaceae*. Спирохеты вызывают разнообразные по клиническим проявлениям заболевания человека и животных. Некоторые спирохеты являются сапрофитами кожи и слизистых. Структура клеток спирохет такая же, как у других грамотрицательных бактерий, отличие – по форме: вытянута в длину, имеет нитевидную спиральную форму и окружена тонкой гибкой стенкой. Все спирохеты способны двигаться с помощью аксиальных фибрилл, плотно обвивающих клетку. Размножаются спирохеты бинарным делением. В патологии человека имеют значение 3 рода, различающиеся по морфологическим признакам:

- 1) род *Treponema* – имеют форму правильной спирали;
- 2) род *Borrelia* – форму волнистой нити с изгибами и более широкими завитками;
- 3) род *Leptospira* – с многочисленными мелкими завитками и характерными крючками на концах.

Treponema pallidum – возбудитель сифилиса

Сифилис (*syphilis*) синоним *lues venerea* – любовная чума – венерическая антропонозная инфекционная болезнь с длительным рецидивирующим течением, со сменой нескольких периодов с различными клиническими проявлениями и поражением различных систем и органов.

Возбудитель сифилиса – *Treponema pallidum* был открыт в 1905 году Ф. Шаудином и Э. Гофманом.

Морфология. Бледная трепонема – микроорганизм спиралевидной формы, длиной 6–20 мкм. Число оборотов спирали колеблется от 8 до 12. Завитки равномерные, расстояния между ними одинаковые. Жгутиков трепонема не имеет, но обладает характерными движениями, обусловленными наличием сократительных миофибрилл, обвивающих тело трепонемы: поступательными, сгибательными, маятникообразными, вращательными вокруг своей оси и волнообразными. Бледная трепонема плохо воспринимает анилиновые красители из-за малого количества нуклеопротеидов в клетке и только при длительном окрашивании по методу Романовского – Гимзы приобретает слабозимовый цвет, по этому признаку спирохета получила название «бледная трепонема». Трепонему можно увидеть при ультрамикроскопии нативных препаратов, при окраске мазка по Бурри, импрегнации серебром (при этом трепонемы редуцируют нитрат серебра в металлическое серебро, они окрашиваются в черный или коричневый цвет, что делает их видимыми в тканях). Трепонемы способны переходить в L-форму под действием лечебных препаратов или образовывать цисты, представляющие собой трепонемы, свернутые в шар и покрытые муциновой оболочкой. Цисты могут длительное время находиться в организме больного, не проявляя патогенности, и могут восстановить патогенность при благоприятных для себя условиях.

Культивирование. Бледную трепонему не удается культивировать на искусственных питательных средах, ее выделяют от больных и поддерживают в лабораторных условиях, заражая кроликов-самцов в ткань яичка, где развивается воспалительный процесс (орхит) и накапливается большое количество вирулентных трепонем.

Антигенная структура трепонем сложная и представлена полисахаридным, липидным и белковым комплексом. Липидный

антиген трепонем идентичен липоидному экстракту из бычьего сердца, который называют кардиолипидным антигеном, применяемым в серодиагностике сифилиса.

Резистентность. Бледная трепонема во внешней среде малоустойчива, на предметах домашнего обихода заразительность ее сохраняется до высыхания. Трепонема чувствительна к свету, солям ртути, висмуту, мышьяку, пенициллину, кислотам и обычным дезинфицирующим средствам.

Эпидемиология. Сифилис регистрируется повсеместно. Источник инфекции – больной человек, представляющий опасность на ранних этапах болезни в первичном и, особенно, во вторичном периодах. Больные с поздними формами сифилиса не заразны. Заражение происходит преимущественно половым путем; редко – контактно-бытовым через предметы домашнего обихода, постельные принадлежности, посуду: если пить из одного стакана с больным, докурить его сигарету, провести по губам помадой, которой только что пользовалась больная женщина, при пользовании зубными щетками, расческами, через нательное белье; роковым может стать один-единственный поцелуй и т. д.; в медицинской практике – через кровь больного человека, при использовании гинекологических, стоматологических и др. нестерильных инструментов; возможно трансплацентарное заражение плода от больной матери с последующим развитием у ребенка врожденного сифилиса.

Факторы патогенности бледной трепонемы

- Выраженная *инвазивность*, позволяющая проникать, быстро распространяться по организму и интенсивно размножаться как в межклеточном пространстве, так и внутри клеток.
- Способность *ускользать* от «иммунологического надзора», маскируя свои антигены путем образования мукополисахаридного чехла, окружающего трепонему.
- Способность *противостоять действию защитных сил и персистировать* в организме, переходя в формы длительного выживания – цисты, L-формы. При снижении сопротивляемости организма происходит их обратный переход (реверсия) в вирулентные спиралевидные трепонемы, что приводит к рецидивам заболевания.

- *Деструктивное действие* на ткани, связанное с повреждением кровеносных сосудов, развитием васкулита, нарушением кровоснабжения в очаге поражения, развитием воспалительного процесса, некрозом ткани.
- Способность изменять реактивность организма с развитием ГЗТ, с чем связано различное клиническое течение периодов сифилиса, особенно тяжелое в третичном периоде, сопровождающимся наиболее выраженной ГЗТ.

Патогенез. Бледные трепонемы проникают в организм через поврежденную кожу или слизистые оболочки, включая микротравмы незаметные для глаз, чаще в области наружных половых органов и в течение 3–4 недель инкубационного периода интенсивно размножаются ничем себя не проявляя, курсируют по кровеносным и лимфатическим путям, проникая в различные ткани и органы.

Первичный период сифилиса. На месте входных ворот инфекции, чаще на половых органах, появляется уплотненное пятно, которое превращается в язву *ulcus durum* округлой формы с плотными валикообразными краями и таким же уплотненным хрящевидным дном, названную «твердый шанкр». Язва совершенно безболезненна, дно язвы ярко-красного цвета с ровной блестящей поверхностью.

Значительно реже наблюдаются внеполовые, – экстрагенитальные, твердые шанкры на любом участке кожи или слизистых оболочках, чаще на губах, миндалинах. Одновременно увеличиваются сначала регионарные, а затем и другие лимфатические узлы (шейные, локтевые, подмышечные). Процесс сопровождается изменением иммунного статуса организма, происходят иммунологические сдвиги – незавершенный фагоцитоз сменяется завершенным, серологические реакции из отрицательных переходят в положительные.

Первичный период подразделяют на первичный серонегативный (продолжительностью 3–4 недели) и первичный серопозитивный (3–4 недели). Первичный период завершается заживлением твердого шанкра, значительная часть трепонем погибает, но полного освобождения организма от возбудителей не происходит. На некоторое время (от 2–3 недель до 2-х лет) инфекция становится латентной, а далее наступает следующий – вторичный период.

Для **вторичного периода** характерна генерализация инфекции. Бледные трепонемы интенсивно размножаются, с лимфой и кровью распространяются по всему организму, проникают в различные ткани и органы, по периневральным пространствам попадают в центральную нервную систему. В возникновении множественных очагов поражения принимают участие «иммунные комплексы», образующиеся во вторичном периоде сифилиса и приводящие к повреждению кровеносных сосудов кожи, слизистых оболочек, лимфоузлов, внутренних органов, костной системы, сопровождающихся воспалительными инфильтративными и некротическими процессами. На коже и слизистых по всему телу появляются множественные высыпания, которые проходят ряд превращений – макула, папула, везикула, пустула (соответственно, пятно, узелок, пузырек, гнойничок). На поверхности таких высыпаний и внутри в больших количествах присутствуют бледные трепонемы, что делает больного особенно опасным для окружающих. Острый процесс – вторичный свежий сифилис – через 5–6 недель затухает, переходит в латентную форму. Через какое-то время снова возникает обострение – рецидив, сопровождающийся расстройством общего состояния: анемией, головными болями, алопецией (очаговым выпадением волос). Такое волнообразное течение болезни продолжается 2–3 года и более, при этом серологические реакции всегда положительные.

Третичный период наиболее тяжелый, развивается на фоне сформировавшейся гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Характерное проявление этого периода – образование сифилитических гранулем – гумм и более мелких бугорков часто с локализацией на лице в области носа, на голени, а также во внутренних органах. При распаде гуммы образуется глубокая язва с дефектом кости. Заживление сопровождается образованием грубых втянутых рубцов и косметических обезображивающих дефектов в виде провалившегося носа или прободения твердого неба. Третичный период также имеет рецидивирующее течение и продолжается многие годы. На позднем этапе заболевания, в среднем через 8–15 лет, может развиваться висцеральный, а также нейросифилис с тяжелым сифилитическим поражением центральной нервной системы *tabes dorsalis* (спинная сухотка) и прогрессирующим параличом. В этот период возбудители могут быть обнаружены в огромном количестве в тканях мозга, где

они вызывают необратимые процессы, приводящие к глубокой инвалидности или гибели больного.

Такое классическое развитие заболевания наблюдается при отсутствии лечения. В настоящее время сифилис обычно излечивается в первичном или вторичном периоде, третичный период встречается редко.

При инфицировании плода от больной матери развивается врожденный сифилис, часто приводящий к выкидышам во второй половине беременности или мертворождению. В случае рождения жизнеспособного ребенка клинические проявления можно наблюдать сразу после рождения (ранний врожденный сифилис), либо в возрасте от 5 до 15 лет (поздний врожденный сифилис). Для ранней формы характерны папулезно-розеолезные высыпания, сифилитическая пузырьчатка, остеохондриты, поражения внутренних органов (гепатит, спленит) и нервной системы (менингит и менингоэнцефалит). Типичное проявление поздней формы – триада Хатчинсона – паренхиматозный кератит, «бочкообразные зубы» и глухота (вследствие поражения лабиринта), нередко наблюдают изменения большеберцовых костей – «саблевидные голени».

Особенности иммунитета при сифилисе

В формировании иммунитета участвуют гуморальные и клеточные факторы, развиваются ГЗТ и аутоиммунные процессы. Гуморальный иммунный ответ под воздействием липидного антигена бледной трепонемы характеризуется первичным образованием антител – реактинов. Титр этих антител в процессе уменьшения в организме количества трепонем падает. Сходного типа антитела могут образовываться в организме при ряде хронических инфекций, онкологических заболеваний, при возникновении условий, способствующих распаду тканей. В результате образуются антилипидные аутоантитела против липидов, освобождающихся после гибели клеток организма, поэтому антилипидные антитела, очень часто выявляемые при сифилисе в серологических реакциях с кардиолипидным антигеном, называют неспецифическими. Специфические антитела на белковый антиген появляются позже. Они длительно сохраняются, независимо от присутствия трепонем в организме.

Под действием антител и увеличения клеточной реактивности (фагоцитоз становится завершенным) происходит значитель-

ное снижение количества трепонем, но часть из них переходит в формы устойчивого выживания – цисты, L-формы. Таким образом, полного освобождения организма от возбудителей не происходит. Инфекционный процесс переходит в скрытое состояние, а при снижении напряженности иммунитета вновь активизируется, давая рецидивы. С развитием ГЗТ усиливаются деструктивные поражения многих органов и систем организма, особенно выраженные в поздний период заболевания.

Иммунитет при сифилисе считается нестерильным, он защищает от суперинфекции во время заболевания, но после излечения исчезает. Поэтому нередко встречаются повторные случаи заражения сифилисом – реинфекции.

Микробиологическая диагностика. Основа диагностики – методы, направленные на обнаружение возбудителя в материале при микроскопии и выявление антител серологическими реакциями.

Материал для исследования – отделяемое шанкра, пунктаты лимфатических узлов, содержимое кожных высыпаний, кровь, спинномозговая жидкость. При подозрении на врожденный сифилис – амниотическая и плацентарная жидкости.

Эффективна и информативна *микроскопическая* диагностика – темнопольная и фазово-контрастная микроскопия нативных препаратов в «раздавленной» или «висячей капле». В исследуемом материале со слизистой полости рта и половых органов могут присутствовать неспецифические трепонемы – представители нормальной микрофлоры. В отличие от них бледная трепонема очень тонкая, имеет равномерные крутые завитки; для нее характерны плавные движения, в том числе сгибательные, маятникообразные, которые отсутствуют у других трепонем. Трепонемы можно обнаружить в окрашенных препаратах по Романовскому – Гимзе, по методу Бурри, импрегнированных серебром по Морозову. Для экспресс-диагностики применяют реакцию иммунофлюоресценции РИФ.

Основное значение в микробиологической диагностике сифилиса имеют серологические методы. Их разделяют на неспецифические и специфические.

Неспецифические тесты (без участия трепонем) ставят с неспецифическим кардиолипидным антигеном с целью выявления антилипидных антител – реагинов. Нетрепонемные тесты не всегда специфичны для сифилиса, их используют для предва-

рительной диагностики сифилиса в качестве отборочных скрининговых реакций, основанных на механизме реакции преципитации (флокуляции). При взаимодействии кардиолипинового антигена с антилипидными антителами сыворотки образуются хорошо видимые хлопья. К ним относятся микрореакция преципитации (МРП) или её модификации. Необходимо учитывать, что реакции с кардиолипиновым антигеном могут давать ложноположительные результаты при ряде инфекций с затяжным хроническим течением (при малярии, туберкулезе, лепре, бруцеллезе и др.), при злокачественных новообразованиях, болезнях крови, печени, ревматизме и т. д.

Отборочные реакции с кардиолипиновым антигеном МРП, РСК по Вассерману используют при массовых обследованиях на сифилитическую инфекцию различных контингентов людей: доноров крови, беременных женщин, больных, находящихся на излечении в стационарах, работников детских учреждений, пищевых предприятий и др. Микрореакцию преципитации (МРП) ставят с сывороткой крови обследуемого, к которой добавляют кардиолипиновый антиген. В положительном случае выпадает преципитат в виде хлопьев белого цвета. В сомнительных случаях серологические реакции продолжают, используя подтверждающие реакции – трепонемные тесты. Трепонемные тесты ставят со специфическими трепонемными антигенами. Их готовят из тканевых *T. pallidum*, полученных из яичек зараженных кроликов. С помощью трепонемных тестов выявляют наличие специфических антитрепонемных антител в сыворотке крови больного. Эти тесты являются подтверждающими и позволяют ставить окончательный диагноз. К подтверждающим реакциям относятся:

- реакция пассивной (непрямой) гемагглютинации (РПГА);
- реакция иммунофлюоресценции с адсорбцией (РИФ);
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ).

Реакция иммобилизации бледных трепонем дает наиболее точные результаты. Её ставят с живыми *T. pallidum*, полученными из яичек зараженных кроликов. В пробирку с взвесью трепонем добавляют инактивированную сыворотку больного и комплемент (в контрольной пробирке комплемент инактивирован). После 18 часов инкубации при 37 °С проводят темнопольную микроскопию опытной и контрольной смеси и определяют процент погиб-

ших (иммобилизированных) трепонем. За положительный результат принимают 51–100 % трепонем, потерявших подвижность.

Лечение проводится антибиотиками пенициллинового ряда и висмутсодержащими препаратами.

Профилактика. Специфическая профилактика отсутствует. Неспецифическая – сводится к борьбе за здоровый образ жизни, своевременному выявлению и лечению больных, серологическому исследованию, проводимому у доноров, беременных, больных в стационарах, у лиц групп риска (наркоманы, проститутки, гомосексуалисты).

Другие патогенные трепонемы и вызываемые ими заболевания

Возбудитель фрамбезии

Фрамбезия – хронический генерализованный спирохетоз, распространен в виде эндемичных очагов во всех тропических регионах. Возбудитель *T. pallidum* подвид *pertenue* по морфологическим, тинкториальным и культуральным свойствам сходен с бледной трепонемой. Основной путь передачи – контактный, возбудитель проникает через поврежденные кожные покровы, инфекция редко передается половым путем. Клинические проявления также имеют много общего с сифилисом. В *первой стадии* в месте проникновения возбудителя развивается первичный аффект фрамбезиома – крупная папулезная или пустулезная бляшка. Во *второй стадии* через 1–3 месяца появляются полиморфные высыпания – фрамбезиды, впоследствии трансформирующиеся в гуммозные узлы размером до 1 см, подвергающиеся распаду. *Третичная стадия* проявляется язвенно-гуммозными поражениями костей и тяжелыми деструктивными нарушениями, симулирующими третичный сифилис. Прогноз заболевания благоприятный, хотя у некоторых лиц процесс затягивается до 30 лет. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет к повторным заражениям. Диагноз в большинстве случаев ставят по характерным клиническим проявлениям и более частому поражению детей. Лечение аналогично проводимому при сифилисе.

Возбудитель беджеля

Беджель (эндемичный сифилис) – хронический генерализованный спирохетоз. Заболевание регистрируют в эндемичных очагах на Балканском полуострове, в Турции, Азии, Африке, Австралии. Резервуар возбудителя – больной человек. Основной путь передачи – контактный (через поврежденные кожные покровы), возможно заражение при половых контактах. Возбудитель – *T. pallidum* подвид *endemicum*. По морфологическим, тинкториальным и культуральным свойствам сходен с бледной трепонемой. При проникновении возбудителя в организм первичный аффект отсутствует. Болезнь обычно начинается с высыпаний на коже и слизистых оболочках, напоминающих поражения при вторичном сифилисе и исчезающих в течение года. Позднее на коже и слизистых оболочках появляются поражения, сходные с гуммоными проявлениями сифилиса. В редких случаях наблюдают гуммозные поражения трубчатых костей. Микробиологическая диагностика включает обнаружение бактерий в экссудате, в пунктатах лимфатических узлов и очагах поражения. Применяют все методы, используемые в серологической диагностике сифилиса. В большинстве случаев диагностику проводят на основании клинических данных. Лечение аналогично таковому при сифилисе.

Возбудитель пинты

Пинта – хронический генерализованный спирохетоз. Возбудитель *T. carateum* морфологически и культурально сходен с бледной трепонемой. Заболевание регистрируют в эндемичных очагах прибрежных районов Центральной и Южной Америки; спорадически выявляют в экваториальной Африке и на юге Азии. Резервуар возбудителя – больной человек. Основной путь заражения – контактный через поврежденные кожные покровы. В месте проникновения возбудителя появляются пятна красного или сине-фиолетового цвета. Позднее на их месте формируются участки депигментации типа витилиго. Может развиваться полиаденит, реже – поражение внутренних органов, нервной системы и костей. Микробиологическая диагностика включает обнаружение *T. carateum* в биоптатах очагов поражения. Основным методом диагностики – серологический.

Лечение аналогично таковому при сифилисе.

Боррелии (род *Borrelia*)

Род *Borrelia* включает возбудителей двух заболеваний человека: эпидемического вшивого возвратного тифа и эндемического клещевого боррелиоза.

Боррелии эпидемического возвратного тифа

Возвратный (вшиевый) тиф – острая трансмиссивная инфекция, проявляющаяся рецидивирующими приступами лихорадки и явлениями общей интоксикации. Возбудитель *B. recurrentis* открыт О. Обермеером (1868) и назван спирохета Обермеера, эпидемиологическая роль подтверждена Г.Н. Минхом и И.И. Мечниковым в опытах самозаражения.

Морфология. *B. recurrentis* имеет форму тонкой спирали, размером 10–20 мкм с крупными неравномерными витками и заостренными концами. Размножаются боррелии поперечным делением, спор не образуют. Окрашиваются по Романовскому – Гимзе в сине-фиолетовый цвет, грамотрицательны.

Культивирование. Боррелии культивируют на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, асцитическую жидкость, тканевые экстракты, при температуре 28–35 °С в атмосфере с 5–10 % CO₂, а также в куриных эмбрионах при заражении в желточный мешок.

Антигены. Поверхностные антигены чрезвычайно вариабельны вследствие внутригеномных рекомбинаций, поэтому серологическая идентификация боррелий не имеет практического значения.

Эпидемиология. Единственный источник инфекции – лихорадящий больной, в периферической крови которого находятся боррелии. Переносчики – вши, которые становятся наиболее заразными с 6-го по 28-й день после инфицирующего кровососания больного человека. Здоровый человек заражается возвратным тифом при втирании гемолимфы раздавленных вшей в кожу при расчесывании места укуса.

Патогенез. Попавшие в организм боррелии внедряются в клетки лимфоидно-макрофагальной системы, где размножаются и к концу инкубационного периода (7–8 суток) в большом количестве поступают в кровоток, что является причиной первого лихорадочного приступа. В крови больного в этот период

накапливаются антитела – спирохетолизины, которые лизируют боррелии с освобождением эндотоксина. Эндотоксин действует системно, вызывая лихорадку, повышение температуры до 39–40 °С, головную боль, сосудистые расстройства, местно развиваются очаговый некроз, кровоизлияния, эмболии, инфаркты. Большая часть боррелий под влиянием антител погибает, а часть изменяет антигенную структуру, сохраняется и дает новую генерацию, нечувствительную к образовавшимся антителам.

При повторном поступлении возбудителя в кровь начинается второй приступ. Одновременно образуются спирохетолизины, растворяющие вторую генерацию боррелий. Такие приступы болезни, вызываемые новыми генерациями боррелий с измененной антигенной структурой, повторяются от 3 до 5 раз. Заболевание характеризуется чередованием приступов лихорадки и периодами апирексии. Приступы будут повторяться до тех пор, пока не прекратится поступление в кровь генераций боррелий с измененной антигенной структурой, после чего наступает выздоровление больного.

Иммунитет. При возвратном тифе развивается гуморальный иммунный ответ. Постинфекционный иммунитет нестойкий. Регистрируются случаи повторных инфекций.

Микробиологическая диагностика проводится микроскопическим и серологическим методами. *B. recurrentis* в большом количестве циркулируют в крови в период лихорадки, их можно обнаружить *микроскопией* мазка крови и мазка «толстая капля», окрашенных по Романовскому – Гимзе; в мазке «висячая капля», препаратов окрашенных по Бурри, серебрением и др. В период приступа боррелий бывает так много, что они могут переплетаться между собой, образуя «войлочную сетку».

Серологический метод основан на выявлении антител в сыроворотке крови больного в реакции иммобилизации боррелий, либо в реакции нагрузки боррелий тромбоцитами.

Лечение и профилактика. Препараты выбора – пенициллины и тетрациклины. Основу профилактики составляют раннее выявление и госпитализация всех больных, дезинсекция вещей больного и его жилья, а также санитарная обработка контактировавших с ним лиц. Средства специфической иммунопрофилактики отсутствуют.

Клещевой боррелиоз

Возбудителями являются *B. caucasica*, *B. persica*, *B. dutoni* и др. всего около двух десятков боррелий. Сравнительно недавно была описана боррелия *B. burgdorferi* – возбудитель лаймской болезни. Данные боррелии, в отличие от возбудителей вшивого эпидемического возвратного тифа, переносятся клещами, паразитирующими в организме хозяина в определенных эндемических очагах. Отсюда название-синоним инфекции – эндемический клещевой возвратный тиф. Для каждого природного очага характерен определенный вид боррелии. По морфологическим свойствам боррелии клещевого возвратного тифа близки к *B. recurrentis*, отличаются по антигенной структуре.

Резервуар боррелий в природных очагах – мышевидные грызуны, переносчики – клещи. Клещи могут передавать возбудителя трансовариально, поэтому наряду с дикими животными они играют большую роль в сохранении природного резервуара инфекции. Патогенез и клиническая картина болезни у человека сходны с эпидемическим возвратным тифом.

В последнее время в различных регионах мира отмечается подъем заболеваемости болезнью Лайма – хронической мигрирующей эритемой. При отсутствии эффективного лечения и в результате развивающихся аутоиммунных процессов болезнь приобретает хроническое течение, приводящее к тяжелым поражениям опорно-двигательного аппарата, кожи, ткани головного мозга и других органов.

Постинфекционный иммунитет нестойкий и непродолжительный.

Микробиологическая диагностика проводится по аналогии с микробиологической диагностикой эпидемического возвратного тифа. **Лечение** проводят антибиотиками широкого спектра действия. Специфическая **профилактика** не разработана. Основные меры борьбы сводятся к уничтожению клещей, выявлению больных, санитарной обработке лиц, находившихся в очаге.

Лептоспироз

Лептоспироз (син.: иктеро-геморрагическая лихорадка, болезнь Васильева – Вейля, водная лихорадка) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, явлениями об-

щей интоксикации, поражением печени, почек, нервной системы и развитием геморрагического синдрома.

Патогенный для человека вид *Leptospira interrogans*. По группоспецифическим антигенам выделено 23 серогруппы, по типоспецифическим липопротеиновым и белковым антигенам – 200 сероваров. Возбудитель выделен и изучен японским ученым А. Инадой в 1915 году.

Морфология. Лептоспиры – спиралевидные клетки с крючкообразно загнутыми концами, грамотрицательны, хорошо видны в темном поле и при фазово-контрастной микроскопии. Лептоспиры подвижны, могут совершать поступательные, вращательные и сгибательные движения. В жидкой среде видны характерные движения клеток – вращение то в одну, то в другую сторону вокруг осевой нити и поступательные движения вперед.

Культивируют лептоспиры в анаэробных условиях на питательных средах с небольшим содержанием белка – среде Уленгута, содержащей стерильную водопроводную воду с добавлением 30%-й кроличьей сыворотки. Рост лептоспир появляется на 8–10-й день культивирования.

Лептоспиры устойчивы к действию низких температур, длительно выживают в воде, что обеспечивает их сохранность в природных условиях. В естественных водоемах жизнеспособны до 2–3-х недель, в почве – до 3-х месяцев, в пищевых продуктах – несколько дней. Лептоспиры малоустойчивы к действию ультрафиолетового облучения, дезинфицирующих веществ и к нагреванию.

Эпидемиология. Источником лептоспирозной инфекции человека являются больные и переболевшие домашние животные. Роль человека как источника незначительна. Существуют природные очаги лептоспирозной инфекции, которую поддерживают мышевидные и хомяковидные грызуны. Резервуаром могут быть и домашние животные: крупный рогатый скот, свиньи, собаки, а также крысы, у которых лептоспиры длительно сохраняются в извитых канальцах почек и выделяются с мочой. Продолжительность лептоспироурии может длиться до года.

Выявлен профессиональный характер заболевания среди рабочих пищевых предприятий, дератизаторов, углекопов, рабочих канализационных сооружений, связанных по роду работы с местами, заселенными крысами. Мелкие грызуны полевки расселяются по заболоченным берегам озер и рек. В этом случае за-

ражение людей возможно на покосах, при купании, а также при использовании воды для питья. Полевки часто заселяют огороды и засеянные поля, где люди заражаются при уборке урожая. Дополнительными источниками лептоспироза является крупный рогатый скот. Заражение возможно при купании в водоемах, зараженных выделениями больных животных, а также при употреблении в пищу инфицированного молока и мяса.

Выделяют следующие типы вспышек лептоспироза:

- водный тип, возникающий вследствие купания или употребления воды из водоемов, инфицированных лептоспирами от больных сельскохозяйственных животных;
- сельскохозяйственный тип, к которому относят вспышки заболеваний, возникающих при уборке сена, мелиоративных и ирригационных работах;
- животноводческий тип вспышек лептоспирозов, связанных с уходом, убоем и обработкой сырья инфицированных животных.

Патогенез и клиника заболевания. Входные ворота инфекции – слизистые оболочки пищеварительного тракта. В месте проникновения возбудителя воспалительные изменения отсутствуют. Лептоспиры быстро проникают в кровь. С током крови разносятся по организму, проникают во внутренние органы, где происходит их размножение, особенно интенсивно – в печени и почках. Возбудитель поражает капилляры печени, почек и ЦНС, что приводит к кровоизлияниям в этих органах. Болезнь протекает остро, с явлениями волнообразной лихорадки, интоксикации с желтухой, развитием почечной недостаточности, асептического менингита. Летальность колеблется от 3 до 25–40 %.

Микробиологическая диагностика. Включает *бактериоскопический, серологический и биологический методы*. Материал для исследования – кровь, при поражениях ЦНС – спинномозговая жидкость, на более поздних сроках (10–12-е сутки) – центрифугат мочи.

Микроскопия эффективна только в первые дни заболевания. Материал исследуют в темном поле либо микроскопируют мазки, окрашенные по Романовскому – Гимзе. Количество лептоспир, циркулирующих в крови, невелико, и эффективность непосредственной микроскопии не превышает 10 %. Лучшие результаты дает предварительное центрифугирование материала.

Бактериологический метод – выделение возбудителя проводят в первые 2–4 суток посевом 8–10 мл крови во флаконы со средой Уленгута, инкубируют при температуре 28–30 °С. Через каждые 4–5 суток культуры исследуют. При отсутствии роста в течение 15–20 суток желательно сделать пересевы на свежую среду. Наиболее часто получают положительные результаты при посевах крови, взятой на 1–2-е сутки болезни. Бактерии идентифицируют с помощью типовых агглютинирующих антисывороток.

Серологические исследования. Исследуют парные сыворотки на 2–3-й неделе болезни. Антитела определяют в реакции микроагглютинации и лизиса с сывороткой пациента. При положительном результате сначала наблюдается образование клубков из лептоспир, затем лизис бактерий. Можно применять РСК или РПГА с эритроцитами, нагруженными лептоспирами. Для выявления нарастающих титров АТ исследования следует повторить через 3–7 суток.

Биологическая проба. Биопроба проводится на кроликах-сосунках внутрибрюшинным заражением кровью или мочой больного. Через 48–72 часа проводят микроскопию брюшного экссудата и крови, обнаруживают активное движение лептоспир.

При лептоспирозе формируется гуморальный иммунитет, связанный с накоплением специфических антител, которые сохраняются в течение многих лет. Повторные заболевания лептоспирозом могут быть вызваны другими сероварами лептоспир.

Профилактика. Специфическая профилактика проводится вакцинацией по эпидемическим показаниям инактивированной (убитой) нагреванием, поливалентной корпускулярной вакциной, содержащей лептоспиры из четырех основных серогрупп.

Неспецифическая профилактика сводится к борьбе с грызунами, вакцинации сельскохозяйственных животных, проведению зооветеринарных мероприятий, соблюдению личной гигиены.

Лечение. Назначают антибиотики тетрациклинового ряда, левомицетин, ампициллин.

Самостоятельная работа студента

1. Постановка реакции Вассермана по таблице и учет реакции.
2. Ознакомиться с инструкцией для постановки ИФА при сифилисе.

3. Учесть результаты ИФА с сывороткой крови больного, содержащей антитела против спирохет сифилиса.

Контрольные вопросы

1. Классификация спирохет.
2. Признаки дифференциации трепонем, боррелий, лептоспир.
3. Заболевания, вызываемые патогенными трепонемами.
4. Биологические признаки бледной трепонемы и особенности ее культивирования.
5. Эпидемиология, патогенез, периоды болезни и клинические проявления сифилиса.
6. Методы микробиологической диагностики сифилиса.
7. Назовите неспецифические серологические реакции, применяемые для диагностики сифилиса. С какой целью их применяют?
8. Назовите специфические серологические реакции, применяемые для диагностики сифилиса. В каких случаях они применяются?
9. Морфологические и культуральные признаки возбудителей эпидемического и эндемического возвратного тифа.
10. Эпидемиология, патогенез и характер иммунитета при возвратном тифе.
11. Дифференциальные признаки возбудителей эпидемического и эндемического возвратного тифа.
12. Методы микробиологической диагностики возвратного тифа.
13. Классификация лептоспир и их роль в патологии человека.
14. Эпидемиология, патогенез, характер иммунитета при лептоспирозе.
15. Методы микробиологической диагностики при лептоспирозе.
16. Препараты, применяемые для специфической профилактики лептоспироза.

Занятие 6 РИККЕТСИИ И КОКСИЕЛЛЫ

План занятия

1. Классификация риккетсий, их роль в патологии человека.
2. Биологические свойства возбудителей сыпного тифа и Ку-лихорадки.
3. Эпидемиология, патогенез, клиническая картина заболевания.
4. Микробиологическая диагностика.
5. Диагностические, лечебные и профилактические препараты, применяемые при риккетсиозах.

Цель занятия

1. Формирование системных знаний о риккетсиях, их биологических свойствах, эпидемиологии, патогенезе, вызываемых ими заболеваний.
2. Основные методы лабораторной диагностики.
3. Обоснование выбора биопрепаратов для диагностики, лечения и профилактики риккетсиозов.

Учебно-целевые задачи. При изучении темы, в ходе усвоения материала, приобретения навыков студент должен:

Знать:

- таксономическое положение возбудителей эпидемического и эндемического сыпного тифа, Ку-лихорадки, их морфологические, тинкториальные, антигенные, биохимические свойства, факторы патогенности;
- эпидемиологию, патогенез, основные клинические проявления при сыпном тифе, Ку-лихорадке;
- методы микробиологической диагностики риккетсиозов;
- препараты для идентификации, лечения и профилактики.

Уметь:

- составить схему микробиологической диагностики эпидемического и эндемического сыпного тифа и болезни Брилла – Цинссера.
- приготовить препараты и выбрать методы окраски, позволяющие выявить характерные морфологические признаки риккетсий;

- поставить реакцию агглютинации риккетсий с целью определения титра антител в сыворотке крови больного риккетсиозом;
- назначить рациональную этиотропную терапию;
- классифицировать биопрепараты в соответствии с их назначением при сыпном тифе и Ку-лихорадке.

Владеть:

- возможностью обоснования диагноза «эпидемический», или «эндемический сыпной тиф», или «болезнь Брилля» по результатам серологических методов исследования;
- способами интерпретации дифференциальных признаков эпидемического сыпного тифа и болезни Брилля;
- выбором биопрепаратов для диагностики, лечения и профилактики сыпного тифа и Ку-лихорадки.

Демонстрация:

1. Микропрепараты риккетсий в чистой культуре и в пораженных клетках, окрашенных по методу Здродовского.
2. Таблицы с морфологией риккетсий.
3. Результат – положительная и отрицательная реакция РСК при сыпном тифе.
4. РНГА риккетсий.
5. Реакция агглютинации риккетсий.
6. Биопрепараты диагностические, лечебные, профилактические. Ампулы с ЖКСВ-Е и живой вакциной М-44 против Ку-лихорадки.

Информационный блок

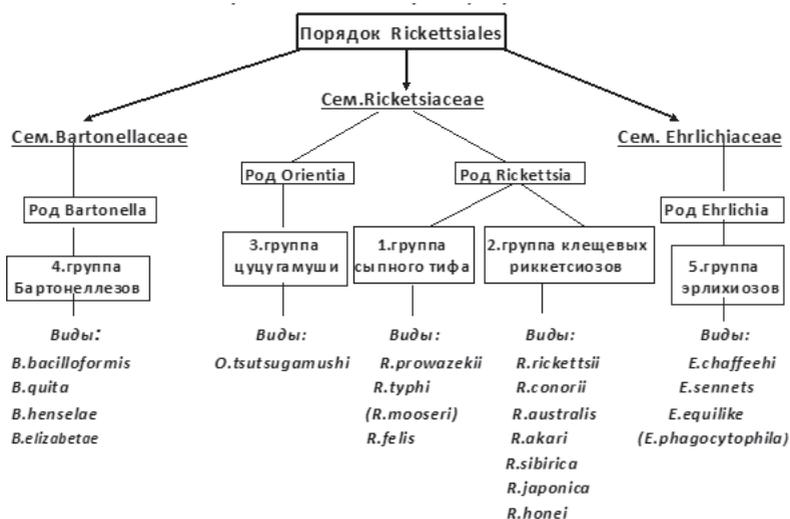
Семейство *Rickettsiaceae* включает мелкие полиморфные бактерии. Свое название бактерии получили в честь американского бактериолога Х. Риккетса, открывшего в 1909 году первого представителя этой группы микроорганизмов – возбудителя лихорадки Скалистых гор и погибшего в результате лабораторного заражения.

По современной классификации порядок *Rickettsiales* включает 3 семейства: *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae* и *Erlichiaceae* (рисунки 1).

Риккетсиозы – это группа инфекционных заболеваний человека, вызываемая различными по экологии и биологии внутриклеточными облигатными паразитами – риккетсиями. Распро-

странены риккетсиозы повсеместно, среди них встречаются антропонозы (эпидемический сыпной тиф и окопная лихорадка), передающиеся вшами, и зоонозные природно-очаговые инфекции, передающиеся клещами. Протекают риккетсиозы с развитием выраженной интоксикации, генерализованного панваскулита, поражением ЦНС, внутренних органов и характерными высыпаниями на коже. Летальность при разных риккетсиозах может составлять от 0 до 90 %. На основе этиологических, эпидемиологических, клинических и иммунологических данных риккетсиозы подразделяются на следующие группы:

- Группа сыпного тифа: эпидемический вшивый сыпной тиф и эндемический блошинный сыпной тиф.
- Группа клещевых пятнистых лихорадок: пятнистая лихорадка Скалистых гор, марсельская лихорадка, североазиатский клещевой риккетсиоз.



Примечания. В новую классификацию внесены следующие изменения: Триба *Erlchiaceae* стала семейством *Erlchiaceae*; Из сем. *Rickettsiaceae* исключен род *Coxiella* (включен порядок *Legionellales*); создан новый род *Orientia*.

Рисунок 1 – Современная классификация риккетсий

Риккетсии группы сыпного тифа. *Rickettsia prowazekii* – возбудитель эпидемического сыпного тифа открыт С. Провачеком в 1913 году.

Эпидемический сыпной тиф – антропонозный риккетсиоз, острая инфекция, характеризующаяся лихорадкой, сильной интоксикацией и поражением капилляров с нарушением кровоснабжения жизненно важных органов (мозг, сердце, почки) и появлением розеолезно-петехиальной сыпи.

Морфология. Риккетсии Провачека – полиморфные палочковидные или кокковидные бактерии размером 0,3–0,6 мкм. Неподвижны, в клетках образуют микрокапсулу. В мазках располагаются одиночно или скоплениями. Окрашиваются риккетсии сложными методами: по Граму – отрицательные, по Романовскому – Гимзе – в красный цвет, по Здродовскому (видоизмененный метод Цилля – Нильсена) – в красный цвет на голубом фоне цитоплазмы клетки (при внутриклеточном расположении риккетсий).

Антигенная структура

Риккетсии Провачека содержат 2 антигена:

1. Поверхностный растворимый термостабильный антиген (отделяется при обработке эфиром), по природе липополисахаридо-протеиновый комплекс, не обладающий видовой специфичностью. Аналогичный антиген имеется у других риккетсий группы сыпного тифа. Э. Вейль и А. Феликс установили интересную особенность – сходство антигена риккетсий с антигенами бактерий рода *Proteus* серовара OX19 и способность сыворотки больных агглютинировать штамм OX19, что стали использовать в серологической диагностике под названием реакции Вейля – Феликса.

2. Корпускулярный видоспецифический антиген, присущий только риккетсиям Провачека.

Факторы патогенности *R. Prowazekii*:

Адгезивные и инвазивные свойства, способствующие внутриклеточному паразитизму.

Термолабильный токсин белковой природы, тесно связанный с клеточной стенкой, выделяется при гибели риккетсий (это сблизает его с эндотоксином), по своим основным свойствам подобен экзотоксину.

Эндотоксин – ЛПС клеточной стенки обладает пирогенностью, способностью вызывать общую интоксикацию организма и поражать жизненно важные органы и системы.

Эпидемиология и механизм заражения. Опустошительные эпидемии сыпного тифа являлись постоянными спутниками народных бедствий – голода, неурожая, разрухи, землетрясений, войн, поэтому сыпной тиф называли в прошлом «голодным, тюремным, вшивым, военным тифом». Особенно тяжелые эпидемии наблюдались во время войн, когда это заболевание уносило больше жизней, чем все виды оружия, вместе взятого. Единственным источником сыпнотифозной инфекции и ее резервуаром в природе является больной человек. Передача возбудителя от больного человека здоровым лицам осуществляется вшами, в основном платяными. Риккетсии проникают в организм вши с кровью сыпнотифозного больного и размножаются в эпителиальных клетках кишечника. Через 4–5 дней вошь становится заразной, пораженные эпителиальные клетки разрушаются, массы риккетсий попадают в просвет кишечника и выделяются с фекалиями. Через укусы инфицированных насекомых заражение не происходит, так как в слюнных железах риккетсии не обнаруживаются.

Патогенез и клиническая картина. В организм человека риккетсии проникают при втирании инфицированных экскрементов вши в поврежденную расчесами кожу. В инкубационном периоде (7–14 дней) риккетсии попадают в клетки эндотелия мелких кровеносных сосудов артериол, прекапилляров, капилляров и интенсивно размножаются. Впоследствии пораженные эндотелиальные клетки разрушаются, и возбудитель поступает в кровь, обуславливая риккетсиемию. В крови часть риккетсий погибает, освобождая токсин. Развивается специфическая риккетсионная интоксикация, которая ведет к расширению сосудов, гиперемии, замедлению тока крови, развитию инфекционного васкулита. В основе появления розеолезно-петехиальной сыпи на коже и слизистых лежат сосудистые расстройства (гиперемия, стаз, тромбоз), отсюда и название болезни – сыпной тиф. Множественная закупорка артериол и капилляров приводит к резкому расстройству периферического кровообращения. Изменения в мелких сосудах развиваются во всех органах и тканях, наиболее выраженные – в головном мозге, миокарде, надпочечниках и почках.

Болезнь протекает тяжело, температура достигает 40–41 °С, развивается сильная головная боль, общая разбитость, боли в мышцах; присоединяются симптомы поражения сердечно-сосудистой и нервной систем (падение артериального давления, бред, психоз и т. д.). Тяжелая форма встречается у 10–15 % боль-

ных. Высшим проявлением тяжести сыпного тифа является *coma vigilie* – «кома, бодрствующая с открытыми глазами», при которой больные погибают. В качестве очень тяжелых, раньше описывался и так называемый молниеносный тиф – *typhus siderans*, когда вследствие тяжелой интоксикации и изменений в надпочечниках больные погибали в состоянии коллапса.

Иммунитет. После перенесения сыпного тифа формируется стойкий постинфекционный гуморальный и клеточный иммунитет. Защитными свойствами обладают микробные и антитоксические антитела. Иммунитет может быть нестерильным, что иногда приводит к активации возбудителей и возникновению рецидива сыпного тифа – болезни Брилля – Цинссера.

Микробиологическая диагностика. В начальном периоде сыпной тиф может быть диагностирован по характерной клинической картине, так как методов лабораторного подтверждения диагноза в эти сроки не существует. *Серологическая диагностика* возможна не ранее 8–10-го дня болезни. Антитела в сыворотке крови больных определяются в РАР, РНГА, РСК с неспецифическим антигеном протей ОХ19 и параллельно со специфическим риккетсиозным антигеном. РСК используется для дифференциации эпидемического и эндемического сыпного тифа, болезни Брилля и ретроспективной диагностики. Для дифференциации эпидемического и эндемического сыпного тифа РСК ставят в двух рядах пробирок параллельно с антигенами из *R. prowazekii* и *R. typhi*.

У больных болезнью Брилля с первых дней наблюдения клинических симптомов и в более высоких титрах выявляются антитела класса IgG. Для острого течения эпидемического сыпного тифа характерен высокий титр антител IgM.

Метод выделения риккетсий из организма больного и их идентификация представляют большие трудности, поэтому не применяются.

Аллергический метод. Кожная аллергическая проба основана на определении повышенной чувствительности макроорганизма к антигенам риккетсий Провачека, наступившей вследствие развития болезни или вакцинации. При постановке кожно-аллергической пробы антиген из риккетсий Провачека 0,1 мл вводят на ладонную поверхность предплечья строго внутривожно. Результаты пробы оценивают через 24–48 часов. Реакция считается по-

ложительной при наличии выраженного инфильтрата диаметром 15–20 мм.

Профилактика. Основными неспецифическими методами против сыпного тифа является обязательная госпитализация больных, борьба со вшивостью и санитарная обработка очага инфекции.

Для специфической профилактики сыпного тифа применяется:

- химическая сыпнотифозная вакцина – очищенный и концентрированный поверхностный растворимый антиген риккетсий Пrowачека;
- живая комбинированная сыпнотифозная вакцина Е (ЖК-СВ-Е), представляющая собой авирулентный штамм Е в смеси с растворимым антигеном.

Широкая активная иммунизация против сыпного тифа в настоящее время не проводится из-за отсутствия эпидемиологических показаний.

Лечение сыпного тифа должно быть комплексным – этиотропным, патогенетическим и симптоматическим. Наиболее эффективные этиотропные средства – антибиотики тетрациклинного ряда: доксициклин, тетрациклин, окситетрациклин, олететрин. Антибиотики резерва – хлорамфенихол и фторхинолоны.

Болезнь Брилля – Цинссера (спорадический, повторный сыпной тиф) – циклическая инфекционная болезнь, эндогенный рецидив эпидемического сыпного тифа. Это доброкачественная форма сыпного тифа, при которой обнаруживают того же возбудителя – *R. prowazekii*.

Болезнь встречается в виде отдельных (спорадических) случаев на фоне эпидемического благополучия, при отсутствии завшивленности. Поражаются, преимущественно, люди пожилого возраста, много лет назад перенесшие сыпной тиф. Болезнь чаще наблюдается в местностях, где раньше регистрировались вспышки сыпного тифа, или среди лиц, ранее проживавших в таких районах. Сезонность заболевания отсутствует.

Возникновение заболевания может быть спровоцировано различными неспецифическими факторами, которые привели к снижению резистентности организма – стрессовые ситуации, травмы, оперативные вмешательства, различные заболевания и др.

Патогенез и клинические проявления болезни Брилля не отличаются от эпидемического сыпного тифа, патологические

изменения менее выражены и болезнь протекает более легко, осложнения наблюдаются редко.

Больной представляет опасность при наличии переносчика – вшей, которые, насосавшись крови больного спорадическим сыпным тифом, могут заразить окружающих людей эпидемической формой сыпного тифа. Таким путем может возникнуть эпидемическая вспышка сыпного тифа в ранее благополучном районе.

Микробиологическая диагностика. Диагноз устанавливается на основании клинико-эпидемиологических данных с учетом анамнеза больного и подкрепляется *серологическим* исследованием со специфическим антигеном в РСК, РНГА. Отличить болезнь Брилля от эпидемического тифа позволяет выявление в сыворотке больных с первых дней болезни антител класса IgG в высоких титрах, в то время как при эпидемической форме присутствуют антитела класса IgM и только с 20–30-го дня начинают преобладать антитела класса IgG.

Лечение такое же, как при сыпном тифе.

Риккетсиозы, передающиеся клещами, – зоонозные инфекции, возбудители которых относятся к родам *Rickettsia*, *Bartonella*, *Ehrlichia*. Риккетсии разных родов и видов локализуются в определенных частях пораженной клетки – цитоплазме, ядре, вакуоле, что является их видовым признаком.

***Rickettsia typhi* (Mooseri)** – возбудитель эндемического (крысиного) сыпного тифа. Эндемический сыпной тиф – острое инфекционное заболевание риккетсиозной природы, связанное с блохами крыс, мышей, кошек.

R. typhi – типичный представитель риккетсий группы сыпного тифа, менее вирулентный по сравнению с *R. prowazekii*. Возбудитель обнаружен, выделен и идентифицирован Г. Музером, относится к роду *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae*, паразитирует внутриклеточно. Морфологические, тинкториальные, культуральные характеристики идентичны возбудителям вшивого сыпного тифа. По антигенным свойствам *R. typhi* близки к риккетсиям Провачека, обладают общим термостабильным антигеном, что обуславливает наличие перекрестного иммунитета при эпидемическом и эндемическом сыпном тифе и положительную реакцию Вейля – Феликса с протеом OX19. Антигенные различия этих родственных видов микроорганизмов связаны с типо-

специфическим термолabileльным антигеном, выявление которого лежит в основе серологической дифференциации риккетсий сыпного тифа.

Эпидемиология. Инфекция, в отсутствие блох неконтагиозна, заболеваемость носит спорадический характер с незначительным подъемом в осенне-зимнее время. Болезнь широко распространена в странах тропического и субтропического поясов (Китай, Индия, Индонезия, Эфиопия, страны Средиземноморья и др.). Эндемический сыпной тиф относится к типичным зоонозам. Естественным резервуаром в природе являются грызуны: крысы и мыши, и их эктопаразиты – блохи. Механизм заражения подобен таковому при эпидемическом сыпном тифе. Заражение человека эндемическим сыпным тифом чаще происходит алиментарным путем: через продукты, загрязненные мочой больных грызунов или при втирании в момент расчесывания в поврежденную кожу и слизистые оболочки фекалий блох, а также при вдыхании пылевидных частиц высохших фекалий блох. Через укусы зараженных блох риккетсии не передаются

Патогенез и клиническая картина. Патогенез сходен с таковым при эпидемическом сыпном тифе, отличается более умеренными изменениями в пораженных органах и сосудистой системе. Болезнь возникает остро после инкубационного периода 5–15 дней, сопровождается общими явлениями инфекционной интоксикации (озноб, лихорадка, головная боль, миалгия, недомогание, бессонница и др.). Характерна сыпь розеолезно-папулезного или макуло-папулезного характера, часто распространяющаяся на ладони и подошвы. Лихорадочный период при среднетяжелом течении длится примерно 14 дней. Рецидивы и повторные заболевания не развиваются. Летальность при отсутствии лечения – не более 5–10 %.

Диагностика устанавливается на основании клинико-эпидемиологических данных, подкрепляется исследованием сыворотки крови больного в серологических реакциях, которые возможны с конца первой недели заболевания при параллельной постановке РАР и РСК с корпускулярными антигенами из риккетсий Музера и Провачека. Превышение титра антител в 2–4 раза к одному из антигенов позволяет поставить соответствующий диагноз. Достоверное распознавание крысиного риккетсиоза возможно при внутрибрюшинном заражении самцов морских свинок кровью

больного. Риккетсии Музера способны вызывать скротальный феномен – риккетсиозный периорхит.

Лечение. Быстрый эффект достигается при лечении антибиотиками тетрациклинового ряда.

Профилактика. Специфическая профилактика не проводится. Неспецифическая – дезинсекционно-дератизационные мероприятия в очагах инфекции и повышение социально-гигиенических стандартов жизни населения.

Риккетсии – возбудители пятнистых лихорадок – *R. rickettsii*, *R. conori*, *R. sibirica* – возбудители природно-очаговых риккетсиозов, по морфологическим и патогенным признакам мало чем отличаются от ранее описанных риккетсий. Их особенностью является способность размножаться в цитоплазме и ядре пораженной клетки.

Заболевания регистрируются в определенных регионах. Основной резерв возбудителя в природе – грызуны и разные виды клещей. У клещей установлена трансвариальная передача возбудителя. Диагностика проводится путем серологических реакций.

Род *Ehrlichia*

Эрлихиозы – это заболевания, которые передаются через укусы клещей. Характеризуются лихорадкой, недомоганием, миалгией, лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением в крови уровня печеночных трансаминаз. К риккетсиям, объединенным в род *Ehrlichia*, относится *E. canis*, *E. phagocytophila*, *E. chaffeehi*, *E. sennetsu*. Они имеют мелкие размеры и обнаруживаются только при электронной микроскопии. Являются абсолютными внутриклеточными паразитами. Не культивируются в куриных эмбрионах. Эрлихии инфицируют лейкоциты человека и животных, могут культивироваться в культуре моноцитарных клеток. Первые два вида размножаются в гранулоцитах, что приводит к развитию гранулоцитопении и иммунодефицита. *E. sennetsu* размножаются в лимфоузлах. При этом лимфоциты пролиферируют, появляются атипичные формы лимфоцитов. *E. chaffeehi* поражают моноциты и макрофаги, при этом в органах образуются специфические гранулемы.

Эрлихиозы широко распространены у животных. В настоящее время эрлихиозы рассматриваются как зоонозные инфекции

человека, передающиеся через укусы клещей. На сегодняшний день известны два вида эрлихий, вызывающих заболевания у человека:

1. *E. chaffeegi* – инфицирующие мононуклеары. Природным резервуаром *E. chaffeegi* являются олени (хотя генетический вид *E. chaffeegi* тесно связан с *E. canis*, природным хозяином которого являются собаки). Заболевание может протекать в инаппаратной (стертой, не выраженной) или в фульминантной (молниеносной) форме с развитием печеночной и почечной недостаточности.

2. Гранулоцитозный эрлихиоз. Вид возбудителя гранулоцитозного возбудителя человека окончательно не установлен. Этот вид эрлихий генетически по антигенным свойствам близок к *E. phagocytophila* и *E. equi*, которые вызывают заболевания у крупного и мелкого рогатого скота. Естественным резервуаром в природе являются лесные мыши, переносчики – иксодовые клещи.

Диагностика эрлихиозов осуществляется *серологическим методом* в непрямой РИФ и методом ПЦР.

Лечение проводится доксициклином.

Род *Orientia*

Лихорадка цуцугамуши (синоним «краснотелковый риккетсиоз», «речная лихорадка») является острым природно-очаговым заболеванием, распространенным в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, Австралии, на Дальнем Востоке. В очаге резервуаром инфекции и переносчиками являются клещи-краснотелки, способные передавать ориенции потомству трансовариально, и мелкие грызуны, сумчатые и насекомоядные. Заражение человека происходит в результате нападения и присасывания личинок краснотелковых клещей. Возбудитель – *Orientia tsutsugamushi* (до 1997 г. *Rickettsia tsutsugamushi*) открыт Хаяши в 1905–1923 годах. *O. tsutsugamushi* относится к роду *Orientia* семейства *Rickettsiaceae*, имеет 6 серологических групп и общий антиген с протеом ОХ19.

Морфология и физиология. *O. tsutsugamushi* имеют палочковидную или кокковидную форму, часто располагаются попарно. Размножаются только в цитоплазме пораженных клеток, локализуясь в основном в околядерной зоне. Культивируются в оболочках развивающегося куриного эмбриона и культуре клеток.

Патогенность и патогенез. *O. tsutsugamushi* образуют токсин, связанный с клетками. По вирулентным свойствам ориенции отличаются: одни штаммы высоко вирулентны, другие вызывают легко протекающую инфекцию. Инкубационный период составляет 7–14 дней. Из первичного очага ориенции проникают в регионарные лимфатические узлы, где развивается регионарный лимфаденит, а затем – в кровь, и размножаются в эндотелиальных клетках капилляров. Заболевание сопровождается ориенциемией и интоксикацией. Лихорадка цуцугамуши сопровождается аллергизацией макроорганизма и появлением сыпи.

Иммунитет после перенесенной болезни непродолжительный, носящий строго специфический характер; перекрестных иммунных реакций с другими ориенциями не отмечается.

Диагностика. Из крови больных возбудителей выделяют заражением белых мышей.

Для лечения применяется левомецетин и антибиотики группы тетрациклина.

Профилактика сводится к индивидуальной защите от клещей и ликвидации мест их выплода. Для специфической профилактики предложена живая вакцина.

Род *Bartonella*

Бартонеллезы – заболевания, вызываемые бактериями рода *Bartonella*. Бартонеллы – грамотрицательные палочки, обладающие полиморфностью, в пораженных тканях располагаются цепочкой. Подвижны, имеют однополюсный жгутик или пучок жгутиков. Культивируются на сложных питательных средах, содержащих кровь (например «шоколадный» агар), при температуре 37 °С в атмосфере 5 % CO₂ в течение 7 суток. Протеолитическая, сахаролитическая активность не выражена.

Бартонеллы являются эритроцитарными паразитами, а также паразитами кожной, костной ткани. Для возникновения заболевания необходимо проникновение возбудителя в кровяное русло в результате нарушения целостности кожных покровов или через укусы кровососущих членистоногих.

B. quintana – возбудитель траншейной (вольнской) лихорадки, – антропонозной инфекции, переносимой вшами. Характеризуется чередующимися приступами лихорадки, сыпью, невроло-

гическими симптомами, головной болью, миалгией. После перенесенного заболевания сохраняется длительное носительство возбудителя.

B. henselae – возбудитель болезни кошачьих царапин, выделен из экскрементов кошек и кошачьих блох. Заболевание сопровождается повреждением кожных покровов и развитием регионарного лимфаденита у людей, поцарапанных кошками.

В диагностике основной метод *серологический* – РИФ непрямого, молекулярно-генетический – ПЦР, возможно использование *бактериологического* метода исследования.

Coxiella burnetii

Возбудитель лихорадки Ку. Болезнь получила название «Ку-лихорадка» по начальной букве английского слова «Quegu» – неясный, необычный. Ку-лихорадка – зооантропонозная инфекция, у человека протекает как острое лихорадочное заболевание с преимущественным поражением дыхательных путей. Возбудитель – *Coxiella burnetii* – выделен в Австралии от больного человека Ф. Бернетом и, независимо, в США от лесных клещей Х. Коксом в 1938 году.

Морфология. Возбудитель лихорадки Ку – палочковидные или кокковидные клетки, более мелкие чем риккетсии, размером 0,25–0,4 мкм, полиморфные. Образуют споровидные формы, обеспечивающие устойчивость к высоким температурам и высушиванию. Окрашиваются по Здродовскому, Романовскому – Гимзе и Граму в красный цвет.

Культуральные свойства. Коксиеллы – внутриклеточные паразиты. Хорошо культивируются в клетках развивающегося куриного эмбриона и в культуре клеток, в фаголизосомах протоплазмы которых интенсивно размножаются.

Антигены. Коксиеллы Бернетта содержат два антигена – I фазы и II фазы. Антигены I фазы являются поверхностным полисахаридом, антигены II фазы расположены в клетке коксиеллы более глубоко. У коксиелл Бернетта, выделенных из организма больного или инфицированного животного, определяется антиген I фазы, из оболочек куриного эмбриона – антиген II фазы. Общих антигенов с риккетсиями коксиеллы не имеют. По генетической характеристике коксиеллы Бернетта относятся к группе

гамма-протеобактерий вместе с легионеллами – возбудителями болезни легионеров, что объясняет разнообразие клинической картины болезни, устойчивость возбудителя во внешней среде и другие особенности инфекции. В связи с особой генетической принадлежностью, коксии исключены из семейства *Rickettsiaceae* и выделены в самостоятельный род *Coxiella*.

Экология и эпидемиология. Лихорадка-Ку распространена повсеместно. Является зоонозной инфекцией с природной очаговостью. Различают природные очаги (первичные) и сельскохозяйственные (вторичные). В природных очагах заражены многие виды клещей, коксии обнаруживаются у многих диких грызунов и других животных, а также у птиц. В природных очагах происходит циркуляция коксий Бернетта по цепи: **клещи** → **тепловкровные животные** → **клещи**.

В сельскохозяйственных очагах резервуаром возбудителя являются домашние животные, крупный и мелкий рогатый скот, представляющие наибольшую опасность в сезон массового отела и окота, когда в окружающую среду поступает с околоплодными водами большое количество коксий. Заражение человека возможно также воздушно-пылевым путем (в высушенных фекалиях клещей коксии сохраняются длительное время, до двух лет), алиментарным – при употреблении молока и молочных продуктов, контактно-бытовым путем через загрязненные руки и трансмиссивным – через переносчика.

Патогенез и клиническая картина. Возбудитель попадает в организм человека через слизистые оболочки или поврежденную кожу. Воспалительной реакции на месте внедрения не отмечается. После проникновения коксий возникает первичная коксиемия, затем возбудитель попадает в макрофаги лимфоидной ткани, в которых размножается. Разрушение макрофагов ведет к выходу коксий и генерализации инфекционного процесса. Болезнь протекает в острой, подострой или хронической форме.

Инкубационный период при острой форме варьирует в пределах 3–39 (чаще 12–19) дней. На 2–3-и сутки начинается лихорадка с подъемом температуры до 39–40 °С. Продолжительность лихорадочного периода около 3-х недель. Кожные высыпания обычно отсутствуют. Типичны головные боли, артралгия, миалгия. Характерно поражение дыхательной системы – пневмония и гепатолиенальный синдром. Длительность болезни при наибо-

лее частом гриппоподобном течении – до 10–20 суток. Летальность не более 1 %.

Микробиологическая диагностика имеет решающее значение, так как отсутствие характерной клинической картины затрудняет распознавание болезни. Применяют методы, общие для диагностики риккетсиозов. Коксииеллы *размножаются* в культурах клеток и в оболочках развивающихся куриных эмбрионов. Для выделения коксииелл из крови больных, внутривнутрибрюшинно заражают морских свинок. Идентификацию возбудителя проводят по морфологическим и биологическим признакам. Коксииеллы размножаются преимущественно в вакуолях и фаголизосомах клеток. Дифференциальный признак от риккетсий – отрицательная реакция Вейля – Феликса.

Серодиагностика – нарастание титра сывороточных антител определяют в РСК, РПГА, РА, ИФА со специфическими диагностическими в парных сыворотках крови больного.

Аллергический метод. Кожную аллергическую пробу проводят внутрикожным введением 0,1 мл взвеси убитых очищенных бактерий. Реакцию учитывают через 24–40 часов, она бывает положительной уже с 3–7-х суток болезни.

Лечение проводится препаратами тетрациклинового ряда – тетрациклином, доксициклином, моноциклином и фторхинолонового ряда – ципрофлоксацином, офлоксацином и др. Лечение хронических форм требует длительного, настойчивого комбинированного применения антибиотиков.

Профилактика. По эпидемиологическим показаниям применяется вакцина живая на основании штамма М-44 коксииелл Бернетта. Целесообразна также вакцинация сельскохозяйственных животных с целью уменьшения опасности выделения коксииелл в окружающую среду. Неспецифическая профилактика сводится к постоянному эпидемиологическому и санитарно-ветеринарному надзору за коксииеллезом в эндемичных районах.

Самостоятельная работа студента

1. Каждый студент готовит препарат из диагностического риккетсий Провачека, окрашивает по Граму и зарисовывает.

2. Студенты определяют, используя демонстрацию, титры антител в РНГА и РСК в сыворотках больного с подозрением на сыпной тиф и делают заключение о возможности заболевания сыпным тифом.

Контрольные вопросы

1. Классификация риккетсий и риккетсиозов.
2. Риккетсии, основные биологические особенности.
3. Методы культивирования риккетсий.
4. Возбудители эпидемического и эндемического сыпного тифа, механизмы заражения.
5. Эпидемиология, особенности патогенеза, основные клинические проявления сыпного тифа.
6. Основные отличия болезни Бриллия – Цинссера от эпидемического сыпного тифа.
7. Микробиологическая диагностика, дифференциальные признаки возбудителей эпидемического и эндемического сыпного тифа.
8. Лечение и специфическая профилактика сыпного тифа.
9. Возбудитель Ку-лихорадки, биологические особенности.
10. Механизмы заражения Ку-лихорадкой.
11. Методы биологической диагностики Ку-лихорадки.
12. Специфическая профилактика Ку-лихорадки.

Возбудители пищевых токсикоинфекций (ПТИ).

Энтеропатогенные иерсинии

Энтеропатогенные иерсинии *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* – возбудители кишечных инфекций – кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза.

Возбудитель кишечного иерсиниоза

Кишечный иерсиниоз – острое кишечное заболевание, протекающее с явлениями гастроэнтерита, лихорадкой и симптомами интоксикации.

Морфология и физиология. *Y. enterocolitica* – полиморфные иерсинии, могут быть овоидной или палочковидной формы с закругленными концами, имеющие жгутики, пили и микрокапсулу, характерна биполярная окраска. Спор не образуют. Хорошо растут на простых питательных средах, умеренные психрофилы с широким диапазоном температурного оптимума 22–28 °С.

Антигены. *Y. enterocolitica* имеют О-соматический и Н-жгутиковыи антигены. Для серологической дифференциации используют различия сероваров иерсиний по О-антигенам. При заболеваниях человека чаще встречаются серовары О3, О5 и О8.

Факторы патогенности. *Y. enterocolitica* являются факультативными внутриклеточными паразитами, обладают выраженными адгезивными и инвазивными свойствами, имеют эндотоксин и термостабильный энтеротоксин. Энтеротоксин иерсиний по своему действию аналогичен энтеротоксину эшерихий, нарушающему функции гуанилатциклазной системы, что, в конечном итоге, приводит к развитию диареи.

Экология и эпидемиология. Кишечный иерсиниоз – широко распространенная антропонозная инфекция. Основными источниками кишечного иерсиниоза являются сельскохозяйственные животные – крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, домашняя птица, а также грызуны, собаки, кошки. В инфицированных продуктах – мясе, на овощах, хранящихся в холодильнике, иерсинии продолжают размножаться и могут накапливаться в большом количестве, поэтому кишечный иерсиниоз называют еще «болезнью холодильников». Роль человека, как источника инфекции, не велика, но возможно инфицирование при тесном контакте, а также внутрибольничные заражения.

Патогенез. Попав с пищей в желудочно-кишечный тракт, иерсинии начинают размножаться в слое слизи дистального отдела подвздошной кишки, затем внедряются в клетки пейеровых бляшек и макрофагов, размножаются в них, вызывая воспалительный процесс. Одновременно с размножением часть бактерий гибнет, освобождая эндотоксин, который, поступая в кровоток, оказывает токсическое действие на различные системы и органы. Одновременно накапливаются энтеротоксины, ответственные за возникновение диареи.

В зависимости от степени вирулентности возбудителя и состояния иммунной системы заразившегося человека, кишечный иерсиниоз может протекать бессимптомно, как непродолжительная диарея (энтерит) или принимать более тяжелое течение, вплоть до септической формы с развитием токсического гепатита, поражения мозговых оболочек. Однако чаще болезнь протекает в виде гастроэнтерита средней тяжести. Могут возникать осложнения аллергического характера в виде поражения суставов, развития узелковой эритемы, миокардита, гломерулонефрита.

Микробиологическая диагностика кишечного иерсиниоза в основном включает бактериологическое исследование, но также могут применяться серологический, кожно-аллергический методы, иногда ПЦР.

Бактериологический метод. Исследуемый материал – испражнения, моча, рвотные массы, желчь, кровь, пищевые продукты, секционный материал, учитывая психрофильность иерсиний, сохраняют в холодильнике до 3-х недель при 3–4 °С до получения положительного результата посева. Материал высевает каждые 3–4 дня на среду Эндо, инкубируют в термостате при температуре 22–26 °С. Со среды Эндо отбирают типичные для иерсиний колонии: мелкие, блестящие, выпуклые, бесцветные (*англ.* lac-) и пересевают на скошенный МПА для получения чистой культуры. Идентифицируют по антигенным свойствам, определяют био-вар, серовар, а также фаговар, что помогает установить источник заражения.

Серологическое исследование проводят с целью обнаружения в сыворотке крови больного специфических антител, которые появляются на 5–7-й день. Ставят реакцию развернутой агглютинации, РНГА, ИФА с диагностикумами из штаммов *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Диагностический титр 1:200. При исследовании парных сывороток нарастание титра антител должно быть не менее, чем в 4 раза.

Аллергический метод. Наличие инфекционной аллергии выявляют с помощью внутрикожных аллергических проб с антигенами *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*.

Для **лечения** применяют антибиотики широкого спектра действия.

Специфическая **профилактика** отсутствует.

Возбудители псевдотуберкулеза

Псевдотуберкулез – инфекционное заболевание, характеризующееся разнообразием клинической картины, затяжным течением, аллергизацией организма.

Морфология. *Y. pseudotuberculosis* – подвижные овоидные палочки с биполярным окрашиванием. Образуют нечетко выраженную капсулу.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы. Неприхотливы к питательным средам. Размножаются в широком диапазоне температуры, оптимально при 22–28 °С. При температурах ниже 37 °С на плотных средах образуют колонии S-формы, при температуре 37 °С – колонии R-формы, на жидких средах образуют пленку.

Биохимическая активность. Основные биохимические признаки, необходимые для идентификации – продукция уреазы, ферментация рамнозы, отсутствие ферментации сахарозы, отсутствие продукции индола.

Антигены. Бактерии псевдотуберкулеза имеют Н- и О-антигены. По О-антигенной специфичности различают 10 сероваров.

Эпидемиология. Заражение человека от больного или носителя не происходит. Естественная восприимчивость людей к возбудителю высокая. Болезнь распространена повсеместно, возникает в виде спорадических и эпидемиологических вспышек, имеет сезонность: февраль – март.

Природный резервуар возбудителя – многие виды млекопитающих (рогатый скот, кошки), птицы, грызуны (мыши, крысы), выделяющие микробы с испражнениями, а также вода, почва в которых происходит накопление возбудителя. Человек заражается алиментарным путем, главным образом, при употреблении овощей и фруктов, загрязненных в хранилищах испражнениями инфицированных возбудителем мышей, а также непосредственно из почвы и воды.

Патогенез. Для развития инфекционного процесса необходимо, чтобы инфицированные продукты содержали большое количество возбудителей. Попав в ротовую полость, часть иерсиний проникает в регионарные лимфатические узлы, вызывая фарингит и шейный лимфаденит. В кишечнике возбудители внедряются и размножаются в макрофагах пейеровых бляшек, мезентериальных лимфоузлов, что сопровождается воспалительными явлениями и микроабсцессами. Но основное количество иерсиний закрепляется в дистальном отделе подвздошной, слепой кишки, колонизирует поверхность эпителия и приводит к распаду пораженных клеток, некрозам, образованию эрозий и язв.

Инфекционный процесс может не распространяться за пределы лимфатических барьеров. Но, как правило, барьер прорывается, бактерии попадают в кровь и распространяются по организму, вызывая образование микроабсцессов и гранулем в печени, селезенке, легких. Специфические гранулемы похожи на туберкулезные, отсюда название болезни – псевдотуберкулез. Выделяющийся из погибших микробных клеток эндотоксин обуславливает появление общетоксических симптомов: лихорадку, поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, печени, почек

и т. д. *Y. pseudotuberculosis* обладает аллергизирующим свойством и вызывает сенсбилизацию организма, которая проявляется в виде крапивницы, артрита, синдрома Рейтера (конъюнктивит, уретрит, артрит).

Микробиологическая диагностика проводится *бактериологическим и серологическим методами*. Материал для исследования: кровь, испражнения, желчь, суставная жидкость, бронхиальная жидкость. Материал помещают в фосфатный буфер и подвергают холодовому обогащению при температуре 4 °С в течение 21-го дня, периодически делая высев на среду Эндо. Наиболее благоприятная температура для выделения *Y. pseudotuberculosis* – 22–29 °С. После выделения чистой культуры определяют основные биохимические свойства иерсиний. Дополнительным признаком служит реакция Фогеса – Проскауэра, положительная при 22–28 °С. Окончательное типирование осуществляют с помощью реакции агглютинации с О- и Н-антисыворотками.

Серологическое исследование проводят на 2-й, 3–5-й неделях постановкой РНГА и ИФА.

Лечение – этиотропная антибиотикотерапия после определения антибиотикограммы.

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

Клостридии – возбудители пищевых токсикоинфекций

***Clostridium perfringens* – возбудитель пищевых токсикоинфекций и интоксикаций**

Пищевые токсикоинфекции, вызываемые *C. perfringens* отличаются тяжелым течением и общей интоксикацией организма, рвотой, частым и водянистым стулом, нарастающей слабостью и обезвоживанием организма.

Как отмечалось ранее, по антигенным свойствам экзотоксинов *C. perfringens* выделяют 6 серотипов А, В, С, D, Е, F. Основным возбудителем заболеваний человека являются *C. perfringens* серотипа А, способные вызывать раневую анаэробную газовую инфекцию, а также пищевую интоксикацию. Серотипы С и F об-

условливают развитие некротического энтерита, серотип D – инфекционной энтеротоксемии.

Факторы патогенности. Пищевую интоксикацию вызывают штаммы *C. perfringens*, образующие *энтеротоксин*. Это низкомолекулярный белок, относящийся к несекретируемым токсинам, освобождающийся после разрушения бактериальной клетки. Энтеротоксин не влияет на функцию аденилациклазной системы, он повреждает мембрану энтероцитов, а также повышает проницаемость капилляров. В результате усиливается выделение из клеток кишечника воды, электролитов, нарушается водно-солевой баланс и развивается диарея.

Патогенез. Для возникновения пищевой токсикоинфекции необходимо, чтобы в пище размножились энтеротоксигенные штаммы *C. perfringens* и в бактериальных клетках накопился энтеротоксин. В организм вместе с инфицированной пищей должна попасть достаточно большая доза, не менее 10^6 живых бактериальных клеток. В пищеварительном тракте при наличии кислорода клостридии не размножаются, а превращаются в споры. Массовая споруляция происходит с высвобождением энтеротоксина в тонком кишечнике, на клетки эпителия которого энтеротоксин оказывает патологическое действие, повреждая плазматическую мембрану энтероцитов, что ведет к нарушению водно-солевого баланса клеток.

C. perfringens типа С вызывает некротический энтерит – очень тяжелую пищевую токсикоинфекцию. При острых формах болезнь может закончиться смертью пациента в течение 12–24 часов. Попав в пищеварительный тракт, возбудитель размножается в тонком кишечнике, образуя β -токсин, который вызывает некротические поражения слизистой оболочки тонкого кишечника. Заболевание сопровождается общей интоксикацией, кровавым поносом. Смертность достигает 30–40 %.

Эпидемиология. *C. perfringens* распространены повсеместно. Бактерии выделяют из воды, почвы, сточных вод, испражнений человека и животных. Пищевые токсикоинфекции возникают после употребления готовых продуктов животного происхождения (холодные мясные закуски, свиное сало, колбаса, мясные, птичьи и рыбные консервы и т. д.), обсемененные токсигенными штаммами *C. perfringens* и оставленные на несколько часов при комнатной температуре. Споры при кипячении выживают в те-

чение часа и начинают быстро прорастать уже при 40–50 °С, что приводит к значительному накоплению бактерий в пище.

Микробиологическая диагностика проводится с целью выделения и идентификации возбудителя и определения серотипа, выделяемого им энтеротоксина. Исследуемый материал: рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, секционный материал, пищевые продукты.

Методы исследования: *бактериологический, биопроба* на мышцах для определения типа энтеротоксина (ставят так же, как при диагностике ботулизма).

Диагноз считается подтвержденным при выделении из исследуемого материала *C. perfringens* серотипов А или С, продукции ими энтеротоксинов, а также наличия высокой обсемененности продуктов, явившихся причиной пищевого отравления.

Возбудители пищевой протейной инфекции

Бактерии рода *Proteus* – возбудители острой кишечной инфекции – получили название в честь сына Посейдона – водяного бога Протея, меняющего свой облик. Для разных видов протеев характерна изменчивость внешних проявлений роста на твердых средах.

Род *Proteus* включает несколько видов, из которых два – *P. vulgaris* и *P. mirabilis* – наиболее часто вызывают у людей пищевые токсикоинфекции и гнойно-воспалительные процессы различной локализации.

Морфология. Бактерии рода *Proteus* – грамотрицательные прямые палочки, но могут встречаться кокковидные и нитевидные формы. Спору и капсулу не образуют, имеют перитрихально расположенные жгутики, пили и микрокапсулу.

Культуральные свойства. По типу дыхания – факультативные анаэробы. Неприхотливы, хорошо растут на простых питательных средах. Большинство штаммов бактерий дают феномен «роения», приводящий к распространению бактерий в виде пленки на влажной поверхности питательной среды. На среде Плоскирева протей образуют крупные колонии с ровными краями желтовато-розового цвета. На висмут-сульфит агаре через 48 часов появляются серо-коричневые, а на среде Эндо – бесцветные колонии. Рост бактерий сопровождается появлением гнилостного запаха.

Антигенная структура. У протеев имеются О-, Н- и К-антигены. По структуре О-антигена различают 49 сероваров, по Н-антигену – 19 сероваров, обозначаемых арабскими цифрами. Некоторые серовары протей (ОХ-19 штаммы) имеют перекрестно реагирующие антигены с риккетсиями.

Факторы патогенности. Основные факторы патогенности протеев: *эндотоксин, фимбрии, бактериальные протеазы и уреазы, гемолизины и гемагглютинины*. Подвижные «роящиеся» формы способны прикрепляться к клеткам паренхимы почечной ткани и эпителию мочевого пузыря, что обусловлено интенсивным образованием протеазы, уреазы и гемолизин. Малоподвижные клетки чаще выделяют из гнойных экссудатов.

При расщеплении мочевины уреазой освобождается аммиак, что ведет к повышению рН. Защелачивание мочи снижает растворимость кальция и магния, создаются благоприятные условия для отложения кальциевых и магниевых солей и образования почечных камней. Протеаза нарушает структуры IgA и IgG, повышает проницаемость сосудов.

Протеи способны вызывать пищевые токсикоинфекции и гастроэнтерит, а также гнойно-воспалительные процессы.

Штаммы протей, вызывающие острые кишечные инфекции, колонизируют слизистую оболочку тонкого кишечника, не проникая в клетки эпителия. Основное патологическое действие оказывает энтеротоксин, нарушающий функции аденилатциклазной системы клеток эпителия. В результате развивается гастроэнтерит с диарейными явлениями и, как правило, без выраженной интоксикации.

Протейные гнойно-воспалительные заболевания, прежде всего мочевой системы – циститы, пиелонефриты, могут быть следствием экзогенной инфекции, занесенной катетером или другими урологическими инструментами. Гнойно-воспалительные заболевания иной локализации, как холецистит, остеомиелит, отит, конъюнктивит и др., часто имеющие хроническое течение, могут развиваться как эндогенная инфекция, но чаще – как внутрибольничная экзогенная инфекция с фекально-оральным механизмом и, в основном, контактно-бытовым путем распространения.

Этиология и эпидемиология. *P. vulgaris* и *P. mirabilis* являются обитателями кишечника человека и животных и принадлежат к условно-патогенным бактериям. Они обнаруживаются

в сточных водах и почве, куда попадают с испражнениями. В окружающей среде протей более устойчивы, чем *E. coli*, участвуют в процессах гниения, размножаясь в органических субстратах. Источником инфекции являются люди и животные.

Микробиологическая диагностика протейной пищевой токсикоинфекции. Основной метод диагностики – *бактериологический*. Исследуемый материал: испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка. Одновременно исследуют подозреваемые пищевые продукты, возможно послужившие причиной пищевого отравления.

При диагностике ПТИ, вызванных условно-патогенными энтеробактериями, к которым относится и протей, необходимо не только выделить возбудителя, но и доказать массивное обсеменение исследуемого материала, особенно пищевых продуктов. Для этого из исследуемой пробы готовят десятикратные разведения от 10^{-1} до 10^{-8} на чашке с дифференциально-диагностическими средами. Доказательным является рост колоний из разведения 10^{-5} , 10^{-6} и выше.

Идентификация выделенных бактерий по культуральным, биохимическим, антигенным свойствам позволяет установить их видовую принадлежность и подтвердить идентичность чистых культур, выделенных от больного и из остатков пищи.

Лечение. Протей обладают природной устойчивостью ко многим антибиотикам. Препараты выбора – ампициллин, цефалоспорины третьего поколения, фторхинолоны. Антибиотики назначают после определения антибиотикограммы. Протейный или коли-протейный фаг применяют местно при гнойных процессах и поражениях мочеполовой системы. При дисбактериозах кишечника можно назначать смесь фагов, включающих протейный фаг.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

Пищевые интоксикации

Пищевые интоксикации (ПИ) – заболевания, вызванные употреблением продуктов, зараженных бактериальными токсинами, без присутствия бактерий. Причиной ПИ могут быть *S. aureus*, *C. botulinum*, *C. difficile*.

Стафилококки – возбудители пищевых интоксикаций

Пищевые интоксикации стафилококковой этиологии – острые кишечные заболевания, возникающие после употребления пищи, содержащей стафилококковый энтеротоксин, образуемый особыми коагулазоположительными штаммами стафилококков.

Энтеротоксин стафилококка термостабильный, выдерживает кипячение 20–30 минут, устойчив к действию пищеварительных ферментов, изменению рН в пределах 4,5–10. Энтеротоксин – комплекс белковых веществ, специфических полипептидов, содержащих антигенно различные типы энтеротоксина, серологически идентифицированного в реакции преципитации в геле. Тип энтеротоксина обозначается буквами латинского алфавита А, В, С, D, Е. Образование энтеротоксина кодируют гены умеренных фагов. Пищевую интоксикацию вызывают преимущественно антигенные варианты А и В.

Источники ПИ. Продукты, послужившие причиной отравлений, отличаются большим разнообразием. Размножение стафилококков происходит одинаково хорошо как на продуктах богатых углеводами, так и богатых белками. При этом их внешний вид, цвет и вкус не изменяются. Это, чаще всего, кондитерские изделия с кремом, консервы, мясные и овощные салаты, инфицированные стафилококками и находившиеся в условиях, способствующих размножению стафилококков и накоплению энтеротоксина.

Патогенез. В отличие от многих энтеротоксинов, продуцируемых другими бактериями, стафилококковые энтеротоксины не нарушают функции аденилатциклазной системы эпителиоцитов. Обладая свойствами суперантигенов, они специфически стимулируют многие клоны лимфоцитов, что приводит к развитию вторичной, опосредованной цитокинами интоксикации. Избыточное накопление интерлейкина-2, кроме общей интоксикации организма, способствует возбуждению гладкой мускулатуры кишечной стенки и повышению ее моторики, что приводит к развитию диареи. Кроме того энтеротоксин может оказывать прямое воздействие на центры головного мозга, а также на клетки эпителия кишечника, с чем связана, соответственно, многократная рвота и диарея.

Клинические симптомы при стафилококковых отравлениях появляются через короткий инкубационный период, иногда через

30 минут, но в среднем через 2–3 часа, редко – через 6 часов. На продолжительность инкубационного периода оказывают влияние количество энтеротоксина и индивидуальная чувствительность человека.

Наиболее частые симптомы стафилококковой ПИ – многократная рвота, иногда с примесью крови и слизи, боли различной тяжести в эпигастральной области; диарея, не всегда выраженная. У больных может появиться сердечная слабость, холодный пот, падение артериального давления (иногда коллапс), головная боль, озноб, судороги.

Микробиологическая диагностика основана на выделении чистой культуры *S. aureus*, продуцирующего энтеротоксин или обнаружении стафилококкового энтеротоксина в исследуемом материале от больного, в пищевых продуктах.

Исследуемый материал: испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка, подозреваемые пищевые продукты. Энтеротоксин обнаруживают в фильтрате из исследуемого материала и в бульонной культуре стафилококков с помощью метода:

- *серологического* – обнаруживают стафилококковый энтеротоксин в ИФА, реакции преципитации в геле;
- *биологического* – ставят биологическую пробу на котятках, у которых после введения через рот фильтрата бульонной культуры или исследуемого материала, содержащих стафилококковый энтеротоксин, развиваются рвота и понос.

Бактериологический метод – выделяют коагулазоположительную культуру *S. aureus* с последующим обнаружением энтеротоксина и других факторов патогенности. Как правило, в пище, послужившей причиной отравления, обнаруживают не менее 10 энтеротоксигенных стафилококков на 1 г/мл продукта.

Фаготипирование позволяет определить принадлежность стафилококковых культур, выделенных из пищи, от лиц, готовивших ее, и из организма больного к одному фаговару и, тем самым, подтвердить их идентичность, что позволяет установить источник инфекции и путь передачи.

Лечение. Промывание желудка 2%-м раствором гидрокарбоната натрия, растворенного в теплой воде. При среднетяжелых и тяжелых случаях проводятся мероприятия по борьбе с сердечно-сосудистой недостаточностью. При явлениях обезвоживания производят вливание физиологических растворов.

Профилактика. К работе по приготовлению пирожных, тортов с кремами не должны допускаться работники, страдающие гнойничковыми поражениями кожи. Хранение пищевых продуктов должно осуществляться в условиях, исключающих возможность размножения стафилококков (при температуре не выше 4 °С), употреблять в пищу не позднее 24 часов от момента их выпуска в продажу кондитерскими фабриками.

***C. Botulinum* – возбудитель ботулизма**

Ботулизм (ПИ) – это особая форма пищевого отравления, вызываемого экзотоксином *C. botulinum*, характеризующаяся тяжелой интоксикацией с преимущественным поражением центральной нервной системы.

Морфология. Возбудители ботулизма – крупные палочки размером от 4 до 9 мкм с перитрихально расположенными жгутиками, образуют субтерминальные или терминальные споры, их диаметр в 2–3 раза превышает толщину бактерий и имеют вид теннисной ракетки. Капсулу не имеют, по Граму окрашиваются положительно.

Культуральные свойства. По типу дыхания – облигатные анаэробы. На среде Китта – Тароцци при росте бактерий наблюдается помутнение среды и газообразование, иногда ощущается запах прогорклого масла. В высоком столбике сахарного агара колонии имеют вид пушинок или зерен чечевицы. На глюкозо-кровяном агаре колонии небольшие прозрачные, окруженные зоной гемолиза.

Биохимические свойства. Все типы *C. botulinum* проявляют широкий спектр сахаролитической активности, однако они не постоянны и не используются для идентификации бактерий. Возбудители ботулизма обладают выраженными протеолитическими свойствами, разлагают белки с образованием H₂S, гидролизуют желатин.

Антигены. Вид *C. botulinum* неоднороден по антигенной структуре. Имеются антигены группоспецифические – Н-жгутиковые и типоспецифические – О-соматические. Наиболее важным для идентификации возбудителя является экзотоксин. Различают 7 сероваров возбудителя ботулизма: А, В, С, D, Е, F, G, из которых наиболее распространены А, В, Е.

Факторы патогенности. *C. botulinum* выделяют экзотоксин, самый сильный из биологических ядов. Смертельная доза для человека – 0,3 мкг. Особенность ботулинического токсина – его большая устойчивость к воздействию физических и химических факторов. Токсин не разрушается соляной кислотой и пищеварительными ферментами, выдерживает нагревание при 80 °С до 30 минут, причем устойчивость повышается при наличии жиров и сахара. В пищевых продуктах токсин устойчив к высоким концентрациям NaCl и замораживанию, разрушается при кипячении в течение 20 минут.

Ботулинический экзотоксин оказывает нейротоксическое и гемагглютинирующее действие.

Резистентность. Споры *C. botulinum* устойчивы к высоким температурам, выдерживают кипячение в течение 6 часов.

Эпидемиология. Возбудитель ботулизма широко распространен в природе. Его обнаруживают в кишечнике животных, рыб, ракообразных откуда он попадает в почву и воду. В почве *C. botulinum* долгое время сохраняется в виде спор и даже может размножиться. Из почвы спора попадает в пищевые продукты, где в анаэробных условиях размножается и выделяет экзотоксин. Путь передачи инфекции – пищевой. Чаще фактором передачи являются консервы: овощные, мясные, рыбные, особенно домашнего приготовления. Консервы фабричного производства редко бывают причиной заболевания ботулизмом, вследствие строгого санитарного надзора за их приготовлением. От человека человеку заболевание не передается.

Патогенез. Ботулинический токсин попадает с пищей в пищеварительный тракт. Устойчивый к действию пищеварительных ферментов, токсин всасывается через стенку кишечника в кровь и обуславливает длительную токсинемию. Токсин связывается нервными клетками и блокирует передачу импульсов через нервно-мышечные синапсы. В результате развивается паралич мышц гортани, глотки, дыхательных мышц, что приводит к нарушению дыхания, глотания, наблюдается нарушение со стороны органов зрения.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается от 6–24 часов до 2–6 дней. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает болезнь. Обычно заболевание начинается остро, но температура тела при этом остается нормальной.

Возможны различные варианты ботулизма – с преобладанием симптомов поражения пищеварительного тракта, расстройств зрения или дыхательной функции. В первом случае заболевание начинается с появления сухости во рту, тошноты, рвоты, поноса. Во втором – первые проявления болезни связаны с нарушением зрения. Одна из первых жалоб большинства больных – появление «тумана» или «пелены» перед глазами, расплывчатость контуров предметов, диплопия. В тяжелых случаях – неподвижность глазных яблок с отсутствием зрачковых реакций, сужение глазных щелей в результате птоза (опущения) век. Столь же ранний симптом – расстройство глотания. В наиболее легких случаях могут быть жалобы на чувство «комка» в горле или затруднение при глотании твердой сухой пищи, по мере прогрессирования болезни нарушается глотание жидкой пищи. Уменьшается секреция слюны и слизи, больных беспокоят сухость во рту, мучительное чувство неутоляемой жажды. Акты жевания и глотания нарушаются. Прекращается двигательная функция желудка, отсюда – метеоризм, запоры. У больных меняется голос – появляется охриплость, носовой оттенок речи (гнузавость), речь становится невнятной и смазанной. Это объясняется парезами мышц мягкого неба, языка, гортани. Мышечная слабость – обязательная жалоба даже при легких формах ботулизма. Особую опасность представляет поражение межреберных мышц, мышц брюшного пресса и диафрагмы, что приводит к нарушению внешнего дыхания, острой дыхательной недостаточности, которая служит непосредственной причиной смерти, если больному не оказать своевременную медицинскую помощь.

Микробиологическая диагностика проводится с целью обнаружения ботулинического токсина или возбудителя ботулизма в материале, взятом от больного (кровь, рвотные массы, промывные воды желудка и др.) или в органах из трупа (печень, желудок, кишечник с содержимым), а также в пищевых продуктах, которые вызвали отравление. Устанавливают не только присутствие токсина или микроба, но и определяют их тип, чтобы подтвердить клинический диагноз и быстрее начать введение специфической антитоксической сыворотки.

Для обнаружения ботулотоксина применяют реакцию биологической нейтрализации на белых мышах. Принцип этого метода состоит в том, что контрольным мышам вводят экстракт из иссле-

дуемого материала, а опытным – экстракт в смеси с антиботулинической сывороткой типов А, В, С, Е. При наличии в материале токсина выживают животные, получившие антитоксическую сыворотку, нейтрализовавшую токсин соответствующего типа. Для идентификации токсина также используют РПГА с антительным эритроцитарным диагностикумом (эритроциты, сенсibilизированные анатоксином соответствующего типа).

Бактериологический метод применяется с целью выделения возбудителя. Методы получения культур возбудителя ботулизма сходны с таковыми для других патогенных клостридий.

Серологические исследования не проводят, так как заболевание не сопровождается выработкой выраженных титров антител, что связано с незначительной дозой токсина, вызвавшей поражение.

Лечение. Для удаления из организма токсина необходимо промывание желудка, сифонные клизмы. Наиболее эффективно раннее применение специфической антитоксической сыворотки. До установления типа токсина используется поливалентная типов А, В, С, Е лошадиная антитоксическая сыворотка. После десенсибилизации по Безредко больным вводят внутривенно одну международную лечебную дозу, содержащую по 10000 МЕ сывороток типов А, С, Е и 5000 МЕ типа В. Обычно однократное введение бывает недостаточным, поэтому ее вводят ежедневно до достижения клинического эффекта. После определения типа возбудителя вводят сыворотку моновалентную – только данного типа. Большое значение имеют симптоматические препараты, сердечно-сосудистые средства, витамины.

Профилактика. Большое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения. Основную роль в предупреждении ботулизма играет соблюдение определенных правил приготовления продуктов, прежде всего домашних консервов. Для специфической профилактики ботулизма применяется ботулинический анатоксин.

***Clostridium difficile* – возбудитель псевдомембранозного энтероколита**

Псевдомембранозный энтероколит – воспаление слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, характеризующееся образованием и выделением с испражнениями пленчатого материала, состоящего из фибрина и слизи.

Морфология возбудителя. *C. difficile* грамположительная подвижная палочка размером 3–6 мкм, образует субтерминальные споры в аэробных условиях.

Культуральные свойства. Тип дыхания – облигатно-анаэробный. Температурный оптимум 35–37 °С. На плотных средах клостридии образуют круглые выпуклые, серовато-белые колонии диаметром 3–5 мм с ровными краями. На кровяном агаре – колонии без зоны гемолиза. В жидких средах на дне образуется зернистый осадок.

C. difficile обитает в толстом кишечнике человека, проявляет высокую резистентность к антибиотикам, что создает предпосылки для обширной колонизации кишечника и секреции больших доз токсинов, вызывающих изменения кишечной стенки.

Факторы патогенности. Бактерии продуцируют два вида экзотоксина: токсин А (энтеротоксин) стимулирует гуанилатциклазную систему, обладает диареогенным и летальным действием, токсин В (цитотоксин) подавляет синтез белка и оказывает летальное действие, значительно превосходящее действие токсина А (нарушает функции мембран клеток кишечника с потерей ионов К).

Патогенез. Псевдомембранозный энтероколит развивается у людей на фоне нерациональной терапии антибиотиками широкого спектра действия. В результате погибает нормальная микрофлора толстого кишечника, что создает благоприятные условия для адгезии и колонизации эпителия толстого кишечника антибиотикоустойчивыми штаммами *C. difficile*. Образующийся комплексный токсин вызывает развитие язвенного пленчатого колита с диарейными явлениями и кровью в испражнениях. Слизистая тонкого и толстого кишечника частично или полностью некротизируется, покрывается лейкоцитами и налетом фибрина и слизи (псевдомембрана).

Клиника. Псевдомембранозный энтероколит характеризуется образованием и выделением с калом пленчатого материала – структур, представленных фибрином и слизью. Больные жалуются на коликообразные боли в животе, температура тела может достигать 39 °С и выше. У больных наблюдаются профузные водянистые диареи с лейкоцитами в кале и лейкоцитозом в крови.

Эпидемиология. Носительство *C. difficile* распространено у новорожденных (до 50 %), но именно у них наблюдается самый

низкий уровень поражений. По мере развития нормальной микрофлоры (6–12 мес.) число носителей уменьшается, у взрослых лиц не превышает 3 %. Псевдомембранозный колит – внутрибольничная инфекция. Среди новорожденных возможна контактная передача возбудителя от ребенка к ребенку или через руки персонала (при пеленании, кормлении и купании «одними и теми же руками»), среди взрослых доминирует контактно-бытовой путь внутрибольничного распространения.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования: испражнения, рвотные массы, пищевые продукты.

Методы исследования:

- *бактериологический* – выделение и идентификация возбудителя *C. difficile* проводится по тем же правилам, что и при других клостридиозах, – установлением идентичности возбудителя, выделенного от больного и из пищевого продукта;
- *серологический* – определение токсинов серотипов А или В с помощью ИФА и встречного иммуноэлектрофореза.

Лечение. *C. difficile* чувствительны только к действию ванкомицина.

Профилактика. Специфическая профилактика отсутствует, неспецифическая – сводится к рациональной антибиотикотерапии и профилактике дисбактериоза.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ВОЗБУДИТЕЛИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

1. У ребенка В. 2-х лет частый жидкий стул, повышенная температура, интоксикация. При посеве испражнений на среду Эндо выросли круглые колонии красного цвета с металлическим блеском. Как идентифицировать возбудителя?

2. У ребенка Д., 8 мес., находящегося на искусственном вскармливании, появились рвота, понос, повысилась температура. Составьте план бактериологического исследования.

3. У больного А., 20 лет, в течение 7 дней держится высокая температура 39 °С. Из локтевой вены взята кровь (5 мл) и засеяна в желчный бульон (50 мл). Как провести дальнейшее микробиологическое исследование для выявления и идентификации возбудителя?

4. У больного В., 27 лет, внезапно ночью повысилась температура до 38 °С, появились рвота, понос, боли в животе, головная боль. Накануне в обед ел в столовой жареную утку. Какую инфекцию можно заподозрить? Наметьте схему бактериологического исследования.

5. Больной М., 20 лет, жалуется на головную боль, температуру 37,7 °С, боли в эпигастральной области, слабость, трижды была рвота, жидкий частый стул. Накануне ел торт с большим количеством крема. Каковы предположительный диагноз и тактика бактериолога?

6. В инфекционное отделение поступили 4 человека – учащиеся КРСУ, проживающие в одной комнате общежития. Вечером все ели вареное мясо, привезенное из дома одним из них. Под утро почувствовали резкие боли в животе, начались рвота и понос. При посеве испражнений на среды Эндо и Плоскирева обнаружены слизистые желтые крупные колонии. При микроскопии мазков из колоний найдены грамотрицательные неподвижные палочки, имеющие выраженную капсулу. Ваше мнение о возбудителе. Как идентифицировать культуру?

7. В инфекционную больницу поступили три человека из одной семьи с жалобами на боли в животе, рвоту, понос, повышенную температуру. Накануне дома ели макаронную запеканку, залитую утиными яйцами. Ваше мнение о возбудителе? Как следует провести лабораторную диагностику заболевания?

8. У больной К. в течение 5 дней высокая температура, спутанность сознания, заторможенность, сонливость. Неделями раньше из этой семьи поступил больной с такими же клиническими симптомами. Выделенная из крови грамотрицательная палочка ведет себя по отношению к углеводам следующим образом: лактозу не ферментирует, ферментирует глюкозу, маннит, мальтозу до образования кислоты без газа, выделяет сероводород. Что это за возбудитель? Что еще нужно для постановки окончательного диагноза?

9. Ребенок М., 6 мес. Жалобы (со слов матери) на частые срыгивания, рвоту, частый жидкий стул, потерю веса. При посеве на среду Эндо высеяны колонии красного цвета. На среде Ресселя – изменение цвета всей среды, образование газа. Как следует продолжить анализ? О каком заболевании может идти речь?

10. У ребенка А., 15 лет, в течение 2-х недель держится высокая температура (38–39 °С). При посеве крови на желчный бульон отмечалось помутнение среды. При пересеве из жидкой среды на среду Эндо выросли бесцветные круглые колонии. Поставьте предположительный диагноз. Какие дополнительные исследования следует провести для определения возбудителя?

11. Больной К., 20 лет, почувствовал внезапно озноб, головную боль, температура повысилась до 38 °С, боли в животе, рвота, понос. Накануне ел в столовой блинчики с мясом. При посеве промывных вод желудка на среду Эндо получен рост бесцветных S-колоний, содержащих грамотрицательные палочки. Микробы не сбраживают лактозу, сбраживают глюкозу, мальтозу, маннит до кислоты и газа, образуют сероводород. Поставьте предварительный диагноз. Какие дополнительные исследования следует провести для идентификации возбудителя?

12. Журналист Н., 36 лет, вернувшись из командировки в Индию, почувствовал себя плохо: появилась головная боль, слабость, частая рвота, понос, судороги икроножных мышц. Температура – 35,8 °С. Поставьте предположительный диагноз и наметьте план лабораторного обследования.

13. У больного К., 47 лет, развилась картина резкого обезвоживания организма с неукротимой рвотой и поносом до 30 раз в сутки. При исследовании жидких испражнений молочно-белого цвета в «раздавленной капле» обнаружен микроорганизм, обладающий стремительной подвижностью. При посеве рвотных

и каловых масс на щелочной пептонной воде через 6 часов образовалась нежная пленка. При посеве на щелочной агар появились прозрачные колонии с голубоватым оттенком. Указать предположительный диагноз. Составить план дальнейшего исследования. Указать методы, позволяющие установить тип возбудителя.

14. Студент М., 22 года, заболел во время сельхозработ. У него повысилась температура до 38 °С, появились головная боль, слабость, схваткообразные боли в животе, понос, тенезмы. В испражнениях много слизи, прожилки крови. Укажите предположительный диагноз, составьте план лабораторной диагностики.

15. У ребенка О., 5 лет, повысилась температура до 38 °С, появились боли в животе, частый жидкий стул с примесью слизи и крови. При посеве испражнений выделена грамотрицательная палочка, не сбраживающая лактозу, сбраживающая до образования кислоты мальтозу, маннит, глюкозу, образующую индол. Поставьте предположительный диагноз. Какие методы следует еще использовать для идентификации возбудителя?

16. У больного Н., 50 лет, в течение 2-х недель высокая температура (38–39 °С), сильная головная боль, плохой сон. При посеве испражнений на висмут-сульфит агар отмечен рост черных круглых S-колоний. Укажите предположительный диагноз и план дальнейшего исследования.

17. Выделенная из крови лихорадящего больного грамотрицательная подвижная палочка не сбраживает лактозу, сбраживает глюкозу, мальтозу, маннит с образованием кислоты, образует сероводород. Определите ориентировочно вид возбудителя. Что еще нужно для окончательной его идентификации?

18. У больного А., 23 лет, частый стул со слизью и кровью, болезненные тенезмы. Посев испражнений на среду Плоскирева дал рост в виде крупных, красно-оранжевых колоний и единичных бесцветных с голубоватым оттенком колоний. Как следует продолжить исследование с целью выделения и идентификации возбудителя?

19. У ребенка М., 3 мес., повысилась температура, появились рвота, понос. Ребенок находится на искусственном вскармливании, получает питание с молочной кухни. При посеве испражнений на среду Эндо получен рост колоний красного цвета. Укажите предположительный диагноз и дальнейший ход исследования.

20. Больная М., 40 лет, поступила с жалобами на частый жидкий стул с большим количеством слизи и прожилками крови, слабость, боли в животе, температура 39 °С. Из испражнений высеяна грамотрицательная палочка, не сбраживающая лактозу, мальтозу, маннит, сахарозу, сбраживающая с образованием кислоты глюкозу, не образующая индол. Какие реакции позволяют определить вид возбудителя?

21. У больного Н., 19 лет, в течение 2-х недель держится высокая температура. При посеве на висмут-сульфит агар получен рост колоний черного цвета с ртутным блеском. Укажите предположительный диагноз и определите ход дальнейшего исследования.

22. Больная О., 19 лет, поступила в инфекционное отделение с подозрением на брюшной тиф на третьей неделе заболевания. Опишите план лабораторного исследования.

23. Больная К., 47 лет, предъявляет жалобы на слабость, рвоту, двоение в глазах. Больная бледная, низкое артериальное давление, невнятная речь, сглаженность левой носогубной складки. Накануне ела колбасу, консервированные в домашних условиях грибы. Укажите предположительный диагноз, материал для лабораторной диагностики, ход исследования. Какова неотложная помощь при данном заболевании?

24. Больная В., 30 лет, поступила в инфекционное отделение с диагнозом «острое пищевое отравление» с жалобами на головную боль, озноб, слабость, тошноту, приступы обильной рвоты, частый жидкий стул. Она заболела в день поступления в больницу после употребления в пищу торта с заварным кремом. В бактериологическую лабораторию был отправлен исследуемый материал – рвотные массы, промывные воды желудка и остатки торта.

Какой метод микробиологического исследования позволит определить возбудителя пищевого отравления. Опишите необходимые питательные среды, этапы исследования и особенности идентификации выделенной чистой культуры.

25. Несколько студентов пообедали в студенческой столовой. Котлеты, приготовленные из свинины, оказались им недостаточно прожаренными. Через 8–10 часов у них появились признаки острого гастроэнтерита: тошнота, рвота, боли в животе, частый жидкий стул и повышение температуры до 38 °С. Двое студентов в тяжёлом состоянии были госпитализированы.

Ваш предположительный диагноз. Назовите исследуемый материал, необходимые питательные среды, этапы исследования и признаки, позволяющие идентифицировать возбудителя.

26. Из анамнеза больного стало известно, что он болен 3 дня. Жалобы на высокую температуру, головную боль, слабость.

Ваш предположительный диагноз. Какой метод микробиологической диагностики позволит подтвердить диагноз? Назовите исследуемый материал, необходимые питательные среды, опишите этапы исследования с методами идентификации возбудителя.

27. Больной поступил в инфекционное отделение на 11-й день от начала заболевания. По клинической картине врач предположил брюшной тиф.

Какой метод исследования позволит подтвердить диагноз? Какую реакцию необходимо использовать? Техника постановки этой реакции. О чем могут свидетельствовать диагностический титр, его возможные варианты?

28. В инфекционную больницу был направлен студент, 20 лет, с жалобами на сильную головную боль, высокую температуру, резкую слабость, боль в мышцах рук и ног. Болен 3 дня. Из анамнеза известно, что точно такое же состояние было у него 5 дней назад. Высокая температура держалась 6 дней, но к врачу во время первого приступа он не обращался и после спада температуры самочувствие было хорошее. За месяц до поступления в больницу студенты выезжали на отдых в горы, где его укусил клещ.

Ваш предположительный диагноз. Чем объясняется чередование приступов лихорадки? Какие методы микробиологической диагностики позволят подтвердить диагноз? Назовите исследуемый материал для основного и вспомогательного методов исследования и как их осуществить?

29. Больная А., 70 лет, поступила в инфекционную больницу с жалобами на сильную головную боль, высокую температуру, сыпь на теле, появившуюся на 5-й день болезни. Из анамнеза известно, что 20 лет назад больная перенесла сыпной тиф.

Ваш предположительный диагноз. Какой метод микробиологической диагностики позволит поставить диагноз и обосновать его? При каких обстоятельствах данная больная может стать источником инфекции для окружающих людей?

30. Рабочий во время земляных работ получил травму с повреждением наружных покровов. Через 3 дня, несмотря на хирургическую обработку раны, вокруг хирургического шва появился выраженный отек, синюшность, при пальпации отмечалась крепитация.

Ваш предположительный диагноз. Назовите исследуемый материал, особенность взятия и транспортировки, необходимые питательные среды, этапы исследования и признаки, позволяющие идентифицировать возбудителя. Перечислите возможных возбудителей, патогенез вызываемых ими заболеваний, препараты для специфического лечения и профилактики, состав этих препаратов, принцип получения и особенности применения с целью профилактики смертельного осложнения.

31. Больной Н., геолог, жалуется на высокую температуру, которая держалась в течение недели. Затем температура нормализовалась, но через 4 дня вновь поднялась до высоких цифр, что сопровождалось ознобом, потливостью, головной болью. Незадолго до заболевания Н. был в экспедиции и ночевал в заброшенном саманном доме. Поставьте предварительный диагноз и наметьте план лабораторного обследования больного.

32. У больного неделю держится высокая температура. В мазке крови «толстая капля» обнаружены микроорганизмы в виде тонких, изогнутых нитей с 4–8 крупными неравномерными завитками фиолетового цвета. О каком заболевании идет речь? Какие еще методы лабораторной диагностики могут быть применены?

33. У больного на половом члене появилась язвочка на плотном основании, безболезненная. В мазке из отделяемого язвы, окрашенном по Бурри, обнаружены бесцветные с мелкими равномерными завитками формы микробов. Поставьте предположительный диагноз. Какие еще исследования следует провести для постановки окончательного диагноза?

БИОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

1. Вакцина брюшнотифозная Vi-полисахаридная жидкая – раствор микрокапсульного полисахарида, выделенного из культуры брюшнотифозных бактерий, очищенного ферментативным и физико-химическим методами. Введение вакцины приводит к быстрому и интенсивному образованию антител и формированию резистентности через 1–2 недели. Применяется для профилактики брюшного тифа у взрослых.

2. Вакцина брюшнотифозная спиртовая, обогащенная Vi-антигеном. Вакцина стимулирует клеточный иммунитет и образование антител к O- и Vi-антигенам возбудителя брюшного тифа. Предназначена для профилактики брюшного тифа у детей 7–14 лет.

3. Вакцина дизентерийная спиртовая сухая – содержит шигеллы Флекснера и Зонне, инактивированные этанолом. Применяется для лечения хронических форм дизентерии.

4. Вакцина холерная (холероген-анатоксин + O-антиген) сухая или жидкая – основным действующим началом является холероген-анатоксин и соматический O-антиген. Предназначена для создания активного иммунитета против холеры с семилетнего возраста по эпидемическим показаниям.

5. Вакцина столбнячная в составе АКДС. Вакцина АКДС состоит из убитых коклюшных микробов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксина, адсорбированных на гидроксиде алюминия. Действующим началом в профилактике столбняка является анатоксин. Предназначена для создания активного иммунитета против столбняка.

6. Вакцина противогангренозная – секстанатоксин, в состав которого входят анатоксины *C. perfringens* и *C. novyi*, *C. tetani*, *C. botulinum* типов А, В, Е. Применяется для плановой или экстренной профилактики некоторых контингентов – военнослужащих и подростков.

7. Вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная. Состоит из смеси инактивированных концентрированных групп лептоспир четырех серогрупп. Вызывает развитие специфического иммунитета продолжительностью не менее одного года. Применяется по эпидемическим показаниям.

8. Вакцина Ку-лихорадки М-44. Живая накожная. Состоит из лиофилизированной взвеси живой культуры вакцинного штамма М-44 *Coxiella burnetii*, выращенной в желточных мешках куриных эмбрионов. Однократное введение вакцины обеспечивает развитие иммунитета через 3–4 недели длительностью не менее одного года. Применяется для профилактики Ку-лихорадки у лиц от 14 до 60 лет по эпидемическим показаниям.

9. Вакцина сыпнотифозная комбинированная живая (ЖКСВ-Е). Состоит из лиофилизированной взвеси живых риккетсий Провачека авирулентного штамма Мадрид Е, выращенных в ткани желточных мешков куриных эмбрионов, в комбинации с растворимым антигеном вирулентного штамма риккетсий Провачека. Однократное введение вакцины вызывает развитие иммунитета против сыпного тифа сроком не менее двух лет. Профилактика сыпного тифа у лиц в возрасте 16–60 лет по эпидемическим показаниям.

Иммуноглобулины

1. Иммуноглобулин противостолбнячный человека – представляет собой иммуноглобулины сыворотки крови донора, иммунизированного столбнячным анатоксином. В одном мл препарата содержится не менее 50 МЕ. Препарат предназначен для экстренной профилактики столбняка, вводят однократно, внутримышечно в дозе не менее 250 МЕ.

2. Сыворотки противоботулинические типов А, В, Е лошадиные очищенные концентрированные жидкие – представляют собой специфические иммуноглобулиновые сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных ботулиническими анатоксинами, очищенные, концентрированные. С лечебной целью сыворотку вводят в максимально ранние сроки с момента появления первых симптомов ботулизма. Для лечения заболеваний, вызванных неизвестным типом токсина ботулизма, используют смесь моновалентных сывороток. При известном типе токсина используют моновалентную сыворотку соответствующего типа.

3. Сыворотка противостолбнячная, лошадиная, очищенная, концентрированная, жидкая – представляет собой белковую фракцию сыворотки крови лошади, гипериммунизированной столбнячным анатоксином, содержащую специфические иммуноглобулины, очищенные и концентрированные. Титр – не

менее 120 МЕ/мл – применяют для экстренной профилактики и лечения столбняка. С профилактической целью сыворотку вводят однократно подкожно в дозе 3000 МЕ, с лечебной целью сыворотку вводят в максимально ранние сроки от начала заболевания в дозе 100000–200000 МЕ внутримышечно, внутривенно или в спинномозговой канал. Введение сыворотки по методу Безредко повторяют до исчезновения судорог.

4. Сыворотка противогангренозная, поливалентная, лошадиная, очищенная, концентрированная, жидкая – представляет собой иммуноглобулины сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных анатоксинами 3 основных возбудителей газовой анаэробной инфекции (*C. perfingens*, *C. novyi*, *C. septicum*). Титр – 580 МЕ/мл каждого компонента. Сыворотку применяют для экстренной профилактики и лечения газовой гангрены. С профилактической целью при осложненных травмах сыворотку вводят в суммарной дозе 30000 МЕ (по 10000 МЕ каждого из трех типов антител) внутримышечно по Безредко. С лечебной целью – в дозе 150000 МЕ.

Бактериофаги

1. Бактериофаг брюшнотифозный в таблетках с кислотоустойчивым покрытием – таблетки из концентрированного лиофилизированного фаголизата сальмонелл брюшного тифа, покрытые слоем ацетилфталилцеллюлозы (АЦФ) или содержащие пектин. Препарат предназначен для профилактики брюшного тифа по эпидемическим показаниям в семейном очаге, больнице, населенном пункте и пр.

2. Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE – фильтр фаголизатов, наиболее распространенных сальмонеллезных бактерий (более 10 видов). Выпускают в жидком виде и в таблетках с кислотоустойчивым покрытием. Препарат предназначен для профилактики и лечения сальмонеллезов.

3. Бактериофаг коли жидкий – смесь очищенных стерильных фаголизатов *E. coli* наиболее распространенных серогрупп. Предназначен для профилактики и лечения сальмонеллезов.

4. Бактериофаг колипротейный – смесь очищенных стерильных фаголизатов энтеропатогенных эшерихий, активных в отношении наиболее распространенных серогрупп ЭПЭ, и фаголизатов протей вульгарис и мирабилис.

5. Бактериофаг дизентерийный поливалентный – выпускается жидким, в таблетках с кислотоустойчивым покрытием и в свечах. Представляет собой смесь стерильных очищенных фаголизатов шигелл Флекснера (1, 3, 4, 6 серотипов) и шигелл Зонне. Предназначен для профилактики и лечения дизентерии.

Диагностические препараты

1. Диагностикумы – взвеси обезвреженных микроорганизмов, используемые в качестве известных антигенов при постановке серологических реакций с целью выявления специфических антител в исследуемых сыворотках. Применяются в реакции агглютинации. К ним относятся:

- а) брюшнотифозный О-диагностикум;
- б) брюшнотифозный Н-диагностикум;
- в) паратифозный А-диагностикум;
- г) паратифозный В-диагностикум и др.

2. Эритроцитарные диагностикумы – формализованные эритроциты с сорбированными на них распространенными антигенами различных микробов (эритроцитарные антигенные диагностикумы). Применяются в РНГА. К ним относятся:

- а) эритроцитарный брюшнотифозный Vi-диагностикум;
- б) эритроцитарный сальмонеллезный О-диагностикум комплексный (1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12) и др.

3. Диагностические сыворотки – диагностические иммунные адсорбированные сыворотки для серологической идентификации возбудителей, выделенных от больных с острыми бактериальными кишечными инфекциями:

- а) агглютинирующие адсорбированные сальмонеллезные монорецепторные О- и Н-сыворотки;
- б) агглютинирующие ОК-сыворотки против энтеропатогенных эшерихий;
- в) агглютинирующие адсорбированные дизентерийные сыворотки и пр.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Поздеев О.К.* Медицинская микробиология / О.К. Поздеев; под ред. акад. В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / под ред. А.А. Воробьева. – М., 2004.
3. *Борисов Д.В.* Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Д.В. Борисов. – М., 2005.
4. Руководство по медицинской микробиологии. Кн. 1 / коллектив авторов; под ред. А.С. Лабинской, Е.Г. Волиной. – М.: БИНОМ, 2008.
5. *Зверев В.В.* Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: в 2 т. / В.В. Зверев, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Руководство к лабораторным занятиям по микробиологии / под ред. Л.Б. Борисова. – М., 1984.
7. *Маянский А.Н.* Микробиология для врачей / А.Н. Маянский. – Н. Новгород: НГМА, 1999.
8. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. – М.: МИА, 2003.

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ	3
Принципы микробиологической диагностики	3
Занятие 1. Кишечные бактериальные инфекции с фекально-оральным механизмом передачи	5
Шигеллы – возбудители дизентерии	11
Дисбактериоз	15
Занятие 2. Возбудители брюшного тифа, паратифов и сальмонеллезов	19
Занятие 3. Холерный вибрион – возбудитель холеры	33
Хеликобактеры – возбудители язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки	42
Кампилобактерии – возбудители кампилобактериозов	45
Занятие 4. Возбудители клостридиальной и неклостридиальной анаэробной инфекции	50
Занятие 5. Патогенные спирохеты	71
Занятие 6. Риккетсии и коксииеллы	89
Возбудители пищевых токсикоинфекций (ПТИ). Энтеропатогенные иерсинии	104
Пищевые интоксикации	112
Ситуационные задачи	121
Биопрепараты для профилактики, диагностики бактериальных инфекций и идентификации возбудителей	127
Имуноглобулины	128
Бактериофаги	129
Диагностические препараты	130
ЛИТЕРАТУРА	131

Под общей редакцией
Г.К. Садыбакасовой

Составители:

*Фирюза Сагитовна Мустафина,
Марина Александровна Сабодаха,
Галина Романовна Бестужева,
Гулия Курманбековна Садыбакасова*

ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Учебное пособие к практическим занятиям
по медицинской микробиологии и вирусологии

Редактор *Н.В. Шумкина*
Компьютерная верстка *А. Рахмановой*

Подписано в печать 24.11.2019.
Печать офсетная. Формат 60 × 84 ¹/₁₆.
Объем 8,5 п. л. Тираж 100 экз. Заказ 45

Издательство КРСУ
720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек, ул. Анкара, 2а