

15.2. ПАЛОЧКИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ

15.2.1. Энтеробактерии (семейство *Enterobacteriaceae*)

Общая характеристика. Семейство *Enterobacteriaceae* является самым многочисленным семейством, объединяющим более 40 родов и, как следствие, имеющим большую степень гетерогенности. Доля ГЦ-пар в ДНК, определяющих степень гетерогенности, варьирует от 36–42% (роды *Proteus*, *Providencia*) до 52–60% (роды *Klebsiella*, *Enterobacter*). Центральное место занимает род *Escherichia* (50–52% ГЦ-пар), который является типовым. Близкородственное к нему положение занимают роды *Shigella* (50–52% ГЦ-пар) и *Salmonella* (50–53% ГЦ-пар).

Морфология и физиология. Представители семейства — граммотрицательные палочки размером 1–5×0,4–0,8 мкм. Спор не образуют. Подвижны за счет перитрихально расположенных жгутиков, за исключением родов *Shigella* и *Klebsiella*. Некоторые образуют капсулу. Растут на простых питательных средах, большинство, за исключением рода *Yersinia*, хорошо культивируются при температуре 37 °С. Факультативные анаэробы. Обладают оксидативным и бродильным метаболизмом. Оксидазоотрицательны. Обладают нитратредуктазой. Глюкозу ферментируют муравьинокислым брожением с образованием как большого количества кислот, выявляемых реакцией метиленового красного, так и 2,3-бутандиола, который определяют в реакции Фогеса–Проскауэра. Некоторые представители семейства при ферментации глюкозы образуют газ. Энтеробактерии обладают широким спектром биохимической активности, которая служит основой для подразделения внутри семейства на роды, а внутри некоторых родов — на виды. Ключевые тесты при первичной идентификации энтеробактерий (рис. 15.1):

- способность образовывать газ при ферментации глюкозы;
- способность расщеплять лактозу;
- продукция сероводорода.

Для родовой идентификации также определяют продукты, образующиеся при ферментации глюкозы (реакции с метиленовым красным и Фогеса–Проскауэра), способность продуцировать индол, расщеплять мочевины, утилизировать цитрат, вырабатывать ферменты, превращающие аминокислоты — декарбоксилазы лизина и орнитина, дезаминазу фенилаланина, а также способность использовать различ-

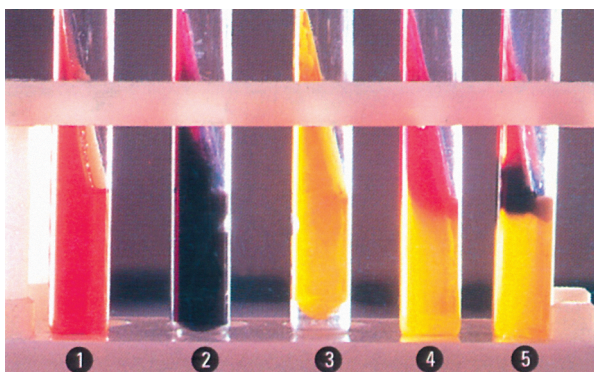


Рис. 15.1. Дифференциация представителей семейства *Enterobacteriaceae* на среде Клигlera: 1 — среда до посева; 2 — *Salmonella*; 3 — *Escherichia*; 4 — *Shigella*; 5 — *Salmonella Typhi*

ные моно-, олиго- и полисахариды в качестве энергетического источника.

Антигенная структура. Дифференциацию бактерий внутри рода на виды в основном проводят по антигенным свойствам. Энтеробактерии обладают соматическим О-антигеном, возможны жгутиковый Н- и поверхностный К-антигены. Представители некоторых родов, в частности рода *Yersinia*, имеют дополнительные видоспецифические антигены. Антигенной специфичностью обладают также пили IV типа.

Экология. Энтеробактерии разнообразны по экологии и кругу хозяев. Энтерококки распространены повсеместно: в почве, воде, входят в состав микрофлоры различных животных и человека. Могут вызывать заболевание у человека, различных животных, птиц, насекомых, растений.

Представители родов *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* — возбудители острых кишечных инфекций, энтеропатогенные иерсинии *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* вызывают у человека псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз соответственно, а *Y. pestis* — чуму. Представители родов *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* служат возбудителями внутрибольничных инфекций, а некоторые из них вызывают пищевые токсикоинфекции, заболевания органов дыхательных и мочевыводящих путей.

Факторы патогенности. Представители семейства обладают разнообразными факторами патогенности, которые в различных комбина-

циях присутствуют в определенных видах. Среди большого разнообразия патогенных факторов можно выделить основные, которые в тех или иных комбинациях присутствуют у патогенных энтеробактерий, обеспечивая развитие патогенеза вызываемого ими заболевания. К ним относятся: эндотоксин, пили IV типа, секреторную систему 3-го типа (ТЗСС), белковые токсины специфического действия (цито- и энтеротоксины). Следует отметить, что синтез факторов патогенности опосредован генами, локализованными на островках патогенности, плазмидах, конвертирующих бактериофагах.

Эндотоксин играет важную роль в развитии лихорадки, эндотоксического шока, сопровождающегося лихорадкой, ознобом, артериальной гипотензией и тахикардией, участвует в развитии диареи через процесс активации каскада арахидоновой кислоты и последующего синтеза простагландинов.

Начальные этапы инфекции связаны со структурами, обеспечивающими взаимодействие бактерий с поверхностным эпителием кишечника. Этот процесс обеспечивается поверхностными структурами клетки: пилиями IV типа, филаментозными структурами, составляющими ТЗСС.

Установлено четыре типа механизма взаимодействия возбудителей острых кишечных инфекций с поверхностным эпителием кишечника (табл. 15.1).

Пили IV типа, присутствуя у некоторых бактерий (энтероагрегативных кишечных палочек), обеспечивают их прикрепление к эпителиальным клеткам слизистой оболочки кишечника.

ТЗСС представляет собой шприцеобразную систему белков, через которую в цитозоль клетки хозяина транспортируются эффекторные молекулы, индуцирующие инвазию бактерии клеткой хозяина и развитие энтерита. ТЗСС имеется у родов *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, некоторых *E. coli* [ЭПКП, ЭГКП, энтероинвазивных кишечных палочек (ЭИКП)]. Экспрессия белков, составляющих ТЗСС, происходит при попадании микроорганизма в организм хозяина.

Следует отметить, что одним из основных симптомов заболеваний, вызываемых энтеробактериями, является диарея. По механизму развития различают два типа диареи: воспалительную и секреторную.

Воспалительная диарея характеризуется присутствием нейтрофилов в испражнениях и связывается с возбудителями, вызывающими инвазию слизистой оболочки кишечника (*Shigella*, нетифоидными *Salmonella*, ЭИКП). В ее развитии участвуют эффекторные белки ТЗСС.

Таблица 15.1. Механизмы взаимодействия возбудителей острых кишечных инфекций с поверхностным кишечным эпителием

Тип взаимодействия	Возбудители	Механизм патогенного действия	Факторы патогенности, обеспечивающие процесс
I	Энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП)	Размножение на поверхности эпителия слизистой оболочки тонкой кишки без повреждения	Пили IV типа (факторы колонизации)
II	Кишечные палочки энтеропатогенные (ЭПКП), энтерогеоморрагические (ЭГКП)	Размножение на поверхности эпителия тонкой и толстой кишки с разрушением микроворсинок и повреждением апикальной поверхности (эффект прикрепления/сглаживания)	Пили IV типа (ЭПКП), продукты генетического островка патогенности LEE: белок интимин и эффекторные белки 3-го типа секреторной системы (TTCC)
III	Род <i>Shigella</i> Энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП)	Внедрение и размножение в эпителиальных клетках толстой кишки, цитотоксическое повреждение и гибель эпителиоцитов	Эффекторные белки TTCC: <i>ipa</i> -антигены и белок VirG
IV	Род <i>Salmonella</i> , род <i>Yersinia</i>	Трансцитоз эпителия тонкой кишки через М-клетки с инфицированием пейеровых бляшек и последующим размножением в макрофагах	TTCC-I (<i>Salmonella</i>), продукт гена <i>inv</i> , белок Ail (<i>Yersinia</i>)

Секреторная диарея характеризуется отсутствием нейтрофилов в фекалиях, связана с неинвазивными возбудителями (ЭТКП, *V. cholerae*), которые вырабатывают белковый энтеротоксин.

Цитотоксины (*Shigella*, ЭГКП) вызывают повреждение клеток, нарушая синтез белка.

Белковые токсины у энтеробактерий в основном накапливаются в периплазматическом пространстве клетки, попадая во внешнюю среду после гибели бактериальной клетки.

Антифагоцитарная активность обеспечивается факторами, присущими определенным видам. К ним относят капсулу, Vi-антиген у *S. Typhi*, компоненты ТЗСС, ферменты аденилатциклазу и супероксиддисмутазу, специфические антигены.

Микробиологическая диагностика. Основу микробиологической диагностики инфекционных процессов, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae*, составляет бактериологический метод исследования. Используют также серологический метод и ПЦР.

Эшерихии (род *Escherichia*)

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

Морфология. Прямые грамотрицательные палочки размером $0,4\text{--}0,6 \times 2\text{--}6$ мкм, подвижные за счет перитрихально расположенных жгутиков.

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

Биохимические свойства. Обладают выраженной биохимической активностью. Биохимические свойства, составляющие основу дифференциальной диагностики при бактериологическом исследовании:

- продукция кислоты и газа при ферментации глюкозы;
- ферментация лактозы;
- отсутствие продукции сероводорода;
- продукция индола.

Антигенная структура. *E. coli* обладает сложной антигенной структурой. Имеет соматический O-антиген, определяющий серогруппу. Известно около 171 разновидности этого антигена.

Поверхностный K-антиген может быть представлен тремя антигенами: A, B и L, отличающимися по чувствительности к температуре и химическим веществам. У эшерихий регистрируют более 97 разновидностей K-антигена, преимущественно B-типа. K-антиген обладает способностью маскировать O-антиген, вызывая феномен O-инагглютинабельности. В этом случае O-антиген можно выявить только после разрушения K-антигена кипячением. Типоспецифическим антигеном служит H-антиген, определяющий серовары, которых насчитывают более 57. Антигенная структура определена формулами серогруппы как O:K:, серовара как O:K:H:, например $O_{12}B_6H_2$.

Резистентность. В течение нескольких месяцев сохраняется в воде и почве. Будучи неприхотливыми к питательным средам, быстро размножаются в пищевых продуктах, особенно молочных. Погибают при

нагревании до 55 °С в течение 60 мин, до 60 °С — в течение 15 мин. В окружающей среде способны переходить в некультивируемую форму.

Экология и особенности распространения. Вид *E. coli* не является однородным, среди них выделяют условно-патогенные и патогенные эшерихии.

Условно-патогенные эшерихии. Основная масса эшерихий служит облигатным представителем микрофлоры кишечника и влагилища человека. *E. coli* также составляют микрофлору кишечника млекопитающих, птиц, рептилий, рыб. В составе микрофлоры толстой кишки они выполняют много полезных функций: служат антагонистами патогенных кишечных бактерий, гнилостных бактерий и грибов рода *Candida*. Участвуют в синтезе витаминов, группы В, Е и К, частично расщепляют клетчатку. Эти эшерихии рассматривают как непатогенную микрофлору, хотя в редких случаях (у лиц с иммунодефицитом) при попадании в другую экологическую нишу они могут вызывать инфекционное заболевание, протекающее в виде сепсиса, вторичной пневмонии, нагноения ран.

С испражнениями эти эшерихии выделяются в окружающую среду. Присутствие кишечной палочки в воде, почве, продуктах, предметах обихода служит показателем фекального загрязнения.

Патогенные эшерихии отличаются от условно-патогенных возможностью синтеза факторов патогенности, которые генетически связаны с наличием островков патогенности, конвертирующих фагов и плазмид вирулентности. Патогенные эшерихии подразделяют на возбудителей парентеральных эшерихиозов и диареегенные. Среди возбудителей парентеральных эшерихиозов выделяют уропатогенные эшерихии, служащие возбудителями воспалительных процессов мочевыводящей системы. Некоторые из них обладают гемолитическими свойствами. Другие возбудители парентеральных эшерихиозов способны вызвать генерализованные процессы в виде сепсиса и менингита. Около 80% менингитов связаны с *E. coli*, которыми новорожденный заражается при прохождении через родовые пути. *E. coli*, вызывающие менингит у новорожденных, обладают микрокапсулой, состоящей из гомополимера сиаловой кислоты. Наличие микрокапсулы придает возбудителю антифагоцитарные свойства, так как микрокапсула перестает опсонизироваться из-за потери способности активировать комплемент.

Диареегенные эшерихии также не являются однородной группой, их подразделяют на ЭПКП, ЭГКП, ЭТКП, ЭИКП, энтероагрегативные кишечные палочки.

Кроме вышеперечисленных, имеется еще три разновидности в настоящее время недостаточно хорошо изученных кишечных палочек. Эти группы различаются по экологии, путям передачи, патогенезу и клиническим проявлениям вызываемого ими заболевания. Это обусловлено различиями в наличии факторов патогенности и их генетической детерминации. В пределах каждой категории имеется определенный состав О-серогрупп (табл. 15.2) или О:Н-сероваров. Именно по составу О-серогрупп и проводят первичную дифференциацию диареегенных эшерихий.

Энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП) вызывают диарею у детей первого года жизни. Заболевание может также протекать как внутрибольничная инфекция в отделениях для новорожденных и грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании. Заболевание передается контактно-бытовым путем. С ЭПКП связаны серогруппы O55, O11, O26, O18 (всего 13). ЭПКП обладают способностью размножаться на поверхности эпителия тонкой кишки, разрушая микроворсинки и повреждая апикальную поверхность эпителия. Этот процесс известен под названием «прикрепление и сглаживание» (A/E — *Attaching and Effacing*). В результате этого процесса в участке прикрепления бакте-

Таблица 15.2. Классификация энтеровирулентных (диареегенных) *Escherichia coli*

Категория <i>E. coli</i>	Наиболее частые серогруппы по О-антигену	Основные факторы патогенности
ЭПКП	O55, O86, O111, O119, O125ac, O126, O127, O128, O142	Пили IV типа (Bfp), интимин, эффекторные белки ТЗСС
ЭТКП	O6, O8, O11, O15, O20, O25, O27, O78, O128, O148, O149, O159, O173	Факторы колонизации (CF), термолabileльный (LT) и термостабильный (ST) энтеротоксины
ЭИКП	O28ac, O29, O112ac, O124, O136, O143, O144, O152, O159, O164, O167	Белок VirG, <i>ipa</i> -BCD-антигены
ЭГКП	O26, O55, O111ab, O113, O117, O157	Интимин, эффекторные белки ТЗСС, шигаподобные токсины, серинпротеаза, гемолизин
Энтероагрегативные кишечные палочки	O3, O15, O44, O86, O77, O111, O127	Формирующие биопленку фимбриальные адгезины и белок дисперзин, энтеротоксины термостабильные 1, <i>Pei</i> , <i>Pic</i>

рий к эпителию тонкой кишки происходит дегенерация эпителиальной поверхности, сопровождающаяся потерей эпителиальных микроворсинок и сборкой пьедесталоподобной актиновой структуры, следствием чего служит уменьшение всасывающей поверхности кишечника. Этот процесс обеспечивается кодируемыми плазмидой 60 МД пилиями IV типа, которые у ЭПКП называют пучокформирующими пилиями, а также белком-интимин и эффекторными белками TTCC, которые экспрессируются генами островка патогенности, известного как локус сглаживания энтероцитов (LEE — *Locus of the Enterocyte Effacing*), локализованного на хромосоме.

Пили и белок-интимин обеспечивают тесное взаимодействие бактериальной клетки с эпителиоцитом, а в результате действия эффекторных белков секреторной системы в месте прикрепления бактериальной клетки к эпителиоциту формируется пьедестал, который служит результатом реорганизации клеточного цитоскелета эффекторными белками, представляя собой полимеризованный актин.

Некоторые серовары, например O55:H10, O11:H2, O26:NNM, продуцируют шигаподобные токсины.

Энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП) способны вызывать у людей кровавую диарею (геморрагический колит) с последующим осложнением в виде гемолитического уремического синдрома и тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют серовары O157:H7 и O157:NNM. Источником инфекции служат крупный рогатый скот и овцы. Основной путь передачи — алиментарный, через мясо, не прошедшее достаточную термическую обработку. Поражаются слепая, восходящая и поперечная толстая кишка.

Механизм взаимодействия ЭГКП с энтероцитами происходит аналогично таковому у ЭПКП благодаря наличию на хромосоме островка патогенности LEE.

Развитие гемолитического колита и уремического гемолитического синдрома связано со способностью продуцировать *шигаподобные токсины* (см. подраздел 15.2.1.3), синтез которых опосредуется конвертирующими бактериофагами. В этом процессе участвуют также кодируемые плазмидой O157 *серинпротеаза*, которая нарушает процесс свертывания крови, действуя на V фактор, и *гемолизин*, который также способствует нарушению барьерной функции кишечника. У ЭГКП обнаруживают два типа шигаподобных токсина. Серовар O157:H7 может синтезировать как один, так и оба типа. Серовар O157 не обладает способностью

утилизировать сорбит, что используют при бактериологическом исследовании.

Энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП) способны внедряться и размножаться в эпителиальных клетках слизистой оболочки толстой кишки, вызывая их деструкцию. Это обусловлено наличием плазмиды 140 МД, идентичной таковой у шигелл (см. подраздел 15.2.1.3), которая кодирует синтез поверхностных белков, *IPA*-антигенов, опосредующих процесс инвазии в клетки слизистой оболочки толстой кишки, и белок *VirG*, обеспечивающий сборку актина. Результатом действия этих факторов патогенности считают развитие дизентериеподобного заболевания (рис. 15.2). Заражение ЭИКП происходит водным и элементарным путями, возможны вспышки внутрибольничных инфекций, вызванных ЭИКП. С ЭИКП связаны серогруппы O124, O144, O152 (более девяти серогрупп).

Энтероадгезивные кишечные палочки (ЭАГКП) — преобладающий этиологический агент диареи персистирующей в развивающихся странах и медленно текущей — в индустриально развитых. Особенность возбудителя в том, что они прикрепляются к эпителиальным клеткам в характерной манере, напоминающей укладку кирпичей. Прикрепляясь

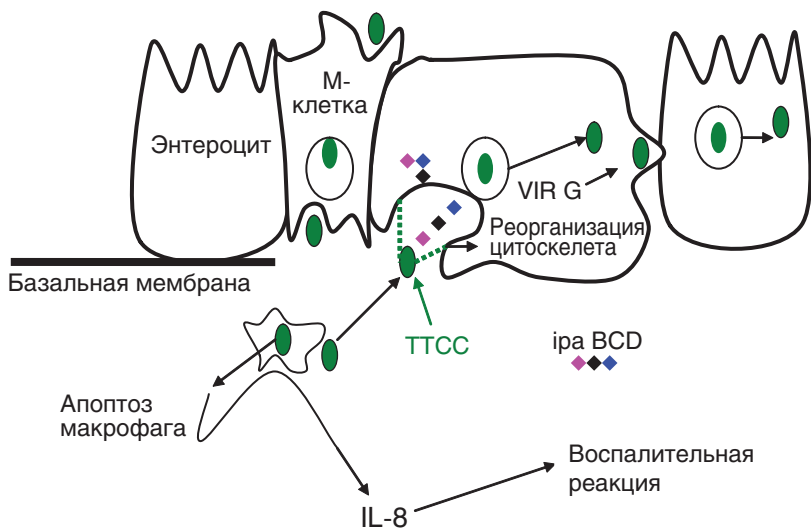


Рис. 15.2. Инфекционный цикл *Shigella* (энтероинвазивные кишечные палочки)

к слизистой оболочке кишечника, они стимулируют продукцию слизи, приводя к образованию толстой слизистой биопленки, инкрустированной ЭАГКП. Образование биопленки усиливает персистенцию микроорганизма и создает барьер, препятствующий проникновению антибиотиков и антибактериальных факторов хозяина. В развитии заболевания участвуют:

- фимбриальные адгезины, синтез которых опосредуется плазмидой 65 МД;
- высокоиммуногенный белок дисперзин, который, связываясь с клеточной поверхностью, принимает участие в образовании биопленки;
- термостабильный энтеротоксин-1;
- токсины с цитотоксическим эффектом.

Энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП) служат возбудителями холероподобного заболевания у детей и взрослых, известного под названием «диарея путешественников». Патогенность связана с выработкой двух энтеротоксинов, которые вызывают развитие секреторной диареи: термолабильного (LT), структурно и функционально связанного с холерным токсином, и термостабильного (ST). Синтез обоих токсинов детерминирован плазмидой. Факторами патогенности также являются пили IV типа, которые называют *факторами колонизации* CF (*Colonization Factors*). Их синтез контролируется второй плазмидой. Факторы колонизации CF служат пиями IV типа. Они различаются по антигенной специфичности, их иначе называют колонизационными антигенами, которых насчитывают более 21. Наиболее часто встречаются CF1 и CF2.

Благодаря CF ЭТКП прикрепляются и размножаются на поверхности эпителия тонкой кишки. Колонизация поверхности тонкой кишки обеспечивает массивный выброс энтеротоксинов, которые нарушают водно-солевой обмен в кишечнике, приводя к развитию водянистой диареи. Механизм развития последней связывают с активацией аденилатциклазы LT кишечника, а гуанилатциклазы — ST. С ЭТКП связано 17 серогрупп, среди них серовары O6:H16, O8:H9, O78:H11, O148:H28. Заражение ЭТКП происходит водным и алиментарным путями.

Иммунитет. При кишечных эшерихиозах вырабатывается местный иммунитет, опосредованный секреторными иммуноглобулинами А (IgA). После кишечного эшерихиоза, вызванного ЭТКП, происходит выработка антител к субъединице В LT, иммунологически родственной субъединице В холерного энтеротоксина.

У детей первого года жизни пассивный трансплацентарный иммунитет к ЭТКП обеспечивается проходящими через плаценту IgG. Естественный иммунитет детей первого года жизни обеспечивают бифидобактерии, которые колонизируют кишечник к 5-му дню жизни, и анти-тела, находящиеся в материнском молоке.

Надежный иммунитет к возбудителям парентеральных эшерихиозов не вырабатывается.

Специфическая профилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению санитарно-гигиенических правил, санитарному контролю источников водоснабжения, пищевых предприятий, продуктов питания.

Микробиологическую диагностику осуществляют бактериологическим методом. Материалом для исследования при кишечных эшерихиозах служат испражнения, при парентеральных — материал из соответствующего инфекционного очага (моча, отделяемое раны, кровь, спинномозговая жидкость). Исследуемый материал (кроме крови и ликвора) засевают на дифференциальные лактозосодержащие среды, после инкубации при температуре 37 °С в течение 18 ч отбирают колонии, агглютинирующиеся поливалентной ОВ-агглютинирующей сывороткой, которые подвергают идентификации до вида по биохимическим тестам с последующим определением их серологического варианта.

Клебсиеллы (род *Klebsiella*)

Род получил название по имени Э. Клебса, который впервые в 1875 г. описал микроорганизм. В патологии человека основная роль принадлежит трем видам: *K. pneumoniae*, *K. oxytica*, *K. granulomatis*, которые различаются по биохимическим свойствам и культуральным особенностям.

Морфология. Неподвижные грамтрицательные палочки размером 0,3–1,5×0,6–0,8 мкм, имеющие капсулу. Располагаются единично, парами или цепочками.

Культуральные свойства. За исключением вида *K. granulomatis*, который на искусственных питательных средах растет плохо, и его культивируют в желточном мешке куриного эмбриона, остальные виды клебсиелл нетребовательны к питательным средам. На жидких средах вызывают диффузное помутнение. На плотных образуют блестящие выпуклые слизистые колонии.

Биохимические свойства — основа для дифференциации внутри рода на виды и внутри вида. Способны расщеплять лактозу, поэтому относятся к группе колиформных бактерий. Разделение *K. pneumoniae* на

подвиды проводится на основе биохимических свойств. Для клебсиелл характерно отсутствие продукции сероводорода. Они способны утилизировать цитрат, малонат, расщеплять мочевины. В отличие от других видов, *K. oxytica* продуцирует индол.

Антигенная структура. Обладают О-антигеном (более 12 серогрупп) и полисахаридным капсульным антигеном (более 85 групп).

Факторы патогенности. Полисахаридная капсула обеспечивает устойчивость к фагоцитозу и действию комплемента. Большинство клебсиелл обладают пиллями III типа, продуцируют LT и ST, а также ферменты патогенности: нейраминидазу, ДНКазу, фосфатазу.

Экология и распространение. Благодаря наличию капсулы клебсиеллы устойчивы в окружающей среде, длительное время сохраняются в почве, воде, помещениях. Чувствительны к кипячению и дезинфектантам. *K. pneumoniae* входит в состав факультативной микрофлоры кишечника, верхних дыхательных путей, влагалища. Обнаруживается на коже и слизистых оболочках.

Патогенез и заболевание у человека. *K. pneumoniae*, подвид *pneumoniae*, является возбудителем неспецифических инфекций дыхательных путей, органов мочевыводящей системы, пищевой токсикоинфекции. Особенно опасны штаммы, обладающие фактором множественной лекарственной устойчивости, так как они являются одними из ведущих возбудителей внутрибольничных инфекций, которые протекают с поражением дыхательных и мочевыводящих путей. Этот микроорганизм вызывает также гнойные послеродовые осложнения и неонатальную инфекцию новорожденных, которая протекает в виде пневмонии, кишечных расстройств и токсикосептических состояний, заканчивающихся летально.

Возбудитель подвида *ozaenae* вызывает озену — атрофический злоновонный ринит. Клебсиелла подвида *rhinoscleromatis* вызывает риносклерому — хроническое деструктивно-гранулематозное заболевание носоглотки. *K. oxytica* является возбудителем внутрибольничных инфекций в урологических клиниках. *K. granulomatis* является возбудителем донованоза — венерической паховой гранулемы, которая проявляется гранулематозными изъязвлениями на коже и в подкожной клетчатке. Заболевание передается половым, реже бытовым путем, для него характерна эндемичность распространения, в основном в странах тропического климата.

Иммунитет. Гуморальный иммунитет протективными свойствами не обладает. Антитела являются свидетелями инфекционного процесса. Процесс выздоровления связан с активацией фагоцитоза.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериологический метод исследования. Материал для исследования, выбор которого зависит от локализации инфекционного процесса, засевают на лактозо-содержащие дифференциальные питательные среды с последующим выделением чистой культуры возбудителя и ее идентификацией до вида и подвида. Серологическая диагностика проводится постановкой РСК с О-антигенами. Диагностику донованоза проводят бактериоскопическим методом путем обнаружения телец Донована в мазках из биоптата гранулем, окрашенных по Романовскому—Гимзе.

Лечение и профилактика. Средств специфической профилактики не существует. Лечение проводят бактериофагом клебсиелл и антибиотиками. Необходим контроль за антибиотикограммами.

Шигеллы (род *Shigella*)

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

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

Морфология. Шигеллы — неподвижные палочки размером 0,5–0,7×2–3 мкм, спор и капсул не образуют.

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

Биохимические свойства. Шигеллы обладают слабой биохимической активностью по сравнению с родами *Escherichia* и *Salmonella*.

Основные биохимические признаки, необходимые для идентификации при выделении чистой культуры:

- не образуют газ при ферментации глюкозы;
- не расщепляют лактозу;
- не продуцируют сероводород.

S. dysenteriae не расщепляет маннитол. *S. sonnei* способен ферментировать лактозу медленно, в течение 72 ч. Является наиболее биохимически активным видом, по биохимической активности подразделяется на хемовары. От других видов шигелл *S. sonnei* можно отличить по биохимическим свойствам.

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

Антигенная структура. Все шигеллы обладают соматическим О-антигеном, в зависимости от строения которого происходит подразделение на серовары, а *S. flexneri* внутри сероваров подразделяется на подсеровары. Серовароспецифические О-антигены *S. flexneri* детерминируются конвертирующими бактериофагами. *S. sonnei* обладает антигеном I фазы, который является К-антигеном.

Факторы патогенности. Все виды шигелл инвазируют слизистую оболочку толстой кишки с последующим межклеточным распространением. Эта способность связана с функционированием крупной плазмиды инвазии, которая имеется у всех четырех видов шигелл. В отличие от других видов шигелл, у которых эта плазида имеет молекулярную массу 140 кДа, у *S. sonnei* эта плазида составляет 120 МД и добавочно детерминирует синтез антигена фазы I. Плазида инвазии детерминирует синтез ТЗСС, через которую проникают в клетку эффекторные белки-инвазины, *ipa*-BCD (*invasion plasmid antigens*), которые чувствительны к трипсину. Именно поэтому процесс инвазии шигелл в эпителий кишечника происходит в толстой кишке.

Ipa-BCD обеспечивают процесс инвазии эпителия слизистой оболочки толстой кишки через М-клетки и последующее проникновение шигелл в эпителиоциты слизистой оболочки с базальной стороны. Помимо *ipa*-BCD-инвазинов, в патогенезе играют роль белки внутриклеточного распространения, которые вызывают лизис мембраны эукариотической клетки, обеспечивая внутри- и межклеточное распространение. После проникновения в эпителиоциты шигеллы лизируют окутывающую их мембранную вакуоль, проникают в цитозоль клетки, где покрываются филаментами актина, формируя актиновый хвост, который способствует продвижению бактерии по клеточному цитозолю

и проникновению в прилегающие клетки в результате полимеризации актина. Этот процесс происходит при участии **белка внутриклеточного распространения** (VirG), синтез которого также детерминирован плазмидой. Этот белок вызывает лизис мембран клеток хозяина, обеспечивая тем самым внутри- и межклеточное распространение шигелл. Плазмидные гены начинают экспрессироваться при температуре 37 °C, в условиях осмотического давления кишечника.

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

Эндотоксин защищает шигеллы от действия низких значений *pH* и желчи.

Эпидемиология. Шигеллы вызывают заболевания, называемые шигеллезами (старое название — бактериальная дизентерия), которые являются антропонозными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи. В развивающихся странах наиболее частыми возбудителями являются *S. flexneri* и *S. dysenteriae* серовара 1.

В отличие от других шигелл, *S. dysenteriae* вызывает длительные пролонгированные эпидемии шигеллеза. Передается в основном контактно-бытовым путем. Заболевание протекает с тяжелой клинической картиной и часто заканчивается летально. К тому же отмечено более быстрое формирование антибиотикорезистентности у *S. dysenteriae*, чем у других видов шигелл. Для *S. flexneri* характерен водный путь передачи. *S. sonnei* вызывает шигеллез в легкой форме, часто в виде бактерионоси-

тельства. Передается в основном алиментарным путем через молочные продукты. Осложнением шигеллезов может быть развитие кишечного дисбактериоза. Летальность при шигеллезах достигает 0,3%.

Патогенез и клиническая картина. Шигеллезы — это инфекционные заболевания, характеризующиеся поражением толстой кишки с развитием колита и интоксикацией организма. Заболевание характеризуется сложными начальными этапами патогенеза. Проникнув через М-клетки в подслизистую оболочку, шигеллы взаимодействуют с макрофагами, вызывая их апоптоз. В результате происходит выделение цитокинов интерлейкина-8 (ИЛ), который инициирует развитие воспалительного процесса в подслизистой оболочке и, как следствие, воспалительной диареи (см. рис. 15.2).

Апоптоз фагоцитов позволяет шигеллам проникнуть в эпителиальные клетки с базальной стороны. Межклеточное распространение шигелл приводит к развитию эрозий. При гибели шигелл происходит выделение шига- и шигаподобных токсинов, действие которых вызывает появление крови в испражнениях. Патологический процесс ограничивается толстой кишкой. Бактериемия при шигеллезах не наблюдается. При шигеллезе, вызванном *S. dysenteriae* серовара 1, шига-токсин попадает в кровь, вызывая поражения гломерул почек. При этом воспаленный эндотелий сужает сосуды, увеличивая скорость кровотока. Это приводит к повышению динамического давления, вызывая обнажение рецепторов для мультимерного фактора Виллебранда, который начинает агрегацию тромбоцитов, приводящую к окклюзии сосудов и развитию уремии.

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

Микробиологическая диагностика. Основным методом является бактериологический, материалом для исследования служат испражнения. Для посева отбирают гнойно-слизисто-кровяные образования из средней порции кала, которые непосредственно высевают на ряд разных лактозосодержащих и других дифференциально-элективных плотных питательных сред. В случае выявления бактерионосителей посев испражнений обязательно проводят в селенитовый бульон с последующим выделением возбудителя на плотных дифференциально-элективных питательных средах. Среди выросших на этих средах колоний отбирают лактозоотрицательные, которые идентифицируют до вида и серовара, выделенные

культуры *S. flexneri* — до подсероваров, а *S. sonnei* — до хемоваров. В качестве вспомогательного используют серологический метод с постановкой РНГА.

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

Сальмонеллы (род *Salmonella*)

Род получил название по имени Сальмона, который в 1885 г. описал микроорганизм, выделенный из свиньи и известный в настоящее время под названием «серовар *S. Choleraesuis*».

Морфология и культуральные свойства. Подвижные граммотрицательные палочки размером $0,7-1,5 \times 2-5$ мкм. Капсул не образуют. Хорошо растут на простых питательных и желчесодержащих средах. На плотных средах могут образовывать колонии в R- и S-формах, на жидких — диффузное помутнение. Колонии в S-форме средних размеров, гладкие, блестящие, полупрозрачные с голубоватым оттенком. Серовар *S. schottmuelleri* (*S. Paratyphi* B) при росте на плотных средах образует слизистые валики. Жидкие среды обогащения при посеве крови: трипозосоевый бульон, бульон с сердечно-мозговой вытяжкой, желчный бульон, при посеве содержащие дополнительную микрофлору материалов (фекалии, желчь, мочу, пищевые продукты) — селенитовый бульон, а также тетратионатный бульон, и среда Раппопорт–Василиади (последнюю среду не используют для выделения *S. Typhi*). На лактозосодержащих дифференциальных средах образуют бесцветные колонии, на висмут-сульфитном агаре — колонии черного цвета, на среде BGA — розовые колонии.

Биохимические свойства. Обладают выраженной биохимической активностью. Основные биохимические свойства, необходимые для идентификации:

- ферментация глюкозы до кислоты и газа (*S. Typhi* не продуцируют газ);
- отсутствие ферментации лактозы;
- продукция сероводорода (за исключением *S. Paratyphi* A);

- отсутствие индолообразования;
- декарбоксилирование лизина (за исключением *S. Paratyphi A*);
- отсутствие расщепления мочевины;
- отрицательный тест Фогеса—Проскауэра.

Антигенная структура и классификация. Сальмонеллы обладают соматическим О-антигеном, жгутиковым Н-антигеном. Некоторые сальмонеллы обладают К-антигеном. В связи с тем что по основным биохимическим свойствам представители рода *Salmonella* однотипны, дифференциация внутри рода проводится по антигенной структуре.

Имеется несколько классификаций сальмонелл, наиболее старая — классификация по Кауфману—Уайту, разработанная в 1934 г. (табл. 15.3). В основе этой классификации лежит подразделение сальмонелл на серологические группы по общности строения О-антигена и внутри серогруппы — на серовары в соответствии с различиями в строении Н-антигена.

Таблица 15.3. Классификация сальмонелл по антигенной структуре по Кауфману—Уайту

Серовар	Серогруппа	Антиген		
		О	Н	
			фаза I	фаза II
<i>S. Paratyphi A</i>	2 (A)	1, 2, 12	<i>a</i>	—
<i>S. Derby</i>	4 (B)	1, 4, 5, 12	<i>f, g</i>	1, 2
<i>S. Haifa</i>		1, 4, 5, 12	Z10	1, 2
<i>S. Paratyphi B</i>		1, 4, 5, 12	<i>b</i>	1, 2
<i>S. Typhimurium</i>		1, 4, 5, 12	<i>i</i>	1, 2
<i>S. Infants</i>	6, 7 (C1)	6, 7	R	1, 5
<i>S. Choleraesuis</i>		6, 7	<i>c</i>	1, 5
<i>S. Paratyphi C</i>		6, 7 (vi)	<i>c</i>	1, 5
<i>S. Newport</i>	6, 8 (C2)	6, 8	<i>eh</i>	1, 2
<i>S. Dublin</i>	9 (D1)	1, 9, 12 (vi)	<i>g, p</i>	—
<i>S. Sendai</i>		1, 9, 12	<i>a</i>	1, 5
<i>S. Enteritidis</i>		1, 9, 12	<i>g, m</i>	—
<i>S. Panama</i>		1, 9, 12	<i>e, v</i>	1, 5
<i>S. Typhi</i>		9, 12 (vi)	<i>d</i>	—
<i>S. Anatum</i>	3 (E1)	3, 10	<i>c, h</i>	1, 6

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

H-антиген двухфазный. Это связано с тем, что его синтез кодируется двумя независимыми генами, работа одного из которых исключает работу другого. Именно поэтому в каждой клетке может быть синтезирован только один белок (фаза). Фазу I обозначают буквами, ее считают специфической, фазу II — цифрами, ее принято считать неспецифической.

В таблице Кауфмана—Уайта (см. табл. 15.3) серогруппы обозначают цифрами согласно номеру группового рецептора: (A) — 2; (B) — 4; (C1—C4) — 6, 7; (D1) — 9. Внутри серогруппы серовары расположены в алфавитном порядке. В прежних классификациях каждый серовар соответствовал виду.

В настоящее время род *Salmonella* состоит из двух видов: *S. enterica* и *S. bongori*.

S. enterica состоит из шести подвидов: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *hoitenaе*, *indica*. В него включены все сальмонеллы, служащие возбудителями у человека и теплокровных животных. Имена сероваров подвида *enterica* пишут с заглавной буквы, они соответствуют прежним видовым названиям, например: *S. typhi* — *S. Typhi*. Вид *S. bongori* подразделяется на 21 серовар и включает сальмонеллы, изолированные из холоднокровных животных.

Некоторые серовары сальмонелл, в частности *S. Typhi*, имеют полисахаридный Vi-антиген, служащий разновидностью K-антигена. Vi-антиген по химической структуре — полимер N-ацетилгалактозаминоуроновой кислоты. Этот антиген — рецептор для бактериофагов. По спектру чувствительности к набору Vi-фагов устанавливают фаговар *S. Typhi*, который необходим для эпидемиологического анализа вспышек брюшного тифа в целях определения источника инфекции. Vi-антиген может придавать бактериям явление O-инагглютинабельности.

Факторы патогенности сальмонелл. Вид *S. enterica* считают факультативным внутриклеточным паразитом, способным инвазировать нефагоцитирующие клетки эпителия слизистой оболочки кишечника и размножаться в макрофагах. Это связано с тем, что, в отличие от вида *S. bongori*, вид *S. enterica* имеет в геноме шесть так называемых островков патогенности (*pathogenicity island*) SPI, детерминирующих синтез

факторов патогенности, среди которых наибольшее значение в развитии патогенеза заболевания принадлежит двум: SPI-1 и SPI-2. Первый из них детерминирует синтез ТЗСС-1, эффекторные белки которой вызывают инвазию эпителия слизистой оболочки кишечника путем реорганизации цитоскелета клетки хозяина и участвуют в развитии воспалительной диареи. SPI-2 контролирует синтез ТЗСС-2, обеспечивающую размножение *S. enterica* в макрофагах и развитие системной инфекции. Эффекторные белки ТЗСС-2 ингибируют процесс созревания фаголизосомы, то есть слияние вакуоли, содержащей сальмонеллу, с лизосомой, в результате чего предотвращается убивание сальмонеллы НАДФН-оксидазой фагоцита. Помимо функциональной активности SPI-2, на способность *Salmonella* сохраняться и размножаться в макрофагах влияет фермент **супероксиддисмутаза**, синтез которой кодируется ламбдоподобным конвертирующим фагом.

Экспрессия генов SPI-1 регулируется высоким осмотическим давлением и низкой концентрацией кислорода, которые наблюдаются внутри кишечника. На активацию SPI-2 влияет низкий *pH* внутрифагосомального окружения. Все сальмонеллы обладают эндотоксином, который вызывает в случае бактериемии развитие лихорадки. При достижении критической концентрации в тканях кишечника эндотоксин активирует каскад арахидоновой кислоты, в результате чего увеличивается синтез простагландинов и, как следствие, повышается уровень циклической аденозинмонофосфорной кислоты (цАМФ), приводящий к нарушению водно-солевого баланса кишечника и развитию диареи. Попад после заражения через рот в тонкую кишку, сальмонеллы инвазируют транскитозом через М-клетки слизистую оболочку тонкой кишки без ее повреждения. Через М-клетки сальмонеллы транспортируются в субэпителиальное пространство, где захватываются макрофагами и дендритными клетками и привносятся ими в прилегающие к М-клеткам пейеровы бляшки. В них сальмонеллы, размножаясь в макрофагах, формируют первичный очаг инфекции.

Резистентность. Сальмонеллы устойчивы к воздействию факторов внешней среды. Выдерживают *pH* 4,0–9,0; в водоемах, сточных водах, почве сохраняют жизнеспособность до 3 мес, в комнатной пыли — от 80 до 550 дней. Хорошо переносят низкие температуры. Сохраняются в зараженных продуктах: в колбасе — 3 мес, замороженном мясе и яйцах — до 1 года, на овощах и фруктах — 5–10 дней. При нагревании до 56 °С сальмонеллы гибнут в течение 45–60 мин, при температуре 100 °С погибают мгновенно. Растворы дезинфицирующих веществ (5%

раствор фенола, 3% раствор хлорамина, 3% раствор лизола) убивают сальмонеллы в течение 2–3 мин. При неблагоприятных условиях сальмонеллы могут переходить в некультивируемую форму.

Вызываемые заболевания. В зависимости от источника инфекции, путей передачи, особенностей патогенеза и форм проявления инфекционного процесса среди заболеваний, вызываемых сальмонеллами, различают системные инфекции (брюшной тиф и паратифы), сальмонеллезные гастроэнтериты и госпитальный (нозокомиальный) сальмонеллез.

Возбудители брюшного тифа и паратифов

Брюшной тиф — острое антропонозное инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи. Протекает в генерализованной форме с поражением лимфатического аппарата кишечника, мезентериальных лимфатических узлов, паренхиматозных органов, с бактериемией. Характеризуется циклическим течением. Клинически проявляется выраженной интоксикацией с лихорадкой, развитием гепатолиенального синдрома, в ряде случаев розеолезной сыпью и энтеритом.

Название болезни введено Гиппократом, оно происходит от греческого слова *typhos* — «туман, спутанное сознание».

Этиология. Возбудителем брюшного тифа служит *S. Typhi*. Впервые возбудитель заболевания обнаружили в органах умерших людей Т. Брович (1874), Н.И. Соколов (1876) в России и К. Эберт (1880) в Германии. В 1884 г. Т. Гаффки выделил возбудителя в чистой культуре. Возбудителями паратифов служат *S. Paratyphi A*, описанная А. Брионом и Х. Кайзером, *S. Paratyphi B*, описанная Г. Шоттмюллером, и *S. Paratyphi C*.

По данным ВОЗ, ежегодно на земном шаре заболевают брюшным тифом 27 млн человек, смертность от него достигает 21 млн случаев в год. Возбудителей паратифа *S. Paratyphi A*, *B*, *S. Sendai C* выделяют реже, чем *S. Typhi*.

Возбудители брюшного тифа и паратифов являются сероварами подвида *enterica*, обладающими следующей антигенной структурой:

- *S. Typhi* O: 9, 12 Vi, H: d;
- *S. Paratyphi A* O: 1, 2, 12, H: a (1,5);
- *S. Paratyphi B* O: 1,4 (5)12, H: b,1,2;
- *S. Paratyphi C*: O: 6,7(Vi) H: c, 1,5 *S. Sendai* O: 1, 9, 12, H: a (1,5).

S. Typhi, *S. Paratyphi C* имеют полисахаридный Vi-антиген, *S. Sendai* O: 1, 9, 12; H: a,1,5.

Морфология и культуральные свойства типичны для рода *Salmonella*. Серовар *S. Schottmuelleri* (*S. Paratyphi* B) при росте на плотных средах образует слизистые валики. Жидкие среды обогащения при посеве крови:

- триптозосоевый бульон;
- бульон с сердечно-мозговой вытяжкой;
- желчный бульон;
- при посеве содержащих дополнительную микрофлору материалов (фекалии, желчь, мочу, пищевые продукты) — селенитовый, а также тетратионатовый бульон.

На лактозосодержащих дифференциальных средах образуют бесцветные колонии.

Биохимические свойства в основном типичны для рода *Salmonella*. Отличительные особенности — отсутствие газообразования при ферментации *S. Typhi*, неспособность *S. Paratyphi* A продуцировать сероводород и декарбосилировать лизин.

Эпидемиология. Брюшной тиф и паратифы являются антропонозами, то есть вызывают заболевание только у человека. Источником инфекции служит больной или бактерионоситель, которые выделяют возбудитель во внешнюю среду с испражнениями, мочой, слюной. Возбудители этих инфекций, как и другие сальмонеллы, устойчивы во внешней среде, сохраняются в почве, воде. *S. Typhi* может переходить в некультивируемую форму. Благоприятной для их размножения средой считают пищевые продукты (молоко, сметану, творог, мясной фарш, студень). Передача возбудителя осуществляется водным путем, играющим в настоящее время существенную роль, а также алиментарным и контактно-бытовым путями. Заражающая доза равна приблизительно 1000 клеток. Естественная восприимчивость людей к этим инфекциям высокая.

Патогенез и клиническая картина. Попад в тонкую кишку, возбудители тифа и паратифов инвазируют слизистую оболочку с помощью эффекторных белков ТЗСС-1, формируя первичный очаг инфекции в пейеровых бляшках. Следует отметить, что в подслизистой оболочке осмотическое давление по сравнению с просветом кишечника ниже. Это способствует интенсивному синтезу Vi-антигена, который увеличивает антифагоцитарную активность возбудителя и подавляет выброс провоспалительных тканевых медиаторов клетками подслизистой оболочки. Следствием этого считают отсутствие развития воспалительной диареи на начальных этапах инфекции и интенсивное размножение микроорганизмов в макрофагах, приводящее к воспалению пейеровых бляшек

и развитию лимфаденита, в результате чего происходит нарушение барьерной функции мезентериальных лимфатических узлов и проникновение сальмонелл в кровь, — развивается бактериемия. Это совпадает с концом инкубационного периода, который длится 10–14 сут. Во время бактериемии, которая сопровождает весь лихорадочный период, возбудители тифа и паратифов с током крови разносятся по организму, оседая в ретикулоэндотелиальных элементах паренхиматозных органов: печени, селезенки, легких, а также в костном мозге, где они размножаются в макрофагах. Из купферовых клеток печени сальмонеллы по желчным протокам, в которые они диффундируют, попадают в желчный пузырь, где также размножаются. Накапливаясь в желчном пузыре, сальмонеллы вызывают его воспаление и с током желчи реинфицируют тонкую кишку. Повторное внедрение сальмонелл в пейеровы бляшки приводит к развитию в них гиперергического воспаления по типу феномена Артюса, их некрозу и изъязвлению, что может привести к кишечному кровотечению и прободению кишечной стенки. Способность возбудителей брюшного тифа и паратифов сохраняться и размножаться в фагоцитирующих клетках при функциональной недостаточности последних приводит к формированию бактерионосительства. Сальмонеллы также могут длительное время сохраняться в желчном пузыре, выделяясь с фекалиями в течение длительного времени, и контаминировать окружающую среду. К концу 2-й недели заболевания возбудитель начинает выделяться из организма с мочой, потом, материнским молоком. Диарея начинается в конце 2-й или начале 3-й недели заболевания, с этого времени возбудителей высевают из фекалий.

Клиническая картина брюшного тифа и паратифов характеризуется циклическим течением и проявляется лихорадкой (повышение температуры тела до 39–40 °С), интоксикацией, возникновением розеолезной сыпи, нарушениями со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем.

Иммунитет после перенесенного заболевания напряженный и длительный. Протективный иммунный ответ обеспечивается синергическим действием клеточного иммунного ответа, в котором ведущая роль принадлежит активированным макрофагам. Гуморальный иммунитет самостоятельно не обладает протективной активностью, а является свидетелем инфекционного процесса. Первыми к концу 1-й недели заболевания появляются антитела к О-антигену, которые достигают максимальных титров к разгару заболевания, а потом исчезают. Антитела к Н-антигену возникают в период реконвалесценции, а также у привитых

лиц, и длительно сохраняются. У бактерионосителей брюшного тифа обнаруживают антитела к *Vi*-антигену.

Микробиологическая диагностика. Учитывая цикличность течения заболеваний, материал для исследования и метод исследования определяют стадией течения болезни. Основным методом диагностики — бактериологический. Используют также серологическое исследование. На 1-й неделе заболевания и в течение всего лихорадочного периода *S. Typhi* и возбудители паратифов выделяют из крови. С конца 2-й недели заболевания проводят выделение копро-, били- и уринокультур, то есть материалом для исследования служат испражнения, желчь, моча. В 90% случаев возбудитель удастся выделить из костного мозга даже тогда, когда из других материалов для исследования выделить возбудителя не удастся, особенно если больной принимает антибиотики.

Посев крови осуществляют в соотношении 1:10 в желчный бульон или другие жидкие среды обогащения с последующим пересевом на плотные дифференциально-элективные среды (Эндо, Плоскирева, Мак-Конки). Остальные материалы для исследования высевают непосредственно на плотные дифференциально-элективные среды. Выделенную культуру возбудителя идентифицируют по биохимическим свойствам и антигенной структуре, а выделенную культуру *S. Typhi* типируют *Vi*-фагами для определения источника инфекции.

Начиная с 2-й недели заболевания проводят серологическое исследование для определения наличия и типа антител с помощью РНГА с О-, Н- и *Vi*-диагностикумами. Положительным считают диагностический титр 1:200. В эндемичных по брюшному тифу регионах исследование рекомендуют проводить с использованием парных сывороток.

Профилактика и лечение. Для специфической профилактики брюшного тифа используют вакцину для профилактики брюшного тифа [«Вианвак» (Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная)*]. Для профилактики по эпидемиологическим показаниям лицам, которые проживают совместно с больным и которые употребляли продукты и воду, зараженные или подозрительные на заражение *S. Typhi*, назначают бактериофаг брюшнотифозный. Проводят этиотропную антибиотикотерапию.

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

Сальмонеллез — острая кишечная зоонозная инфекция, вызываемая различными сероварами *S. enterica*, за исключением сероваров *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *B*, *C*, *S. Sendai*. Характеризуется преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и протекает чаще в виде локальной инфекции в форме гастроэнтерита, реже в виде генерализованных форм — тифоподобной или септикопиемической.

Этиология и эпидемиология. Возбудителями сальмонеллеза служат различные серовары *S. enterica*, чаще входящие в подвид *enterica*, которые вызывают заболевание как у животных, так и у человека. Наиболее частые возбудители сальмонеллеза у человека — серовары *S. Typhimurium*, *S. Dublin*, *S. Choleraesuis*, доминирующим в настоящее время считают серовар *S. Enteritidis*.

Основной резервуар возбудителей в природе — сельскохозяйственные животные. Развитие промышленного животноводства способствует распространению сальмонелл среди животных (крупного и мелкого рогатого скота, свиней), у которых сальмонеллез протекает в форме как клинически выраженной системной инфекции, так и бактерионосительства, при этом животные выделяют возбудителя с мочой, испражнениями, молоком, околоплодными водами. Резервуаром сальмонелл являются также птицы (водоплавающие) и куры, у которых происходит трансовариальная передача возбудителя. Основные факторы передачи — молоко, мясо, яйца, субпродукты, особенно печень свиней и крупного рогатого скота, а также вода. Заражение происходит алиментарным и водным путями. Заражающая доза значительно больше, чем при брюшном тифе и паратифах, — от 10^6 до 10^8 бактериальных клеток.

Патогенез и клиническая картина. Заболевание чаще протекает в локальной форме гастроэнтерита, ведущим синдромом которого считают развитие воспалительной диареи. Инкубационный период — 12–72 ч. В развитии воспалительной диареи участвуют ассоциированные с микроорганизмом факторы, стимулирующие врожденный иммунитет. После инвазии слизистой оболочки тонкой кишки экспрессия SPI-1 приводит к синтезу эффекторных молекул T3SS, которые вызывают индукцию врожденного иммунитета. Индукция синтеза Nf-kb-транскрипционного фактора приводит к выделению из инвазированных сальмонеллами клеток провоспалительных факторов ИЛ-8, ИЛ-1b, ИЛ-18, а также к притоку полиморфноядерных нейтрофилов (рис. 15.3). Последние выделяют простагландины, которые повышают уровень цАМФ, что влечет поступление в просвет кишечника

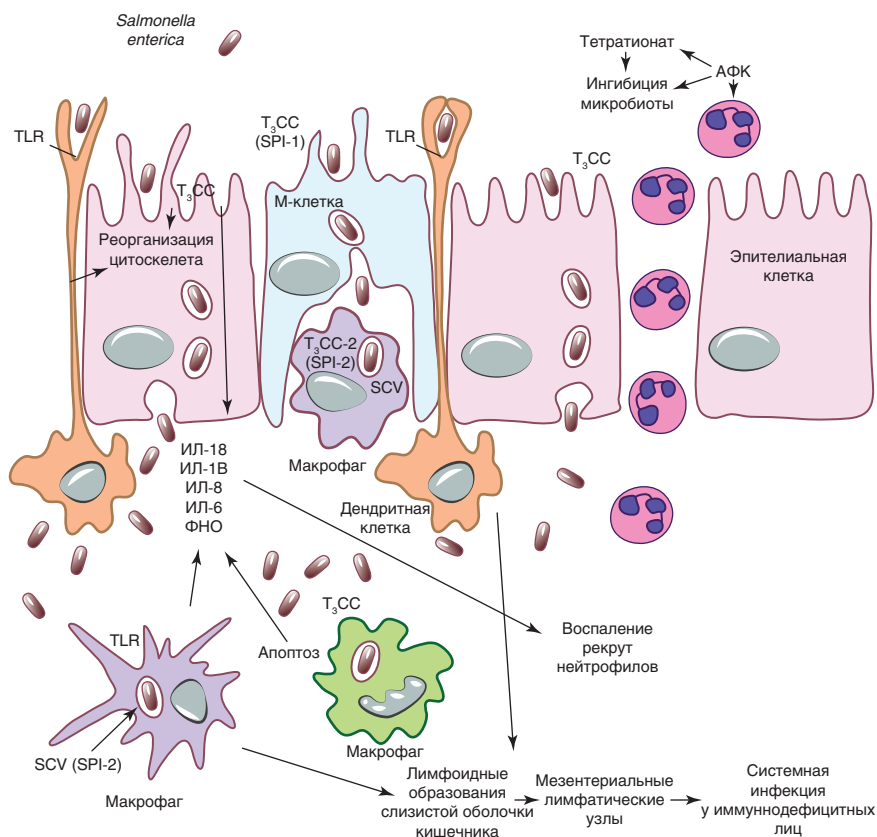


Рис. 15.3. Механизм развития воспалительной диареи при сальмонеллезе

ионов натрия, хлора и, как следствие, потерю воды клетками слизистой оболочки и развитие диареи. В результате того что в подслизистой оболочке осмотическое давление ниже, чем в просвете кишечника, экспрессия эффекторных молекул ТЗСС-1 снижается. Именно поэтому для развития симптомов заболевания требуется попадание в организм большой инфицирующей дозы сальмонелл. Добавочным накоплением простагландинов и активации ими аденилатциклазы клеток *lamina propria* служит активация каскада арахидоновой кислоты эндотоксином, который накапливается в результате гибели сальмонелл. Кроме того, некоторые сальмонеллезные серовары вырабатывают белковый энтеротоксин, который непосредственно активирует Ca^{+} -зависимую

аденилатциклазу эпителиальных клеток крипт тонкой кишки, вызывая повышение уровня цАМФ, нарушение водно-солевого баланса и развитие диареи.

В результате воспаления происходит накопление активных форм кислорода и азота (нитрата и тетратионата), которые могут утилизироваться сальмонеллами, но не бактериями микрофлоры кишечника. Это приводит к распространению сальмонелл в кишечнике.

Клиническая картина сальмонеллеза характеризуется лихорадкой, диареей, рвотой, приводящими к обезвоживанию организма; абдоминальными болями, которые служат результатом возникающего воспаления.

При нарушении барьерной функции лимфатического аппарата кишечника происходит генерализация процесса и возникает бактериемия, в результате которой сальмонеллы заносятся в различные внутренние органы и костный мозг, формируя вторичные гнойные очаги (септикопиемическая форма). Патогенез возникновения тифоподобной формы аналогичен таковому брюшного тифа и паратифов. Системная инфекция возникает в 5–10% случаев, и встречаются ее в основном у иммунодефицитных лиц.

Иммунитет ненапряженный, серовароспецифический, опосредованный секреторным IgA, который предотвращает процесс пенетрации сальмонеллами слизистой оболочки тонкой кишки. В крови могут определяться антитела, которые являются свидетелями инфекционного процесса.

Микробиологическую диагностику проводят бактериологическим и серологическим методами. Бактериологическому исследованию подвергают испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка, желчь, костный мозг, кровь (при системных формах заболевания).

Серологическое исследование включает реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА) и ИФА. Важное диагностическое значение имеет нарастание титра антител в динамике заболевания.

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

Лечение. Проводят патогенетическую терапию, направленную на нормализацию водно-солевого обмена, при системных формах — этиотропную антибиотикотерапию.

Внутрибольничный (нозокомиальный) сальмонеллез

Этиология. Возбудители внутрибольничного сальмонеллеза — полиантибиотикорезистентные штаммы различных сероваров *S. enterica*, среди которых наиболее часто встречаются *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Virchow*, *S. Infantis*, *S. Haife*.

Госпитальные штаммы сальмонелл представляют особую биологическую разновидность. Для них характерны наличие криптической плазмиды с типичной для определенного серовара молекулярной массой, отсутствие типиремости типовыми бактериофагами, изменение биохимических свойств.

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

Передача сальмонелл при внутрибольничном сальмонеллезе осуществляется воздушно-пылевым (при вдыхании воздуха, содержащего пылевые частицы с адсорбированными на них сальмонеллами), контактно-бытовым (через предметы обихода, посуду, грязные руки персонала), алиментарным путями. Заражающая доза — от 1000 до 10 000 бактериальных клеток.

Клиническая картина. Характеризуется длительным инкубационным периодом — от 8 до 43 сут. Проявление болезни варьирует от бессимптомного носительства до выраженных кишечных расстройств с развитием системной инфекции, осложненной септикопиемией.

Иммунитет не формируется. Профилактику осуществляют поливалентным бактериофагом сальмонеллезным (Бактериофагом сальмонеллезным групп ABCDE*). Проводят этиотропную антибиотикотерапию.

Протеи (род *Proteus*)

Род *Proteus* включает пять видов, из которых в патологии человека наибольшее значение имеют два: *P. vulgaris* и *P. mirabilis*, которые впервые

были выделены Г. Хаузером в 1885 г. Название род получил в честь греческого бога Протея, способного принимать различные обличья.

Морфология. Палочки размером $0,4\text{--}0,6 \times 1\text{--}3$ мкм, расположенные попарно или цепочками, не образуют капсул, подвижны.

Культуральные свойства. Хорошо растут на обычных питательных средах. На плотных средах образуют два типа колоний. В Н-форме (от нем. *Hauch* — «дыхание») колонии роятся, образуя дочерние отростки. Это типичная форма роста. При неблагоприятных условиях, в частности при росте на средах с добавлением желчи, образуют О-формы (от нем. *Ohne Hauch* — «без дыхания») колоний, крупные, с ровными краями.

Физиология. Обладают выраженной биохимической активностью. Являются гнилостными микроорганизмами, способными окислять белки до α -кетокислот и аммиака. Основными биохимическими признаками, отличающими от других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, являются:

- продукция фенилаланиндеаминазы;
- расщепление мочевины;
- продукция сероводорода;
- отсутствие расщепления лактозы;
- разжижение желатины.

Внутри рода подразделяются на виды на основе биохимических свойств. *P. mirabilis*, в отличие от *P. vulgaris*, утилизирует цитрат, не продуцирует индол и обладает орнитиндекарбоксилазой.

Антигенная структура. Обладают О- и Н-антигенами.

Резистентность. Устойчивы к воздействию факторов окружающей среды. Переносят нагревание до 60°C в течение 1 ч. Длительно сохраняют жизнеспособность в слабых растворах фенола и других дезинфицирующих веществ.

Экология. Входят в состав факультативной микрофлоры толстой кишки и влагалища. Можно обнаружить в сточных водах.

Патогенез. Вызывают гнойно-септическую инфекцию, дисбактериоз кишечника, внутрибольничную инфекцию. Наиболее часто протей вызывает инфекцию мочевыводящей системы. В патогенезе инфекции мочевыводящих путей, вызванных протеем, важную роль играет продуцируемая им уреазы, которая, расщепляя мочевину, вызывает высвобождение аммиака, что повышает *pH*. Зашелачивание мочи снижает растворимость кальция и магния, создавая благоприятные условия для отложения кальциевых и магниевых солей и образования почечных

каменной. Помимо уреазы, в развитии инфекционной патологии принимают участие гемолизин, гиалуронидаза, фимбрии. Перитрихальные фимбрии протей, которых насчитывается шесть типов, вызывают колонизацию мочевыводящих путей, приводящую к развитию пиелонефрита, а также колонизацию с образованием биопленки мочевыводящих катетеров.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика не разработана. Для лечения используют бактериофаг колипротейный и проводят этиотропную антибиотикотерапию.

Иммунитет. Протективный иммунитет не формируется.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериологический метод исследования. Посев материала проводят на лактозосодержащие дифференциальные среды и скошенный агар по методу Шукевича (в конденсационную воду, в месте скола агара). Выделенную культуру идентифицируют по биохимическим свойствам.

Иерсинии (род *Yersinia*)

Род *Yersinia* включает 11 видов, три из которых в патологии человека имеют основное значение: возбудитель чумы *Y. pestis* и энтеропатогенные иерсинии, возбудитель псевдотуберкулеза *Y. pseudotuberculosis* и возбудитель кишечного иерсиниоза *Y. enterocolitica*.

Род получил название по имени А. Иерсена, который в 1894 г. совместно с С. Китасато открыл возбудителя чумы. Подразделение внутри рода на виды проводится на основе биохимических свойств и подвижности.

Замечательное свойство иерсиний — их способность размножаться при различных температурах, что позволяет им приспосабливаться к меняющимся внешним условиям. Так, *Y. pestis* размножается в организме блохи при температуре внешней среды, а в организме млекопитающих — при температуре 37 °С. Еще больше выражена факультативная психрофильность у энтеропатогенных иерсиний, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*: они способны размножаться в различных почвах, водоемах и на овощах при температуре 4 °С.

Все виды иерсиний, независимо от путей проникновения в организм хозяина, обладают способностью сохраняться в лимфоидной ткани, размножаясь в макрофагах. Эта способность обеспечивается плазмидой pYV (pCad), кодирующей ТТСС, которая секретирует белки, вовлеченные в процесс экскреции эффекторных белков (Ysc), эффекторные белки Yops (*Yersinia outermembrane proteins*), обладающие антифагоци-

тарной активностью, и белок — регулятор их экспрессии LCR, ранее обозначавшийся как *Vi*-антиген. Среди белков, обладающих антифагоцитарной активностью, различают YopH, который, являясь тирозинфосфатазой, ингибирует респираторный взрыв, YopT, разрушающий актиновые филаменты фагоцита, и YopP, вызывающий апоптоз.

Y. pestis, *Y. pseudotuberculosis* серовара O1 и *Y. enterocolitica* биотипа 1В обладают островком высокой патогенности, функционирование которого связано с утилизацией железа и необходимо для экспрессии вирулентности.

В связи со своей способностью размножаться при различных температурах и в различных местах обитания иерсинии выработали два механизма, контролирующих экспрессию генов, кодирующих факторы патогенности. Один механизм реагирует на изменение температуры, другой — на концентрацию ионов кальция. Плазмида pYV функционирует при температуре 37 °С и низкой концентрации ионов кальция (Ca⁺).

Возбудитель чумы (*Yersinia pestis*)

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

Морфология. *Y. pestis* является неподвижной палочкой размером 1,5×0,7 мкм, овоидной формы, с биполярным окрашиванием анилиновыми красителями, напоминающей по форме английскую булавку. Имеет нежную капсулу.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. Растет на простых питательных средах. Оптимальная температура роста — 28 °С, но может расти в широком диапазоне температур — от 2 до 40 °С. Для ускорения роста в питательные среды добавляют стимуляторы, сульфит натрия и гемолизированную кровь. При росте на плотных питательных средах через 8–12 ч появляются колонии в виде битого стекла. Через 18–20 ч инкубации вирулентные бактерии образуют колонии в R-форме, которые имеют форму кружевных платочков со светлым центром и фестончатыми краями. Бактерии с пониженной вирулентностью образуют колонии в S-форме. На жидких средах растут в виде пленки, от которых спускаются нити, напоминающие пещерные stalactites; на дне образуется хлопьевидный осадок.

Биохимическая активность достаточно выражена. Основные биохимические свойства, используемые для дифференциации внутри рода:

не ферментируют рамнозу, сахарозу, не расщепляют мочевины, ферментируют декстрин.

По отношению к утилизации глицерина подразделяется на хемовары.

Антигенная структура. Обладает комплексом антигенов, многие из которых относятся к факторам патогенности. Имеет термостабильный О-антиген и термолабильный капсульный антиген. Протективной активностью обладают F1-антиген и LCR-белок. Имеет антигены, общие с антигенами эритроцитов нулевой группы крови человека.

Резистентность. Микроорганизм обладает психрофильностью. При понижении температуры увеличиваются сроки выживания бактерий. При температуре -22°C бактерии сохраняют жизнеспособность в течение 4 мес, в замороженных трупах и блохах — до 1 года. При нагревании до 50°C гибнут в течение 10 мин, до 100°C — в течение 1 мин. Чувствительны к сулеме в концентрации 0,1%, к 3–5% растворам лизола и фенола, ультрафиолетовому облучению.

Эпидемиология. Чума относится к природно-очаговым инфекциям. Природные очаги чумы существуют на всех континентах, кроме Австралии и Антарктиды. В России такими очагами являются регионы Закавказья и Поволжья. Основными носителями возбудителя чумы в природных очагах являются грызуны (суслики, сурки, песчанки, тарбаганы, около 300 видов животных). У грызунов, впадающих зимой в спячку, чума протекает в хронической латентной форме. Эти животные являются источником инфекции в межэпидемический период. Вторичные очаги, связанные с деятельностью человека, обнаруживаются в географических зонах между 35° северной широты и 35° южной широты. В них источниками и хранителями возбудителя служат домовые виды крыс и мышей, от них заражаются некоторые виды домашних животных, в частности верблюды и, возможно, кошки.

Специфическими переносчиками в обоих типах очагов служат блохи вида *Xenopsylla cheopsis*. В инфицированной блохе возбудитель размножается в преджелудке, а при кровососании человека попадает в его кровь. Человек может заражаться:

- в очаге трансмиссивно через укусы инфицированных блох вида *Xenopsylla cheopsis*;
- при контакте с инфицированными животными (при разделке шкур и мяса зараженных животных);
- алиментарным путем (редко) при употреблении в пищу продуктов, обсемененных чумным микроорганизмом;
- аэрогенно от больного с легочной формой чумы.

Восприимчивость людей к чуме очень высокая. Эпидемии чумы обычно следуют за эпизоотиями. В истории человечества известны три пандемии чумы. Первая, «юстинианова чума», свирепствовала в странах Ближнего Востока, Египте в VI в. и вызвала гибель около 100 млн человек. Вторая пандемия, известная под названием «черная смерть», была занесена из Азии в Европу в 1348 г. Она унесла жизни более 50 млн человек, то есть четверти населения Европы. Третья пандемия началась в 1894 г. в Кантоне и Гонконге; особенностью этой пандемии явилось то, что она охватывала только портовые города, не распространяясь за их пределы.

Вследствие своей контагиозности, возможности аэрогенного инфицирования человека и устойчивости в аэрозоле *Y. pestis* входит в I группу потенциальных агентов биологического терроризма.

Патогенность. *Y. pestis* обладает многочисленными факторами патогенности, генетическая детерминация которых осуществляется как хромосомой, так и тремя плазмидами. Плазмида rYV детерминирует синтез ТЗСС (Ysc-Yops), эффекторные белки которой обладают антифагоцитарной активностью. Антифагоцитарная активность обеспечивается также факторами патогенности, гены которых имеют хромосомную локализацию: внклеточной аденилатциклазой, супероксиддисмутазой и белком рН6.

Крупная плазмида рFга детерминирует синтез F1-антигена, капсульного белка, препятствующего поглощению микроорганизма фагоцитами, и F2-фракции мышинового токсина, который не играет роли в патогенезе чумы у людей, но необходим в процессе колонизации кишечника блохи.

Синтез ферментов патогенности: плазмокоагулазы (активирующей пламиноген протеазу, обеспечивающую резистентность к действию комплемента), фибринолизина и пестицина — регулируется малой плазмидой рPst.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период — 37 дней. Заболевание характеризуется острым началом, лихорадкой, ознобом, сильной головной болью, тошнотой и рвотой. Клинические проявления зависят от способа заражения. Различают бубонную, септическую и легочную формы. Редко встречаются кожная и кишечная формы заболевания.

Бубонная форма возникает при укусе блох и прямом контакте с зараженным животным. От места внедрения возбудитель с током лимфы заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит его

интенсивное размножение. В результате незавершенности фагоцитоза в лимфатических узлах развивается серозно-геморрагическое воспаление с образованием увеличенного в размерах, очень болезненного лимфатического узла — бубона. Вследствие утраты лимфатическим узлом барьерной функции микроорганизм попадает в кровеносное русло и разносится кровью по организму, поражая другие лимфатические узлы с развитием вторичной бубонной формы, а также различные органы и ткани, где формируются септико-пиемические очаги. Септическая форма заболевания может развиваться непосредственно после укуса блохи или прямого контакта с инфицированным материалом. Наиболее тяжелой является легочная форма заболевания, которая может возникнуть как в результате гематогенного заноса в легкие возбудителя из бубона, так и при аэрогенном заражении от больного с легочной формой чумы или в результате использования возбудителя в качестве агента биологического терроризма. При легочной форме развивается пневмония, сопровождающаяся серозно-геморрагическим экссудатом, содержащим большое число микроорганизмов, кашлем с кровью и легочной недостаточностью. При прогрессировании заболевания у больного развивается помрачение сознания, он может впасть в кому. При нелеченой бубонной форме летальность составляет около 60%, нелеченая легочная форма характеризуется высокой (до 95–100%) летальностью.

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

Микробиологическая диагностика проводится в специальных лабораториях, работающих в соответствии с инструкциями о противоэпидемическом режиме работы противочумных учреждений. Для диагностики используют бактериологический, биологический, бактериоскопический и серологические методы исследования. Материалом для исследования являются пунктаты бубона, мокрота, отделяемое кожных язв, рвотные массы, кровь, трупный материал. Материал засевают на жидкие и плотные питательные среды, которые инкубируют при температуре 28 °С в течение 12–20 ч. Биопробу ставят на морских свинках путем втирания исследуемого материала в скарифицированную кожу брюшной стенки животного. В качестве экспресс-диагностики используют РИФ, ПЦР, фагodiагностику. Серологическое исследование проводят постановкой ИФА, РНГА с применением парных сывороток.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика осуществляется вакциной для профилактики чумы (Вакциной чумной живой*) из штамма EV. Поствакцинальный иммунитет непродолжительный, около 6 мес. Вакцину вводят однократно, накожно или подкожно. Для массовой иммунизации вакцину вводят с помощью безыгольного инъектора. Имеется таблетированная форма вакцины из штамма EV для применения внутрь (Воробьев А.А., Земсков Е.М.).

Неспецифическая профилактика включает надзор за эпизоотиями среди грызунов в природных очагах, борьбу с синантропными грызунами и блохами в городах, предупреждение завоза чумы на территорию страны, которое осуществляется согласно международным санитарным правилам. Вся работа с заразным *Y. pestis* материалом и в госпиталях для больных чумой проводится в защитных противочумных костюмах с соблюдением строгого порядка их надевания и снятия. В случае появления больного чумой проводят карантинные мероприятия, этиотропную антибиотикотерапию.

Энтеропатогенные иерсинии¹

Возбудители псевдотуберкулеза — *Y. pseudotuberculosis* и кишечного иерсиниоза — *Y. enterocolotoca* являются энтеропатогенными иерсиниями.

Будучи сапронозами, энтеропатогенные иерсинии распространены в природе. Они не только выживают во внешней среде, но и размножаются в различных ее объектах, воде, почве, растениях, в которые они через корневую систему попадают из почвы.

Обладают выраженной факультативной психрофильностью. Оптимум роста — при температуре 22–25 °С. Сохраняют жизнеспособность в диапазоне температур от –15 до –25 °С. Размножаются при температуре 4 °С. Размножение при низких температурах сопровождается продолжительностью стационарной фазы до 6 мес, что способствует накоплению большой биомассы бактерий. Популяция иерсиний во внешней среде поддерживается свободноживущими инфузориями вида *Tetrahymena pyriformis*. При этом происходит селекция устойчивых к фагоцитозу бактерий. Основными носителями возбудителей псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза среди животных являются грызуны и отчасти птицы, выделяющие иерсинии с экскрементами. Остро болеют кишечным иерсиниозом домашние свиньи, в связи с этим считают, что свиное мясо может быть фактором передачи *Yersinia enterocolitica*.

¹ Совместно с В.Б. Сбойчаковым.

Температурная регуляция экспрессии генов факторов патогенности обеспечивает возможность перехода энтеропатогенных иерсиний из внешней среды к существованию внутри организма.

Заражение человека иерсиниями в основном происходит алиментарным и водным путями. Факторами передачи являются пищевые продукты, вода. Сезонность связана со значительным накоплением иерсиний в овощах за время длительного их хранения при относительно низких температурах. Роль грызунов при этом ничтожна, так как овощи могут быть первично инфицированы иерсиниями через корневую систему.

Начальные этапы инфекции характеризуются проникновением микроорганизмов через М-клетки слизистой оболочки кишечника путем транцитоза. В этом процессе участвуют продукт гена *INV* хромосомной локализации, который экспрессируется при температуре ниже 37 °С, а также белок Ail, который обеспечивает резистентность к сыворотке. Попадание внутрь организма с температурой тела 37 °С приводит к экспрессии генов плазмиды *pYV*, среди эффекторных белков ТЗСС (*Ysc-Yop*) которой, помимо белков *Yops* с антифагоцитарной активностью, имеется цитотоксин (*YopE*), повреждающий стенки кишечника. Проникновение в регионарные лимфатические образования кишечника и размножение в них приводят к развитию мезентериального лимфаденита, который наблюдается при обоих заболеваниях.

Иммунитет непрочный, нестерильный, сопровождающийся развитием гиперчувствительности замедленного типа. Антитела не обладают протективной активностью.

Микробиологическая диагностика. Применяют бактериологический и серологические методы исследования. Возбудители иерсиниозов выделяются из организма главным образом с испражнениями, где они обнаруживаются как во время болезни, так и в период рецидивов. В зависимости от формы заболевания могут быть исследованы также удаленные мезентериальные лимфатические узлы, аппендикс, гной из полостей и абсцессов, моча и смывы из зева, суставная и бронхиальная жидкость. Материал для исследования помещают в 1/15 М-фосфатный буферный раствор и подвергают холодовому обогащению при температуре 4 °С в течение 21 дня, производя каждые 3 сут пересев на плотные среды (Эндо, Серова, Мак-Конки). Выросшие колонии идентифицируют по биохимическим свойствам, антигенной структуре и чувствительности к бактериофагам.

Для выявления специфических антител в сыворотке крови и их динамики традиционно используют развернутую реакцию агглютинации.

Минимальный диагностический титр равен 1/160—1/200. Следует отметить, что реакция агглютинации выявляет антитела лишь с 2-й недели болезни, поэтому гораздо большее диагностическое значение имеет динамика титров антител.

В то же время РНГА выявляет антитела в более ранние сроки, однако динамика увеличения титров антител здесь менее наглядна. Для дифференцировки специфического иммунного ответа, возникающего в острой фазе болезни, от имеющихся в сыворотке так называемых фоновых антител наиболее целесообразно использовать ИФА для определения специфических иммуноглобулинов различных классов — М и G. Наличие IgM-антител свидетельствует об острой инфекции.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика не разработана. Проводят этиотропную антибиотикотерапию.

Возбудитель **псевдотуберкулеза** (*Y. pseudotuberculosis*) впервые был описан в 1883 г. Л. Маляссе и В. Виньялем. Является капсулообразующей палочкой с биполярным окрашиванием, размером $0,8 = 2 \times 0,4 + 0,6$ мкм, которая обладает подвижностью только при температуре ниже 37 °С. При росте на плотных питательных средах при температуре ниже 37 °С образует колонии в S-форме, при температуре 37 °С — колонии в R-форме. На жидких средах образует пленку.

Биохимически внутри вида возбудитель однороден. Отличительными признаками являются ферментация рамнозы и отсутствие ферментации сахарозы.

По строению О-антигена подразделяется на восемь сероваров. Имеет Н-антиген.

Псевдотуберкулез — инфекционное заболевание, характеризующееся полиморфностью клинической картины, затяжным течением, аллергизацией организма. Резервуаром возбудителя в природе являются многие виды млекопитающих, в основном грызуны, выделяющие микроорганизм с испражнениями, а также вода, почва, растения, в которых накапливается микроорганизм. Человек заражается водным и алиментарным путями. Основными факторами передачи являются вода и сырые овощи. Заражения человека от больного или носителя не происходит. Болезнь распространена повсеместно, возникает в виде спорадических или эпидемических вспышек. Инкубационный период — 3–10 дней. Заболевание протекает в локальной форме мезентериального лимфаденита или генерализованной форме, которая возникает при прорыве лимфатического барьера и развитии бактериемии, в результате которой микроорганизм разносится по организму, вызывая образование гра-

нулем в суставах, печени, селезенке, легких. Генерализованная форма протекает в виде скарлатиноподобной, абдоминальной, желтушной, артралгической и смешанной форм. Наблюдается сильная аллергизация организма. Возможен летальный исход.

В отличие от *Yersinia enterocolitica*, возбудитель псевдотуберкулеза имеет дополнительные факторы патогенности: антифагоцитарный фактор рН6 и суперантиген YPM, с которым связывают генерализацию процесса, аллергизацию организма, развитие узловых эритемы.

Возбудитель кишечного иерсиниоза (*Yersinia enterocolitica*) впервые описали Дж. Шлейфстейн и М. Калеман в 1939 г. Является подвижной грамотрицательной палочкой, не образующей капсулу.

Обладает выраженной биохимической активностью. Внутри вида по спектру биохимической активности (индолообразование, утилизация эскулина, реакция Фогеса—Проскауэра) подразделяется на пять сероваров. В отличие от *Y. pseudotuberculosis*, ферментирует сахарозу, продуцирует орнитиндекарбоксилазу, не ферментирует рамнозу.

По строению О-антигена подразделяется более чем на 70 сероваров. Наиболее часто заболевание у человека вызывают серовары О3, О5, О9, О8.

Резервуаром возбудителя в природе являются вода, почва, растения. Инфицированные вода и растения способствуют распространению инфекции среди сельскохозяйственных животных, крупного рогатого скота, свиней. Основные пути передачи — водный и алиментарный (через воду, молоко, овощи).

Кишечный иерсиниоз — инфекционное заболевание с поражением тонкой и толстой кишки и развитием мезентериального лимфаденита.

Инкубационный период составляет в среднем 2—3 сут. Различают гастроинтестинальную, абдоминальную, генерализованную и вторично-очаговую формы болезни. У иммунодефицитных лиц может возникнуть сепсис. Болезнь может протекать хронически в виде «здорового бактерионосительства» до 1,5—2 лет. В развитии кишечной симптоматики и диареи принимают участие цитотоксин (YopE) и детерминируемый хромосомным геном термостабильный энтеротоксин (Yst).

15.2.2. Вибрионы (семейство *Vibrionaceae*)

Семейство *Vibrionaceae* включает три рода: *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*. Они обитают на водных поверхностях земного шара, как морских, так и пресноводных, являясь во многих случаях симбионтами водной фауны. Морфологически представляют собой грамотрица-

тельные изогнутые палочки, не образующие спор, подвижные за счет полярно расположенных жгутиков. Большинство из них оксидазоположительны. Обладают как ферментативным, так и окислительным типом метаболизма. Неприхотливы к питательным средам. В связи с тем что большинство из них являются естественными обитателями морей, для их культивирования следует в питательные среды добавлять 0,5–2% раствор натрия хлорида (NaCl).

Возбудитель холеры (*Vibrio cholerae*)

Холера — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением тонкой кишки, нарушением водно-солевого обмена и интоксикацией. Это особо опасная карантинная инфекция. Возбудителями холеры являются представители вида *Vibrio cholerae* серогрупп O1 и O139.

Возбудители холеры относятся к роду *Vibrio*, семейству *Vibrionaceae*. Внутри вида *Vibrio cholerae* различают два основных биовара: биовар *cholerae classic*, открытый Р. Кохом в 1883 г., и биовар ElTor, выделенный в 1906 г. в Египте Ф. и Е. Готшлихами на карантинной станции Эль-Тор.

Морфология. Холерный вибрион — грамтрицательная палочка в форме запятой, длиной 2–4, толщиной 0,5 мкм. Не образует спор и капсул, монотрих, чрезвычайно подвижен.

Культуральные свойства. Является факультативным анаэробом, но предпочитает аэробные условия роста, поэтому на поверхности жидкой питательной среды образует пленку. Холерный вибрион неприхотлив в росте и может расти на простых средах. Оптимальная температура роста — 37 °С и *pH* — 8,5–9,0. Для оптимального роста требует присутствия в среде 0,5% раствора натрия хлорида. Средой накопления является 1% щелочная пептонная вода, на которой он образует пленку в течение 6–8 ч. Элективной средой является TCBS-среда (тиосульфат-цитратный сахарозо-желчесодержащий агар), на котором образует колонии желтого цвета. Щелочной и триптонсоевый агары используют для субкультивирования.

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