

Медицинская микробиология, вирусология, иммунология

Под редакцией
академика РАН В.В. Зверева,
профессора М.Н. Бойченко

Учебник
В 2 томах

2-е издание, переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования»
в качестве учебника для использования в учебном процессе
образовательных организаций, реализующих программы высшего
образования по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело»,
31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	12
Список сокращений и условных обозначений	13
ЧАСТЬ III. ЧАСТНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ	15
Глава 14. Микробиологическая и иммунологическая диагностика (Е.А. Богданова)	17
14.1. Характеристика микробиологической, вирусологической и иммунологической лаборатории	17
14.2. Оснащение микробиологических и иммунологических лабораторий	19
14.3. Правила работы в микробиологической лаборатории	21
14.4. Методы микробиологической диагностики инфекционных заболеваний	21
14.4.1. Методы диагностики бактериальных инфекций	24
14.4.2. Методы диагностики вирусных инфекций	24
14.4.3. Особенности микробиологической диагностики микозов	25
14.4.4. Особенности микробиологической диагностики протозойных инфекций	26
14.5. Сбор, хранение и транспортировка материала для исследования	26
Задания для самоподготовки (самоконтроля)	27
Глава 15. Частная бактериология	29
15.1. Кокки (О.В. Бухарин)	29
15.1.1. Аэробные грамположительные кокки	29
Стафилококки (род <i>Staphylococcus</i>)	29
Стрептококки (род <i>Streptococcus</i>)	35
Энтерококки (род <i>Enterococcus</i>)	39
15.1.2. Аэробные грамотрицательные кокки (род <i>Neisseria</i>)	40
Менингококки	41
Гонококки	43
15.1.3. Анаэробные кокки	46
15.2. Палочки грамотрицательные факультативно- анаэробные	48
15.2.1. Энтеробактерии (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>) (М.Н. Бойченко)	48
Эшерихии (род <i>Escherichia</i>)	52
Клебсиеллы (род <i>Klebsiella</i>)	58
Шигеллы (род <i>Shigella</i>)	60

Сальмонеллы (род <i>Salmonella</i>)	64
Протеи (род <i>Proteus</i>)	75
Иерсинии (род <i>Yersinia</i>)	77
15.2.2. Вибрионы (семейство <i>Vibrionaceae</i>) (М.Н. Бойченко)	85
Возбудитель холеры (<i>Vibrio cholerae</i>)	86
Другие вибрионы	89
Аэромонады (род <i>Aeromonas</i>).	91
15.2.3. Гемофильные бактерии (род <i>Haemophilus</i>)	
(Е.В. Буданова)	92
<i>Haemophilus influenzae</i>	92
<i>Haemophilus influenzae</i> биовар <i>aegyptius</i>	97
<i>Haemophilus ducreyi</i>	98
Другие виды бактерий рода <i>Haemophilus</i>	99
15.3. Палочки грамотрицательные аэробные	99
15.3.1. Бордетеллы (род <i>Bordetella</i>) (Е.В. Буданова)	99
15.3.2. Бруцеллы (род <i>Brucella</i>) (М.Н. Бойченко)	106
15.3.3. Франциселлы (род <i>Francisella</i>) (М.Н. Бойченко)	109
15.3.4. Легионеллы (род <i>Legionella</i>) (М.Н. Бойченко).	112
15.3.5. Коксииеллы. Возбудитель ку-лихорадки	
(<i>Coxiella burnetii</i>) (М.Н. Бойченко).	115
15.3.6. Бартонеллы (род <i>Bartonella</i>) (М.Н. Бойченко).	117
15.3.7. Аэробные неферментирующие грамотрицательные	
палочки (Е.В. Буданова).	119
Псевдомонады (род <i>Pseudomonas</i>)	119
Буркхольдерии (род <i>Burkholderia</i>).	125
15.4. Палочки грамотрицательные анаэробные (В.Н. Царев)	131
15.4.1. Общая характеристика грамотрицательных	
беспоровых анаэробных бактерий.	131
15.4.2. Вейлонеллы (род <i>Veillonella</i>)	133
15.4.3. Бактероиды (род <i>Bacteroides</i>), превотеллы	
(род <i>Prevotella</i>), порфиромонады (род <i>Porphyromonas</i>)	134
15.4.4. Фузобактерии (род <i>Fusobacterium</i>), лептотрихии	
(род <i>Leptotrichia</i>)	134
15.5. Палочки спорообразующие грамположительные	136
15.5.1. Сибиреязвенные бациллы (род <i>Bacillus</i>)	
(М.Н. Бойченко).	136
15.5.2. Спорообразующие бактерии рода <i>Clostridium</i>	
(В.Б. Сбойчаков)	141
Возбудители газовой гангрены.	142
Возбудитель столбняка (<i>Clostridium tetani</i>)	146
Возбудители ботулизма (<i>Clostridium botulinum</i>).	150
Возбудители псевдомембранозного колита	
(<i>Clostridium difficile</i>).	152

15.6. Палочки грамположительные правильной формы	156
15.6.1. Лактобациллы (род <i>Lactobacillus</i>) (Е.П. Пашков)	156
15.6.2. Листерии (род <i>Listeria</i>) (М.Н. Бойченко)	156
15.7. Палочки грамположительные неправильной формы, ветвящиеся	159
15.7.1. Коринебактерии (род <i>Corynebacterium</i>) (Д.Н. Нечаев, Е.О. Кравцова)	159
Возбудитель дифтерии (<i>Corynebacterium diphtheriae</i>)	160
Коринеформные бактерии	169
15.7.2. Микобактерии (семейство <i>Mycobacteriaceae</i>)	169
Возбудители туберкулеза	170
Нетуберкулезные микобактерии (Д.Н. Нечаев, В.Б. Сбойчаков)	179
Возбудитель лепры (Д.Н. Нечаев)	184
15.7.3. Актиномицеты (род <i>Actinomyces</i>) (Е.О. Кравцова)	189
15.7.4. Нокардии (род <i>Nocardia</i>) (Е.О. Кравцова)	191
15.7.5. Бифидобактерии, эубактерии, пропионобактерии, мобилункусы, гарднереллы (Е.О. Кравцова)	195
Пропионобактерии	195
Мобилункусы (род <i>Mobiluncus</i>)	196
Гарднереллы (род <i>Gardnerella</i>)	196
15.8. Спирохеты и другие спиральные изогнутые бактерии	198
15.8.1. Трепонемы (род <i>Treponema</i>) (В.Б. Сбойчаков, М.Н. Бойченко)	199
Возбудитель сифилиса (<i>Treponema pallidum</i>)	200
Другие патогенные трепонемы и вызываемые ими заболевания	204
15.8.2. Боррелии (род <i>Borrelia</i>) (М.Н. Бойченко)	205
Возбудители возвратных тифов	205
Возбудители лаймской болезни (<i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Borrelia garini</i> , <i>Borrelia afzelii</i>)	207
15.8.3. Лептоспиры (род <i>Leptospira</i>) (М.Н. Бойченко)	209
15.8.4. Кампилобактерии (род <i>Campylobacter</i>) (Ю.В. Несвижский, М.Н. Бойченко)	212
15.8.5. Хеликобактерии (род <i>Helicobacter</i>) (Ю.В. Несвижский)	213
15.9. Риккетсии (семейство <i>Rickettsiaceae</i>) (Н.В. Рудаков, Ю.В. Несвижский)	215
15.9.1. Семейство <i>Rickettsiaceae</i>	215
Представители рода <i>Rickettsia</i>	221
Возбудители лихорадки цуцугамуши (род <i>Orientia</i>)	224
15.9.2. Возбудители анаплазмозов человека (семейство <i>Anaplasmataceae</i>)	225

15.10. Хламидии (семейство <i>Chlamydiaceae</i>) (<i>В.Н. Царев, Г.Н. Усамова</i>)	229
15.10.1. Возбудители трахомы, конъюнктивита, урогенитального хламидиоза и других (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	234
15.10.2. Возбудитель пневмонии (<i>Chlamydia pneumoniae</i>)	237
15.10.3. Возбудитель орнитоза (<i>Chlamydia psittaci</i>)	239
15.11. Микоплазмы (семейство <i>Mycoplasmataceae</i>) (<i>Г.Н. Усамова, В.Н. Царев</i>)	240
15.11.1. Возбудители респираторных микоплазмозов	242
15.11.2. Возбудители уrogenитальных микоплазмозов и уреаплазмоза	243
Задания для самоподготовки (самоконтроля)	244
Глава 16. Частная вирусология	253
16.1. Вирусы, содержащие рибонуклеиновую кислоту	253
16.1.1. Пикорнавирусы (семейство <i>Picornaviridae</i>) (<i>Е.П. Пашков</i>)	253
Энтеровирусы	254
Риновирусы	260
Вирусы ящура	261
Вирус гепатита А	261
16.1.2. Реовирусы (семейство <i>Reoviridae</i>) (<i>А.С. Быков</i>)	263
16.1.3. Буньявирусы (семейство <i>Bunyaviridae</i>) (<i>Д.Н. Нечаев</i>)	266
Вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго	269
Вирусы — возбудители хантавирусных инфекций: геморрагической лихорадки с почечным синдромом и хантавирусного легочного синдрома	271
16.1.4. Тогавирусы (семейство <i>Togaviridae</i>) (<i>В.В. Зверев, Д.Н. Нечаев</i>)	273
Вирусы рода <i>Alphavirus</i>	273
Вирус краснухи	276
16.1.5. Вирусы семейства <i>Flaviviridae</i> (<i>В.В. Зверев, Д.Н. Нечаев</i>)	279
Вирус желтой лихорадки	282
Вирус клещевого энцефалита	284
Вирус лихорадки Западного Нила	286
16.1.6. Ортомиксовирусы (вирусы гриппа) (<i>В.В. Зверев, Л.И. Петрова</i>)	287
16.1.7. Парамиксовирусы (семейство <i>Paramyxoviridae</i>) (<i>А.С. Быков</i>)	295
Вирусы парагриппа	297

Вирус эпидемического паротита	299
Вирус кори и подострого склерозирующего панэнцефалита.	300
Респираторно-синцитиальный вирус человека.	302
16.1.8. Рабдовирусы (<i>Rhabdoviridae</i>) (А.С. Быков)	304
16.1.9. Филовирусы (семейство <i>Filoviridae</i>) (В.В. Зверев, Л.И. Петрова)	309
16.1.10. Коронавирусы (семейство <i>Coronaviridae</i>) (В.В. Зверев, Г.Н. Усатова)	311
16.1.11. Вирус иммунодефицита человека (В.В. Зверев, М.Н. Бойченко)	312
16.1.12. Аренавирусы (семейство <i>Arenaviridae</i>) (А.С. Быков)	320
16.1.13. Вирус гепатита Е (В.В. Зверев)	322
16.2. Вирусы, содержащие дезоксирибонуклеиновую кислоту.	323
16.2.1. Аденовирусы (семейство <i>Adenoviridae</i>) (В.В. Зверев, Л.И. Петрова)	323
16.2.2. Герпес-вирусы (семейство <i>Herpesviridae</i>) (В.В. Зверев, А.С. Быков)	325
Вирус простого герпеса	328
Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса	331
Вирус Эпштейна–Барр	333
Вирус цитомегалии.	335
Герпес-вирус человека типов 6, 7 и 8.	337
16.2.3. Поксвирусы (семейство <i>Poxviridae</i>) (А.С. Быков)	338
Вирус натуральной оспы	338
Другие поксвирусы, поражающие человека.	341
16.2.4. Гепаднавирусы (семейство <i>Hepadnaviridae</i>) (М.Н. Бойченко)	342
16.3. Возбудители парентеральных вирусных гепатитов D, C, G (М.Н. Бойченко)	348
16.3.1. Вирус гепатита D	348
16.3.2. Вирус гепатита С.	349
16.3.3. Вирус гепатита G	351
16.4. Онкогенные вирусы (М.Н. Бойченко)	351
16.4.1. Онкогенные вирусы, содержащие рибонуклеиновую кислоту	352
16.4.2. Онкогенные вирусы, содержащие дезоксирибонуклеиновую кислоту	355
16.5. Медленные вирусные инфекции и прионные болезни (В.В. Зверев, А.С. Быков)	358
Задания для самоподготовки (самоконтроля)	363

Глава 17. Частная микология (А.С. Быков)	367
17.1. Возбудители поверхностных микозов	367
17.2. Возбудители эпидермофитии	368
17.2.1. Возбудители микроспории (род <i>Microsporum</i>)	371
17.2.2. Возбудители трихофитии (род <i>Trichophyton</i>)	372
17.2.3. Возбудитель фавуса (<i>Trichophyton schoenleinii</i>)	373
17.2.4. Возбудитель эпидермофитии паховой (<i>Epidermophyton floccosum</i>)	373
17.2.5. Возбудитель руброфитии (<i>Trichophyton rubrum</i>)	374
17.2.6. Возбудитель эпидермофитии стоп (<i>Trichophyton interdigitale</i>)	374
17.3. Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов	374
17.3.1. Возбудитель споротрихоза (<i>Sporothrix schenckii</i>)	375
17.3.2. Возбудители хромобластомикоза	376
17.3.3. Возбудители феогифомикоза	377
17.3.4. Возбудители мицетомы	378
17.4. Возбудители системных, или глубоких, микозов	379
17.4.1. Кокцидиоидоз	379
17.4.2. Адиаспиромикоз	382
17.4.3. Гистоплазмоз	384
17.4.4. Бластомикоз	387
17.4.5. Паракокцидиоидоз	389
17.4.6. Криптококкоз	392
17.5. Возбудители оппортунистических микозов	395
17.5.1. Возбудители кандидоза (род <i>Candida</i>)	395
17.5.2. Возбудители зигомикоза	398
17.5.3. Возбудители аспергиллеза (род <i>Aspergillus</i>)	399
17.5.4. Возбудители пенициллииоза (род <i>Penicillium</i>)	400
17.5.5. Возбудители фузариозов (род <i>Fusarium</i>)	401
17.5.6. Возбудитель пневмоцистоза (<i>Pneumocystis jiroveci</i>)	402
17.5.7. Возбудители микроспоридиоза	403
17.6. Возбудители микотоксикозов	405
Глава 18. Частная протозоология (А.С. Быков)	411
18.1. Саркодовые (амебы)	411
18.2. Жгутиконосцы	414
18.2.1. Лейшмании (род <i>Leishmania</i>)	414
18.2.2. Трипаносомы (род <i>Trypanosoma</i>)	417
18.2.3. Лямблии, или жиардии (род <i>Lambliа</i> , или <i>Giardia</i>)	419
18.2.4. Трихомонады (род <i>Trichomonas</i>)	421
18.3. Споровики	423
18.3.1. Плазмодии малярии (род <i>Plasmodium</i>)	423
18.3.2. Бабезии (род <i>Babesia</i>)	427

18.3.3. Токсоплазмы (род <i>Toxoplasma</i>)	428
18.3.4. Криптоспоридии (род <i>Cryptosporidium</i>)	431
18.4. Реснитчатые	433
18.5. Бластоцисты (род <i>Blastocystis</i>)	434
Задания для самоподготовки (самоконтроля)	435
Глава 19. Клиническая микробиология (Е.А. Богданова)	437
19.1. Понятие о клинической микробиологии	437
19.2. Роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии инфекционного процесса	438
19.3. Заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами. Понятие об оппортунистической инфекции, ее особенности	439
19.4. Методы диагностики оппортунистической инфекции	441
19.5. Понятие о внутрибольничной инфекции	445
Задания для самоподготовки (самоконтроля)	449
Ответы к тестам	450
Предметный указатель	458

ации с другими гноеродными микроорганизмами. При бактериологическом исследовании определяют потребность *H. ducreyi* в факторах роста (требует X-фактор, но не нуждается в добавлении V-фактора) (см. табл. 15.4). Растет на шоколадном агаре с добавлением ванкомицина (по 3 мкг/мл) при температуре 33 °С в атмосфере 10% CO₂. На кровяном агаре *H. ducreyi* образуют мелкие сероватые колонии без гемолиза.

В некоторых странах для идентификации возбудителя применяют ПЦР.

Лечение проводят с помощью антибиотиков.

Специфическая профилактика не разработана.

Другие виды бактерий рода *Haemophilus*

H. parainfluenzae напоминает *H. influenzae* и является обычным обитателем дыхательных путей человека. Не нуждается в X-факторе для роста (см. табл. 15.4). Вирулентность значительно ниже, чем у *H. influenzae*, но иногда этот возбудитель выделяется от больных пневмонией, при инфекционном эндокардите и уретрите.

H. haemoglobinophilus нуждается в X-факторе и не требует V-фактора; вызывает заболевание у собак, для человека непатогенна.

H. haemolyticus встречается в норме в носоглотке человека, может вызывать инфекции верхних дыхательных путей у детей.

H. aphrophilus — представитель нормальной микрофлоры полости рта и дыхательных путей, иногда обнаруживают в материале от больных при инфекционном эндокардите и пневмонии. По своим свойствам напоминает бактерии рода *Actinobacillus*, которых также относят к семейству *Pasteurellaceae*. Эти бактерии вызывают заболевание, симптомы которого напоминают актиномикоз.

15.3. ПАЛОЧКИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ АЭРОБНЫЕ

15.3.1. Бордетеллы (род *Bordetella*)

Бордетеллы — мелкие грамотрицательные бактерии, которые обитают в дыхательных путях человека и некоторых видов животных. *Bordetella pertussis* и *B. parapertussis* вызывают коклюш и паракоклюш у человека.

Возбудитель коклюша был открыт бельгийским бактериологом Ж. Борде и французским ученым О. Жангу в 1906 г., и его называли

палочкой Борде—Жангу. Современное название род *Bordetella* получил в честь Жюля Борде, впервые описавшего этот вид бактерий.

Возбудители коклюша и паракоклюша. Таксономическое положение. Возбудителей коклюша *Bordetella pertussis* и паракоклюша *Bordetella parapertussis* относят к роду *Bordetella* семейства *Alcaligenaceae*.

Морфология и тинкториальные свойства. *B. pertussis* — очень мелкие, короткие грамотрицательные палочки или коккобактерии, размером 0,2–0,3×0,5–1,0 мкм. *B. parapertussis* немного крупнее — 0,3–0,5×0,6–2,0 мкм. Бордетеллы неподвижны, спор не образуют, могут иметь капсулу или микрокапсулу.

Культуральные свойства. Все бордетеллы — строгие аэробы. *B. pertussis* особенно требовательны к условиям культивирования, для их выделения используют сложные питательные среды, содержащие большой набор факторов роста. В процессе жизнедеятельности бордетеллы выделяют ненасыщенные жирные кислоты, сульфиды и перекиси, способные ингибировать их собственный рост, поэтому в сложные питательные среды для их выращивания добавляют сорбенты (активированный уголь, кровь, альбумин). Обычно для выделения бордетелл применяют казеиново-угольный агар или среду Борде—Жангу (картофельно-глицериновый агар с добавлением 25–30% дефибрированной крови человека и бензилпенициллина). Посевы инкубируют при температуре 35–37 °С в течение 3–7 дней при высокой влажности воздуха (например, в запечатанном пластиковом пакете).

На среде Борде—Жангу *B. pertussis* образуют мелкие (диаметром около 1 мм) выпуклые сферические колонии серого цвета с серебристым оттенком, которые напоминают капли ртути или жемчужины, вокруг колоний вирулентных штаммов можно обнаружить небольшую зону гемолиза. Колонии *B. parapertussis* немного крупнее (диаметром 1,5–2 мм), и вокруг них происходит потемнение среды. При изучении колоний бордетелл с помощью стереомикроскопа виден так называемый **хвост кометы**, представляющий собой конусообразную тень колонии на поверхности питательной среды.

Для бордетелл характерна R/S-трансформация. Свежевыделенная от пациента чистая культура *B. pertussis* представляет собой вирулентную S-форму (I фаза), продуцирующую токсины. В процессе культивирования бордетелл на питательных средах они проходят ряд промежуточных стадий (фазы II и III) и превращаются в авирулентную R-форму (IV фаза), которая не образует факторов патогенности.

Биохимическая активность бордетелл очень низкая. Они расщепляют глюкозу и лактозу до кислоты без газа, имеют пероксидазу, цитохромоксидазу, каталазу и некоторые другие ферменты. *B. parapertussis* имеет также уреазу и тирозиназу (табл. 15.6).

Антигенная структура бордетелл довольно сложная. Они имеют 14 агглютиногенов, служащих поверхностными термолabileльными капсульными К-антигенами, которые принято называть факторами. Фактор VII считают общим для всех бордетелл, то есть родоспецифическим антигеном. Фактор I — видоспецифический антиген *B. pertussis*, агглютиноген XIV видоспецифичен для *B. parapertussis*, а фактор XII — основной у *B. bronchiseptica*, *имеющего значение в ветеринарии*. Обнаружение агглютиногенов бордетелл важно при диагностике коклюша и паракоклюша, так как позволяет проводить идентификацию этих бактерий по антигенным свойствам с помощью агглютинирующих К-сывороток. Авирулентные R-формы бордетелл утрачивают капсулу и не типизируются К-сыворотками.

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

Факторы патогенности. *B. pertussis* обладает большим набором факторов патогенности, которые участвуют в развитии коклюша.

Таблица 15.6. Дифференциация возбудителей коклюша и паракоклюша

Признак	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>
Подвижность	–	–
Время культивирования на среде Борде–Жангу	3–6 сут	2–3 сут
Рост на мясопептонном агаре	–	+
Пигментообразование на среде с тирозином	–	+
Биохимическая активность		
Тест на уреазу	–	+
Тест на оксидазу	+	–
Восстановление нитратов до нитритов	–	–
Тест на каталазу	+	+
Факторы патогенности		
Пертуссис-токсин	+	–
Внеклеточная аденилатциклаза	+	+
Трахеальный цитотоксин	+	+

Фимбрии (пили), филаментозный гемагглютинин (ФГА), пертактин (белок наружной мембраны клеточной стенки) и **капсульные агглютиногены** участвуют в процессе адгезии бактерий к мерцательному эпителию верхних дыхательных путей (bronхов, трахеи). Ведущая роль в процессе адгезии бордетелл принадлежит ФГА; он же участвует в индукции синтеза факторов гуморального иммунитета — секреторных иммуноглобулинов IgA и IgG. **Пертактин** — белок наружной мембраны бордетелл, участвует в процессах адгезии и инвазии этих микроорганизмов и индуцирует иммунный ответ.

Среди токсичных субстанций, продуцируемых бордетеллами, выделяют **коклюшный токсин** (синонимы: пертуссис-токсин, пертуссин, лимфоцитозстимулирующий фактор, гистаминсенсibiliзирующий фактор), **трахеальный цитотоксин**, **дерматонекротический токсин** (синоним: термолabileный токсин), термостабильный **эндотоксин**.

Коклюшный токсин представляет собой фермент, который относится к аденозиндифосфат-рибозилтрансферазам (АДФ). Он состоит из двух основных субъединиц: А-протомера, обуславливающего токсичность, и В-олигомера, способствующего прикреплению коклюшного токсина к клеткам-мишеням. Коклюшный токсин индуцирует в организме сенсibiliзацию к гистамину и серотонину, лимфоцитоз, гиперсекрецию инсулина, повышает проницаемость кровеносных сосудов, вызывает гиперчувствительность замедленного типа. В организме больного вырабатывается специфический защитный антитоксический иммунитет к коклюшному токсину, и из него получают анатоксин, применяемый в составе вакцин.

Трахеальный цитотоксин играет важную роль в возникновении местных поражений дыхательных путей при коклюше, повреждая эпителиоциты. С воздействием этого фактора связывают развитие приступообразного конвульсивного кашля.

Дерматонекротический термолabileный токсин наряду с трахеальным цитотоксином вызывает воспаление и некроз эпителия дыхательных путей, обуславливает спазм периферических кровеносных сосудов, геморрагии. Описано неблагоприятное воздействие этого токсина на печень, селезенку и лимфатические узлы.

Термостабильный эндотоксин — ЛПС клеточной стенки бордетелл, который обладает пирогенным, адьювантным свойствами, активирует комплемент, индуцирует выработку цитокинов, фактора некроза опухоли.

Внеклеточная аденилатциклаза бордетелл подавляет хемотаксис и функциональную активность фагоцитов.

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

Эпидемиология. Коклюш и паракоклюш — антропонозные инфекции: источником возбудителя служит больной человек (особенно в катаральном периоде заболевания). Возбудитель проникает в организм через дыхательные пути при кашле, разговоре, чихании (респираторный механизм заражения, путь передачи инфекции — воздушно-капельный). Коклюш встречается повсеместно, заболевание очень контагиозно. Чаще болеют дети дошкольного возраста. Наиболее опасен коклюш для детей первого года жизни, у которых из-за развития осложненной болезни может закончиться летально.

Паракоклюш встречаются значительно реже, носит спорадический характер и, как правило, протекает легче коклюша.

Патогенез. Входные ворота инфекции — слизистые оболочки дыхательных путей. После прикрепления к поверхности эпителия бронхов и трахеи возбудители коклюша и паракоклюша размножаются, выделяют токсины и ферменты агрессии. В результате воздействия факторов вирулентности микроорганизмов развиваются воспаление и отек слизистой оболочки, может развиваться некроз отдельных участков эпителия, из-за чего оголяется подслизистый слой. Вследствие постоянного раздражения рецепторов дыхательных путей у больного возникает сухой, приступообразный кашель. Позднее в дыхательном центре формируется очаг возбуждения, и приступы кашля могут начать провоцировать даже неспецифические раздражители (по типу безусловного рефлекса). В кровь бактерии не поступают.

Факторы вирулентности возбудителей, вызывающие подавление иммунного ответа, приводят к развитию вторичного иммунодефицита. Вследствие этого присоединяется вторичная инфекция.

Клиническая картина. Парадокс заболевания в том, что характерные симптомы коклюша появляются тогда, когда возбудитель уже практически не выделяется из организма.

Инкубационный период при коклюше составляет 7–14 дней, после чего начинается катаральный период, который характеризуется насморком и легким сухим кашлем. Температура тела повышается незначительно. В этом периоде возбудитель выделяется в большом количестве с каплями слизи, и больной служит опасным источником инфекции. Во время следующего, пароксизмального периода кашель усиливается и приобретает характер петушиного крика, проявляясь рядом быстро

следующих друг за другом выдыхательных толчков, которые сменяются свистящим вдохом-репризой. Приступообразный спазматический кашель сопровождается тяжелой гипоксией с цианозом лица, судорожным синдромом и заканчивается отделением вязкой прозрачной мокроты и нередко рвотой. Частые продолжительные приступы сухого кашля могут приводить к перевозбуждению дыхательного центра, развитию апноэ и энцефалопатии вследствие гипоксии. Болезнь протекает длительно — от 2 до 5 мес.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется прочный антибактериальный и анитоксический иммунитет, сохраняющийся в течение всей жизни. Повторные случаи заболевания встречаются редко, они протекают легко. Большое значение имеют антитела (IgA), препятствующие прикреплению возбудителя к реснитчатому эпителию верхних дыхательных путей.

Иммунитет после болезни видоспецифический, поэтому антитела к *B. pertussis* не защищают от заболеваний, вызванных *B. parapertussis* или *B. bronchiseptica*.

Микробиологическая диагностика. Основным методом лабораторной диагностики считают бактериологическое исследование, которое необходимо проводить в возможно более ранние сроки. Его проводят в течение 5–7 дней, делая посев на плотные питательные среды, описанные выше.

Материал для исследования — слизь с задней стенки глотки отбирают методом «кашлевых пластинок», при котором посев делают во время приступа кашля непосредственно на чашку Петри с питательной средой, держа ее перед лицом пациента. Заднеглоточными тампонами исследуемый материал берут редко, так как возбудитель коклюша быстро погибает на ватном тампоне при высушивании (хлопок подавляет рост бордетелл). Для идентификации возбудителя применяют реакцию агглютинации на стекле с К-сыворотками.

Для ускоренной диагностики применяют прямую РИФ со специфической флуоресцентной сывороткой и материалом из зева больного, а также ИФА и ПЦР.

Для серологической диагностики используют развернутую реакцию агглютинации, РПГА, РСК или непрямую РИФ с парными сыворотками. Диагностически значимым считают четырехкратное нарастание титра антител в динамике.

Лечение. *B. pertussis* чувствительна ко многим антибактериальным химиотерапевтическим препаратам, кроме бензилпеницилина. Для

лечения коклюша у детей в возрасте до 1 года и при тяжелом течении применяют антибиотики (эритромицин, ампициллин), назначение которых в катаральном периоде заболевания способствует элиминации микроорганизма. Лечение антибиотиками после начала пароксизмальной стадии заболевания редко ускоряет выздоровление. Для лечения тяжелых и осложненных форм коклюша также показан иммуноглобулин человека нормальный.

Кислородные ингаляции, антигистаминные или седативные препараты, а также прогулки на свежем воздухе, проветривание помещений — все эти мероприятия снижают частоту приступов кашля у заболевших.

Профилактика. В основе профилактики коклюша в России в настоящее время лежит активная иммунизация детей вакциной для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка [Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина)*], в состав которой входят убитые формалином или мертиолатом *B. pertussis* фазы I (цельные бактериальные клетки) в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксином. Вакцинацию проводят в соответствии с календарным планом профилактических прививок.

Однако реактогенность данной вакцины послужила причиной поиска новых вакцин для профилактики коклюша. В настоящее время разработаны и применяются бесклеточные (ацеллюлярные вакцины), содержащие очищенные антигены возбудителя коклюша (ФГА, пертактин, агглютиногены, пертуссис-анатоксин) в различных комбинациях. Эти вакцины обладают протективными свойствами, но утратили реактогенность. Кроме того, имеются вакцины III поколения, полученные генно-инженерным путем.

Для экстренной профилактики коклюша у контактных неиммунизированных лиц назначают иммуноглобулин человека нормальный и/или эритромицин в первые 5 дней после контакта с заболевшим.

B. bronchiseptica и *B. avium* представляют собой мелкие подвижные грамотрицательные палочки, которые являются паразитами млекопитающих и птиц. Они локализуются и размножаются среди ресничек эпителия дыхательных путей. *B. bronchiseptica* крайне редко вызывает у людей заболевание, напоминающее паракоклюш. Ее можно обнаружить в носоглотке людей со сниженным иммунитетом, а также людей, содержащих домашних животных (кроликов, собак и др.). Возможно бессимптомное носительство этих бактерий у человека. Патогенность *B. avium* для человека пока не доказана.

15.3.2. Бруцеллы (род *Brucella*)

Бруцеллы — возбудители бруцеллеза (мальтийской лихорадки) — инфекционно-аллергического заболевания, имеющего тенденцию к хроническому течению, характеризующегося длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем организма.

Возбудителей бруцеллеза у человека относят к роду *Brucella*, в который входят 10 видов, из них четыре вида — патогенные для человека: *B. melitensis*, *B. abortus* и *B. suis*, *B. canis*. Однако основная роль в патологии человека принадлежит трем видам: *B. melitensis*, *B. abortus* и *B. suis*. Возбудителя открыл Д. Брюс в 1886 г.

Морфология. Мелкие грамотрицательные коккобактерии размером 0,6–1,5×0,5–0,7 мкм. Спор не образуют, неподвижны, при росте на среде с сывороткой образуют капсулу.

Культуральные свойства. Требовательны к питательным средам. Растут на средах с добавлением крови, печеночного отвара, триптозосоевого экстракта. Растут медленно, при выделении из организма посева инкубируют до 30 дней. *B. abortus* для своего роста требует атмосферы 5% концентрации CO₂. На плотных средах вирулентные формы бруцелл формируют колонии в S-форме, авирулентные штаммы образуют колонии в R-форме. В жидкой среде вызывают равномерное помутнение.

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

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

Резистентность. Бруцеллы длительно сохраняют жизнеспособность в окружающей среде, особенно при низкой температуре. В почве и воде сохраняются до 4 мес, в молоке — до 45 дней, в козьем сыре, приготовленном из непастеризованного молока, — до 8 нед, в замороженном мясе — до 5 мес. Высокочувствительны к высоким температурам

и дезинфицирующим веществам. При температуре 60 °С погибают за 30 мин. При кипячении — мгновенно.

Эпидемиология. Бруцеллез — зоонозная инфекция. Основным источником инфекции для человека — животные. **Больной человек не является источником инфекции.** Возбудители разных видов циркулируют среди определенных видов животных, от которых заражаются люди. *B. melitensis* вызывает заболевание среди мелкого рогатого скота, *B. abortus* — крупного рогатого скота, *B. suis* — свиней, *B. canis* — собак. У больных животных возбудитель выделяется с мочой, испражнениями, молоком, околоплодными водами. Основными путями заражения для человека считают:

- алиментарный — через непастеризованное молоко и молочные продукты;
- контактный, воздушно-пылевой — путем вдыхания загрязненных бактериями пылевых частиц с шерсти, навоза, земли.

Возможность воздушно-пылевого пути заражения делает бруцеллы агентом бактериологического оружия и биотерроризма.

Факторы патогенности, патогенез и клиническая картина. Бруцеллы — факультативные внутриклеточные паразиты. Они способны проникать, сохраняться и размножаться в фагоцитах и эпителиальных клетках, вследствие чего развивается хроническая инфекция. В процессе проникновения и размножения в фагоцитах и эпителиальных клетках участвуют **белки наружной мембраны, секреторная система 4-го типа (Т4СС), двухкомпонентная регуляторная система.** Последняя регулирует экспрессию белков наружной мембраны, через которые бруцеллы связываются с остатками сиаловой кислоты, расположенной на поверхности клетки-мишени. **Эффекторные молекулы Т4СС** обеспечивают внутриклеточное сохранение бруцелл, а также играют решающую роль в ингибции врожденного иммунитета, подавляя воспалительную реакцию. В уклонении от врожденного иммунитета участвует с измененной структурой ЛПС, являющийся слабым агонистом для TLR4. При оральном пути заражения на развитие инфекционного процесса влияет активность **уреазы**, которая вырабатывается возбудителями.

Попав в организм, бруцеллы фиксируются органами ретикулоэндотелиальной системы: селезенкой, печенью, лимфатическими узлами, где вследствие способности к внутриклеточному паразитизму формируется очаг бактериемии. Заболевание характеризуется хроническим течением со сменой обострений и ремиссий. Сопровождается лихорадкой, развитием гранулем в опорно-двигательном аппарате, нервной и мочеполовой системах, сенсибилизацией организма и развитием

гиперчувствительности замедленного типа. Возможно поражение сердца и головного мозга, которое заканчивается летальным исходом.

Иммунитет. Нестерильный, клеточно-гуморальный.

Микробиологическая диагностика. Проводят выделение возбудителя, выявление ДНК, определение антител, постановку биопробы и кожно-аллергической пробы (пробы Бюрне).

Исследуемым материалом для бактериологического исследования служат кровь, моча, костный мозг, пунктат лимфатических узлов, ликвор, синовиальная жидкость, отделяемое влагалища. Материал засевают в два флакона с бифазной питательной средой, один из которых помещают в CO_2 -инкубатор. Инкубируют при температуре 37°C в течение 30 дней, каждые 5 дней делая пересев на плотную питательную среду. Для определения ДНК используют кровь, сыворотку крови, пунктат лимфатических узлов. Исследование проводят только в специальных лабораториях.

Биологический метод используют для выделения бруцелл из материала, загрязненного посторонней микрофлорой или содержащего малое количество возбудителя.

Исследования проводят в соответствии с правилами безопасности работы с микроорганизмами II группы патогенности.

Серологическое исследование проводят комплексом серологических реакций. При острой форме заболевания и в лихорадочный период при активации хронической формы высокий титр антител определяют в реакции агглютинации Райта, РПГА, ИФА. IgM появляются уже на 1-й неделе при острой форме заболевания, а IgG — на 3-й неделе, достигая максимального титра к 6–8-й неделе. Реакция Кумбса позволяет определять антитела при латентных формах течения и в период ремиссии при хронической форме заболевания, так как в подостром периоде заболевания, а также в период персистенции в крови обнаруживают неполные блокирующие антитела (IgA, IgG). Если у пациента с типичной клинической картиной заболевания реакция агглютинации Райта, РПГА, ИФА показывают отрицательный результат, рекомендуют ставить реакцию Кумбса для определения блокирующих антител. Пластинчатую реакцию агглютинации Хеддельсона и пробу Бюрне проводят при массовых обследованиях на бруцеллез.

Профилактика. По эпидемиологическим показаниям применяют живую вакцину, полученную из штамма ВА-19А *B. abortus* П.А. Вершиловой. Вакцина создает перекрестный иммунитет против других видов бруцелл. Неспецифическая профилактика сводится к преду-

преждемю бруцеллеза среди животных, санитарно-ветеринарным мероприятиям, предотвращающим проникновение возбудителя в пищевые продукты.

Лечение. Используют этиотропную антибиотикотерапию. Ранее использовали иммунотерапию неживой вакциной.

15.3.3. Франциселлы (род *Francisella*)

Francisella tularensis служит возбудителем туляремии — зоонозного природно-очагового заболевания человека и животных, характеризующегося лихорадкой, интоксикацией, поражением лимфатических узлов и поражением других внутренних органов в зависимости от способа попадания микроорганизма в организм.

Возбудитель туляремии *Francisella tularensis* был открыт в местечке Туляре (Калифорния) в 1911 г. Г. Мак-Коем и Х. Чепином, детально изучен Э. Френсисом, входит в II группу патогенности.

Вид *Francisella tularensis* подразделяют на четыре подвида: *tularensis*, *holarctica*, *mediasiatica* и *novicida*, которые различаются по вирулентности, биохимической активности, антигенной структуре и географическому распространению. В патологии человека основная роль принадлежит подвидам *F. tularensis*: *tularensis* и *holarctica*.

Наиболее биохимически активным и вирулентным для кроликов и человека служит подвид *tularensis*. Он ферментирует глицерин, при заражении кроликов оказывает летальный эффект и вызывает тяжелое течение заболевания у человека. Этот подвид распространен в Северной Америке.

Подвид *holarctica* наименее биохимически активен: он не ферментирует глицерин, а также непатогенен для кроликов; по чувствительности к эритромицину подразделяют на два биовара, у человека вызывает заболевание средней тяжести, распространен в Европе, Азии и Северной Америке.

Подвид *mediaasiatica* умеренно-патогенен для человека и кроликов, ферментирует глицерин, распространен в Средней Азии. Подвид *novicida* не имеет большого значения в патологии человека.

Морфология. Мелкие грамтрицательные палочки размером 0,2–0,5×0,7–1,0 мкм, обладающие биполярностью. Неподвижны, спор не образуют, продуцируют капсулу и пили IV типа.

Культуральные свойства. Аэроб. Культивируется на сложных питательных средах, содержащих цистеин, желток или гемин при температуре 35–37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 2–5 сут, образуя мелкие

колонии молочно-белого цвета. Хорошо культивируется в желточном мешке куриного эмбриона.

Биохимическая активность. Все подвиды *F. tularensis* обладают слабой сахаролитической активностью. Утилизируют на специальных средах глюкозу, декстрины, продуцируют сероводород. Протеолитические свойства не выявлены. Наиболее активен подвид *tularensis*, расщепляющий глицерин и обладающий цитруллинуреидазой.

Антигенная структура. Содержит соматический O-антиген и поверхностный полисахаридный Vi-антиген. Имеется перекрестная реактивность с антигенами бруцелл.

Факторы патогенности. *Francisella tularensis* является факультативным внутриклеточным паразитом, способным избегать переваривания в фагоците и размножаться в его цитозоле, что составляет основу патогенеза заболевания. В антифагоцитарной активности участвуют Т6СС, ферменты каталазы и супероксиддисмутаза, которые предотвращают лизис микроорганизма, способствуя его миграции из фаголизосомы в цитоплазму макрофага, где микроорганизм начинает размножаться. У подвида *tularensis* в геноме имеется островок патогенности, продукт которого также предотвращает лизис микроорганизма в фаголизосоме. По сравнению с другими грамотрицательными бактериями ЛПС франциселл имеет необычную структуру и обладает пониженной токсичностью, особенно у подвида *holarctica*. Он не способен активировать клетки через TLR4.

Устойчивость в окружающей среде. Обладает высокой устойчивостью в окружающей среде (до 8–10 мес), особенно при низких температурах и высокой влажности. Малоустойчив к высоким температурам. При температуре 60 °С гибнет через 10 мин, температура 100 °С убивает микроорганизм мгновенно. Чувствителен к солнечному свету, ультрафиолету, дезинфицирующим веществам.

Эпидемиология. Туляремия — зоонозная природно-очаговая инфекция. Распространена на многих континентах. Носители — грызуны, водяные крысы, зайцы. Передача возбудителя среди животных осуществляется клещами, комарами, редко блохами. Человеку возбудитель передается непосредственно через поврежденную кожу и слизистые оболочки при контакте с инфицированными животными; трансмиссивно — через укусы инфицированных клещей, комаров, слепней; через зараженную воду и пищу; респираторно — при аспирации пыли или капель, загрязненных испражнениями грызунов. **От человека к человеку возбудитель туляремии не передается.** Высокая вирулентность подвида *tularensis*, низкая инфицирующая доза (10–50 бактериальных клеток),

способность передаваться респираторным механизмом делает возбудитель туляремии агентом бактериологического оружия и биотерроризма.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период — 3–7 дней. На месте внедрения возбудителя нередко развивается первичный аффект с развитием регионарного первичного лимфаденита, из которого возбудитель распространяется по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы, где вызывает развитие воспаления и образование бубона. Заболевание начинается остро. Внезапно повышается до 38–40 °С температура тела, появляются резкая головная боль, озноб. Другие симптомы зависят от пути передачи инфекции и формы инфекции. Различают бубонную, глазобубонную, ангиозно-бубонную и септическую формы заболевания. При отсутствии антибиотикотерапии летальность достигает 60%.

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

Микробиологическая диагностика. Прямое бактериологическое исследование материала, взятого от больного, считают безуспешным. Для выделения и идентификации возбудителя материалом от больного, которым могут быть кровь, пунктат из бубона, отделяемое конъюнктивы, соскоб из язвы и др., заражают морских свинок или мышей. Чистую культуру выделяют из органов погибших или забитых животных. ДНК возбудителя определяют в сыворотке крови, синовиальной и спинномозговой жидкости. Исследования проводят в соответствии с правилами безопасности работы с микроорганизмами II группы патогенности.

Серологический метод исследования — основной. Используют реакцию агглютинации, РНГА, непрямой РИФ. Наиболее чувствительным методом считают РНГА, которая становится положительной к концу 1-й недели заболевания. Проводят кожно-аллергическую пробу с алергеном туляреминым жидким (Тулярином[®]).

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика направлена на борьбу с грызунами. Для специфической профилактики по эпидемическим показаниям используют живую вакцину, полученную Б.Я. Эльбертом, Н.А. Гайским из штамма № 15 *F. tularensis* подвида *holartctica*. Для лечения используют этиотропную антибиотикотерапию (аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны). Неспецифическая профилактика такая же, как при других зоонозах, и направлена, в первую очередь, на борьбу с грызунами.

15.3.4. Легионеллы (род *Legionella*)

Легионеллы входят в класс *y-Proteobacteria*, порядок *Legionellales*, семейство *Legionellaceae*, в который входит только один род — *Legionella*. В настоящее время известно более 50 видов легионелл, в патологии человека пока показана роль 22 видов. Вид *L. pneumophila*, который является типовым, вызывает 95% случаев заболеваний. Его название связано с первыми жертвами вызванного им заболевания среди участников конгресса «Американский легион», проходившего в Филадельфии летом 1976 г. В 1977 г. возбудитель был выделен из легких погибших Д. Мак-Дейдом и С. Шапардом. Среди других видов легионелл заболевание у человека чаще связано с *L. micdadei*, *L. dumoffii*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae*.

Морфология. Грамотрицательные палочки размером 0,5–0,7×2–5 мкм, встречаются и нитевидные формы до 20 мкм в длину. Спор и капсул не образуют, подвижны.

Культуральные свойства. Аэробы. Размножаются только на сложных питательных средах (буферно-угольном дрожжевом агаре) с обязательным добавлением цистеина, пирофосфата железа и кетоглutarовой кислоты в связи с потребностями в этих веществах. Культивирование проводят при температуре 35 °С в атмосфере 2,5–3% CO₂ в течение 3–6 сут. Выросшие на питательной среде колонии имеют вросший центр с образованием коричневого пигмента, за исключением вида *L. micdadei*. Могут быть культивированы в желточном мешке куриного эмбриона и культурах клеток, в организме морской свинки.

Биохимические свойства. Каталазоположительны. Не ферментируют углеводы, не продуцируют уреазу, не восстанавливают нитраты. Некоторые виды разжижают желатин. *L. pneumophila* от других видов легионелл отличается способностью гидролизовать гиппурат натрия.

Антигенная структура сложная. Вид *L. pneumophila* подразделяют на 16 серогрупп, специфичность которых опосредована липополисахаридным антигеном.

Резистентность. Как и другие неспорообразующие бактерии, чувствительны к ультрафиолетовым лучам, этиловому спирту, фенолу, 3% раствору хлорамина.

Эпидемиология. В природных условиях легионеллы обитают в пресноводных водоемах, где они служат симбионтами сине-зеленых водорослей, водных и почвенных амёб и других простейших. Высокие адаптационные способности легионелл позволяют им успешно колонизировать

искусственные водоемы, системы водоснабжения и кондиционирования воздуха, медицинскую аппаратуру. На синтетических и резиновых поверхностях водопроводного, промышленного и медицинского оборудования легионеллы образуют биопленку, в составе которой они становятся более устойчивыми к действию дезинфицирующих веществ.

Механизм передачи легионеллезной инфекции — аспирационный. Основной фактор передачи — мелкодисперсный аэрозоль, содержащий легионеллы, образуемый бытовыми, медицинскими или промышленными водными системами. От человека к человеку заболевание не передается. Болезнь распространена повсеместно, в том числе и в России. Пик заболеваемости приходится на летние месяцы. Предрасполагающим фактором считают иммунодефицитное состояние.

Факторы патогенности и патогенез. Легионеллы — факультативные внутриклеточные паразиты. В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, в которые они попадают вследствие ингаляции микробного аэрозоля, а также в полиморфноядерных и моноцитах крови. Легионеллы активно размножаются в макрофагах, что приводит к разрушению последних и выходу большого количества бактерий в легочную ткань. Этот процесс обеспечивается следующими факторами патогенности:

- Т4СС, цитотоксином и супероксиддисмутазой, подавляющими респираторный взрыв фагоцита;
- цитолизином, являющимся ферментом металлопротеазой, предотвращающим образование фаголизосомы, а также вызывающим геморрагический эффект;
- при гибели бактерий — высвобождением эндотоксина, обуславливающего интоксикацию.

Множественно повторяемый цикл взаимодействия легионелл с макрофагами легких приводит к накоплению возбудителя в высокой концентрации и развитию острого воспалительного процесса.

Клиническая картина. Известны три клинические формы легионеллеза: болезнь легионеров (филадельфийская лихорадка), лихорадка Понтиак, лихорадка форта Брегг.

Инкубационный период при болезни легионеров — 2–10 сут. Заболевание сопровождается лихорадкой, ознобом, болями в груди, одышкой. В 20–30% случаев развивается острая дыхательная недостаточность. Могут развиваться инфекционно-токсический шок, почечная недостаточность, поражение центральной нервной системы. Летальность — 8–25%, у больных с иммунодефицитом — 60%.

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

Лихорадка форта Брегг — острое лихорадочное заболевание с экзантемой. Риск возникновения внутрибольничного легионеллеза связан с возможностью контаминации легионеллами систем водоснабжения, кондиционирования воздуха и медицинского оборудования, а также наличием лиц, чувствительных к инфекции, с нарушением клеточного иммунитета. Помимо *L. pneumophila*, внутрибольничную инфекцию нижних дыхательных путей вызывает *L. micdadei*.

Иммунитет клеточный. Антитела протективной активностью не обладают.

Лабораторную диагностику проводят бактериологическим, серологическим и экспресс-методами.

Материалом для выделения легионелл служат мокрота, материал бронхоскопии, плевральный экссудат, биопсийный материал легких, который хранят не более 1 сут при температуре 4 °С.

Серологическое исследование проводят определением четырехкратного нарастания титра антител в парных сыворотках методом ИФА или непрямой РИФ.

Проводят также определение на 2–10-е сутки растворимого антигена в моче с помощью ИФА или иммунохроматографического метода.

Прямую РИФ и ПЦР используют в качестве экспресс-диагностики. Однако специфический достоверный результат получается только в том случае, если материалом для исследования служат данные бронхоскопии и биопсии, а не мокрота.

Для типирования выделенного возбудителя используют мультилокусное секвенирование.

Лечение. Используют антибиотики, способные к внутриклеточной пенетрации: макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) и фторхинолоны.

Профилактика. Методы специфической профилактики не разработаны. Неспецифическая профилактика сводится к периодической очистке водных систем, выявлению водного резервуара возбудителя и его оздоровлению.

15.3.5. Коксииеллы. Возбудитель ку-лихорадки (*Coxiella burnetii*)

Возбудителем ку-лихорадки считают бактерии вида *Coxiella burnetii*, которые входят в класс *Gamma*proteobacteria, порядок *Legionellales*, семейство *Coxiellaceae*, род *Coxiella*. Возбудитель выделили в 1937 г. в Австралии Ф. Бернет и М. Фримен.

Морфология. Коксииеллы — короткие грамтрицательные коккобактерии размером 0,2×0,7 мкм, плеоморфны. По Здродовскому и Романовскому—Гимзе окрашиваются в красный цвет.

Культуральные свойства. Облигатные внутриклеточные паразиты. Культивируются в культурах клеток, желточном мешке куриных эмбрионов, в организме морской свинки. В клетках размножаются в цитоплазматических вакуолях, могут в фаголизосомах.

Резистентность. Высокоустойчивы в окружающей среде. Месяцами сохраняются в воде и на контаминированных микроорганизмом предметах. До 2 лет сохраняются в высохших фекалиях. Это связано со способностью микроорганизма находиться в двух стадиях развития: мелкоклеточной, метаболически неактивной, и крупноклеточной, метаболически активной формах. Мелкоклеточная форма резистентна к факторам окружающей среды. Переход к крупноклеточной форме происходит при инвазии микроорганизма в клетку хозяина: в процессе окисления в фагосоме запускается метаболизм. Коксииеллы устойчивы к действию формалина, фенола.

Эпидемиология. Резервуаром в природе служат крупный и мелкий рогатый скот, лошади, грызуны, дикие птицы. Поддержание микроорганизма в природе осуществляется благодаря циркуляции возбудителя между животными и птицами с участием множественных видов иксодовых и аргасовых клещей. Артропоидный вектор не играет роли в передаче возбудителя к человеку. У животных заболевание может протекать бессимптомно, возбудитель выделяется в больших количествах с мочой, испражнениями, околоплодными водами, молоком. Человек в основном заражается, вдыхая аэрозоли мочи и испражнений зараженных животных, а также употребляя молоко от зараженных животных, зараженную воду. Зараженные аэрозоли и пыль могут инфицировать конъюнктиву. Возможно попадание через поврежденную кожу при контакте с зараженными околоплодными водами животных. Выброшенные в атмосферу инфицированные коксииеллами аэрозоли могут вызвать инфекционный процесс на расстоянии нескольких километров от источника инфекции. Именно поэтому *Coxiella burnetii* рассматривают

как один из агентов биотеррора, они входят в группу В агентов биотерроризма. *Передача заболевания от человека к человеку не отмечена.*

Антигенная структура и патогенность. Обладают О-антигеном, входящим в ЛПС. По состоянию ЛПС коккиеллы могут находиться в двух фазах: в I фазе, обладающей полноценным О-антигеном; во II фазе микроорганизм теряет терминальные сахара О-антигена. В результате перепассирования коккиелл через организм неиммунокомпетентных хозяев (куриные эмбрионы) микроорганизм из I переходит в II фазу.

Факторами патогенности являются полноценный ЛПС I фазы и Т4СС. Проникая в организм человека воздушно-пылевым путем, коккиеллы связываются с интегриновыми рецепторами альвеолярных макрофагов и проникают внутрь клетки. Вирулентность коккиелл, находящихся в I фазе, связана с тем, что ЛПС I фазы маскирует узнавание микроорганизма рецептором TLR2, тем самым предупреждая активацию макрофага, создавая условия для пермиссивного существования микроорганизма в клетке. Микроорганизмы в II фазе легко узнаются TLR2, в результате чего индуцируется продукция ИЛ-2 и фактора некроза опухоли, которые активируют макрофаги, провоцируя устранение бактерий.

Клиническая картина. Инкубационный период — 18–21 день. Заболевание сопровождается лихорадкой, головной болью, симптомами острого респираторного заболевания, которое протекает как атипичная пневмония. Могут быть тошнота и рвота. У половины больных пневмонией, вызванной *Coxiella burnetii*, происходит поражение печени с развитием гепатолиенального синдрома. Иногда заболевание сопровождается эндокардитом. Летальность — не более 1%.

Иммунитет. В начале заболевания в крови появляются антитела к фазе II, а в разгаре заболевания и у реконвалесцентов обнаруживают антитела к фазе I.

Диагностику проводят серологическим методом исследования совместно с диагностикой других атипичных пневмоний (хламидиозной, легионеллезной и микоплазменной этиологии), с помощью РСК, ИФА, непрямой РИФ.

Лечение проводят антибиотиками тетрациклинового ряда и фторхинолонами.

Профилактика. Живую вакцину из штамма М-44 (Здоровский П.Ф., Гениг В.А.) используют по эпидемиологическим показаниям. Неспецифическая профилактика сводится к санитарно-ветеринарным мероприятиям.