

Патогенные спирохеты



Лекция № 9

Спирохеты – порядок *Spirochaetales*

- Порядок бактерий с длинными (3-500 мкм) и тонкими (0,1-1,5 мкм) спирально (греч. σπειρα «завиток») закрученными (один и более виток спирали) клетками.
- Спирохеты широко распространены в окружающей среде – в почве, в воде (сапрофиты), входят в состав микробиоты человека (*Treponema microdentinum*), а также могут инфицировать человека и животных.
- Все спирохеты – прокариоты (безъядерные одноклеточные), подвижны, грамотрицательны, размножаются поперечным делением и содержат эндотоксины.
- Эндоспор не образуют, но некоторые представители образуют цисты, зёрна.
- Встречаются как аэробные виды, так и анаэробные и факультативно-анаэробные.



Таксономия спирохет, имеющих клиническое значение:

- Отдел B17 *Spirochaetae*

- Класс *Spirochaetes*

- Порядок *Spirochaetales*

- Семейство *Leptospiraceae*

- Роды *Leptospira, Leptonema, Turneriella*

- Семейство *Spirochaetaceae*

- Роды *Treponema, Borrelia, Cristispira, Hollandina, Diplocalyx, Pillotina* и др.

- Семейство *Brachyspiraceae*

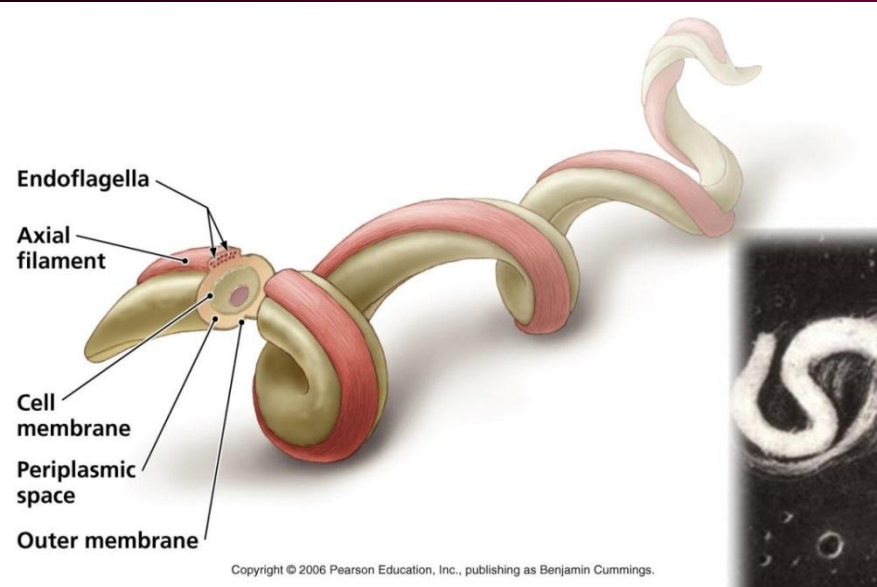
- Роды *Brachyspira, Serpulina*

- Семейство *Brevinemataceae*

- Род *Brevinema*

Роды **лептоспир**, **трепонем** и **боррелий**, помимо патогенных видов, включают в себя несколько видов спиралеобразных грамотрицательных бактерий-сапрофитов

- ✦ **Классификация спирохет считается незаконченной**, поскольку исследователи продолжают находить микроорганизмы, которые по организации генома, морфологии и биохимическим свойствам могут быть отнесены к одному из родов спирохет.
- ✦ Так, в начале 2014 года чилийские микробиологи открыли новый вид: *Borrelia chilensis*. Этот вид патогенен как для животных, так и для людей. От уже известных боррелий чилийские микроорганизмы отличаются своим геномом.
- ✦ Спиралевидные бактерии отличаются от других микроорганизмов не только формой, но и особенностями внутреннего строения.



В структурном отношении клетки спирохет и лептоспир представляют собой цитоплазматические цилиндры, отграниченные цитоплазматической мембраной (ЦПМ) от тонкой и эластичной клеточной стенки (КС), которая состоит из наружной мембраны и пептидогликанового слоя.

Между ЦПМ и цитоплазматическим цилиндром спирохет расположены фибриллы, состоящие, так же как и жгутики бактерий, из белка флагеллина.

Т.о., порядок *Spirochaetales* объединяет 3 рода патогенных спирохет: боррелии, трепонемы (сем. *Spirochaetaceae*), лептоспиры (сем. *Leptospiraceae*)

Род	Вид	Подвид	Заболевания
Трепонема	<i>T. pallidum</i>	pallidum	сифилис
	<i>T. pallidum</i>	endemicum	беджель
	<i>T. pallidum</i>	pertenue	фрамбезия
	<i>T. carateum</i>		пинта
	<i>T. vincentii</i>		ангина Венсанта-Плаута
Borrelia	<i>B. recurrentis</i>		эпидемический (вшивый) возвратный тиф
	<i>B. caucasica</i> , <i>B. duttoni</i> , <i>B. persica</i> и др.		эндемический (клещевой) возвратный тиф
	<i>B. burgdorferi</i> (sensu lato, всего более 10 видов)		болезнь Лайма
Leptospira	<i>L. interrogans</i> (25 серогрупп)		лептоспироз

Определение родовой принадлежности спирохет в мазке, окрашенном по Романовскому-Гимзе

Род	Количество и характер завитков	Характер движения	Окраска по Романовскому - Гимзе
Treponema 	8-12, мелкие, равномерные	Плавное, сгибательно - поступательное	Бледно-розовый 
Borrelia 	3-10, крупные, неравномерные	Толчкообразное, сгибательно - поступательное	Фиолетовый 
Leptospira 	Многочисленные первичные, вторичные завитки в виде буквы S	Очень активное, вращательно - поступательное	Розово-синий 

род ***Tрепонета***, состоит из 14 видов



Патогенны для человека виды:

- **вид *T. pallidum*** с 3-мя подвидами:
 - ***pallidum*** – венерический и врожденный **сифилис** во всех странах мира
 - ***endemicum bejel*** – **беджель** – невенерический сифилис в арабских странах, где находятся эндемические очаги этой инфекции
 - ***pertenue*** – **фрамбезия** или тропический сифилис в странах Африки, Центральной Америки, Индии, Индонезии и др.
- **вид *T. carateum*** – хронический трепонематоз – **пинта**;

Эти виды **не культивируются на питательных средах.**

Остальные трепонемы обнаруживаются в полости рта, в кишечном тракте и половых путях у людей и животных. Они культивируются на питательных средах. Например, **вид *T. vincentii*** – в ассоциации с фузобактериями участвует в развитии фузоспирохетоза – **некротической ангины Венсанта.**

Возбудитель сифилиса – бледная трепонема (*T. pallidum* подвид *pallidum*)

- **Сифилис** – хроническое венерическое заболевание с переменным и циклическим течением, характеризующееся поражением всех органов и тканей организма (кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, нервной системы и др.).
- В 2018 г. в РФ зарегистрировано 23385 случаев впервые выявленного сифилиса (в 2017 г. – 23385 случаев)
- Первые культуры бледной трепонемы (утратившие вирулентность) были получены **Рудольфом Гельтцером**, который с 1944 г по 1968 г заведовал кафедрой микробиологии в СтГМУ.
- Эти штаммы потеряли свои вирулентные свойства, но сохранили иммуногенные. Они легли в основу при разработке серологических методов исследования.



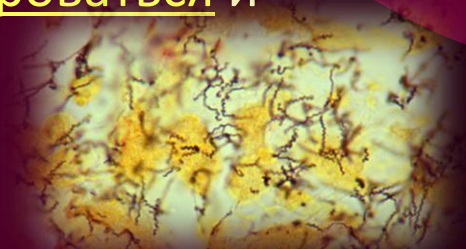
Морфология, физиология *T. pallidum*

- Анаэробы или микроаэрофилы
- Движения возбудителя: поступательные, вращательные и маятникообразные
- При исследовании в темном поле зрения в препаратах, окрашенных по Романовскому-Гимзе или импрегнацией серебром, бледная трепонема представляет собой спиралевидный микроорганизм длиной 6-14 мкм, \varnothing 0,2-0,3 мкм.
- *T. pallidum* плохо воспринимает анилиновые красители из-за малого количества нуклеопротеидов в клетке. Только при длительном окрашивании по методу Романовского-Гимзы приобретает слабо-розовый цвет.



Экология бледной трепонемы

- Средой обитания для бледной трепонемы является организм человека. Животные в естественных условиях сифилисом не болеют.
- Заражение происходит половым путем и реже бытовым через предметы обихода (белье, посуда и др.), трансплацентарным путями, при прохождении через родовые пути, через кровь
- Попадая в окружающую человека среду, трепонемы быстро погибают, так как они малоустойчивы к высыханию, изменениям температуры и действию химических веществ.
- Так, при температуре 55°C они гибнут через 15 мин, при 45-48 °C – через 1 ч. Чувствительны трепонемы к тяжелым металлам (ртуть, висмут, мышьяк), кислотам и обычным дезинфицирующим веществам.
- В организме возбудитель сифилиса может инцистироваться и образовывать , зёрна, L-формы.



Экология бледной трепонемы – цистообразование

При действии неблагоприятных факторов трепонемы могут переходить в **L-форму**, а также образовывать **цисты** – свернутые в шар спирохеты, покрытые непроницаемой **муциновой** оболочкой. Цисты бледных трепонем могут длительное время находиться в организме больного, не проявляя патогенности. При благоприятных для них условиях цисты спирохет реверсируют в спиралевидные формы, размножаются и восстанавливают свою патогенность.



Циста *T. pallidum pallidum*

Цисты являются формами как устойчивого выживания, так и размножения. Возможность существования **цист покоя** можно объяснить скрытые формы сифилиса, длительное вялое течение, положительные серологические реакции у леченных больных, устойчивость к лекарственным препаратам.

Помимо цист бледные трепонемы образуют **атипичные формы** в виде **зёрен**. Особенно быстро они образуются под влиянием иммунной сыворотки. Атипичные формы трепонем обладают такой же антигенной активностью, как и штопорообразные трепонемы.

Антигены бледной трепонемы

Серологические варианты не установлены. Наличие в составе микробной клетки трепонем полисахаридных, липидных и белковых комплексов обуславливает их сложную антигенную структуру.

Антигены являются самым важным компонентом в РСК, предложенной Вассерманом в 1906 г.

Трепонема содержит 3 основных АГ:

- термолабильный АГ белковой природы – протеиновый АГ;
- термостабильный антиген полисахаридной природы;
- липоидный антиген.



Сифилис – патогенез

- Заболевание протекает циклически: **первичный** сифилис, **вторичный**, **третичный**. Без лечения может наступить **четвертичный** сифилис.
- **Патогенез** сифилиса обусловлен реакцией организма на воздействие на организм больного **эндотоксинов** бледной трепонемы.
- Токсигенностью возбудителя обуславливается полиморфность протекающих в заражённом организме процессов, в зависимости от стадии заболевания патологические изменения отличаются довольно значительно.
- **Иммунитет** после перенесенной болезни не развивается.

Сифилис – клиника. Первичный период

Инкубационный период сифилиса исчисляется 3-4 неделями.

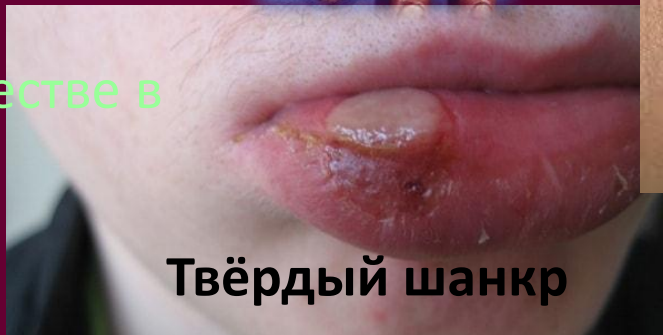
Первичный сифилис

- После инкубационного периода на месте внедрения возбудителя возникает безболезненный плотный инфильтрат – **твёрдый шанкр** (плотный инфильтрат с поверхностной эрозией или язвой на месте внедрения) и **регионарный аденит** (на 8-10 день после появления твёрдого шанкра).
- Начиная с 3-4-ой недели, увеличиваются и становятся плотными все л/у. Появляются общие симптомы – головные, костные, суставные и мышечные боли, может повышаться температура до 39-40 °С.

В первые 3 недели серологические реакции отрицательны – первичный серонегативный сифилис

Это - **первичный период** сифилиса, который продолжается ≈ 6 нед.

Возбудитель размножается, накапливается в большом количестве в первичном очаге.



Твёрдый шанкр

Сифилис – клиника. Вторичный период

- С 4-ой нед. серологические реакции становятся положительными – вторичный сероположительный сифилис.
- При отсутствии лечения трепонемы проникают в кровь, возникает генерализация инфекции, которая сопровождается **высыпаниями** на коже и слизистых оболочках.
- **Это – вторичный период сифилиса.**
- Характерный синдром – розовато-красные розеолезные (реже – папулёзные) высыпания на коже. Эта стадия вторичного периода носит название «**свежий**».
- Под действием иммунной системы большинство спирохет погибают, что обуславливает периодическое исчезновение высыпаний.



Розеолёзная сыпь

Папулёзная сыпь

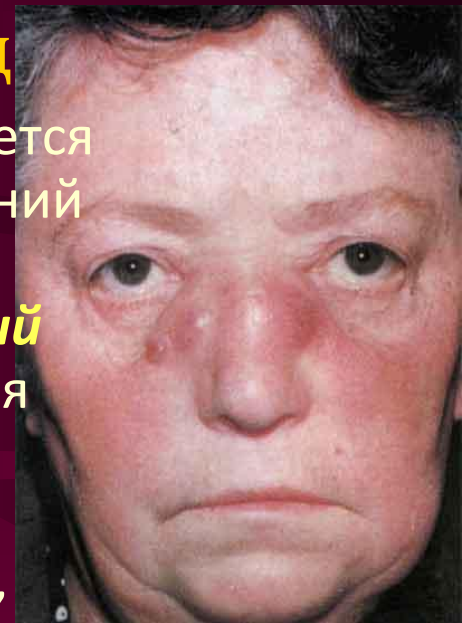


Сифилис – клиника. Вторичный период – продолжение

- При всех последующих повторных высыпаниях, за редким исключением, характерны небольшие высыпания, склонные к группировке.
- Эту стадию сифилиса называют **вторичным рецидивирующим сифилисом**.
- Во вторичном периоде наблюдают развитие специфических процессов во внутренних органах, в костной, периферической и центральной нервной системе.
- Возбудитель содержится в элементах сыпи, больной опасен для окружающих.
- Без лечения вторичный период продолжается 2-4 года и более.
- **Вторичный сифилис может быть свежим, рецидивным и скрытым.**

Сифилис – клиника. Третичный период

Третичная стадия сифилиса (до 10 лет) характеризуется развитием папул, узелков, гранулематозных поражений (гумм, склонных к распаду) в коже, костях, печени, головном мозге, легких, сердце, глазах (**висцеральный сифилис**) и т.п. Возникают дегенеративные изменения ЦНС и спинного мозга (парезы, параличи, спинная сухотка – **нейросифилис**) или сифилитические поражения **сердечно-сосудистой системы** (аортиты, аневризма аорты, недостаточность аортальных клапанов).



Изъязвлённая сифилитическая гумма в подмышечной области



Гуммозное поражение костей черепа при позднем сифилисе

Последствия позднего сифилиса – в настоящее время встречаются крайне редко



На третьей стадии разрушаются практически все жизненно важные органы и системы, обезображивается внешний вид больного.

Приблизительно в 25 % случаев, на фоне осложнений, наступает летальный исход.

Врожденный сифилис

- В настоящее время дети, больные врожденным сифилисом, регистрируются исключительно редко. Беременные, лечившиеся во время беременности, могут родить здоровых детей.
- Без лечения инфицирование плода часто приводит к выкидышам во второй половине беременности или мертворождениям. В случае рождения жизнеспособного ребенка клинические проявления можно наблюдать сразу после рождения (**ранний врожденный сифилис**), либо в возрасте от 5-15 лет (**поздний врожденный сифилис**).
- Для ранней формы характерны папулезно-розеолезные высыпания, сифилитическая пузырчатка, остеохондриты, поражения внутренних органов (печень, селезенка) и нервной системы (менингиты и менингоэнцефалиты).
- Типичное проявление поздней формы – **триада Хатчинсона** – паренхиматозный кератит, «бочкообразные зубы» и глухота (вследствие поражения лабиринта), нередко наблюдаются изменения большеберцовых костей («саблевидные голени»).

Сифилитическая
пузырчатка



Врождённый сифилис



Саблевидные голени

Поздний врожденный сифилис

- **Достоверные** признаки – триада Гетчинсона:
 - зубы Гетчинсона
 - паренхиматозный кератит
 - лабиринтит



Сифилис – иммунитет

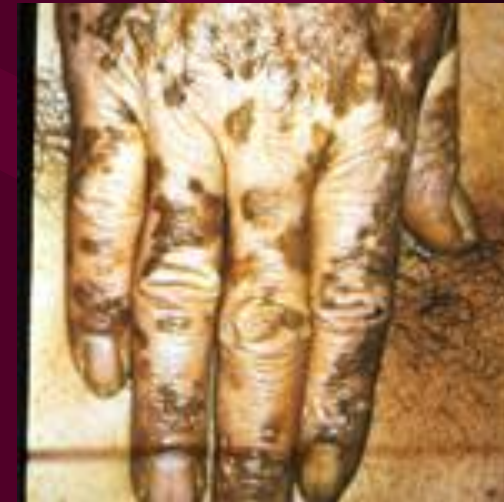
- Перенесенное заболевание не оставляет невосприимчивости. После излечения возможно повторное заболевание при реинфекции.
- При заболевании сифилисом формируется нестерильный иммунитет
- Образующиеся на антигенные комплексы микробной клетки антитела (на **протеиновый АГ**) не обладают защитными свойствами;
- Приобретенный иммунитет характеризуется защитными клеточными реакциями, способствующими фиксации трепонем и образованию гранулем, но не элиминации возбудителя из организма.
- Развивается и инфекционная **аллергия**, которую можно выявить внутрикожным введением убитой взвеси тканевых трепонем.
- На высоте иммунного ответа трепонемы образуют **цисты**, которые локализуются обычно в стенке кровеносных сосудов, болезнь переходит в стадию ремиссии. Снижение напряженности иммунитета сопровождается **реверсией** возбудителя в вегетативную стадию, его размножением, следствием чего являются рецидивы болезни.

Микробиологическая диагностика сифилиса

- Материал: отделяемое твердого шанкра, пунктаты лимфатических узлов, материал из высыпаний кожного покрова.
- ПЦР
- Мазок по Романовскому-Гимзе; темнопольная микроскопия
- Иммунофлюоресценция (МФА) мазка, окрашенного иммунной антитрепонемной сывороткой, меченной флюорохромом.
- Серодиагностика: а) с кардиолипиновым антигеном; б) с трепонемным антигеном.
- Для ориентировочной диагностики ставят: реакцию VDRL - микропреципитацию кардиолипинового антигена с сывороткой крови больного (микрореакция преципитации), реакцию Вассермана (РСК).
- Окончательный диагноз ставят: на основании МФА (РИФ) с тканевым штаммом *T. pallidum* (непрямой метод), ИФА и РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем) для выявления антител.
- Применяют также РПГА с трепонемным эритроцитарным диагностикумом.

Пинта

- Возбудитель **пинты** – *Treponema carateum*
- Заболевание встречается у лиц с темным цветом кожи в тропических районах западного полушария.
- Передается **контактным** путем и через **мошек**. На месте входных ворот образуется **папула**, затем происходит **генерализация** процесса, сопровождающаяся появлением различного цвета пятен на коже, гиперкератоза подошв и ладоней, выпадением волос.
- Возбудитель по морфологическим, тинкториальным и культуральным признакам не отличается от *T. pallidum*.
- **Лабораторная диагностика:** обнаружение трепонем в пораженных участках кожи, постановка серологических реакций с сывороткой больного (РСК и МФА), ПЦР
- Специфическая профилактика отсутствует.



Фрамбезия (или тропическая гранулёма).

возбудитель – *Treponema pallidum* подвид *pertenue*

- ❑ Заболевание распространено в странах с тропическим климатом. Возбудитель передается через предметы обихода, при контакте с больным (основной путь передачи), половым путем
- ❑ Характеризуется появлением в месте входных ворот болезненной язвочки с последующими кожными высыпаниями, переходящими в дистрофические процессы на коже и в костях.
- ❑ Возбудитель по морфологическим, тинкториальным и культуральным признакам не отличается от *T. pallidum*.
- ❑ Лабораторная диагностика: обнаружение трепонем в пораженных участках кожи, постановка серологических реакций с сывороткой больного (РСК и МФА), ПЦР
- ❑ Специфическая профилактика отсутствует.

Третья стадия фрамбезии (ч/з 5 лет без лечения)



Беджель (невенерический эндемический сифилис)

- Возбудитель – *T. pallidum* подвид *endemicum* (*T. bejel*) морфологически неотличим от бледной трепонемы
- Очень похож на сифилис, но не передаётся половым путём (через кожный контакт, или посредством совместного использования посуды).
- Заболевание сопровождающийся сыпью на коже и слизистых оболочках, развитием кондилом и гуммозных проявлений.
- Прорастание гуммозных инфильтратов в глубокие слои подкожной основы с поражением костей, сухожилий и суставов приводит к образованию обширных язв.
- Лабораторная диагностика: микроскопия, серология, ПЦР



род *Borrelia* семейства *Spirochaetaceae* порядка спирохет

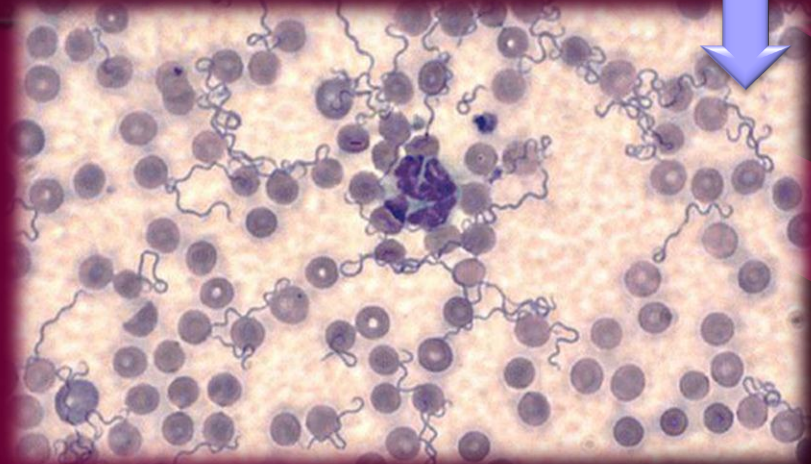
- Из 36 известных видов 12 видов боррелий являются возбудителями боррелиозов как антропонозного (эпидемический возвратный тиф), так и зоонозного характера (болезнь Лайма, эндемический возвратный тиф), с трансмиссивным путём передачи возбудителя;
- Основными переносчиками боррелий являются:
 - иксодовые и аргасовые клещи;
 - вши (головная, постельная, лобковая).



Аргасовые клещи Иксодовые клещи

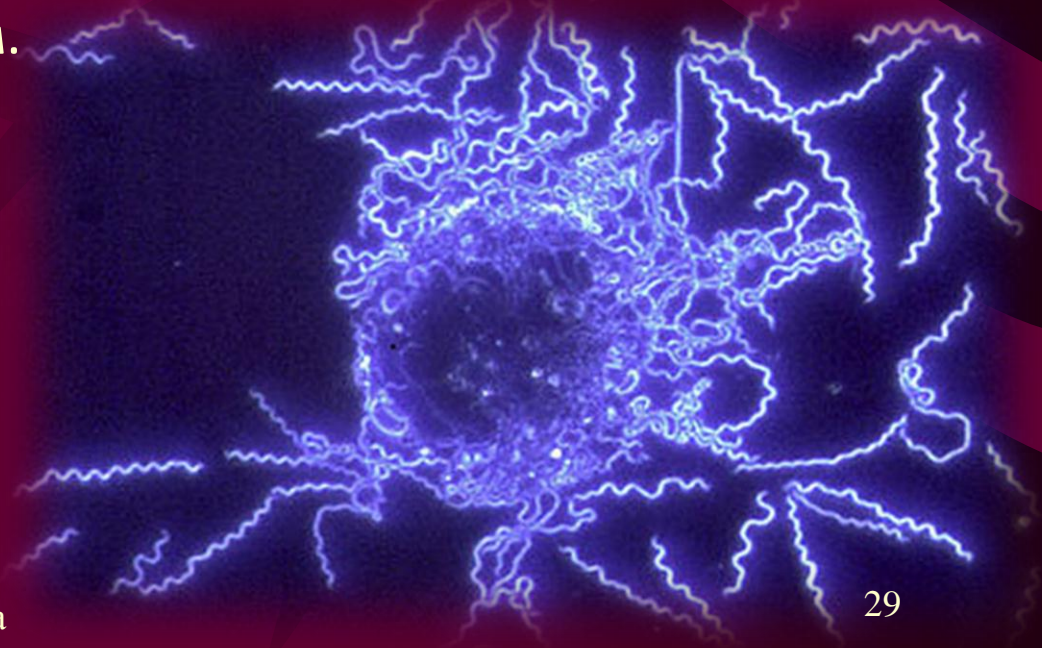
Боррелии

- ❏ Тонкие спиральные бактерии, имеющие 3-10 крупных завитков. Окрашиваются по Романовскому-Гимзе в сине-фиолетовый цвет.
- ❏ Спор и капсул не образуют, имеют 7-30 периплазматических фибрилл (жгутиков).
- ❏ Имеют **уникальный геном** в виде **линейной хромосомы** и набор циркулярных и **линейных плазмид**.
- ❏ Хорошо видимы в темном поле и в фазово-контрастном микроскопе.
- ❏ Характерны вращательные движения с волнообразными колебаниями. Микроаэрофилы и облигатные анаэробы.



Боррелии

- **Культуральные свойства:** культивируются на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, тканевые экстракты, хорошо растут в куриных эмбрионах.
- При выращивании боррелий на средах или в эмбрионах их патогенность для животных быстро утрачивается.
- **Биохимические** свойства боррелий практически не изучены.
- **Резистентность:** чувствительны к высушиванию и нагреванию. Устойчивы к низким t -рам.



болезнь Лайма (*Borrelia burgdorferi sensu lato*)

- **Болезнь Лайма** (син. хроническая мигрирующая эритема, лаймборрелиоз и др.) относится к **группе иксодовых клещевых боррелиозов** (ИКБ) – хронических рецидивирующих трансмиссивных природно-очаговых инфекций, поражающих кожу, ЦНС, ССС, суставы. Сопровождается развитием иммунопатологических процессов.
- Основные **переносчики** на территории РФ – клещи *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus*; **природный резервуар** – мелкие грызуны, олени, лоси;
- **В 2018 г.** в РФ зарегистрировано **6481 случай** лаймборрелиоза.
- Возбудителем болезни Лайма в Северной Америке (по названию города Лайм, где впервые описано заболевание) является вид *B. burgdorferi*, который был выделен У. Бургдорфером в 1982 г. из иксодового клеща.

Лаймборрелиоз

- К настоящему времени установлено, что иксодовые клещевые боррелиозы вызывает целая **группа близких видов боррелий**, объединенных под названием *B. burgdorferi sensu lato* (т. е. в широком смысле), в которой различают более 10 видов.
- Четыре из них циркулируют на территории России и других стран Евро-Азиатского континента: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. lusitaniae*, *B. burgdorferi sensu stricto* (т. е. в узком смысле, или собственно боррелия Бургдорфера – возбудитель истинной болезни Лайма)
- Эти виды различаются между собой по антигенной структуре.
- **Морфология** : типичные боррелии.

- **Антигенная структура *B. burgdorferi***: Сложная. Белковые антигены фибриллярного аппарата (p41) и цитоплазматического цилиндра (p93), антитела к которым появляются на ранних этапах инфекции, но не обладают защитными свойствами.
- Протективную активность имеют **АГ**, представленные **липидмодифицированными интегральными белками наружной мембраны, обозначаемые как osp (outer surface protein - англ.) А, В, С, D, E, F.**
- OspA-АГ обладает антигенной вариабельностью, подразделяясь на 7 сероваров, и является **видоспецифическим**.
- Антигенный состав подвержен вариациям в процессе жизненного цикла боррелии. При их культивировании на питательных средах и нахождении в организме человека на поздних стадиях заболевания у боррелии преобладает АГ ospA, тогда как при пребывании в клеще и в организме человека на ранних этапах заболевания у них преобладает антиген ospC.

Лаймборрелиозы. Факторы патогенности

- *Липидмодифицированные* белки наружной мембраны обеспечивают способность боррелий *прикрепляться* и проникать в клетки хозяина.
- *Эндотоксин, подвижность*
- *Инвазивность* – поверхностные структуры.
- В результате взаимодействия боррелий с макрофагами происходит выделение ИЛ-1, который индуцирует воспалительный процесс.
- *Osp A-протеин* принимает участие в развитии иммунопатологических реакций, приводящих к развитию артритов
- *белок теплового шока*, который начинает синтезироваться бактериями при температуре 37 °С и который по своей структуре и молекулярной массе идентичен таковому человека

Патогенез поражения при лаймборрелиозе

- После укуса клеща *B. burgdorferi* локализуются в месте внедрения либо проникают непосредственно в кровоток. Вирулентные штаммы сравнительно резистентны к микробицидным факторам фагоцитов периферической крови.
- Боррелии адсорбируются на клетках, взаимодействуя с мембранными гликолипидами (особенно с галактоцереброзидами поверхности нейроглии).
- Инвазивная активность боррелий высока, и через 12 ч после заражения они проникают в различные органы и ткани, а также через гематоэнцефалический барьер, в результате чего их можно выделить из спинномозговой жидкости.
- При локальном поражении развивается синдром блуждающей эритемы, при диссеминированном – различные поражения нервной и ССС, опорно-двигательного аппарата, вторичные поражения кожи и др.

Лаймборрелиоз – клиника

Инкубационный период длится от 3 до 32 сут. На месте укуса клеща образуется **красная папула**, появление которой совпадает с началом заболевания.

Клинические проявления лаймборрелиоза включают три стадии:

- 1. **Мигрирующая эритема**, которая сопровождается развитием гриппоподобного симптомокомплекса, лимфаденита и появлением в месте укуса клеща кольцевидной эритемы, которая быстро увеличивается в размерах.



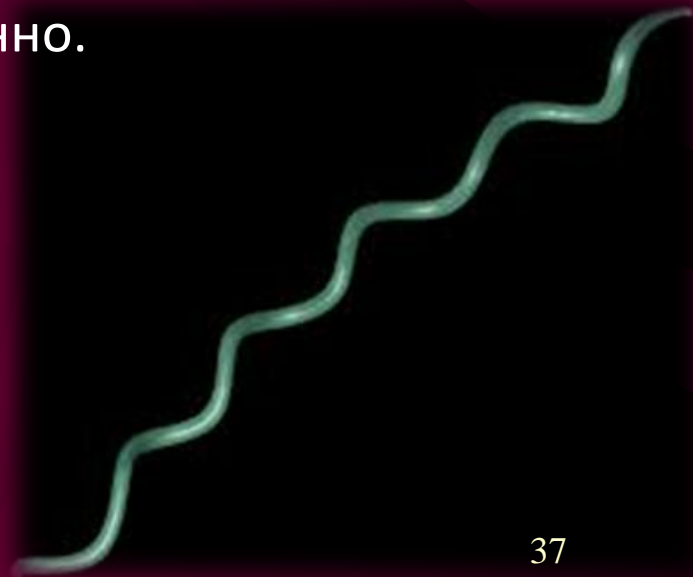
Лаймборрелиоз – клиника 2

- ☛ **2. Стадия диссеминирования.** Развитие доброкачественных поражений сердца и ЦНС в виде миокардита и асептического менингита, которые наблюдаются на 4-5 нед заболевания и протекают в течение одного или нескольких месяцев.
- ☛ Циркуляция боррелий вызывает развитие локальных васкулитов и окклюзий сосудов.
- ☛ Характерное проявление – артриты (чаще одного коленного сустава), выявляемые у 60 % больных. Они плохо отвечают на а/б-терапию и обусловлены формированием аутоиммунных механизмов.



Лаймборрелиоз – клиника 3

- ☛ **Третья стадия.** Развивается через несколько месяцев или даже лет – поражения суставов приобретают хронический характер, у части больных (15 %) – поражения нервной системы (менингиты и менингоэнцефалиты); у 50 % - мононевриты (как периферических, так и черепных нервов), проявляющиеся нарушением чувствительности или мышечной слабостью; в редких случаях – тромбозы артерий, способные вызвать смерть больного.
- ☛ Заболевание протекает доброкачественно.
- ☛ **Прогноз** благоприятный.



Лаймборрелиоз

- ☛ **Иммунитет.** Гуморальный, *видоспецифический* к антигенам клеточной стенки боррелий.
- ☛ **Специфическое лечение и профилактика** – нет. Этиотропная а/б-терапия (тетрациклиновый ряд). Неспецифическая профилактика сводится к использованию защитной одежды и борьбе с клещами
- ☛ **Лаб. диагностика.** Материал для исследования: биоптаты кожи, синовиальная жидкость суставов, ликвор, сыворотка крови.
- ☛ *Бактериоскопический метод* (на 1-й стадии),
- ☛ *Бактериологический* – на 1-й стадии биоптаты кожи из эритемы.
- ☛ *серологический* метод: определение IgM или нарастания титра igG в ИФА); МФА - реакция непрямой иммунофлюоресценции с корпускулярными АГ из боррелий - диагностический титр 1:80 и выше. Реакция положительная со 2-3 нед заболевания, ставят парными сыворотками.
- ☛ *ПЦР* (ликвор, суставная жидкость)

Возвратные тифы (эпидемический и эндемический)

- Группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых боррелиями, характеризующихся острым началом, приступообразной лихорадкой, общей интоксикацией.

Эпидемический возвратный тиф

- возбудитель ***B. recurrentis***
- источник возбудителя – **лихорадящий больной**, в крови которого находятся боррелии.
- специфические переносчики боррелий: платяная, головная и, в меньшей степени, лобковые вши, которые становятся наиболее заразными с 6-го по 28-й день после инфицирующего кровососания. Человек заражается возвратным тифом при втирании гемолимфы раздавленных вшей в кожу при расчесывания места укуса.
- На территории **РФ** в настоящее время **не регистрируется**.
- **Иммунитет** – гуморальный, непродолжительный
- **Специфическая профилактика** – нет

Эндемический возвратный тиф (аргасовый клещевой боррелиоз, клещевой возвратный тиф)

- Зоонозное природно-очаговое заболевание, спорадически встречающееся в отдельных степных, пустынных, полупустынных, субтропических, тропических географических зонах.
- **Возбудители** – более 20 видов боррелий, наиболее часто вызывают заболевание африканская *B. duttoni* и азиатская *B. persica*.
- **Источником** инфекции являются животные – грызуны, хищники, а также сами аргасовые клещи-переносчики, у которых наблюдается трансвариальная передача возбудителя из поколения в поколение.
- **Иммунитет** гуморальный, непродолжительный.
- **Специфическая профилактика** – нет.



Антигенная структура и патогенность боррелий, вызывающих возвратные тифы

- Во время заболевания **антигенная структура** боррелий может меняться. Продуцируемые в начале заболевания АТ действуют как селективный фактор, в результате чего в организме сохраняются только варианты, имеющие антигенные отличия.
- **Патогенность** боррелий связана с эндотоксином, освобождающимся при разрушении бактерий под действием АТ.
- **Рецидивирующий характер** заболевания связан с размножением таких антигенных вариантов, против которых макроорганизм еще не имеет антител.
- **Полное выздоровление** после 3-10 рецидивов возвратных тифов наступает тогда, когда в организме появляются АТ ко всем соответствующим антигенным вариантам возбудителя.

Возвратные тифы – патогенез и клиника

Патогенез и клинические проявления обоих типов возвратных тифов схожи. Инкубационный период в среднем 7-8 суток.

- **1.** Попав во внутреннюю среду организма, боррелии внедряются в клетки лимфоидно-макрофагальной системы, где размножаются и поступают в большом количестве в кровь, вызывая лихорадку до 39-40 °С, головную боль, озноб. Каждая такая атака заканчивается подъемом титра антител.
- **2.** Взаимодействуя с АТ, боррелии образуют агрегаты, которые нагружаются тромбоцитами, вызывая закупорку капилляров, следствием чего является нарушение кровообращения в органах. Большая часть боррелий погибает под влиянием антител.
- **3.** Гибель спирохет сопровождается освобождением эндотоксина, вызывающего интоксикацию, а также действующего на клетки эндотелия сосудов, в результате чего появляются геморрагические инфаркты во внутренних органах (печень, селезенка). Возможно наличие признаков менингита.

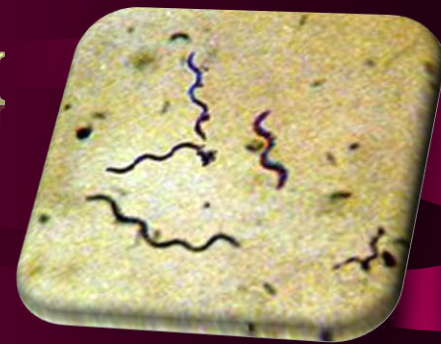
Возвратные тифы – патогенез и клиника

- Большая часть боррелий погибает под влиянием АТ. Однако в течение инфекции **АГ этих боррелий подвергаются вариации**.
- Это связано с наличием большого набора (несколько десятков) белковых АГ, синтез которых кодируется разными генами, часть которых периодически находится в неактивной, «молчащей» форме. В результате перегруппировок в хромосоме происходит активация «молчащего» гена и появление нового антигенного варианта.
- А так как АТ вырабатываются против одного конкретного АГ, то новые антигенные варианты боррелий появляются неожиданно для макроорганизма и вызывают
- **4. рецидив** заболевания. Это может повторяться 3-10 раз.

Главное отличие клиники клещевого возвратного тифа от эпидемического - наличие первичного аффекта в месте укуса клеща. Сначала появляется розовое пятно, затем узелок с геморрагическим ободком. Кроме того, отмечается большее число приступов лихорадки и их меньшая продолжительность.



Лептоспиры и лептоспироз



- Лептоспироз – инфекционное заболевание, характеризующееся поражением кровеносных капилляров, печени, почек, мышц, ЦНС, нередко сопровождающаяся развитием интоксикации, геморрагического синдрома и желтухи.
- **Это нетрансмиссивная природно-очаговая инфекция**, занимающая первое место в мире среди зоонозов по широте распространения природных и антропургических очагов. Лептоспирозы распространены во всех регионах мира, кроме Арктики.
- Убиквитарное распространение лептоспир и лептоспироза в мире обусловлено **широким спектром резервуарных хозяев** патогенных лептоспир и **восприимчивых к ним видов животных**, равно как и **высокой степенью биоразнообразия возбудителей** – антигенного, экологического и генетического.

Лептоспироз

- Лептоспироз распространён во всех регионах, кроме Арктики.
- Заболеваемость высокая.
- Более половины случаев протекает в тяжёлой форме и требует реанимационных мероприятий.

Таксономия лептоспир

Возбудителями лептоспироза являются многочисленные лептоспиры нескольких геномовидов рода *Leptospira*, семейства *Spirochaetaceae*.

- В течение многих десятилетий в пределах рода *Leptospira* выделяли два вида – ***L. interrogans*** (паразитические) и ***L. biflexa*** (свободноживущие), дифференцируемые на основе не вполне достоверных фенотипических признаков (патогенности для лабораторных животных и культурально-биохимических тестов).
- Современная видовая дифференциация лептоспир основана на концепции определения вида у бактерий, в соответствии с которой в один вид объединяются штаммы с ДНК-ДНК гомологией **70 %**, и с гомологией 16S рРНК **более 98,7 %**.
- В соответствии с данной концепцией и в результате мировых многоцентровых исследований большого количества штаммов лептоспир идентифицированы **семнадцать геномных видов** (геномовидов) лептоспир (по другим источникам – 20).

Таксономия лептоспир

Геномовиды сгруппированы в **три комплекса**: патогенные, оппортунистические и непатогенные лептоспиры. Только **семь геномовидов** причислены к комплексу патогенных лептоспир.

По антигенной структуре патогенные лептоспиры разделяют на **230** (250 – по др. источникам, 2014 г. Клин. рек.) **серологических вариантов**, объединенных в **25 серогрупп**.

Серовары условно описывают как отдельные виды.

Основное значение в патологии человека имеют серовары *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, **Sejroe** (*Hebdomadis*), *Canicola*, *Pomona*, *Tarassovi*.

Таксономия лептоспир

На территории России наиболее часто заболевание вызывают лептоспиры **3** из 7 известных **патогенных геномовидов**:

- ▣ ***L. interrogans*** sensu lato (s.l.) – серовары *copenhageni*, *icterohaemorrhagiae*, *canicola* и *romona*,
- ▣ ***L. kirschneri*** – *mozdok* и *grippotyphosa*
- ▣ ***L. borgpeterseni*** – *tarassovi*, *sejroe* (бывший *Hebdomadis*?) и *hardjo*.
- ▣ ***L. australis*** (серовары *australis*, *bratislava*) – в последние годы.

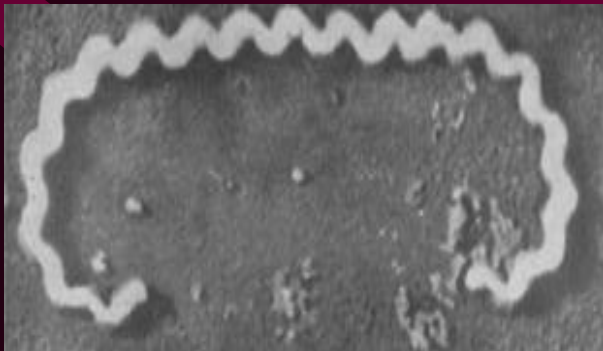
Серовар **Icterohaemorrhagiae** чаще других сероваров предопределяет тяжелые формы болезни.

В 2002 году на совещании Комитета по таксономии лептоспир Международного союза микробиологических обществ решено применять следующий порядок обозначения:

***L. interrogans* serovar *Icterohaemorrhagiae*.**

Лептоспиры - морфология

- **Лептоспиры** напоминают тонкую спираль (от греч. *Leptos* – мелкий, нежный, *spira* – виток, спираль). Концы могут быть изогнуты.
- Витки спирали лептоспир плотно примыкают друг к другу, что придаёт им вид «нитки жемчуга» при микроскопии в тёмном поле (оптимальный способ изучения морфологии).
- Микроб совершает вращательные (ротационные, штопорообразные) и прямолинейные движения, способствующие проникновению его в организм человека или животного (подвижность лептоспир – один из факторов патогенности).



2019



д.м.н. Таран Татьяна Викторовна



Лептоспиры – антигенная структура

- **Антигенная структура** – сложная и недостаточно изученная.
- Родоспецифическим является **полисахаридный фибриллярный** антиген, принадлежность к группе и варианту определяется соответственно **оболочечными белковыми и липопротеиновым антигенами**.
- Таксономическим критерием для лептоспир служит **антигенный состав**.
- Основным таксоном является **серовар** (всего 230-250 сероваров); серовары объединены в **серогруппы – 25** серогрупп.



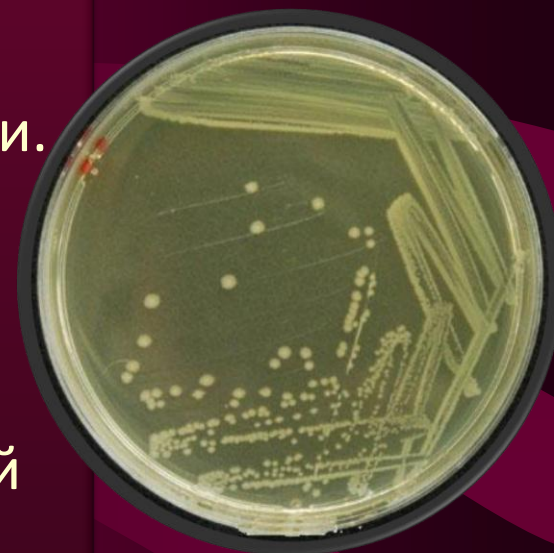
Лептоспиры - резистентность

- ✦ Патогенные лептоспиры чувствительны к высыханию, нагреванию, низким значениям рН, дезинфицирующим веществам. При нагревании до 56 °С погибают в течение 25-30 мин. Кипячение убивает микроб мгновенно.
- ✦ Однако в естественных водоемах лептоспиры могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких недель, во влажной почве – 3-9 месяцев, на пищевых продуктах – от нескольких часов до 30 суток; устойчивы к действию низких температур, что обеспечивает их сохранность в окружающей среде.



Лептоспиры - культивирование

- Лептоспиры – строгие аэробы, оптимальная температура 28-30 °С.
- Растут в жидких и полужидких средах, дополненных 10-15 % кроличьей сыворотки.
- Рост наблюдают на 5-8-е сутки (некоторые штаммы растут до месяца) инкубирования в виде круглых колоний.
- Бактериологический метод в лабораторной диагностике лептоспирозов из-за медленного роста лептоспир имеет ретроспективное значение.



Лептоспироз – эпидемиология

- **Механизм передачи** – фекально-оральный, **основной путь передачи** возбудителя – водный, меньшее значение имеют контактный и пищевой.
- Инфекция передается человеку посредством прямого контакта с мочой инфицированных животных или через объекты внешней среды, контаминированные мочой животных - лептоспиросителей (главным образом, через воду, почву и растения, иногда пищевые продукты).
- Территории, на которых выявлено носительство лептоспир среди диких животных и заболевания или лептоспиросительство у домашних животных, считают очагами лептоспироза, потенциально опасными для человека. Они подразделяются на **природные**, хозяйственные (**антропургические**) и **смешанные**.



Лептоспироз – эпидемиология

- Более 100 видов диких и домашних животных могут быть носителями лептоспир. Основными хозяевами (*резервуаром*) и источниками возбудителя инфекции среди **диких млекопитающих** в природных очагах являются грызуны (серые полевки, мыши, крысы и другие виды) и насекомоядные (ежи, землеройки).
- В хозяйственных (антропургических) очагах эту роль играют **домашние животные** – собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, реже козы и лошади (смертность среди последних достигает 65-90 %), а также пушные звери клеточного содержания – лисицы, песцы, нутрии.



Лептоспироз - эпидемиология

- У грызунов, насекомоядных, собак и некоторых других животных лептоспирозная инфекция протекает бессимптомно, сопровождаясь выделением лептоспир с мочой.
- Этот феномен, по всей вероятности, играет ключевую роль в сохранении патогенных сероваров ЛС в неблагоприятном по инфекции очаге и распространении инфекции за пределы последнего.
- Лептоспирозы у сельскохозяйственных животных протекают остро, подостро или в форме хронического бессимптомного лептоспироносительства.



Лептоспироз – эпидемиология

- На территории России основным носителем серогруппы **Icterohaemorrhagiae** является серая крыса, иногда домашняя мышь; **Canicola** – бродячие и домашние собаки, иногда – свиньи, КРС; **Grippotyphosa** – полевка, КРС обыкновенная; **Pomona** – полевая мышь, свиньи; **Hardjo** – КРС; **Tarassovi** – КРС, МРС, свиньи.
- Больной человек является **эпидемиологическим "тупиком"** инфекции и не имеет практического значения как ее источник.
- В последнее десятилетие отмечается тенденция к урбанизации лептоспирозов, проявляющаяся в увеличении доли городского населения в общей структуре заболеваемости.

Лептоспироз

- В настоящее время установлено, что **лептоспироз представляет собой единую нозологическую форму**, вызванную лептоспирами, относящимися к различным серогруппам и сероварам.
- Заболевания, обусловленные лептоспирами различных серогрупп, имеют **единый патогенез и единую патологическую анатомию**.
- Преобладание тех или иных **клинических симптомов и синдромов не имеет четкой связи с серогруппой лептоспир**, вызвавших заболевание, отличия в клинических проявлениях имеют только количественный характер.
- Однако наиболее тяжелое поражение органов и систем наблюдается при лептоспирозе, вызванном ***L. Icterohaemorrhagiae***.

Лептоспиры – факторы патогенности

Патогенные лептоспиры относятся к **тканевым паразитам**, поражающим почки, печень, мышцы, кровь, нервную ткань.

Факторы патогенности лептоспир:

- **адгезивность**,
- продуцируют **экзотоксиноподобные** вещества (экстрацеллюлярная субстанция) с цитотоксическими и гемолитическими свойствами,
- **ферменты** – фибринолизин, плазмокоагулазу, липазу и др.
- **эндотоксин** лептоспир обладает пирогенным, кожно-некротическим и летальным свойством, высвобождается в случае гибели лептоспир.

Лептоспироз - патогенез

- **Входные ворота инфекции** – в организм человека и животных лептоспиры проникают через незначительные повреждения кожи и неповреждённые слизистые оболочки полости рта, носа, глаз, ЖКТ и мочеполового тракта.
- Лептоспиры распространяются по лимфатическим путям, проникают в кровь и током крови (**первичная кратковременная лептоспиремия**) разносятся по организму, попадая в различные органы: печень, почки, легкие и т.д.
- В органах микроорганизмы интенсивно размножаются, затем вновь поступают в кровь (**вторичная лептоспиремия**). В результате действия возбудителей и их токсинов повреждаются стенки кровеносных капилляров и наблюдаются кровоизлияния в различные органы и ткани.
- Больше всего страдают печень, почки, надпочечники, сердце, мышцы, ЦНС.

Лептоспироз – клинические проявления, иммунитет

- **Клинические проявления** лептоспирозов переменны – от бессимптомных (субклинических) до тяжёлых желтушных форм.
- Инкубационный период длится 5-12 сут.
- Заболевание проявляется ознобом, резким повышением температуры тела до 39-40 °С. Характерны миалгии и головная боль, поражение конъюнктивы, гиперемия склер и лица. На 3-5-е сутки может появляться ярко-розовая сыпь (иногда кореподобная) на конечностях и туловище; продолжительность высыпаний переменна (до 10 сут). Летальность может достигать 20-35 %.
- **Иммунитет**. После перенесенного заболевания остаётся стойкий серовар-специфический иммунитет.

Лептоспироз – специфическое лечение и профилактика

- **Специфическое лечение.** Введение гетерологичного противолептоспирозного иммуноглобулина дробно по Безредке. В первые сутки лечения внутримышечно вводят 10-15 мл препарата, в последующие 2 дня - по 5-10 мл.
- **Специфическая профилактика.** Профилактическую иммунизацию против лептоспироза проводят населению по эпидемическим показаниям, определяемым местными органами здравоохранения в зависимости от эпидемической и эпизоотической ситуации.
- **Вакцина лептоспирозная** – концентрированная инактивированная жидкая поливалентная – смесь инактивированных культур лептоспир четырех основных серогрупп.

ФБУН Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии
344000 г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119
Тел/факс (863)234-91-83

ВАКЦИНА ЛЕПТОСПИРОЗНАЯ КОНЦЕНТРИРОВАННАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ ЖИДКАЯ

суспензия для подкожного введения

Смесь инактивированных концентрированных культур лептоспир четырех серогрупп (Icterohaemorrhagiae, Grippityphosa, Pomona, Sejroe)

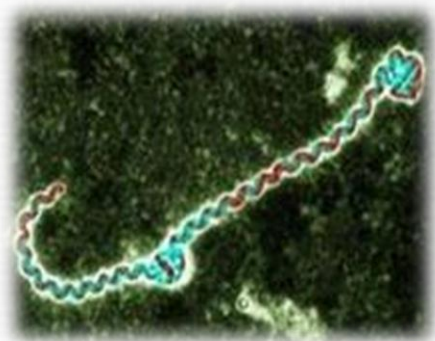
В коробке 10 ампул по 0,5 мл 10 доз
Для лечебно-профилактических учреждений

Лептоспироз – лабораторная диагностика

- Обнаружение живых подвижных лептоспир в крови **микроскопией** раздавленной капли в тёмном поле,
- **Бактериологический** метод – выделение лептоспир из крови, мочи или ликвора на питательных средах. По 3-5 мл свежего биологического материала, взятого непосредственно у постели больного, засевают в каждую из 3-5 чашек Петри с питательной средой. Лептоспиры относят к медленно растущим микроорганизмам, поэтому выделение культуры имеет значение только для ретроспективного подтверждения диагноза и более детальной расшифровки этиологии случая или вспышки.
- Значительно более популярны в клинической практике **серологические методы**. Диагноз подтверждают с помощью реакций **микроагглютинации** (РМА – «золотой стандарт») и **агглютинации-лизиса** (РАЛ).
- **РСК** и **РНГА** с сывороткой больного. Реакции проводят в парных сыворотках, взятых в период разгара болезни и в стадии реконвалесценции. За минимальный диагностический титр принимают разведение сыворотки крови 1:100.

Методы исследования:

- бактериоскопический,
- бактериологический,
- серологический
- биологический
- РАЛ



Материал:

- кровь,
- моча,
- СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ



Лептоспироз – лабораторная диагностика

- Для **ПЦР** разработаны высокочувствительные и специфичные тест-системы для выявления ДНК патогенных лептоспир. Этот метод целесообразно использовать в целях ранней экспресс-диагностики лептоспирозов (исследуют сыворотки крови начиная с первых и до 10-х суток заболевания), а также для контроля течения инфекции и эффективности лечения.
- Также ставят **биологическую пробу**: 3-5 мл крови, мочи или ликвора больного вводят морским свинкам внутривенно, внутрибрюшинно или подкожно; после гибели животных лептоспиры обнаруживают в различных органах после окраски срезов азотнокислым серебром.

Лептоспироз – эпидемиологический надзор

- Как и при других зоонозах, профилактические мероприятия при лептоспирозах осуществляют на основе **эпидемиологического** и **эпизоотологического** надзора.
- Он включает в себя как слежение за **заболеваемостью людей и животных** (грызунов), так и микробиологический мониторинг свойств выделяемых от них и из **объектов внешней среды** возбудителей.
- Большое значение имеет **обмен информацией** между **ветеринарной** и **санитарно-эпидемиологической службами**.

ОНА УЖЕ
РЯДОМ

в **3D**
ВО ВСЕХ
ВУЗАХ
СТРАНЫ

СЕССИЯ



2019

д.м.н. Таран Татьяна
Викторовна





Благодарю за внимание!

Благодарю за
внимание!

