

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
“Уральская государственная медицинская академия”
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии**

Литусов Н.В., Козлов А.П.

САЛЬМОНЕЛЛЫ

Иллюстрированное учебно-методическое пособие

Екатеринбург, 2012

УДК 612

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УГМА Борзунов В.М.

Литусов Н.В., Козлов А.П. Сальмонеллы. Иллюстрированное учебно-методическое пособие. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2012. - 51 с.

В иллюстрированном учебно-методическом пособии рассматриваются вопросы истории открытия и изучения сальмонелл, их морфологические, тинкториальные, культуральные, биохимические, антигенные свойства, факторы патогенности, патогенез брюшного тифа, паратифов и других сальмонеллезов, клинические признаки, вопросы профилактики и лечения этих заболеваний.

Учебно-методическое пособие предназначено для внеаудиторной подготовки студентов, обучающихся по специальностям 060101 (лечебное дело), 060103 (педиатрия), 060105 (медико-профилактическое дело), 060201 (стоматология) и 060301 (фармация).

© Литусов Н.В., Козлов А.П.

© УГМА, 2012

Содержание

Историческая справка	4
Классификация	9
Морфологические и тинкториальные свойства	10
Культуральные и биохимические свойства	12
Резистентность.....	15
Антигенная структура.....	16
Факторы патогенности сальмонелл.....	17
Брюшной тиф и паратифы.....	19
Сальмонеллез.....	33
Внутрибольничный (нозокомиальный) сальмонеллез	37
Приложения	38
Тренировочные тесты	44
Литература	49

Историческая справка

Сальмонеллы являются возбудителями брюшного тифа, паратифов А, В, С и других сальмонеллезов. Брюшной тиф известен со времен Гиппократов. Название болезни происходит от слова typhos, означающего “дым”, “туман”. Этим термином обозначали все лихорадочные заболевания, сопровождающиеся помрачением сознания (брюшной тиф, сыпной тиф). Классическое подробное описание брюшного тифа представил С. П. Боткин в 1868 г. (рисунок 1).



Рисунок 1 - Сергей Петрович Боткин (1832-1889 гг.).

В 1880 г. немецкий патолог и бактериолог К. Ж. Эберт (рисунок 2) обнаружил микробные клетки в пейеровых бляшках, селезенке и лимфатических узлах человека, умершего от брюшного тифа. Обнаруженный возбудитель получил название палочки Эберта.



Рисунок 2 - Карл Жозеф Эберт (Karl-Joseph Eberth, 1835-1926 гг.).

Чистую культуру возбудителя брюшного тифа выделил в 1884 г. немецкий микробиолог и эпидемиолог Г. Гаффки (рисунок 3). В связи с этим возбудитель

заболевания длительное время назывался палочкой Эберта-Гаффки.



Рисунок 3 - Георг Гаффки (Georg Theodor August Gaffky, 1850-1918 гг.).

В 1885 году американский ветеринарный врач Д. Е. Сальмон (рисунок 4) выделил из органов животных, павших от холеры свиней, бактерии, которые по своим свойствам напоминали палочку Эберта-Гаффки. Выделенные бактерии получили название *Bacterium choleraesuis*. В настоящее время этот возбудитель известен под названием *Salmonella Choleraesuis*.



Рисунок 4 - Даниель Сальмон (Daniel Elmer Salmon, 1850-1914 гг.).

В 1887 г. русский врач Моисей-Аарон Иосифович Вильчур установил бактериемию при брюшном тифе и выделил брюшнотифозную палочку из крови больного человека. С тех пор получение гемокультуры является одним из основных методов в диагностике брюшного тифа.

В 1888 году немецкий бактериолог А. Гартнер (рисунок 5) во время вспышки кишечной инфекции выделил идентичные бактерии из мяса вынужденно забитой коровы и селезенки умершего человека, употреблявшего это мясо. Выделенный возбудитель получил название палочки Гартнера.



Рисунок 5 - Август Гартнер (August Gärtner, 1848 – 1934 гг.).

В 1891 г. немецкий бактериолог Ф. Лёффлер (рисунок 6) открыл возбудителя тифа мышей, известного в настоящее время как *Salmonella typhimurium* (палочка Бреслау).



Рисунок 6 - Фридрих Лёффлер (Friedrich August Johannes Löffler, 1852-1915 гг.).

В 1894 г. американский бактериолог Т. Смит (рисунок 7) подробно описал возбудителя холеры свиней (*Salmonella choleraesuis*).



Рисунок 7 - Теобальд Смит (Theobald Smith, 1859 - 1934 гг.).

В 1896 г. немецкий гигиенист М. Грубер (Max Gruber, 1853-1927 гг.) установил феномен агглютинации брюшнотифозных бактерий специфической сывороткой, а французский терапевт и инфекционист Ж. Ф. Видаля (рисунок 8) проверил эту реакцию на большом клиническом материале. Разработанная Ж. Видаля развернутая реакция агглютинации для диагностики брюшного тифа получила название реакции Видаля или Грубер-Видаляевской реакции.



Рисунок 8 - Жорж Фернан-Изидор Видаля (Georges Fernand-Isidore Widal, 1862 - 1929 гг.).

В 1896 г. французские врачи Э. Ашар (рисунок 9) и Рауль Бенсод (Raoul Bensaude, 1866-1938 гг.) описали 2 случая заболевания, напоминающего по клинической картине брюшной тиф. Однако выделенные возбудители не агглютинировались сыворотками крови больных брюшным тифом, хотя имели схожие с брюшнотифозной палочкой морфологические и культуральные свойства. Это заболевание авторы назвали паратифом.



Рисунок 9 – Эмиль Чарльз Ашар (Emile Charles Achard, 1860 – 1944 гг.).

В 1900 г. немецкий терапевт и бактериолог Х. Шоттмюллер (рисунок 10) во время эпидемии кишечной инфекции, напоминающей брюшной тиф, выделил бактерии, также отличающиеся по агглютинации от брюшнотифозных палочек.



Рисунок 10 - Хуго Шоттмюллер (Hugo Schottmüller, 1867-1936 гг.).

Подробное изучение этих бактерий показало, что они идентичны культурам, выделенным Э. Ашаром и Р. Бенсодом. Аналогичные бактерии описали в 1902 г. французские ученые А. Брион (A. Brion) и Х. Кайзер (H. Kayser). Тщательное изучение этих бактерий позволило разделить их на 2 вида - *S. Paratyphi* А (палочка Бриона-Кайзера) и *S. Paratyphi* В (*S. schottmülleri*). Эти бактерии являются возбудителями паратифов. Паратифы А и В схожи с брюшным тифом по патогенезу, клиническим проявлениям и эпидемиологии.

В 1915 г. польский микробиолог Л. Хиршфельд (рисунок 11) описал возбудителя паратифа С (*S. Paratyphi* С, *S. hirschfeldii*).



Рисунок 11 - Людвиг Хиршфельд (Ludwik Hirszfild, 1884 - 1954 гг.).

В 1900 году возбудителям брюшного тифа и паратифов было присвоено родовое название *Salmonella*. В настоящее время число представителей рода *Salmonella* превысило 2500.

По данным Роспотребнадзора, в 2009 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 44 случая брюшного тифа, в 2010 г. - 49 случаев, в 2011 г. - 41 случай. В то же время заболеваемость другими сальмонеллезами в Российской

Федерации в 2009 г. составила 49962 случая, а в 2010 г. - 50788 случаев.

Классификация

Сальмонеллы относятся к отделу *Gracilicutes*, порядку *Enterobacteriales*, семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*.

Первые выделенные сальмонеллы получали название болезни, которую они вызывали (*S. typhi*, *S. paratyphi*), название страны (*S. brasil*, *S. canada*), города (*S. hamburg*, *S. moscov*) или конкретного места выделения культуры (квартала, улицы). Согласно современной классификации, основанной на строении ДНК, род *Salmonella* состоит из двух видов - вида *S. enterica* и вида *S. bongori*. В состав вида *S. enterica* включены все сальмонеллы, являющиеся возбудителями заболеваний человека и теплокровных животных. Этот вид объединяет 6 подвидов:

- подвид I - *S. enterica* (*S. enterica* subsp. *enterica*);
- подвид II - *S. salamae* (*S. enterica* subsp. *salamae*);
- подвид IIIa - *S. arizonae* (*S. enterica* subsp. *arizonae*);
- подвид IIIb - *S. diarizonae* (*S. enterica* subsp. *diarizonae*);
- подвид IV - *S. houtenae* (*S. enterica* subsp. *houtenae*);
- подвид VI - *S. indica* (*S. enterica* subsp. *indica*).

Каждый из этих подвидов включает множество серотипов, а каждый серотип объединяет десятки, а то и тысячи штаммов. Большинство патогенных для человека сальмонелл принадлежит к подвиду *enterica*.

Вид *S. bongori* ранее относили к подвиду V вида *S. enterica*. В настоящее время этот вид объединяет сальмонелл, выделенных от холоднокровных животных. Представители этого вида не являются патогенными для человека.

Название серовара сальмонелл пишется с заглавной буквы, а обозначение подвида или серотипа – с прописной буквы. Например, серовар *Salmonella Typhi*, но *Salmonella enterica* подвид *enterica* серотип *typhi*. В частности, полные названия возбудителей брюшного тифа и паратифов следующие:

- *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhi*;
- *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Paratyphi A*;
- *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Paratyphi B*;
- *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Paratyphi C*.

На практике для обозначения сальмонелл часто применяют более короткие названия, например, *Salmonella heidelberg*, *Salmonella newport*.

В 1934 г. Ф. Кауфман и П. Уайт предложили распределять все штаммы сальмонелл по антигенной структуре. В соответствии с этой классификацией сальмонеллы по строению О-антигена распределены на серогруппы. Каждая серогруппа обозначается заглавными латинскими буквами (А, В, С и т. д.). Внутри серогруппы сальмонеллы распределяются на серовары. По строению Н-антигена сальмонеллы распределены на две фазы: фаза 1 (специфическая) и фаза 2 (неспецифическая). Фрагмент классификации сальмонелл по антигенной структуре представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Фрагмент классификации сальмонелл по антигенной структуре по Кауфману-Уайту

Серогруппа	Название серовара	Антиген		
		О	H	
			фаза 1	фаза 2
A	<i>S. Paratyphi A</i>	1, 2, 12	a	-
B	<i>S. Derby</i>	1, 4, 5, 12	f, g	1, 2
	<i>S. Haifa</i>	1, 4, (5), 12	z ₁₀	1, 2
	<i>S. Paratyphi B</i>	1, 4, 5, 12	b	1, 2
	<i>S. Typhimurium</i>	1, 4, 5, 12	i	1, 2
C ₁	<i>S. Infantis</i>	6, 7	r	1, 5
	<i>S. Choleraesuis</i>	6, 7	c	1, 5
	<i>S. Virchow</i>	6, 7	r	1, 5
C ₂	<i>S. Newport</i>	6, 8	eh	1, 2
D	<i>S. Dublin</i>	1, 9, 12 (vi)	g, p	-
	<i>S. Enteritidis</i>	1, 9, 12	g, m	-
	<i>D. Panama</i>	1, 9, 12	e, v	1, 5
	<i>S. Typhi</i>	9, 12 (vi)	d	-
E ₁	<i>S. Anatum</i>	3, 10	ch	1, 6

Патогенные для человека сальмонеллы принадлежат в основном к серогруппам А-Д. По состоянию на 2007 г. схема Кауфмана-Уайта насчитывала 2579 серологических вариантов сальмонелл (таблица 2).

Таблица 2 – Количество серологических вариантов сальмонелл

Вид	Подвид	Количество сероваров
<i>S. enterica</i>	Всего	2557
	в том числе:	
	<i>S. enterica subsp. enterica</i>	1531
	<i>S. enterica subsp. salamae</i>	505
	<i>S. enterica subsp. arizonae</i>	99
	<i>S. enterica subsp. diarizonae</i>	336
	<i>S. enterica subsp. houtenae</i>	73
<i>S. enterica subsp. indica</i>	13	
<i>S. bongori</i>	<i>S. bongori subsp. bongori</i>	22
Всего		2579

Диагностическим лабораториям в обычной практике рекомендовано внутри рода *Salmonella* использовать сокращенные названия сероваров, например, *Salmonella Typhi* или *Salmonella Typhimurium*.

Морфологические и тинкториальные свойства

Сальмонеллы представляют собой короткие грамтрицательные палочки с закругленными концами размером 0,7-1,5x2-5 мкм (рисунок 12).



Рисунок 12 - Форма клеток сальмонелл (а) и их окраска по Граму (б).

Сальмонеллы подвижны за счет перитрихально расположенных жгутиков (рисунок 13).

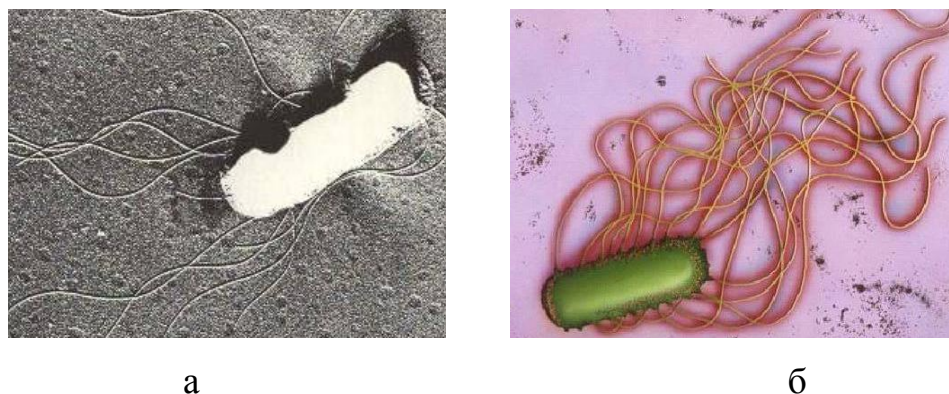


Рисунок 13 - Жгутики у сальмонелл: электронная микрофотография (а) и компьютерное изображение (б).

На поверхности сальмонелл располагаются пили (ворсинки, фимбрии), служащие для адгезии бактерий к клеткам макроорганизма (рисунок 14).

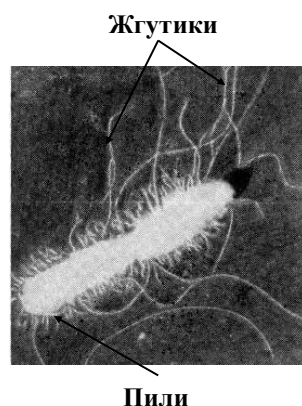


Рисунок 14 – Пили и жгутики сальмонелл при электронной микроскопии.

Сальмонеллы имеют несколько различных классов фимбрий, в том числе длинные полярные или полюсные фимбрии Lpf, тонкие фимбрии Pef и фимбрии Fim. Каждый класс фимбрий обеспечивает прикрепление сальмонелл к разным

видам клеток макроорганизма.

Сальмонеллы не образуют спор. Некоторые виды сальмонелл (в частности, *S. typhi* и *S. paratyphi C*) имеют микрокапсулу (рисунок 15).



Жгутики

Микрокапсула

Рисунок 15 - Микрокапсула сальмонелл, компьютерное изображение.

Сальмонеллы размножаются поперечным делением (рисунок 16).



Рисунок 16 - Сальмонеллы в фазе деления, компьютерное изображение.

Культуральные и биохимические свойства

Сальмонеллы являются факультативными анаэробами. Они хорошо растут в аэробных условиях на простых питательных средах при температуре от 4°C до 45°C и pH 4,1-9,0. Оптимальная температура для роста сальмонелл равна 37°C. На МПА сальмонеллы образуют серо-белые слегка выпуклые колонии R- и S-формы с голубоватым оттенком диаметром 2-4 мм (рисунок 17).



Рисунок 17 - Рост сальмонелл на МПА.

Вокруг колоний *S. schottmülleri* на МПА образуется слизистый приподнятый вал, проявляющийся на 2-5 сутки хранения культуры при комнатной температуре. Этот признак используется в дифференциальной диагностике сальмонелл.

Дифференциально-диагностическими плотными питательными средами для сальмонелл являются среды Эндо, Плоскирева, Левина, висмут-сульфитный агар (ВСА). В частности, на среде Эндо сальмонеллы формируют серо-белые (бесцветные) или розоватые лактозоотрицательные колонии (рисунок 18).



Рисунок 18 - Рост сальмонелл на среде Эндо.

На среде Плоскирева сальмонеллы также образуют серо-белые (бесцветные) мутноватые лактозонегативные колонии (рисунок 19).



Рисунок 19 - Рост сальмонелл на среде Плоскирева.

На среде Левина вырастают слегка голубоватые или серо-белые колонии.

На висмут-сульфитном агаре сальмонеллы образуют черные колонии с ртутным блеском (рисунок 20), окруженные черным ободком покрашенной среды (возбудитель брюшного тифа) или колонии темно-зеленого цвета (паратифозные бактерии). Этот признак является характерным для сальмонелл.

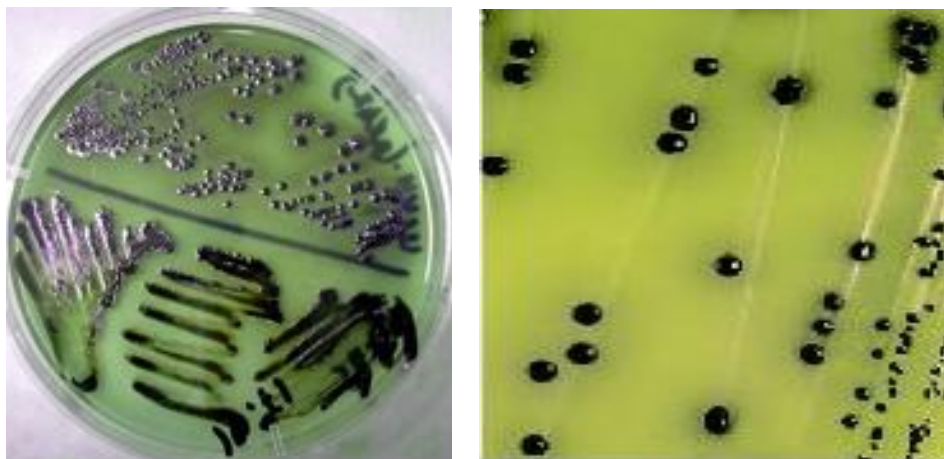
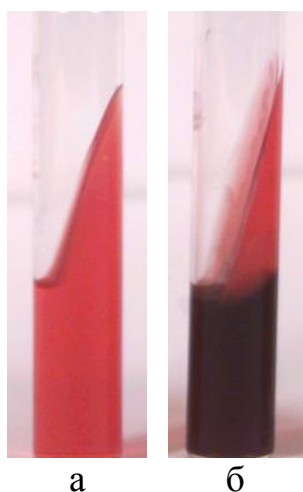


Рисунок 20 - Рост сальмонелл на висмут-сульфитном агаре.

В жидких средах сальмонеллы вызывают диффузное помутнение.

Сальмонеллы ферментируют глюкозу до кислоты и газа (*S. typhi* при разложении углеводов не образует газа), продуцируют сероводород, не разлагают лактозу и сахарозу, не разжижают желатин, не образуют индол. Ферментацию углеводов и образование сероводорода можно выявить на среде Клиглера (двухсахарном агаре, содержащем глюкозу и лактозу) или среде Олькеницкого (трехсахарном агаре, содержащем глюкозу, лактозу и сахарозу).

В частности, готовая среда Клиглера имеет оранжево-красный цвет. Разложение глюкозы и образование сероводорода сопровождается почернением столбика агара с сохранением красного цвета “язычка” среды (рисунок 21).



а б

Рисунок 21 - Рост сальмонелл на среде Клиглера: а – контроль; б – рост *S. Typhi*.

Готовая среда Олькеницкого также имеет красный цвет. Ферментация глюкозы проявляется изменением цвета столбика среды на желтый с сохранением красного цвета “язычка” среды. Наличие черного преципитата на границе столбика и скошенной части указывает на то, что сальмонеллы продуцируют сероводород (рисунок 22).



Рисунок 22 - Рост сальмонелл на среде Олькеницкого:
а – контроль; б – *S. Typhi*.

Паратифозные бактерии ферментируют глюкозу до кислоты и газа, что проявляется пожелтением среды и разрывами столбика агара (рисунок 23).

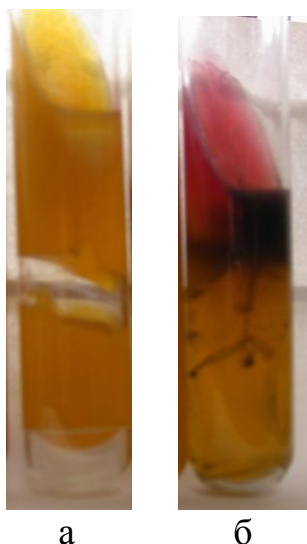


Рисунок 23 - Рост на среде Олькеницкого паратифозных бактерий (а) и возбудителя брюшного тифа (б).

Резистентность

Сальмонеллы в воде открытых водоемов, в почве и в комнатной пыли сохраняются до 3 месяцев. Они хорошо переносят низкие температуры, способны размножаться при температуре 4°C . В колбасных изделиях сохраняются до 6 месяцев, в замороженном мясе и яйцах - до 1 года, на овощах и фруктах - 5-10 дней, в молоке – до 20 дней, в сливочном масле – до 120 дней, на яичной скорлупе – до 24 дней. В молоке и мясе даже при низкой положительной температуре сальмонеллы способны размножаться. Соление и копчение продуктов оказывает на сальмонеллы слабое действие. При нагревании до 56°C сальмонеллы погибают через 45-60 минут, при температуре 70°C они погибают через 5-10 минут, при кипячении - мгновенно. Растворы дезинфицирующих веществ (5% фенол, 3% хлорамин, 3% лизол, этиловый спирт) убивают сальмонеллы в течение 2-3 минут. К большинству антибиотиков

сальмонеллы чувствительные. Однако в настоящее время отмечается неуклонный рост штаммов, обладающих резистентностью к антибиотикам. В последние годы в странах Азии полирезистентные штаммы возбудителя брюшного тифа составляют до 80% выделенных культур.

Антигенная структура

Сальмонеллы обладают соматическим О-антигеном и жгутиковым Н-антигеном. Некоторые сальмонеллы обладают Vi-антигеном (рисунок 24).

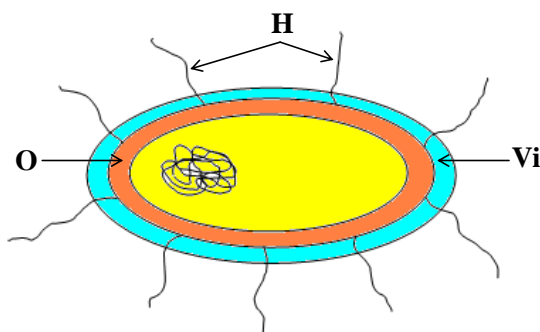


Рисунок 24 – Антигенная структура сальмонелл.

Соматический О-антиген локализуется в клеточной стенке сальмонелл. Он представляет собой терминальную S-цепочку повторяющихся сахаров, связанных с R-ядром липополисахарида. Терминальные повторяющиеся единицы полисахарида располагаются на поверхности клетки в виде микроворсинок. О-антиген термостабильный, выдерживает кипячение в течение 2,5 часов, инактивируется формалином. Каждый О-антиген сальмонелл обозначается цифрой. В соответствии с содержанием тех или иных О-антигенов все сальмонеллы распределяются на серологические группы, которые обозначаются прописными буквами латинского алфавита (А, В, С, D и т. д.). В каждую серогруппу входят сальмонеллы с одним или несколькими идентичными О-антигенами. Например, серогруппа В включает сальмонеллы с О-антигенами 1, 4, 5 и 12, но специфичным для этой серогруппы является О-антиген 4. Почти все заболевания у человека вызваны сальмонеллами групп А, В, С, D и Е.

Жгутиковый Н-антиген представляет собой белок (флагеллин). Он может существовать в двух фазах: первой (специфической) и второй (неспецифической). Н-антигены первой фазы характерны для определенного вида сальмонелл, а антигены второй фазы встречаются у представителей разных видов. Это связано с тем, что синтез Н-антигена кодируется двумя независимыми генами. Функционирование одного гена исключает работу другого. Поэтому в каждой клетке может быть синтезирован только одна фаза Н-антигена. Первая фаза обозначается строчными латинскими буквами, вторая фаза - цифрами.

Капсульные К-антигены содержат некоторые серовары сальмонелл, имеющие микрокапсулу. Разновидностью К-антигена сальмонелл является **Vi-антиген**, который имеется у возбудителя брюшного тифа. По химической структуре он представляет собой мукополисахарид. Vi-антиген обладает выраженной

иммуногенностью, поэтому используется при производстве брюшнотифозных вакцин. Этот антиген является рецептором для бактериофагов. При анализе вспышек брюшного тифа с целью определения источника инфекции с помощью набора Vi-фагов устанавливают фаговар *S. Typhi*. Vi-антиген может препятствовать агглютинации сальмонелл O-сыворотками.

Факторы патогенности сальмонелл

К факторам патогенности сальмонелл относятся токсины, пили, белки наружной мембраны, резистентность к фагоцитозу и Vi-антиген.

Сальмонеллы разных видов и подвидов **обладают** разным набором токсинов. **Эндотоксин** выделяется при разрушении бактериальной клетки. Он вызывает развитие лихорадки в случае бактериемии, вызванной сальмонеллами. Некоторые сальмонеллы, особенно сальмонеллы животного происхождения, образуют белковые термостабильный и термолабильный **энтеротоксины**, которые схожи с холерным энтеротоксином и LT-токсином энтеротоксигенных кишечных палочек. **Цитотоксины** (шигаподобные токсины) угнетают синтез белка энтероцитами.

Пили (ворсинки, фимбрии) способствуют адгезии бактерий на клетках слизистой оболочки кишечника. У сальмонелл идентифицировано несколько типов фимбрий, участвующих в адгезии и колонизации (Fim, Lpf, Pef). Фимбрии 1-го типа Fim связываются с D-маннозными рецепторами на поверхности разных клеток. Длинные полярные фимбрии Lpf связываются с поверхностью клеток пейеровых бляшек. Тонкие фимбрии Pef связываются с ворсинками энтероцитов.

Факторы инвазии (белки наружной мембраны) обеспечивают сальмонеллам трансцитоз через M-клетки слизистой оболочки кишечника.

Резистентность к фагоцитозу позволяет сальмонеллам сохраняться и размножаться внутри фагоцитов. **Vi-антиген** препятствует фагоцитозу.

Факторы патогенности сальмонелл кодируются генами, расположенными на хромосоме. Особое значение имеют гены, расположенные в двух классах локусов: гены, кодирующие поверхностные структуры (ЛПС, жгутики, фимбрии), и специфические гены патогенности, кодирующие факторы, которые видоизменяют физиологию клеток хозяина или защищают бактерию от антимикробных систем хозяина. В геноме сальмонелл описано несколько участков генов, кодирующих их патогенные свойства. Эти участки обозначаются как "**островки патогенности**" (*Salmonella pathogenicity island, SPI*). Расположение SPI на хромосоме бактерии представлено на рисунке 25.

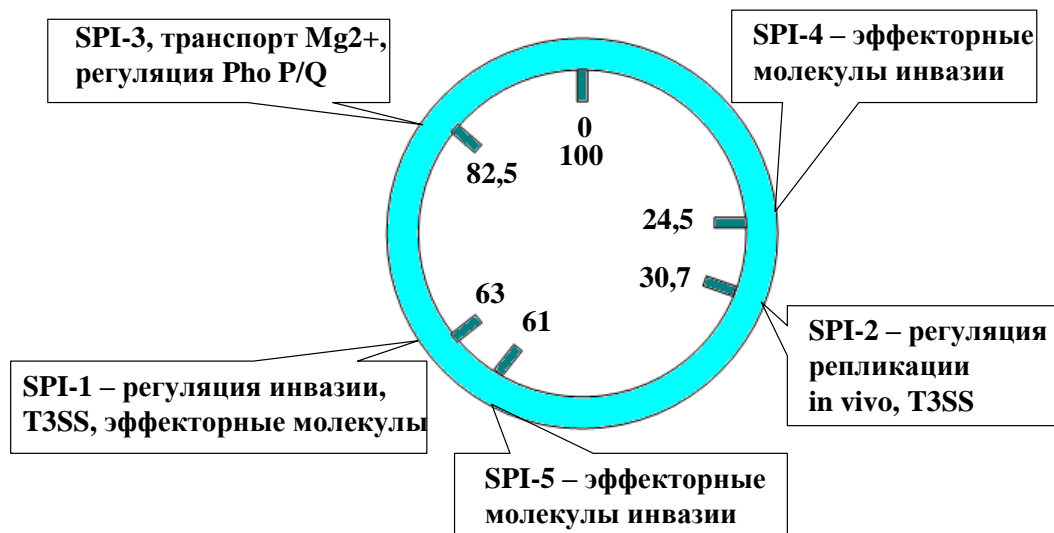


Рисунок 25 – Расположение островков патогенности на хромосоме сальмонелл.

В частности, локус SPI-1 активируется после первоначального контакта возбудителя с клеткой хозяина. Он кодирует первую систему секреции III типа (T3SS), которая транспортирует бактериальные белки (эффektorные протеины) в цитозоль клеток хозяина. Эти белки вызывают реорганизацию цитоскелета эукариотических клеток и способствуют поглощению сальмонелл в мембрано-связанные пузырьки, то есть способствуют инвазии возбудителя в эпителиальные клетки кишечника. Таким образом, эти белки необходимы для развития локализованного инфекционного процесса.

Локус SPI-2 кодирует вторую систему секреции III типа, обеспечивая бактериальный рост в эпителиальных клетках и макрофагах. Следовательно, белки, кодируемые генами SPI-2, необходимы для развития генерализованной инфекции.

Островок патогенности SPI-3 содержит гены, необходимые для сохранения жизнеспособности бактерий в условиях с низким содержанием ионов магния.

Островки патогенности SPI-4 и SPI-5 кодируют синтез продуктов, участвующих в развитии воспаления и в перераспределении жидкости в организме.

Кроме указанных факторов патогенности, сальмонеллы обладают также механизмами, позволяющими им выживать в условиях низкого значения pH при прохождении кислого содержимого желудка. К таким механизмам относятся **шоковые белки**, экспрессируемые с участием генов ATR (acid tolerance response).

В проявлении патогенных свойств принимают участие и другие гены сальмонелл. Так, продукты, кодируемые *Sprv*-генами, требуются для размножения бактерий в макрофагах и апоптоза инфицированных клеток. Описана группа генов, обеспечивающих синтез белков Sip (Salmonella invasion proteins). Продукт гена Pho P способствует устойчивости бактериальных клеток к антимикробным дефензинам, синтезируемым макрофагами и нейтрофилами.

Разные серовары сальмонелл обладают свойственным только им набором факторов патогенности, что обуславливает различия в клинической картине вызываемых заболеваний. В зависимости от источника инфекции, путей передачи возбудителя, особенностей патогенеза и форм проявления инфекционного процесса выделяют следующие нозологические формы сальмонеллезной этиологии:

- брюшной тиф;
- паратифы А, В и С;
- сальмонеллезы, возбудителями которых являются сальмонеллы животного происхождения;
- госпитальный (нозокомиальный) сальмонеллез.

Брюшной тиф и паратифы

Брюшной тиф и паратифы А и В относятся к группе антропонозных кишечных инфекций, источником возбудителя при которых является больной человек или человек - бактерионоситель. Источником инфекции при паратифе С могут быть свиньи и крупный рогатый скот. Возбудителем брюшного тифа является *S. Typhi*, а возбудителями паратифов - *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B* и *S. Paratyphi C*. В настоящее время чаще всего регистрируется брюшной тиф, реже – паратиф В, еще реже - паратиф А и крайне редко - паратиф С.

Брюшной тиф характеризуется язвенным поражением лимфатического аппарата тонкой кишки, циклическим течением, бактериемией, продолжительной лихорадкой, розеолезной сыпью на коже туловища, кишечными расстройствами, тяжелой интоксикацией организма. Изъязвление некротизированных пейеровых бляшек подвздошной кишки примерно в 1% случаев приводит к прободению кишечника и кишечному кровотечению.

Патогенез брюшного тифа и паратифов. В развитии брюшного тифа выделяют следующие этапы:

- внедрение возбудителя в организм;
- развитие лимфаденита;
- формирование бактериемии и интоксикации организма;
- паренхиматозная диффузия возбудителя;
- выделение возбудителя из организма и развитие иммунитета.

Возбудители брюшного тифа и паратифов с пищей или водой попадают в желудок. Для преодоления кислой среды желудка сальмонеллы синтезируют шоковые белки. Однако под действием желудочного сока часть бактерий погибает, а оставшиеся клетки проникают в тонкий кишечник. В исследованиях на добровольцах установлено, что для развития заболевания достаточно 100 тыс. микробных клеток. При этом не выявлено связи между дозой введенных бактерий и тяжестью заболевания. Однако отмечена прямая зависимость между дозой возбудителя и количеством заболевших лиц, а также обратная зависимость между дозой бактерий и длительностью инкубационного периода. Например, при дозе 100 тыс. клеток заболело 38,5% добровольцев при среднем инкубационном периоде 9,3 суток, а при дозе 100 млн. – 1 млрд. клеток заболело 96% пациентов при среднем инкубационном периоде 4,7 суток.

Основной патологический процесс развивается в тонком кишечнике (рисунок 26).



Рисунок 26 - Локализация патологического процесса при брюшном тифе.

Сальмонеллы являются факультативными внутриклеточными паразитами. Схема патогенеза брюшного тифа представлена на рисунке 27.

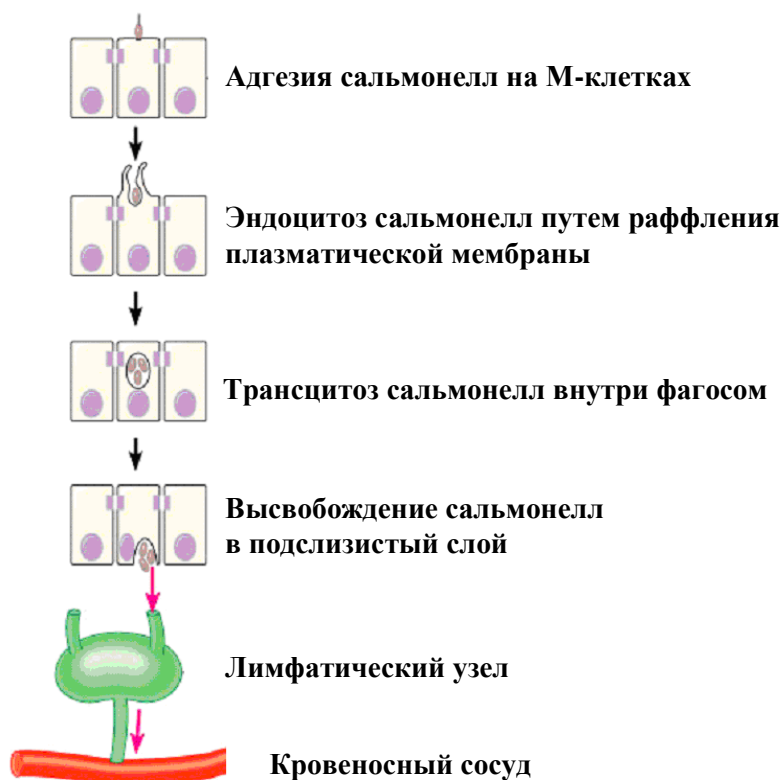


Рисунок 27 - Схема патогенеза брюшного тифа.

Внедрение сальмонелл в слизистую оболочку кишечника происходит несколькими путями: поглощение бактерий М-клетками, захват сальмонелл в просвете кишечника $CD18^+$ -фагоцитами, захват бактерий дендритными клетками, самостоятельное проникновение бактерий в нефагоцитирующие энтероциты. В основном проникновение сальмонелл в организм происходит через М-клетки, которые обладают выраженной эндоцитарной активностью. Адгезия сальмонелл на клетках кишечника осуществляется с помощью пилей (ворсинок, фимбрий). В результате адгезии сальмонеллы получают сигнал для синтеза белков - инвазинов. Транспорт инвазинов (эффektorных молекул) внутрь клетки кишечника

осуществляется с помощью специальной системы секреции, относящейся к III типу (Т3SS). Такая транспортная система функционирует как “молекулярный шприц” (рисунок 28).

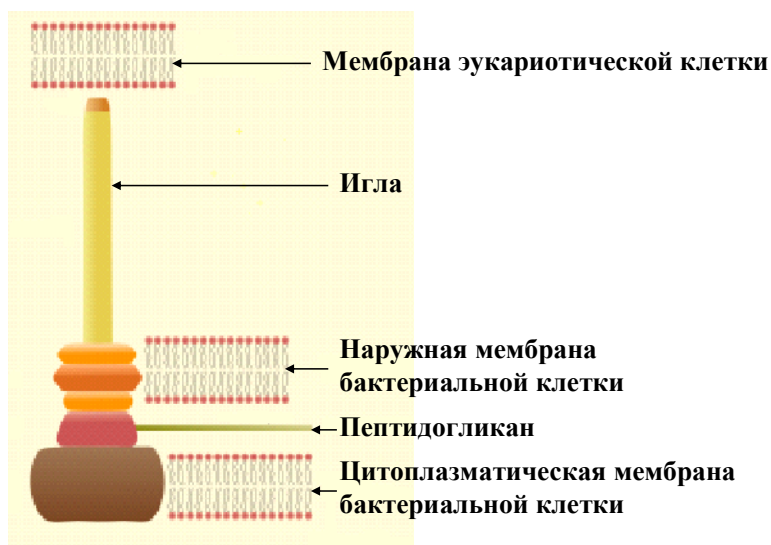


Рисунок 28 – Структура системы секреции Т3SS.

Белки системы секреции III типа подразделяются на 3 группы:

- белки, образующие “молекулярный шприц” (PrgH, PrgI, PrgK, InvG, InvH, InvJ);
- белки, обеспечивающие транслокацию эффекторных молекул в цитоплазму эукариотической клетки путем формирования в мембране клетки канала (SipB, SipC, SipD);
- белки-эффекторы, оказывающие на клетку деформирующее действие (SopA, SopB, SopE, SipA, Stp).

Система секреции III типа имеет уникальное строение. В цитоплазматической мембране бактериальной клетки располагается кольцевая белковая структура, к которой присоединяется белковый канал, пронизывающий пептидогликановый слой и наружную мембрану. В пептидогликановом слое и наружной мембране канал также фиксируется кольцеобразными белковыми структурами. Над поверхностью микробной клетки выступает белковый филамент (игла), формирующий с помощью специализированного протеина в мембране клетки хозяина пору (рисунок 29).

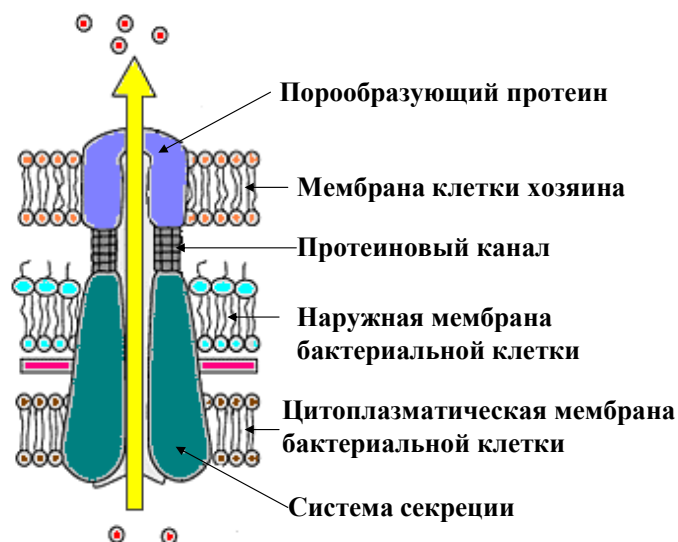


Рисунок 29 - Схема системы транспорта эффекторных молекул внутрь эукариотических клеток.

Электронно-микроскопическое изображение иглоподобных комплексов транспортных систем сальмонелл представлено на рисунке 30.

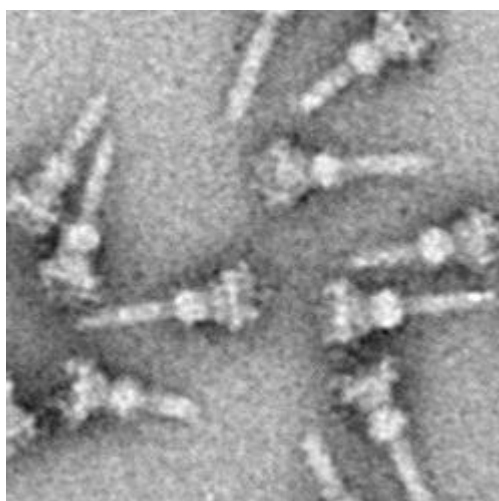


Рисунок 30 - Электронная микрофотография T3SS-комплексов *S. Typhimurium*.

T3SS перемещает эффекторные белки из цитоплазмы бактерий в клетку макроорганизма. Попав внутрь клетки, эффекторные белки индуцируют деформацию мембраны клетки кишечника. Этот процесс протекает при участии находящегося под клеточной мембраной актинового цитоскелета. В результате такого воздействия в мембране клетки хозяина образуются складки (морщины, ruffles). Этот процесс называется раффлением мембраны – membrane ruffling. На поверхности клеток образуются выросты, напоминающие псевдоподии макрофагов, которые обволакивают бактерии и формируют внутриклеточные вакуоли, содержащие бактерии. Следовательно, сальмонеллы “заставляют” клетки эпителия захватить себя (рисунок 31).

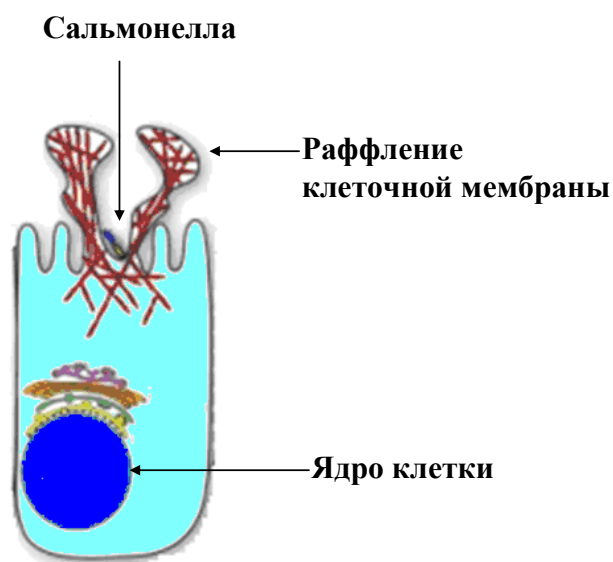


Рисунок 31 - Раффление мембраны.

Раффление мембраны сопровождается быстрым проникновением бактерий внутрь клетки. Проникнув внутрь клетки, возбудитель формирует внутриклеточное фагосомальное образование (Salmonella-containing vacuole, SCV) и ингибирует процесс слияния фагосомы и лизосомы. Эти функции кодируются генами, локализованными в островке патогенности SPI2. После поглощения сальмонелл клеточный цитоскелет возвращается в первоначальное состояние покоя.

Постепенно SCV мигрирует от периферии к перинуклеарной области клетки хозяина. Нахождение SCV поблизости к аппарату Гольджи способствует размножению бактерий. Заключение в SCV сальмонеллы размножаются и трансцитозом транспортируются в подслизистый слой, где захватываются макрофагами. Внутри макрофагов сальмонеллы продолжают размножаться и попадают в прилегающие к М-клеткам пейеровы бляшки (рисунок 32) и солитарные фолликулы, вызывая их воспаление (**лимфаденит**) или первичный очаг инфекции. Защиту сальмонелл от опсонизации и фагоцитоза обеспечивает Vi-полисахарид, который препятствует лизису бактерий.

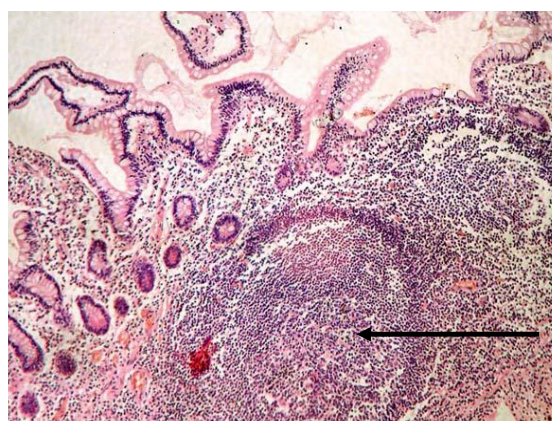


Рисунок 32 - Пейеровы бляшки кишечника (указано стрелкой).

Пейеровы бляшки увеличиваются (**мозговидное набухание**), в них

выявляются своеобразные гранулемы, содержащие крупные клетки макрофагального происхождения (**тифозные клетки**). Из пейеровых бляшек сальмонеллы с током лимфы переносятся в мезентериальные лимфатические узлы, где размножаются и через грудной лимфатический проток поступают в кровь, обуславливая **первичную бактериемию**. Развитие первичной бактериемии происходит в конце инкубационного периода, то есть через 10-14 суток после инфицирования. В последующем бактериемия сохраняется на протяжении всего лихорадочного периода, но наиболее выражена в течение первой недели заболевания. Поэтому в первую неделю болезни возбудитель обнаруживается в крови больного. В результате бактерицидного действия крови часть сальмонелл разрушается. При этом высвобождается эндотоксин, который вызывает лихорадку и развитие тифозного состояния (затуманенного, заторможенного) или **тифозного статуса** (status typhosus). При тяжелом течении заболевания может развиваться инфекционно-токсический шок.

С током крови сальмонеллы разносятся по организму, оседают в печени, селезенке, костном мозге, почках (**паренхиматозная диффузия**), где они размножаются в макрофагах, формируя брюшнотифозные гранулемы. Гибель макрофагов приводит к высвобождению в кровь большого количества сальмонелл (**вторичная бактериемия**). Из печени через желчные протоки с током желчи сальмонеллы возвращаются в кишечник. В результате этого наступает **реинфекция** тонкого кишечника (вторая неделя болезни). Из кишечника часть сальмонелл выводится с калом, а другая часть бактерий вновь внедряется в пейеровы бляшки. Повторное внедрение сальмонелл в сенсibilизированные пейеровы бляшки приводит к развитию в них воспаления, их некрозу и изъязвлению. Схема патогенеза брюшного тифа в общем виде представлена на рисунке 33.

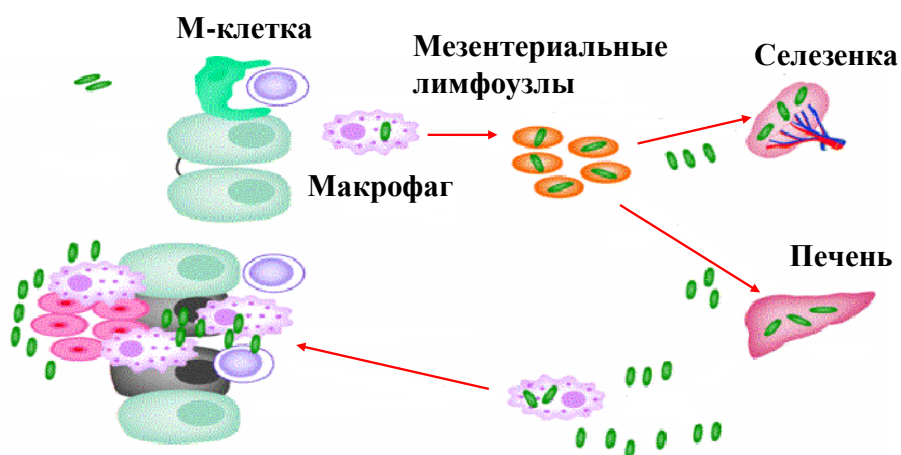


Рисунок 33 - Патогенез брюшного тифа.

Основные патоморфологические изменения отмечаются в лимфоидной ткани подвздошной кишки. На первой неделе болезни возникает так называемое “мозговидное набухание”. Во второй неделе отмечается некроз центральной части лимфатических фолликулов. На третьей неделе происходит отторжение некротизированных масс (период образования язв). На четвертой неделе отторжение некротизированных масс заканчивается, формируются глубокие язвы с гладким

дном и отечными краями (период чистых язв). На пятой-шестой неделе происходит заживление язв, при этом рубцов не образуется и деформации кишки не происходит. При поражении стенки сосуда возникает кровотечение.

Эпидемиология брюшного тифа и паратифов. Брюшной тиф и паратифы распространены повсеместно. Наиболее широко брюшной тиф распространен в Перу, Египте, Индонезии, Индии, Пакистане, Непале. Эпидемические вспышки отмечаются в Средней и Юго-Восточной Азии. Заболевания чаще регистрируются в летне-осеннее время (июль - сентябрь). Брюшной тиф протекает в виде эпидемий, вспышек или спорадических случаев. **Источником инфекции** при брюшном тифе и паратифах А и В является больной человек или бактерионоситель, которые выделяют возбудителя во внешнюю среду. У бактерионосителей возбудитель обитает в костном мозге, желчи, в том числе внутри камней при желчнокаменной болезни. **Механизм передачи** – фекально-оральный. **Пути передачи** - водный (основной), алиментарный и редко - контактно-бытовой. Передача возбудителя брюшного тифа может происходить при использовании инфицированной воды для питья, мытья посуды и овощей, при употреблении пищевых продуктов, инфицированных грязными руками больного или бактерионосителя, через загрязненные руки и предметы обихода (посуду, белье). Эпидемии возникают в основном при неисправности водопроводной сети, проникновении в нее канализационных стоков.

Классическим примером опасности бактерионосителей при брюшном тифе являются Тифозная Мэри и Тифозный Джон. Тифозная Мэри (Мэри Маллон, рисунок 34) была признана первым здоровым носителем возбудителя брюшного тифа в США. Она работала поваром в разных местах и отрицала наличие заболевания.



Рисунок 34 - Тифозная Мэри.

Во время работы она сумела заразить 47 пациентов, из которых 3 человека умерло. Мэри отправили в карантин, после которого она устроилась работать под другим именем поваром в больницу, где заболело еще 25 человек, а 1 пациент скончался. Только после этого Мэри была отправлена в пожизненный карантин. После смерти Мэри возбудитель брюшного тифа был выделен из желчного пузыря. “Тифозный Джон” заразил 36 человек, из которых 2 больных умерло.

Клиника брюшного тифа и паратифов. Инкубационный период при брюшном тифе составляет в среднем 15 дней, при паратифах - 7 дней. Клиника брюшного тифа характеризуется острым началом и циклическим течением.

В первую неделю заболевания отмечаются повышение температуры тела до

39-40⁰С, слабость, головная боль, недомогание. В конце первой недели появляются боли в животе, отмечается вздутие живота, жидкий стул.

На второй неделе болезни сохраняется повышенная температура, присоединяются явления интоксикации. В результате этого развивается тифоидное состояние (тифозный статус), для которого характерны вялость, апатия, оцепенение, безразличие, затуманенное сознание, прострация, бред, галлюцинации, падение кровяного давления. Характерен внешний вид больного: безучастный взгляд, бледность кожных покровов и слизистых оболочек (рисунок 35).



Рисунок 35 – Внешний вид больного брюшным тифом.

В конце второй недели учащается жидкий стул, усиливаются боли в животе. Диарея (“гороховый суп” с кислым запахом) в тяжелых случаях становится геморрагической. На 10-12 день болезни на коже живота, груди, спины, бедер может появиться **розеолезная сыпь** (розеолы – пятна диаметром менее 2 см). Элементов сыпи немного. Розеолы имеют четкие границы, несколько возвышаются над уровнем кожи (рисунок 36).

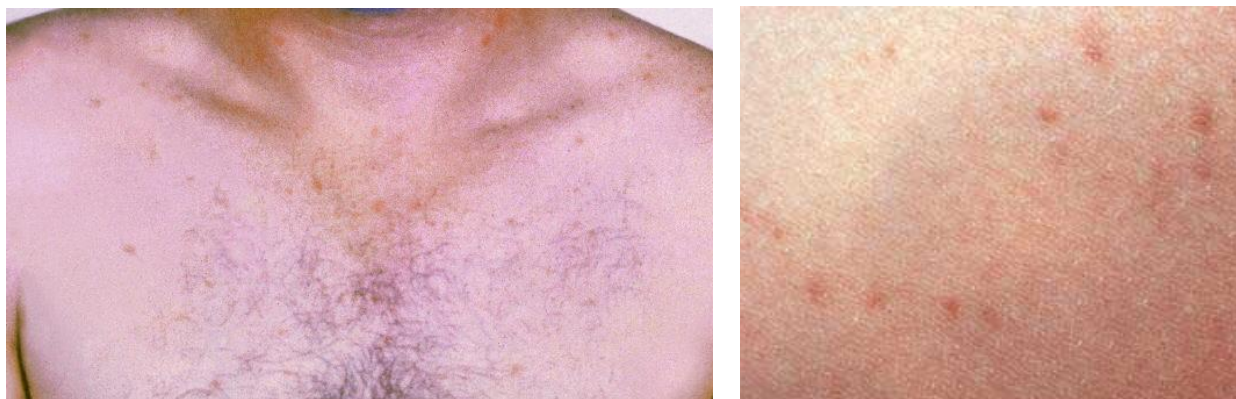


Рисунок 36 - Розеолы на коже при брюшном тифе.

Розеолы содержат большое количество бактерий. При надавливании они исчезают. Сыпь существует до 3-5 дней, затем исчезает, оставляя едва заметную пигментацию.

На третьей неделе заболевания температура тела постепенно снижается. Начинается выздоровление. В большинстве случаев бактерии полностью элиминируются из организма. Однако в 3-5% случаев формируется бактерионосительство, при котором сальмонеллы остаются в костном мозге,

желчном пузыре или в мочевыводящей системе и постоянно или периодически выделяются с калом или мочой. Бактерионосительство может продолжаться в течение нескольких лет.

Брюшной тиф может сопровождаться **рецидивами** и **осложнениями**. Наиболее опасным осложнением является прободение стенки кишечника и развитие перитонита.

Иммунитет. После перенесенного брюшного тифа развивается напряженный и длительный (пожизненный) иммунитет. Повторные заболевания возникают редко. Основная роль в иммунном ответе принадлежит активированным макрофагам. Антитела к О-антигену класса IgM обнаруживаются в крови уже на 4-5 день болезни, а их количество достигает максимума на 2-3 неделе заболевания. Затем появляются IgG-антитела, количество которых постепенно нарастает, а количество IgM-антител снижается. Антитела к Н-антигену появляются в период реконвалесценции и сохраняются в течение длительного времени. Антитела к Vi-антигену обнаруживаются у бактерионосителей.

Лабораторная диагностика брюшного тифа и паратифов осуществляется с учетом цикличности течения заболеваний. Она основана на выделении возбудителя из организма больного и обнаружении специфических антител, поэтому основными методами диагностики брюшного тифа являются бактериологический и серологический. **Исследуемый материал** – кровь, пунктат костного мозга, дуоденальное содержимое (желчь), экссудат из розеол, фекалии, моча. Материал от больного должен быть взят в ранние сроки заболевания, до начала применения антибиотиков и химиопрепаратов. При невозможности быстрой доставки материала в лабораторию используют транспортные среды. Для сальмонелл наиболее пригодна среда Стюарта. Можно использовать среду Эймса, глицериновую смесь.

Первичный посев материала делают на среды накопления (обогащения): желчный бульон, селенитовый бульон с последующим пересевом на плотные дифференциально-диагностические питательные среды (Эндо, Плоскирева, висмут-сульфитный агар).

В первую неделю заболевания и в течение всего лихорадочного периода выделяют **гемокультуру**. С этой целью из локтевой вены отбирают 10 мл крови и непосредственно у постели больного производят посев в желчный бульон. В случае невозможности посева крови возле постели больного ее доставляют в лабораторию в пробирке, где сыворотку крови отделяют от сгустка и используют в серологических исследованиях, а сгусток измельчают и высевают в желчный бульон. Посевы инкубируют при 37°C.

На второй день выросшую культуру пересевуют на трехсахарный агар Олькеницкого и на среды Эндо, Плоскирева, Левина, висмут-сульфитный агар. Колонии возбудителей брюшного тифа и паратифов на средах Эндо, Левина и Плоскирева бесцветные, нежные, на висмут-сульфитном агаре - черного цвета. При отсутствии роста в течение 10 дней выдают отрицательный ответ.

Для выделения возбудителя можно использовать пунктат костного мозга (выделение **миелокультуры**). Высеваемость возбудителя брюшного тифа из костного мозга составляет 90-95%. В костном мозге сальмонеллы сохраняются даже на фоне антибактериальной терапии. Взятие костного мозга является травматичной

процедурой, поэтому проводится специалистом только в условиях стационара. Место пункции обрабатывают спиртом и обезболивают новокаином. Материал отбирают с помощью шприца с иглой Бира и подвижной муфтой для регулирования глубины проникновения иглы. После прокола отсасывают 0,3-0,5 мл пунктата, который высевают в желчный бульон. Посевы инкубируют при 37⁰С. Метод миелокультуры рекомендуется использовать при стертых формах заболевания.

Выделенную культуру идентифицируют по морфологическим, культуральным, биохимическим свойствам и антигенной структуре. Серологическую идентификацию выделенных культур проводят в реакции агглютинации на стекле вначале с диагностическими адсорбированными поливалентными О-сыворотками, а затем с Н-сыворотками, соответствующими антигенам 1 и 2 фазы.

Фаготипирование выделенных культур. При необходимости для установления источника инфекции выделенную культуру типировать с помощью Vi-бактериофагов. В настоящее время насчитывается 86 типов Vi-фагов. Все бактериофаги являются высокоспецифическими. Для фаготипирования культуру высевают сплошным газоном на поверхность агаровой среды, а затем с помощью пастеровской пипетки или петли наносят суспензии бактериофагов. Чашки инкубируют в термостате. Фаготип устанавливают по наличию лизиса культуры соответствующим фагом (рисунок 37).

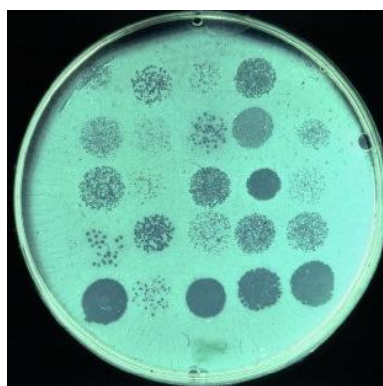


Рисунок 37 - Фаготипирование сальмонелл.

На второй неделе заболевания проводят серологическое исследование на наличие специфических антител с помощью РНГА с парными сыворотками и эритроцитарными сальмонеллезными О-, Н- и Vi-диагностикумами (рисунок 38).





Рисунок 38 - Эритроцитарные сальмонеллезные диагностикумы.

Диагностическое значение имеет 4-кратное увеличение титра антител в динамике заболевания (после выявления больного и в начале второй недели заболевания).

Для серологической диагностики применяют также развернутую **реакцию агглютинации Видаля и ИФА**.

На третьей неделе заболевания возбудитель выделяют из мочи (уринокультура), испражнений (копрокультура) и желчи (биликультура).

При получении уринокультуры учитывают то, что выделение возбудителя с мочой происходит периодически и кратковременно. Мочу отбирают в стерильную посуду и доставляют в лабораторию в течение 2 часов. В лаборатории мочу центрифугируют, осадок высевают в среду обогащения (селенитовую, Мюллера, Кауфмана), а также на среды Эндо, Плоскирева, висмут-сульфитный агар. Посевы инкубируют в термостате при 37⁰С. Выросшие колонии идентифицируют по культуральным, биохимическим и серологическим свойствам.

При получении **копрокультуры** проводят не менее чем 3-кратный посев фекалий. Посев фекалий чаще всего применяют для обследования реконвалесцентов на бактерионосительство и лиц, поступающих на работу или работающих в системе общественного питания, водоснабжения и в детских учреждениях. При наличии в испражнениях слизи или гноя их обязательно используют в исследованиях. Пробы фекалий отбирают в стерильную посуду. Для исследования можно использовать материал, взятый непосредственно из прямой кишки с помощью ректального зонда-тампона. При невозможности быстрой доставки материала в лабораторию используют консервант (30% раствор глицерина в фосфатном буфере). В лаборатории фекалии высевают в среды обогащения (селенитовую, Мюллера, Кауфмана) и на дифференциально-диагностические питательные среды (висмут-сульфитный агар, Плоскирева, Эндо, Левина). Посевы инкубируют при 37⁰С в течение 18-24 часов. Подозрительные колонии исследуют по биохимическим и серологическим свойствам.

Для **бактериологического исследования желчи** проводят дуоденальное зондирование. Желчь собирают в стерильные пробирки. В лабораторию доставляют пробирки с отдельными порциями желчи (дуоденальное содержимое – пробу А, пузырную желчь – пробу В, желчь из желчных протоков – пробу С). Каждую порцию отдельно или смесь всех порций высевают на дифференциально-диагностические питательные среды. На среды обогащения желчь не высевают, так как сама желчь является хорошей питательной средой для возбудителей брюшного тифа и паратифов. Посевы инкубируют при 37⁰С. Выделенную чистую культуру

идентифицируют по биохимически и антигенным свойствам. При отрицательном результате производят повторные посевы желчи на плотные дифференциально-диагностические питательные среды через 1, 3, 5, 7 и 10 суток. Метод получения **биликультуры** рекомендуется для выявления бактерионосителей.

Получение розеолокультуры используют в случаях отрицательных результатов выделения гемо- и биликультуры при наличии на коже больного типичной сыпи. Кожу протирают спиртом, острым скальпелем скарифицируют розеолу до появления капелек лимфы, которые смешивают с несколькими каплями желчного бульона. Смесь высевают в селенитовый или желчный бульон. В дальнейшем культуру пересевают на плотные дифференциально-диагностические среды и идентифицируют по биохимическим и антигенным свойствам.

Для выявления бактерионосителей в качестве исследуемого материала используют испражнения, мочу, желчь (дуоденальное содержимое). Из числа серологических методов применяют РНГА с эритроцитарным Vi-антигенным диагностикумом для обнаружения антител к Vi-антигену. Реакция считается положительной в случае обнаружения антител в титре 1:40 и выше. Такие лица являются подозрительными на бактерионосителей. Они подвергаются 5-6-кратному бактериологическому обследованию. У лиц, перенесших брюшной тиф, но не являющихся бактерионосителями, РНГА отрицательная.

Показатели, характеризующие динамику выявления специфических диагностических маркеров при брюшном тифе, представлены на рисунке 39.

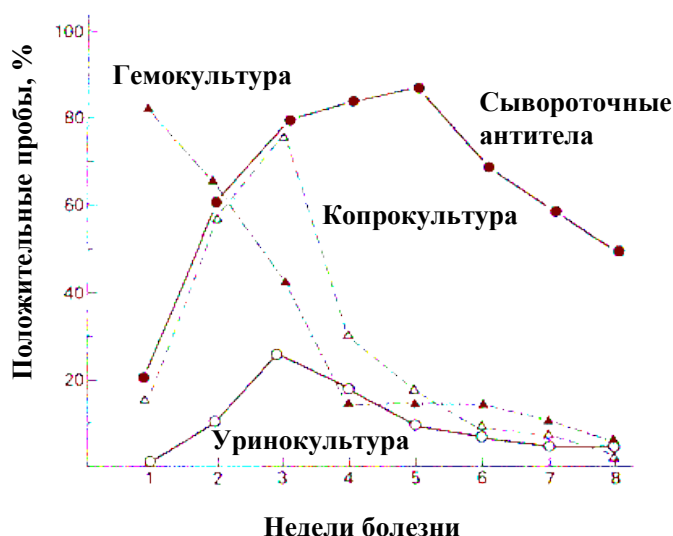


Рисунок 39 - Динамика выявления положительных культур и сывороточных антител у больных брюшным тифом.

В настоящее время для диагностики брюшного тифа и паратифов применяют более чувствительные и специфические методы: реакции коаггутинации, латекс-агглютинации и ИФА. Для ускоренной идентификации возбудителя брюшного тифа разработана ПЦР с ДНК-зондом на основе гена Vi-антигена. Результат ПЦР получают через 3-4 часа.

Диспансерное наблюдение за переболевшими. Выписка больного из стационара осуществляется при полном клиническом выздоровлении, нормализации

лабораторных показателей, после трехкратных отрицательных результатов посевов кала и мочи и однократного отрицательного результата посева желчи, но не ранее 21-го дня нормализации температуры тела. После выписки из стационара переболевшие подлежат диспансерному наблюдению. При этом через 3 месяца проводится бактериологическое исследование кала, мочи и желчи. При отрицательных результатах наблюдение прекращается. Реконвалесценты из числа работников пищевых и приравненных к ним предприятий находятся под наблюдением на протяжении всей трудовой деятельности.

Профилактика брюшного тифа и паратифов. Неспецифическая профилактика брюшного тифа и паратифов включает проведение следующих мероприятий:

- санитарно-бактериологический контроль над водоснабжением;
- соблюдение санитарно-гигиенических правил при приготовлении пищи;
- выявление бактерионосителей среди работников пищеблоков, торговли и их санация;
- своевременное выявление, госпитализация и лечение больных;
- предотвращение заражения лиц, контактирующих с больными (членов семьи, персонала больниц и т. д.).

Специфическая профилактика брюшного тифа проводится с помощью вакцин. Профилактическим прививкам подлежат:

- лица, проживающие в неблагополучных территориях с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом или выезжающие в районы, эндемичные по брюшному тифу;
- лица, занятые обслуживанием водозаборных и канализационных сооружений;
- медицинские работники инфекционных отделений и бактериологических лабораторий, занятых диагностикой брюшного тифа;
- лица, работающие с живыми культурами возбудителя брюшного тифа.

Иммунизация проводится с помощью следующих препаратов:

- брюшнотифозная спиртовая вакцина, обогащенная Vi-антигеном;
- брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая вакцина “ВИАНВАК”;
- брюшнотифозная спиртовая сухая вакцина “ТИФИВАК”;
- брюшнотифозная полисахаридная вакцина “ТИФИМ Ви”.

Брюшнотифозная спиртовая вакцина, обогащенная Vi-антигеном, состоит из брюшнотифозной сухой вакцины и раствора Vi-антигена. Брюшнотифозная сухая вакцина представляет собой инактивированные этиловым спиртом и лиофильно высушенные клетки брюшнотифозных бактерий. Перед применением в ампулу с брюшнотифозной вакциной добавляют раствор Vi-антигена. Однократное введение вакцины обеспечивает защиту от брюшного тифа на 2 года. Инактивированная брюшнотифозная вакцина без Vi-антигена практически не применяется, так как она обеспечивает развитие кратковременного иммунитета и часто вызывает местные реакции.

Брюшнотифозная вакцина Ви-полисахаридная жидкая “ВИАНВАК” представляет собой раствор капсульного полисахарида, выделенного из супернатанта культуры *S. typhi*. Подкожное введение вакцины обеспечивает развитие через 1-2 недели невосприимчивости к инфекции на срок до 3 лет.

Брюшнотифозная спиртовая сухая вакцина “ТИФИВАК” представляет собой инактивированные этиловым спиртом клетки *S. typhi*. Вакцину вводят подкожно двукратно с интервалом 25-35 суток.

Брюшнотифозная полисахаридная вакцина “ТИФИМ Ви” состоит из очищенного Vi-антигена, клеток возбудителя брюшного тифа и консерванта (фенола). После однократной подкожной вакцинации через 15-21 сутки развивается иммунитет, сохраняющийся в течение 3 лет.

Разработана **живая брюшнотифозная вакцина** на основе мутантного штамма Ty21a. Бактерии этого мутантного штамма имеют метаболический дефект, в результате чего погибают после нескольких циклов размножения. Вакцина обеспечивает иммунитет на несколько лет (рисунок 40).



Рисунок 40 – Живая брюшнотифозная вакцина на основе штамма Ty21a.

Всемирная организация здравоохранения для специфической профилактики брюшного тифа рекомендует использовать вакцины на основе Vi-антигена - Vi-вакцины, в частности, вакцины ТИФИМ Ви и ВИАНВАК (рисунок 41).



Рисунок 41 - Vi-вакцины для профилактики брюшного тифа.

Для специфической профилактики брюшного тифа у лиц, находящихся в условиях высокого риска заражения или контактировавших с больными брюшным тифом, применяется **поливалентный брюшнотифозный сухой бактериофаг с кислотоустойчивым покрытием**. Препарат выпускается в таблетках. Благодаря кислотоустойчивому покрытию таблетки преодолевают содержимое желудка, и бактериофаг в кишечнике оказывает литическое действие на возбудителя. С этой же целью применяют сальмонеллезный жидкий бактериофаг (рисунок 42).



Рисунок 42 - Сальмонеллезный жидкий бактериофаг.

Для профилактики брюшного тифа и паратифов применяются также комплексные препараты:

- дивакцина тифо-паратифозная В, содержащая клетки возбудителей тифа и паратифа В, инаktivированные спиртом или высокой температурой;

- химическая вакцина ТАВте, содержащая О-антигены *S. typhi*, *S. paratyphi* А и В, а также столбнячный анатоксин. Вакцина применяется однократно подкожно. Ревакцинация проводится через 9-12 месяцев;

- брюшнотифозная вакцина с секста (тетра) анатоксином. Содержит О- и Vi-антигены брюшнотифозных бактерий и очищенные концентрированные анатоксины возбудителей столбняка, ботулизма (типы А, В, Е), газовой гангрены (перфрингенс типа А и одематиенс), сорбированные на гидроокиси алюминия.

Для лечения брюшного тифа и паратифов используют антибиотики после проверки чувствительности к ним выделенных сальмонелл. Наиболее выраженным лечебным эффектом обладают левомицетин, препараты фторхинолонового ряда, тетрациклины, ампициллин, нитрофурановые производные, бисептол. Однако с конца XX века зарегистрированы вспышки брюшного тифа, вызванные штаммами, устойчивыми к левомицетину, ко-тримоксазолу, ампициллину. В последние годы отмечается снижение чувствительности сальмонелл к фторхинолонам и цефалоспорином третьего поколения.

Сальмонеллез

Сальмонеллез - острая кишечная инфекция, вызываемая сальмонеллами, попадающими в организм с продуктами животного происхождения. Сальмонеллез характеризуется поражением тонкого кишечника и протекает в форме энтерита или в генерализованной форме.

Этиология. Возбудителями сальмонеллеза является большая группа сальмонелл, вызывающих заболевание как у животных, так и у человека (**бипатогенные сальмонеллы**). Наиболее часто возбудителями сальмонеллезов у человека являются серовары *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Choleraesuis*, *S. Dublin* и другие, входящие в серогруппы В, С, D и Е. Заражающая доза для человека составляет 1-100 млн. микробных клеток.

Эпидемиология. Основным резервуаром возбудителей и первичным источником сальмонеллезов являются сельскохозяйственные животные и птица. Вторичным источником сальмонеллезной инфекции может быть больной человек или человек-бактерионоситель. Работники пищевых предприятий, заражаясь от сырья животного происхождения, могут инфицировать пищевые продукты. У крупного рогатого скота и свиней сальмонеллез протекает как в форме острого заболевания, так и в форме бактерионосительства. При острой форме заболевания мышцы и внутренние органы животных гематогенно инфицируются возбудителем при жизни животного. При этом животные выделяют возбудителя с мочой, испражнениями, слюной и молоком. У водоплавающей птицы и кур наблюдается трансвариальная передача возбудителя. При бактерионосительстве сальмонеллы находятся в кишечнике, а мясо инфицируется при забое животного.

Основными факторами передачи возбудителей служат мясо, молоко, яйца, субпродукты, особенно печень крупного рогатого скота и свиней, вода. Инфицирование мяса может быть прижизненным или в процессе убоя животных, при разделке туш, в процессе хранения, транспортировки и кулинарной обработки. В настоящее время чаще всего заболевания возникают при употреблении в пищу инфицированных яиц, кондитерских изделий, мяса птицы (кур, уток, гусей, индеек), крупного рогатого скота и свиней. Известны вспышки сальмонеллеза, связанные с употреблением рыбы и рыбных продуктов, овощей, фруктов, ягод. Наибольшую опасность представляют продукты, недостаточно обработанные термически (полусырые бифштексы, яйца сырые и всмятку) и длительное время хранившиеся при комнатной температуре. Следует учитывать, что при интенсивном размножении сальмонелл в пищевых продуктах их органолептические свойства не изменяются.

Механизм передачи - фекально-оральный. **Пути передачи** - алиментарный и водный. Наблюдается также контактно-бытовой путь инфицирования, особенно у детей раннего возраста и ослабленных взрослых.

Патогенез. Сальмонеллы с пищей или водой проникают в желудок, а затем – в тонкий кишечник. В тонком кишечнике сальмонеллы проникают в М-клетки и в составе эндосом транспортируются в подслизистый слой. Проникновение сальмонелл в клетки вызывает образование в них протеинкиназы, фосфолипазы, арахидоновой кислоты, простагландинов и лейкотриенов, что вызывает повышение уровня внутриклеточного кальция. В результате этого нарушается транспорт электролитов и воды, возникает диарея.

В подслизистом слое сальмонеллы захватываются макрофагами и переносятся в пейеровы бляшки, где размножаются и формируют первичный очаг инфекции. При этом сальмонеллы выделяют энтеротоксин, который активирует Са-зависимую аденилатциклазу эпителиальных клеток тонкого кишечника и усиливает поступление в просвет кишечника жидкости и солей (рисунок 43).

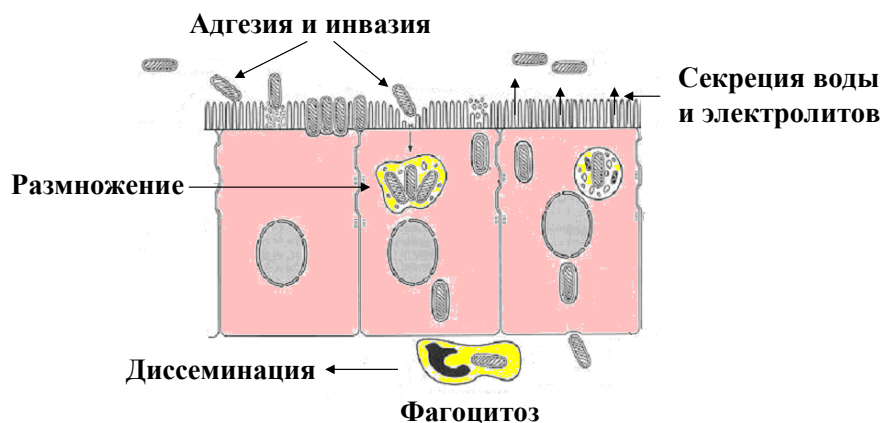


Рисунок 43 – Схема патогенеза сальмонеллеза.

Развивающиеся у больных диарея и рвота приводят к обезвоживанию организма. Диареогенный энтеротоксин является главным фактором патогенности при сальмонеллезе. Этот токсин поступает в цитоплазму эпителиальных клеток и в просвет кишечника во время инвазии слизистой и внутриклеточного перемещения сальмонелл в составе эндосом.

При нарушении барьерной функции лимфатического аппарата кишечника развивается бактериемия, в результате которой сальмонеллы заносятся в различные органы и ткани, формируя вторичные гнойные очаги. Особенно склонны проникать в кровоток *S. Dublin*, *S. Panama*, *S. Infantis*, *S. Virchow*, *S. Newport*.

Клиника. Различают следующие формы сальмонеллезозов:

1. С клиническими проявлениями:
 - гастроинтестинальная форма (гастроэнтерит, энтероколит);
 - гипертоксическая форма;
 - тифоподобная форма;
 - септическая форма (септикопиемия);
 - острая лихорадочная форма.
2. Без клинических проявлений:
 - субклиническая или латентная форма;
 - бактерионосительство.

Инкубационный период при сальмонеллезозах короткий - от 3,5 до 24 часов. Начало заболевания острое. Отмечаются явления гастроэнтерита с выраженными симптомами общей интоксикации. При **гастроинтестинальной форме** симптомы развиваются через 10-18 часов после попадания возбудителя в организм. Наблюдается рвота, диарея, обезвоживание организма, болезненность и урчание в правой подвздошной области. Частота стула достигает до 10 раз в сутки, стул в виде "болотной тины". Заболевание протекает по типу токсикоинфекции и через 3-5 дней заканчивается выздоровлением.

Тифоподобная форма развивается в результате диссеминации возбудителя по организму. По клиническим симптомам эта форма заболевания напоминает брюшной тиф.

Сальмонеллезная септицемия наблюдается у новорожденных и лиц пожилого возраста. Основными возбудителями этой формы заболевания являются *S.*

Choleraesuis и *S. Typhimurium*. Для сальмонеллезной септицемии характерно образование гнойных очагов в костях и внутренних органах. Сальмонеллы, вызывающие генерализованный процесс, часто обладают устойчивостью к антибиотикам, бактериофагам, повышенной температуре и дезинфектантам.

Иммунитет при сальмонеллезах непродолжительный, ненапряженный, серовароспецифический. Возможны повторные заболевания, а также формирование длительного бактерионосительства.

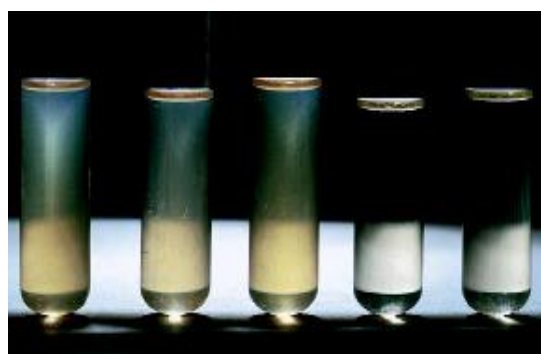
Диагностика сальмонеллезом проводится бактериологическим и серологическим методами. Бактериологическому исследованию подвергают рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, желчь, мочу, кровь (при генерализованных формах заболевания). При диагностике используют также остатки подозрительной пищи, продукты, из которых ее готовили, воду, смывы с поверхности кухонного оборудования и рук персонала. Смывы с объектов окружающей среды берут с помощью стерильных ватно-марлевых тампонов, смоченных пептонной водой. Для выделения сальмонелл из пищевых продуктов и других объектов внешней среды применяют магниевую среду (среду Раппапорта или Раппапорта-Вассилиадиса). Готовая среда Раппапорта прозрачная, темно-голубого цвета (рисунок 44).



а б

Рисунок 44 - Рост сальмонелл на среде Раппапорта-Вассилиадиса: а – рост сальмонелл; б – контроль среды.

Посев крови для выделения гемокультуры проводят в желчный бульон или среду Раппапорта. Испражнения, мочу, промывные воды, рвотные массы, пищевые продукты и смывы параллельно высевают в среду накопления (селенитовый, магниевый или желчный бульон) и на среду Плоскирева или висмут-сульфитный агар (рисунок 45).



1 2 3 4 5

Рисунок 45 - Рост сальмонелл в селенитовом бульоне: 1 – *S. Enteritidis*, 2 - *S. Paratyphi B*, 3 - *S. Typhimurium*, 4 – *S. Typhi*, 5 – контроль.

На следующий день подозрительные колонии с висмут-сульфитного агара пересевают на трехсахарный агар Олькеницкого для накопления чистой культуры. На третий день выделенные культуры идентифицируют по биохимическим и серологическим свойствам.

Для серологического исследования используют **реакцию агглютинации на стекле** с адсорбированными групповыми сыворотками А, В, С, Д и Е. Именно среди этих пяти серогрупп встречаются сальмонеллы, которые чаще всего вызывают заболевание. В реакции агглютинации применяют живые суточные культуры, полученные на плотной питательной среде. При положительном результате с групповой сывороткой, реакцию агглютинации проводят с О-сыворотками, характерными для данной серогруппы, а затем - с монорецепторными Н-сыворотками. По результатам РА с монорецепторными сыворотками делают окончательный вывод о виде и сероваре возбудителя.

Для определения титра антител в сыворотке крови больных проводят **РНГА** с поливалентными эритроцитарными диагностикумами, содержащими антигены серогрупп А, В, С, Д и Е. Для серологической диагностики используют также **реакцию флуоресценции** с мечеными флуорохромами антителами и **ИФА**.

Реакция иммунофлуоресценции применяется как экспресс-метод обнаружения сальмонелл в исследуемом материале. Для этого готовят мазки-отпечатки, фиксируют их химическим методом и окрашивают сальмонеллезными флуоресцирующими сыворотками. Микроскопию мазков проводят с помощью люминесцентного микроскопа.

Профилактика. Средства специфической профилактики сальмонеллезов, вызванных бактериями животного происхождения, отсутствуют. Неспецифическая профилактика сальмонеллезов включает следующие мероприятия:

- ветеринарно-санитарные мероприятия - предупреждение сальмонеллезов среди животных и птиц (специфическая профилактика сальмонеллезов у животных и птиц с помощью живых или инактивированных вакцин);
- санитарно-гигиенические мероприятия - защита пищевых продуктов от инфицирования при заготовке, хранении и транспортировке;
- противоэпидемические мероприятия - выявление бактерионосителей и больных лиц, их санация и лечение.

Лечение сальмонеллеза в первую очередь направлено на нормализацию водно-солевого обмена с помощью детоксикационных препаратов. При генерализованных формах инфекции применяют антибиотики (левомецетин, ампициллин и др.).

Внутрибольничный (нозокомиальный) сальмонеллез

Этиология. Возбудителями внутрибольничного (нозокомиального) сальмонеллеза являются госпитальные штаммы сальмонелл, для которых характерны множественная устойчивость к антибиотикам, устойчивость к типовым бактериофагам, измененные биохимические свойства. Чаще всего возбудителями нозокомиального сальмонеллеза являются штаммы *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Virchow*, *S. Infantis*, *S. Haife* и некоторые другие.

Эпидемиология. Источником инфекции и основным резервуаром возбудителей являются больные люди и бактерионосители, находящиеся в стационаре. Чаще всего заболевают дети в возрасте до 1 года, особенно новорожденные, а также взрослые - пациенты хирургических и реанимационных отделений, лица пожилого и старческого возраста, больные с тяжелой патологией, сопровождающейся иммунодефицитами.

Передача возбудителя при внутрибольничном сальмонеллезе осуществляется воздушно-пылевым путем (при вдыхании воздуха, содержащего пылевые частицы с адсорбированными на них сальмонеллами), контактно-бытовым путем (через предметы обихода, посуду, грязные руки персонала), алиментарным путем. Заражающая доза при внутрибольничном сальмонеллезе составляет от 1000 до 10000 клеток.

Клиническое течение. Внутрибольничный сальмонеллез характеризуется длительным инкубационным периодом (от 8 до 43 суток). Заболевание может проявляться в виде бессимптомного носительства, кишечных расстройств, генерализованных форм и септических осложнений.

Диагностика. Внутрибольничный сальмонеллез диагностируется путем выделения чистой культуры возбудителя и изучения ее свойств. Для установления источника инфекции определяют обсемененность воздуха путем отбора проб аспирационным методом. В качестве дифференциально-диагностических сред используют агар Эндо или висмут-сульфитный агар. Объем аспирируемого воздуха составляет не менее 1000 дм³. Посевы инкубируют при температуре 37⁰С в течение 48 часов.

Иммунитет после заболевания не формируется.

Профилактика осуществляется поливалентным бактериофагом.

Для лечения нозокомиального сальмонеллеза применяют антибиотики.

Приложения

1. Постановка реакции Видаля

Агглютинины к возбудителям брюшного тифа и паратифа выявляют в сыворотке крови, начиная с 8-10 дня заболевания. Вначале появляются антитела к О-антигену, но их титр быстро уменьшается после выздоровления. Н- и Vi-антитела появляются позже, но в течение нескольких лет сохраняются в высоких титрах после болезни, после вакцинации и у бактерионосителей. Для постановки реакции агглютинации Видаля необходимо три компонента:

- 1) антитела (сыворотка больного);
- 2) антиген (бактериальный диагностикум);
- 3) 0,85% раствор хлорида натрия.

Для получения сыворотки у больного из вены в стерильную пробирку отбирают 2-3 мл крови и помещают ее в термостат на 30 минут для свертывания. Образовавшийся сгусток обводят пастеровской пипеткой, отделяя его от стенок пробирки, помещают на 30-40 минут в холодильник, отсасывают сыворотку и делают ее рабочее разведение (1:50). Затем в агглютинационных пробирках делают последующие разведения сыворотки от 1:100 до 1:1600.

В качестве антигенов для реакции Видаля используют брюшнотифозные О-

и Н-диагностикумы. О-диагностикумы готовят путем кипячения микробных культур, Н-диагностикумы – путем обработки культур формалином. При постановке реакции Видаля в каждую пробирку кроме контрольной добавляют по 2 капли диагностикума. Схема постановки реакции Видаля представлена в таблице.

Таблица - Схема постановки реакции Видаля

Компоненты	Номера пробирок						
	1	2	3	4	5	6	7
0,85% раствор хлорида натрия	1	1	1	1	1	-	1
Сыворотка больного в разведении 1:50, мл	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-
Полученное разведение сыворотки	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:100	-
Диагностикум, капли	2	2	2	2	2	-	2

Примечание: Пробирка №6 – контроль сыворотки; пробирка №7 – контроль диагностикума.

Штатив с пробирками энергично встряхивают и помещают на 2 часа в термостат, после чего проводят предварительный учет результатов реакции. Окончательный учет производят через 18-20 часов выдерживания пробирок при комнатной температуре. При положительной реакции образуется белый осадок на дне пробирки, жидкость над осадком становится прозрачной. О-агглютинация выглядит мелкозернистой, а Н-агглютинация - крупнозернистой. При отрицательной реакции жидкость остается мутной, осадок на дне пробирки отсутствует. Агглютинация считается специфической, когда в контрольных пробирках осадка не образуется.

Диагностическим титром при типичной клинической картине брюшного тифа считается разведение 1:100 и выше, при атипичных или стертых формах заболевания - не ниже 1:200.

2. Постановка РНГА

При серологической диагностике брюшного тифа для выявления лиц, подозрительных на бактерионосительство, широко используют РНГА для выявления Vi-антител.

Реакцию ставят в пластмассовых планшетах с U-образными лунками. Для получения сыворотки у больного из вены в стерильную пробирку отбирают 2-3 мл крови и помещают ее в термостат на 30 минут для свертывания. Образовавшийся сгусток обводят пастеровской пипеткой, отделяя его от стенок пробирки, помещают на 30-40 минут в холодильник и отсасывают сыворотку. Сыворотку разводят буферным раствором в лунках от 1:10 до 1:160 в объеме 0,5 мл. Затем в каждую лунку вносят по 0,25 мл эритроцитарного диагностикума. Планшеты ставят в термостат на 2 часа, после чего выдерживают при комнатной температуре еще 18-20 часов.

Результаты учитывают следующим образом:

++++ - эритроциты полностью агглютинировались, на дне лунки образовался осадок в виде перевернутого зонтика;

+++ - не все эритроциты агглютинировались, зонтик имеет меньший размер;

++ - агглютинат маленький, имеются неагглютинированные эритроциты;

- отрицательная реакция, на дне лунки образуется плотный осадок эритроцитов в виде пуговки или монетного столбика.

Диагностическое значение имеет реакция в титре 1:40 и выше. Но для постановки окончательного диагноза (бактерионосительство) необходимо выделить чистую культуру возбудителя методом копро-, били- или уринокультуры.

3. Лечебно-профилактические препараты

Вакцина брюшнотифозная химическая сорбированная жидкая для подкожного введения. Представляет собой раствор капсульного полисахарида, извлеченного из супернатанта культуры *Salmonella typhi*, очищенного физико-химическими методами. В качестве консерванта содержит не более 0,25% фенола. В 1 дозе (0,5 мл) содержится 25 мкг Vi-антигена. Через 1-2 недели после введения вызывает образование антител к Vi-антигену и развитие выраженного иммунного ответа, сохраняющегося в течение 2 лет. Ревакцинация проводится через каждые 3 года. Вводится подкожно или внутримышечно. Реакции на введение вакцины отсутствуют.

Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая (Вианвак) раствор для подкожного введения. Представляет собой раствор капсульного полисахарида, извлеченного из супернатанта культуры *Salmonella typhi*, очищенного физико-химическими методами. Содержит консервант – не более 0,25% фенола. В 1 дозе (0,5 мл) содержится 25 мкг Vi-антигена. Через 1-2 недели после введения вызывает образование антител к Vi-антигену и развитие выраженного иммунного ответа, сохраняющегося в течение 2 лет. Ревакцинация проводится через каждые 3 года. Вводится подкожно или внутримышечно. Реакции на введение вакцины отсутствуют.

Брюшнотифозная спиртовая сухая вакцина Тифивак представляет собой инактивированные этиловым спиртом микробные клетки возбудителя брюшного тифа. В 1 ампуле содержится 5 млрд. микробных клеток. Перед использованием в ампулу вводят 5 мл растворителя. Вакцинацию проводят двукратно с интервалом 25-35 суток. При первой вакцинации вводят 0,5 мл, при второй – 1,0 мл. Ревакцинацию проводят через 2 года в дозе 1,0 мл. Препарат вводят подкожно в подлопаточную область. После введения могут отмечаться местные (гиперемия, болезненность, образование инфильтрата) и общие (повышение температуры, недомогание, головная боль) реакции.

Вакцина брюшнотифозная спиртовая, обогащенная Vi-антигеном, состоит из вакцины брюшнотифозной сухой (инактивированные этиловым спиртом микробные клетки брюшнотифозных бактерий) и раствора Vi-антигена (капсульного полисахарида, полученного из супернатанта культуры *Salmonella typhi* и очищенного физико-химическими методами). Содержит консервант – не более 0,25% фенола. В 1 ампуле сухой вакцины содержится 2,5 млрд. брюшнотифозных бактерий. Раствор Vi-антигена имеет концентрацию 400 мкг/мл. Комплект (1 ампула сухой вакцины и 1 ампула с 5 мл Vi-антигена) содержит 10 прививочных доз. Однократное подкожное введение вакцины обеспечивает защиту от заболевания в

течение 2 лет. Вводится подкожно в подлопаточную область.

Брюшнотифозная полисахаридная вакцина ТИФИМ Ви состоит из очищенного Vi-антигена возбудителя брюшного тифа, консерванта фенола и изотонического буферного раствора. Однократное подкожное или внутримышечное введение 0,5 мл вакцины обеспечивает развитие иммунитета на 3 года. Выпускается в шприцах, содержащих 1 дозу вакцины, или во флаконах, содержащих 20 доз вакцины.

Поливалентный брюшнотифозный сухой бактериофаг с кислотоустойчивым покрытием представляет собой фильтрат фаголизата сальмонелл брюшного тифа. Содержит консервант (хинозол), стабилизаторы (кальция глюконат и молоко сгущенное обезжиренное), наполнители (тальк, глюкоза, кальция стеарат). Выпускается во флаконах, содержащих 50-100 таблеток. Одна таблетка соответствует 29 мл жидкого бактериофага. Применяется перорально. Для профилактических целей брюшнотифозный бактериофаг используется 1 раз в 5-7 дней, в очагах брюшного тифа – 1 раз в 3 дня. Детям дают по 1 таблетке, взрослым – по 2 таблетки.

Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, Д, Е. Представляет собой фильтрат фаголизатов наиболее распространенных сальмонелл паратифа А, паратифа В, *S. typhimurium*, *S. heidelberg*, *S. newport*, *S. infantis*, *S. choleraesuis*, *S. oranienburg*, *S. dublin*, *S. enteritidis*, *S. anatum*, *S. newlend*. Предназначен для лечения и экстренной профилактики сальмонеллезов. Выпускается в жидком виде (прозрачная жидкость коричневатого цвета), в свечах кремового цвета, в таблетках серого цвета, покрытых оболочкой.

Интести-бактериофаг жидкий – смесь стерильных фильтратов фаголизатов шигелл Флекснера 1, 2, 3, 4, 6-го сероваров, шигелл Зонне, сальмонелл паратифа А, паратифа В, *S. typhimurium*, *S. infantis*, *S. choleraesuis*, *S. oranienburg*, *S. enteritidis*, наиболее распространенных серовариантов кишечной палочки (018, 020, 026, 076, 0111, 0114, 0128, 0142, 0144, 0154), *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, энтерококков, стафилококков, *P. aeruginosa*. Применяется для лечения кишечных инфекций.

Лактоглобулин коровий сухой для перорального применения против условно-патогенных бактерий и сальмонелл. Представляет собой очищенную фракцию глобулинов молозива иммунизированных коров. Действующее начало препарата – иммунные глобулины молозива, содержащие антитела к сальмонеллам групп В (*S. typhimurium*) и Д (*S. dublin*, *S. enteritidis*), протей (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Предназначен для лечения диарейных заболеваний у детей, вызванных перечисленными бактериями.

4. Диагностические препараты

Люминесцирующая брюшнотифозная сыворотка. Содержит антитела, окрашенные флюорохромом. Применяется для определения вида бактерий в исследуемом материале в реакции иммунофлюоресценции (экспресс-метод).

Адсорбированные диагностические агглютинирующие сухие сыворотки для идентификации сальмонелл. Применяются в реакции агглютинации на стекле для определения серогруппы и серовара (вида) сальмонелл – возбудителей брюшного тифа, паратифов, пищевых токсикоинфекций (бактериологический метод). Представляют собой сыворотки крови кроликов, иммунизированных О- и

H-антигенами сальмонелл. Выпускаются в виде моно- и поливалентных O- и H-сывороток.

Диагностикум Vi-антигенный эритроцитарный сальмонеллезный жидкий. Предназначен для выявления в сыворотке антител к Vi-антигену сальмонелл тифа при серологической диагностике хронического брюшнотифозного бактерионосительства, оценки иммунных сдвигов у привитых брюшнотифозными вакцинами.

5. Питательные среды для выделения, культивирования и идентификации сальмонелл

Висмут-сульфитный агар (модификация среды Вильсона-Блейра). Содержит МПА (1000,0 мл), глюкозу (10,0 г), натрия сульфит (15,0 г), натрия гидроортофосфат (10,0 г), висмут-аммония цитрат (4,0 г), 10%-ный раствор натрия гидроксида (1,0 мл), 8%-ный водный раствор железа сульфата (50,0 мл), 1%-ный водный раствор бриллиантового зеленого (4,0 мл), воду дистиллированную (500,0 мл). Среда предназначена для селективного выделения и предварительной идентификации сальмонелл из клинического материала, сточных вод, пищевых продуктов, воды. Готовая среда имеет светло-зеленый цвет. Продуцирующие сероводород бактерии образуют колонии темно-зеленого почти черного цвета с металлическим блеском.

Глицериновая смесь. Содержит 0,85%-ный раствор натрия хлорида (1000,0 мл), нейтральный глицерин (500,0 мл), 20%-ный раствор безводного натрия гидроортофосфата (150,0 мл). Используется для сохранения жизнеспособности сальмонелл при транспортировке фекалий в том случае, когда посев клинического материала нельзя произвести непосредственно после его получения.

Желчный бульон. Содержит МПБ и 10-20% нативной желчи крупного рогатого скота. Применяют для накопления в среде сальмонелл.

Клигlera среда. Содержит гидролизат рыбной муки (20,0 г), лактозу (20,0 г), глюкозу (1,0 г), натрия тиосульфат (0,3 г), натрия хлорид (5,0 г), натрия сульфит (0,5 г), натрия карбонат (0,01-0,025 г), железа цитрат (0,3 г), феноловый красный (0,05 г), агар (11,0 г), воду дистиллированную (1000,0 мл). Среда предназначена для первичной идентификации энтеробактерий по их способности ферментировать лактозу, глюкозу, образовывать газ и сероводород. Готовая среда имеет красный цвет. Посев производят на поверхность скошенного агара и внутрь столбика. При ферментации глюкозы цвет столбика среды меняется с красного на желтый, а цвет “язычка” остается красным. При ферментации глюкозы и лактозы цвет и столбика, и “язычка” меняется на желтый. Образование газа сопровождается разрывами среды. Образование сероводорода проявляется почернением среды в зоне столбика.

Кери-Блэйра среда. Полужидкая транспортная среда. Модификация среды Стюарта. Содержит натрия гидроортофосфат (1,1 г), натрия тиогликолят (1,5 г), натрия хлорид (5,0 г), агар (5,0 г), кальция хлорид (0,1 г), воду дистиллированную (1000,0 мл). Среда предназначена для сбора и транспортировки образцов клинического материала.

Левина среда. Содержит МПА (1000,0 мл), лактозу или сахарозу (20,0 г), 0,5%-ный водный раствор метиленового синего (20,0 мл), 2%-ный водный раствор эозина (2,0 г), калия гидроортофосфат (2,0 г). Среда применяется для выделения и

идентификации энтеробактерий. Среда имеет красно-фиолетовый цвет. Бактерии, ферментирующие углеводы, образуют темные сине-фиолетовые почти черные колонии часто с зеленым блеском. Бактерии, не ферментирующие углеводы, образуют бесцветные или розоватые колонии.

Мюллера среда. Содержит кальция карбонат (25,0 г), бульон Хоттингера (900,0 мл), раствор Люголя (20,0 мл), 50%-ный раствор натрия тиосульфата (100,0 мл). Предназначена для накопления сальмонелл в исследуемом материале.

Мюллера-Кауфмана среда. Содержит среду Мюллера (500,0 мл), желчь крупного рогатого скота (250,0 мл), 0,1%-ный раствор бриллиантового зеленого (50,0 мл). Среда предназначена для накопления сальмонелл.

Олькеницкого среда. Содержит агар (25,0 г), лактозу (10,0 г), сахарозу (10,0 г), глюкозу (1,0 г), железа сульфат (0,2 г), натрия тиосульфат (0,3 г), мочевины (10,0 г), 0,4%-ный водный раствор фенолового красного (4,0 мл). Среда предназначена для дифференциации энтеробактерий по их способности сбраживать лактозу, глюкозу, сахарозу и расщеплять мочевины. Готовая среда имеет бледно-розовый цвет.

Плоскирева среда. Содержит гидролизат кильки (16,0 г), соли желчных кислот (8,1 г), лактозу (7,6 г), двузамещенный фосфат натрия (2,25 г), натрия цитрат (8,82 г), натрия тиосульфат (6,86 г), йод (0,12 г), натрия карбонат (1,42 г), нейтральный красный (0,04 г), бриллиантовый зеленый (0,02 г), агар (8,75 г), дистиллированную воду (1000,0 мл). Среда используется для выделения и идентификации энтеробактерий. Готовая среда имеет коричневатую-красноватую окраску. Лактозоферментирующие бактерии образуют колонии брусничного цвета. Лактозоотрицательные бактерии растут в виде бесцветных или слабоокрашенных колоний.

Рап папорга среда. Содержит МПБ (900,0 мл), желчь бычьего (100,0 мл), глюкозу (20,0 г), индикатор Андрее (10,0 мл). Среда предназначена для обогащения и дифференциации энтеробактерий.

Селенитовая среда. Содержит натрия гидроселенит (4,0 г), пептон (5,0 г), натрия гидроортофосфат (7,0 г), натрия дигидроортофосфат (3,0 г), лактозу (4,0 г) в дистиллированной воде (1000,0 мл). Предназначена для накопления в исследуемом материале сальмонелл.

Эймса среда – транспортная среда для разных биологических субстратов кроме кала. Модификация среды Стюарта. Содержит натрия хлорид (3,0 г), динатрия гидрофосфат (1,05 г), калия дигидрофосфат (0,2 г), калия хлорид (0,2 г), кальция хлорид (0,1 г), магния хлорид (0,1 г), натрия тиогликолят (1,0 г), агар (4,0 г), древесный уголь (10,0 г), вода дистиллированная (до 1000 мл)

Эндо среда. Содержит МПА (1000,0 мл), лактозу (10,0 г), спиртовой насыщенный раствор фуксина основного (10,0 мл), 10%-ный водный раствор натрия сульфита (100,0 мл). Готовая среда имеет бледно-розовый цвет. Среда предназначена для выделения из клинического материала патогенных бактерий кишечной группы. На среде Эндо лактозоположительные бактерии вырастают в виде ярко-розовых и красных колоний, часто с металлическим блеском. Лактозоотрицательные бактерии образуют на среде Эндо бесцветные колонии, иногда с розовым оттенком.

Тренировочные тесты

1. Чистую культуру возбудителя брюшного тифа впервые получил:

- К. Эберт
- + Г. Гаффки
- Д. Сальмон
- Т. Смит
- А. Гартнер

2. Возбудитель паратифа А выделен:

- Д. Сальмоном
- + А. Брионом и Х. Кайзером
- Т. Смитом
- А. Гартнером
- Х. Шоттмюллером

3. Возбудитель паратифа В выделен:

- Л. Хиршфельдом
- + Х. Шоттмюллером
- Т. Смитом
- А. Брионом
- Х. Кайзером

4. Возбудитель паратифа С выделен:

- + Л. Хиршфельдом
- Х. Шоттмюллером
- Т. Смитом
- А. Брионом
- Х. Кайзером

5. Возбудитель брюшного тифа относится к роду:

- *Yersinia*
- *Escherichia*
- *Citrobacter*
- + *Salmonella*
- *Shigella*

6. Характерно для *Salmonella typhi*:

- + грамотрицательная палочка
- строгий анаэроб
- механизм передачи аэрогенный
- грамположительная палочка
- вызывает заболевание домашних животных

7. Классификация сальмонелл по Кауфману-Уайту основана на:

- чувствительности к бактериофагам

- биохимических свойствах
- морфологических признаках
- + антигеном строения
- чувствительности к антибиотикам

8. Сальмонеллы образуют колонии чёрного цвета на:

- среде Плоскирева
- среде Эндо
- + висмут-сульфитном агаре
- среде Левина
- желточно-солевым агаре

9. Vi-антиген обнаруживается у:

- *Escherichia coli*
- *Vibrio cholerae*
- + *Salmonella typhi*
- *Shigella sonnei*
- *Shigella flexneri*

10. Возбудителей брюшного тифа и паратифов дифференцируют по:

- морфологическим свойствам
- культуральным и биохимическим свойствам
- + биохимическим и антигенным свойствам
- вирулентности
- устойчивости во внешней среде

11. Источник инфекции при брюшном тифе:

- пищевые продукты
- вода
- + больные люди
- + бактерионосители
- синантропные грызуны

12. Пути передачи возбудителей брюшного тифа, паратифов А и В:

- + алиментарный
- + контактный
- трансплацентарный
- воздушно-капельный
- воздушно-пылевой

13. Входные ворота возбудителя при брюшном тифе:

- глоточное кольцо
- слизистая желудка
- + лимфоидная ткань тонкого кишечника
- слизистая толстого кишечника
- желчный пузырь

14. Лихорадка и спутанное сознание при брюшном тифе обусловлено действием:

- жгутиков
- цитотоксина
- ферментов агрессии
- + эндотоксина
- Vi-антигена

15. Во время инкубационного периода *S. typhi* размножаются:

- в эпителии ротовой полости
- в гепатоцитах
- в просвете тонкого кишечника
- в просвете толстого кишечника
- + в макрофагах пейеровых бляшек и солитарных фолликулов

16. Серологическую диагностику брюшного тифа проводят:

- с 1-го дня заболевания
- с 3-го дня заболевания
- + с конца 1-й недели заболевания
- с конца 2-й недели заболевания
- с конца 3-й недели заболевания

17. При брюшном тифе в разные сроки заболевания возбудитель можно выделить из:

- + крови
- ликвора
- мокроты
- + фекалий
- + желчи

18. Исследуемый материал в первую неделю заболевания брюшным тифом:

- моча
- + кровь
- желчь
- испражнения
- костный мозг

19. В первую неделю заболевания возбудитель брюшного тифа чаще всего обнаруживают в:

- моче
- + крови
- кале
- желчи
- костном мозге

20. При бактериологической диагностике брюшного тифа в первую неделю

заболевания исследуют:

- мочу
- ликвор
- + кровь
- желчь
- кал

21. При бактериологической диагностике брюшного тифа на 2-3 неделе заболевания исследуют:

- + мочу
- мокроту
- ликвор
- кровь
- + испражнения

22. Исследуемый материал в третью неделю заболевания брюшным тифом:

- кровь
- + испражнения
- + желчь
- + моча
- желудочный сок

23. Реакция Видаля используется при диагностике:

- + брюшного тифа
- дизентерии
- холеры
- ангины
- менингита

24. Реакция Видаля представляет собой:

- реакцию агглютинации на стекле
- кожную аллергическую реакцию
- + реакцию агглютинации в пробирках
- реакцию преципитации
- реакцию непрямой гемагглютинации

25. К осложнениям брюшного тифа относится:

- артрит
- миокардит
- + перитонит
- гломерулонефрит
- гепатит

26. У бактерионосителей возбудитель брюшного тифа выделяют из:

- крови
- ликвора

- + желчи
- мокроты
- слюны

27. Для специфической профилактики брюшного тифа используют:

- живую вакцину
- + убитую вакцину
- анатоксин
- генно-инженерную вакцину
- антибиотики

28. Возбудителями сальмонеллезов:

- *S. sonnei*
- + *S. enteritidis*
- *S. flexneri*
- + *S. choleraesuis*
- + *S. typhimurium*

29. При сальмонеллезе возбудители накапливаются в:

- желудке
- толстом кишечнике
- желчном пузыре
- + готовом блюде
- инфицированной воде

30. Профилактика сальмонеллезов проводится с помощью:

- живой вакцины
- анатоксина
- + поливалентного бактериофага
- иммуноглобулина
- вакцины с Vi-антигеном

31. Сальмонеллез чаще всего протекает в виде:

- септицемии
- + гастроэнтерита
- менингита
- нефрита
- перитонита

32. Для идентификации видов сальмонелл используют:

- реакцию преципитации
- ферментацию лактозы
- ферментацию маннита
- + реакцию агглютинации с антисыворотками к O- и H-антигенам
- реакцию связывания комплемента

33. Бактериемия наблюдается при:

- холере
- дизентерии
- + брюшном тифе
- + сальмонеллёзе
- эшерихиозе

Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.
2. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: М: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2002. – 736 с.
3. Воробьев А.А. Медицинская и санитарная микробиология: учеб. пособие для студ. высш. мед. учеб. заведений / А.А. Воробьев, Ю.С. Кривошеин, В.П. Ширококов. – 2-е изд., стер. – М.: Издательский центр “Академия”, 2006. – 464 с.
4. Дьяченко А.Г., Демьянова А.А., Балута И.М., Кучма И.Ю., Леизин В.В., Волянский А.Ю. Факторы вирулентности сальмонелл и патогенез сальмонеллезной инфекции. Микробиология и биотехнология, 2010, №4, с. 26-42.
5. Коваленко А.Н., Лобзин Ю.В., Цинзерлинг В.А. Патогенез брюшного тифа: взгляд с современных позиций. Вестник Санкт-Петербургского университета, 2008, сер. 11, вып. 3, с. 86-94.
6. Кондрашова З.Н., Сергеев А.Г., Козлов А.П., Голиков В.Ф., Мамаев И.Л. Грамотрицательные бактерии. Медицинский Вестник - Журнал для студентов и врачей. Челябинск, 2002.-№ 7 (108). - 60с.
7. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для мед. вузов. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 591 с.: ил.
8. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. – 520 с.
9. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2006. – 704 с.; ил., табл.
10. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 448 с.: ил.
11. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.: ил.
12. Методические рекомендации №0100/13745-07-34: Бактериологическая

диагностика брюшного тифа и паратифов А, В и С, утв. Роспотребнадзором 29.12.2007.

13. МУ 4.2.2723-10. Лабораторная диагностика сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды.

14. Микробиология: учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060301.65 “Фармация” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 608 с.: ил.

15. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред В.И. Покровского. – 3-е изд., стереотип. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 768 с.: ил.

16. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований: Учебное пособие / Под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной. – М.: ОАО “Издательство “Медицина”, 2005. – 600 с.: ил.

17. Информационные ресурсы по медицинской микробиологии и иммунологии (Интернет – сайты):

- <http://www.microbiology.ru>
- <http://ru.wikipedia.org>
- <http://immunology.ru>
- <http://www.molbiol.ru>
- www.yandex.ru
- www.Google.ru
- www.Rambler.ru

Иллюстрированное учебно-методическое пособие

Литусов Николай Васильевич
Козлов Алексей Павлович

Сальмонеллы