

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

**Литусов Н.В.**

**ВОЗБУДИТЕЛИ БРУЦЕЛЛЕЗА**

**Иллюстрированное учебное пособие**

**Екатеринбург, 2012**

УДК 612

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

Литусов Н.В. Возбудители бруцеллеза. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2012. - 38 с.

В иллюстрированном учебном пособии рассматриваются вопросы истории открытия и изучения возбудителей бруцеллеза, их морфологические, культуральные, биохимические и антигенные свойства, патогенез, клинические симптомы заболевания, профилактика и лечение бруцеллеза.

Учебное пособие предназначено для внеаудиторной подготовки студентов 2 курсов, обучающихся по специальностям 060101 (лечебное дело), 060103 (педиатрия), 060105 (медико-профилактическое дело), 060201 (стоматология) и 060301 (фармация).

© Литусов Н.В.

© УГМА, 2012

## Содержание

Историческая справка .....	4
Таксономическое положение .....	7
Морфологические и тинкториальные свойства .....	8
Культуральные свойства.....	10
Биохимические свойства .....	11
Антигенная структура.....	12
Резистентность.....	12
Эпидемиология .....	13
Факторы патогенности бруцелл.....	15
Патогенез.....	15
Клинические проявления.....	17
Диагностика .....	19
Лечение.....	26
Профилактика .....	28
Вопросы для контроля усвоения материала .....	29
Тренировочные тесты .....	29
Список учебной литературы .....	36

## Историческая справка

**Бруцеллез** (лат. *brucellosis*, мальтийская лихорадка, лихорадка Кипра, лихорадка Гибралтара, волнообразная лихорадка, средиземноморская ремитирующая лихорадка, ундулирующая лихорадка) – это острое инфекционно-аллергическое зоонозное заболевание, вызываемое бактериями рода *Brucella*. Возбудитель бруцеллеза относится ко II группе патогенности. Болезнь передается от больных животных человеку. У человека бруцеллез проявляется поражением опорно-двигательной, нервной и половой систем, сопровождается, как правило, хронизацией инфекционного процесса и инвалидизацией больного. У животных бруцеллез чаще всего протекает в латентной форме и проявляется абортами.

В литературе эта болезнь у животных описывалась под названием “повального выкидыша животных”, “эпизоотического аборта коров”, “инфекционного аборта крупного рогатого скота”. Бруцеллез у людей под названием “мальтийская лихорадка” был выявлен и описан в 1861 г. военным врачом Д. Марстоном на острове Мальта среди солдат английского гарнизона, заболевших после употребления сырого козьего молока.

Возбудитель бруцеллеза впервые обнаружил в 1886 г. английский военный врач и паразитолог сэр Дэвид Брюс (рисунок 1) при изучении гистологических препаратов и мазков из селезенки солдата, умершего от “мальтийской лихорадки”.



Рисунок 1 – Дэвид Брюс (1855-1931 гг.).

В 1887 г. он выделил чистую культуру возбудителя и назвал его *Micrococcus melitensis* (мальтийский микрококк). Было установлено, что этот микроб поражает преимущественно коз и овец, а заражение человека происходит при употреблении сырого молока от больных животных. Это заболевание было широко распространено среди мелкого рогатого скота и людей во многих районах Средиземноморского бассейна.

Датские ветеринарные врачи Бернхард Банг (рисунок 2) и В. Стрибольт в 1897 г. при изучении причин абортов у крупного рогатого скота в Северной Европе из околоплодной жидкости коровы выделили бактерию, которую назвали *Bacterium abortus bovis* (палочка или бацилла Банга). Было установлено, что этот возбудитель может вызывать у людей заболевание, основным проявлением которого является

поражение суставов. Вызываемое этим возбудителем заболевание у животных было названо болезнью Банга.



Рисунок 2 – Бернхард Банг (1848-1932 гг.).

В 1909 г. Ференц Гутира (1860-1934 гг.) в Венгрии, а в 1914 г. Дж. Траум в Америке обнаружили возбудителя массовых аборт у свиней – *Bacterium abortus suis*. В дальнейшем было установлено, что этот возбудитель может вызывать заболевания среди работников боен, занимающихся переработкой свинины.

Таким образом, за три десятилетия были описаны возбудители трех инфекционных заболеваний, при которых наблюдались одинаковые симптомы заболевания животных (аборты) и одинаковые механизмы заражения людей (через продукты животного происхождения – молоко, мясо; при уходе за животными и при оказании им помощи во время родового акта).

В 1916-1920 гг. американские ученые Алиса Ивенс, К.Ф. Майер и М.Л. Фезье провели сравнительное изучение выделенных бактерий. Тщательные исследования показали, что мальтийский микрококк, бактерии аборта коров и бактерии аборта свиней близки по своему строению, биохимическим и антигенным свойствам. Поэтому эти три микроба были объединены в одну группу и названы в честь Д. Брюса бруцеллами (родовое название).

В 1897 г. британский бактериолог и иммунолог А.Э. Райт предложил использовать для диагностики бруцеллеза реакцию агглютинации, названную его именем (рисунок 3).



Рисунок 3 – Алмрот Райт (1861-1947 гг.).

Эта реакция основана на способности сывороток крови больных бруцеллезом людей или животных агглютинировать (склеивать) убитые нагреванием бруцеллы.

В 1920 г. французский бактериолог Э. Бюрне (рисунок 4) предложил для диагностики бруцеллеза использовать внутрикожную аллергическую пробу с бруцеллином.



Рисунок 4 – Этьен Бюрне (1873-1960 гг.).

В России первый случай мальтийской лихорадки со смертельным исходом был выявлен и описан у крестьянина в 1911 г. Е.И. Марциновским (рисунок 5).



Рисунок 5 – Евгений Иванович Марциновский (1874-1934 гг.).

Большой вклад в изучение биологических свойств возбудителя, разработку методов диагностики и специфической профилактики бруцеллеза внесли П.Ф. Здродовский (рисунок 6), П.А. Вершилова (рисунок 7) и другие ученые.



Рисунок 6 – Павел Феликсович Здродовский (1890-1976 гг.).



Рисунок 7 – Пелагея Альбертовна Вершилова (1904-1992 гг.).

В частности, П.Ф. Здродовский доказал связь заболевания людей с одноименной инфекцией коз в очаге заражения, а П.А. Вершилова разработала живую вакцину против бруцеллеза из штамма *B. abortus*.

В нашей стране бруцеллез преимущественно распространен в республиках Дагестан, Кабардино-Балкарская, Калмыкия, Северная Осетия, в Краснодарском и Ставропольском краях, Республике Тыва, в Поволжье и на Южном Урале. Заболеваемость людей бруцеллезом составляет 0,3-0,4 на 100 тысяч населения. Ежегодно впервые бруцеллез выявляется у нескольких сотен человек (рисунок 8).

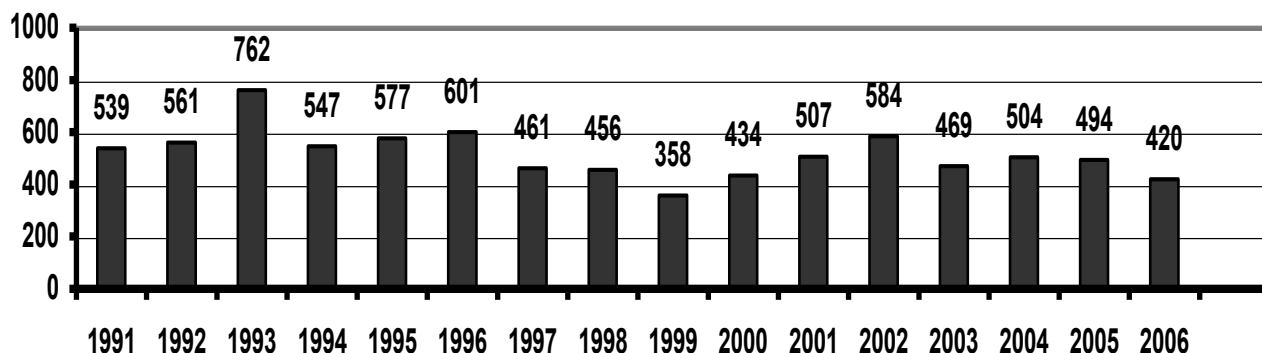


Рисунок 8 – Заболеваемость людей впервые выявленным бруцеллезом в Российской Федерации.

Заболевания человека бруцеллезом встречаются преимущественно на территориях с развитым животноводством. В основном болеют пастухи, доярки, скотоводы, ветеринарные работники. Периодически регистрируются групповые заболевания людей с числом заболевших 10 человек и более.

### Таксономическое положение

Род *Brucella* входит в семейство *Brucellaceae* порядка *Rhizobiales* отдела *Gracilicutes*. В настоящее время различают 6 видов бруцелл:

- *B. melitensis* - козье-овечий вид, возбудитель бруцеллеза мелкого рогатого скота (овец, коз), патогенен для человека, имеет 3 биовара (биотипа);

- *B. abortus* - коровий вид, возбудитель бруцеллеза крупного рогатого скота (болезни Банга), патогенен для человека, включает 7 биоваров (биотипов);
  - *B. suis* - свиной вид, возбудитель бруцеллеза свиней, патогенен для человека, имеет 5 биоваров (биотипов); носителем 2-го биовара являются также зайцы, 4-го биовара - олени, а 5-го биовара - мышевидные грызуны;
  - *B. canis* - собачий вид, возбудитель бруцеллеза собак;
  - *B. neotomae* - возбудитель бруцеллеза кустарниковых (лесных) крыс;
  - *B. ovis* - возбудитель инфекционного эпидидимита баранов и аборта овец.
- В Канаде, Сибири и на Аляске выявлена *Brucella rangiferi*, поражающая северных оленей, от которых заражаются и люди. Этот вид бруцелл в настоящее время является одним из биоваров *B. suis*. Собачий вид бруцелл выделен в 1966 г.
- Виды бруцелл и вызываемые ими заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Виды бруцелл и вызываемые ими заболевания

Виды	Болезнь
<i>Brucella melitensis</i> (биовары 1-3)	Бруцеллез коз, овец, человека
<i>Brucella abortus</i> (биовары 1-6, 9)	Бруцеллез крупного рогатого скота, человека
<i>Brucella suis</i> (биовары 1-5)	Бруцеллез свиней, человека
<i>Brucella canis</i>	Бруцеллез собак
<i>Brucella ovis</i>	Бруцеллез овец (эпидидимит у баранов)
<i>Brucella neotomae</i>	Бруцеллез крыс, морских свинок, мышей

На территории России циркулируют *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* и *B. ovis*, а с 1994 г. регистрируются случаи выделения от собак *B. canis*.

### Морфологические и тинкториальные свойства

Бруцеллы являются мелкими кокковидными (0,3-0,6 мкм) или палочковидными (0,6-2,5 мкм) грамотрицательными бактериями (рисунок 9).

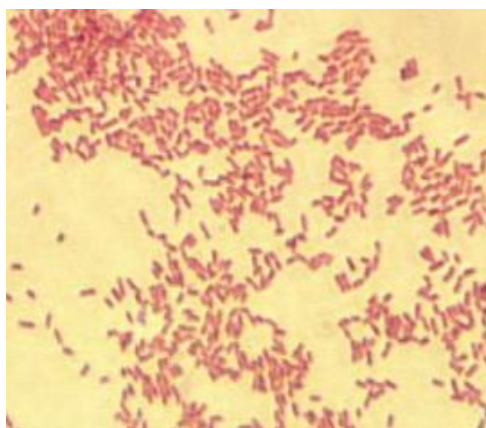


Рисунок 9 - Мазок из чистой культуры *B. melitensis*. Окраска по Граму.



Палочки располагаются одиночно, парами или небольшими группами (рисунок 10).

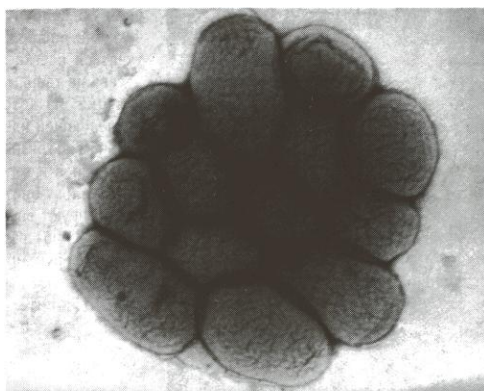


Рисунок 10 – Микрофотография культуры *B. abortus*. Видны укороченные палочки с закругленными концами, образующие скопления.

Бруцеллы неподвижные. Спор не образуют. При электронной микроскопии выявляются как одиночные бактерии, так и короткие стрептобактерии (рисунок 11).

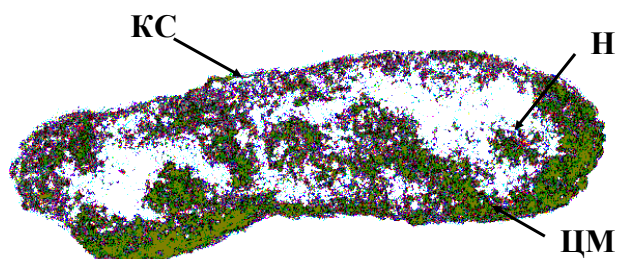


Рисунок 11 – Электронная микроскопия *B. melitensis*. КС – трехслойная клеточная стенка; ЦМ – цитоплазматическая мембрана, Н - нуклеоид.

Бруцеллы мелкого и крупного рогатого скота имеют форму кокков и коккобактерий, бруцеллы свиней – палочек (рисунок 12).



Рисунок 12 - Возбудитель бруцеллеза. Сканирующая микроскопия, компьютерная окраска.

Вирулентные штаммы бруцелл имеют нежную микрокапсулу. Бруцеллы хорошо окрашиваются анилиновыми красителями. Е.В. Козловский предложил окрашивать бруцеллы растворами сафранина и малахитового зеленого. При использовании этого метода препараты для микроскопии готовят и фиксируют общепринятым способом. Фиксированные препараты окрашивают 2% водным раствором сафранина при подогревании на пламени спиртовки до появления паров или пузырьков. Затем препараты охлаждают, промывают дистиллированной водой и дополнительно окрашивают 1% водным раствором малахитовой или бриллиантовой зелени в течение 40-50 секунд. Бруцеллы окрашиваются сафранином в красный цвет, а остальные бактерии окрашиваются малахитовым (бриллиантовым) зеленым в зеленый цвет.

### Культуральные свойства

Бруцеллы являются строгими аэробами, но при первоначальном выделении лучше растут в атмосфере 5-15% углекислого газа при 36-38<sup>0</sup>С и рН 6,6-7,4. Для их культивирования используют среды с добавлением крови, сыворотки крови, глюкозы, глицерина: КА (кровяной агар), МППБ (мясо-пептонный печеночный бульон), ПГГБ (печеночно-глюкозно-глицериновый бульон), ПГГА (печеночно-глюкозно-глицериновый агар), печеночный агар Хеддльсона. Эти среды содержат 1% глюкозы и 2-3% глицерина. Факторами роста являются тиамин, ниацин, биотин. Бруцеллы хорошо растут на агаре из картофельного настоя с сывороткой крови, на сывороточно-декстрозном агаре, триптозно-соевом агаре, триптозном агаре, агаре Альбими, агаре Д. В настоящее время широко используется коммерческая среда для выделения бруцелл – эритрит-агар или бруцеллагар. Для выделения бруцелл из загрязненных посторонней микрофлорой материалов к питательным средам добавляют антибиотики (полимиксин, бацитрацин и др.), угнетающие постороннюю микрофлору и не препятствующие росту бруцелл. При первичном выделении бруцелл из инфицированного материала колонии формируются через 1-3 недели после посева.

Лабораторные штаммы, адаптированные к питательным средам, образуют колонии через 24-48 часов (рисунок 13).



Рисунок 13 – Рост бруцелл на плотных питательных средах.

На плотных питательных средах вирулентные штаммы бруцелл образуют блестящие округлые гладкие мелкие (2-3 мм) колонии S-формы с голубоватым (перламутровым) оттенком, напоминающие капельки росы (рисунок 14).

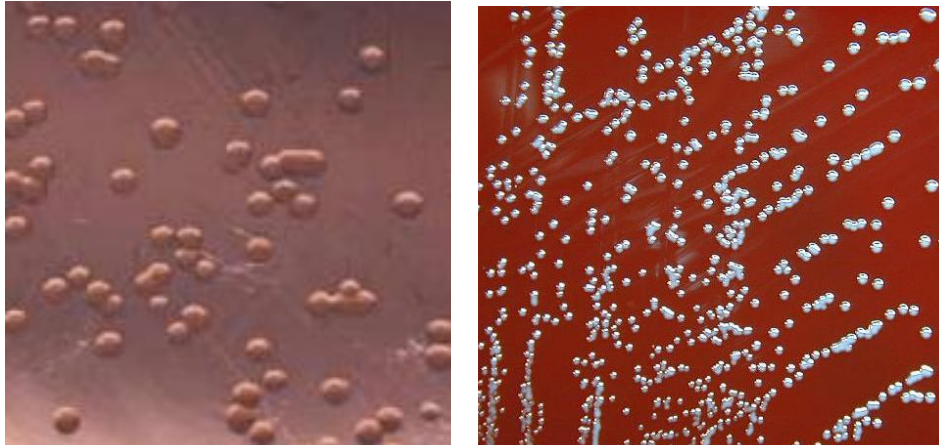


Рисунок 14 – Внешний вид колоний бруцелл на плотных питательных средах.

В жидких питательных средах вирулентные штаммы бруцелл вызывают равномерное помутнение и образование на дне пробирки серовато-белого слизеподобного осадка. Авирулентные штаммы на плотной среде образуют шероховатые колонии R-формы, а в бульоне - помутнение и крошковатый осадок.

Для дифференциации S- и R-форм колоний бруцелл Уайт и Вильсон предложили специальный метод окраски: исследуемую культуру высевают на агар Альбими и после 96-часового выращивания при температуре 37°C на поверхность агара с выросшей культурой наливают водный раствор кристаллвиолета (1:2000) на 15 секунд. Затем краску сливают в дезинфицирующий раствор, а колонии просматривают с помощью лупы. Колонии S-формы светлые, а колонии R-формы фиолетовые.

### Биохимические свойства

Бруцеллы слабо утилизируют углеводы (ферментируют глюкозу и арабинозу с образованием кислоты). Лишь некоторые штаммы бруцелл ферментируют декстрозу, галактозу, ксилозу, левулезу, арабинозу. Редуцируют нитраты в нитриты. Не вырабатывают индола. *B. abortus* и *B. suis* выделяют сероводород, а *B. melitensis* образует его в незначительном количестве. Бруцеллы могут синтезировать каталазу, пероксидазу, липазу, фосфатазу. Бруцеллы не разжижают желатин, не свертывают молоко, не обладают гемолитической активностью.

Дифференциация бруцелл проводится путем определения потребности в углекислом газе, способности образовывать сероводород, расти на средах с красителями (тионином, фуксином), чувствительности к бактериофагу и ферментативной активности (таблица 2).

Таблица 2 - Отличительные признаки различных видов бруцелл и их биоваров

Вид бруцелл	Био-вар	Потреб-ность в CO <sub>2</sub>	Образо-вание H <sub>2</sub> S	Рост на средах с красителями		Агглютинация с моноспеци-фическими сыворотками	Лизис под действием фага	Метаболические тесты			
				тианином	основным фуксином			глутами-новая кислота	арги-нин	ри-боза	ли-зин
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	- ++	++	- +	-	+	-	-	-
	2	-	-	- ++	++	+ -	-	+	-	-	-
	3	-	-	- ++	++	++	-	+	-	-	-
<i>B. abortus</i>	1	+ (-)	+	- - -	++	+ -	+	+	-	+	-
	2	+ (-)	+	- - -	- -	+ -	+	+	-	+	-
	3	+ (-)	+	+++	++	+ -	+	+	-	+	-
	4	+ (-)	+	- - -	++	- -	+	+	-	+	-
	5	-	-	- ++	++	- +	+	+	-	+	-
	6	-	+ -	- ++	++	++	+	+	-	+	-
	7	-	+ -	- ++	++	++	+	+	-	+	-
	8	- +	-	- ++	++	- +	+	+	-	+	-
	9	-	+	- ++	++	- +	+	+	-	+	+
<i>B. suis</i>	1	-	++	+++	- -	+ -	-	- +	+	+	-
	2	-	-	- ++	- -	+ -	-	+	+	+	-
	3	-	-	+++	++	+ -	-	+	+	+	+
	4	-	-	+++	++	++	-	+	+	+	-
<i>B. neotomae</i>	1	-	+	- - +	- -	+ -	-	+	-	-	-
<i>B. ovis</i>	1	+	-	+++	- -	- -	-	+	-	-	-
<i>B. canis</i>	1	-	++	-	-	-	-	-	+	+	+

Примечание: “+” - наличие признака; “-“ - отсутствие признака.

### Антигенная структура

Основными антигенами бруцелл являются 2 соматических видоспецифических О-антигена – А и М. Наличие этих антигенов установили в 1932 г. Wilson и Miles. Эти антигены входят в состав всех видов бруцелл, но у разных видов бруцелл их соотношение разное. М-антиген доминирует у *B. melitensis*; А-антиген преобладает у *B. abortus* и *B. suis*. Эти антигены являются сложными глицидо-липидо-полипептидными комплексами. Они индуцируют синтез антител, выявляемых в РП, РА, РСК и других серологических реакциях. Для дифференциации этих антигенов получают соответствующие моноспецифические антисыворотки, которые позволяют отнести исследуемые культуры бруцелл либо к виду *B. melitensis*, либо к другим видам бруцелл. Эти антигены мозаично расположены на поверхности клеток.

У бруцелл выявлен также поверхностный термостабильный L-антиген, сходный с Vi-антигеном сальмонелл.

### Резистентность

Бруцеллы относительно устойчивы в окружающей среде. Сохраняются во влажной почве и воде до 4,5 месяцев, в молоке - до 273 дней, в масле – до 142 дней, в сыре - до 1 года, в брынзе - до 72 дней, в кефире - до 11 дней, в замороженном мясе – до 60 дней. Чувствительны к действию высокой температуры: при 55°C погибают в течение 1 часа, при 70°C - через 10 минут, при 80-95°C – через 5 минут, при кипячении - через несколько секунд. В связи с этим пастеризацию молока

проводят при 85-90<sup>0</sup>С в течение 20 секунд или при 70<sup>0</sup>С в течение 30 минут. Бруцеллы выдерживают прямые солнечные лучи в течение 4,5 часов, рассеянный солнечный свет в течение 7-8 дней. В шерсти бруцеллы сохраняются до 3-4 месяцев.

Культуры бруцелл на питательных средах в плотно закрытых пробирках сохраняют жизнеспособность в течение нескольких недель, в лиофильно высушенном виде - годами.

Эффективными дезинфектантами, убивающими бруцеллы в течение нескольких минут, являются 2%-ный раствор фенола, 0,5%-ный раствор лизола, 1-2%-ный раствор формалина, 0,5-1%-ный хлорамин, 3%-ный гидроксид натрия, 5%-ная хлорная известь. Для дезинфекции помещений применяют осветленный раствор хлорной извести, содержащий 2% активного хлора, 2%-ный раствор гидроксида натрия, 20%-ную взвесь свежегашеной извести, 2%-ный раствор формальдегида.

### Эпидемиология

Бруцеллез - зоонозная инфекция. К бруцеллезу восприимчивы различные виды теплокровных животных (овцы, козы, крупный рогатый скот, буйволы, свиньи, лошади, олени, собаки, кошки, верблюды, мулы, лоси, косули, сайгаки, зайцы, лисицы, песцы, норки, грызуны, домашние и дикие птицы). Наиболее восприимчивы овцы, козы, крупный рогатый скот и свиньи. Из экспериментальных животных к бруцеллезу чувствительны белые мыши и морские свинки. У многих животных через 1-2 года после заражения наступает самовыздоровление.

**Источником бруцеллезной инфекции** для человека являются больные животные (овцы, козы, коровы, свиньи, реже - собаки), выделяющие бруцеллы с плодом при аборте и родах, с последом и плодовыми водами, с истечениями из родовых путей, мочой, калом, молоком (рисунок 15).



Рисунок 15 - Основные источники бруцеллезной инфекции для человека.

Больные животные своими выделениями загрязняют подстилку, кормушки, остатки корма, шерстный покров, пастбища. Каждый вид бруцелл поражает в основном животных определенного вида, но может заражать животных и других видов (мигрировать):

- *B. melitensis* поражает в основном коз и овец, но может дополнительно поражать свиней и лошадей;

- *B. abortus* поражает в первую очередь крупный рогатый скот (болезнь Банга), а дополнительно - лошадей и свиней;

- *B. suis* поражает свиней, а дополнительно - крупный и мелкий рогатый скот и лошадей.

Здоровые животные заражаются от больных животных при общем водопое, на пастбище, половым путем. Бруцеллы проникают **в организм животного** через слизистые оболочки пищеварительного тракта, половых и дыхательных путей, конъюнктиву, а также через кожные покровы в случае нарушения их целостности. У животных бруцеллез протекает в виде общего заболевания. Основными симптомами бруцеллеза у животных является лихорадка, поражение репродуктивных органов и нарушение вынашивания плода, поражение суставов. Для крупного и мелкого рогатого скота наиболее характерными проявлениями болезни являются аборт. У свиней аборт отмечается реже, у них болезнь протекает как хронический сепсис с поражением суставов и других органов. От больных животных бруцеллы выделяются с молоком, мочой, испражнениями и особенно обильно – в период выкидыша с плодом, последом и истечениями из родовых путей. Количество бруцелл в 1 мл молока может достигать 200000 микробных клеток. Обильное размножение бруцелл в оболочках плода связывают с наличием в них эритритола, который является хорошим субстратом для роста бруцелл.

Человек является вторичным хозяином для бруцелл. Заболевания людей возникают на фоне эпизоотий. Заболеваемость людей бруцеллезом носит профессиональный характер. Возможны случаи лабораторного заражения бруцеллезом. Основными возбудителями бруцеллеза у человека являются *B. melitensis* (бруцеллез овечье-козьего происхождения) и *B. abortus* (бруцеллез коровьего вида). Для человека наиболее опасна *B. melitensis* (причина заболевания людей более чем в 95-97% случаев). *B. abortus*, как правило, вызывает латентную форму болезни, проявляющуюся клинически только в 1-3% случаев. Еще реже заболевание вызывает *B. suis* (менее 1%). В связи с этим бруцеллез, вызванный *B. melitensis*, называют эпидемическим, а бруцеллез, обусловленный *B. abortus* и *B. suis*, называют спорадическим.

Передача возбудителя бруцеллеза и **заражение людей** происходит алиментарным, контактно-бытовым, воздушно-капельным путями, возможны сочетанные пути передачи. Чаще всего человек заражается бруцеллезом алиментарным путем (через непастеризованные молочные продукты, мясо) и при уходе за больными животными (овцы, козы, свиньи, крупный рогатый скот). Контактный или контактно-бытовой путь инфицирования человека отмечается в 80-90% случаев. Больные люди не являются источником инфекции для человека. Возбудитель внедряется в организм человека через кожу, имеющую микротравмы, слизистую оболочку дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, конъюнктиву. В основном заражается персонал, работающий с больными животными (ветеринары, зоотехники, работники молочно-товарных ферм, мясокомбинатов и др.). В сельской местности отмечается сезонность заболеваний бруцеллезом (март – май, то есть период отела).

Аэрогенный путь заражения человека бруцеллезом возможен при стрижке шерсти, сборе пуха, обработке шкур, при уходе за больными животными. Аэрогенный путь заражения возможен также при работе с чистыми культурами возбудителей бруцеллеза в лабораториях. К группам профессионального риска относятся работники животноводческих хозяйств, мясокомбинатов и

молокозаводов, предприятий по переработке продуктов и сырья животного происхождения, убойных пунктов, пунктов стрижки овец, зоотехники и ветеринары, персонал лабораторий, работающий с вирулентными культурами бруцелл.

### Факторы патогенности бруцелл

Бруцеллы - факультативные внутриклеточные паразиты. Они живут и размножаются преимущественно внутри клеток ретикулоэндотелиальной системы зараженного организма. Патогенное действие бруцелл связано с образованием следующих компонентов (таблица 3):

1. Микрокапсула.
2. Эндотоксин.
3. Ферменты агрессии: гиалуронидаза, нейраминидаза, каталаза, уреазы.
4. Белки наружной мембраны.

Таблица 3 – Факторы патогенности бруцелл

Факторы патогенности	Биологический эффект
Микрокапсула	Препятствие фагоцитозу
Эндотоксин	Лихорадка
Гиалуронидаза, нейраминидаза, каталаза, уреазы	Распространение микробов в тканях
Белки наружной мембраны	Адгезия микробных клеток

Бруцеллы обладают высокой инвазивностью (способны проникать через неповрежденные слизистые оболочки пищеварительного тракта, легких, глаз и кожу). При распаде бруцелл образуется эндотоксин, который обладает алергенными свойствами. Гиалуронидаза и нейраминидаза разрушают мукополисахаридный остов эпителиальных клеток и помогают возбудителю проникать через кожу и слизистые оболочки. Каталаза бруцелл внутри фагоцитов нейтрализует перекисные соединения, что препятствует разрушению возбудителя и способствует длительному сохранению бруцелл внутри клеток. Подавляют фагоцитоз также низкомолекулярные вещества, синтезируемые бруцеллами.

### Патогенез

Входными воротами при бруцеллезе служат микротравмы кожи и слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и конъюнктивы. Факторами передачи являются продукты животного происхождения, а также объекты внешней среды, загрязненные выделениями животных, больных бруцеллезом. В месте входных ворот инфекции патологические изменения отсутствуют. Из входных ворот бруцеллы переносятся по лимфатическим путям в региональные лимфатические узлы, где поглощаются макрофагами. В течение первых 5-10 суток бруцеллы усиленно размножаются в макрофагах регионарных

лимфатических узлов (миндалины, заглоточные, подчелюстные, язычные, шейные узлы, лимфоидная ткань кишечника). Такие лимфатические узлы превращаются в своеобразные “депо” бруцелл.

Внутри макрофагов бруцеллы синтезируют низкомолекулярные вещества, ингибирующие слияние фагосом с лизосомами. При этом бруцеллы могут трансформироваться в L-формы и длительно сохраняться внутриклеточно. Из лимфатических узлов возбудитель периодически проникает в кровь и распространяется по всему организму, избирательно поражая ткани ретикулоэндотелиальной системы – печень, селезенку, костный мозг. В этих органах бруцеллы внутри клеток сохраняются длительное время, а при обострении процесса вновь попадают в кровь, вызывая рецидив (рисунок 16).

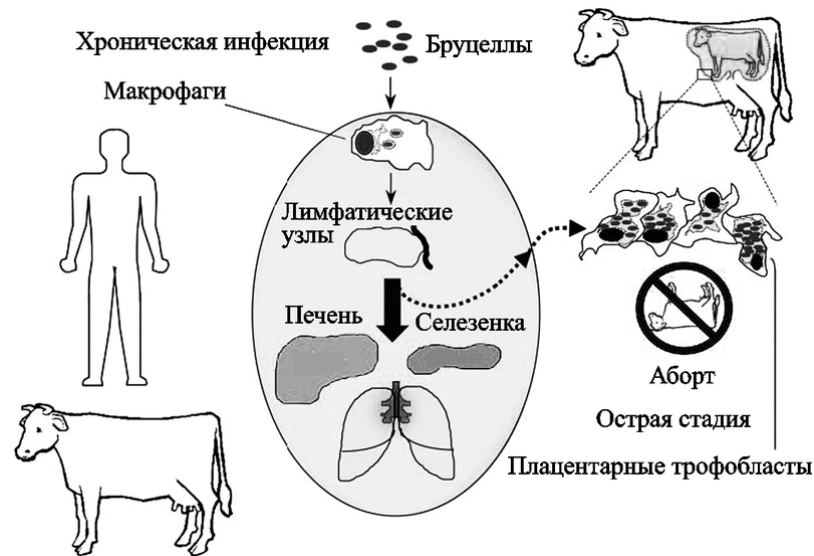


Рисунок 16 – Основные места обитания бруцелл у млекопитающих и типы инфекции.

Проникновение бруцелл в кровь сопровождается генерализацией инфекции и бактериемией, которая сохраняется в течение длительного времени (1-3 года). При попадании в кровь часть бруцелл погибает, высвобождая эндотоксин. В результате этого происходит интоксикация и сенсибилизация организма, формирование гиперчувствительности замедленного типа. В дальнейшем бруцеллы вновь фагоцитируются, а через некоторое время опять высвобождаются из макрофагов и гематогенно распространяются по организму. Процесс поглощения бруцелл и их высвобождения из фагоцитов многократно повторяется. Поэтому течение болезни принимает характер хронического сепсиса с периодическими рецидивами и аллергизацией организма. При таком течении болезни возбудитель гематогенно заносится в лимфатические узлы, печень, селезенку, костный мозг и другие органы, где формируются бруцеллезные гранулемы (гранулемы Новицкого) - узелки, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток с фиброзом по периферии (рисунок 17).



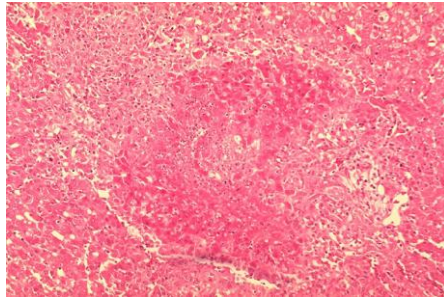


Рисунок 17 – Бруцеллезная гранулема.

У зараженных лиц бруцеллы могут выделяться с мочой, испражнениями, мокротой, молоком, редко – с вагинальным секретом женщин. В организме бруцеллы располагаются преимущественно внутриклеточно. Иногда гранулемы трансформируются в абсцессы, возможно развитие остеомиелита, менингита, холецистита. Ведущим фактором в патогенезе бруцеллеза является развитие аллергической реакции, которая выявляется в период генерализованной инфекции и сохраняется длительное время.

Рецидивы бруцеллеза возникают в результате переохлаждения, перегревания, физических или психических травм, нарушения обменных процессов.

Таким образом, особенностями патогенеза бруцеллеза являются:

- размножение и длительная персистенция бруцелл в макрофагах (в крови, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах);
- длительная бактериемия (до года и более);
- развитие гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ);
- возможность развития бессимптомной инфекции (скрытое инфицирование).

### **Клинические проявления**

Продолжительность инкубационного периода при бруцеллезе составляет от 1 до 3 недель и более. Начало заболевания постепенное. Больные предъявляют жалобы на боли в суставах, преимущественно в нижних конечностях, длительную субфебрильную температуру тела волнообразного типа с периодическими резкими подъемами и спадами, озноб, чувство холода, усиленную потливость, особенно по ночам, резкую слабость и упадок сил. Температура тела обычно повышается во второй половине дня; падение температуры в ночное время сопровождается обильным потоотделением (ундулирующая лихорадка). Лихорадка длительная, сохраняющаяся месяцами (рисунок 18).

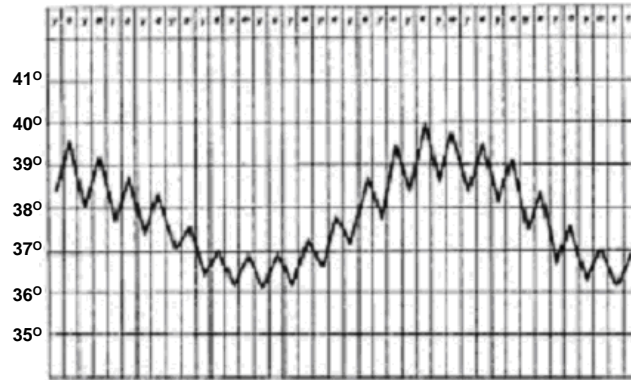


Рисунок 18 – Температурная кривая при бруцеллезе.

Клинические проявления бруцеллеза многообразны и зависят от того, какие органы и ткани вовлечены в инфекционный процесс. Чаще всего доминируют нарушения функций опорно-двигательного аппарата, нервной и половой систем. Со стороны опорно-двигательной системы отмечаются полиартриты и полиневриты (рисунок 19).



Рисунок 19 – Поражение суставов при бруцеллезе.

Поражение половой системы проявляется орхитами, эпидидимитами.

При аэрогенном заражении часто развиваются вялотекущие пневмонии. Практически все формы бруцеллеза сопровождаются генерализованной лимфаденопатией (рисунок 20), увеличением печени и селезёнки.



Рисунок 20 - Лимфаденопатия при бруцеллезе

По течению выделяют острую форму длительностью до 1,5 месяцев, подострую форму длительностью 1,5-3 месяца и хроническую форму продолжительностью более 3 месяцев.

После острой фазы может развиваться хроническая стадия, характеризующаяся слабостью, острыми и ноющими болями, субфебрильной температурой, раздражительностью, невротическим состоянием. На этом фоне отмечаются аборт. Летальность при бруцеллезе до применения антибиотиков составляла 8-15%, в настоящее время - 0,1%. Прогноз для жизни обычно благоприятный, но длительное течение болезни и осложнения приводят к утрате трудоспособности и стойкой инвалидности. Бруцеллез нередко дает рецидивы, продолжаясь месяцами и годами. Легкие, бессимптомные формы бруцеллеза трудно поддаются распознаванию, их диагностируют только лабораторным путем.

После перенесенного заболевания развивается непрочный и непродолжительный иммунитет, сохраняющийся 6-9 месяцев. Возможны случаи повторного заболевания людей бруцеллезом.

### Диагностика

Диагностика бруцеллеза проводится в соответствии с Методическими указаниями 3.1.7.1189-03 "Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллеза людей". При диагностике бруцеллеза учитывают данные анамнеза (контакт с животными, употребление в пищу термически не обработанных продуктов животноводства, место работы больного и специальность), клиническую картину и данные лабораторного исследования.

Лабораторная диагностика бруцеллеза включает бактериологические, биологические, серологические и аллергологические методы. Бактериологический и биологический методы проводятся в специализированных лабораториях **особо опасных инфекций**.

#### Материал для исследований:

- **от людей:** кровь, моча, костный мозг, спинномозговая жидкость, суставная жидкость (при артритах), околоплодные воды, пунктат из лимфатических узлов, секционный материал;

- **от животных:** абортированные плоды, плодные оболочки, лимфатические узлы, молоко;

- **пищевые продукты:** молоко, сливки, сыры, творог, мясо;

- **объекты внешней среды:** почва, вода.

Кровь от больного берут на высоте лихорадки. Пунктат из лимфатических узлов и костного мозга используют вне лихорадочного периода. Миелокультуру удается выделить в 2 раза чаще, чем гемокультуру.

**При бактериологическом исследовании** патологический материал (кровь в объеме 10 мл, суставная жидкость, костный мозг, конъюнктивальный секрет, моча и др.) засевают в 2 флакона с жидкой питательной средой (соевый бульон, бульон Мартена, эритрит-бульон, бульон BVL, МПБ с 1% глюкозы и глицерина). В одном из флаконов создают повышенную концентрацию (10%) углекислого газа (флакон помещают в эксикатор со свечой для стимуляции роста *B. abortus*). Флаконы

инкубируют в термостате при 37°C в течение 30 дней, после чего производят высевы на плотные среды (триптозный, 5%-ный кровяной, печеночный агар и др.). Для подавления посторонней микрофлоры в среды добавляют генцианвиолет, кристаллвиолет или антибиотики – полимиксин, амфотерицин, бацитрацин. В атмосфере углекислого газа рост бруцелл наблюдается уже через 4-5 суток. Посев крови на питательные среды положителен в 50-70% случаев у больных бруцеллезом. Колонии на плотной питательной среде имеют круглую форму, размеры от 1 до 5 мм в диаметре, серовато-белые, блестящие.

Для дифференциации видов бруцелл используют показатели:

- способность некоторых биоваров вырабатывать сероводород (*B. abortus*);
- продукция уреазы;
- чувствительность к бактериостатическому действию красителей (основного фуксина и тионина).

**Биологический метод.** При сильном загрязнении материала или при исследовании материала с небольшой концентрацией бруцелл чистую культуру выделяют путем заражения морских свинок, сыворотка крови которых в разведении 1:5 не реагирует в РА с бруцеллезным антигеном. После заражения на 15, 25 и 40 сутки кровь морских свинок исследуют в пробирочной РА. Результат считается положительным, если сыворотка реагирует в титре 1:10 и выше. Для выделения чистой культуры морских свинок убивают в разные сроки после заражения и производят посевы из лимфоузлов, селезенки, печени и костного мозга.

Для микроскопического исследования мазки окрашивают по Граму, Стампу (модификация метода Циля-Нильсена), Козловскому или Шуляку-Шину (бруцеллы окрашиваются в красный цвет).

Выделенную чистую культуру подвергают родовой идентификации и видовой дифференциации. **Родовая идентификация** включает изучение морфологии колоний, микроскопию препаратов, окрашенных по Граму или Козловскому, люминесцентную микроскопию и реакцию агглютинации на стекле со специфической бруцеллезной сывороткой.

**Видовая дифференциация** бруцелл включает изучение зависимости от углекислоты, продукции сероводорода, устойчивости к фуксину и тионину, агглютинацию монорецепторными сыворотками, лизис специфическими бактериофагами (рисунок 21).



Рисунок 21 – Бактериофаги бруцеллезные диагностические жидкие.

Для выявления антигенов бруцелл применяют РПГА с эритроцитарным диагностикумом с антителами к родовому антигену, а также реакцию агрегат-агглютинации, РП и ИФА.

На основании изученных свойств производится дифференциация видов бруцелл (таблица 4).

Таблица 4 – Дифференциальные признаки бруцелл

Вид бруцелл	Потребность в CO <sub>2</sub>	Образование H <sub>2</sub> S	Рост в средах с красителями		Агглютинация моноспецифическими сыворотками		Лизис фагом Тб
			Основной фуксин (1:50000)	Тионин (1:25000)	А	М	
<i>B. melitensis</i>	-	-	+	-	-	+	-
<i>B. abortus</i>	+	+	+	-	+	-	+
<i>B. suis</i>	-	+	-	+	+	-	-
<i>B. ovis</i>	+	-	+	+	-	-	-
<i>B. neotomae</i>	-	+	-	-	+	-	-
<i>B. canis</i>	-	-	-	+	-	-	-

В диагностических целях широко используют **серологические реакции**: реакцию агглютинации Райта, реакцию Кумбса (на неполные антитела при диагностике хронического бруцеллеза), реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), реакцию связывания комплемента (РСК), иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию нейтрализации антител (РНАт), а также молекулярно-биологический метод – полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Для быстрого обнаружения антител разработаны реакция агглютинации Хеддельсона на стекле, реакция латекс-агглютинации, тест с бенгальским розовым, 2-меркаптоэтанол-агглютининовый тест.

**Серологические реакции, направленные на выявление антигенов бруцелл:**

- реакция иммунофлюоресценции (прямой иммунофлюоресцентный метод);
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- реакция нейтрализации антител (РНАт).

**Серологические реакции, направленные на выявление бруцеллезных антител:**

- пластинчатая реакция агглютинации (реакция Хеддельсона);
- объемная или развернутая реакция агглютинации (реакция Райта);
- РПГА;
- антиглобулиновая проба (реакция Кумбса) для выявления неполных антител;
- ИФА (для выявления IgM при остром бруцеллезе и IgG – при подостром и хроническом бруцеллезе);
- реакция иммунофлюоресценции (непрямой иммунофлюоресцентный метод).

**К экспресс-методам** диагностики бруцеллеза относятся РИФ, РПГА и РНАт.

**РИФ** в диагностике бруцеллеза проводится как в прямом, так и в непрямом варианте. **Прямой иммунофлюоресцентный метод** используется как при исследовании патологического материала от больных людей и животных, так и при исследовании материала из объектов внешней среды. Он позволяет выявлять как живые, так и нежизнеспособные бактерии по свечению в них специфического

антигена после обработки пробы флюоресцирующими бруцеллезными антителами. Для постановки этой реакции готовят мазки из исследуемого материала, фиксируют их, обрабатывают флюоресцирующими антителами (бруцеллезной люминесцирующей сывороткой) и микроскопируют в люминесцентной микроскопе. При наличии в исследуемом материале бруцелл на темном или оранжево-красном фоне в мазке располагаются клетки с ярким зеленым свечением по периферии. Центральная часть клетки не светится.

**Непрямой иммунофлюоресцентный метод (ИРИФ)** проводится с целью установления титра антител в исследуемой сыворотке крови. Для этого исследуемую сыворотку в разных разведениях наносят на предварительно приготовленные мазки из агаровой культуры бруцелл. Несвязавшиеся антитела отмывают, а препараты докрашивают антивидовой люминесцирующей сывороткой. Под люминесцентным микроскопом устанавливают титр антител. Диагностическим считается титр не менее 1:4.

**Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)** используется для выявления бруцеллезных антител в сыворотке крови человека. Для постановки РПГА применяют бруцеллезный эритроцитарный антигенный диагностикум (рисунок 22).



Рисунок 22 – Диагностикум эритроцитарный бруцеллезный антигенный жидкий.

Диагностикум эритроцитарный антигенный представляет собой взвесь эритроцитов барана, сенсibilизированных антигеном бруцеллезного микроба. Препарат выпускается в комплекте со взвесью убитой культуры бруцеллезного микроба, эритроцитами барана и диагностической бруцеллезной агглютинирующей сывороткой. Эритроцитарный бруцеллезный диагностикум позволяет выявлять антитела в сыворотках крови животных и людей (больных, переболевших и вакцинированных против бруцеллеза). Диагностикум используют также для идентификации возбудителя бруцеллеза в бактериальных культурах и для обнаружения бруцеллезного антигена в биологических материалах и объектах внешней среды. Результаты исследования сывороток на бруцеллез в РПГА у людей оцениваются следующим образом: титр 1:50 – реакция сомнительная, титр 1:100 и выше – реакция положительная.

**Реакция нейтрализации антител (РНат)** является модификацией реакции пассивной гемагглютинации и основана на нейтрализации антител специфическим

антигеном, находящимся в исследуемом материале. В результате этого специфическая сыворотка лишается способности агглютинировать эритроциты, сенсibilизированные бруцеллезным антигеном. РНАт применяют для обнаружения бруцеллезного антигена в патологическом материале, пищевых продуктах и на объектах внешней среды. Для этого исследуемый материал прогревают в кипящей водяной бане и смешивают с эритроцитарным антигенным бруцеллезным диагностикумом, который применяется в РПГА. При наличии бруцеллезного антигена в исследуемом материале эритроциты выпадают в осадок в виде “пуговки” или маленького колечка – реакция нейтрализации положительная. При отсутствии в материале бруцеллезного антигена антитела склеивают эритроциты – реакция нейтрализации отрицательная. За титр РНАт принимают последнее разведение исследуемого материала, которое вызывает полное подавление гемагглютинации. Результат РНАт считается положительным, если подавление гемагглютинации отмечается не менее чем в первых 2-3 лунках.

Реакция агглютинации на стекле (**пластинчатая реакция Хеддельсона**) является качественной и используется при проведении эпидемиологического обследования населения в очагах бруцеллеза. При постановке этой реакции на стекло наносят разные дозы испытуемой сыворотки. Затем к сыворотке добавляют антиген, смесь тщательно перемешивают. При положительной реакции с первых же минут наблюдается просветление жидкости и образование хлопьев агглютината. Реакция считается отрицательной в случае отсутствия агглютинации во всех дозах сыворотки.

Наиболее информативной при диагностике бруцеллеза у людей является **реакция Райта**. При острой форме бруцеллеза антитела выявляются на 2-й неделе заболевания, а в дальнейшем их титр нарастает. Наибольшую ценность реакция Райта представляет при острой и подострой форме бруцеллеза. Реакция Райта проводится в пробирках, в которых смешивают разные разведения исследуемой сыворотки с бруцеллезным диагностикумом. Сыворотки с диагностикумом тщательно перемешивают, и пробирки помещают на 18-20 часов в термостат при температуре 37<sup>0</sup>С. Учет результатов проводят по степени осаждения агглютината и просветления жидкости. Диагностическим считается титр 1:100 и выше.

Для постановки реакций агглютинации Хеддельсона или Райта используют единый бруцеллезный диагностикум – диагностикум бруцеллезный жидкий для реакции агглютинации (рисунок 23).



Рисунок 23 – Диагностикум бруцеллезный жидкий для реакции агглютинации.

**Иммуноферментный анализ (ИФА)** используется в следующих случаях:

- для диагностики разных форм заболевания, а также при эпидемиологическом обследовании населения путем выявления бруцеллезных антител и определения их титра в сыворотке крови;
- для выявления бруцеллезного антигена в объектах внешней среды, пищевых продуктах, а также для идентификации выделенных культур.

При диагностике бруцеллеза и эпидемиологическом обследовании населения применяют диагностическую иммуноферментную тест-систему, предназначенную для определения противобруцеллезных антител. При этом специфические антитела сыворотки крови взаимодействуют с бруцеллезным антигеном (ЛПС), адсорбированным на твердофазном носителе (полистироловом планшете). Образовавшийся комплекс “антиген+антитело” выявляют с помощью конъюгата (антитела против иммуноглобулинов человека, меченные пероксидазой хрена) и субстрата (ортофенилендиамин с перекисью водорода). Результаты реакции оценивают визуально по появлению желто-оранжевого окрашивания в опытных лунках или с помощью спектрофотометра. Диагностическим титром считается разведение сыворотки более чем 1:400.

Для выявления возбудителя в объектах внешней среды или в пищевых продуктах, а также при идентификации выделенных культур бруцелл применяют иммуноферментную тест-систему для определения бруцеллезного антигена (рисунок 24).



Рисунок 24 – Тест-система диагностическая для выявления возбудителя бруцеллеза с помощью иммуноферментного анализа.

В этом случае выявление бруцеллезного антигена происходит за счет специфического взаимодействия бруцеллезных антител, сорбированных на носителе (планшете), с антигеном, содержащимся в исследуемом материале. Образовавшийся комплекс “антитело+антиген” выявляют с помощью конъюгата (бруцеллезные антитела, меченные пероксидазой хрена) и субстрата (ортофенилендиамин с перекисью водорода). Результаты реакции оценивают визуально по изменению окраски субстрата или с помощью спектрофотометра. Появление желто-оранжевого окрашивания в опытных лунках свидетельствует о наличии в пробе бруцеллезного антигена.



**Антиглобулиновая проба (реакция Кумбса)** используется для диагностики хронических и латентных форм бруцеллеза, когда реакция агглютинации бывает отрицательной или положительной в низких титрах. Эта реакция позволяет выявлять неполные антитела с помощью антиглобулиновой сыворотки.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** используется для выявления ДНК бруцелл в различных материалах: в сыворотке крови, спинномозговой и синовиальной жидкостях. Эта реакция обнаруживает ДНК всех видов бруцелл, в том числе и вакцинных штаммов. Для проведения ПЦР выпускаются специальные тест-системы, в которые включены все необходимые ингредиенты. В основе метода лежит многократное копирование (амплификация) *in vitro* специфического фрагмента ДНК бруцелл. ПЦР позволяет выявлять наличие в исследуемом материале 100-1000 бактериальных клеток.

При отрицательных результатах бактериологических и серологических исследований проводят **внутрикожную аллергическую пробу (пробу Бюрне)**. Эта проба позволяет выявлять гиперчувствительность организма. Сущность пробы заключается в способности организма, зараженного или вакцинированного против бруцеллеза, отвечать местной реакцией (отек, краснота, болезненность) на внутрикожное введение специфического аллергена. Эта реакция появляется у больных через 3-4 недели от начала заболевания и может сохраняться годами после исчезновения клинических симптомов. Аллергеном для постановки пробы Бюрне служит **бруцеллин**, представляющий собой 0,1%-ный раствор полисахаридно-белкового комплекса, полученного из вакцинного штамма *B. abortus* 19-ВА путем уксуснокислого гидролиза. Применяется для выявления аллергической перестройки у инфицированных, больных, переболевших и лиц, вакцинированных против бруцеллеза. Вводится в дозе 0,1 мл внутрикожно в сгибательную поверхность предплечья. Реакция оценивается через 24 и 48 часов по размеру отека:

- диаметр отека 1-3 см – реакция слабо положительная;
- отек размером 3-6 см – умеренно выраженная реакция;
- отек более 6 см – сильно выраженная реакция.

Отрицательная проба Бюрне позволяет исключить бруцеллез. Положительная реакция Бюрне отмечается у больных и вакцинированных лиц (рисунок 25).



Рисунок 25 – Внутрикожная аллергическая проба Бюрне при бруцеллезе.

Таким образом, причинами положительной аллергической пробы Бюрне являются:

- болезнь в активной форме;
- перенесенное в прошлом заболевание;
- вакцинация против бруцеллеза;
- скрытое инфицирование бруцеллами.

Гиперчувствительность замедленного типа можно выявить *in vitro* с помощью **реакции лизиса лейкоцитов (РЛЛ)**. Эта реакция основана на учете разрушения лейкоцитов сенсibilизированного организма под влиянием специфического антигена. В качестве антигена используется взвесь убитых нагреванием бруцелл. Исследуемую кровь смешивают с антигеном и инкубируют определенное время в термостате. До инкубации и после инкубации подсчитывают количество лейкоцитов в смеси и рассчитывают показатель специфического лизиса лейкоцитов (ПСЛ).

Для выявления возбудителя бруцеллеза в молоке широко применяется кольцевая **проба Банга**. Сущность ее состоит в том, что при наличии в молоке специфических антител происходит их связывание с окрашенным бруцеллезным антигеном и образование окрашенного кольца. При постановке этой пробы в молоко вносят взвесь убитых бруцелл, окрашенных гематоксилином. Смесь выдерживают при 37-38<sup>0</sup>С в течение 1 часа и учитывают результаты. При наличии в молоке специфических антител происходит преципитация бактерий и образование темно-синего кольца. При отсутствии антител молоко гомогенно окрашивается в синий цвет (рисунок 26).

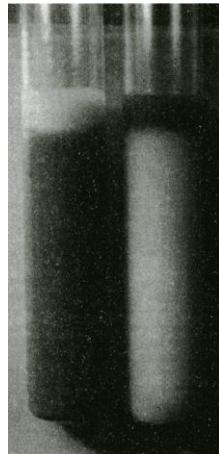


Рисунок 26 - Кольцевая проба Банга на бруцеллез. Слева отрицательная проба, справа проба положительная (темно-синее кольцо на поверхности).

Кольцевая проба Банга используется для проверки благополучия стада по бруцеллезу крупного рогатого скота и при исследовании молока на наличие бруцелл. Необходимо учитывать, что молоко вакцинированных коров также дает положительную реакцию.

### Лечение

Для лечения бруцеллеза применяют антибиотики – тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин), левомицетин, макролиды (эритромицин), рифампицин, фторхинолоны

(ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, флероксацин). Эти антибиотики обладают высокой антимикробной активностью (рисунок 27).



Рисунок 27 – Активность тетрациклина и рифампицина в отношении бруцелл.

Лечение проводится путем одновременного использования 2-3 антибиотиков, в том числе препаратов, проникающих внутрьклеточно (бисептол, нетилмицин). Хороший эффект достигается при использовании фторхинолонов одновременно с доксициклином или нетилмицином. Этиотропная терапия осуществляется курсами (2-3 курса) по 10-12 дней с перерывами в 7-10 дней между курсами с периодической сменой антибиотиков.

Наряду с антибиотиками применяют противовоспалительные, десенсибилизирующие и симптоматические средства, стимуляторы иммунитета. При хронической форме бруцеллеза используют взвесь убитых бруцелл (лечебную вакцину) или химическую бруцеллезную вакцину (ХБВ) с целью стимулирования клеточных иммунных реакций (рисунок 28).

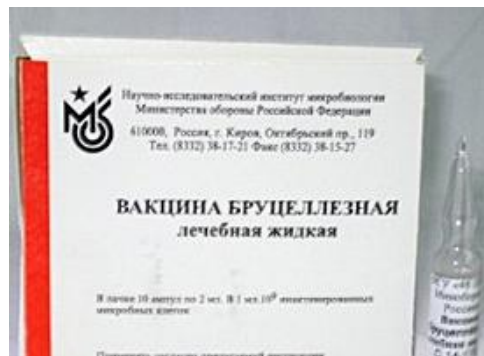


Рисунок 28 – Вакцина бруцеллезная инактивированная лечебная жидкая.

Бруцеллезная лечебная вакцина содержит убитые нагреванием бруцеллы коровьего и овечьего видов. Препарат предназначен для лечения больных с подострым и хроническим бруцеллезом в состоянии де- и субкомпенсации. Лечебную вакцину чаще всего вводят подкожно или внутривенно первоначально в дозе 10-50 млн. микробных клеток, постепенно увеличивая дозу до 1-5 млрд. микробных клеток.

Для предупреждения рецидивов рекомендуют применять противобруцеллезный гамма-глобулин.

## Профилактика

Профилактика бруцеллеза у людей включает комплекс мероприятий, проводимых совместно медицинскими и ветеринарными специалистами:

- защита людей от инфицирования;
- специфическая вакцинопрофилактика у людей и животных;
- профилактические осмотры лиц, занятых в работах, связанных с риском инфицирования;
- санитарно-просветительная работа.

Защита людей от инфицирования возбудителем бруцеллеза осуществляется путем обеспечения необходимого санитарно-гигиенического состояния хозяйств и перерабатывающих предприятий, соблюдения режимов дезинфекции, правил переработки и использования продовольственного сырья из хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу. Важное значение имеет соблюдение работниками, связанными с риском инфицирования, гигиенических мероприятий, правил использования средств индивидуальной защиты.

В качестве специфического метода профилактики в населенных пунктах, неблагополучных по бруцеллезу козье-овечьего вида, производят иммунизацию живой вакциной лиц, связанных с риском инфицирования. В таких эндемичных очагах козье-овечьего бруцеллёза применяют живую сухую вакцину из штамма *B. abortus* 19-ВА (рисунок 29).



Рисунок 29 – Бруцеллезная живая вакцина.

В районах, свободных от бруцеллеза козье-овечьего вида, иммунизацию персонала хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу, вызванному *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, не проводят. Вакцинация проводится однократно подкожно или внутривенно. При отрицательной кожной пробе и отсутствии антител проводят ревакцинацию через 12 месяцев. Вакцина обладает реактогенностью. Профилактические прививки имеют короткий период действия – около 2 лет. Вакцинации подвергаются также сотрудники бактериологических лабораторий, работающие с живыми культурами бруцелл и с зараженными животными.

Живая вакцина для профилактики бруцеллеза готовится из клеток штамма 19 (19-ВА) *B. abortus*, выделенного из молока коровы. В процессе десятилетнего

пассирования на картофельном агаре культура штамма 19-ВА спонтанно снизила вирулентность.

Лица, подвергающиеся риску заражения бруцеллезом, подвергаются обязательным диспансерным профилактическим осмотрам при поступлении на работу и в последующем не реже 1 раза в год. К этой категории относятся работники животноводческих хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу, работники предприятий по переработке сырья и продуктов животноводства, поступающих из неблагополучных районов, медицинский, ветеринарный, зоотехнический персонал, работающий с культурами бруцелл, инфицированным материалом, зараженными животными.

### **Вопросы для контроля усвоения материала**

1. Расскажите об истории открытия возбудителей бруцеллеза.
2. Расскажите о таксономическом положении бруцелл.
3. Назовите виды бруцелл и охарактеризуйте их патогенность для человека.
4. Охарактеризуйте морфологические и тинкториальные свойства бруцелл.
5. Дайте характеристику культуральных свойств бруцелл.
6. Расскажите о биохимических особенностях бруцелл.
7. Какие антигены присущи бруцеллам?
8. Расскажите о резистентности бруцелл.
9. Каким путем происходит заражение человека бруцеллезом?
10. Что способствует заражению человека бруцеллезом?
11. Расскажите о факторах патогенности бруцелл.
12. Охарактеризуйте фазы патогенеза бруцеллеза.
13. Как клинически проявляется бруцеллез?
14. Назовите принципы и методы лабораторной диагностики бруцеллеза.
15. Какие методы используются для диагностики бруцеллеза?
16. В чем заключается бактериологическая диагностика бруцеллеза?
17. Охарактеризуйте биологический метод диагностики бруцеллеза.
18. Какие серологические реакции и с какой целью используются при диагностике бруцеллеза?
19. В чем заключается аллергическая проба, применяемая при диагностике бруцеллеза?
20. Охарактеризуйте развитие иммунитета и аллергии при бруцеллезе.
21. Расскажите о принципах лечения бруцеллеза.
22. Какие средства используются для лечения хронического бруцеллеза?
23. Расскажите о профилактике бруцеллеза.
24. Назовите средства специфической профилактики бруцеллеза.

### **Тренировочные тесты**

1. Впервые обнаружил и выделил чистую культуру возбудителя бруцеллеза:  
- Л. Пастер

- Р. Кох
- + Д. Брюс
- Э. Бюрне
- Б. Банг

2. Впервые обнаружили возбудителя бруцеллеза коров:

- Д. Брюс
- + Б. Банг и В. Стрибольт
- Ф. Гутира и Д. Траум
- Э. Бюрне
- Л. Пастер

3. Впервые обнаружили возбудителя бруцеллеза свиней:

- Д. Брюс
- Б. Банг и В. Стрибольт
- + Ф. Гутира и Д. Траум
- Э. Бюрне
- Л. Пастер

4. Реакцию агглютинации для диагностики бруцеллеза предложил:

- Д. Брюс
- + А. Райт
- Б. Банг
- Д. Траум
- Ф. Гутира

5. Внутрикожную аллергическую пробу для диагностики бруцеллеза предложил:

- Д. Брюс
- + Э. Бюрне
- Б. Банг
- Д. Траум
- Ф. Гутира

6. Возбудители бруцеллеза:

- + *B. melitensis*
- + *B. abortus*
- + *B. suis*
- *B. subtilis*
- *B. anthracis*

7. Наиболее вирулентной для человека бруцеллой является:

- *Brucella canis*
- *Brucella suis*
- + *Brucella melitensis*
- *Brucella neotomae*

- *Brucella abortus*

8. Бруцеллы являются:

- грамотрицательными подвижными палочками
- + грамотрицательными неподвижными палочками
- грамположительными неподвижными палочками
- грамположительными спорообразующими палочками
- извитыми бактериями

9. Типичная морфология бруцелл:

- длинные тонкие палочки
- овоидная форма
- + коккобактерии
- форма теннисной ракетки
- спирохеты

10. Морфологически бруцеллы представляют собой:

- кокки
- + коккобактерии
- извитые формы
- стрептококки
- стафилококки

11. Бруцеллы хорошо растут на:

- бикарбонатном агаре
- среде Сабуро
- + печеночном агаре
- среде Эндо
- среде Китта-Тароцци

12. Бруцеллы на питательном агаре образуют колонии:

- + бесцветные с перламутровым блеском
- бесцветные крупные
- пигментированные крупные
- крупные ярко-желтого цвета
- крупные ярко-красного цвета

13. Основной фактор патогенности бруцелл:

- анатоксин
- тейхоевая кислота
- + эндотоксин
- экзотоксин
- сероводород

14. Бруцеллы являются:

- облигатными анаэробами

- + строгими аэробами
- факультативными анаэробами
- микроаэрофилами
- спорообразующими анаэробами

15. Для бруцелл характерно:

- строгие анаэробы
- + строгие аэробы
- + температурный оптимум 37°C
- рост при температуре 4°C
- микроаэрофил

16. Для культивирования бруцелл используют:

- среду Эндо
- + эритрит-агар
- среду Китта-Тароцци
- среду Плоскирева
- среду Левина

17. Для патогенеза бруцеллеза характерно:

- отсутствие генерализации процесса
- септикопиемия
- + гематогенное распространение
- + аллергическая перестройка организма
- + хронизация процесса

18. Источник инфекции при бруцеллезе:

- больной человек
- бактерионоситель
- почва
- + больное животное
- медицинский инструментарий

19. Заражение человека бруцеллезом происходит путем:

- трансмиссивным
- + алиментарным
- + контактно-бытовым
- водным
- + воздушно-капельным

20. Для бруцеллеза не характерны следующие пути передачи возбудителя:

- алиментарный
- контактно-бытовой
- + половой
- воздушно-капельный
- + трансмиссивный



21. Пути заражения при бруцеллезе:

- + алиментарный, контактный
- половой, алиментарный
- воздушно-капельный, контактный
- трансплацентарный, половой
- трансмиссивный, алиментарный

22. Заражение человека бруцеллезом невозможно от:

- северных оленей
- + больных людей
- свиней
- крупного рогатого скота
- овец, коз

23. Факторы передачи при бруцеллезе:

- + мясо
- + сырое молоко
- + выделения больных животных
- кипяченое молоко
- + брынза, масло

24. Источником инфекции при бруцеллезе являются:

- бактерионосители
- сыры, брынза
- + больные животные
- больные люди
- сырое молоко

25. Источником инфекции при бруцеллезе не могут быть:

- крупный рогатый скот
- мелкий рогатый скот
- + люди
- свиньи
- олени

26. К группе профессионального риска при бруцеллезе относятся:

- + работники животноводческих предприятий
- + работники мясокомбинатов
- работники детских дошкольных учреждений
- + работники баклабораторий
- работники пищеблоков

27. Факторами патогенности бруцелл являются:

- экзотоксин
- + гиалуронидаза

- пили
- + эндотоксин
- жгутики

28. Для бруцеллеза характерно:

- + лихорадка с ознобом и потом
- + преимущественное поражение нервной системы, опорно-двигательного аппарата и половой системы
- розеолезная сыпь
- анемия
- менингоэнцефалит

29. При бруцеллезе преимущественно поражается:

- + опорно-двигательная система
- нервная система
- дыхательная система
- сердечно-сосудистая система
- + репродуктивная система

30. Для бруцеллеза характерна:

- высокая смертность
- развитие пандемий
- + высокая инвалидизация
- + хроническое течение
- молниеносная форма заболевания

31. В диагностике бруцеллеза используются методы:

- инструментальный
- вирусологический
- + бактериологический
- + серологический
- + кожно-аллергический

32. При диагностике бруцеллеза используют аллергическую пробу:

- Манту
- + Бюрне
- Пирке
- Шика
- Дика

33. Для микробиологической диагностики бруцеллеза используют методы:

- + бактериологический
- + биологический
- + серологический
- + аллергический
- вирусологический

34. Для серодиагностики бруцеллеза применяют:

- + РИФ
- + РА Райта
- + РА Хеддельсона
- реакция нейтрализации токсина антитоксином
- РП

35. Диагностический титр РА Райта при диагностике бруцеллеза:

- 1:50
- 1:100
- + 1:200
- 1:400
- 1:800

36. С помощью пробы Бюрне определяют:

- + аллергическую перестройку организма
- видовую принадлежность бруцелл
- напряженность гуморального иммунитета
- антигенную структуру бруцелл
- неполные антитела

37. Для выявления неполных антител при бруцеллезе используют реакцию:

- Райта
- Хеддельсона
- РИФн
- + Кумбса
- РНГА

38. Микробиологическая диагностика бруцеллеза включает:

- темнопольную микроскопию
- + заражение лабораторных животных
- + постановку кожно-аллергической пробы
- микроскопию материала от больного
- заражение культуры клеток

39. Для пробы Бюрне используют:

- люминесцентную сыворотку
- + бруцеллин
- агглютинирующую сыворотку
- иммуноглобулин
- бруцеллезный диагностикум

40. Реакция Хеддельсона – это реакция:

- опсоно-фагоцитарная
- + агглютинации на стекле

- кольцепреципитации
- связывания комплемента
- агглютинации в пробирке

41. Реакцию Райта ставят с целью:

- определения бруцеллезных антигенов в сыворотке крови больного
- + определения бруцеллезных антител в сыворотке крови больного
- аллергической диагностики бруцеллеза
- отбора лиц, подлежащих вакцинации против бруцеллеза
- определения завершенности фагоцитоза

42. Серологическую диагностику бруцеллеза проводят от начала заболевания на:

- 3-5 день
- 7-8 день
- + 10-12 день
- 3 неделе
- 4 неделе

43. С помощью реакции Кумбса определяют:

- завершенность фагоцитоза
- опсоины
- преципитины
- + неполные антитела
- полные антитела

44. Специфическая профилактика при бруцеллезе проводится:

- живой вакциной EV
- живой вакциной СТИ
- живой вакциной Гайского-Эльберта
- + живой вакциной 19-ВА
- иммуноглобулином

45. Основная мера профилактики бруцеллеза:

- всеобщая вакцинация людей
- выведение генетически устойчивых животных
- + санэпиднадзор на молокозаводах, мясокомбинатах и в животноводстве
- пастеризация продуктов
- контроль водоснабжения

### **Список учебной литературы**

1. 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.

2. Воробьев А.А., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбаков А.М. Микробиология: Учебник. – 2-е изд., перераб. И доп. – М.: Медицина, 1998. – 336 с.: ил.
3. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для мед. вузов. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: МпецЛит, 2002. – 591 с.: ил.
4. 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.
5. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред В.И. Покровского. – 3-е изд., стереотип. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 768 с.: ил.
6. 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.
7. Информационные ресурсы (WEB-ресурсы) по медицинской микробиологии и иммунологии (Интернет – сайты):
  - <http://www.microbiology.ru>
  - <http://ru.wikipedia.org>
  - <http://www.virology.net>
  - <http://www.rusmedserv.com>
  - <http://www.molbiol.ru>

Иллюстрированное учебное пособие

Литусов Николай Васильевич

Возбудители бруцеллеза