

Кровяные инфекции

Лекция профессора М.Н.
Бойченко

Боррелиозы

- **Боррелиозы** – группа болезней, вызываемых спирохетами рода *Borrelia*, передающихся человеку через укусы членистоногих.
- Род *Borrelia* включает более 30 видов спирохет. Патогенные виды рода *Borrelia* вызывают как антропонозные (возвратный тиф), так и зоонозные (эндемический возвратный тиф, болезнь Лайме) инфекционные заболевания с трансмиссивным путем передачи возбудителей через клещей и вшей.

Возвратные тифы

- Боррелии являются тонкими спирохетами, размером 0,3 – 0,6 x 20 мкм , с 3 -10 крупными завитками. Двигательный аппарат состоит из 15-20 фибрилл. Они хорошо воспринимают анилиновые красители, по Романовскому-Гимза окрашиваются в сине-фиолетовый цвет. Боррелии могут культивироваться на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, асцит, тканевые экстракты, при температуре 28 -35 о С в атмосфере 5-10% CO₂ , а также в куриных эмбрионах при заражении в желточный мешок.

Возвратные тифы

- **Возвратные тифы** – группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых боррелиями, характеризующихся острым началом, приступообразной лихорадкой, общей интоксикацией. Различают эпидемический и эндемический возвратный тифы.
- **Эпидемический возвратный тиф** является антропонозной инфекцией, возбудителем которой является ***B.recurrentis*** . Единственным источником возбудителя является лихорадящий больной, в периферической крови которого находятся боррелии. Переносчиком возбудителя являются вши (лобковые, платяные, головные), реже клопы.



Возвратные тифы

- **Эндемический (клещевой) возвратный тиф** - зоонозное природно-очаговое заболевание. Возбудители представлены более 20 видами боррелий, циркулирующих в различных природных очагах тропиков и субтропиков различных стран. Так, *B.persica* - Азии, *B.caucasica* - Кавказа, Закавказья, Украины. Резервуаром в природе являются грызуны, ряд других животных а также аргасовые клещи, у которых микроб передается трансовариально. Человек заражается через укусы клещей рода *Ornithodoros*

Патогенез и клиника возвратных тифов

- . Патогенез и клинические проявления обоих типов возвратных тифов схожи. Попавшие в организм боррелии внедряются и захватываются клетками лимфоцитарно – макрофагальной системы, размножаются в них и попадают в большом количестве в кровь, вызывая лихорадку (повышение температуры тела до 39 -40 оС), головную боль, озноб. Каждая такая атака заканчивается подъемом титра антител. Взаимодействуя с ними, боррелии образуют агрегаты, которые нагружаются тромбоцитами, вызывая закупорку капилляров, следствием чего происходит нарушение кровоснабжения

Возвратные тифы

- Под влиянием антител большая часть боррелий погибает. Однако, в течение инфекции антигены боррелий подвергаются изменениям, а так как антитела вырабатаны против одного типа антигенов, новые антигенные варианты боррелий появляются снова, вызывая рецидив заболевания. Это повторяется от 3 до 20 раз. Иммунитет к возвратным тифам гуморальный, непродолжительный.

Возвратные тифы

- **Лабораторная диагностика.** *Основной метод диагностики возвратных тифов – микроскопическое исследование крови больного в препарате толстой капли и в обычной мазке.*
- *Для дифференциации эпидемического и эндемического возвратных тифов используют биологическую пробу на морских свинках.*

Возвратные тифы

- Для бактериоскопического исследования у больного берут кровь из пальца во время нападения лихорадки, изготавливают препарат толстой капли и мазок. Высушенную толстую каплю не фиксируют, Мазок фиксируют смесью Никифорова. На толстую каплю наносят краситель Романовского сначала на 5 минут для того, чтобы прошел гемолиз, потом его заменяют на свежий и выдерживают еще 40 минут. Препарат осторожно промывают водой, высушивают, микроскопируют под иммерсионным объективом. Боррелии возвратного тифа окрашиваются в сине-фиолетовый цвет
- При заражении кровью больных морских свинок, морские свинки не чувствительны к *B.recurrenti*, но чувствительны к возбудителям клещевых боррелиозов



Болезнь Лайма

- **Болезнь Лайма** (син. хроническая мигрирующая эритема, клещевой иксодовый боррелиоз) является хронической инфекцией, с поражением кожи, сердечной и нервной систем, суставов.
- Возбудителем болезни Лайма в Северной Америке является вид *B. burgdorferi*, на Евро-Азиатском - *B. garini*, *B. afzelii*, которые различаются между собой по антигенной структуре. К настоящему времени выделено более 10 близких видов боррелий, циркулирующих в различных очагах на территории различных стран.

Болезнь Лайма

- Типичные по морфологическим и тинкториальным свойствам боррелии, которые хорошо культивируются на питательных средах при выделении из клещей. Выделить возбудитель из материала от больного (крови, ликвора) оставляет трудности. **Обладают сложной антигенной структурой.** Антигенами являются белки флагелл и цитоплазматического цилиндра, но антитела к ним не обладают защитными свойствами

Болезнь Лайма

- Защитные свойства имеют антитела к интегральными белками наружной мембраны. Эти антигены вариабельны, видоспецифичны, они изменяются в процессе жизненного цикла боррелий. Липидмодифицированные белки наружной мембраны обеспечивают способность боррелий прикрепляться и проникать в клетки хозяина, а также индуцировать иммунопатологический процесс в организме человека и вызывать воспалительную реакцию.

Болезнь Лайма

- Заболевание передается человеку через укусы клещей рода *Ixodes* и распространено в ареале обитания этих клещей. Патогенез связан с распространением возбудителя из места укуса с током крови к различным органам, особенно к сердцу, ЦНС, суставам. Заболевание сопровождается развитием аутоиммунных и иммунопатологических процессов.

Болезнь Лайма

- Клиника подразделяется на 3 стадии: 1) мигрирующая эритема, 2) доброкачественные поражения сердца и ЦНС в виде миокардита и асептического менингита, появляющиеся на 4-5 недели заболевания, 3) поражения крупных суставов, возникающие через 6 недель и более от начала заболевания. Иммуитет гуморальный, видоспецифический к антигенам клеточной стенки боррелий

Болезнь Лайма

- **Лабораторная диагностика.** *Для диагностики используют бактериоскопию ПЦР и серологические методы исследования.*

Болезнь Лайма

- *Прямая бактериоскопия позволяет обнаружить возбудитель в биоптатах кожи, крови, синовиальной жидкости. При микроскопии биоптатов кожи часто используют метод импрегнации серебром. Однако концентрация боррелий в крови, ликворе, биоптатах очень маленькая, поэтому бактериоскопический метод обладает низкой диагностической ценностью.*
- ***ПЦР позволяет определить наличие ДНК боррелий в кожном биоптате, крови, моче, ликворе и суставной жидкости. Высокая чувствительность этого метода позволяет определить инфицированность пациента на 7-14 день после присасывания клеща***

Болезнь Лайма

- **Серологические методы** являются основными методами выбора в диагностике болезни Лайме. **Антитела обнаруживаются обычно на 3-6 неделе от начала заболевания.** Для серологического исследования используют непрямую РИФ и ИФА. Для более точной постановки диагноза, в качестве подтверждающего теста рекомендуется постановка иммунного блотинга, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяя определить наличие специфических антител к определенным белкам возбудителя на конкретной стадии развития заболевания.

Риккетсиозы

- **Риккетсиозы** – группа острых трансмиссивных болезней человека, которые вызываются бактериями рода *Rickettsia*, протекающие с развитием выраженной интоксикации, генерализованного панваскулита, поражения ЦНС, внутренних органов и характерных высыпаний на теле. По современной классификации род ***Rickettsia*** входит порядок ***Rickettsiales***, сем. ***Rickettsiaceae***

Основные свойства бактерий рода *Rickettsia*:

- Морфологически представлены грамотрицательными палочками
- Не культивируются на искусственных питательных средах.
- Абсолютные внутриклеточные паразиты. Так как не способны продуцировать достаточно энергии
- Делятся бинарным делением
- Размножаться могут, как в цитоплазме (*R. prowazekii*), так и в ядре клеток (*R. sibirica*).
- Не устойчивы в окружающей среде
- Поражают эндотелий сосудов, с развитием васкулитов, следствием чего является появление сыпи и развитие геморрагий

Факторы патогенности

- Белки клеточной стенки обеспечивают прикрепление бактерий к эндотелиальной клетке-мишени
- фосфолипаза A₂, разрушает мембрану клетки,
- микрокапсула и токсические субстанции, в виде липополисахарида и фосфолипидов. **Токсичность риккетсий и их пирогенное действие связано преимущественно с поражением риккетсиями эндотелиальных клеток сосудистого русла.**

Риккетсиозы

- **Обладают термостабильным группоспецифическим антигеном, выявляемом в РСК и видоспецифическими белковыми антигенами.** ЛПС некоторых риккетсий (Провачека) имеют общие антигены с протеем.

Риккетсиозы

- В составе рода выделяют две группы - **клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ)** и **сыпного тифа (СТ)**

-

Риккетсиозы

- К группе СТ отнесены - *R. prowazekii* - возбудитель эпидемического, передаваемого вшами, сыпного тифа и болезни Брилля и *R. typhi* - возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа. В группу КПЛ входят 18 видов, в том числе и возбудитель клещевого сыпного тифа.

Риккетсиозы

- Среди перечисленных риккетсиозов эпидемический сыпной тиф является чисто антропонозной инфекцией, возбудитель которой циркулирует между человеком и его специфическими экзопаразитами – вшами. Другие риккетсиозы являются зоонозными инфекциями, при которых возбудители циркулируют между домашними или дикими животными и кровососущими членистоногими, способными заражать риккетсиями человека

Риккетсиозы

- **Микробиологическая диагностика**
Основным методом диагностики является серологический с использованием РСК, РНГА, РНИФ, ИФА и молекулярно-генетический (ПЦР), так как методы выделения и последующей идентификации риккетсий требуют соблюдения режимных требований (возбудители 2 группы патогенности).
- *Обнаружение возбудителей в снятых с человека переносчиках проводят при помощи экспресс - методов (РИФ, ИФА, РОНГА, с иммуноглобулиновыми диагностикумами для выявления антигенов риккетсий*

Эпидемический сыпной тиф -

- Эпидемический сыпной тиф - инфекционная болезнь, антропоноз, вызываемая *Rickettsia prowazekii*, переносчиком которой является платяная вошь. **Характеризуется лихорадкой, интоксикацией, специфической розеолезно-петехиальной сыпью, поражением сосудистой и центральной нервной систем.**

Таксономия

- Возбудитель *Rickettsia prowazekii* назван по имени американского ученого Н. Риккетса и чешского ученого С. Провачека, погибших при изучении этого заболевания

Морфологические и культуральные свойства

- Типичные по морфологии риккетсии, культивируются в желточном мешке куриного эмбриона, на лабораторных животных (мыши, морские свинки) в культуре клеток. Для *Rickettsia prowazekii* характерно накопление микроорганизмов в больших количествах в отдельных клетках. Дегенеративные изменения клеток вследствие перепроизводства возбудителя сопровождаются их разрывом и освобождением микроорганизмов с распространением инфекции на соседние клетки.

Эпидемический сыпной тиф

- **Антигенная структура** Обладает поверхностным группоспецифическим термостабильным антигеном, общим с антигеном с возбудителем эндемическим сыпным тифом антигеном и термолабильным видоспецифическим антигеном, имеется общий антиген с протеем OX19.

Эпидемический сыпной тиф

- Резистентность *Rickettsia prowazekii* чувствительны к действию высокой температуры, дезинфектантам и антибиотикам.
- *Rickettsia prowazekii* длительно сохраняются в экскрементах переносчика (платяных вшей) при комнатной температуре (до 233 дней). Длительное сохранение *Rickettsia prowazekii* в фекалиях вшей имеет значение в заражении людей фекалиями переносчиков, содержащих риккетсии, при расчесах или аэрогенным путем. Яичные культуры риккетсий в лиофилизированном состоянии при температуре +4 °С можно сохранять в течение нескольких лет, наиболее эффективно хранение при низких температурах

Эпидемический сыпной тиф

- Эпидемический сыпной тиф - одна из наиболее значимых эпидемических инфекций, получавших наибольшее распространение в период войн, других социальных и природных потрясений (т. е. на фоне увеличения вшивости населения). Переносчик возбудителя – платяная вошь. Головная и лобковая вошь также могут переносить возбудителя.

Сыпной тиф

- Вши заражаются при кровососании на больном. В организме вши риккетсии размножаются в эпителии кишечника и выделяются в просвет кишечника. Риккетсии в высоких концентрациях содержатся в фекалиях вшей. В слюнных железах вшей риккетсии не содержатся, поэтому, при укусе риккетсии не передаются. Укус вызывает зуд у человека, при расчесе места укуса человек втирает фекалии вши, содержащие риккетсии, таким образом происходит заражение.

Эпидемический сыпной тиф

- ***S. R. prowazekii*** также связана с болезнью Брилля-Цинссера - рецидив эпидемического сыпного тифа, возникающий у переболевших через месяцы - десятки лет (эндогенная реактивация возбудителя). При наличии платяных вшей больной болезнью Брилля может явиться исходным звеном эпидемической цепи вспышки сыпного тифа.

Эпидемический сыпной тиф

- Попадая в кровь, возбудитель проникает в клетки эндотелия сосудов, где размножается, разрушая эндотелиальные клетки и выделяя токсические субстанции. *В этом процессе принимают участие микрокапсула, фосфолипаза А2, адгезин* , Поражаются преимущественно мелкие сосуды, вызывая нарушения микроциркуляции в головном мозге, миокарде , почках, что приводит к развитию менингоэнцефалита, миокардита и гломерулонефрита.

Эпидемический сыпной тиф

- Инкубационный период - 10 – 14 дней. Заболевание характеризуется длительной лихорадкой, появлением в разгар заболевания розеолезной, далее розеолезно-петехиальной или розеолезно-папулезной сыпи, резкими изменениями нервной и сердечно-сосудистой систем, тифозным статусом, наличием осложнений. В организме больного риккетсии могут длительно персистировать и после выздоровления, что приводит к появлению рецидива сыпного тифа- болезни Брилля, которая возникает у ранее переболевших лиц как рецидив эндогенной инфекции.

Эпидемический сыпной тиф

- Клиническая картина при болезни Брилля аналогична таковой при острой форме, но клинические проявления менее выражены.
- **Иммунитет** Стойкий, длительный, антибактериальный и антитоксический, нестерильный.

Эпидемический сыпной тиф

- *Диагностика сыпного тифа осуществляется комплексом серологических реакций, который включает постановку реакции агглютинации риккетсий (РАР), РНГА, РСК и ИФА.*

Эпидемический сыпной тиф

- *Использование комплекса серологических реакций позволяет провести ретроспективную диагностику, следить за динамикой инфекционного процесса, а также отдифференцировать сыпной тиф от других риккетсиозов и болезни Брилля*

Эпидемический сыпной тиф

- **РАР** Сыворотку больного разводят от 1:25 до 1: 800.
- **Диагностический титр 1:100**
Агглютинины появляются на 3-5 день заболевания, максимального титра достигают к 20 дню болезни. У реконвалесцентов сохраняются в течение 3 месяцев.
- ***РАР позволяет проследить за динамикой инфекционного процесса. Для дифференциации риккетсиозов не применяется***

Эпидемический сыпной тиф

- **РНГА** Сыворотку больного разводят от 1:10 до 1:1280
- **Диагностический титр реакции 1:160**
- РНГА позволяет выявить не только суммарный титр антител, но и их принадлежность к классам Ig. При сыпном тифе с 5-7-ого дня заболевания выявляются IgM в диагностическом титре. Максимального титра антитела достигают к 15-20 дню заболевания (1:1280 и более). С 3-ей недели заболевания начинают преобладать IgG. В период реконвалесценции титр антител снижается и через 6 месяцев не обнаруживается.

Эпидемический сыпной тиф

- РНГА используется для дифференциации эпидемического сыпного тифа и болезни Брилля и для оценки динамики инфекционного процесса. Для дифференциации риккетсиозов не применяется

Эпидемический сыпной тиф

- **РСК** Сыворотка больного разводится от 1:20 до 1:2560
- **Диагностический титр реакции 1:80**
- Комплементсвязывающие антитела появляются на 6-8-ой день заболевания. Максимальных титров достигают к 15 дню заболевания, сохраняясь в диагностических титрах на протяжении 2 лет. Низкий титр РСК, не достигающий диагностического, и не имеющий тенденции к нарастанию рассматривается как анамнестический.

Эпидемический сыпной тиф

- **РСК используется для дифференциации эпидемического и эндемического сыпных тифов. Болезни Брилля и ретроспективной диагностики.**
- **Для дифференциации эпидемического и эндемического сыпных тифов РСК ставят в двух рядах пробирок, параллельно с антигенами *R. prowazekii* и *R.t urphi*.**

Эпидемический сыпной тиф

- У больных болезнью Брилля с первых дней болезни и в более высоких титрах выявляются антитела, принадлежащие к классу IgG. Дифференцирование IgG и IgM антител основано на их различной чувствительности к действию редуцирующих веществ, содержащих свободные сульфгидрильные группы (2-меркаптоэтанол). Эти вещества вызывают разрыв дисульфидных связей в молекуле IgM и их распад на субъединицы, лишенные активности антител, IgG при этом не изменяются. РСК и РНГА в данном случае ставят в двух параллельных рядах: в одном ряду с нативной сывороткой, в другом ряду с сывороткой, обработанной 2-меркаптоэтанолом

Эпидемический сыпной тиф

- **В случае первичного (эпидемического) сыпного тифа, для которого характерно преобладание IgM-антител, наблюдается снижение титра антител в обработанной сыворотке не менее чем в 4 раза по сравнению с необработанной исходной сывороткой.**
- **В случае болезни Брилля или при повторном сыпном тифе, где преобладают IgG, титр антител в обеих сыворотках должен быть одинаковым (допускается снижение титра не более, чем в два раза).**

Эпидемический сыпной тиф

- **ВОЗ рекомендует использовать непрямую реакцию иммунофлюоресценции , которая позволяет дифференцировать антитела, появляющиеся при возникновении заболевания (IgM) от циркулирующих после перенесенного сыпного тифа (IgG)**
- **Кожно-аллергическая проба с антигеном риккетсий Провачека – чувствительный тест для выявления сенсibilизации организма человека после перенесенного заболевания. Может использоваться для определения структуры населения в отношении переболевших сыпным тифом**