

# Бруцеллез:

**Микробиология и  
свойства возбудителей  
Патогенез. Клиника.  
Лечение. Профилактика**

Доц. Новицкая Ирина Вячеславовна

2021

Г

# Род *Brucella*:

## ESPECIE

## HUESPED

*abortus*

Bovinos

*suis*

Porcinos

*melitensis*

Ovinos

Caprinos

*canis*

Canino

*ovis*

Ovino

*neotomae*

Neotomae lepida (roedor)

*maris*

Mamíferos marinos



Таблица Краткая характеристика представителей рода *Brucella* (по [18] с дополнениями и изменениями)

Виды бруцелл	Биотипы	Основной естественный резервуар	Патогенность для человека
<i>B. abortus</i>	1-6, 9	Крупный рогатый скот, верблюды, буйволы, бизоны, яки, лошади	Средняя
<i>B. melitensis</i>	1-3	Козы, овцы, верблюды, крупный рогатый скот, антилопы	Высокая
<i>B. suis</i>	1, 3	Свиньи	Высокая
	2	Свиньи	Низкая
	4	Олени	Средняя
	5	Мелкие грызуны	Высокая
<i>B. canis</i>	Нет	Собаки	Низкая
<i>B. ovis</i>	Нет	Овцы	Нет
<i>B. neotomae</i>	Нет	Грызуны	Нет

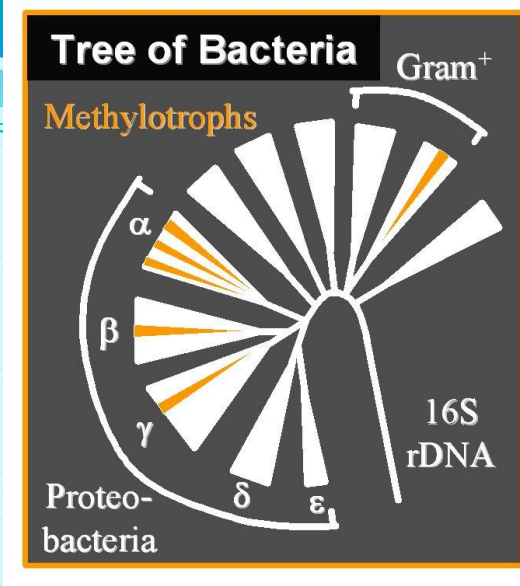


# Возбудитель бруцеллеза - бактерии рода *Brucella*:

- род *Brucella* включает 6 видов:
- *B. melitensis* (три биовара) - основной хозяин овцы и козы (патогенен для человека, при миграции его на крупном рогатом скоте и свиней эти животные становятся источником заболевания людей);
- *B. abortus* (девять биоваров) - основной хозяин крупный рогатый скот;
- *B. suis* (четыре биовара) - основной хозяин свиньи, а также северные олени и зайцы;
- *B. ovis* - инфекционный эпидидимит баранов; основной хозяин овцы;
- *B. neotomae* - основной хозяин лесные крысы;
- *B. canis* - основной хозяин собаки.

# Бруцелл относят к $\alpha$ -протеобактериям

- Класс  $\alpha$ -протеобактерий включает симбионтов эукариот (например, *Rhizobium* и *Agrobacterium*)
- облигантных **внутриклеточных паразитов** (риккетсии, *Wolbachia*)
- **уксуснокислых** бактерий (*Acetobacter*, *Gluconacetobacter*)
- бактерий, способных к **спиртовому брожению** (*Zyotomonas mobilis*)
- **метилотрофов** (*Methylobacteriaceae*)
- Предположительный предок **митохондрий** также происходит из этой группы

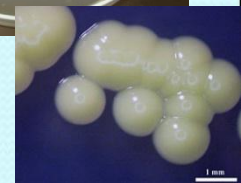
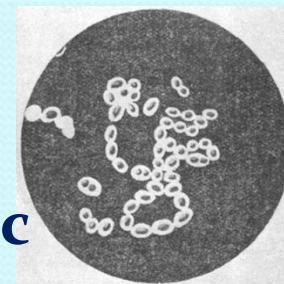




# Бруцеллы – грамотрицательные коккобациллы:

- Род *Brucella* относят к группе прихотливых аэробных грамотрицательных бактерий, которые – особенно в первых генерациях – нуждаются в дополнительных факторах роста
- По способу питания бруцеллы относятся к хемоорганотрофам и требуют присутствия в среде органических веществ и стимуляторов роста
- Видам *B.abortus* и *B.ovis* необходимо увеличение концентрации CO<sub>2</sub> в атмосфере до 5-10%, хотя при последующих пересевах все возбудители бруцеллеза способны расти в обычных условиях
- Оптимум температуры 37°C, pH 7,2

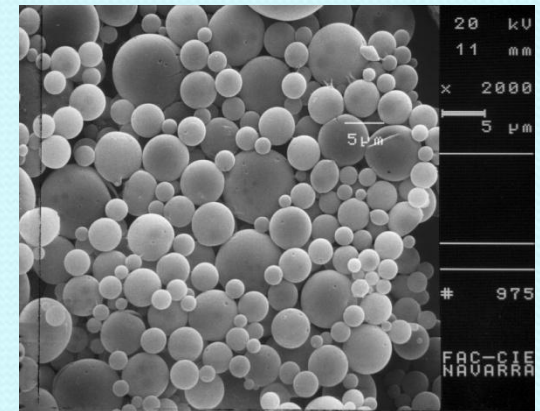
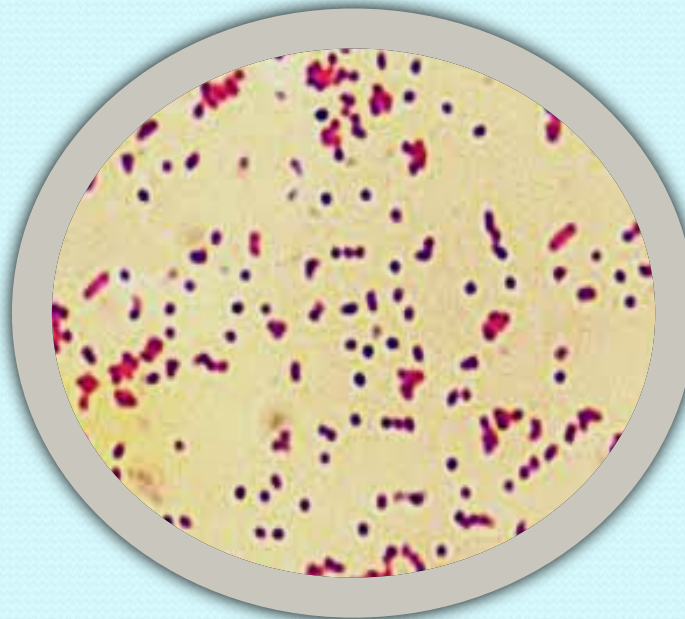
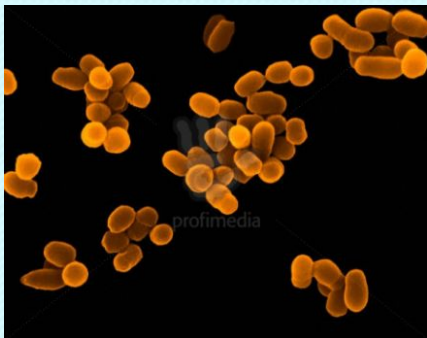
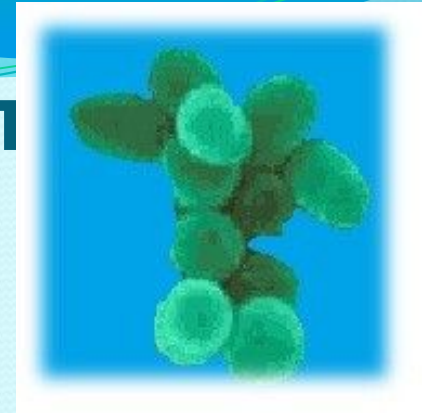
- Жгутиков не имеют – не способны к активному перемещению
- В препарате «раздавленная капля» возможно броуновское движение
- Спор не образуют
- Капсула обычно отсутствует, однако на средах с противобруцеллезной сывороткой или в присутствии фага иногда возбудитель бруцеллеза становится способным образовывать капсулу, за счет чего формирует слизистые М-колонии
- Экзотоксина бруцеллы не продуцируют
- При распаде бактериальной клетки выделяется эндотоксин, представляющий собой внутриклеточный участок бруцеллезного липополисахарида





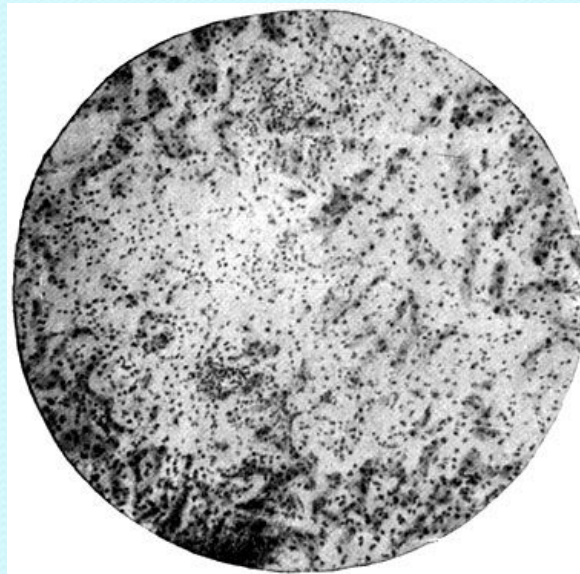
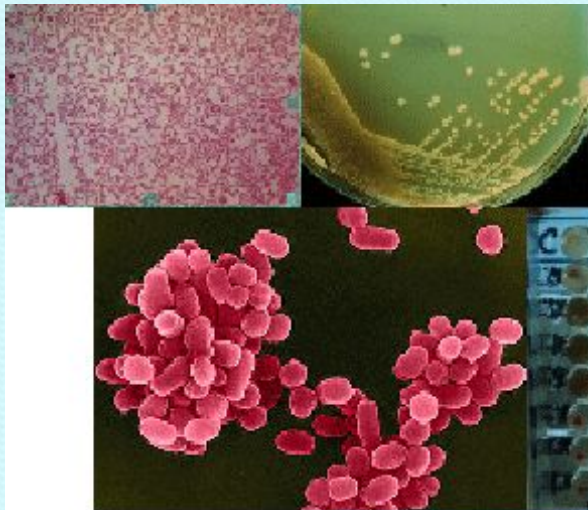
# Морфология колоний бруцелл

- Бруцеллы отличаются выраженным ПОЛИМОРФИЗМОМ: в одном препарате (особенно в молодых культурах) наблюдают как кокки, так и удлинённые палочки

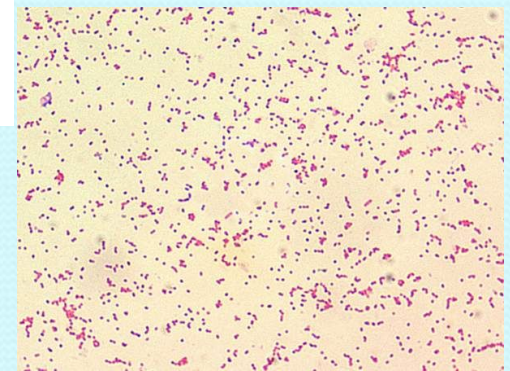
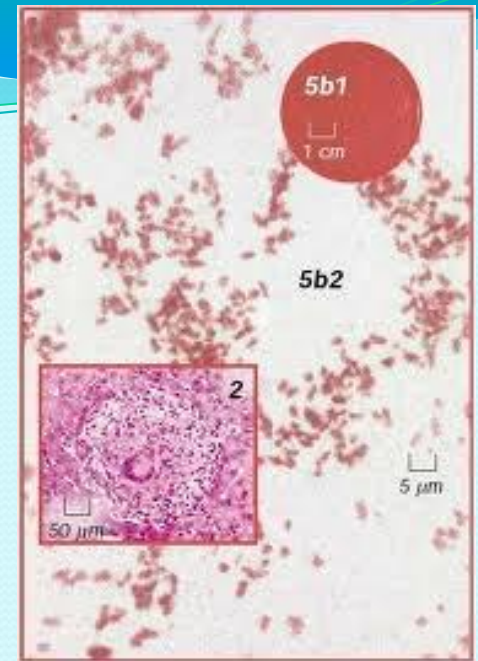




# Расположение в мазках - беспорядочное



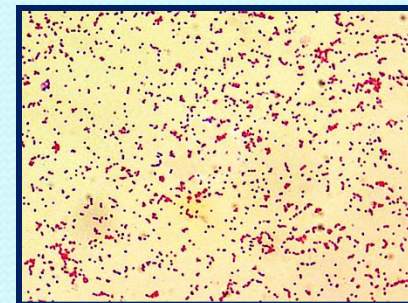
**Иногда  
возможны  
цепочки или  
пары диплококков**





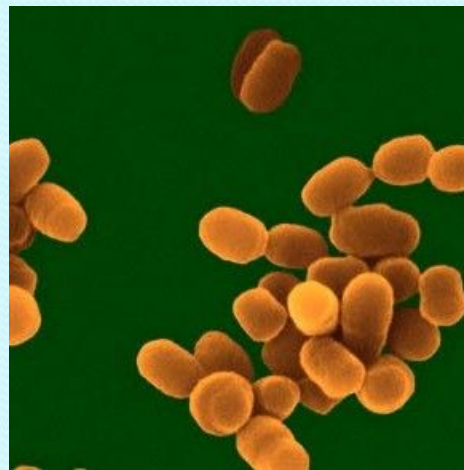
# *B. melitensis*:

- В старых лабораторных культурах *B. melitensis* выражено полиморфны, клетки свежей культуры представляют собой мельчайший овоид
- В культуре, выделенной от больных, возбудитель имеет кокковую форму, хотя на питательных средах при культивировании в условиях комнатной температуры может иметь преимущественно форму палочек



## ***V. abortus, V. suis:***

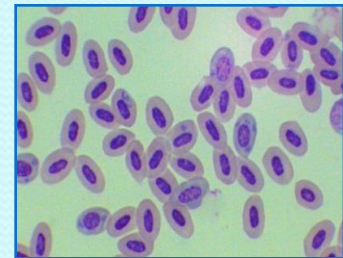
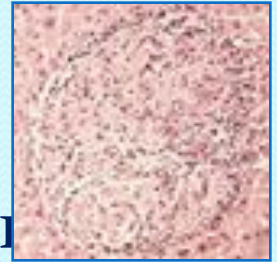
- В отличие от *V. melitensis*, которые, как правило, имеют мелкие кокковидные формы,
- *V. abortus* и *V. suis* представлены чаще палочками с закруглёнными концами





# Тинкториальные свойства бруцелл:

- По Граму окрашиваются отрицательно
- Воспринимают все анилиновые красители, однако медленно абсорбируют краски, в связи с чем для интенсивного окрашивания им необходима более длительная экспозиция окрашивания или подогревание препарата при окраске (*Е.В. Козловский, 1936*)
- При окраске по Романовскому – Гимза приобретают нежно-фиолетовый цвет

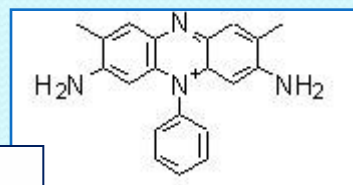


# Дифференциальное окрашивание по Е.В. Козловскому:

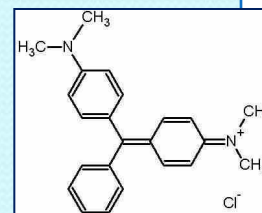
- Основано на использовании 2-х красителей:  
3% сафранина и 1% малахитгрюна

Принцип: Сафранин применяют -

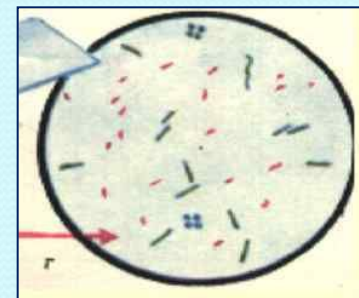
- - в более высокой концентрации,
- - при большей экспозиции и
- - подогревании краски до появления пузырьков
- После промывания и охлаждения препарата наносят второй краситель – 1% раствор малахитгрюна, который используют без подогревания и при меньшей экспозиции
- Бруцеллы окрашиваются в красно-розовый цвет, прочая бакфлора приобретает сине-зеленую окраску
- *Точное время окрашивания подтитровывают заранее*
- *Краски можно менять местами, тогда бруцеллы приобретут зеленую окраску*



Сафранин



Малахитгрюн

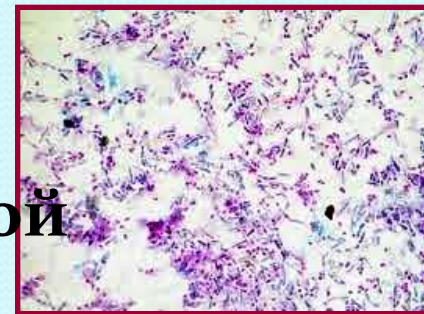




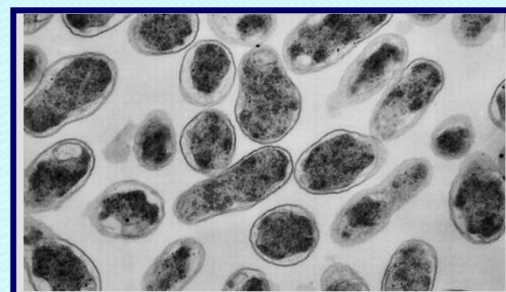
# Козловского в ВНИИЭМ им. Н.Ф.

## Гамалеи:

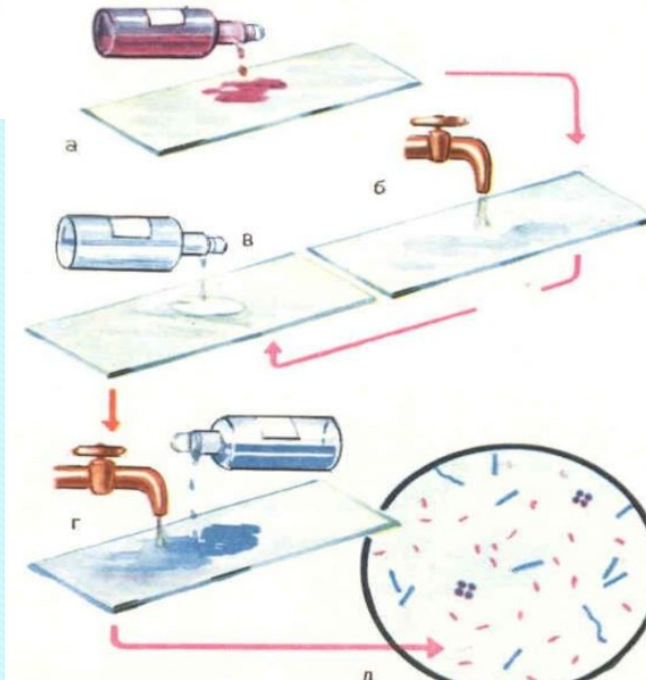
- Оба красителя применяют в одинаковой концентрации – 0,5%
- Тогда бруцеллы хорошо окрашиваются в розовый цвет
- Метод применяют для идентификации бруцелл в чистой культуре,
- выявлении их внутриклеточного расположения,
- при определении опсоно-фагоцитарного индекса



● и т.д.



- **Окраска по методу Стампа:**
- фиксированный на пламени мазок окрашивают фуксином Пфейффера 10 мин,
- промывают водой,
- обрабатывают 0,5%-м водным раствором уксусной кислоты 30 с,
- препарат промывают водой и докрасивают 1%-м водным раствором метиленового синего 20-30 с.
- Микроскопическая картина: **бруцеллы красные**, другие бактерии синие.



Окраска  
бруцелл  
по  
способу  
Стампа.



# Метод окрашивания Имандзуми:

- Основан на определенной **кислотоустойчивости** возбудителей бруцеллеза:
- Препарат фиксируют формалином
- Наносят раствор **фуксина** на 30 мин при комнатной температуре
- Промывают
- Обесцвечивают **уксусной кислотой** (1:500) до пожелтения
- После повторного промывания докрашивают препарат **метиленовой синькой**
- Бруцеллы окрашиваются в **бледно-голубой цвет**, остальная бакфлора – в **синий**

# Культуральные свойства

## бруцелл:

- Колонии бруцелл на агаре бесцветные, выпуклые, круглые, правильно контурированные, с гладкой поверхностью, гомогенные, иногда с очень нежной зернистостью в центре (S-форма) / (smooth)
- С возрастом нежные и прозрачные колонии постепенно мутнеют
- Могут появиться R-формы (rough)
- или промежуточные формы
- В пробирке на скошенном агаре при посеве штрихом образует нежный блестящий, постепенно грубеющий влажный налет, легко смывающийся и эмульгирующийся в физрастворе



**Размер от 3-4 мм в диаметре до точечных 0,5-0,1-0,05-0,01 мм**

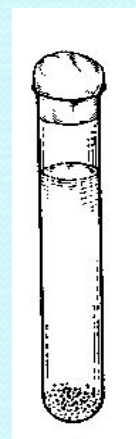


- Различные факторы (рН питательной среды, влажность, присутствие бактериофага и др.), влияющие на биологию культуры, могут привести также к изменению внешнего вида колоний (*встречаются зернистые, стекловидные колонии; колонии, растущие в толще агара; эрозированные, сухие, слизистые, радиально исчерченные и другие, диссоциированные в R, RS, M, L-формы*)
- В процессе диссоциации колонии бруцелл становятся шероховатыми (R-форма). В R-форме колонии возбудителя бруцеллеза плоские, иногда неправильно контурированные, грубозернистые, неровные, непрозрачные, с матовой поверхностью

**Умение выявлять диссоциированные культуры имеет большое практическое значение**

# В бульоне:

- S-форма в бульоне дает общее помутнение и слизистый осадок на дне, легко исчезающий при встряхивании пробирки
- Может наблюдаться пристеночный рост в виде кольца или пленки, возвышающихся над уровнем бульона по линии мениска
- Культуры в R-форме в жидких питательных средах дают осадок и просветление бульона





# S- и R-формы *Brucella spp.*:

Основные признаки	S-формы	R-формы
Рост на агаре	Нежный, влажный	Сухой, более грубый
Вид колоний	Круглые, выпуклые, правильно контурированные, гомогенные	Менее выпуклые, иногда неправильно контурированные, грубозернистые с зеленоватым оттенком
Рост на бульоне	Гомогенный, без просветления	Хлопчатый, с осадком и просветлением
Взвесь в 0,15 М NaCl	Стойкая гомогенная суспензия	Суспензия неравномерная, нестойкая
Термопреципитация суспензии при 90°C	Отрицательная	Положительная
Агглютинабельность	Выражена	Слабая
Вирулентность	Высокая	Практически отсутствует

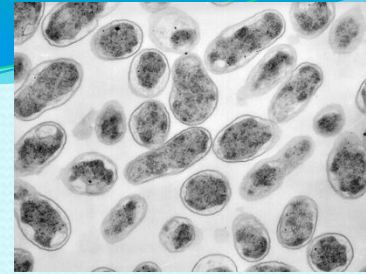
# Диссоциация культур бруцелл:

- При содержании в неблагоприятных условиях
- Повышенной влажности (напр., в условиях скопления конденсата в пробирке)
- Длительном культивировании в жидких средах

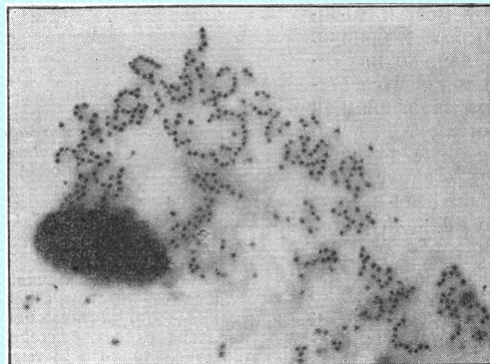
*(Поэтому лучший способ хранения – лиофилизация)*



# Воздействие фага:



- Появление мелкозернистых форм, но наряду с этим могут быть необычно крупные разбухшие клетки, а также деформированные клетки, окруженные слизистой капсулой
- В результате воздействия бактериофага *in vitro* – необычные формы, сходные с L-формами бактерий: длинные извитые нити, позднее - мелкие зерна . Этот вариант культур являлся высоковирулентным и вызывал генерализованную инфекцию у мышей и морских свинок при введении им 10 микробных клеток, причем выделенные от зараженных животных культуры уже обладали типичными для бруцелл свойствами



**Бактериофаги,  
высвободившиеся из  
лизированных ими  
клеток**

## высокая требовательность к питательным средам:

- Среда Хеддльсона – печеночный агар или бульон с добавлением глюкозы и глицерина
- Мартеновский агар
- Казеиновый гидролизат (Хоттингера)
- Агар и бульон Альбими (пептон, декстроза, дрожжевой аутолизат, соли)
- Среда «Д» (Н.В. Плоскирев) – на основе рыбного и дрожжевого аутолизата
- Культивирование в курином эмбрионе

**Но все эти среды – неопределенного химического состава**



# Синтетические среды – Мак-Колаф, Роуд, Сандерс и др.:

- Синтетические среды со сложным набором аминокислот могут обеспечить достаточно хороший рост бруцелл даже при невысокой дозе посевного материала
- Стимулирующее действие на рост бруцелл оказывают кальций, магний, железо и др. добавки
- $pH_{opt} = 6,6-7,4$
- $t_{opt} = 34-37\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Строгие аэробы (рост в пробирках может задерживаться в связи с кислородным голоданием), *B. abortus* нуждается в повышенном содержании  $CO_2$
- Глубинное культивирование в условиях аэрации повышает выход культур бруцелл в 15 раз

# Бруцеллы отличаются замедленным ростом на питательных средах, особенно в первых генерациях

- Поэтому посеvy биологического материала и особенно крови выдерживают в термостате до получения отрицательного результата не менее 3-х недель
- Лабораторные культуры развиваются быстрее, но и у них продолжительность lag-фазы составляет 18-30 час



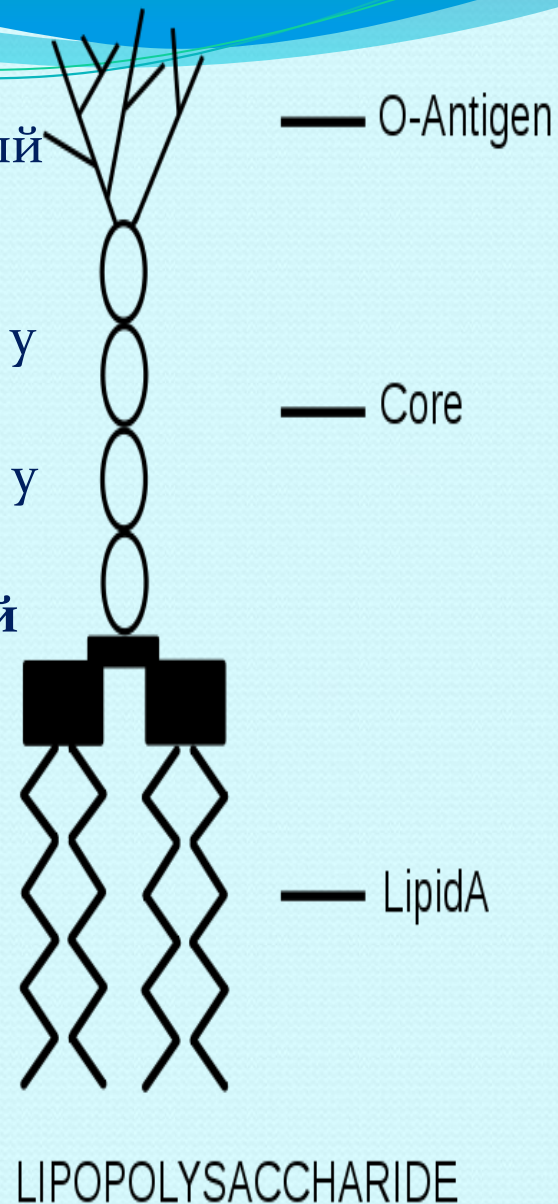


# Биохимическая активность:

- расщепляют глюкозу и некоторые другие углеводы
- разлагают мочевину и аспарагин
- гидролизуют белок, пептоны, аминокислоты
- выделяют каталазу, гиалуронидазу, пероксидазу, липазу, фосфатазу и другие ферменты

# Антигены бруцелл:

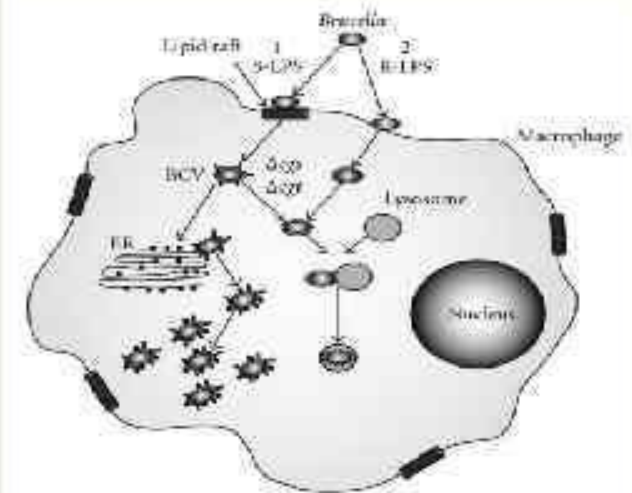
- Бруцеллы содержат поверхностно расположенный Vi-антиген и соматические видоспецифические антигены А и М (2 разновидности О-антигена), количественное соотношение которых различно у разных видов:
- У *Brucella melitensis* преобладают М-антигены, у *Brucella abortus* и *Brucella suis* – А-антиген
- У штаммов в R-форме обнаружен один общий R-антиген (при том, что присущий S-формам поверхностный липополисахаридный комплекс отсутствует полностью), поэтому виды в R-форме могут быть идентифицированы лишь специфическими R-сыворотками
- Для идентификации бруцелл по антигенным свойствам используют монорецепторные сыворотки





# Антигены

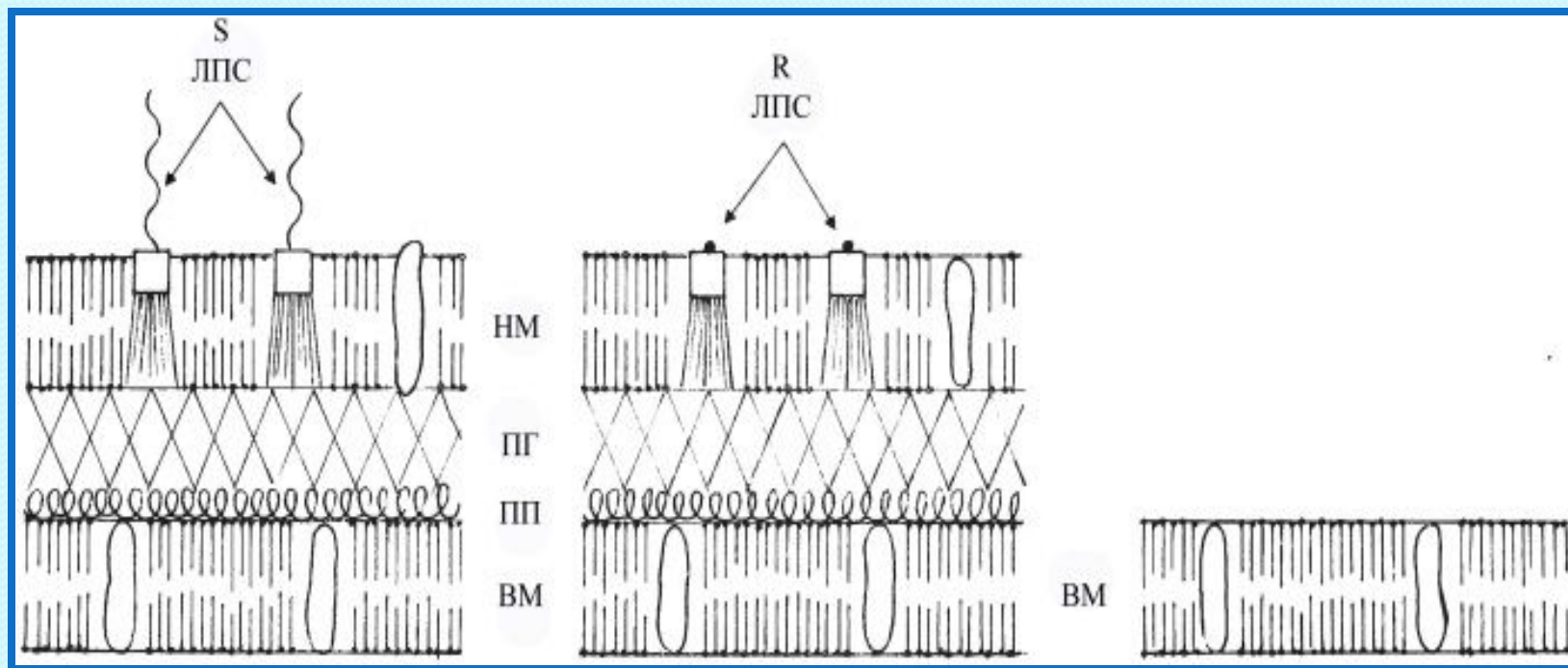
- ❑ Основные антигены представлены S- и R-липополисахаридными комплексами (S-ЛПС и R-ЛПС) и минимум 20 белковыми или гликопротеиновыми антигенами.
- ❑ Липополисахаридный комплекс обладает детерминантами, специфичными и для **A-** (*Br. abortus* и *Br. suis*) и для **M** (*Br. melitensis*) - антигенов.
- ❑ S-ЛПС – основной антиген, использующийся в стандартных диагностических тестах (агглютинация, связывание комплемента)



Взаимодействие бруцелл с макрофагом.

- Штаммы *Brucella* с гладким S-LPS взаимодействуют с липидным «плотом» и после проникновения оказываются в эндосоме, которая направляется к ЭПР и после слияния мембран бруцеллы начинают размножаться.
- Бруцеллы с R-LPS не используют липиды, быстро попадают в лизосомы и погибают.

# Антигенное строение бруцелл в S-, R- и L-формах:



НМ – наружная мембрана

ПГ – пептидогликановый слой

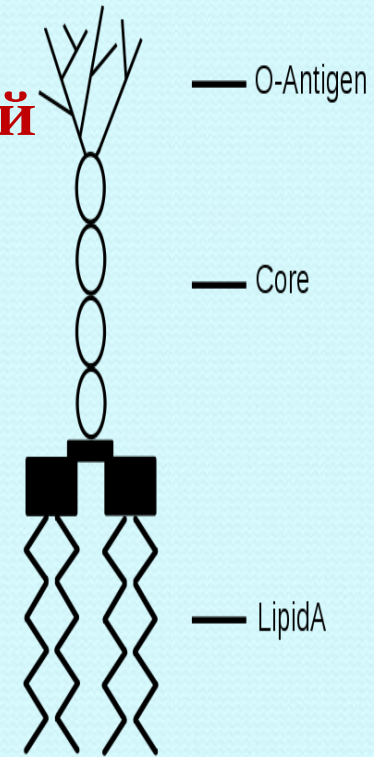
ПП – периплазматическое пространство

ВМ – внутренняя мембрана



# Липополисахарид бруцелл состоит из O-специфического полисахарида, ядра и липида А:

- **Выраженные антигенные свойства ЛПС обусловлены его жесткой конформационной структурой, гидрофобным потенциалом (липидный конец гидрофобный, а полисахаридный – гидрофильный) и оптимальным как для антигенов м.в. (40-90 кДа)**
- *Со структурой O-ЛПС связано и появление ложноположительных серологических реакций на бруцеллез. Последовательность сахаров в ЛПС у многих грамотрицательных бактерий (сальмонелл, E.coli и др.) очень похожа, а у Yersinia enterocolitica она практически такая же, как и у бруцелл*

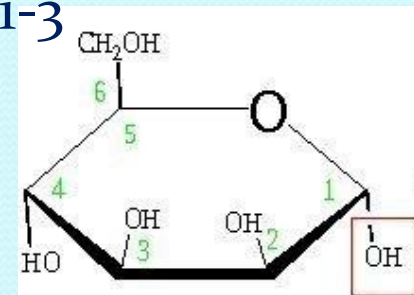


LIPOPOLYSACCHARIDE

# O-специфический полисахарид

## LPS:

- Представлен повторяющимися единицами линейного гомополимера простого сахара -
- 4,6 дидезокси - 4 - формамидо - D-маннопиранозы
- В одних цепях соединение этих сахаров осуществляется через 1-2 связь (A-Aг), а в других присутствует еще и 1-3 связь (M-Aг). Эта небольшая разница обуславливает выработку организмом совершенно разных антител
- Поскольку базовая структура ЛПС характерна для всех грамотрицательных бактерий, то организмы млекопитающих в ходе эволюции приспособились активно отвечать различными реакциями на присутствие данного вещества, обуславливая его выраженные антигенные свойства

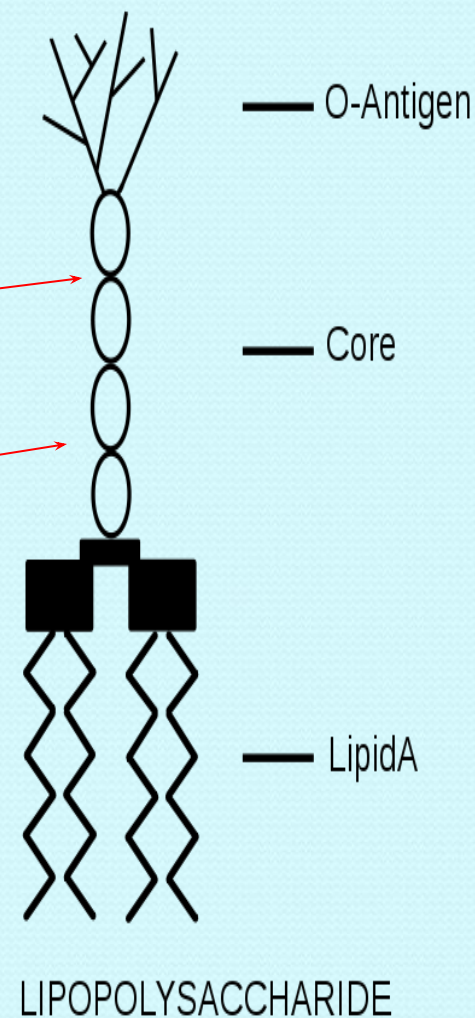
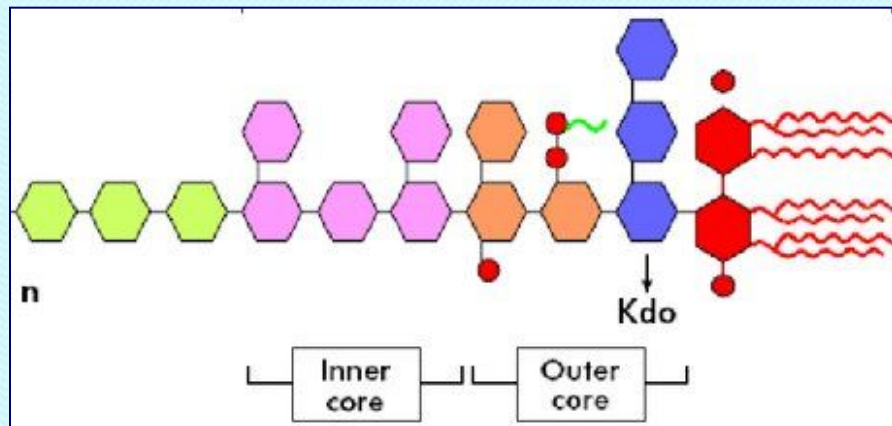


**$\alpha$ -D-маннопираноза**



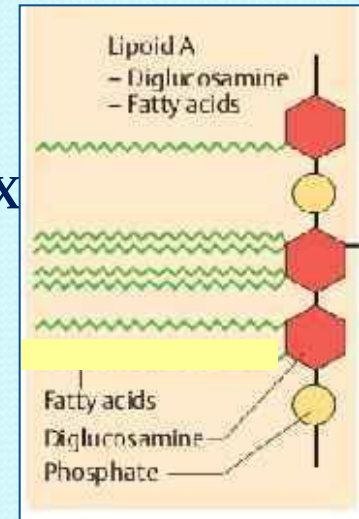
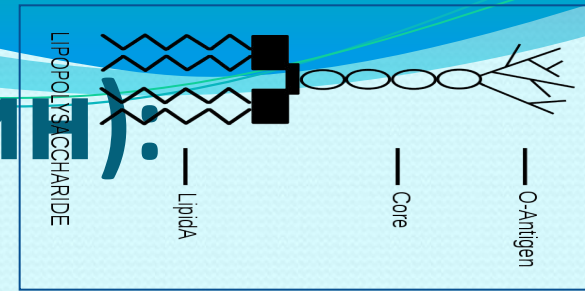
# Ядро (или Core):

- Состоит из двух частей – внешней и внутренней
- Внешняя область - состоит из гексозного сахара
- Внутренняя – преимущественно пентосахарид, состоящий из остатков пентозы и 3-х остатков 2-кето-3-дезоксооктановой кислоты (КДО)



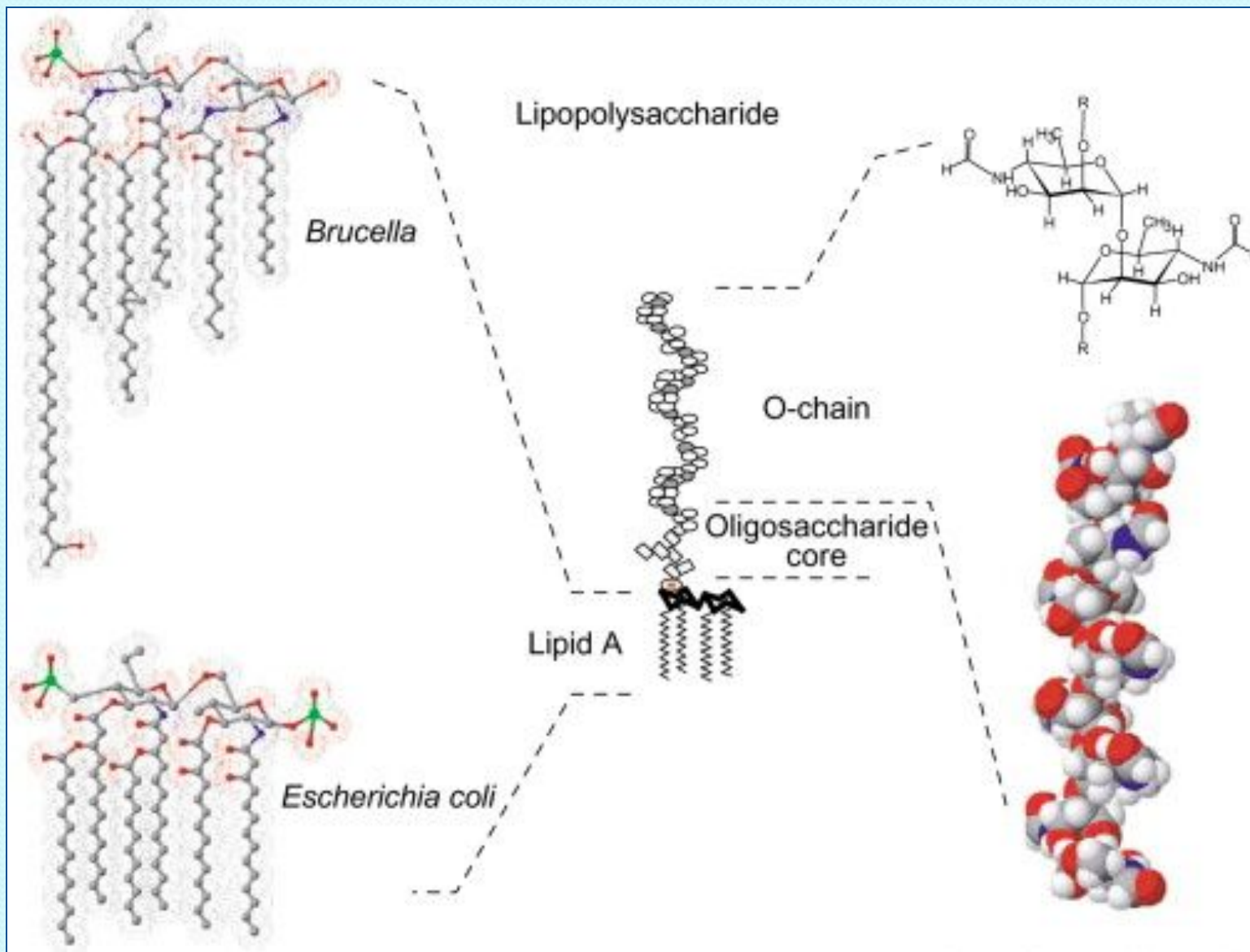
# Липид А (эндотоксин):

- Структура, содержащая дифосфорилированный дисахарид, состоящий из остатков D-глюкозамина
- К ним примыкают 6 ненасыщенных жирных кислот, углеводородные цепи которых расположены параллельно друг другу
- Примечательно, что в липиде А бруцелл не обнаружено лауриловой и миристиновой кислот (столь характерных для энтеробактерий), а преобладают пальмитиновая и стеариновая (предельные) кислоты, что делает их химически более устойчивыми





# Липополисахарид бруцелл:



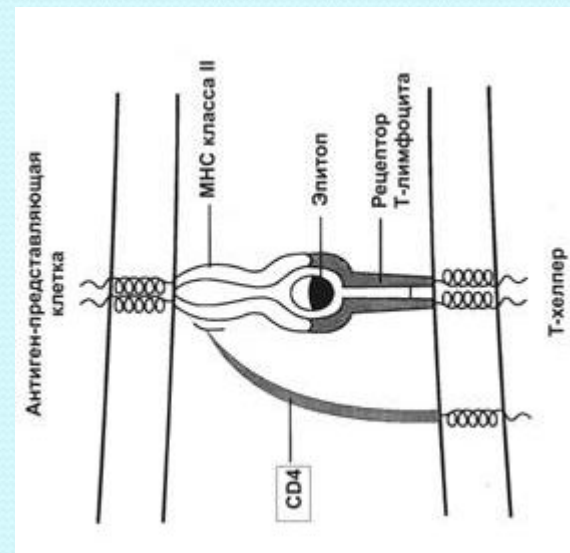
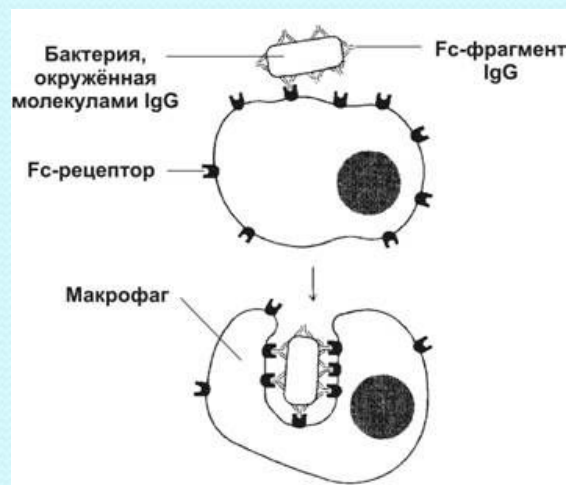
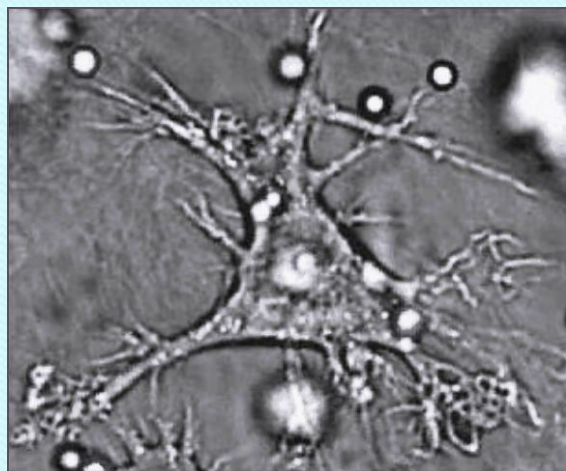
# ЛПС бруцелл индуцирует:

- **Пирогенность** – ответственны жирные кислоты липида А;
- **Антителообразование** – связано со строением O-специфических полисахаридных цепей;
- **Митогенность клеток** – O-специфическая полисахаридная цепь;
- **Активацию комплемента** – полисахаридная цепь и липид А;
- **Аллергию** – O-специфическая полисахаридная цепь



# ЛПС бруцелл:

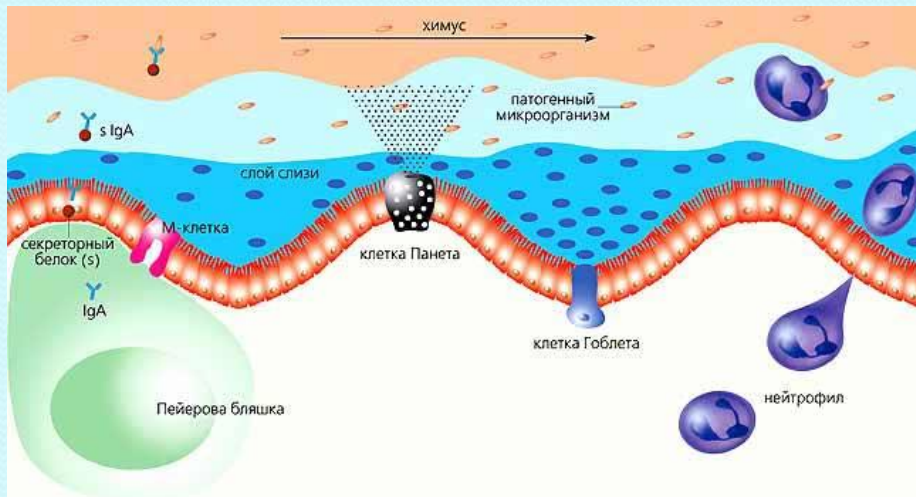
- Способствует проникновению в эпителиальные клетки
- Облегчает транспорт микробов сквозь липидный бислой мембраны макрофага и дендритной клетки
- Ингибирует антиген-презентацию в макрофаге
- Действует как эндотоксин



# Через эпителиальные клетки осуществляется инвазия микроба:



- Бруцеллы легко преодолевают слизистый барьер и проникают в эпителиальные клетки, через которые происходит начальный контакт бруцелл с макроорганизмом хозяина – инвазия патогена
- Мукоидная поверхность становится областью проникновения бруцелл в клетки млекопитающих



*TLR, Toll-like receptors - наиболее древнее семейство белков среди общеразpoznающих рецепторов, имеют форму подковы и представляют трансмембранные гликопротеиды*

Бруцеллы через липид IV<sub>A</sub> LPS связываются с TLR и присоединяются к эпителиальным клеткам

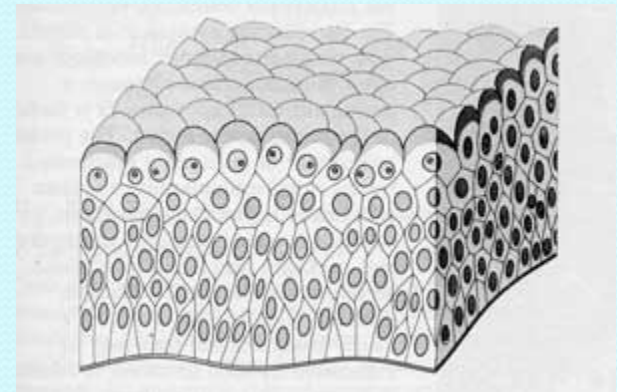
*toll* в переводе с немецкого означает безумный, изумительный, несуразный, ошеломительный, паразитический, удивительный

Карл Джановей, 1989; Кристиана Нюсслейн Волхард, 1992



# Эпителиальные клетки:

- В норме это слизистый барьер
- У бруцелл есть белки, способные связываться с сайтом М-клеток поверхностного эпителия млекопитающих
- Таким образом инициируются контакт и взаимодействие возбудителя и клеток хозяина
- Происходит инвазия эпителиальных клеток
- Бруцеллы проникают через слизистый барьер

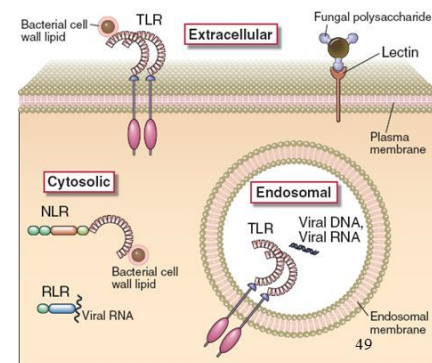


# Система врожденного иммунитета – первая линия защиты макроорганизма

- Рецепторы дендритных и макрофагальных клеток способны обнаруживать структуры, считающиеся уникальными для бактерий: ЛПС, липотейхоевые кислоты, липопротеины и флагеллин, что приводит к индукции воспалительного ответа
- Однако в структуре ЛПС бруцелл имеются модификации (большой остаток жирных кислот C<sub>28</sub> по сравнению, например, с энтеробактериями C<sub>12-16</sub>), что препятствует их взаимодействию с TLR<sub>4</sub>, к тому же
- Гликозилированный кор ЛПС также снижает его сродство к рецепторному аппарату

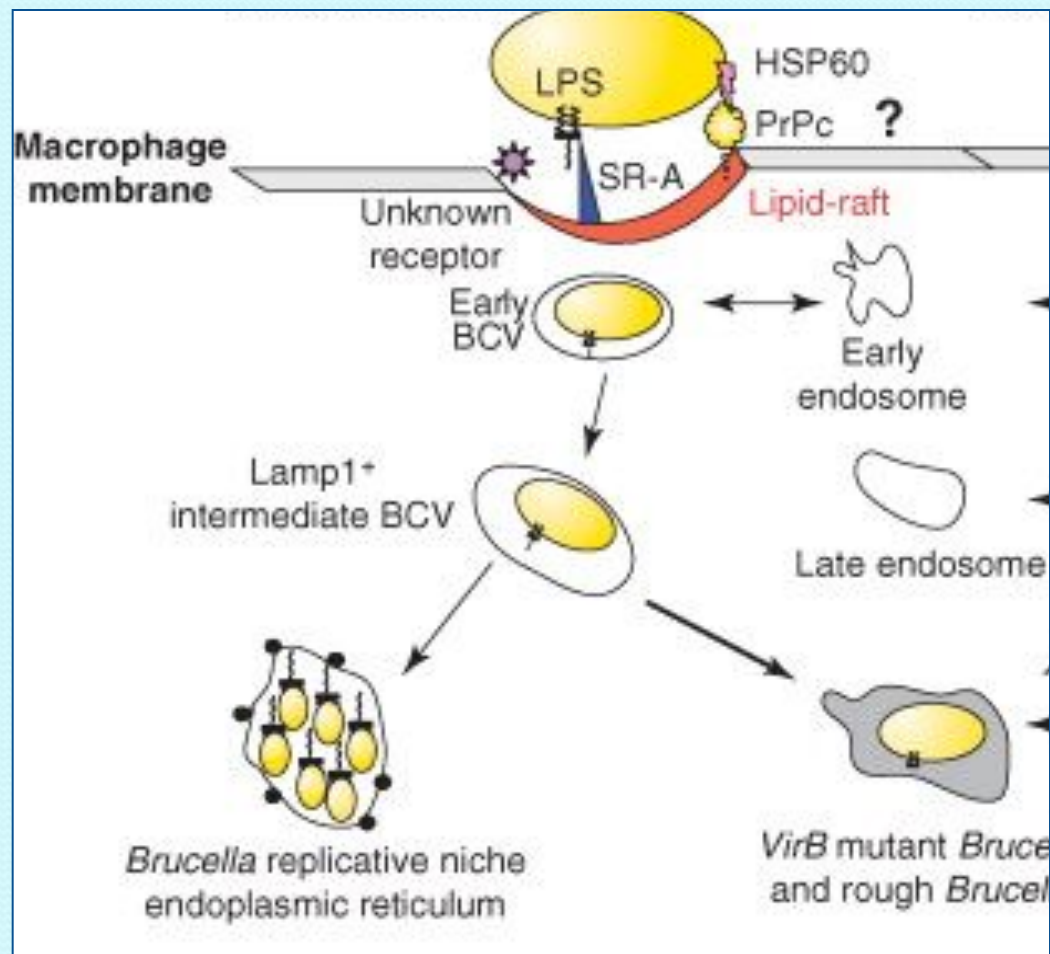
Examples of **Pattern Recognition Receptors (PRRs)** :

- Mannose-Binding Lectin (MBL)
- Macrophage Mannose Receptor
- Scavenger Receptors
- Toll-like Receptors (TLRs)
- RIG-I like Receptors (RLRs)
- Nod-like Receptors (NLRs)

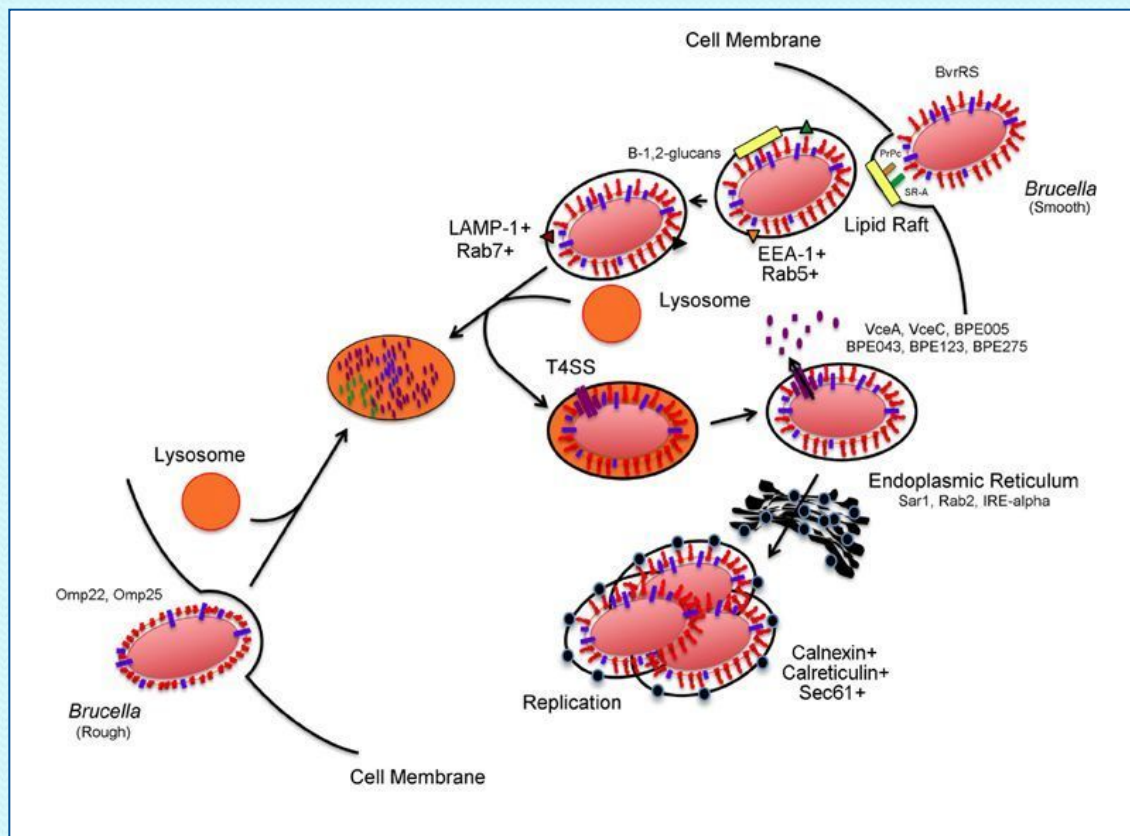




Шапероны Hsp60 вирулентных бруцелл в комплексе с прионами и O-цепью ЛПС обеспечивают бруцеллам транспорт сквозь липидный бислой мембраны макрофага и дендритной клетки:



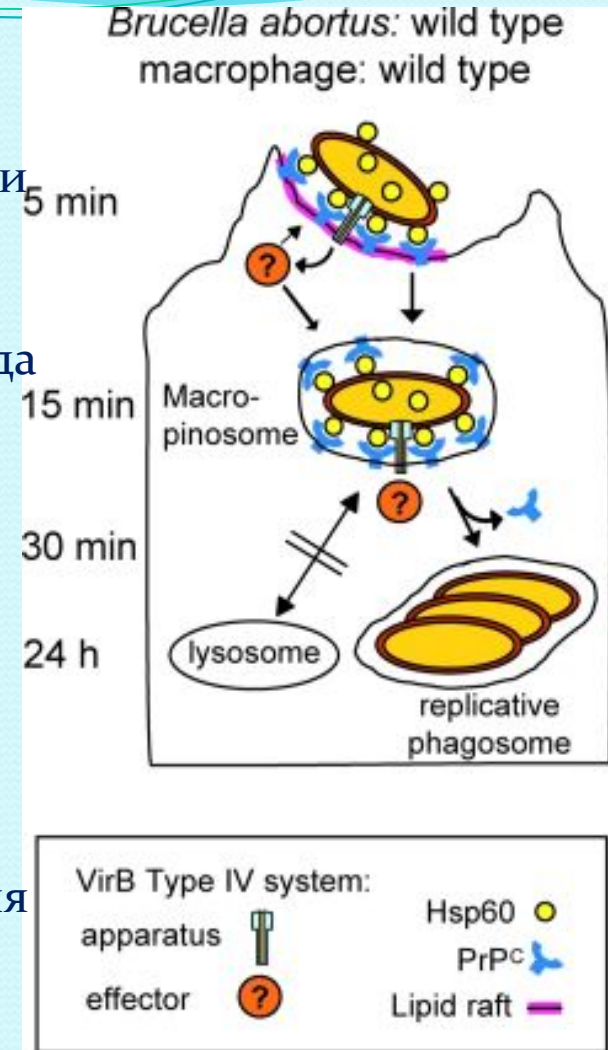
● Липидные плоты в клеточной мембране макрофагов содержат богатые ХС микродомены, участвующие в бактериальной интернализации и способствующие направленному внутриклеточному передвижению бруцелл

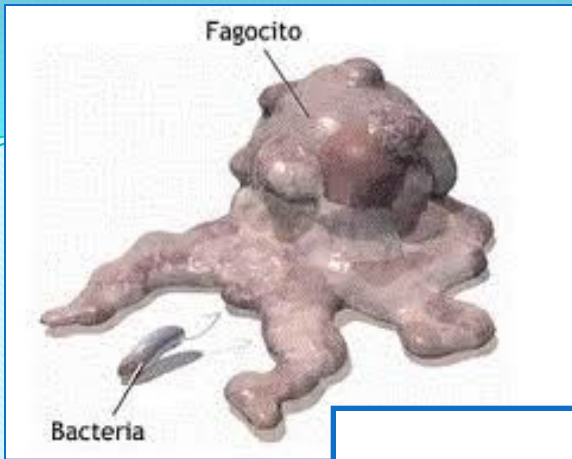




# В клетке:

- После интернализации бруцелл они быстро сливаются с фагосомой и образуют BCV (*Brucella-containing vacuoles*), внутри которых они избегают эндоцитоза
- Часть бруцелл разрушаются под бактерицидным воздействием свободных радикалов кислорода, оксида азота и ферментов внутри фаголизосом, однако
- Остальные преодолевают эти барьеры, взаимодействуют с ранней и поздней эндосомой, нейтрализуют лизосомальные белки и перенаправляют BCV в ЭР, где происходит размножение бруцелл, формируя репликативную фагосому
- Подкисление BCV не повреждает бактерии, но вызывает экспрессию генов, которые необходимы для внутриклеточного выживания на ранних стадиях инфекции
- Формируются репликативные ниши, в которых *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, находясь внутри BCVs, непосредственно не контактируют с ЭР





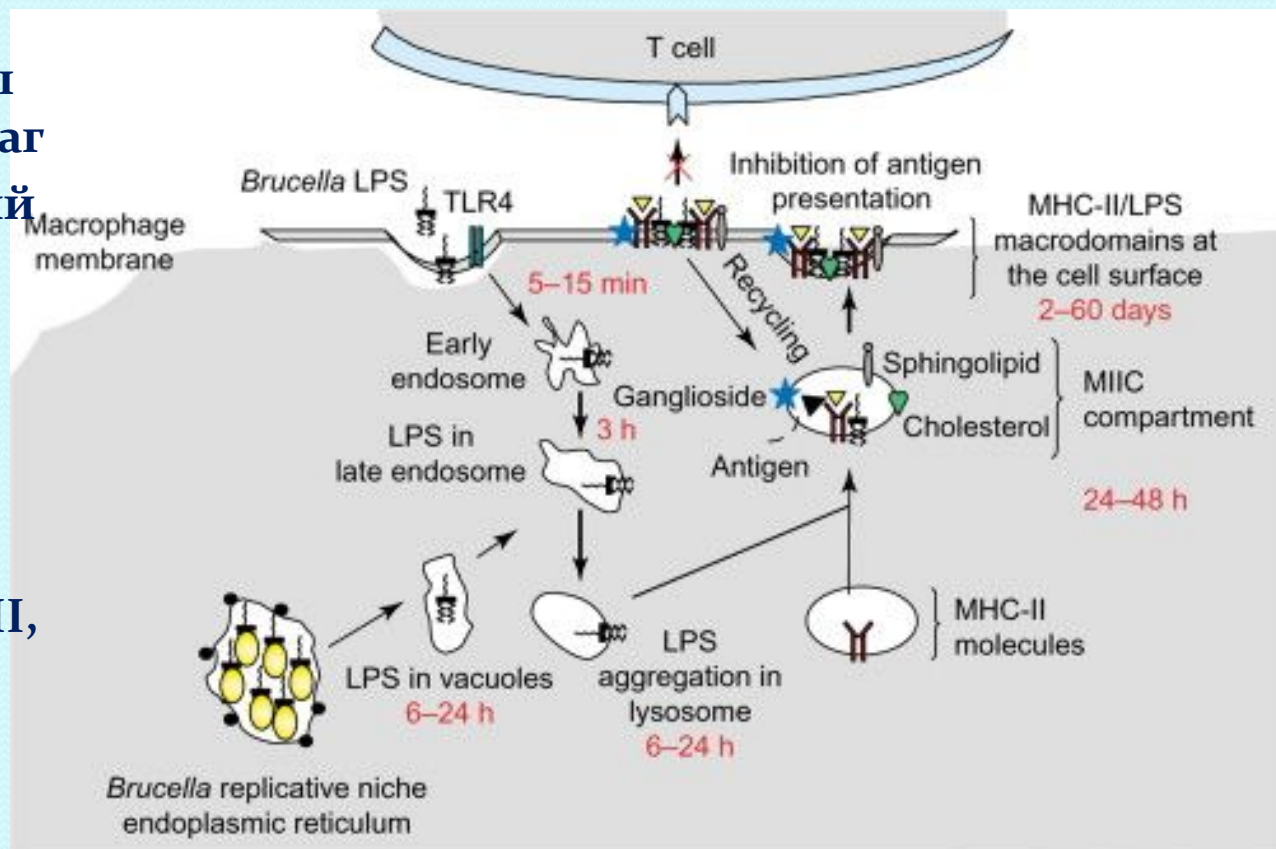
**Ранняя эндосома** – лишенный клатрина пузырьк с рН среды 6,0, где происходит ограниченный и регулируемый процесс расщепления (лиганд отделяется от рецептора), заканчивающийся возвращением рецепторов в мембрану клетки





# Внутриклеточный трафик ЛПС бруцелл и ингибирование АГ-презентации:

- Через ЛПС бруцеллы инвазируют макрофаг
- Однако классический путь эндоцитоза используется с замедленной скоростью
- Бруцеллы находят компартменты, обогащенные МНС-II, рециклизируются и
- На клеточной поверхности формируют плотные кластеры - макродомены



Current Opinion in Microbiology

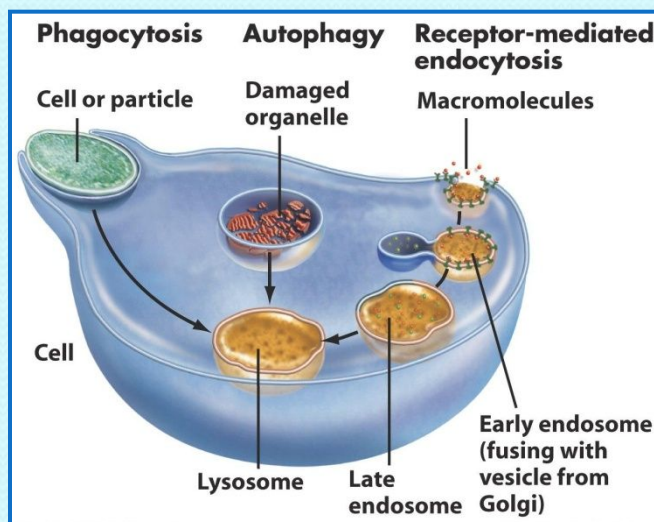
Презентация пептидов Т-клеткам затрудняется

# Главный стратегический план бруцелл – «перехитрить» иммунный ответ и обеспечить себе комфортное внутриклеточное существование!

- Компоненты собственной мембраны (в частности, Toll-рецепторы), облегчают инвазию микроба
- Белки VirB, формирующие секреторную систему IV типа (пилусы, каналы, внутренние мембранные АТФ-азы, шапероны Hsp60, бактериальные пептиды), обнаруженные у бруцелл, способствуют их репликации и действуют как факторы вирулентности
- ЛПС бруцелл отличается от классического и является фактором противодействия антимикробной атаке хозяина и, таким обр., модулятором иммунного ответа макроорганизма и тоже фактором вирулентности
- Не являясь подвижными бактериями, Brucella, тем не менее, синтезируют модифицированный флагеллин, который не индуцирует TLR5-доменного рецептора для узнавания в иммунных клетках

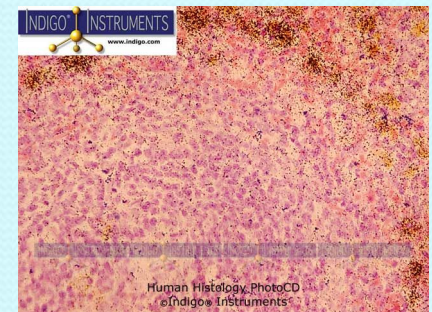
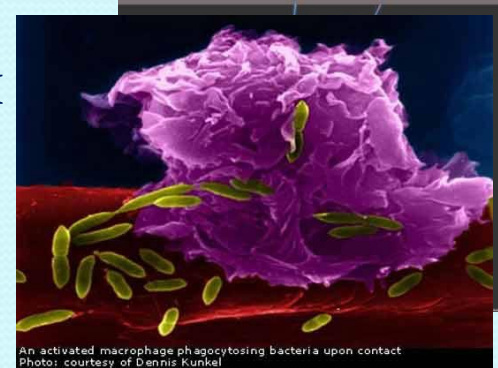


- ЛПС бруцелл содержит О-полисахарид из гомополимерных остатков, которые не обеспечивают полного связывания С<sub>3</sub> системы комплемента, путь активации комплемента блокируется и выработка поколения противовоспалительных продуктов системы комплемента С<sub>3</sub>а и С<sub>5</sub>а останавливается
- Как только бруцеллы фагоцитируются нейтрофилами, происходит высвобождение ЛПС в вакуоль и в патогенезе это событие вызывает форму невоспалительной гибели клеток, тем самым сохраняя жизнеспособность поглощенных бактерий



# макрофагальных нишах бруцеллы могут оставаться в организме хозяина всю его жизнь

- Внутриклеточно бруцеллы защищены от иммуноглобулинов и комплемента
- Беспрепятственно размножаются
- Предотвращают апоптоз макрофагов, в которых находятся и буквально «оккупируют» как профессиональные, так и непрофессиональные фагоциты
- Очаги хронической инфекции – органы ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка)



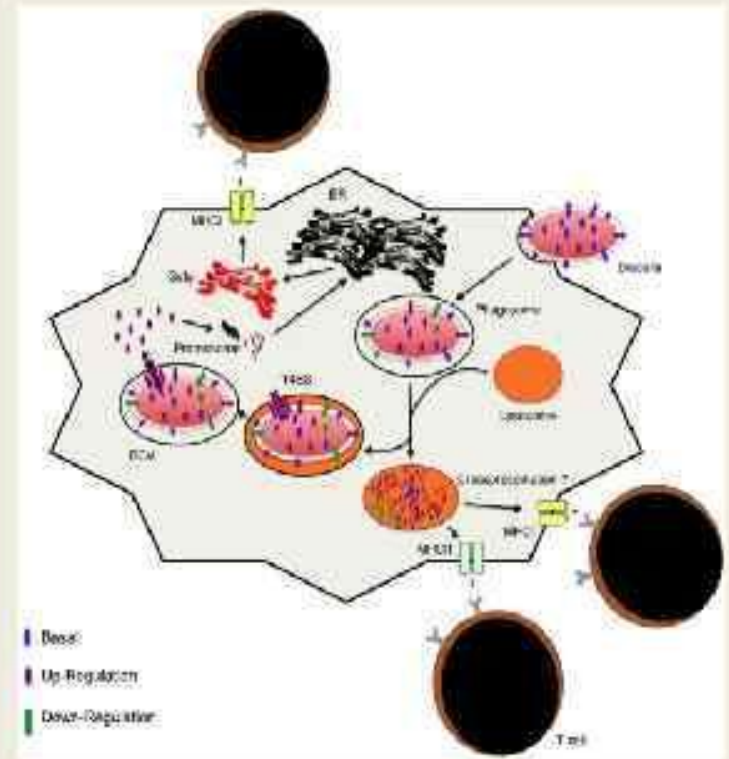


# Другие «способности» бруцелл, способствующие их уклонению от иммунного ответа хозяина:

- Т4SS бруцелл в культуре макрофагов, мышинных и человеческих дендритных клеток секретирует целый ряд «эффекторных молекул»
- Вирулентные штаммы бруцелл секретируют в периплазматическое пространство циклические  $\beta$ -1,2-глюканы (С $\beta$ G), известные как полимеры, способствующие взаимодействию с эукариотическими клетками (интегрируются с липидными мостиками мембран BCV)
- Белки TsrB или Vtp1, формирующие домены для Toll-Interleukin-1 рецепторов (TIR), блокируют индукцию иммунного ответа
- TsrB нарушают созревание и функцию дендритных клеток
- Белок Ptp A представляет собой пролиновую рацемазу, которая нейтрализует митогены Т-зависимых В-клеток, стимулирующие продукцию противовоспалительных цитокинов И-10, чем помогают бруцеллам формировать хроническую инфекцию

# Таким образом,

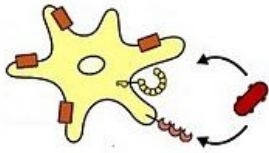
- ❑ S-(ЛПС) обладает иммуномодулирующей активностью, которая потенциально помогает бактерии в обеспечении длительного существования в макрофагах хозяина. В частности, эта молекула не разрушается фагоцитами, а переносится к их клеточной поверхности, где она образует макродомены с молекулами МНС класса II. Образование комплекса «МНС класса II—ЛПС» приводит к снижению способности инфицированного хозяина активировать специфичные к антигенам *Brucella* CD4<sup>+</sup> T-клетки
- ❑ Бруцеллы ведут эндосимбиотический образ жизни в макрофагах и, соответственно, в свободноживущих почвенных амебах, что неизбежно сказывается на клинике вызываемой ими болезни.
- ❑ Бруцеллы – факультативные внутриклеточные паразиты



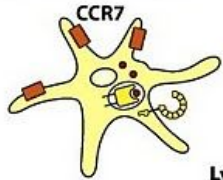


# Могут ли бруцеллы быть «побеждены» с помощью «ТИПИЧНОГО» иммунного ответа?

Дендритная клетка поглощает патоген

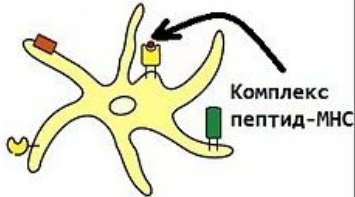


Патоген разрушается до белков

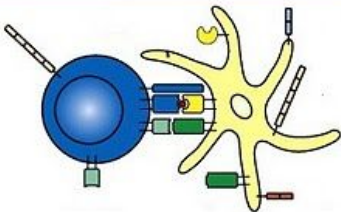


Lymphatics

Фрагменты этих белков прикрепляются к МНС и представляются на поверхности. Клетка мигрирует в лимфатический узел



T-клетка распознает пептид и активируется

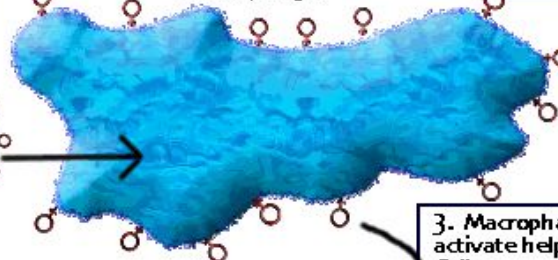


1. Virus infects body cells display viral antigens



Macrophage

2. Macrophages engulf virus and display viral antigen.



antigen

3. Macrophages activate helper T Cells



B Cell

5. B Cells form plasma cells



Plasma Cell

6. Plasma cells make antibodies which bind to viral antigen



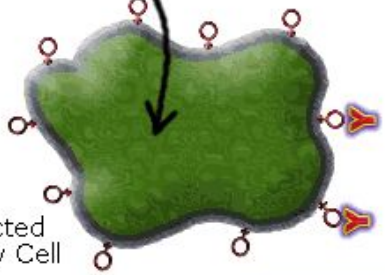
Antibodies

8. Cytotoxic T Cells destroy infected body cells



Infected Body Cell

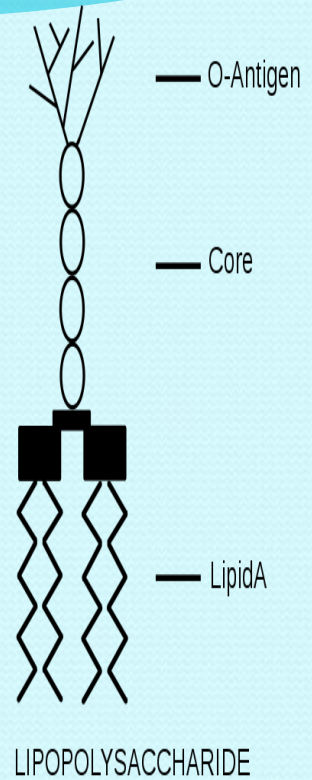
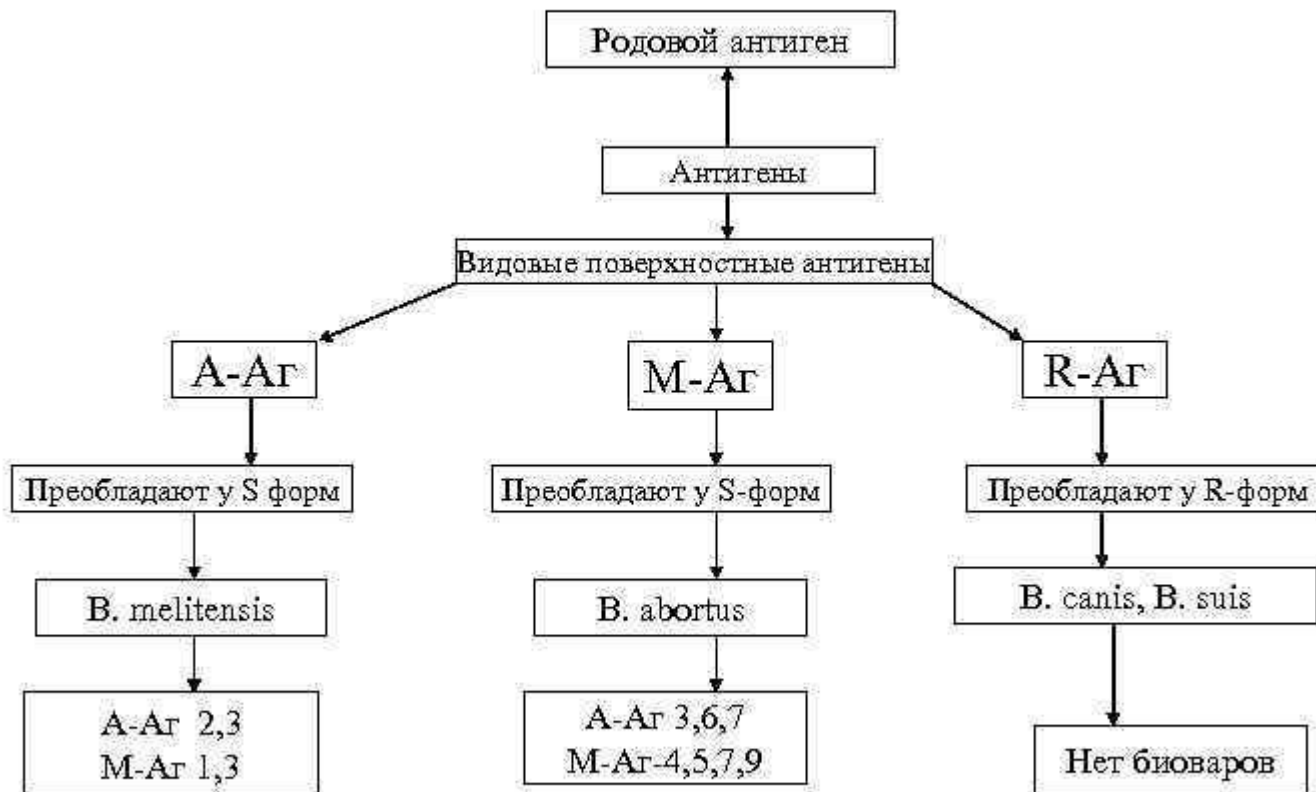
7. Antibodies attach to the virus and infected body cells, signals for their destruction.



4. Helper T Cells activate Cytotoxic T and B Cells

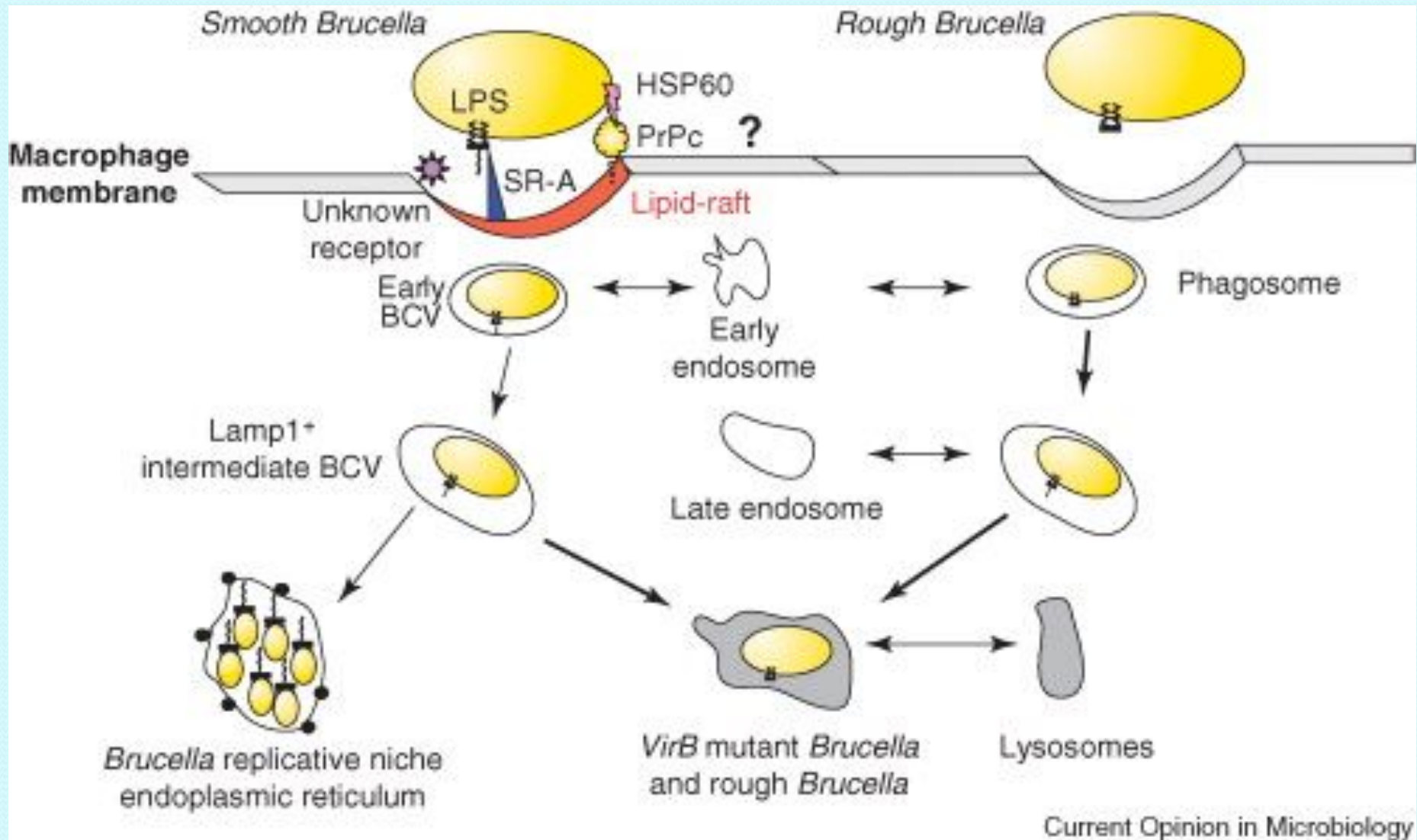


# Антигенные свойства возбудителей бруцеллеза



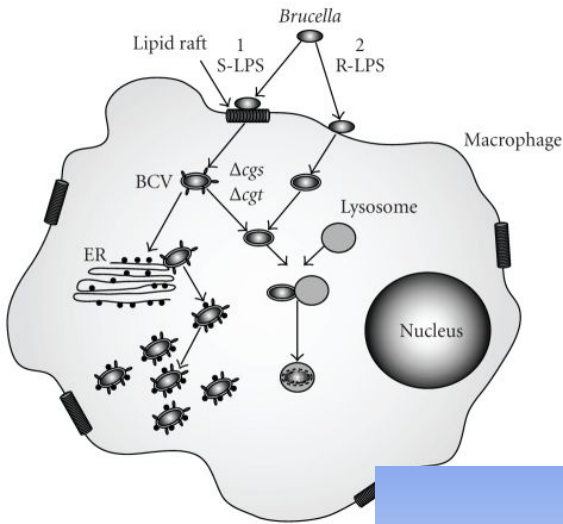


# Почему шероховатые формы авирулентны?



# Факты – упрямая вещь:

Количество бактерий, обнаруженных в мышинных селезенках, через 1 и 4 нед после в/бр заражения



Strain

Median no. of CFU/spleen at indicated week<sup>a</sup>

1

4

Wild-type *B. melitensis* 16M

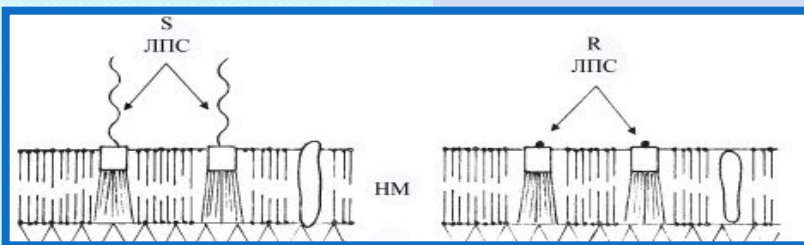
$6.2 \times 10^5$  ( $3.9 \times 10^5$ –  
 $9.5 \times 10^5$ )

$1.8 \times 10^3$  ( $4.6 \times 10^2$ –  
 $1.8 \times 10^3$ )

Rough B3B2 mutant

$5.0 \times 10^2$  ( $0$ – $3 \times 10^3$ )

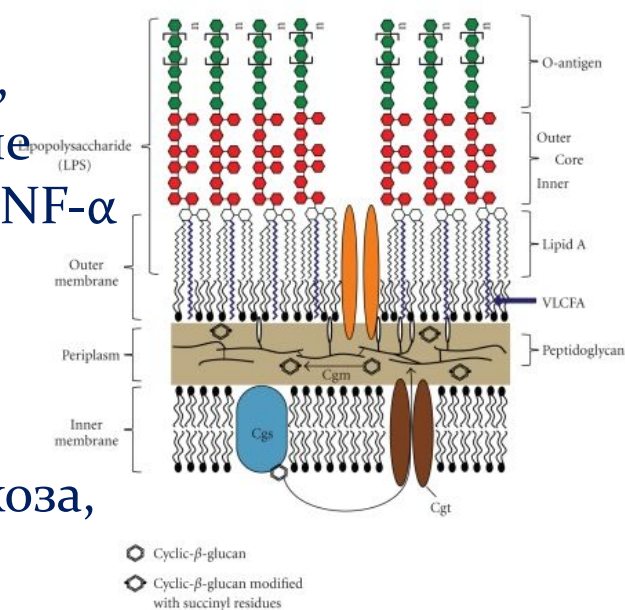
0 (0)





# Эндотоксическое действие ЛПС бруцелл относительно ослаблено, но это только способствует хронизации процесса:

- В отличие от ЛПС других грам-негативных микроорганизмов (сальмонелл, псевдомонад и др.), для бруцеллезной инфекции сепсис нехарактерен –
- При бруцеллезе блокирована острая фаза ответа, замедлена первичная нейтрофильная реакция, не выражена индукция цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 или TNF- $\alpha$
- Клетки бруцелл относительно неэффективно активируют комплемент
- У бруцелл «эндотоксический компонент» ЛПС –
- липид А – биохимически отличен (диаминоглюкоза, и длинная цепь жирных кислот);
- Пероаминовые О-цепи ЛПС слабо деградируют и образуют внутриклеточные комплексы с МНСII, которые препятствуют презентации антигена



# Бруцеллы обладают устойчивостью к низким значениям pH:

- Бруцеллы обладают генетически детерминированной резистентностью к закислению среды (периплазматический шаперон HdeA, продукты генов virB, обеспечивающие работу секреторных систем IV типа и т.д.)
- Большинство бруцелл продуцируют функциональную уреазу, которая защищает их от экстремально низких pH среды
- Бруцеллы обладают и другими ферментами (глутамат-декарбоксилазами GadA и GadB, ассоциированными с GABC, которые экспортируют GadC, связывающий протоны, и др.), играющими роль в кислоторезистентности



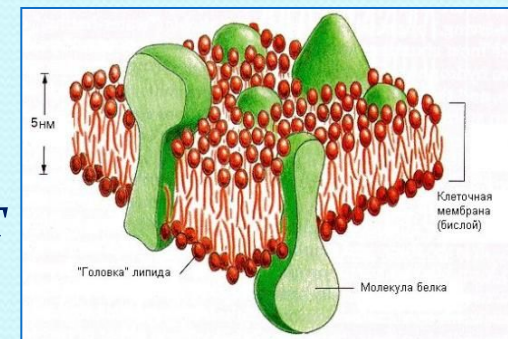
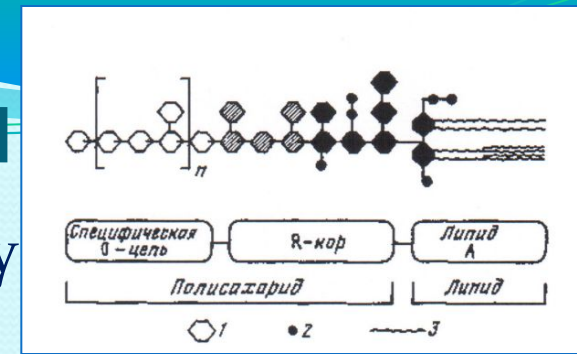
# Вирулентность бацилл

- При распаде грам- клеток бруцелл в среду выделяется липидный компонент ЛПС (липид А, или эндотоксин), обладающий высокой инвазивной способностью

- Бациллы продуцируют фермент агрессии — гиалуронидазу, ферментирующую гиалуроновую кислоту, одну из главных составляющих клеточного матрикса

- Белки наружной мембраны обеспечивают клеткам бруцелл адгезивные свойства

- У вирулентных бацилл имеется целый комплекс **белковых систем**, обеспечивающих им уклонение от иммунологического надзора и практически беспрепятственное размножение в клетках РЭС



# Основные факторы вирулентности бруцелл:

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Эндотоксин	Высокая инвазивная активность
Гиалуронидаза	Разрушает гиалуроновую кислоту
Белки наружной мембраны	Определяют адгезивную активность

*R-мутанты не проникают сквозь липидный слой, подвергаются эндоцитозу и деградируют в лизосомах*



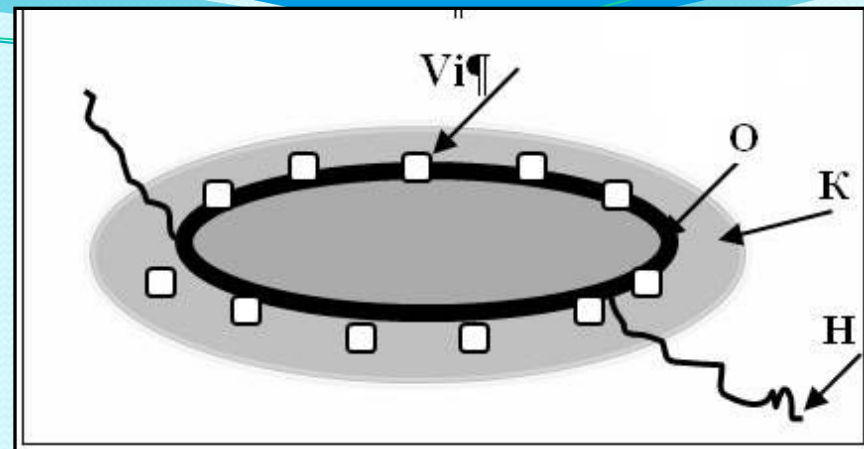
# Еще чем обусловлена вирулентность бруцелл:

- Периплазматическая супероксиддисмутаза обеспечивает бруцеллам устойчивость к оксидативному стрессу, разрушая как  $H_2O_2$ , так и органические пероксиды
- Оксидоредуктазы нитритов позволяют бруцеллам избегать токсического действия  $NO$
- Реакции  $O_2^- + NO$  приводят к образованию пероксинитритов  $NOOO^-$ , потенцирующих микроцидную активность бруцелл
- Пептидазы бруцелл способны разрушать антимикробные пептиды клеток хозяина
- Цитохром-с-оксидаза, обладающая способностью использовать  $NO_3^-$  как акцептора электронов, играет роль убиквинолоксидазы
- Бруцеллы реализуют пентозный цикл и ТСА-цикл для эффективного использования углеводов в качестве источников углерода и энергии

## Капсульный Vi-антиген:

Vi-антиген относится к капсульным антигенам. Он обнаружен у брюшнотифозных и некоторых других энтеробактерий, обладающих высокой вирулентностью, в связи с чем получил название антигена вирулентности

*K-антигены располагаются более поверхностно, чем O-антигены, и часто их маскируют. Поэтому для выявления O-антигенов необходимо предварительно разрушить K-антигены, что достигается кипячением культур*



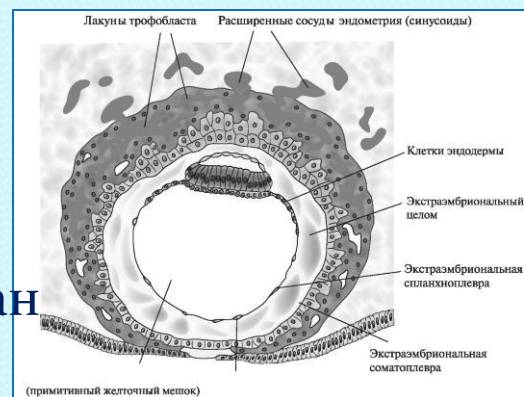
**K-антигены (капсульные) состоят из A-, B-, L-антигенов и содержат, главным образом, кислые полисахариды: глюкуроновую, галактуроновую и другие уроновые кислоты**

**A-Аг выдерживают кипячение более 2 ч,  
B-Аг: +60 °С – 1 ч,  
L-антигены разрушаются при нагревании до +60 °С**



# Что же происходит в плацентарных трофобластах?

- В случае наступления беременности бруцеллы инфицируют плацентарные трофобласты, которые, по сути, являются слизистыми эпителиальными и питающими плод клетками с запасом РНК, белков и гормонов
- Иммунный ответ в плаценте супрессирован
- Трофобласты пронизаны кровеносными сосудами, в них происходит разрушение материнских эритроцитов, **железо** используется для развития плода
- В III триместре трофобласты продуцируют **эритритол** – излюбленный для бруцелл источник углерода и энергии
- **В трофобластах бруцеллы активно размножаются!**



*Трофобласты иницируют имплантацию и, сливаясь с клетками эндометрия, образуют плаценту*

**Плацентарные трофобласты обеспечивают перенос возбудителя между естественными хозяевами**



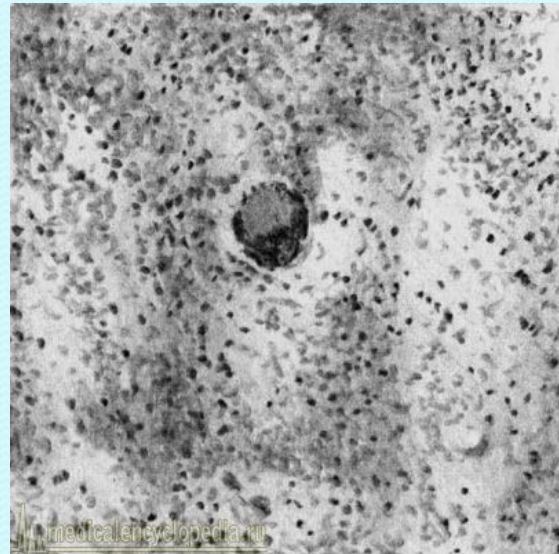
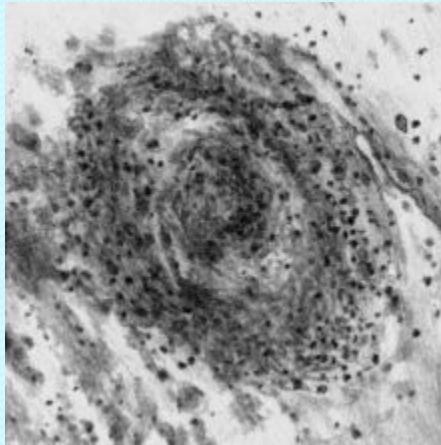
# Плацентарные трофобласты играют важную роль в переносе возбудителя между естественными хозяевами

- Ввод новых животных в стадо после их случки приводит к новым абортам и новым эпизоотиям





- Бруцеллез относится к таким инфекционным заболеваниям, при которых у значительной части больных иммунная система не обеспечивает бактериологического очищения организма
- Бруцеллы длительно сохраняются в метастатических очагах, откуда происходит повторное распространение возбудителя с переходом заболевания в хроническую форму



*Бруцеллезная  
гранулома*

# Хронизация инфекции (пожизненно) – главный отличительный признак мальтийской лихорадки



**Хронизация инфекции - это «молекулярный паразитизм»**

**Причина – длительная персистенция в макрофагах**



- Суперинфекция, нередко имеющая место в очагах распространения возбудителя, является дополнительным фактором, способствующим развитию обострений и хроническому течению болезни
- Длительное воздействие продуктов жизнедеятельности возбудителя на органы и ткани обуславливает аллергический комплекс проявлений, характерный для подострого и хронического бруцеллеза
- Наряду с симптомами, присущими острому бруцеллезу, возникают очаговые поражения различной локализации
- Со временем уменьшается процент высева бруцелл из крови, но выявляются положительные аллергические пробы

# Патогенез бруцеллеза:

- Бруцеллы проникают из внешней среды в организм через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, конъюнктиву, а также через поврежденную кожу
- В течение первых 6-10 дней бруцеллы с током лимфы попадают в лимфоузлы, обуславливая скрытую форму болезни,
- затем в течение 10-15 дней локализуются в соответствующем лимфоузле (фаза регионарной инфекции)
- Через 20-30 дней, преодолев регионарный барьер, бруцеллы выходят из лимфоузла, и с током лимфы и крови распространяются по всему организму, обсеменяя органы
- Воспалительные процессы развиваются в различных органах, клинически проявляясь артритами, маститами, эпидидимитами, бурситами, абсцессами и т.д.



# Патогенез бруцеллеза



# Отдельные проявления бруцеллеза и их генез:

Проявление	Генез
Токсикоз	Гематогенная диссеминация бруцелл, эндотоксин в крови
Лихорадка	Проявление септического процесса Вегетативные реакции (возможны при хроническом бруцеллезе)
Лимфаденопатия	Пролиферативная реакция РЭС в ответ на внедрение бруцелл
Бледность и влажность кожных покровов	Реакция вегетативной нервной системы
Боль в суставах	Артралгии (токсико-аллергическое действие, преимущественно при остром бруцеллезе) Артриты (очаговые поражения воспалительно-аллергического характера) Аргрозы (структурные изменения в суставах как исход бруцеллеза)
Трофические нарушения (ломкость ногтей, выпадение волос, сухость и шелушение кожи)	Поражение вегетативной нервной системы Вторичный авитаминоз и гиповитаминоз



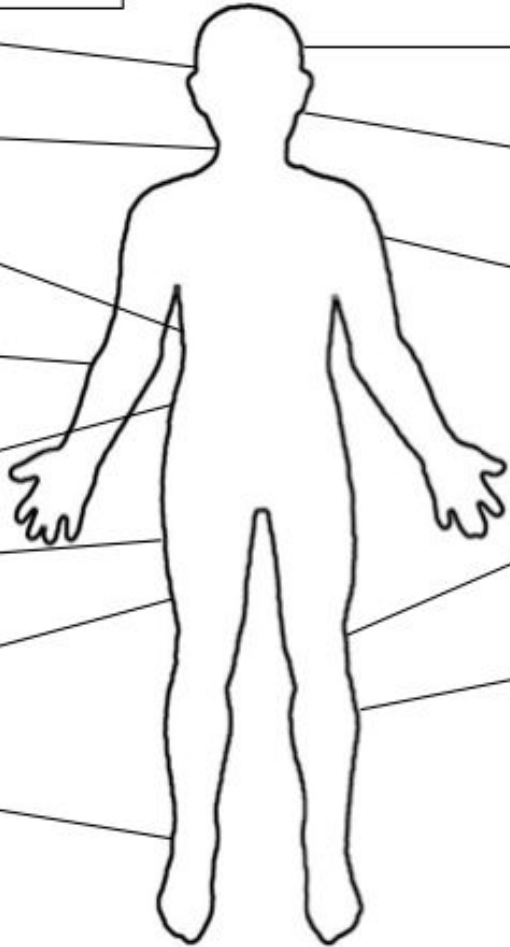
# Основной клинический синдром – комплексность поражений:

- опорно-двигательного аппарата (остеомиелит позвоночника, септический моноартрит, асимметричный полиартрит тазобедренного, коленного, плечевого грудиноключичного и сакроилиального соединений, миалгия)
- сердца и сосудов (абсцесс корня аорты, миокардит, перикардит, эндокардит, тромбофлебит)
- дыхательной системы (пневмония и бронхит)
- пищеварительной системы (безжелтушный гепатит, потеря веса и анорексия)
- мочеполовой системы (цервицит, простатит, орхит, эпидидимит, tuboовариальный абсцесс, сальпингит, острый пиелонефрит)
- центральной нервной системы (церебральные абсцессы, энцефалит, менингит, атрофия зрительного нерва, миелит, менингоэнцефалит, синдром Гийена — Барре, поражение III, IV и VI пар)
- лимфатических узлов, селезенки (увеличение селезенки и лимфаденит)
- глаз (язвы роговицы, увеит, кератит, эндофтальмит)

**Clinical features:**

- Headache
- Fever
- Lymphadenopathy
- Night sweats
- Hepatosplenomegaly
- Weight loss
- Malaise & myalgia
- Arthralgia

Dry cough



**Complications:**

- Orchitis
- Meningoencephalitis
- Endocarditis
- Osteomyelitis
- Arthritis



# Поражения опорно-двигательного аппарата:

- **остеомиелит позвоночника**
- **септический моноартрит**
- **асимметричный полиартрит тазобедренного, коленного, плечевого суставов**
- **грудиноключичного и сакроилиального соединений**
- **миалгия**

# Артриты:

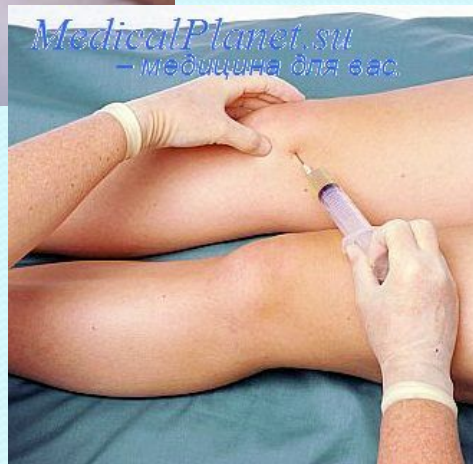




# Артрит коленного сустава

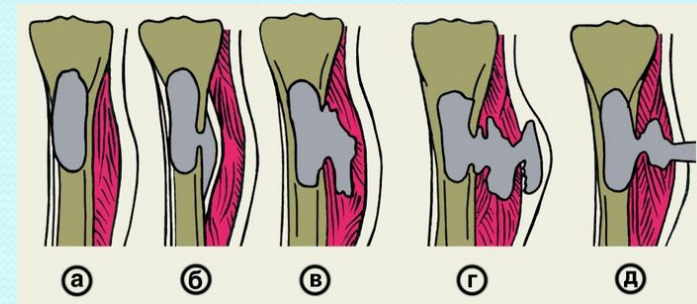
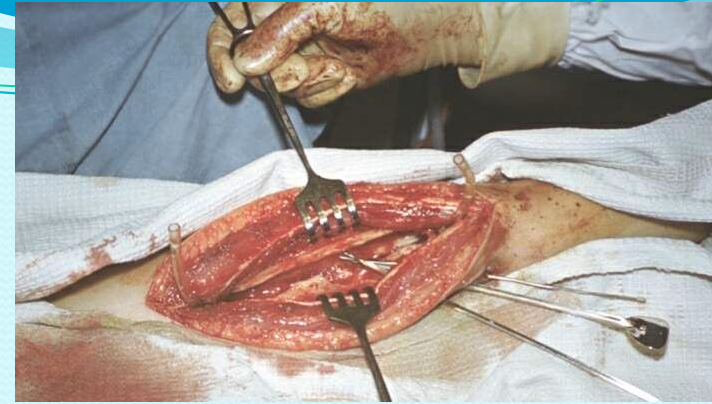
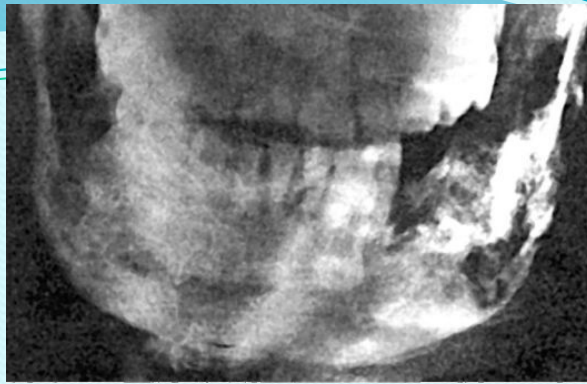


Гонит коленного сустава с  
контрактурой при бруцеллезе





# Остеомиелит





# Поражение сердечно-сосудистой системы:

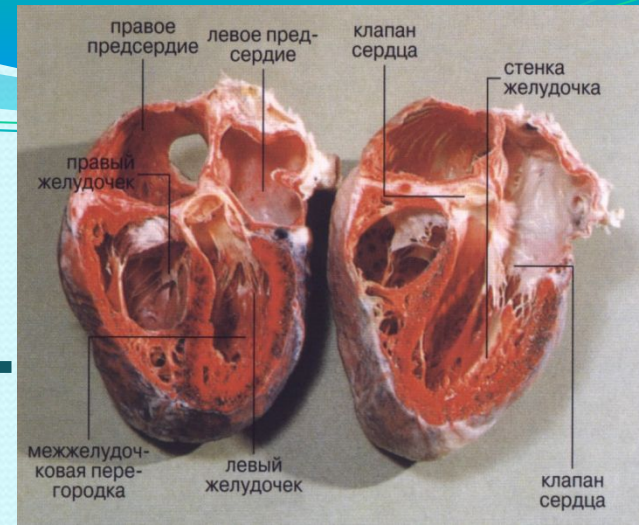
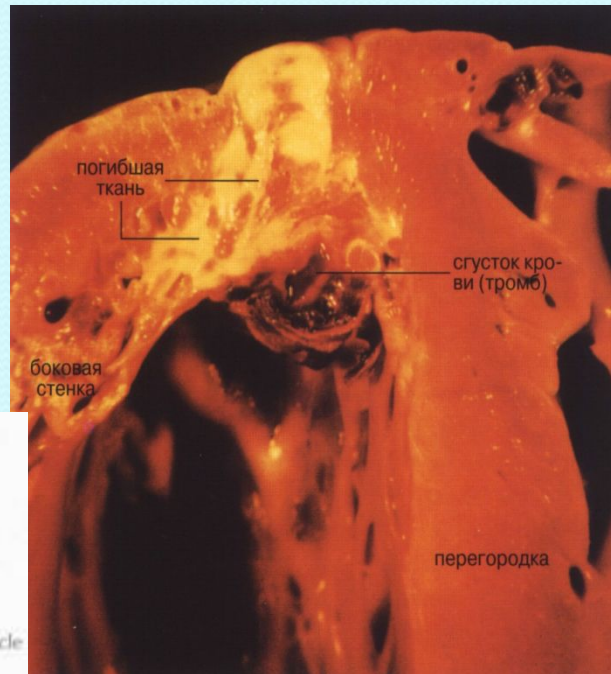
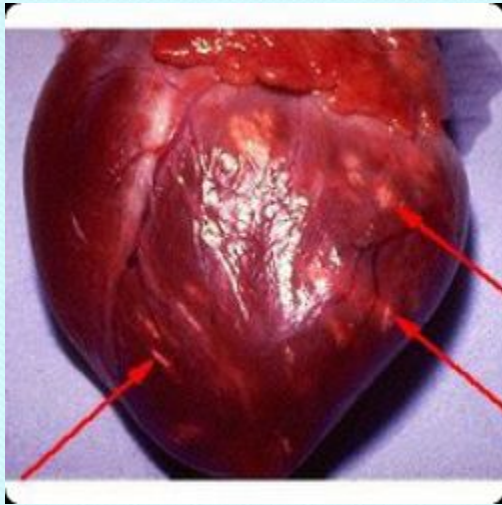
- Абсцессы корня аорты
  - Миокардиты
  - Перикардиты
  - Эндокардиты
- Тромбофлебиты



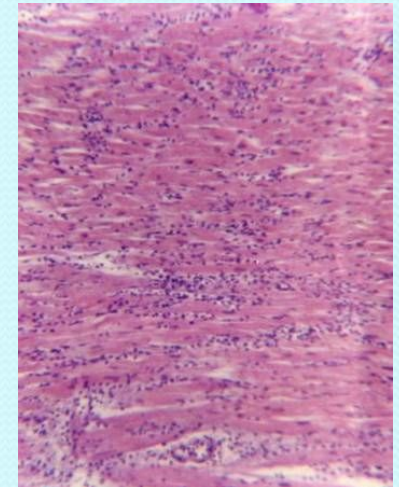
# Абсцессы



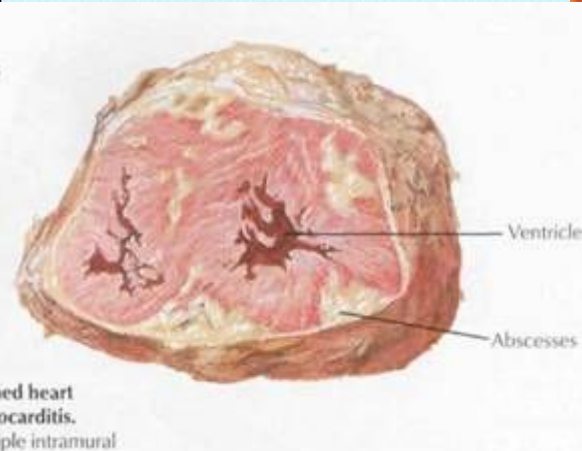
# Миокардит



При утолщении сердечной мышцы уменьшается сила сокращений и эластичность сердца



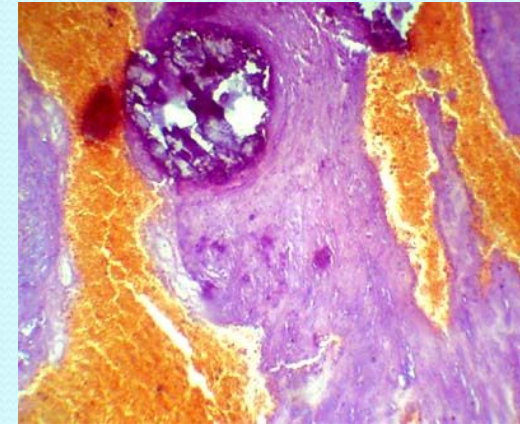
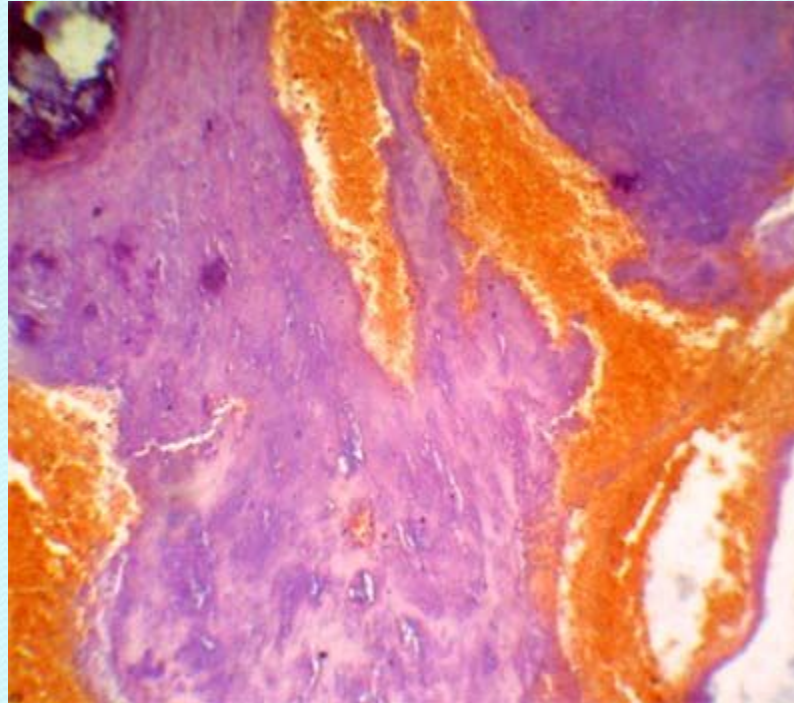
Септический миокардит



Хронический миокардит. На разрезе левого желудочка - утолщенные боковая стенка и межжелудочковая перегородка



# Воспаление эндокарда:

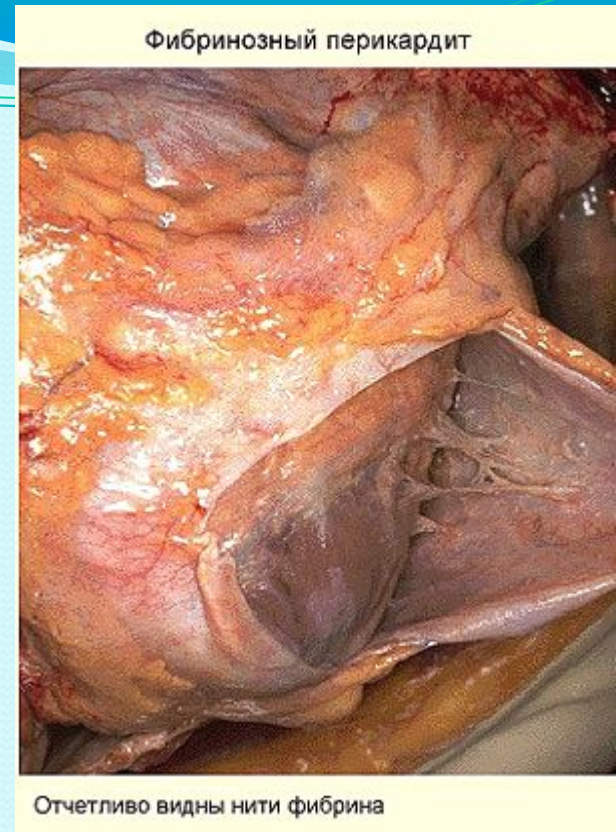
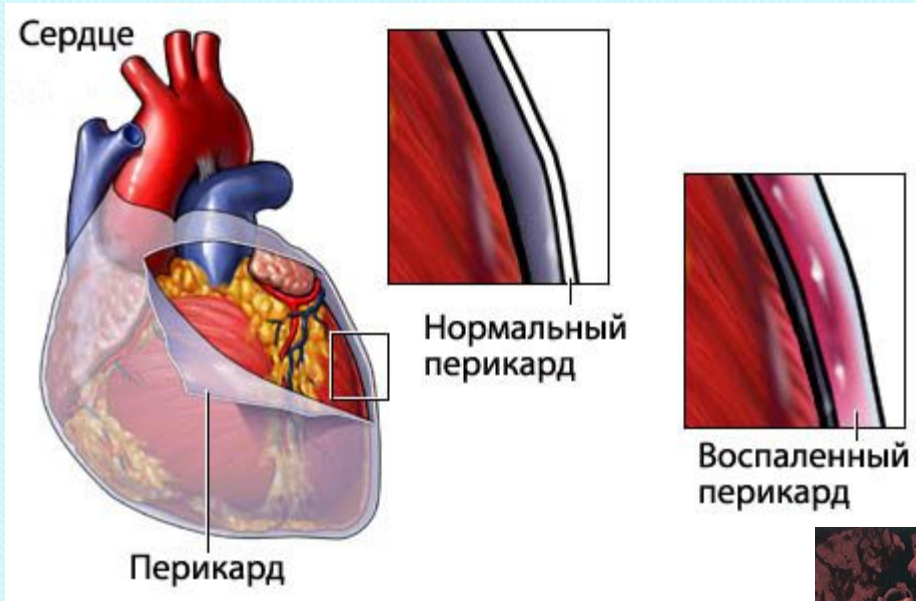


Первичный бактериальный эндокардит, затяжная форма. Аортальный клапан с фиброзными изменениями, очагами мукоидной дегенерации, поверхностными изъязвлениями и кальцинозом

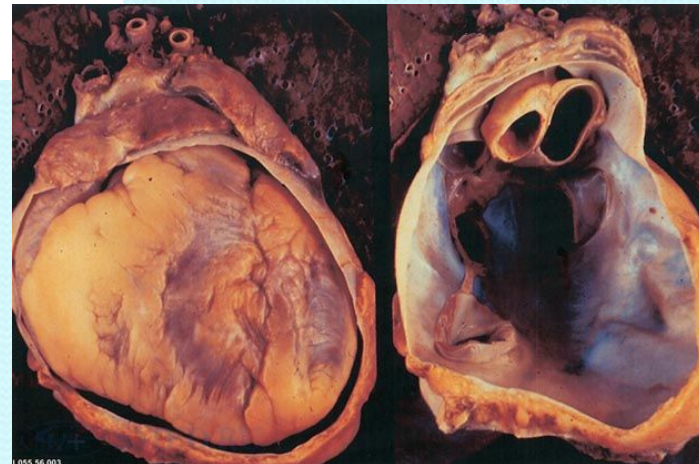


# Перикарди

Т:



Сердце при перикардите

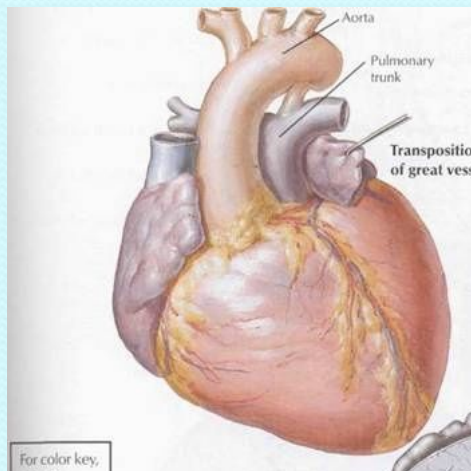




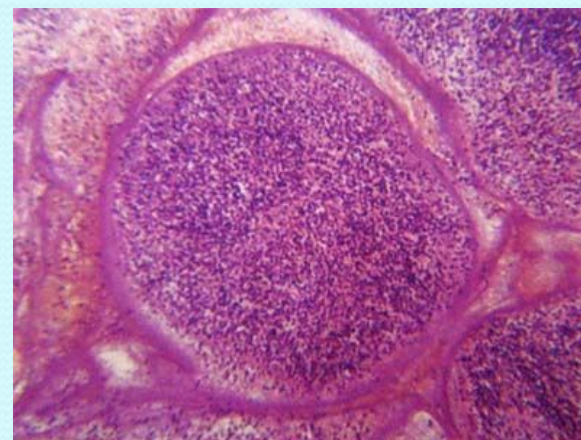
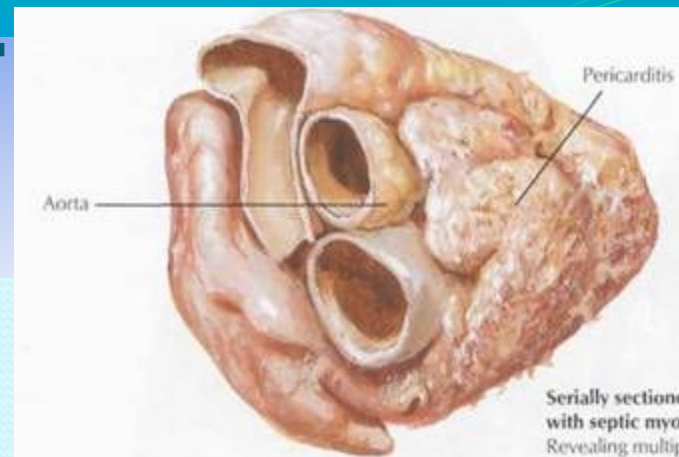
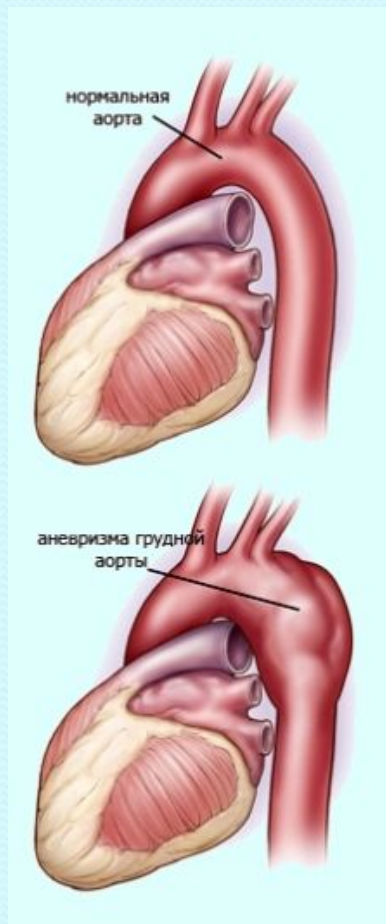
# Осложнение перикардита – тампонада сердца:



# Абсцесс корня аорты тромбоэмболии



**Abscess in heart muscle.**  
Central mass of bacteria surrounded by leukocytes, destroyed muscle, and dilated blood vessels



Септический тромбоэмбол в венах средостения при бруцеллезе



# поражения дыхательной системы: пневмония, бронхит

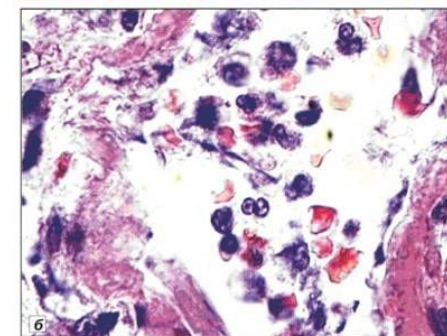
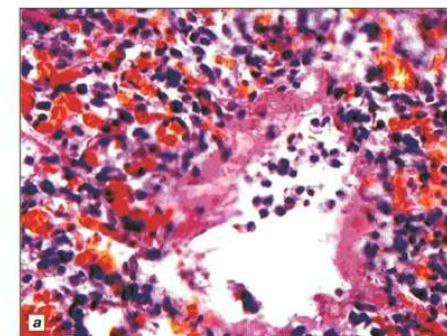
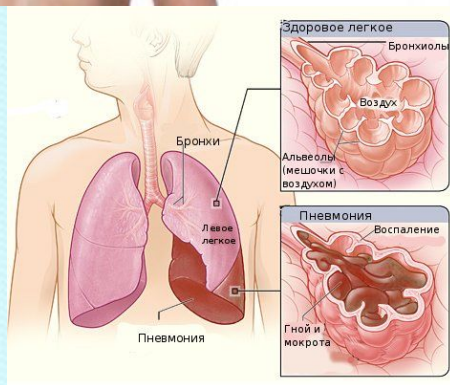
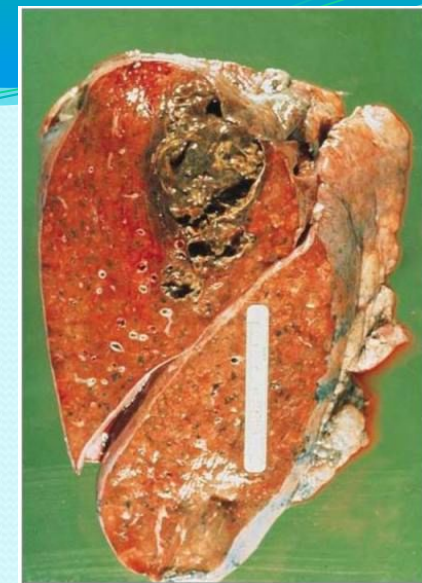
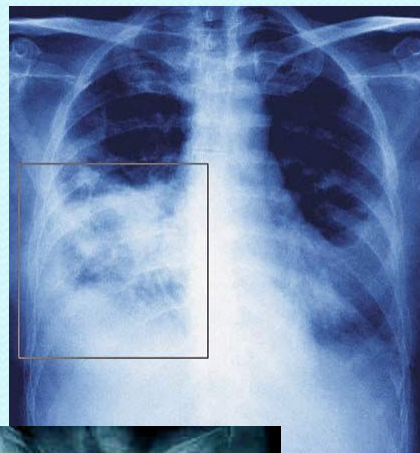
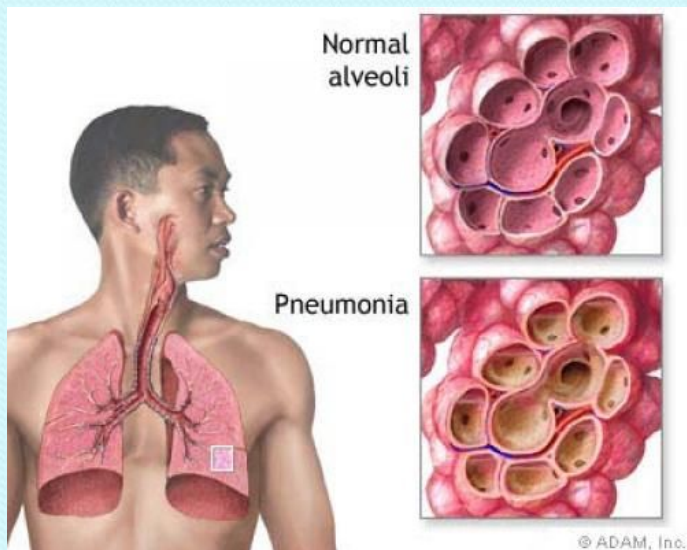
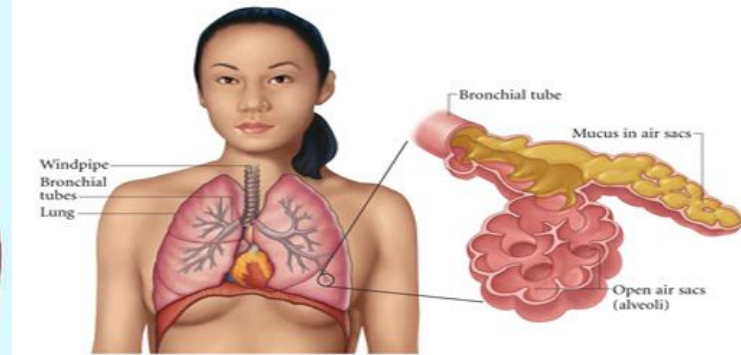
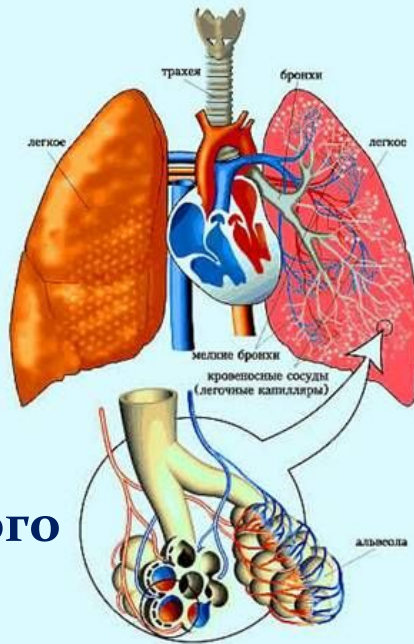
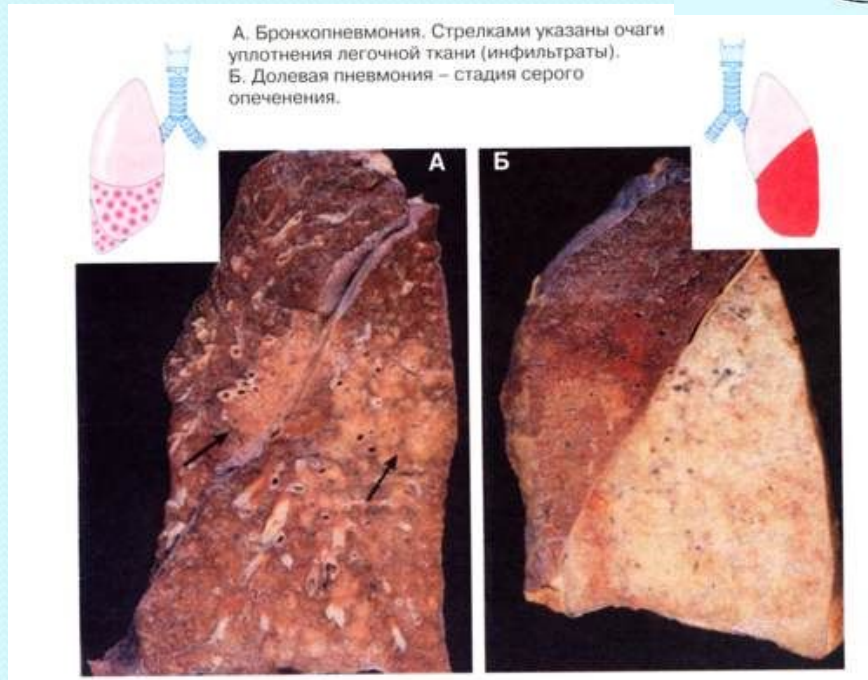


Рис. 8. Врожденная бактериальная пневмония (третья стадия). Многочисленные альвеолярные макрофаги, формирование гиалиновых мембран. Окраска гематоксилином и эозином. а — х240, б — х640.





## Очаговая пневмония в нижней доле правого легкого



Пневмония, абсцедирование,  
 каверны, выпот  
 Компьютерная томография



# Гепатит

# Спленит

# Лимфаденит

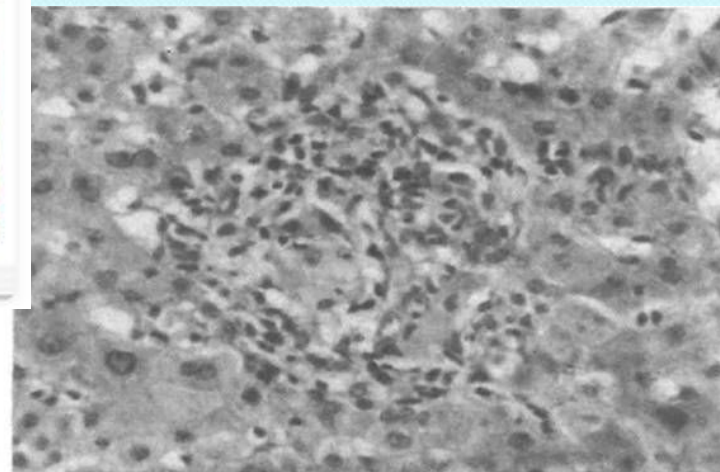
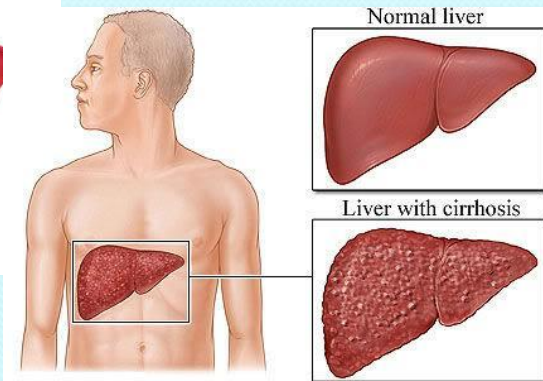
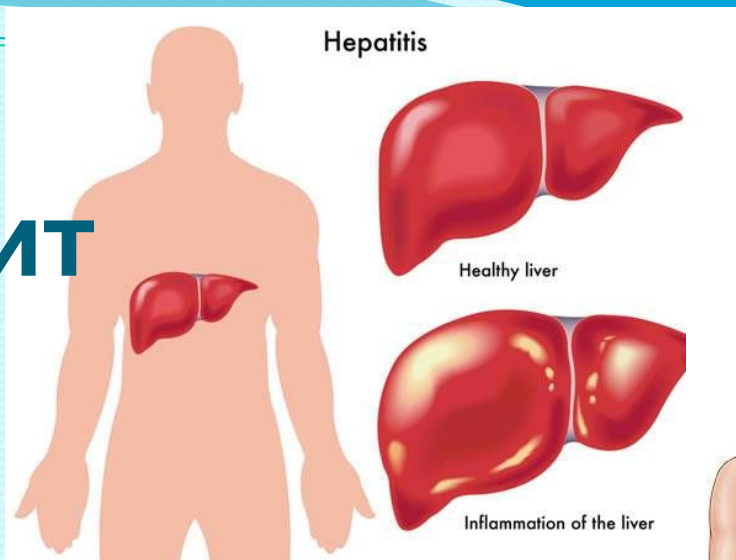
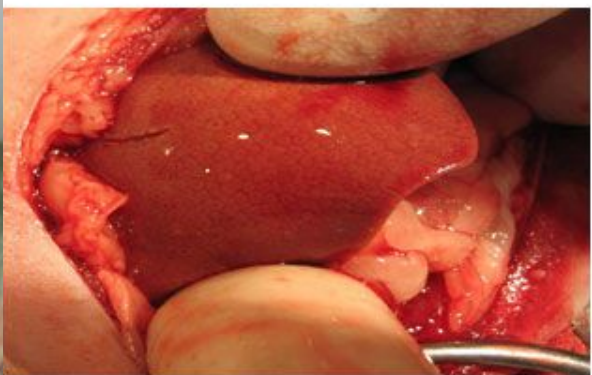


Рис. 23. Хронический гранулематозный гепатит (наблюдение С. Д. Подымовой).

В центре участок некроза со скоплением по периферии макрофагальных элементов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

# Селезенка не терпит инфекционные

заболевания, в особенности:

*сыпной тиф;*

*брюшной тиф;*

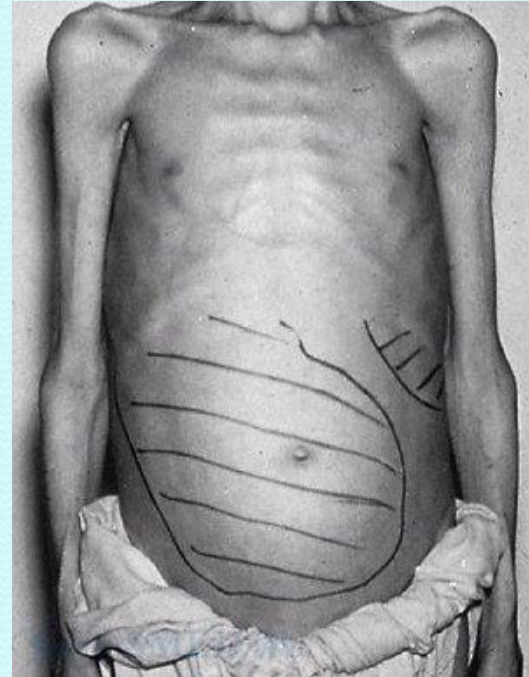
*малярию;*

*острый вирусный гепатит;*

*сепсис;*

*сифилис;*

*бруцеллез*



Блокируется отток крови, баланс кроветворения нарушается, селезенка начинает прямо на глазах расти в размерах, становится твердой.

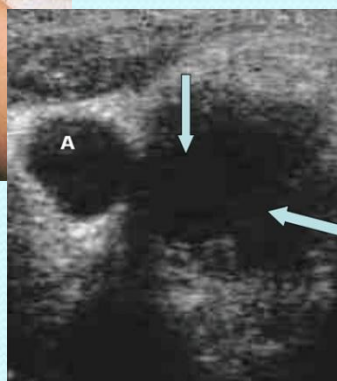
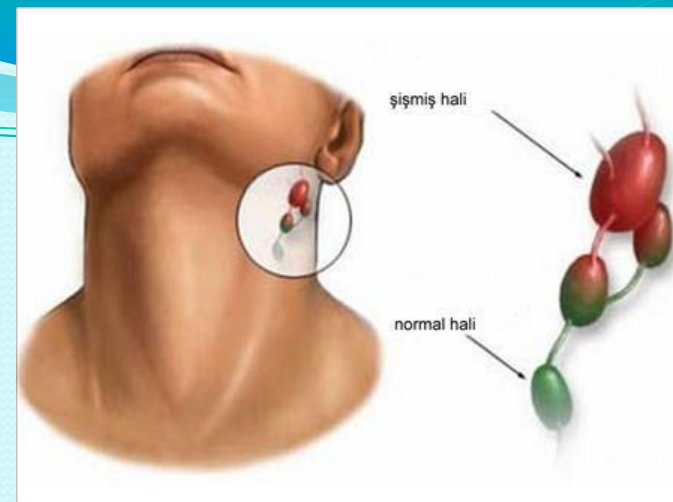
Больному требуется спленэктомия





# Лимфаденопатия при бруцеллезе:

- К концу первой недели болезни появляется лимфаденопатия, увеличиваются печень и селезенка
- Лимфатические узлы имеют мягко-эластическую консистенцию, но болезненны при пальпации



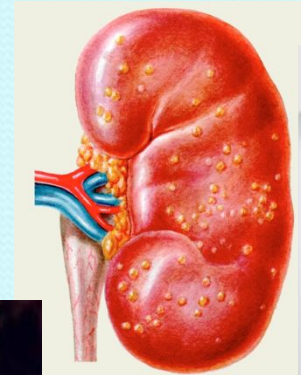
Острый лимфаденит,  
деструкция лимфоузла

# Поражения кожи при бруцеллезе – результат токсического поражения сосудов:





# Поражения мочеполовой системы: пиелонефрит



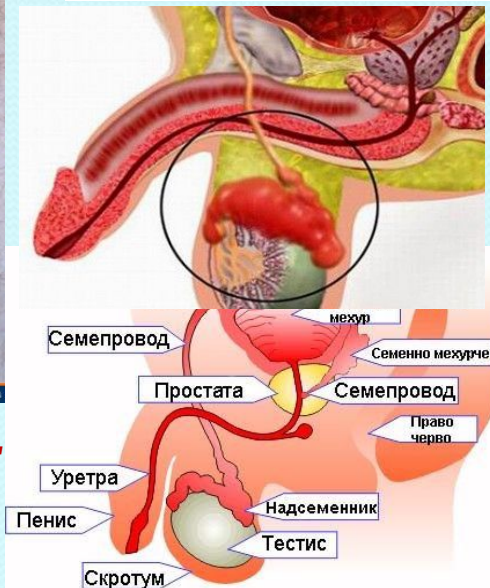
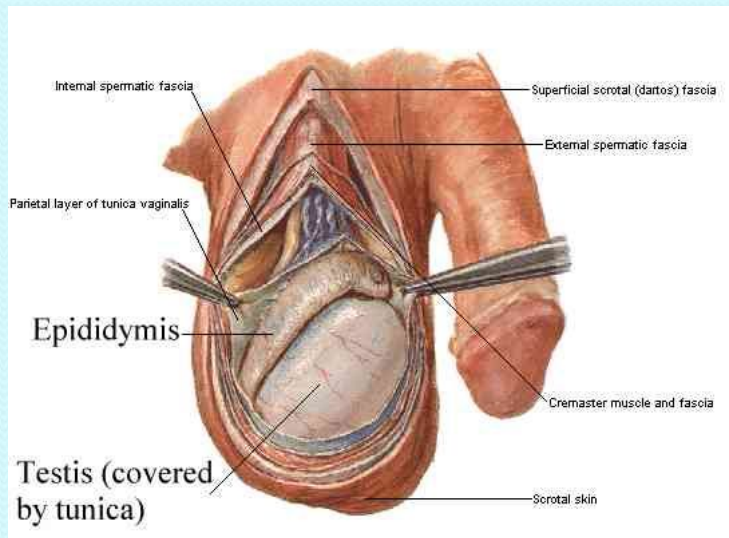
**Пиелонефрит — это неспецифический процесс, при котором воспаление распространяется не только на лоханку и чашечки, но и на паренхиму почки, особенно на ее интерстициальную ткань**



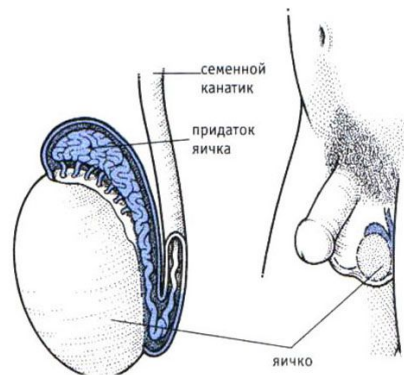
# Орхит, эпидидимит, простатит



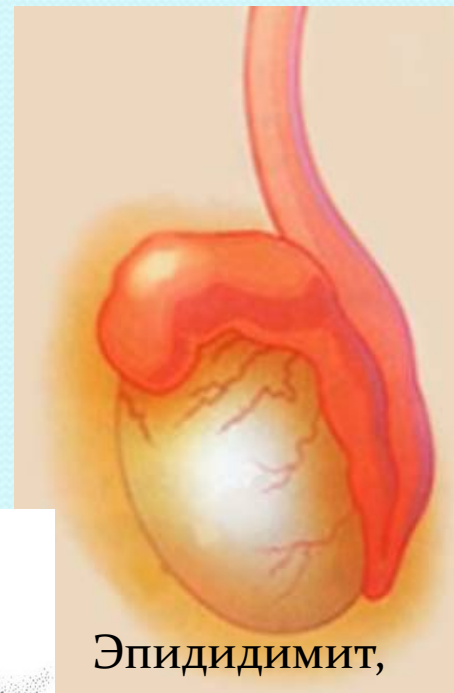
## Бруцеллезный орхит



### Эпидидимит

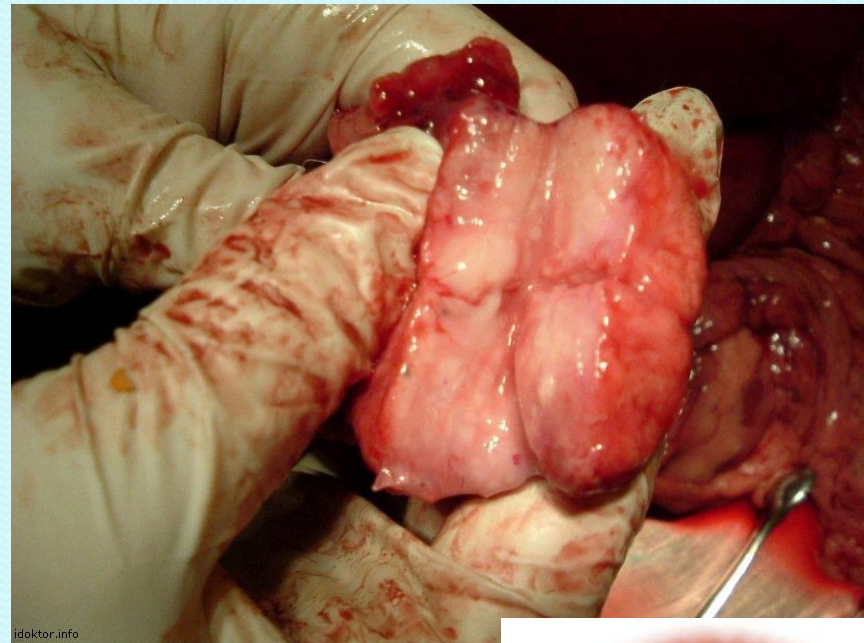
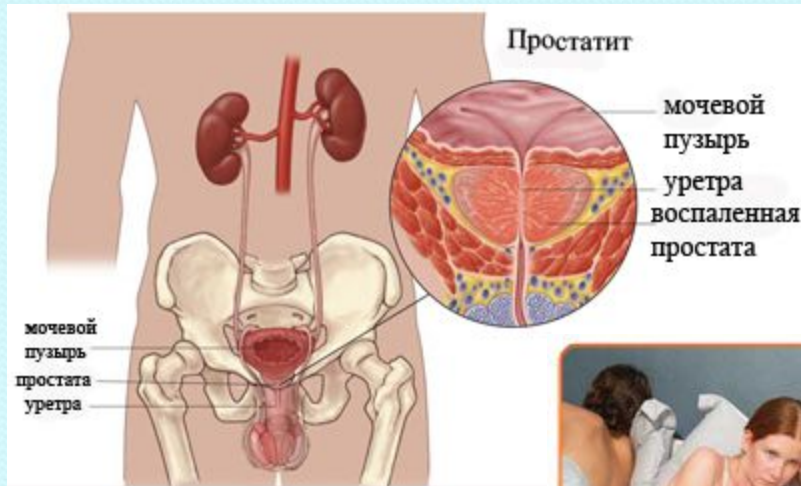


Когда изогнутая трубка придатка яичка воспаляется, то это сопровождается болезненностью при прикосновении, болью или опухолью.





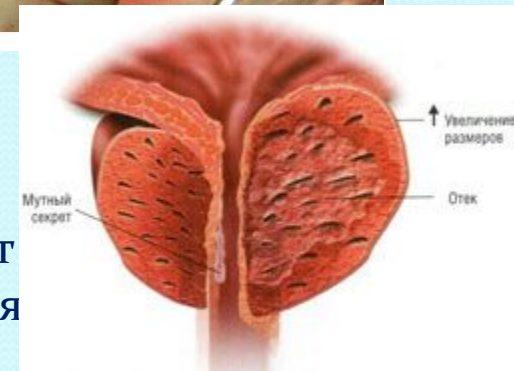
# Простатит при бруцеллезе:



idoktor.info  
Гнойный простатит, в середине капля гноя

## Предстательная железа:

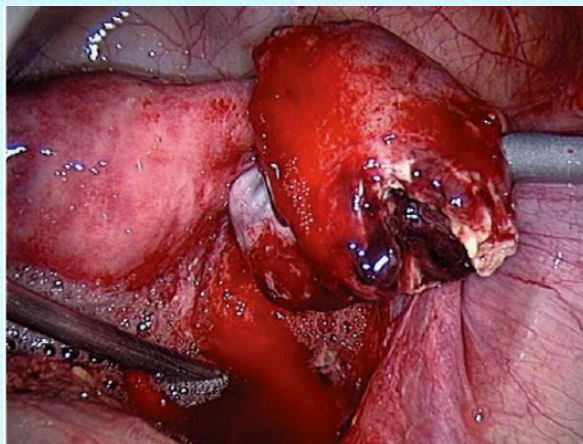
- Вырабатывает секрет, который разжижает эякулят спермы;
- играет роль клапана — закрывает выход из мочевого пузыря во время эрекции;
- контролируется гормонами гипофиза, андрогенами, эстрогенами, стероидами





# Тубоовариит, сальпингит – гнойно-деструктивные заболевания

## идатков матк



Тубоовариальный абсцесс



рис. 4

## Гнойный тубоовариит

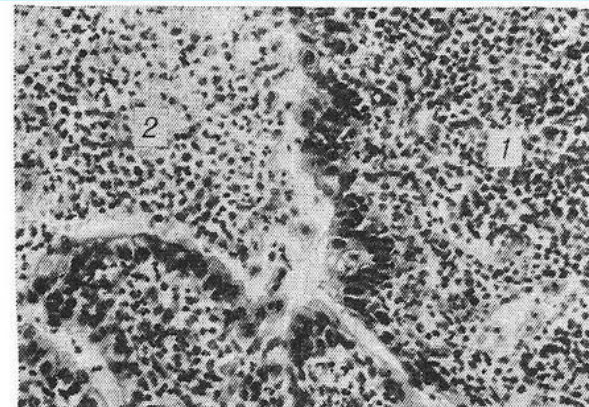
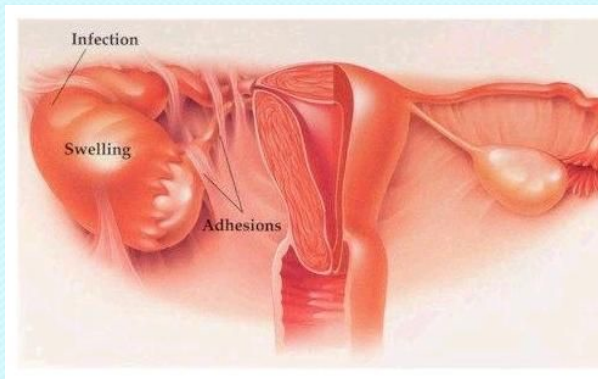


Рис. 3. Микроскопическая картина острого гнойного сальпингита: слизистая оболочка трубы инфильтрирована полиморфно-ядерными лейкоцитами (1), в просвете трубы — гной (2);  $\times 36$ .

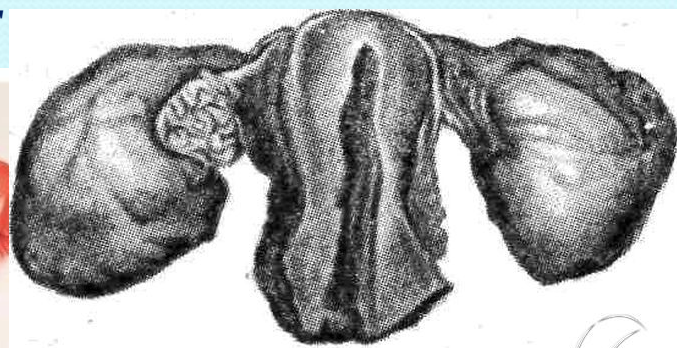
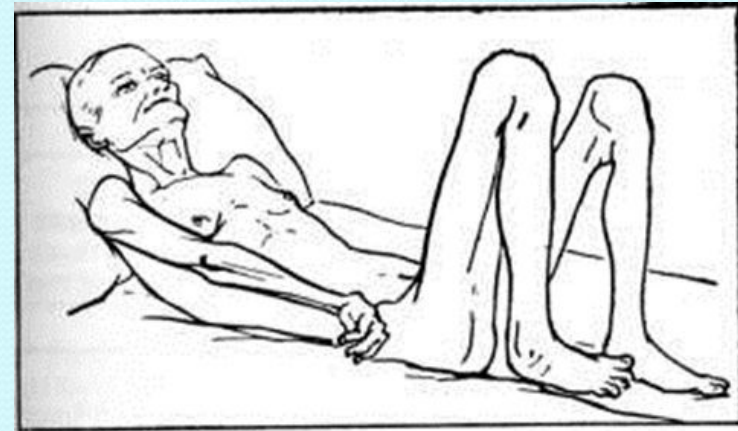
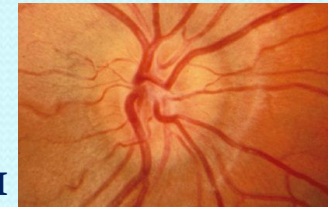
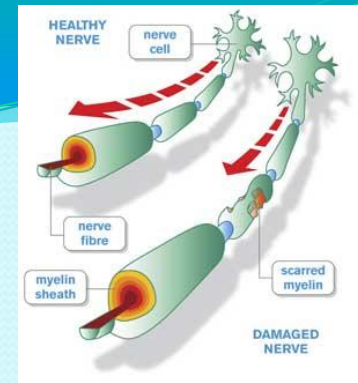


Рис. 25. Тубоовариальные воспалительные образования.



# Нейробруцеллез:

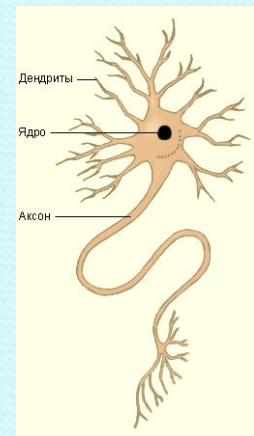
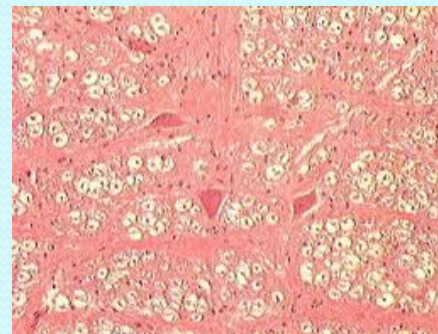
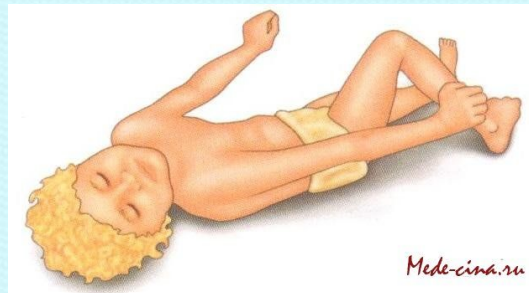
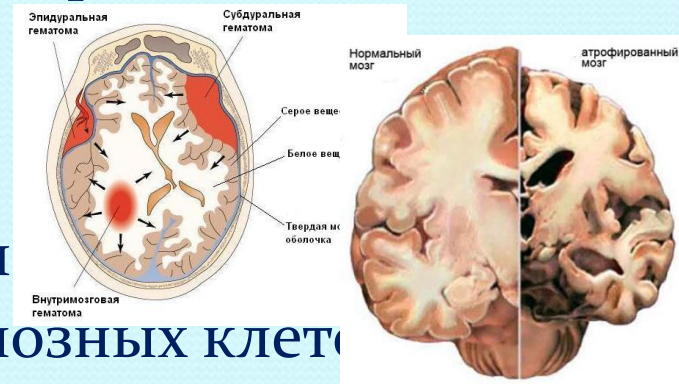
- Поражение НС (нейробруцеллез) встречается нечасто, протекает тяжело. Возможны менингоэнцефалит, множественные абсцессы головного мозга (в том числе мозжечка), разрыв септической аневризмы, миелит, синдром Гийена-Барре - аутоиммунная реакция против антигенов шванновских клеток и миелина), поражения черепных нервов, гемиплегия, пояснично-крестцовая радикулопатия
- Бруцеллезный менингоэнцефалит может осложниться воспалением и отеком диска зрительного нерва, невритом и атрофией зрительного нерва, офтальмоплегией (при поражении III, IV, VI черепных нервов). ВЧД обычно повышено. Ликвор может быть прозрачным, мутным или кровянистым
- В ликворе - характерны цитоз (с преобладанием лимфоцитов) и повышение концентрации белка  
Концентрация глюкозы понижена или не изменена. При посеве СМЖ обнаруживают *Brucella spp.*



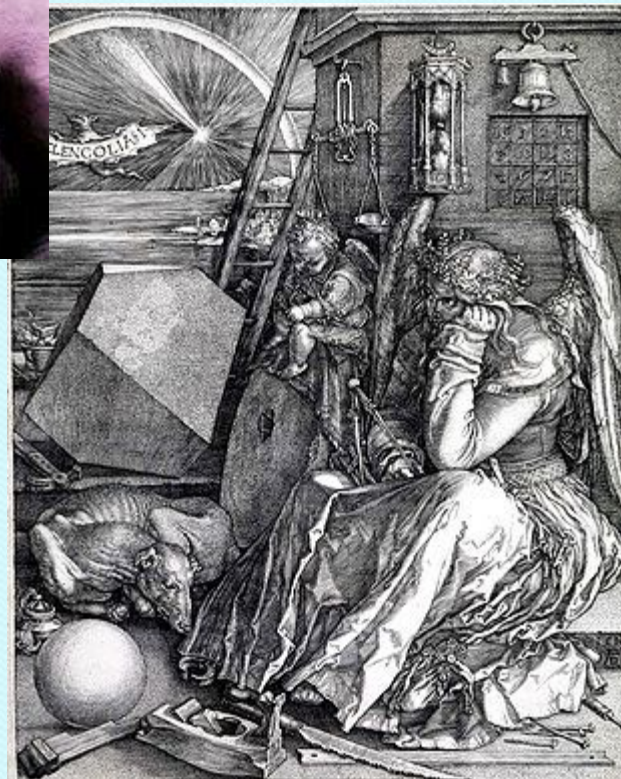
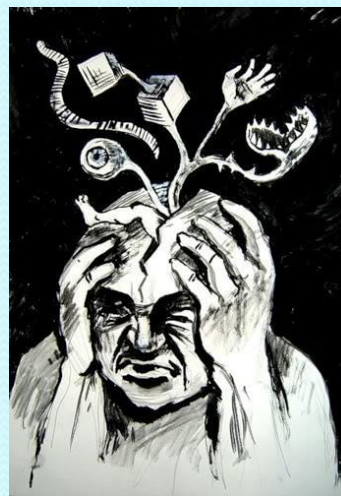
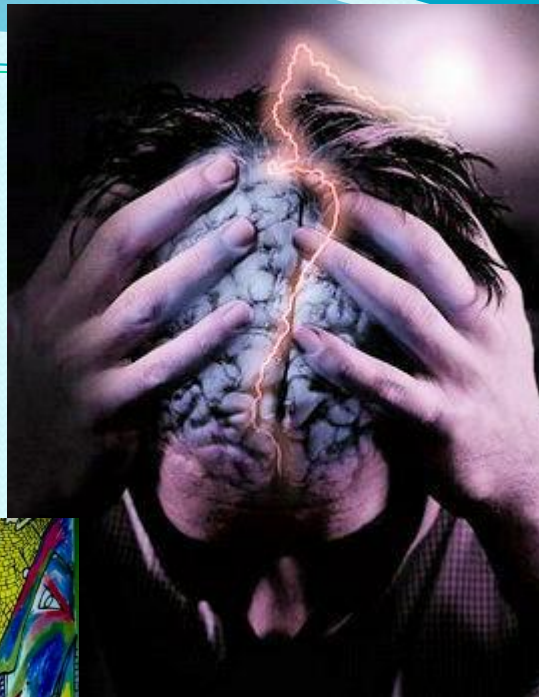


# Бруцеллезный менингоэнцефалит:

- В основе менингоэнцефалита лежит продуктивно-деструктивный васкулит с глиальной реакцией
- В тех случаях, когда присоединяется тромбоз сосудов, появляются очаги размягчения мозга, кровоизлияния, кисты
- В хронической стадии бруцеллеза доминируют дегенеративные изменения в тканях нервной системы
- с вакуолизацией и тигролизом ганглиозных клеток
- с набуханием и фрагментацией аксонов







Гравюра А.Дюрера «Меланхолия»



Екатерина Савинова (Фрося Бурлакова из фильма «Приходите завтра», где была воспроизведена фактически история ее жизни, а также Матрена из «Женитьбы Бальзамина») покончила собой, не в силах справиться с





# Существует много клинических классификаций, однако **основные:**

*Острый  
Подострый  
Хронический*

- **5 клинических форм:**
- Острый бруцеллез
- Острый рецидивирующий
- Хронический активный
- Неактивный
- Резидуальный (последствия перенесенного бруцеллеза)

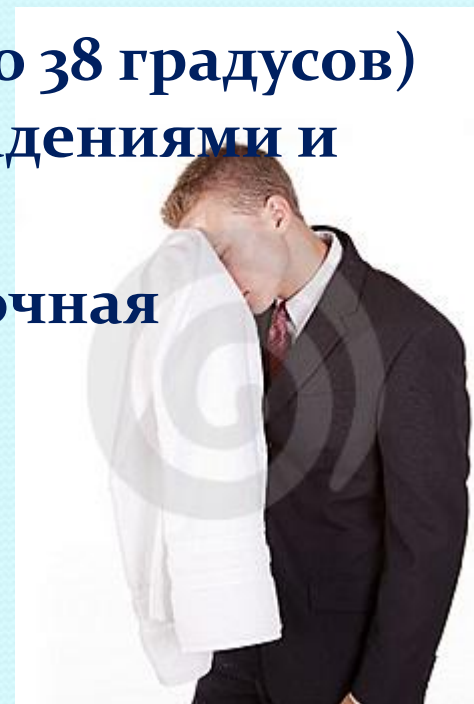
# Острая и подострая формы бруцеллеза:

- Началу заболевания предшествует продромальный период длительностью 3-5 дней, в ходе которого наблюдаются недомогание, слабость, подавленность настроения, легкая головная боль, утомляемость, понижение аппетита
- К концу продромального периода признаки интоксикации нарастают и наступает разгар заболевания с преобладанием 4 кардинальных симптомов:
  - Повышения температуры
  - Озноба
  - Проливного пота
  - Увеличения печени и селезенки



# Основные жалобы:

- Пациенты предъявляют обычно четыре главные жалобы:
- в суставах перемежающаяся боль, главным образом в нижних конечностях, время от времени чрезвычайно мучительная и сильная
- увеличение температуры тела в форме продолжительного субфебрилитета (до 38 градусов) или волнообразного вида с резкими падениями и взлетами
- испарина, увеличенная потливость, ночная потливость
- упадок сил и резкая слабость

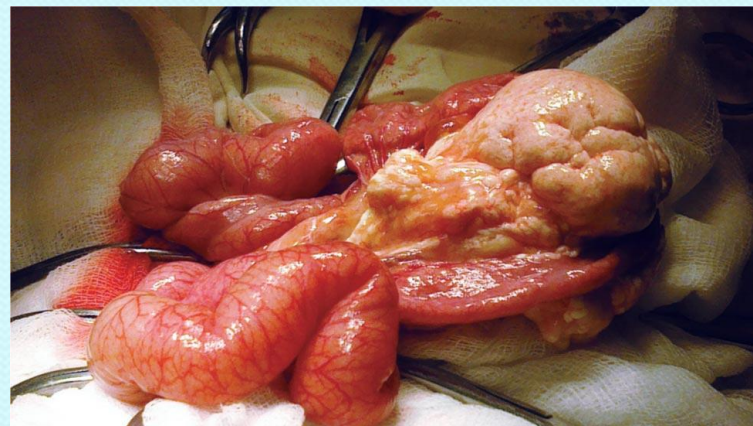


- Несмотря на длительность и высоту лихорадки, состояние больных не нарушается; часто отмечаются словоохотливость и эйфория
- Отмечаются носовые кровотечения
- При осмотре в первые дни болезни лицо больного багровое. В дальнейшем кожные покровы становятся бледными и влажными. Изредка на коже появляются высыпания в виде крапивницы, эритем или розеол



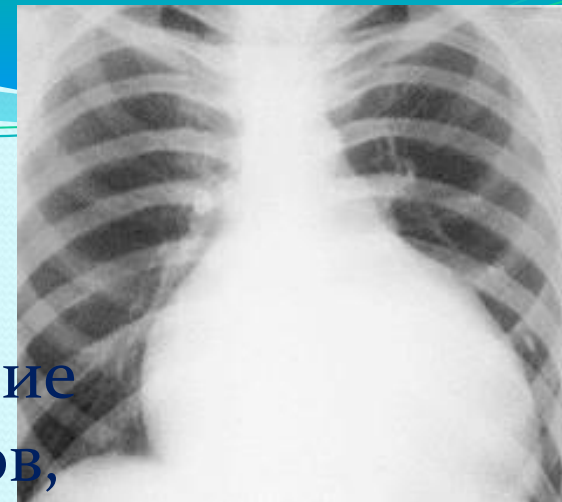


- **Лимфатические узлы, особенно шейные и подмышечные, увеличены до размеров фасоли, безболезненны и не спаяны с окружающей тканью**
- **В подкожной клетчатке и в области сухожилий и мышц образуются плотные болезненные узелки - фиброзиты и целлюлиты**
- **Иногда в процесс вовлекаются межкишечные лимфатические узлы**



# При обследовании

- Обнаруживают умеренное расширение границ сердца, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке
- Артериальное и венозное давление понижено
- Частота пульса соответствует температуре тела. У ряда больных отмечается нарушение пульса, иногда нарушения ритма по типу экстрасистолии
- Повышается ломкость капилляров, их проницаемость увеличена





- При острой форме болезни по мере развития септического процесса выявляются катар верхних дыхательных путей, бронхиты, бронхопневмонии, бронхоадениты, миокардиты, перикардиты
- Печень и селезенка увеличены, мягкие и болезненные при прощупывании
- В патологический процесс вовлекается система желчных путей, развиваются гипомоторная дискинезия, гипотония желчного пузыря и гипертонус сфинктера Одди
- Возможно и поражение
- поджелудочной железы



- Типичны головные боли, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, чрезмерно быстрая утомляемость, нарушение сна
- В тяжелых случаях отмечаются расстройства психики, явления менингизма и менингита
- Течение менингита обычно вялое, без четко выраженных общемозговых и менингеальных СИМПТОМОВ





# Опорно-двигательная система при остром бруцеллезе поражается примерно у 14% больных



- Боли в суставах кратковременны, исчезают по мере уменьшения признаков интоксикации. В поздние сроки появляются аллергические изменения
- При бруцеллезе определяются все виды аллергических реакций. В связи с этим бруцеллез может быть назван полиаллергическим заболеванием
- На измененном фоне ответная реакция отдельных органов и систем сопровождается септическим состоянием в сочетании с реактивно-аллергическими проявлениями

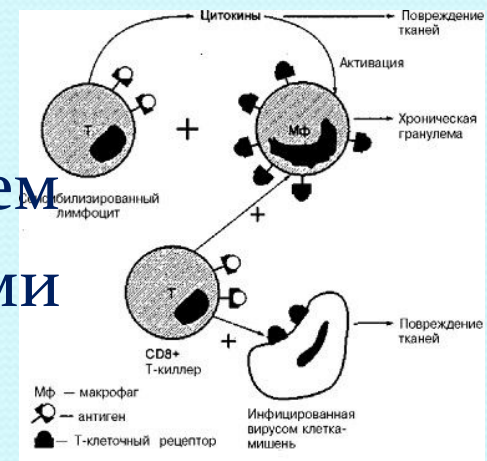
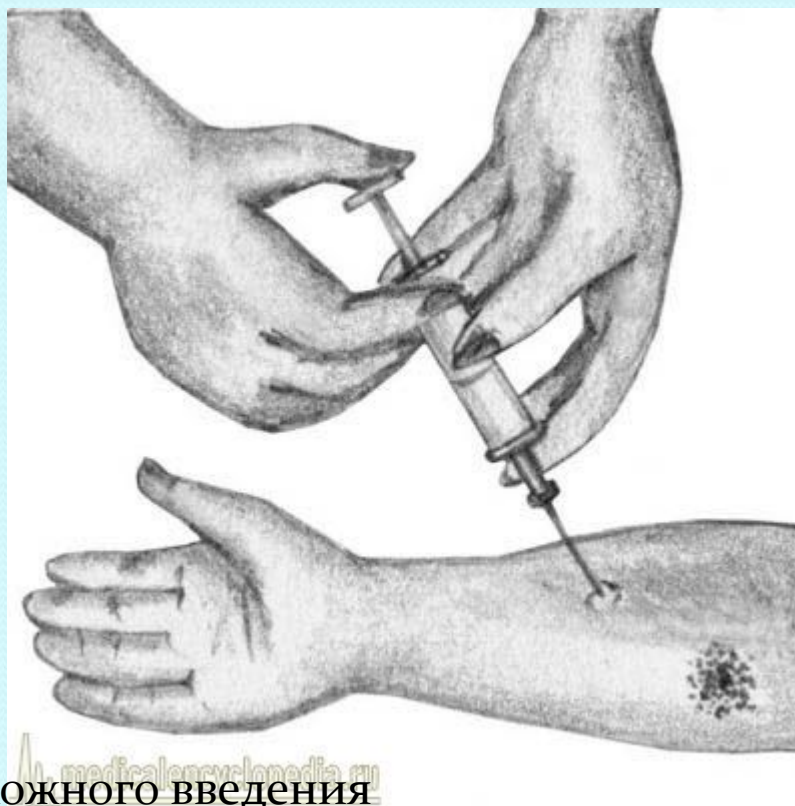


Рис. 29. Схема развития аллергической реакции замедленного типа.

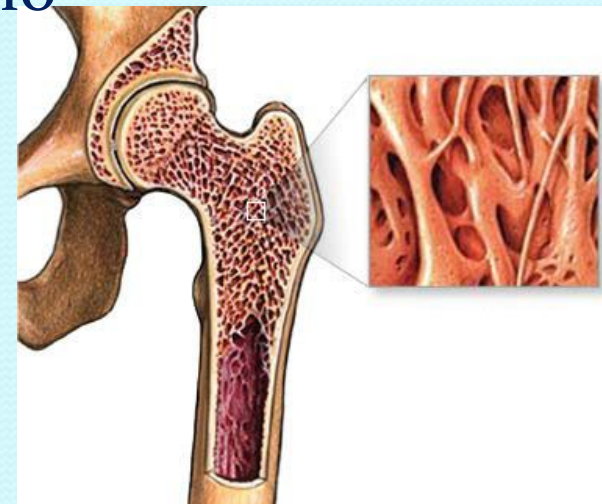
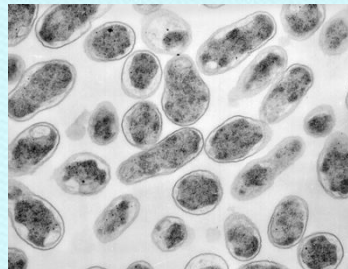


Техника внутрикожного введения  
бруцеллина (мелитина) при постановке  
пробы Бюрне



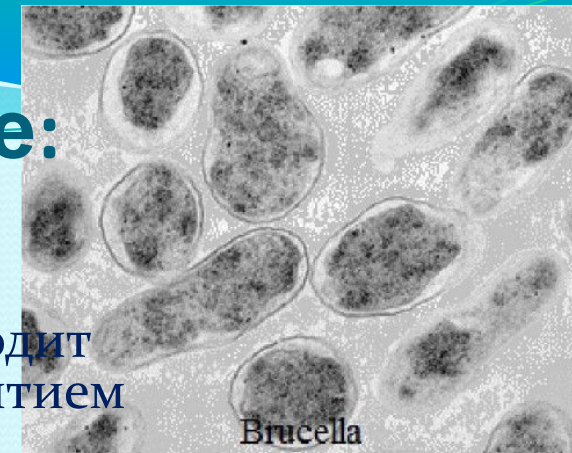
- Несвоевременная диагностика и поздно начатое лечение при ослаблении реактивности организма приводят к затяжному течению болезни с переходом ее в подострую и хроническую формы
- Даже после эффективно проведенной терапии у части больных при полном отсутствии клинических симптомов могут сохраняться бруцеллы
- Они располагаются внутриклеточно - в костном мозге и ретикулоэндотелиальной системе

Экологическая ниша для *brucellae* - в пределах фагосомального отдела макрофагов





# Вторичное реинфицирование:



- Длительное пребывание бруцелл в клетках, при наличии факторов, ослабляющих организм, приводит к вторичному распространению инфекции с развитием клинических симптомов рецидива заболевания
- Рецидивы могут возникать через 1-2 месяца после выздоровления и в более поздние сроки. Обычно они протекают с ознобом, повышением температуры тела, усилением потоотделения. В первые же дни рецидива развивается очаговое поражение отдельных органов и систем. Чаще всего поражается опорно-двигательная система. Продолжительность рецидивов зависит от специфической аллергической перестройки органов и тканей
- При определении продолжительности бруцеллезной инфекции следует учитывать возможность супер- и реинфекции, возникающей в очагах распространения возбудителя и значительно увеличивающей продолжительность заболевания. Больные при своевременном и правильно назначенном лечении выздоравливают спустя 1-2 года от начала заболевания. Однако нередко болезненный процесс принимает хроническое течение



# Хронический бруцеллез:

- Хронический бруцеллез развивается чаще всего вследствие ранее перенесенных острой и подострой форм инфекции и ее рецидивов
- Клинические симптомы хронического бруцеллеза проявляются на фоне предшествующей иммунологической и аллергической перестройки органов и тканей. Эта форма отличается разнообразием и нестойкостью клинических симптомов, рецидивирующим течением, слабой выраженностью интоксикации, преобладанием очагового поражения систем и органов
- Наиболее часто при хронической форме бруцеллеза наблюдаются поражения опорно-двигательного аппарата в виде артритов, бурситов, тендовагинитов, периоститов, перихондритов



- Характерны многочисленные поражения суставов, при которых в процесс разрушения вовлекаются крупные суставы. Поражение суставов проявляется краснотой, припухлостью, ограничением движений, обусловленным воспалением околосуставных тканей
- Могут развиваться воспалительные изменения в суставах, сопровождающиеся накоплением выпота. При повторных поражениях суставов изменению подвергаются внутрисуставные поверхности, мениски и хрящи с сужением и заращением внутрисуставных щелей. Эти изменения приводят к артрозам, спондилоартрозам, анкилозу





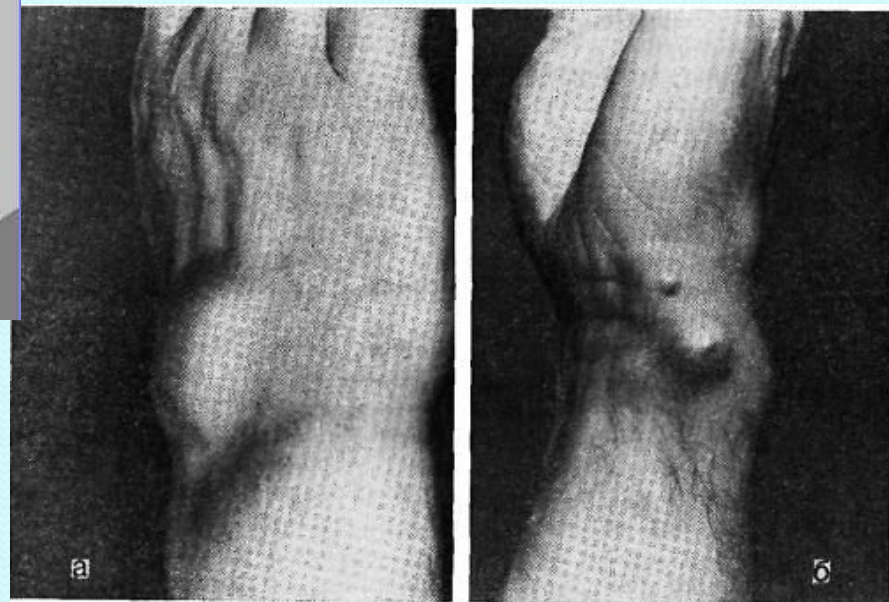
## Исход артроза:

←  
Патологическая  
подвижность и  
нарушение  
оси конечности



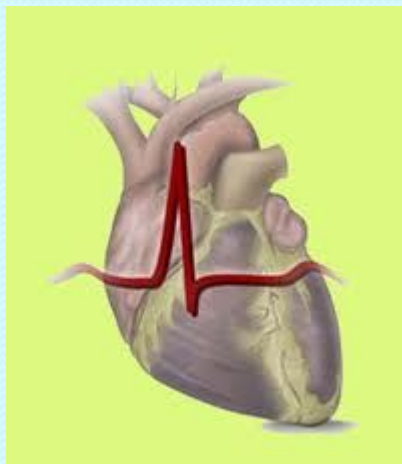
→ Анкилоз сустава  
и нарушение  
оси конечности

↙  
Замена  
сустава



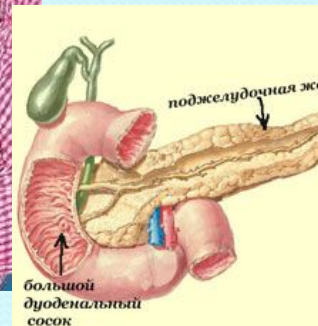
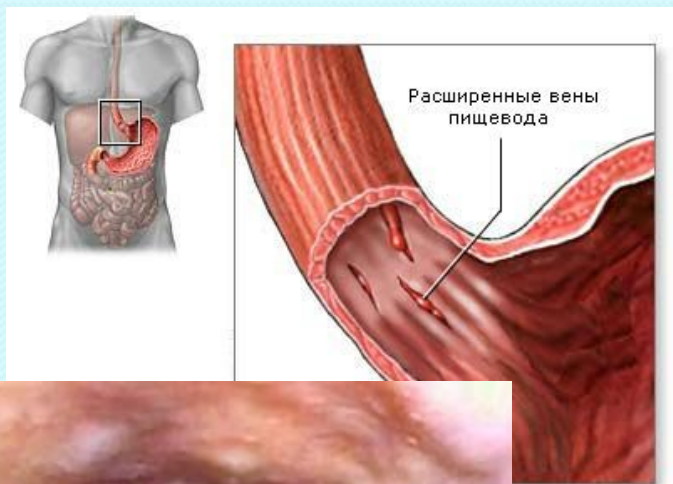
**Бруцеллез сухожильных влагалищ**  
а — вид кисти с тыла; б — сбоку

- Закономерно поражается сердечно-сосудистая система, в первую очередь кровеносные сосуды
- Развиваются эндо-, пери- и панваскулиты, повышенная проницаемость капилляров, нередко отмечаются эндокардиты, миокардиты, панкардиты



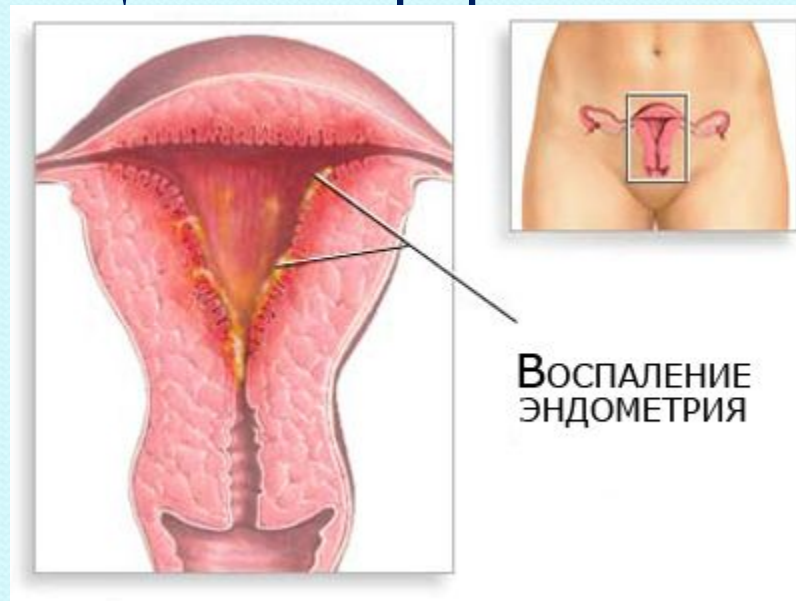


- Печень и селезенка увеличены, уплотнены, функции их нарушены. Известны случаи развития асцита на почве портальной гипертензии. Иногда наблюдается панкреатит.



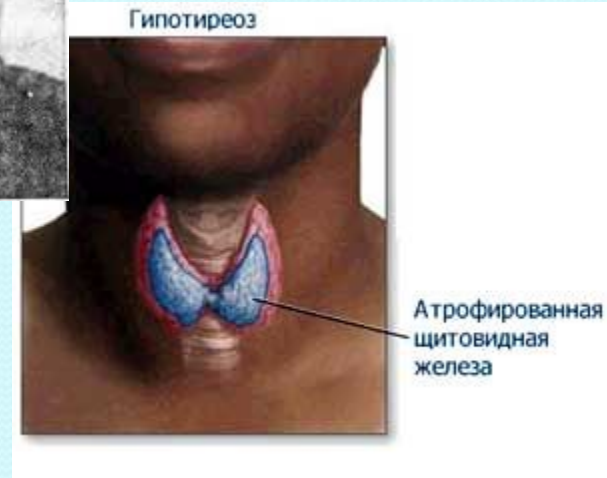
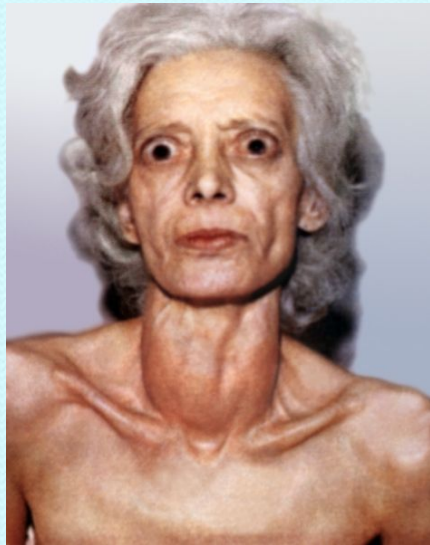


- При висцеральной форме хронического бруцеллеза может поражаться урогенитальная система (отек мошонки, орхит, эпидидимит у мужчин; оофорит, сальпингит, эндометрит, нарушение менструального цикла и прерывание беременности у женщин)





- При хронических формах бруцеллеза выявляются функциональные нарушения щитовидной железы и надпочечников
- Описаны тиреотоксикозы, гипотиреозы, гиперфункция и гипофункция надпочечников
- Картина крови изменена



- Больных беспокоят общая слабость, утомляемость, повышенная раздражительность, нарушение сна, что свидетельствует о функциональном расстройстве нервной системы, протекающем по типу неврастения
- Поражение периферической нервной системы при хроническом бруцеллезе проявляется радикулитами, ишиорадикулитами, плекситами, межреберными и другими видами невралгий, расстройствами чувствительности, парезами, невритами слухового и зрительного нервов со значительным снижением слуха и зрения
- Менингиты и менингоэнцефалиты при хронической форме бруцеллеза отличаются вялым течением и слабо выраженными клиническими симптомами
- Хроническая интоксикация центральной нервной системы, особенно коры головного мозга, в случаях длительного течения инфекции приводит к глубоким неврозам, реактивным состояниям, ипохондрии, психозам
- При вовлечении в инфекционный процесс периферической нервной системы нарушается тонус сосудов, возникают синюшность, неподвижность, обильное потоотделение, кожные поражения





- Хронический бруцеллез протекает с рецидивами и ремиссиями. Больные надолго утрачивают работоспособность и могут становиться инвалидами
- У вакцинированных лиц заболевание протекает легче и менее продолжительно, с небольшой температурной реакцией и умеренными суставными болями



# Иммунитет при бруцеллезе:

- Развивается медленно, двухфазно
- При инфицировании организм приобретает устойчивость к бруцеллам (инфекционная фаза иммунитета), благодаря чему освобождается от возбудителя, и иммунитет переходит во вторую фазу (стерильная фаза)
- Иммунитет при бруцеллезе ненапряженный и непродолжительный, в среднем - 6-9 месяцев.
- Иммунитет не является строго специфическим, что дает возможность вакцинировать людей аттенуированными штаммами



# Лечение бруцеллезной инфекции

- Наиболее эффективны при бруцеллезе левомецетин 0,5 г каждые 4 ч в течение всего периода повышения температуры. Затем дозу снижают до 0,25 г 6 раз в сутки в течение 10 дней. Курс повторяют 2-3 раза с интервалом в 10-15 дней
- По такой же схеме может быть назначен тетрациклин (доксидиклин) в дозе 3 г каждые 6 ч до снижения температуры тела. Эффективен тетрациклин в сочетании с аминогликозидами (стрептомицином, гентамицином в/м) или сульфаниламидами
- Рифампицин 600-900 мг/сут + доксициклин 200 мг/сут в течение 6 недель (ВОЗ)

Таблица 28

Сравнительная терапевтическая эффективность сульфаниамидов  
(по Davidson)

	Стрептоцид	Сульфадимезин	Норсульфазол
Гемолитический стрептококк	+++	+++	+
Золотистый стафилококк	+	++	+++
Пневмококк . . . . .	+	+++	+++
Менингококк . . . . .	++	+++	+++
Гонкокк . . . . .	+	+++	+++
Шанкротная палочка . . . . .	+++	+++	+++
Палочка дизентерии . . . . .	+	++	+++
Бруцеллы . . . . .	+++	++	+++

- После прекращения острых проявлений заболевания проводят вакцинотерапию, особенно при хроническом течении заболевания по схемам (внутрикожное, подкожное, внутримышечное и внутривенное введение вакцины)
- С целью симптоматического лечения назначают противовоспалительные средства: аспирин, бруфен, вольтарен, индометацин, анальгин, бутадиион, реопирин. Длительность лечения противовоспалительными нестероидными средствами составляет примерно 4 недели, чаще всего назначают в течение 14 дней один препарат, а затем заменяют его
- Кортикостероидные гормоны показаны при тяжелом течении подострого и хронического бруцеллеза с преимущественным поражением центральной и периферической нервной системы и в некоторых случаях тяжелых поражений опорно-двигательной системы
- Санаторное лечение, бальнео- и физиотерапия
- Массаж, ЛФК



# Профилактика:

- Для успешной профилактики бруцеллеза очень важны согласованные действия медицинских и ветеринарных работников
- Охрана труда персонала, ухаживающего за больными бруцеллезом животными, а также работников боен и других рабочих, соприкасающихся с животным сырьем. Эти лица должны быть обеспечены соответствующей спецодеждой, в их рабочем помещении должны быть дезинфицирующие растворы, мыло, перчатки, полотенца
- Установление тщательного контроля за изготовлением молочных продуктов, особенно брынзы. Молоко из хозяйств, пораженных бруцеллезом, до продажи или изготовления из него пищевых продуктов подлежит пастеризации.
- Санитарно-просветительная работа среди населения по вопросам борьбы с бруцеллезом





Подворные обходы



Выявление больных животных



- Очень важна ранняя диагностика и госпитализация больных бруцеллезом. В первую очередь должны быть госпитализированы больные с острым течением заболевания. В отделениях, где находятся больные бруцеллезом, необходимо проводить обычную текущую дезинфекцию
- При хроническом течении, не сопровождающемся высокой температурой, больные могут подвергаться амбулаторному лечению при условии специального инструктажа
- Активная иммунизация живой сухой вакциной по эпидемиологическим показаниям
- Вакцина вводится однократно под кожу в объеме 1 мл
- Вакцина бруцеллезная представляет собой лиофилизированную культуру живых микробов вакцинного штамма *B. abortus 19 VA*
- Через 20-30 дней после прививки обеспечивает иммунитет продолжительностью 10-12 месяцев, максимальная напряженность иммунитета сохраняется 5-6 месяцев.



*«Бруцеллез – один из самых ярких примеров инфекции, при которой можно продемонстрировать эффективность перекрестной защиты»*

*И.В. Домарадский*



# Специфическая профилактика у ЖИВОТНЫХ:

- Для специфической профилактики бруцеллеза у животных используют живые вакцины из штаммов №19, №82, REV – 1 и др.



