

Бруцеллез:

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

Доц. Новицкая Ирина Вячеславовна

2021

Г

Род *Brucella*:

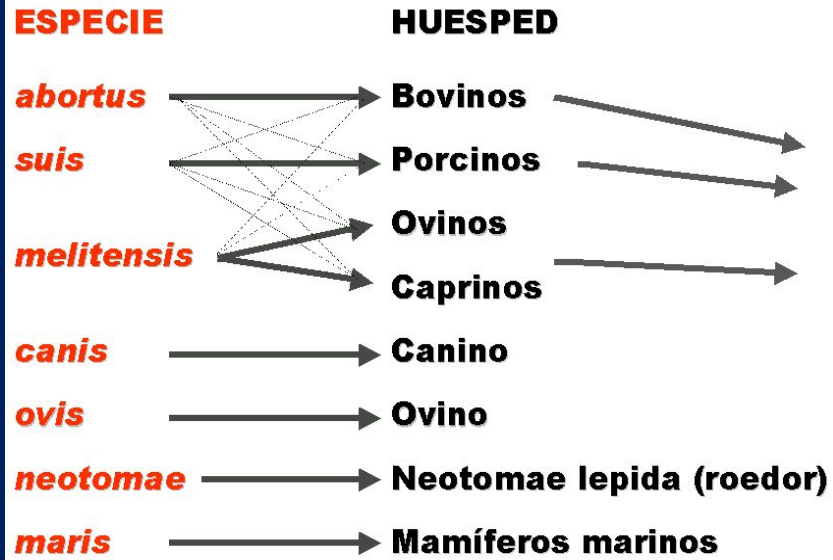


Таблица Краткая характеристика представителей рода *Brucella* (по [18] с дополнениями и изменениями)

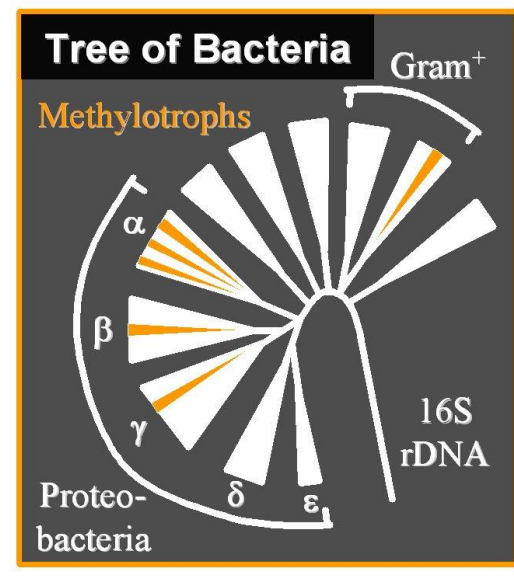
Виды бруцелл	Биотипы	Основной естественный резервуар	Патогенность для человека
<i>B. abortus</i>	1–6, 9	Крупный рогатый скот, верблюды, буйволы, бизоны, яки, лошади	Средняя
<i>B. melitensis</i>	1–3	Козы, овцы, верблюды, крупный рогатый скот, антилопы	Высокая
<i>B. suis</i>	1, 3	Свиньи	Высокая
	2	Свиньи	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 α -протеобактериям

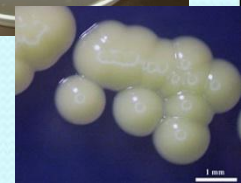
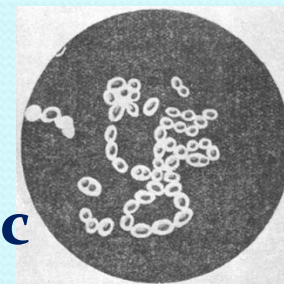
- Класс α -протеобактерий включает симбионтов эукариот (например, *Rhizobium* и *Agrobacterium*)
- облигантных **внутриклеточных паразитов** (риккетсии, *Wolbachia*)
- **уксуснокислых** бактерий (*Acetobacter*, *Gluconacetobacter*)
- бактерий, способных к **спиртовому брожению** (*Zyotomonas mobilis*)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



Бруцеллы – грамотрицательные коккобациллы:

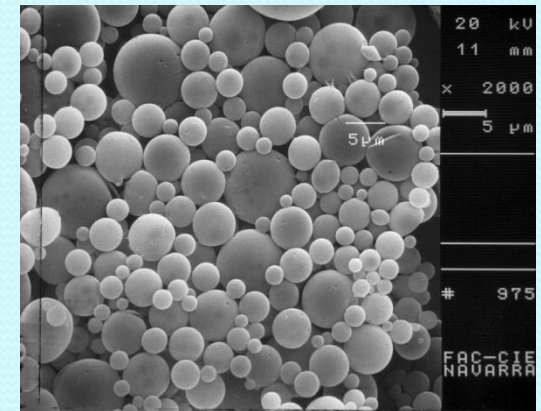
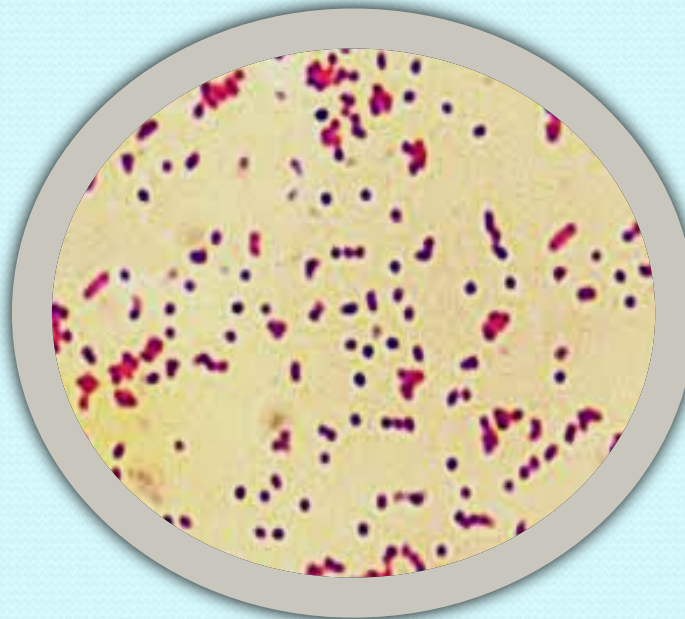
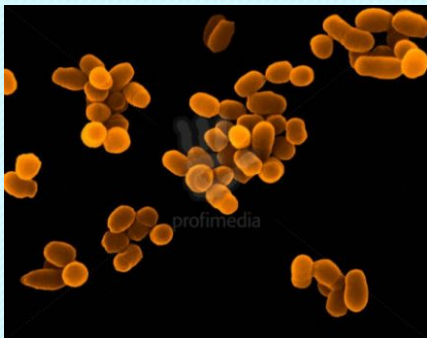
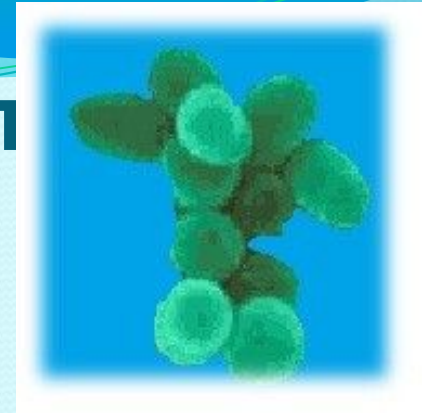
- Род *Brucella* относят к группе прихотливых аэробных грамотрицательных бактерий, которые – особенно в первых генерациях – нуждаются в дополнительных факторах роста
- По способу питания бруцеллы относятся к хемоорганотрофам и требуют присутствия в среде органических веществ и стимуляторов роста
- Видам *B.abortus* и *B.ovis* необходимо увеличение концентрации СО₂ 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

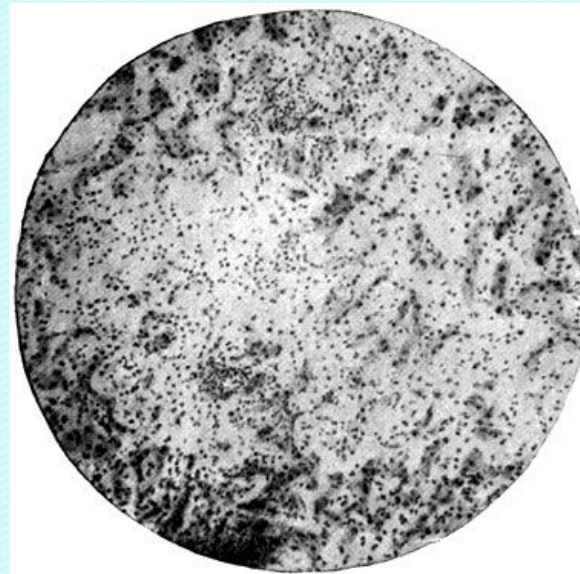
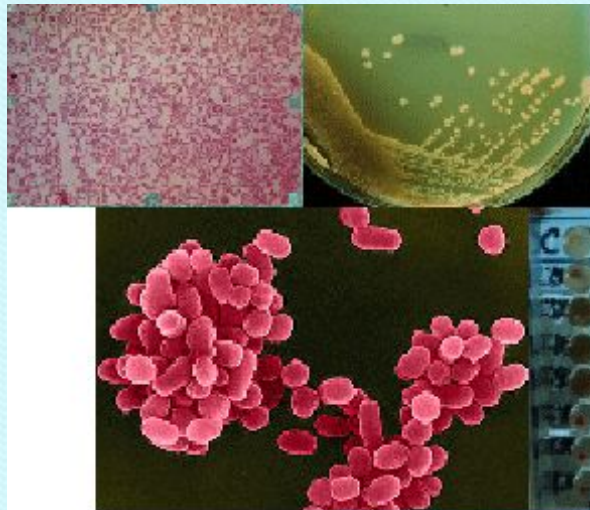


Морфология колоний бруцелл

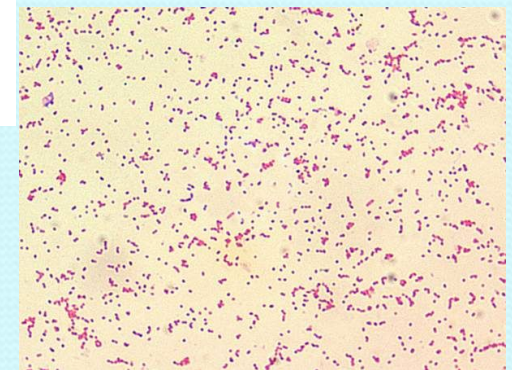
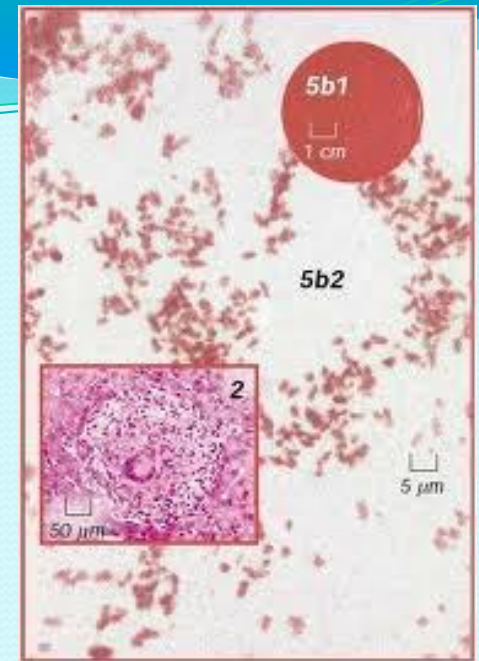
- Бруцеллы отличаются выраженным ПОЛИМОРФИЗМОМ: в одном препарате (особенно в молодых культурах) наблюдают как кокки, так и удлинённые палочки



Расположение в мазках - беспорядочное

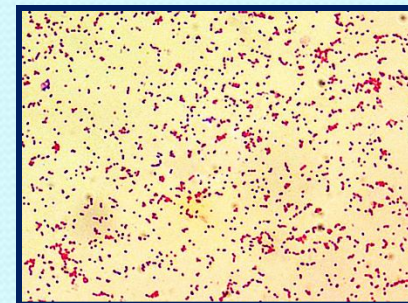


**Иногда
возможны
цепочки или
пары диплококков**



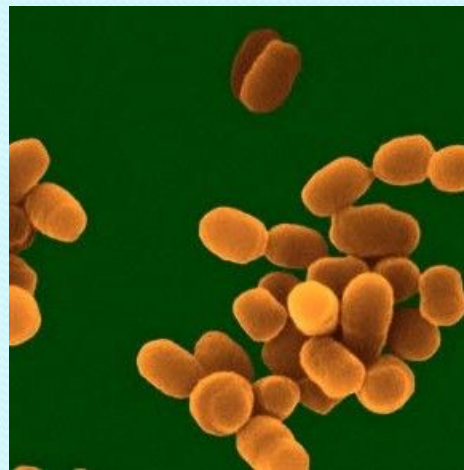
V. melitensis

- В старых лабораторных культурах *V. 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



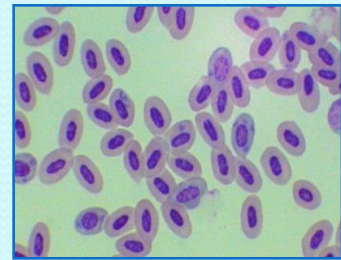
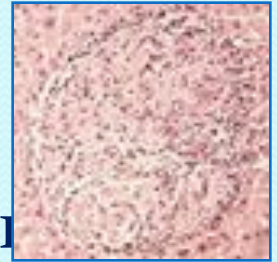
B. abortus, B. suis:

- В отличие от *B. melitensis*, которые, как правило, имеют мелкие кокковидные формы,
- *B. abortus* и *B. 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

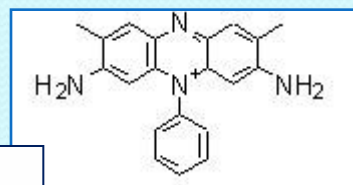


Дифференциальное окрашивание по Е.В. Козловскому:

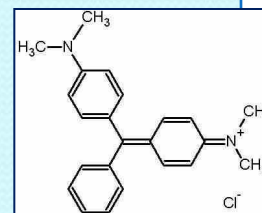
- Основано на использовании 2-х красителей:
3% сафранина и 1% малахитгрюна

Принцип: Сафранин применяют -

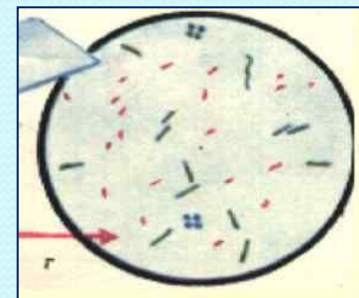
- - в более высокой концентрации,
- -при большей экспозиции и
- -подогревании краски до появления пузырьков
- После промывания и охлаждения препарата наносят второй краситель – 1% раствор малахитгрюна, который используют без подогревания и при меньшей экспозиции
- Бруцеллы окрашиваются в красно-розовый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



Сафранин



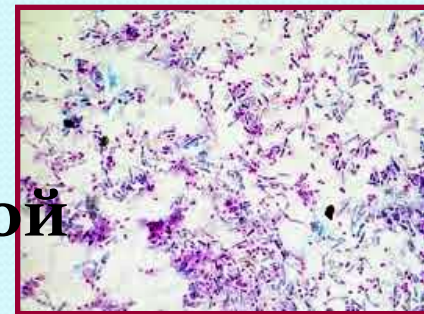
Малахитгрюн



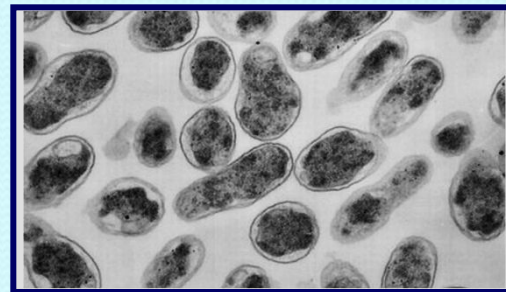
Козловского в ВНИИЭМ им. Н.Ф.

Гамалеи:

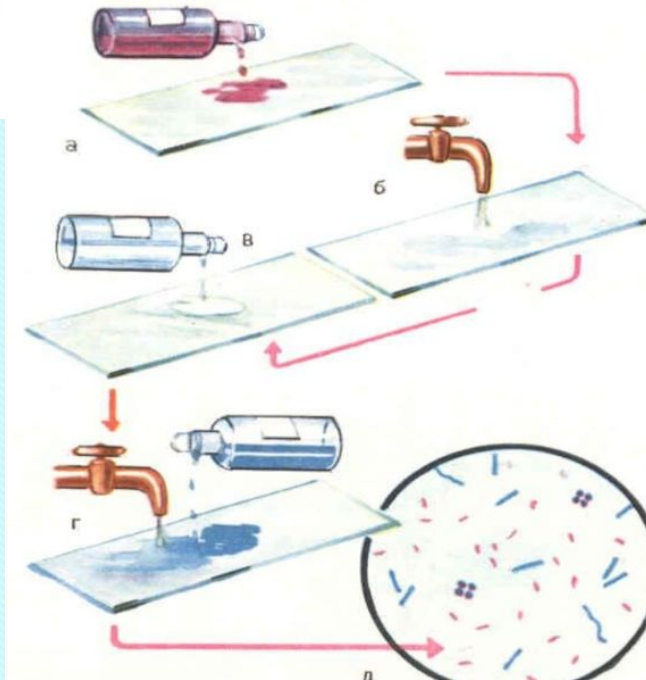
- Оба красителя применяют в одинаковой концентрации – 0,5%
- Тогда бруцеллы хорошо окрашиваются в розовый цвет
- Метод применяют для идентификации бруцелл в чистой культуре,
- выявлении их внутриклеточного расположения,
- при определении опсоно-фагоцитарного индекса



● 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



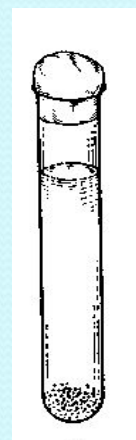
Размер от 3-4 мм в диаметре до точечных 0,5-0,1-0,05-0,01 мм

- 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.*:

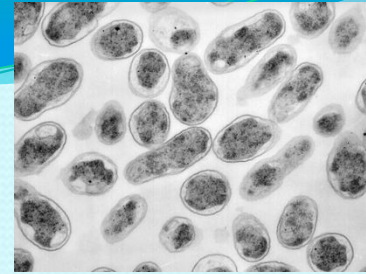
Основные признаки	S-формы	R-формы
Рост на агаре	Нежный, влажный	Сухой, более грубый
Вид колоний	Круглые, выпуклые, правильно контурированные, гомогенные	Менее выпуклые, иногда неправильно контурированные, грубозернистые с зеленоватым оттенком
Рост на бульоне	Гомогенный, без просветления	Хлопчатый, с 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:

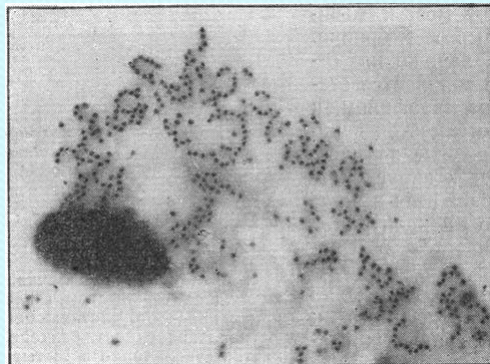
- При содержании в неблагоприятных условиях
- Повышенной влажности (напр., в условиях скопления конденсата в пробирке)
- Длительном культивировании в жидких средах

(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 посевы 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

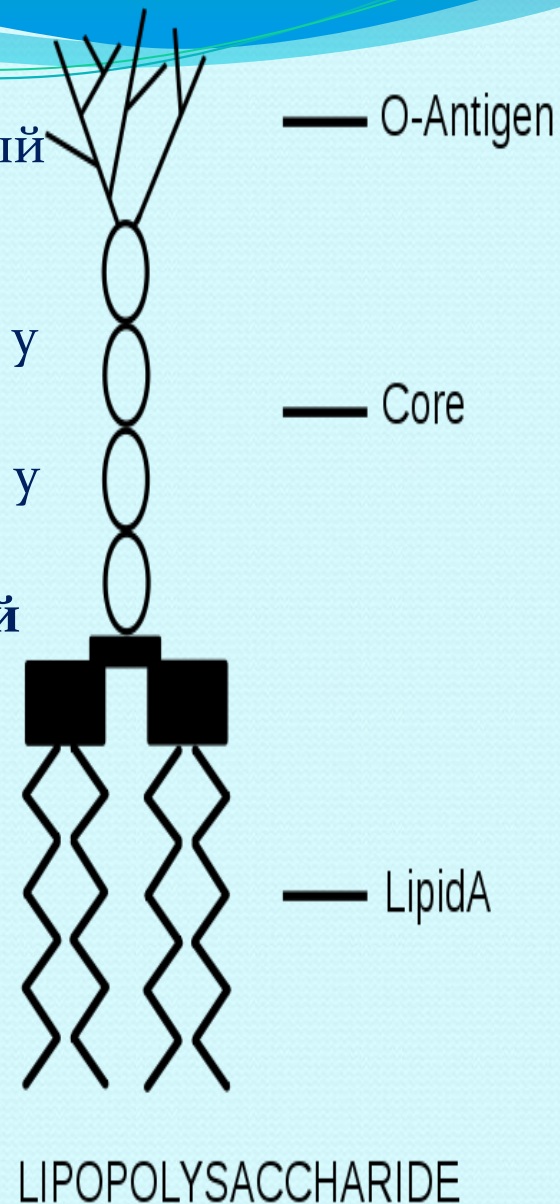


Биохимическая активность:

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

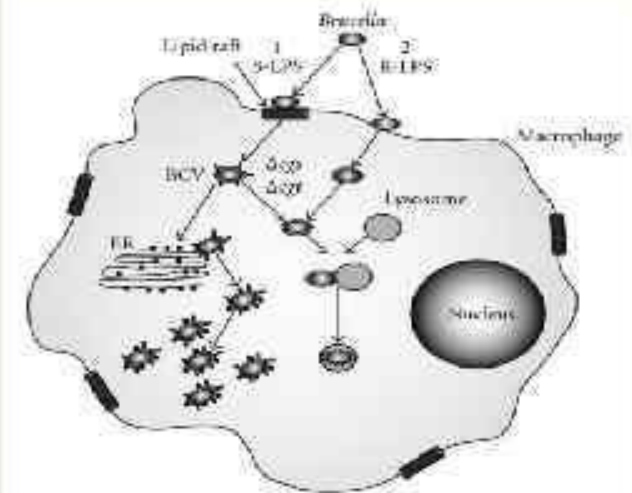
Антигены бруцелл:

- 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

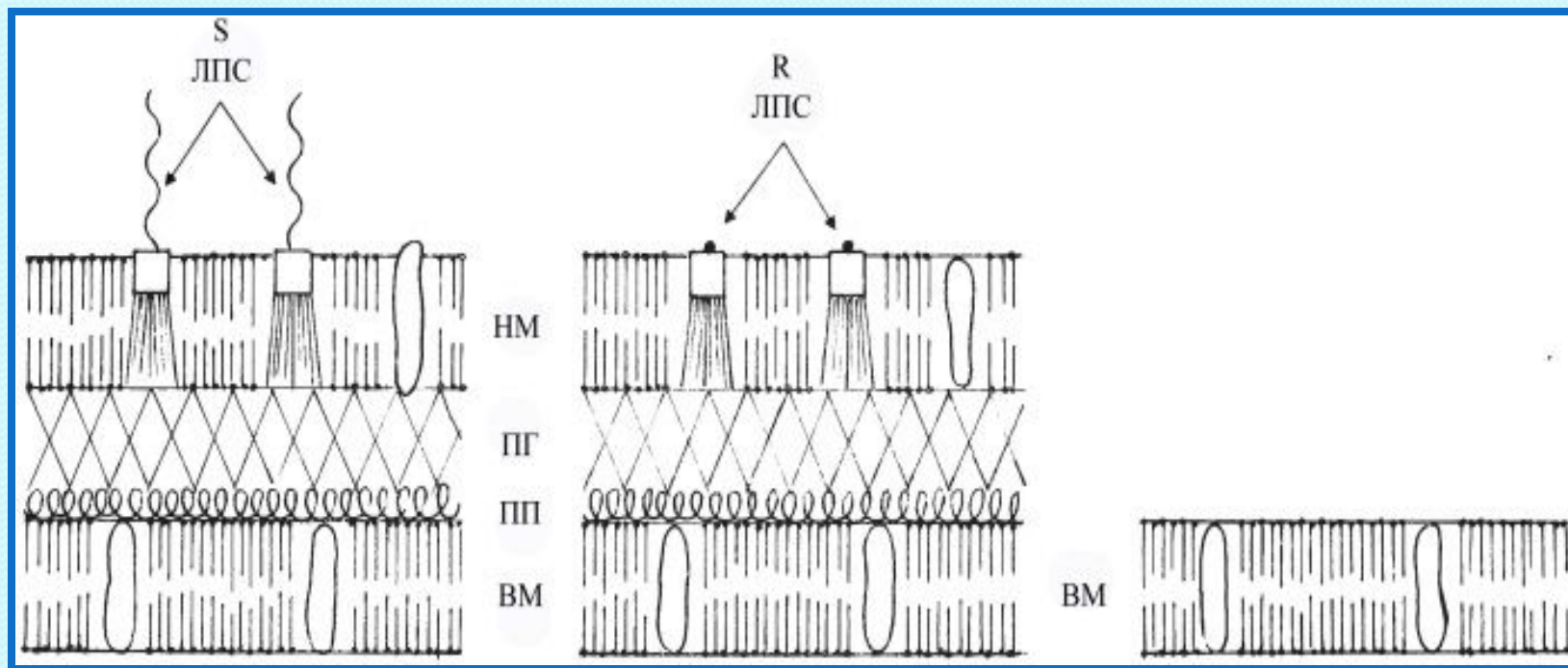
- ❑ Основные антигены представлены S- и R-липополисахаридными комплексами (S-ЛПС и R-ЛПС) и минимум 20 белковыми или гликопротеиновыми антигенами.
- ❑ Липополисахаридный комплекс обладает детерминантами, специфичными и для **A-** (*Br. abortus* и *Br. suis*) и для **M** (*Br. melitensis*) - антигенов.
- ❑ 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

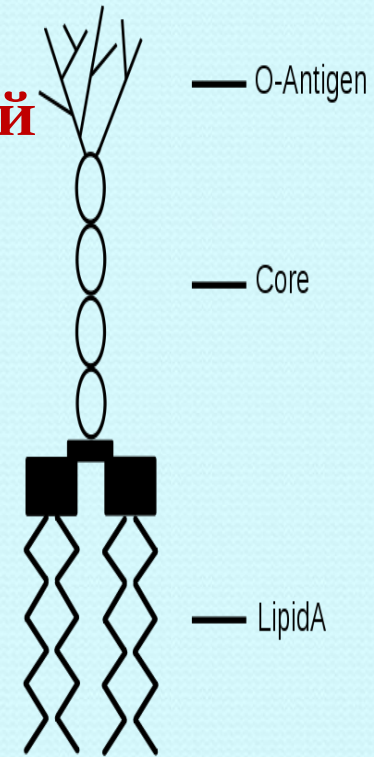
ПГ – пептидогликановый слой

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*

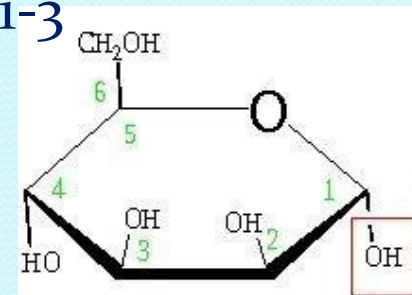


LIPOPOLYSACCHARIDE

O-специфический полисахарид

LPS:

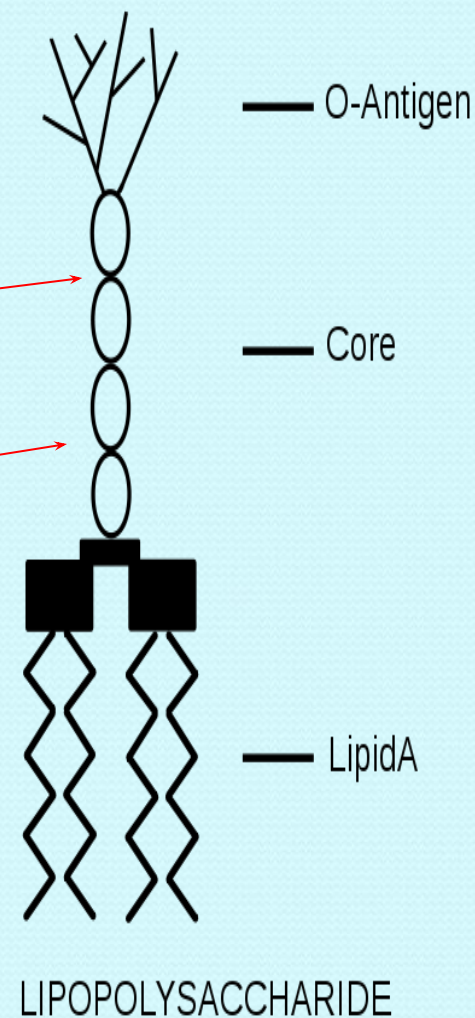
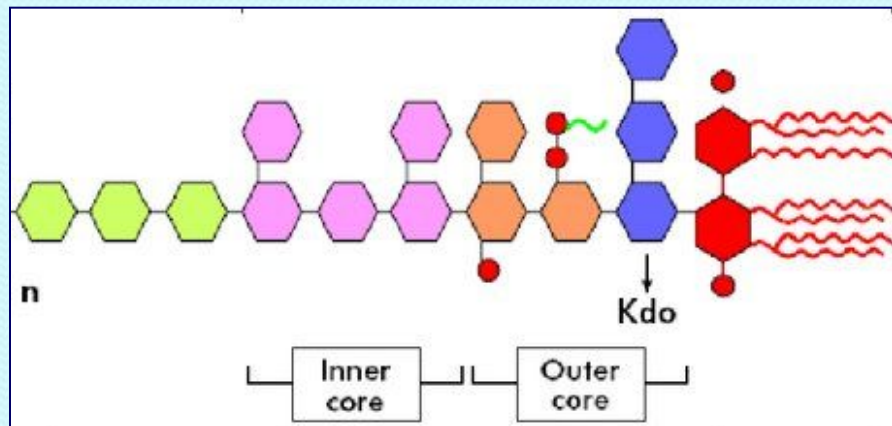
- Представлен повторяющимися единицами линейного гомополимера простого сахара -
- 4,6 дидезокси - 4 - формамидо - D-маннопиранозы
- В одних цепях соединение этих сахаров осуществляется через 1-2 связь (A-Aг), а в других присутствует еще и 1-3 связь (M-Aг). Эта небольшая разница обуславливает выработку 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



α -D-маннопираноза

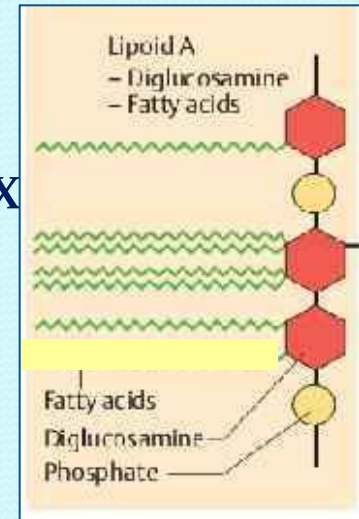
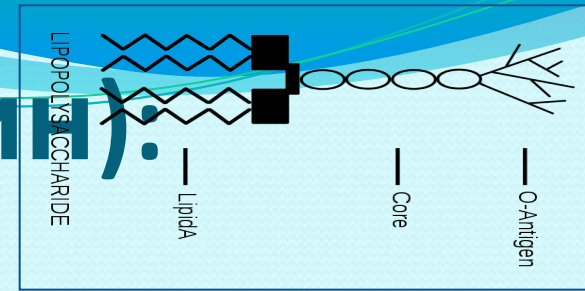
Ядро (или Core):

- 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)

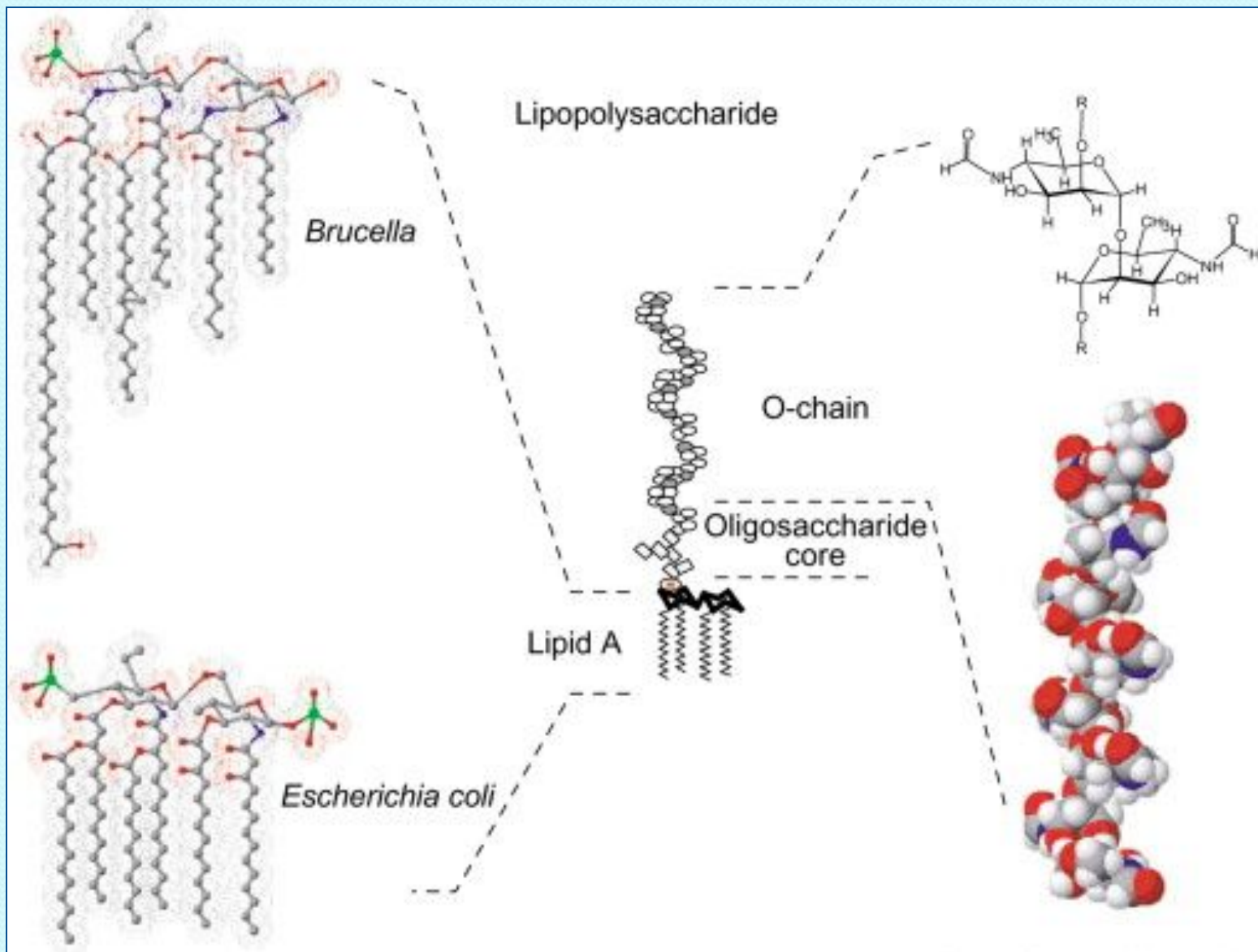


Липид А (эндотоксин):

- 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:

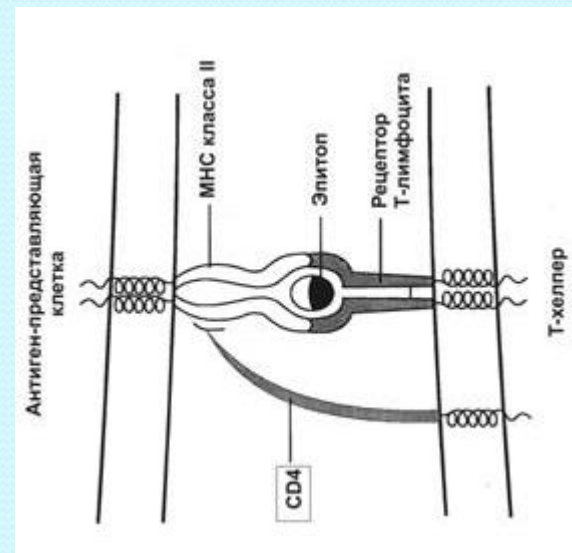
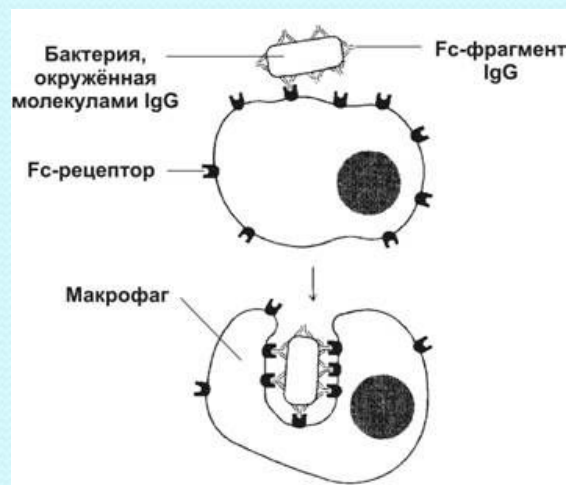


ЛПС бруцелл индуцирует:

- **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:

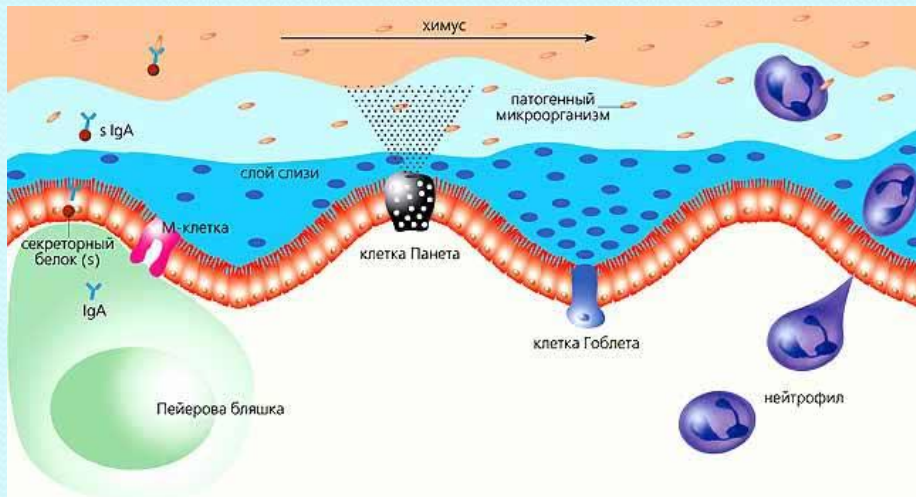
- Способствует проникновению в эпителиальные клетки
- Облегчает транспорт микробов сквозь липидный бислой мембраны макрофага и дендритной клетки
- Ингибирует антиген-презентацию в макрофаге
- Действует как эндотоксин



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_A LPS связываются с TLR и присоединяются к эпителиальным клеткам

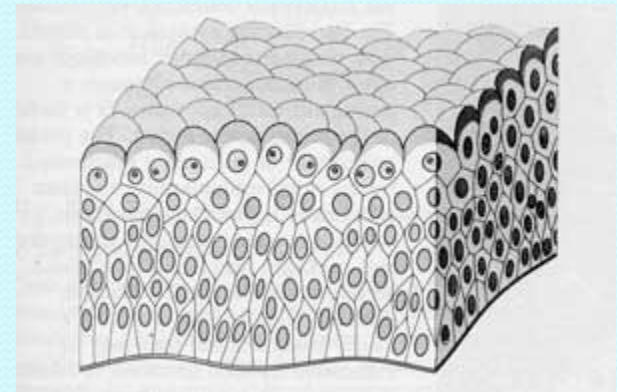
toll в переводе с немецкого означает безумный, изумительный, несуразный, ошеломительный, паразитический, удивительный

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

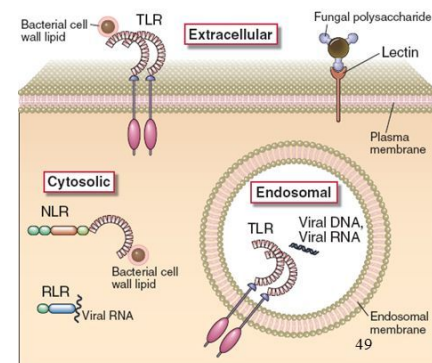


Система врожденного иммунитета – первая линия защиты макроорганизма

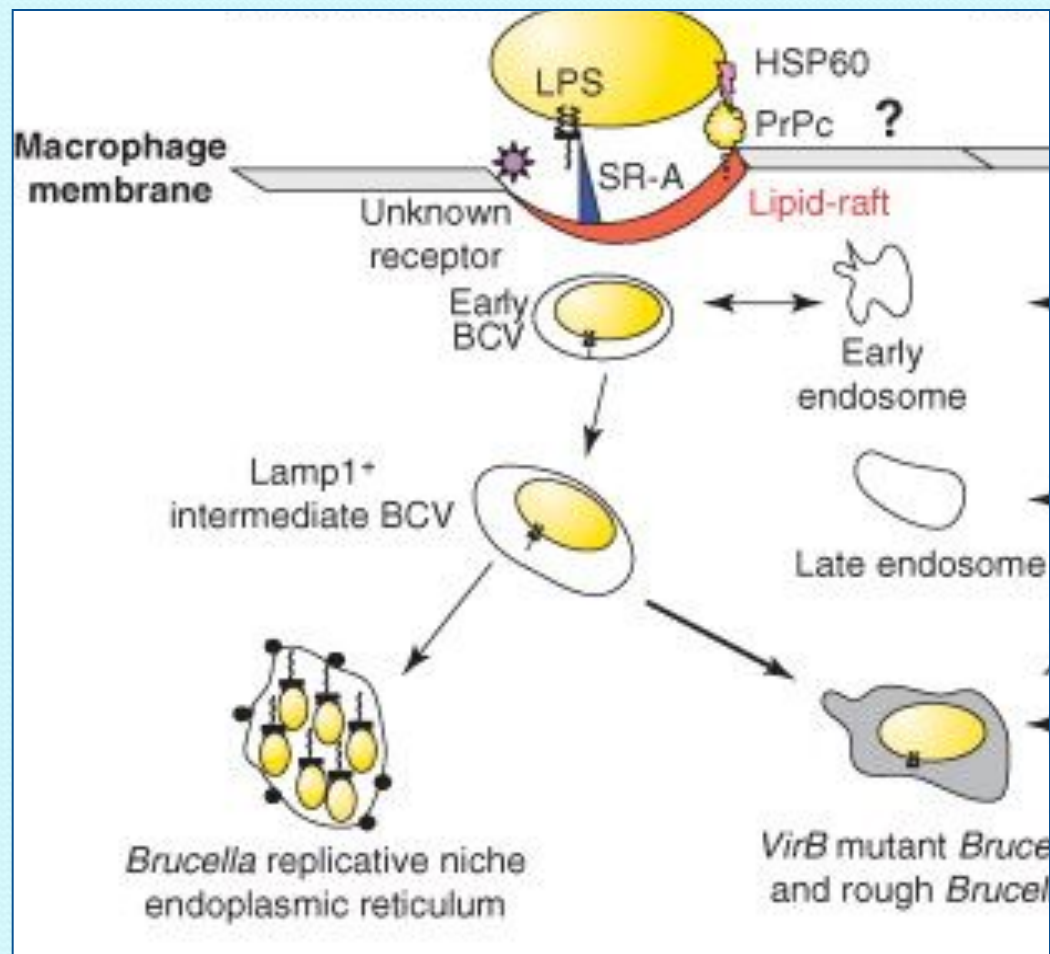
- Рецепторы дендритных и макрофагальных клеток способны обнаруживать структуры, считающиеся уникальными для бактерий: ЛПС, липотейхоевые кислоты, липопротеины и флагеллин, что приводит к индукции воспалительного ответа
- Однако в структуре ЛПС бруцелл имеются модификации (большой остаток жирных кислот C₂₈ по сравнению, например, с энтеробактериями C_{12-16B}), что препятствует их взаимодействию с TLR₄, к тому же
- Гликозилированный кор ЛПС также снижает его сродство к рецепторному аппарату

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

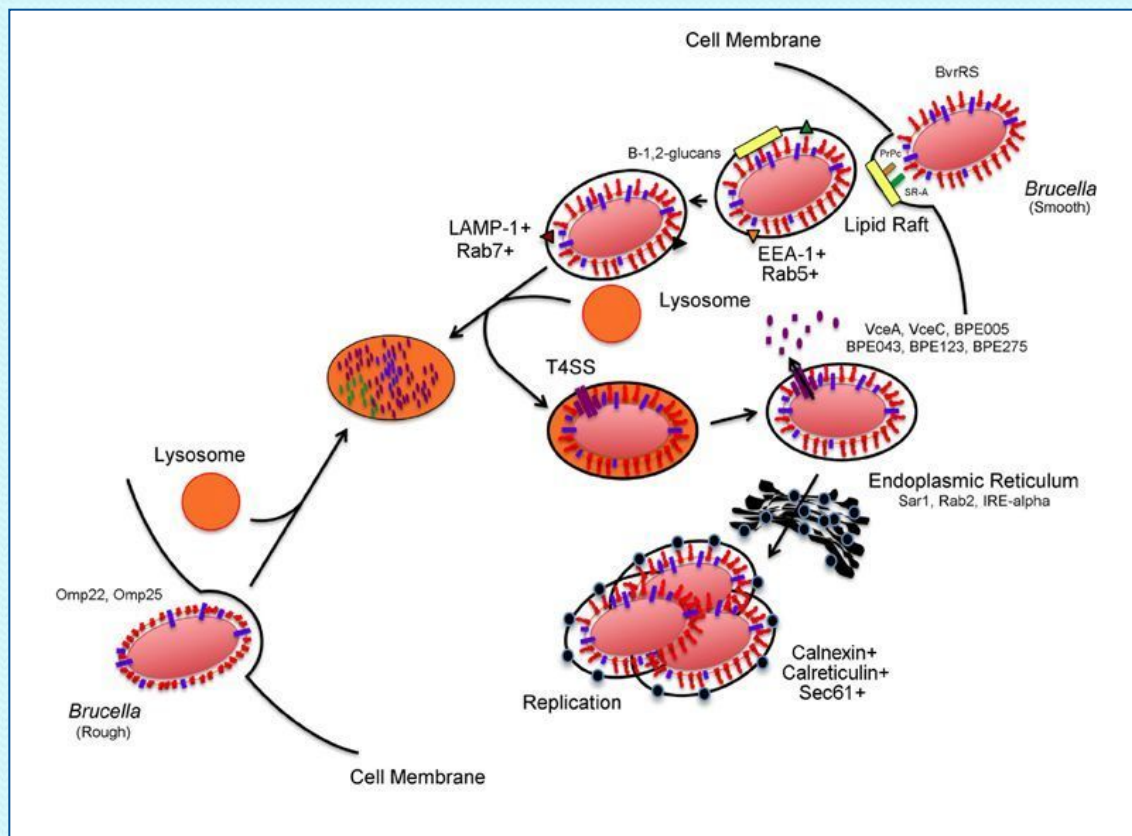
- Mannose-Binding Lectin (MBL)
- Macrophage Mannose Receptor
- Scavenger Receptors
- Toll-like Receptors (TLRs)
- RIG-I like Receptors (RLRs)
- Nod-like Receptors (NLRs)



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

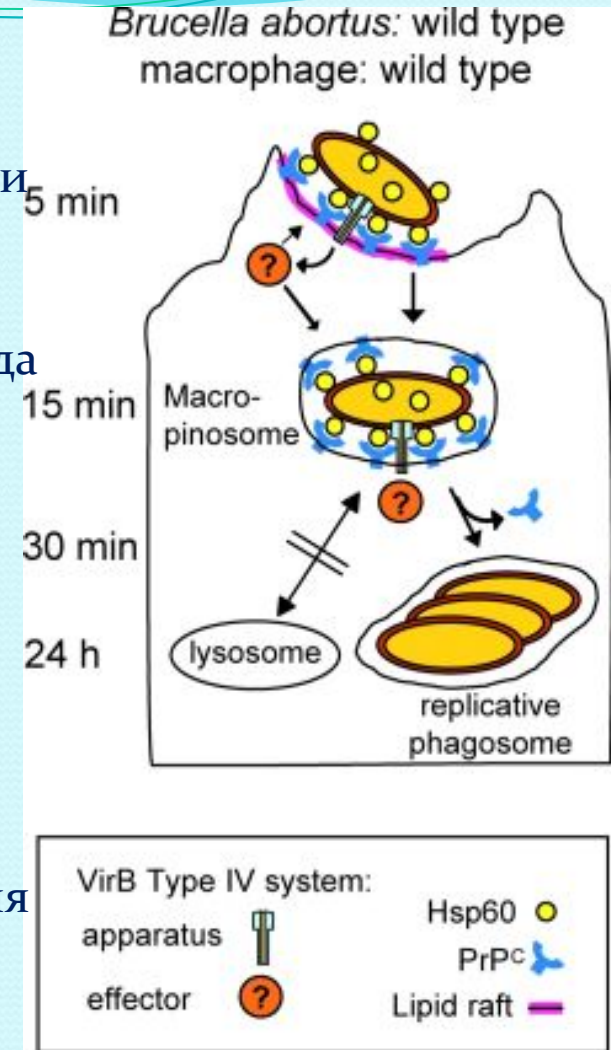


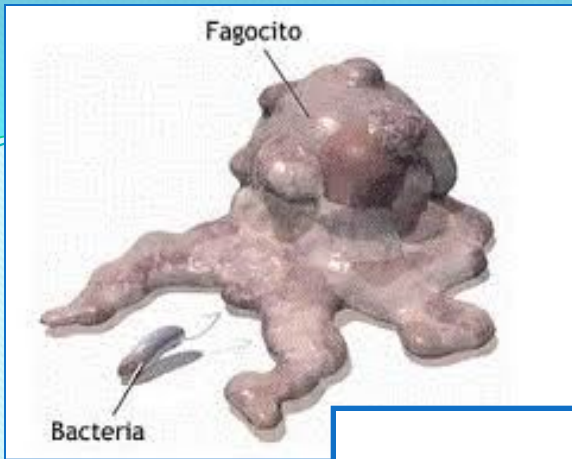
● Липидные плоты в клеточной мембране макрофагов содержат богатые ХС микродомены, участвующие в бактериальной интернализации и способствующие направленному внутриклеточному передвижению бруцелл



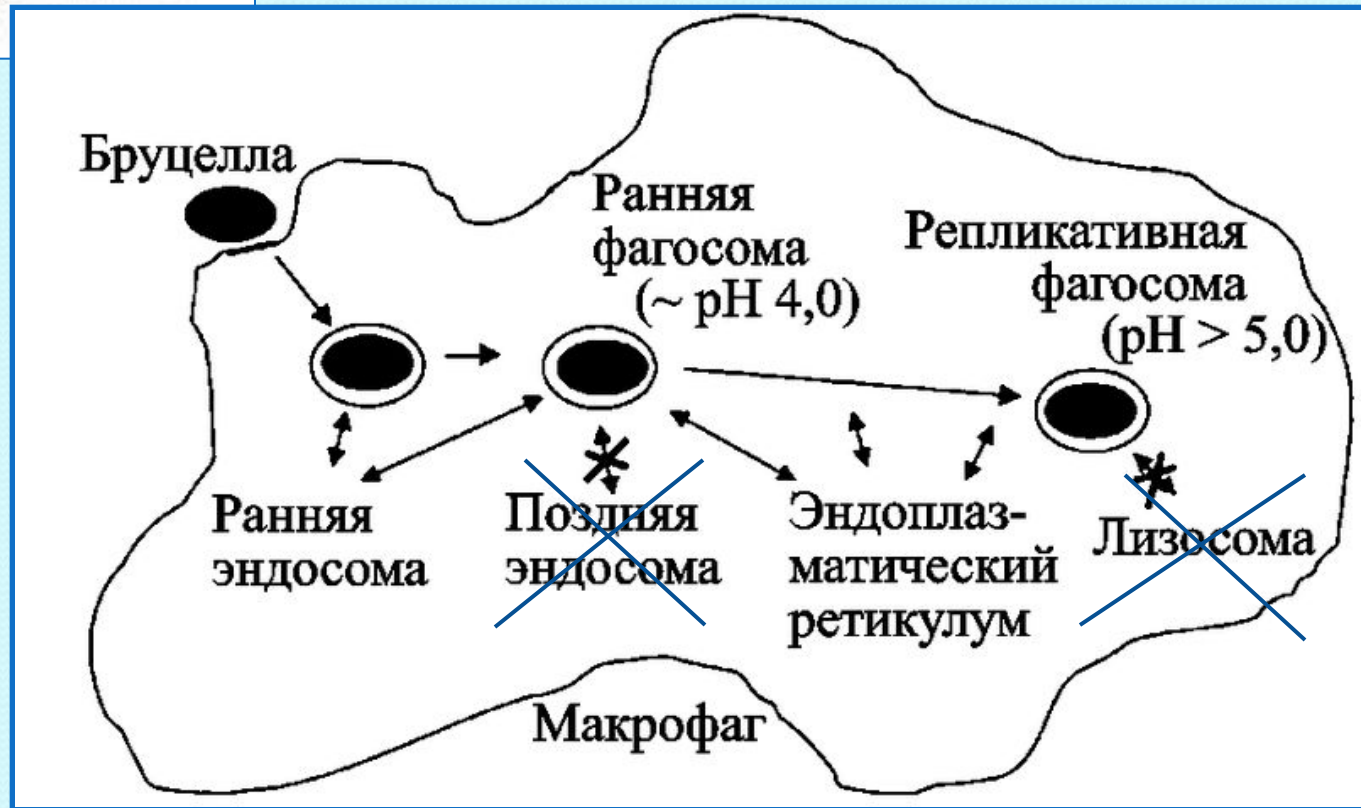
В клетке:

- 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



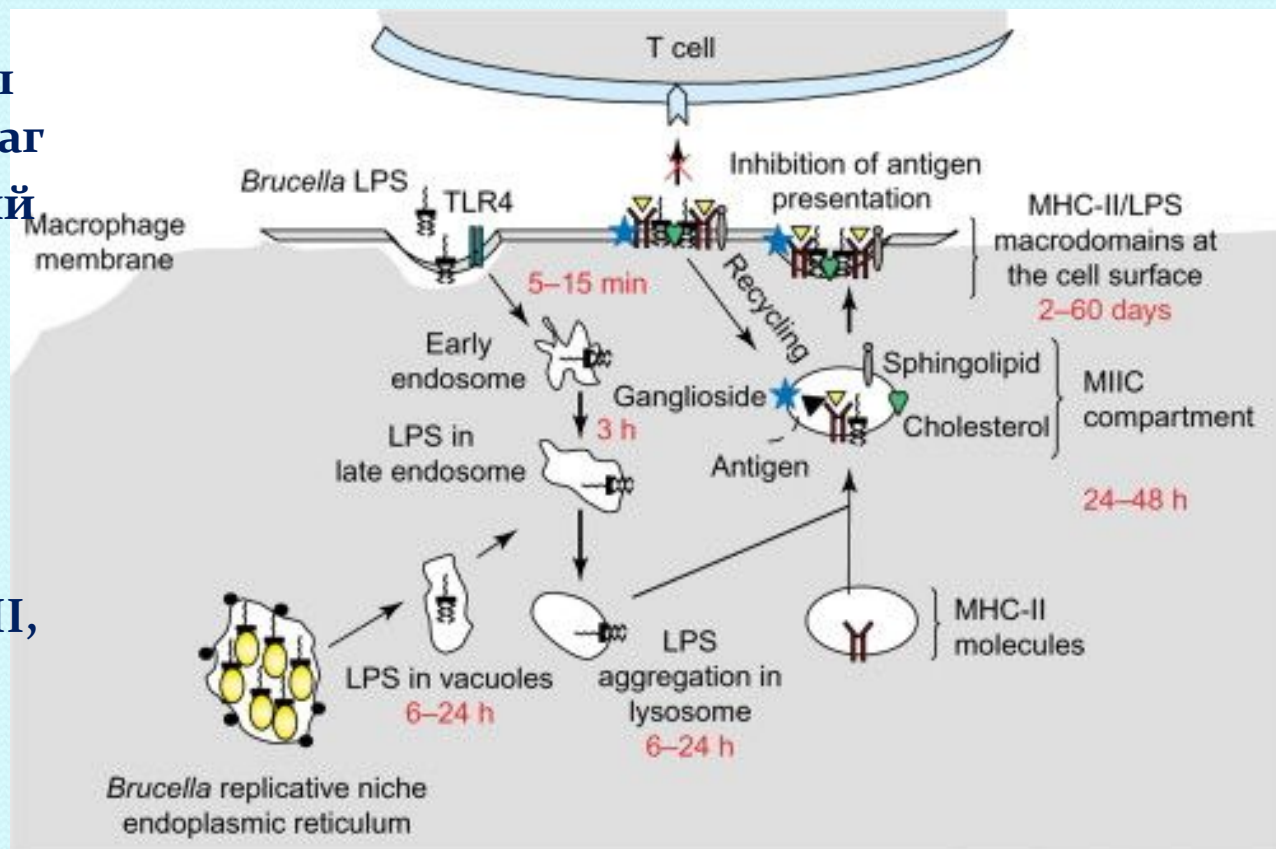


Ранняя эндосома – лишенный клатрина пузырек с рН среды 6,0, где происходит ограниченный и регулируемый процесс расщепления (лиганд отделяется от рецептора), заканчивающийся возвращением рецепторов в мембрану клетки



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



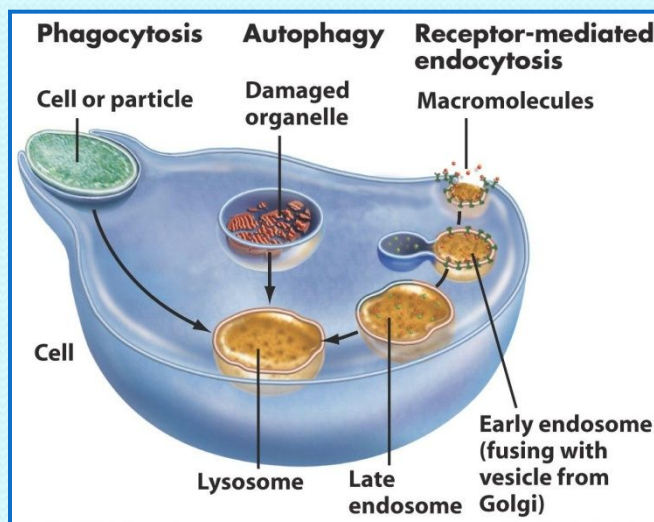
Current Opinion in Microbiology

Презентация пептидов Т-клеткам затрудняется

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

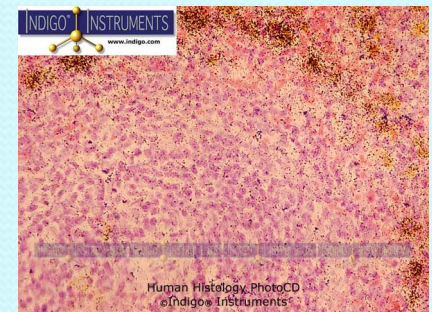
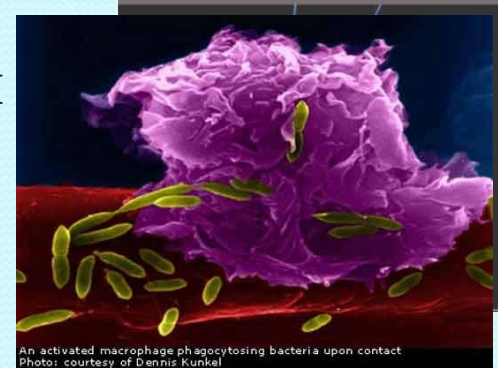
- Компоненты собственной мембраны (в частности, Toll-рецепторы), облегчают инвазию микроба
- Белки VirB, формирующие секреторную систему IV типа (пилусы, каналы, внутренние мембранные АТФ-азы, шапероны Hsp60, бактериальные пептиды), обнаруженные у бруцелл, способствуют их репликации и действуют как факторы 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 С₃ системы комплемента, путь активации комплемента блокируется и выработка поколения противоспалительных продуктов системы комплемента С₃а и С₅а 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)

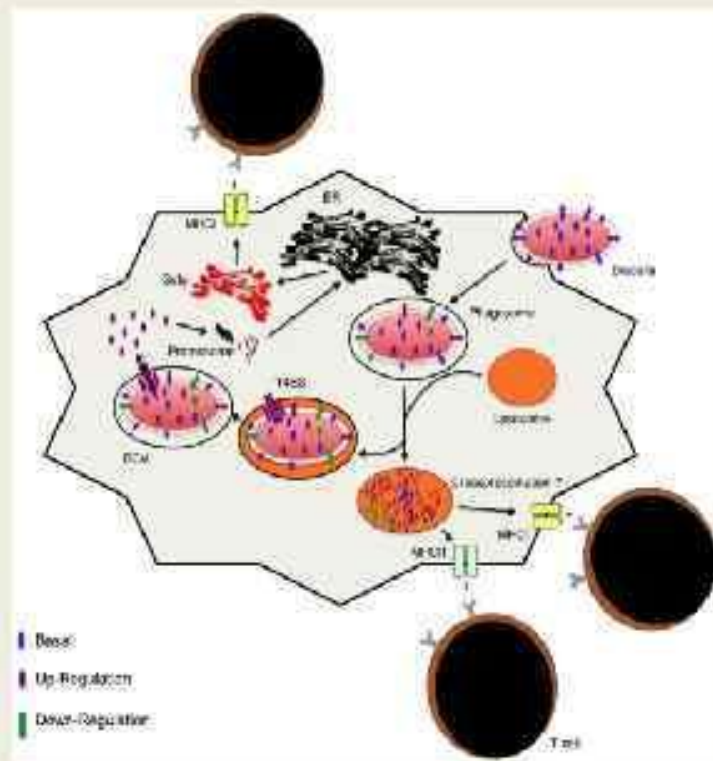


Другие «способности» бруцелл, способствующие их уклонению от иммунного ответа хозяина:

- Т4SS бруцелл в культуре макрофагов, мышинных и человеческих дендритных клеток секретирует целый ряд «эффекторных молекул»
- Вирулентные штаммы бруцелл секретируют в периплазматическое пространство циклические β -1,2-глюканы (С β 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

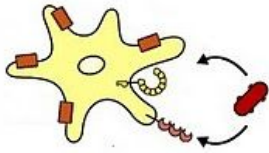
Таким образом,

- ❑ 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⁺ 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

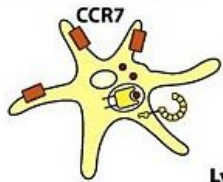


Могут ли бруцеллы быть «побеждены» с помощью «ТИПИЧНОГО» иммунного ответа?

Дендритная клетка поглощает патоген

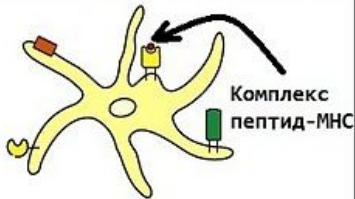


Патоген разрушается до белков

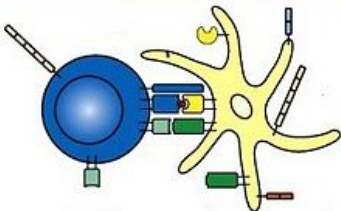


Lymphatics

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



T-клетка распознает пептид и активируется

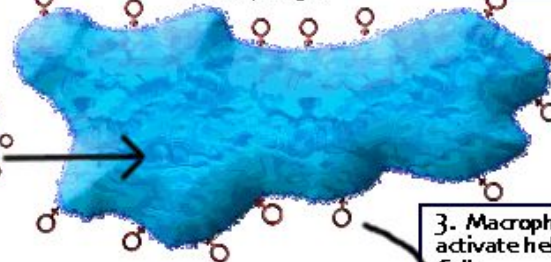


1. Virus infects body cells display viral antigens



Macrophage

2. Macrophages engulf virus and display viral antigen.



antigen

3. Macrophages activate helper T Cells

Helper T Cell

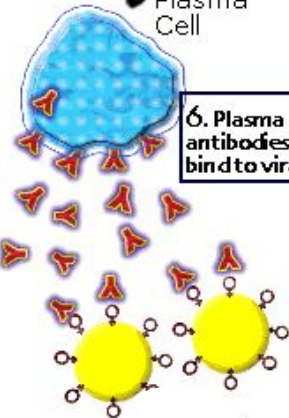


B Cell

5. B Cells form plasma cells

Plasma Cell

6. Plasma cells make antibodies which bind to viral antigen



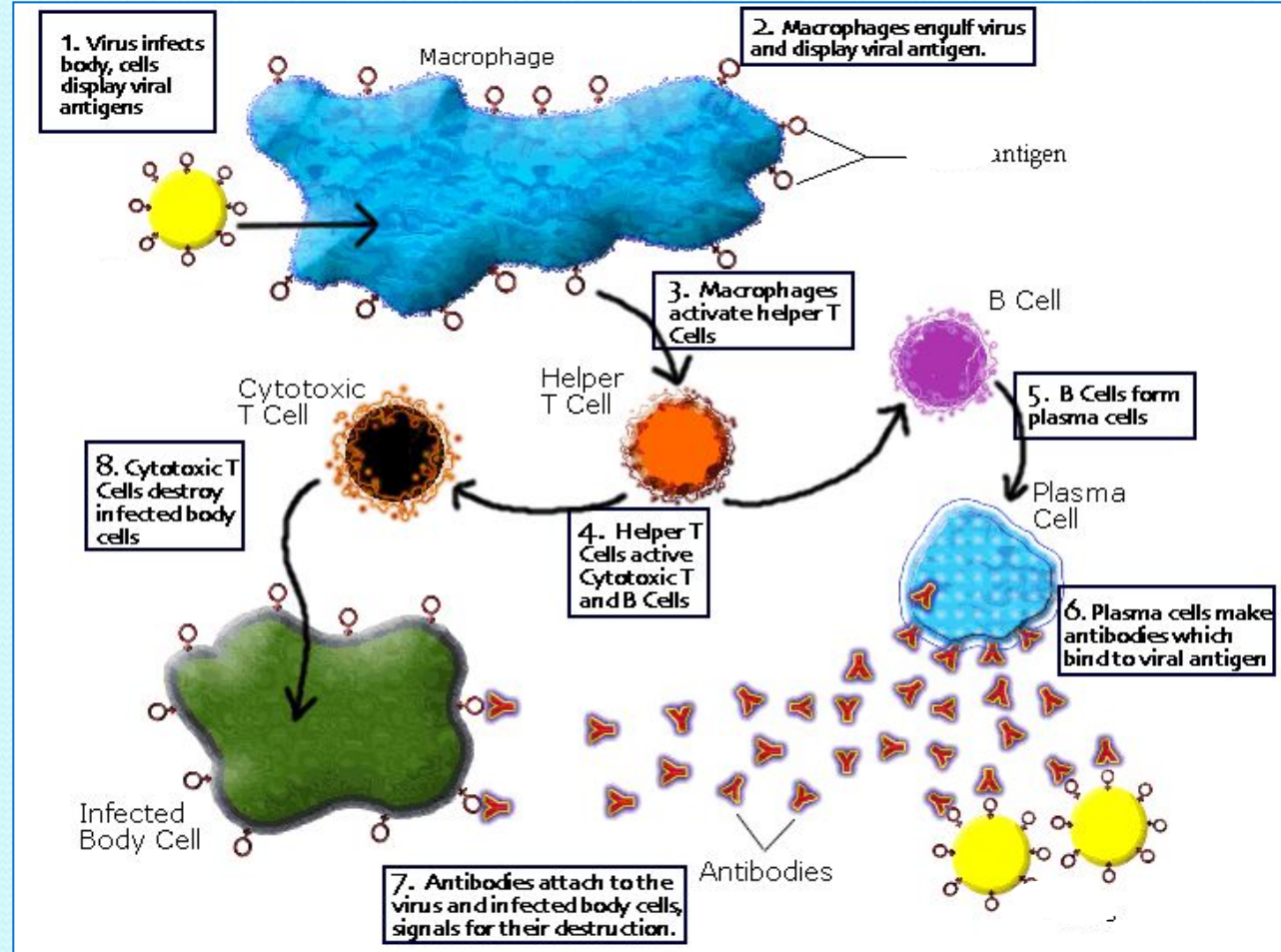
Antibodies

8. Cytotoxic T Cells destroy infected body cells

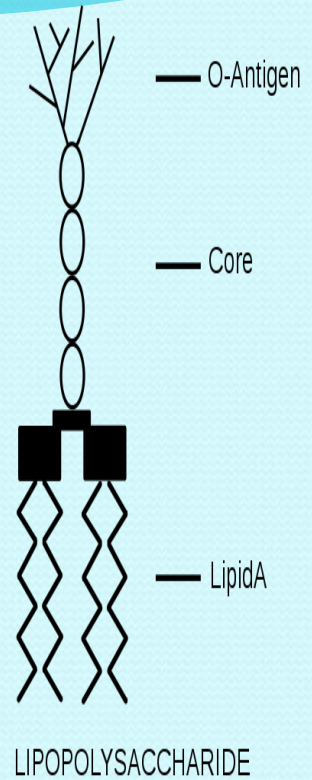
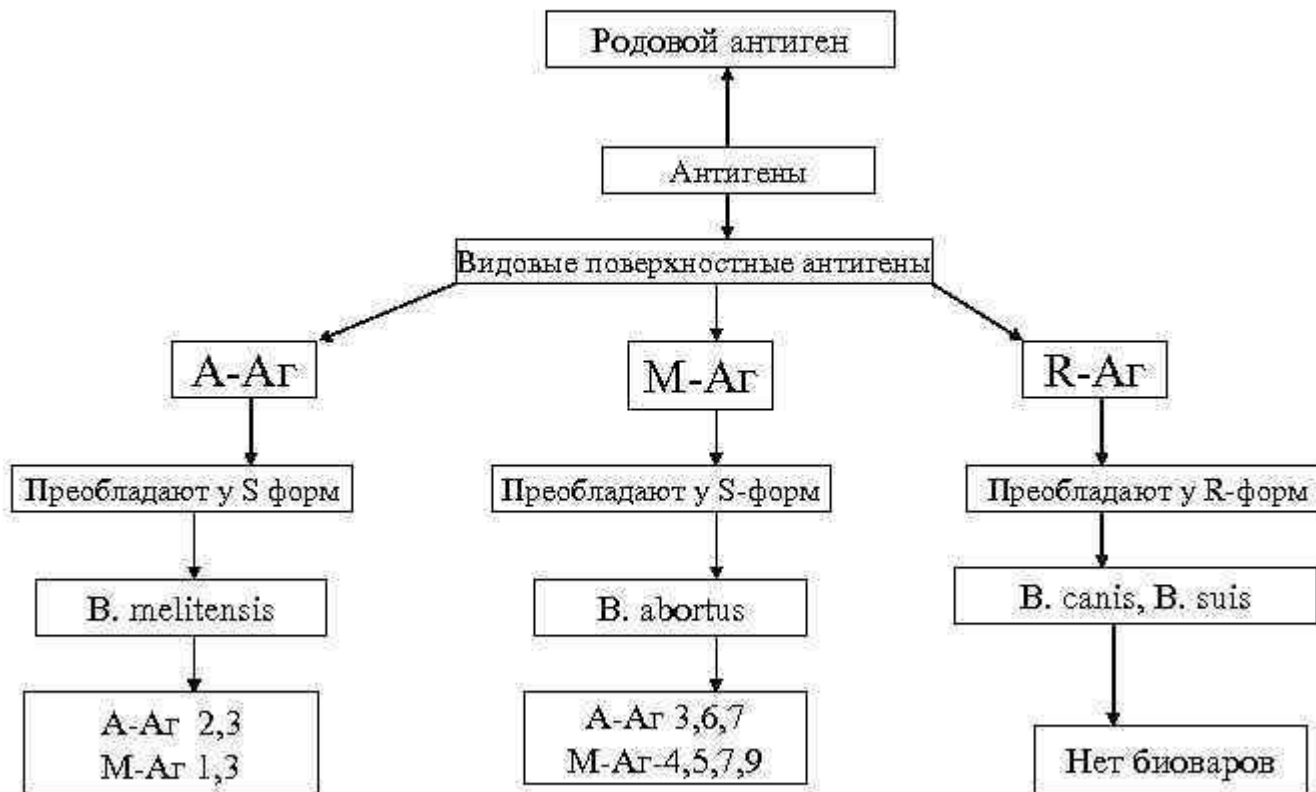


Infected Body Cell

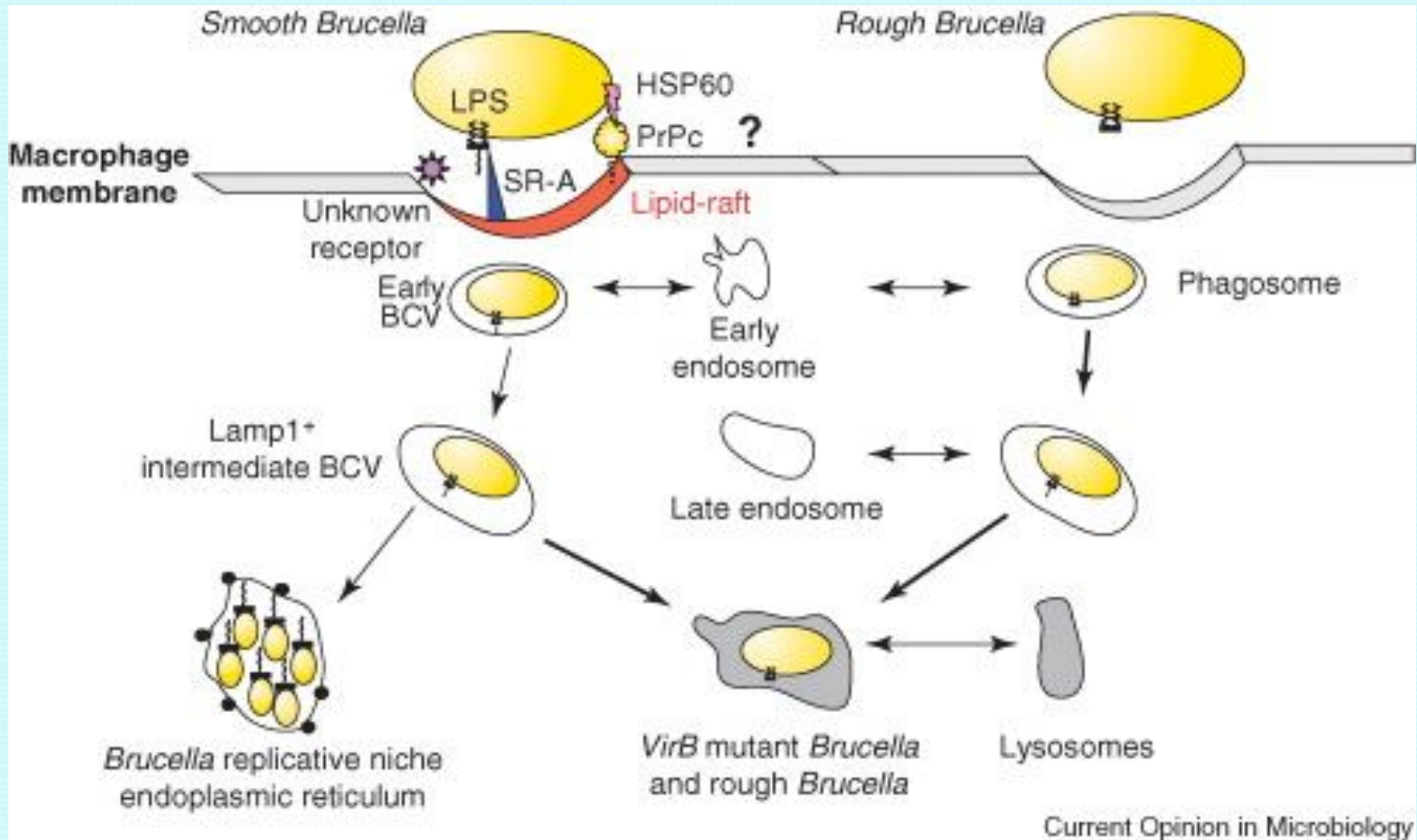
7. Antibodies attach to the virus and infected body cells, signals for their destruction.



Антигенные свойства возбудителей бруцеллеза

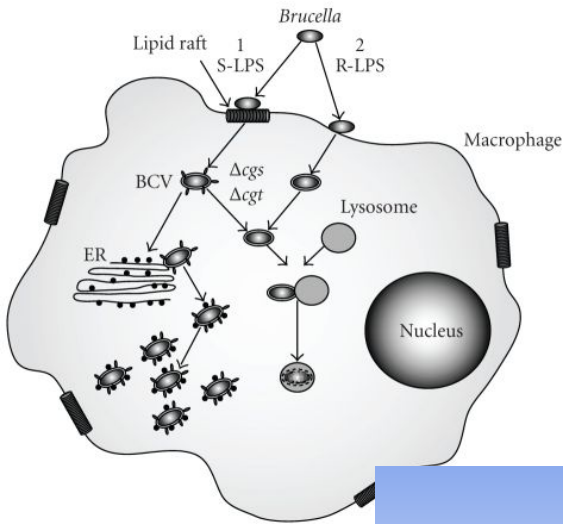


Почему шероховатые формы авирулентны?



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^a

1

4

Wild-type *B. melitensis* 16M

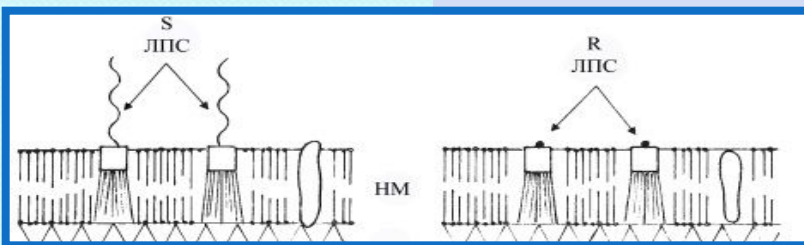
6.2×10^5 (3.9×10^5 –
 9.5×10^5)

1.8×10^3 (4.6×10^2 –
 1.8×10^3)

Rough B3B2 mutant

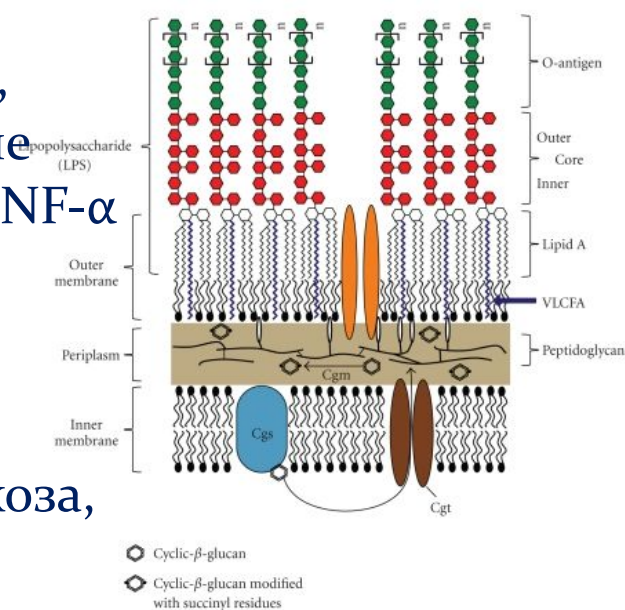
5.0×10^2 (0 – 3×10^3)

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 β , IL-6 или TNF- α
- Клетки бруцелл относительно неэффективно активируют комплемент
- У бруцелл «эндотоксический компонент» ЛПС –
- липид А – биохимически отличен (диаминоглюкоза, и длинная цепь жирных кислот);
- Перозаминовые О-цепи ЛПС слабо деградируют и образуют внутриклеточные комплексы с МНСII, которые препятствуют презентации антигена

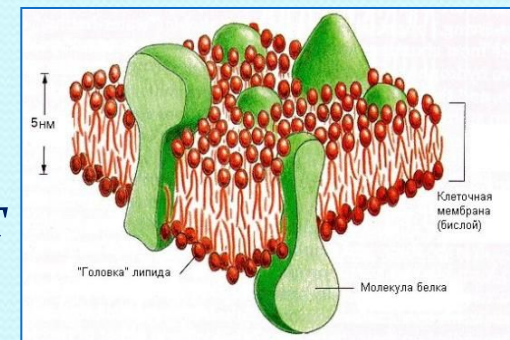
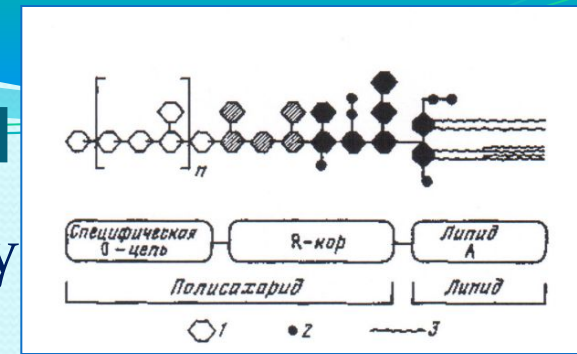


Бруцеллы обладают устойчивостью к низким значениям pH:

- 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

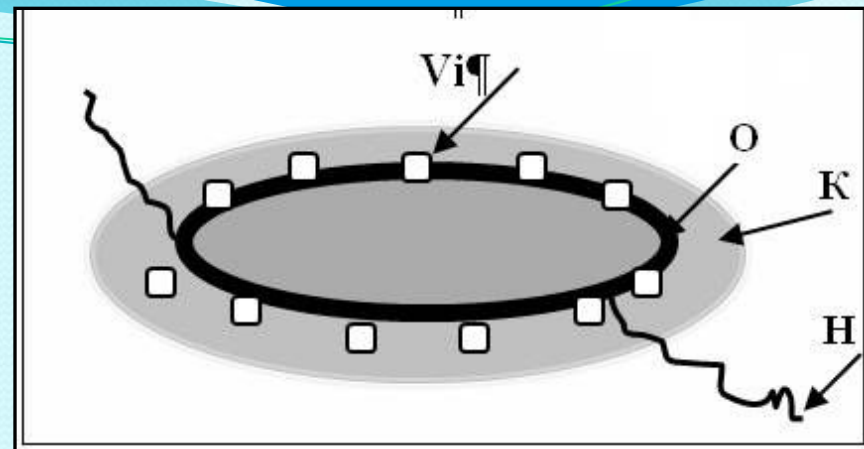
Еще чем обусловлена вирулентность бруцелл:

- 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

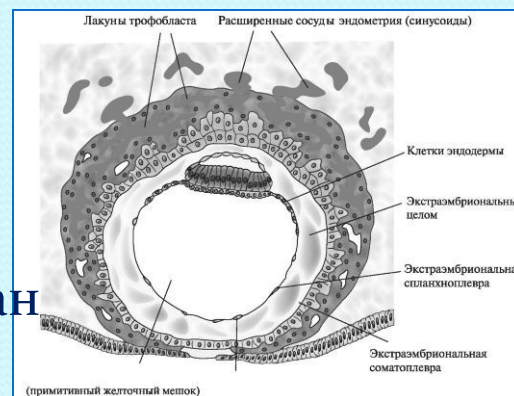


K-антигены (капсульные) состоят из A-, B-, L-антигенов и содержат, главным образом, кислые полисахариды: глюкуроновую, галактуроновую и другие уроновые кислоты

**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

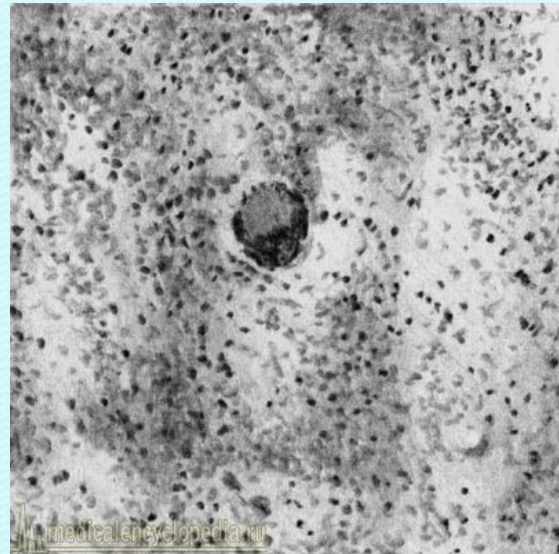
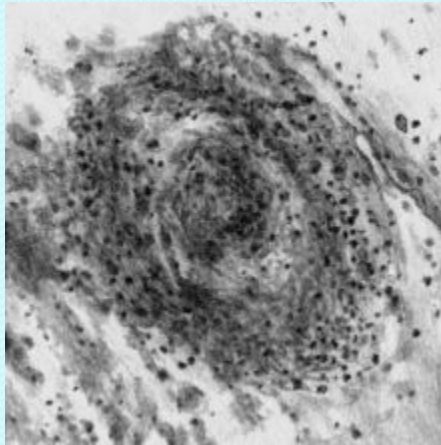
Плацентарные трофобласты обеспечивают перенос возбудителя между естественными хозяевами

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

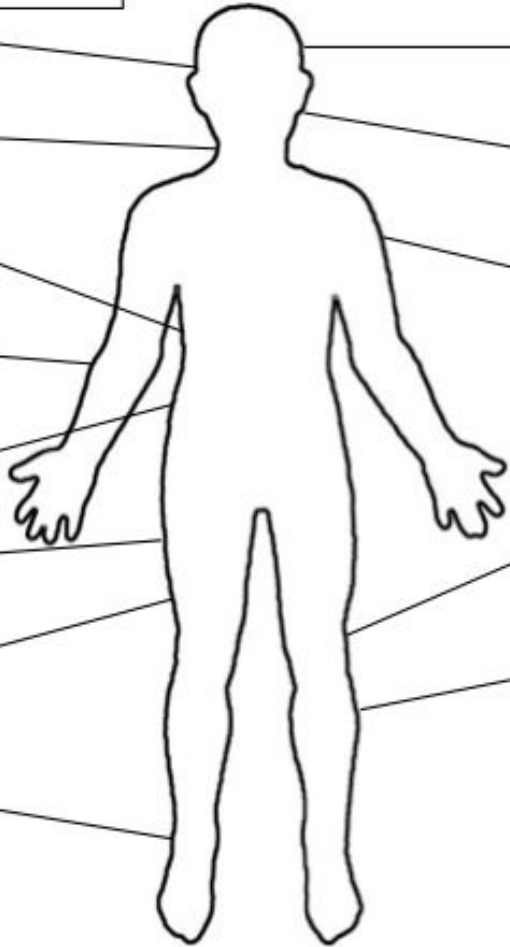
Основной клинический синдром – комплексность поражений:

- 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



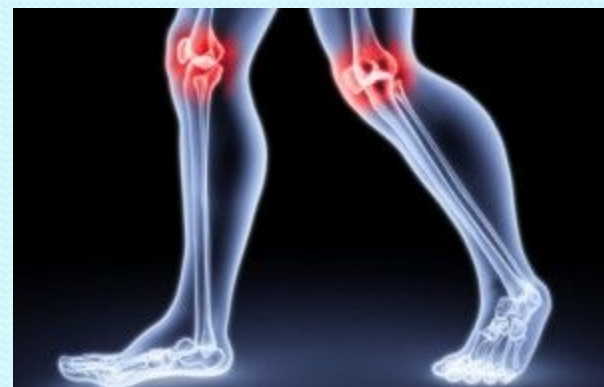
Complications:

- Orchitis
- Meningoencephalitis
- Endocarditis
- Osteomyelitis
- Arthritis

Поражения опорно-двигательного аппарата:

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

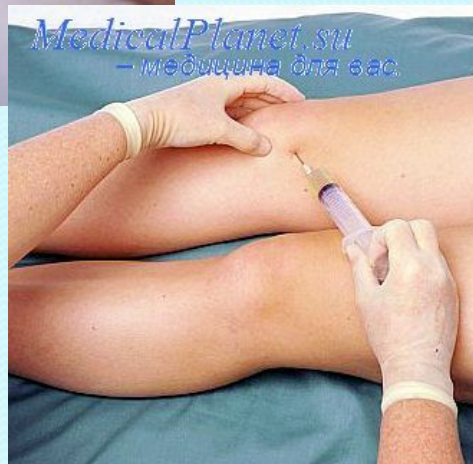
Артриты:



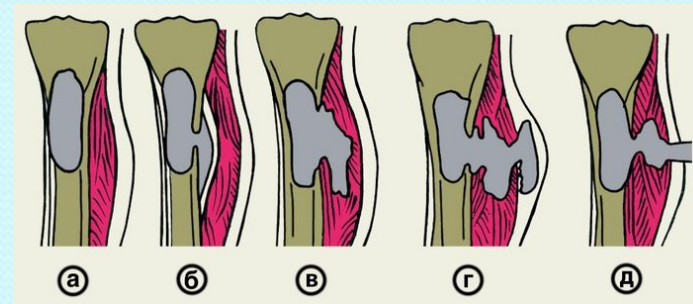
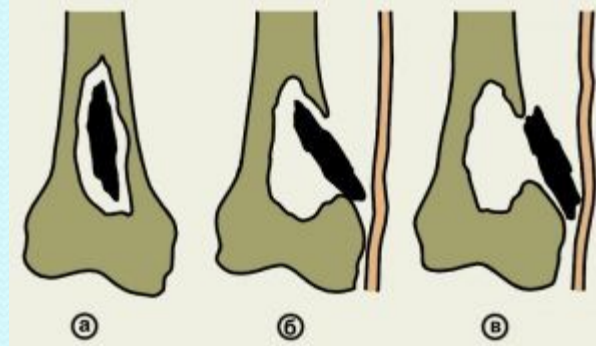
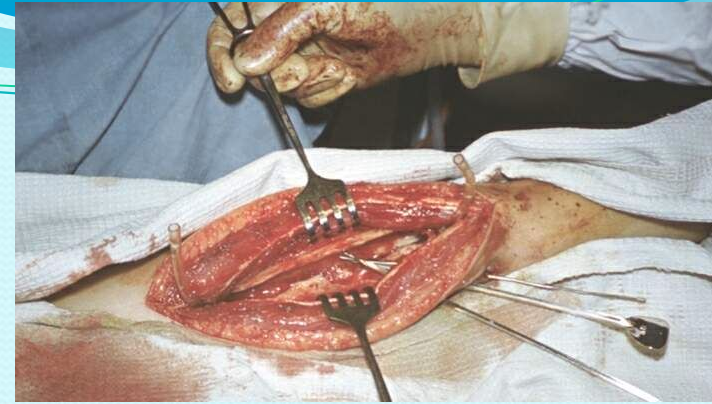
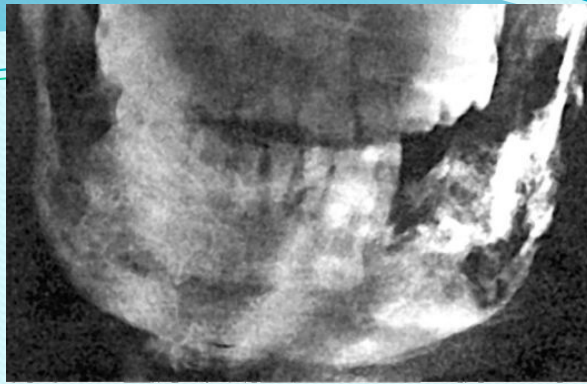
Артрит коленного сустава



Гонит коленного сустава с
контрактурой при бруцеллезе



Остеомиелит



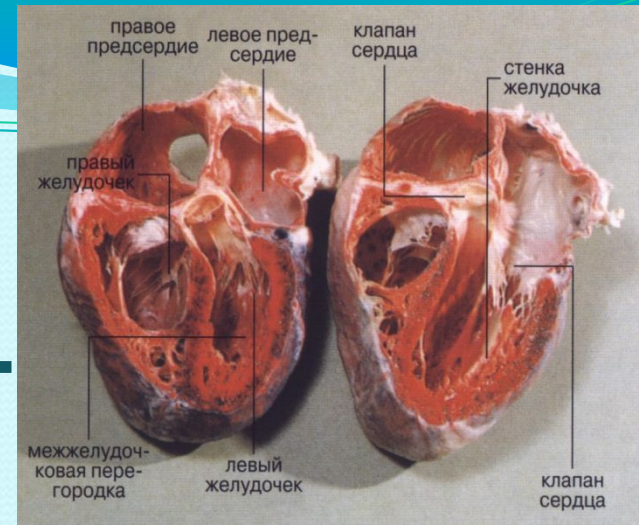
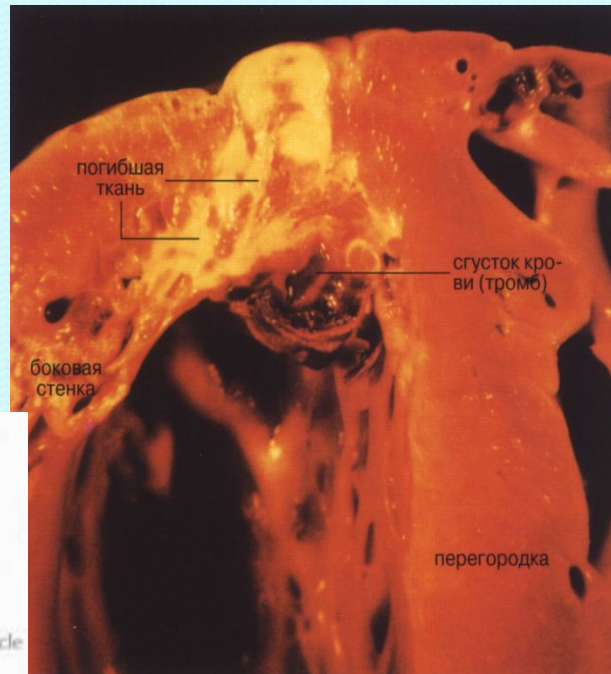
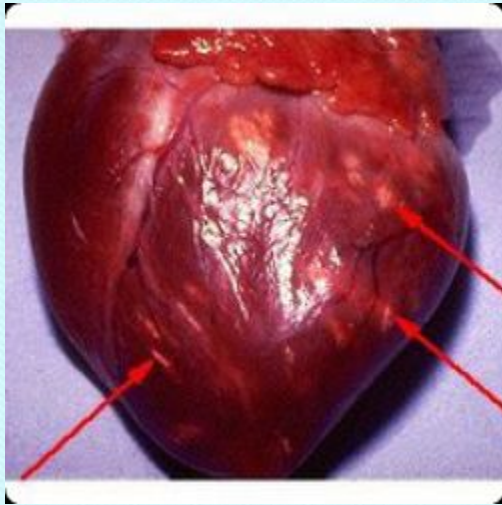
Поражение сердечно-сосудистой системы:

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

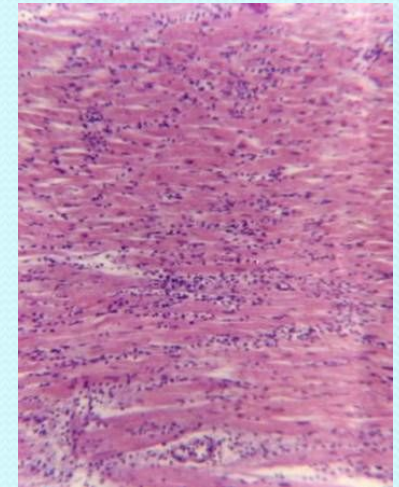
Абсцессы



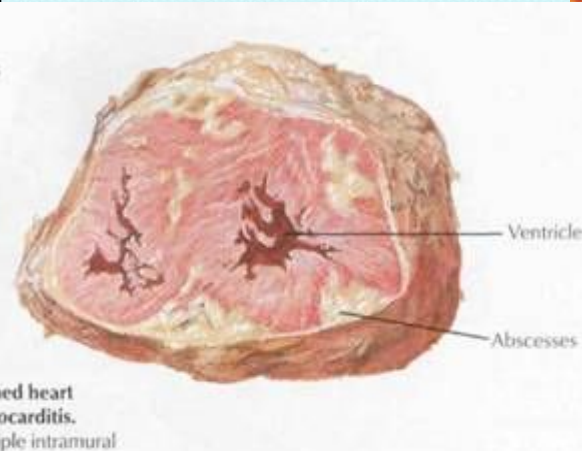
Миокардит



При утолщении сердечной мышцы уменьшается сила сокращений и эластичность сердца

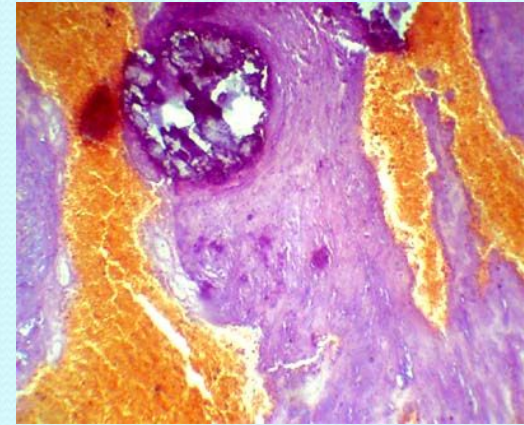
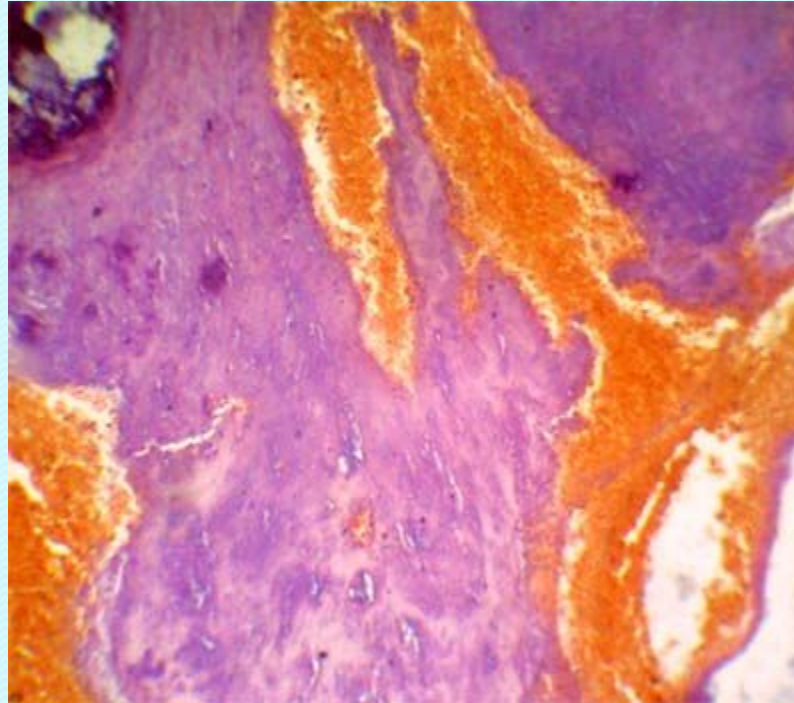


Септический миокардит



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

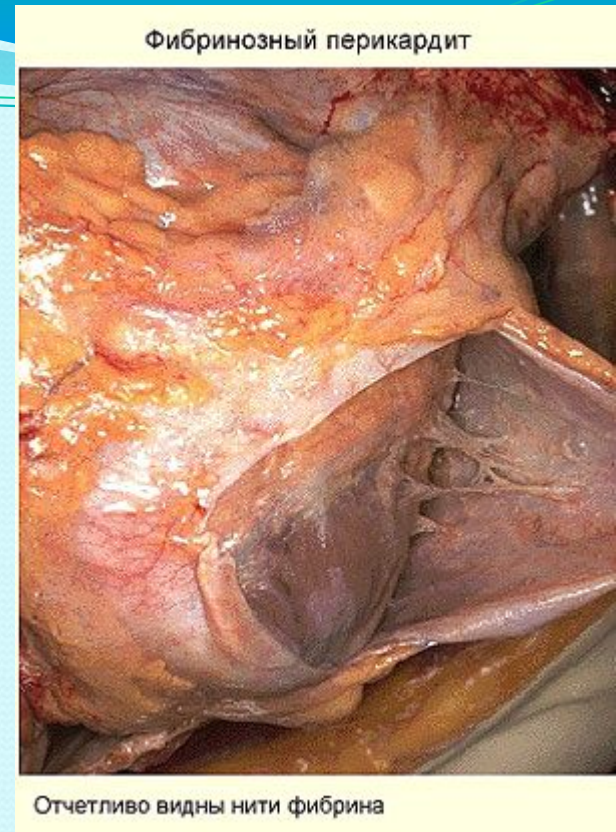
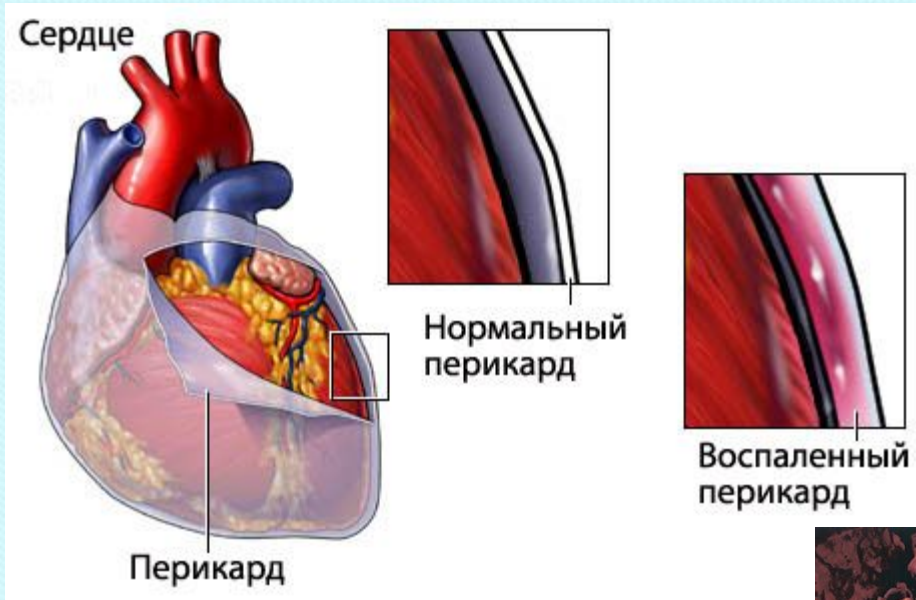
Воспаление эндокарда:



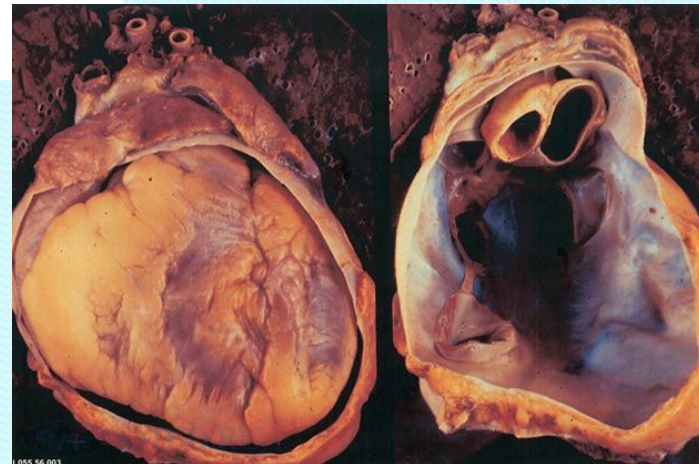
Первичный бактериальный эндокардит, затяжная форма. Аортальный клапан с фиброзными изменениями, очагами мукоидной дегенерации, поверхностными изъязвлениями и кальцинозом

Перикарди

Т:



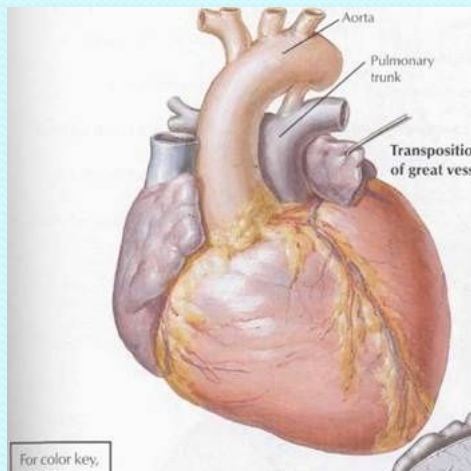
Сердце при перикардите



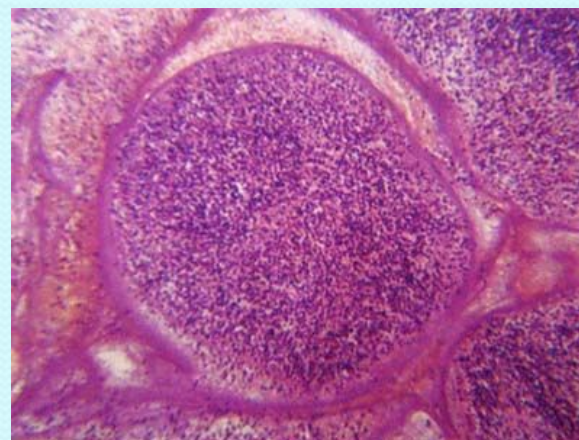
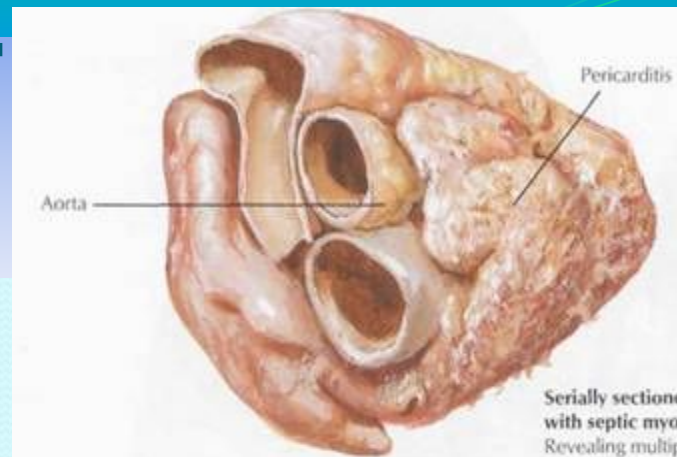
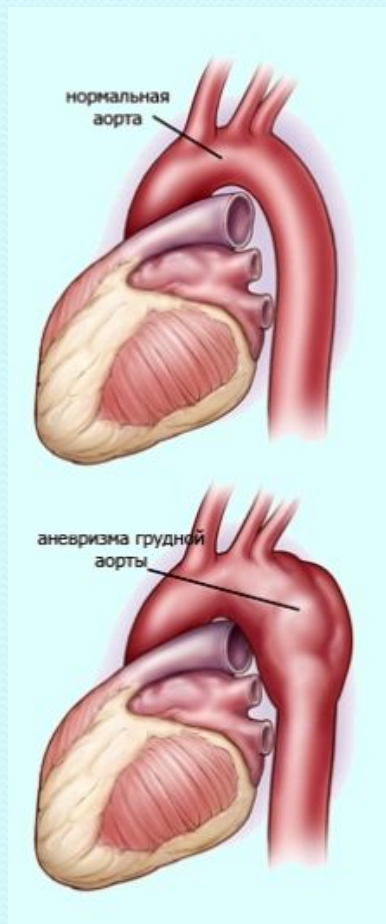
Осложнение перикардита – тампонада сердца:



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

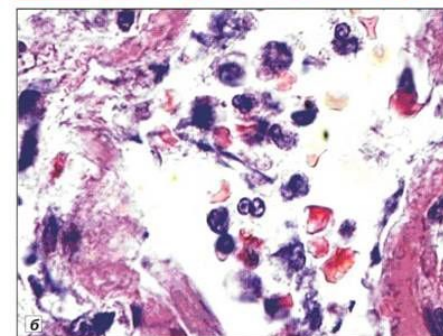
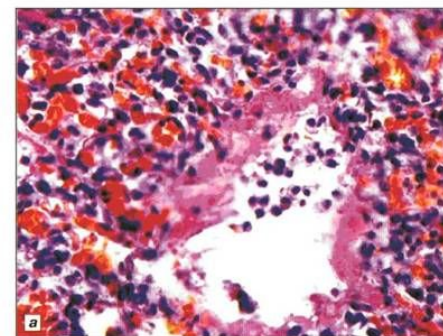
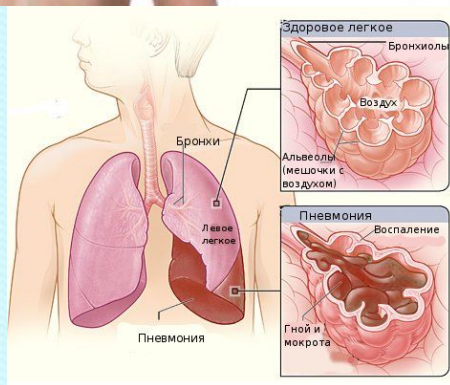
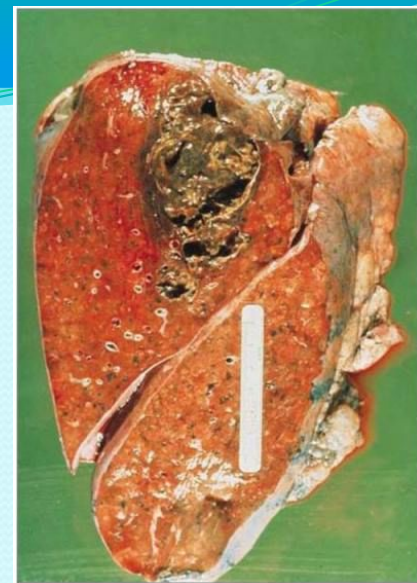
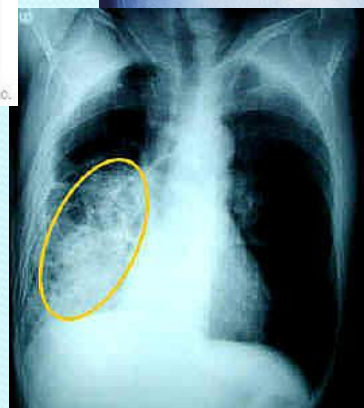
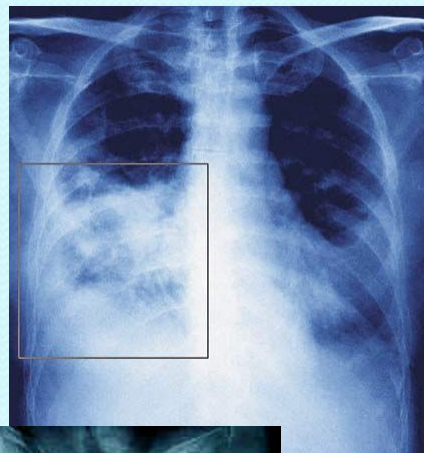
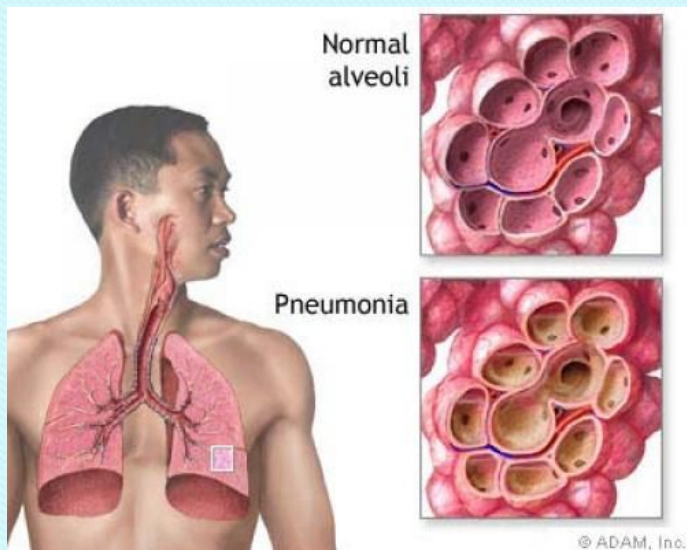
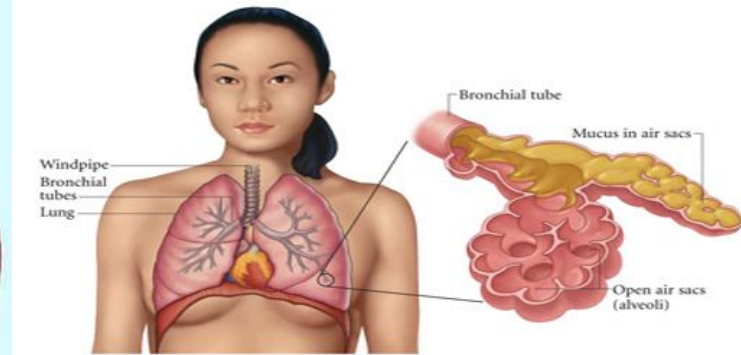
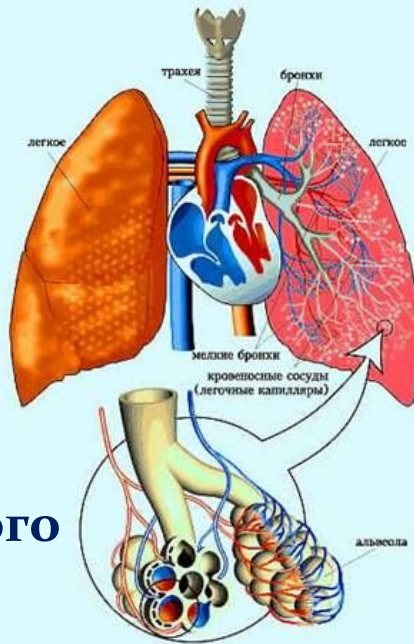
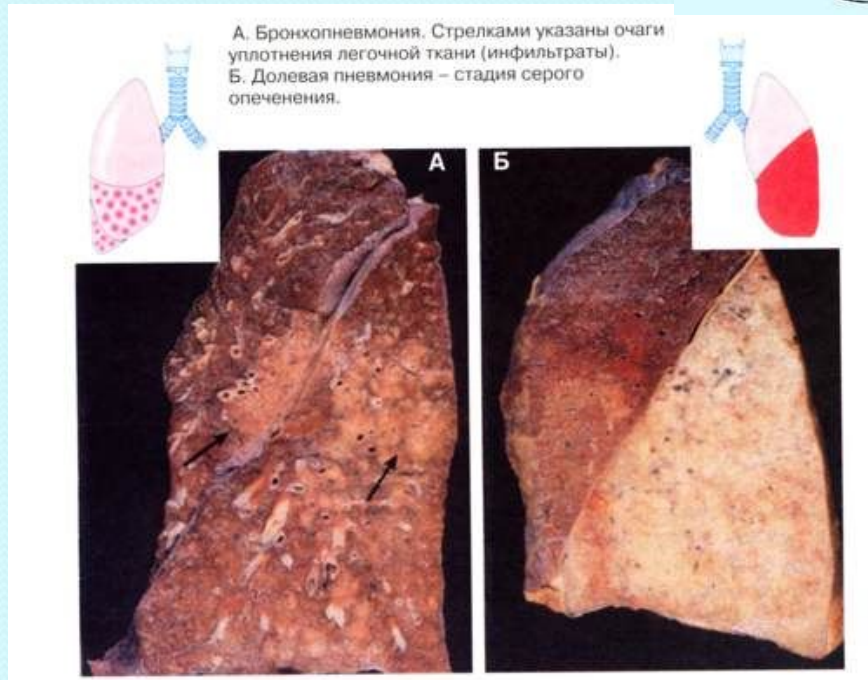


Рис. 8. Врожденная бактериальная пневмония (третья стадия). Многочисленные альвеолярные макрофаги, формирование гиалиновых мембран. Окраска гематоксилином и эозинном. а — х240, б — х640.



Очаговая пневмония в нижней доле правого легкого



Пневмония, абсцедирование,
каверны, выпот
Компьютерная томография

Гепатит

Спленит

Лимфаденит

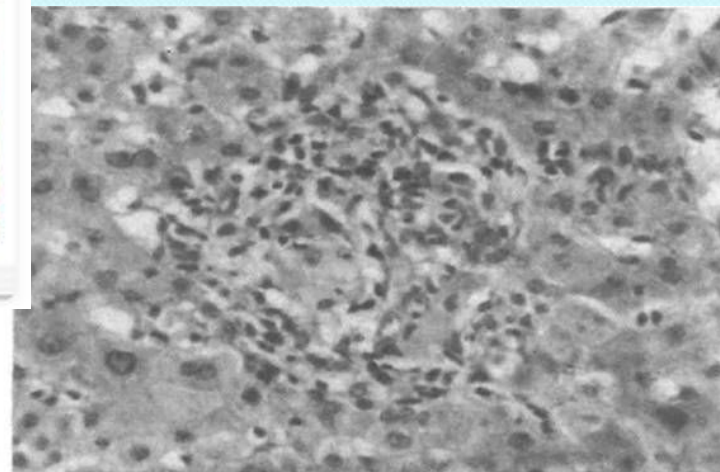
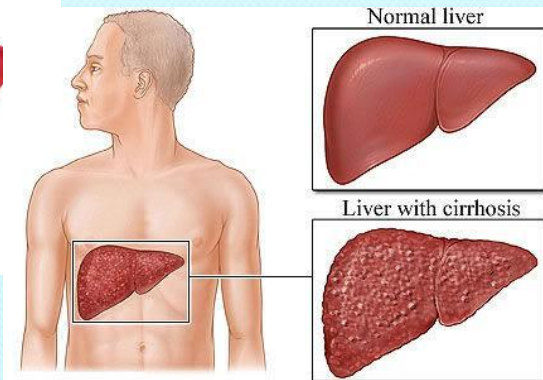
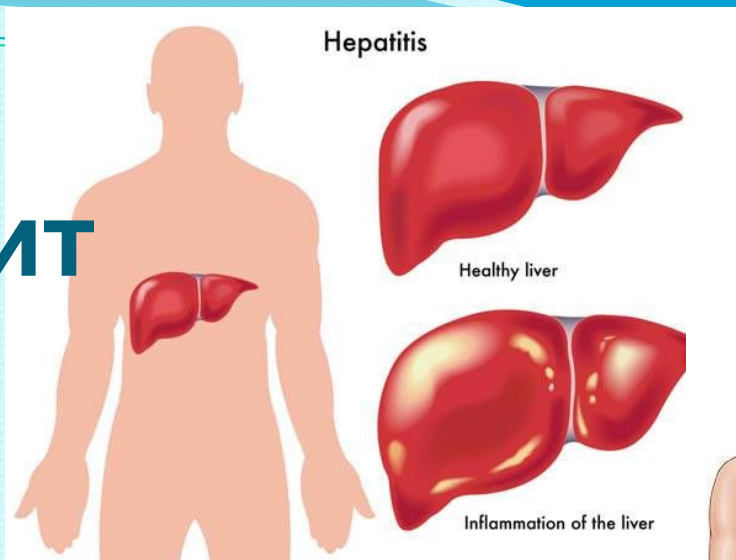
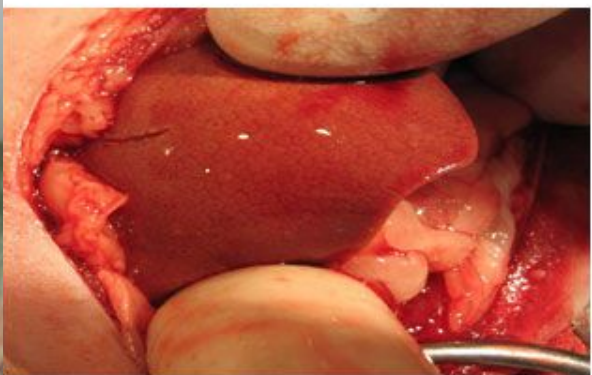


Рис. 23. Хронический гранулематозный гепатит (наблюдение С. Д. Подымовой).
В центре участок некроза со скоплением по периферии макрофагальных элементов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Селезенка не терпит инфекционные

заболевания, в особенности:

сыпной тиф;

брюшной тиф;

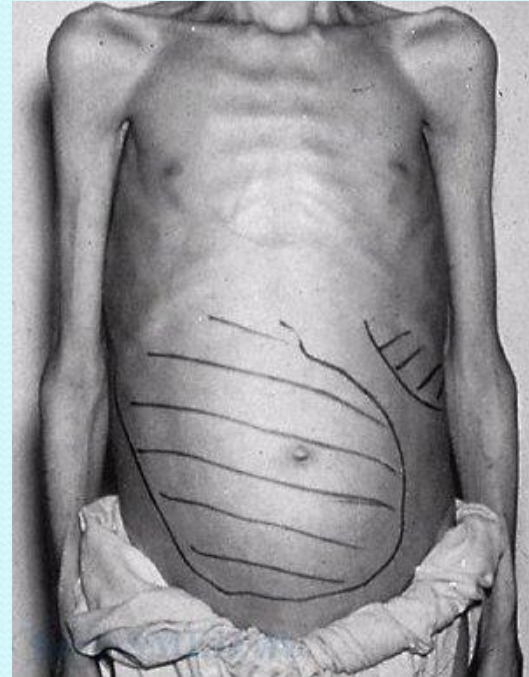
малярию;

острый вирусный гепатит;

сепсис;

сифилис;

бруцеллез



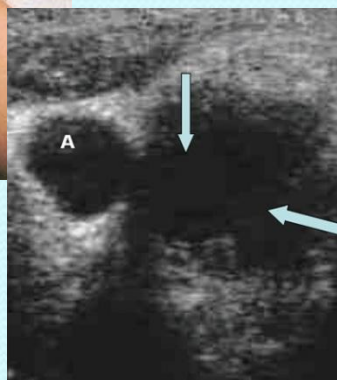
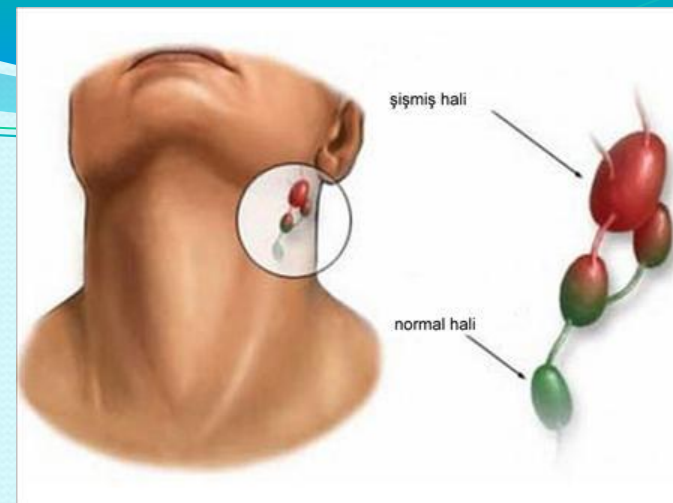
Блокируется отток крови, баланс кроветворения нарушается, селезенка начинает прямо на глазах расти в размерах, становится твердой.

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

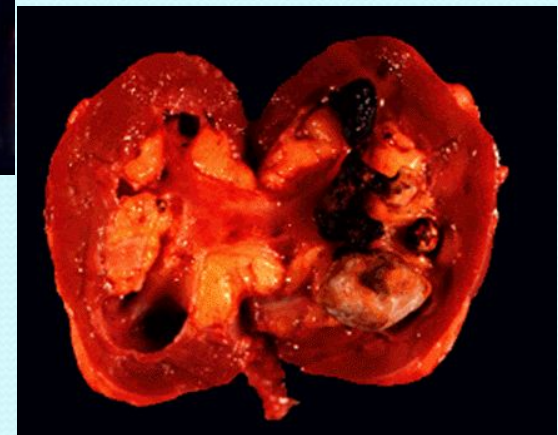
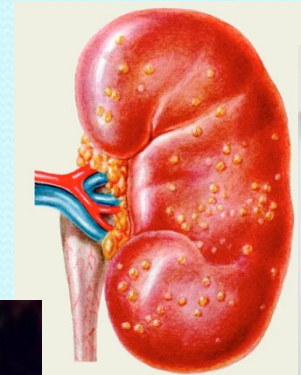


Острый лимфаденит,
деструкция лимфоузла

Поражения кожи при бруцеллезе – результат токсического поражения сосудов:



Поражения мочеполовой системы: пиелонефрит

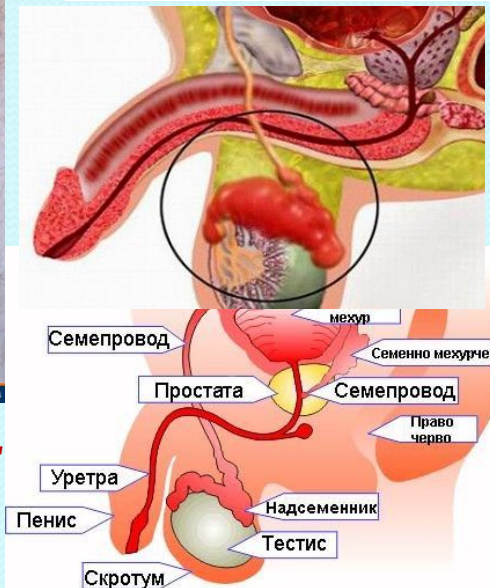
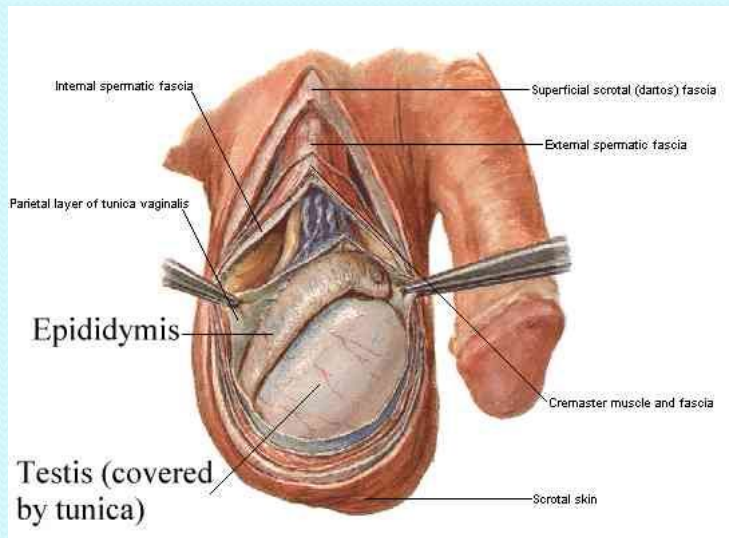


Пиелонефрит — это неспецифический процесс, при котором воспаление распространяется не только на лоханку и чашечки, но и на паренхиму почки, особенно на ее интерстициальную ткань

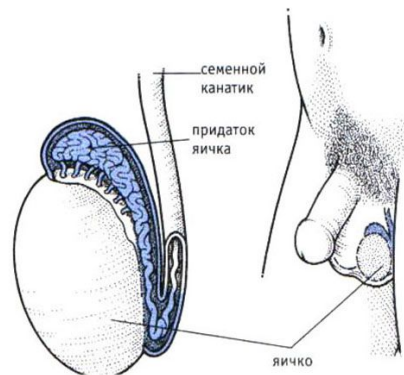
Орхит, эпидидимит, простатит



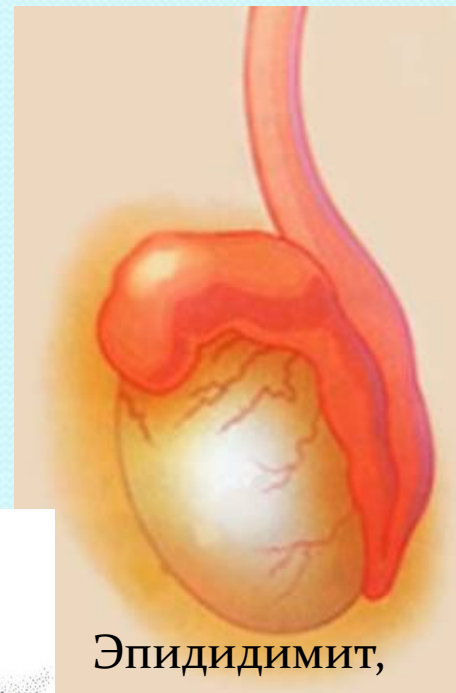
Бруцеллезный орхит



Эпидидимит



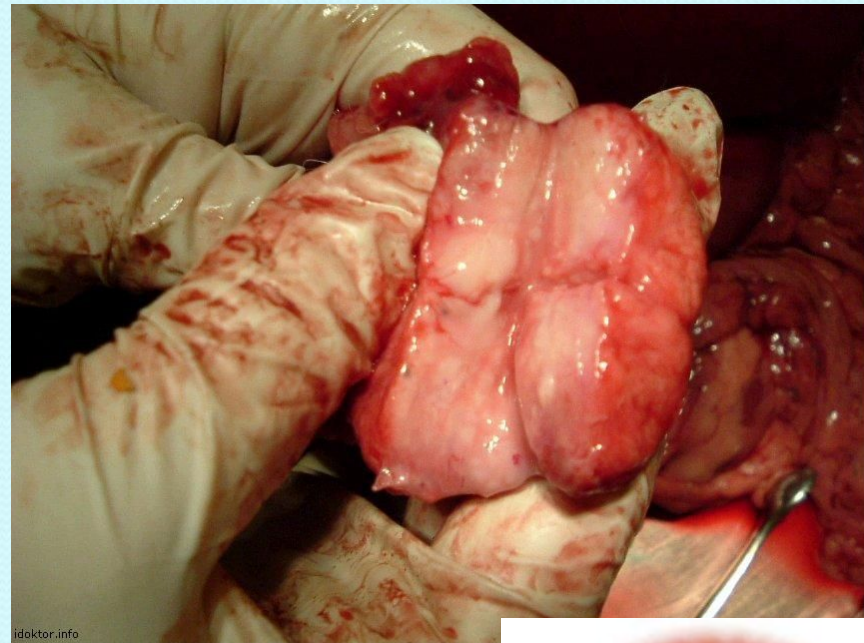
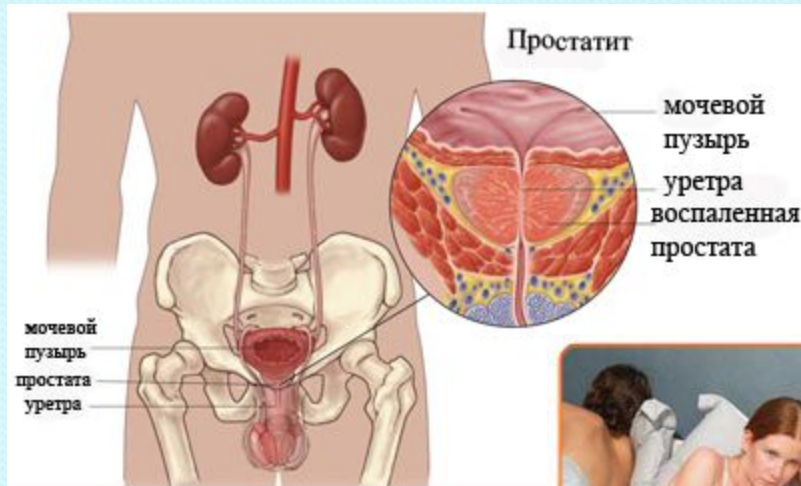
Когда изогнутая трубка придатка яичка воспаляется, то это сопровождается болезненностью при прикосновении, болью или опухолью.



Эпидидимит, орхит



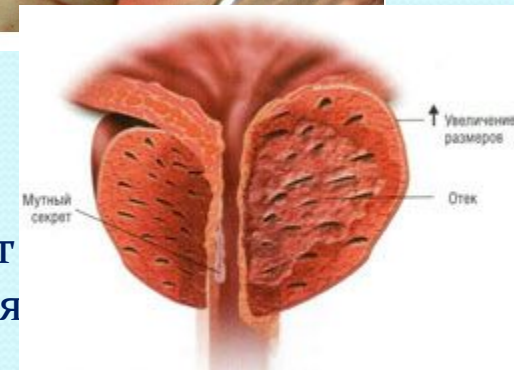
Простатит при бруцеллезе:



idoktor.info
Гнойный простатит, в середине капля гноя

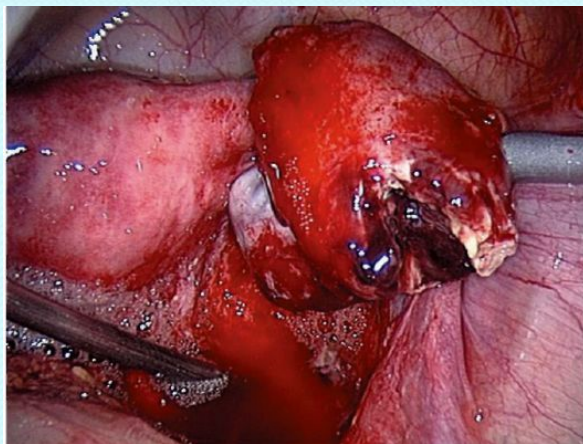
Предстательная железа:

- 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



Гнойный тубоовариит

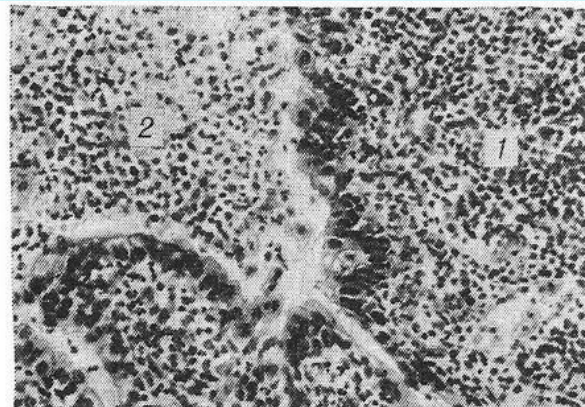
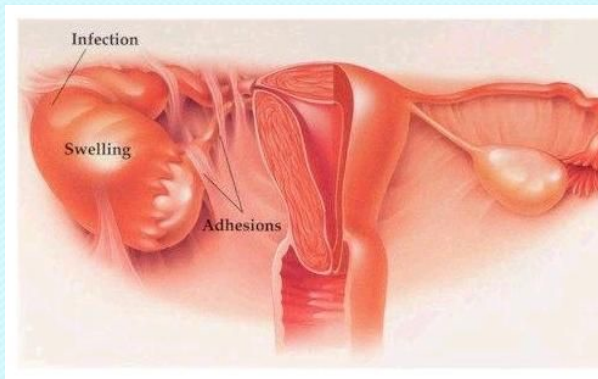


Рис. 3. Микроскопическая картина острого гнойного сальпингита: слизистая оболочка трубы инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами (1), в просвете трубы — гной (2); $\times 36$.

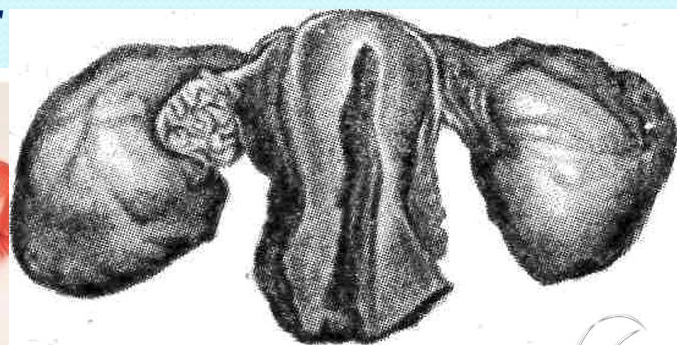
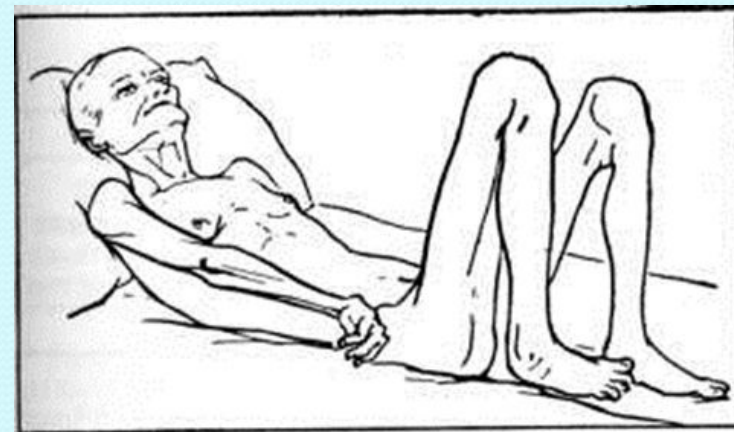
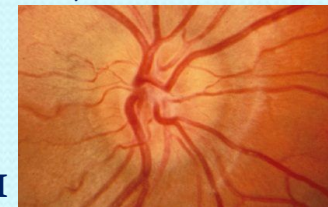
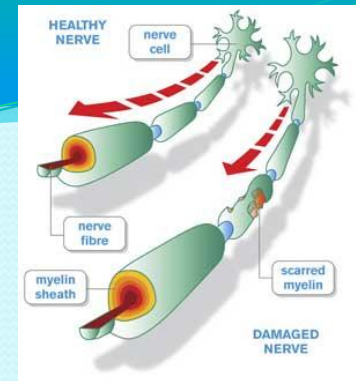


Рис. 25. Тубоовариальные воспалительные образования.

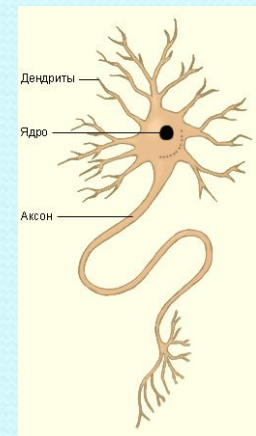
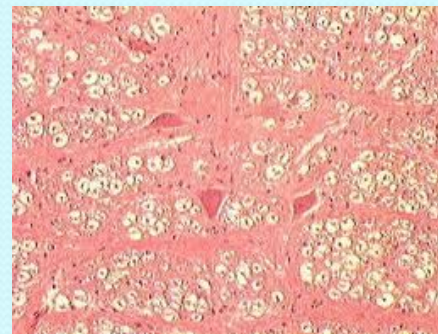
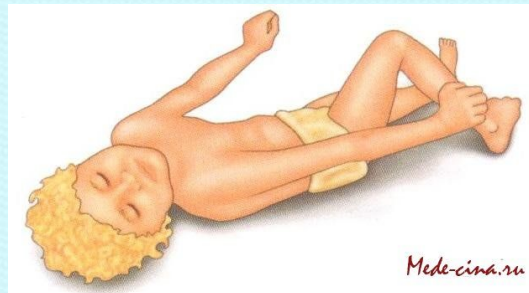
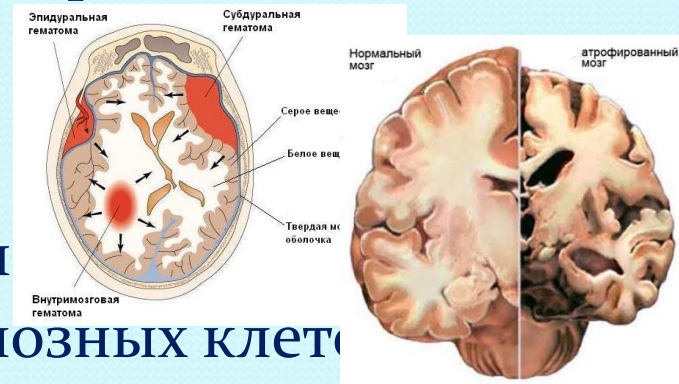
Нейробруцеллез:

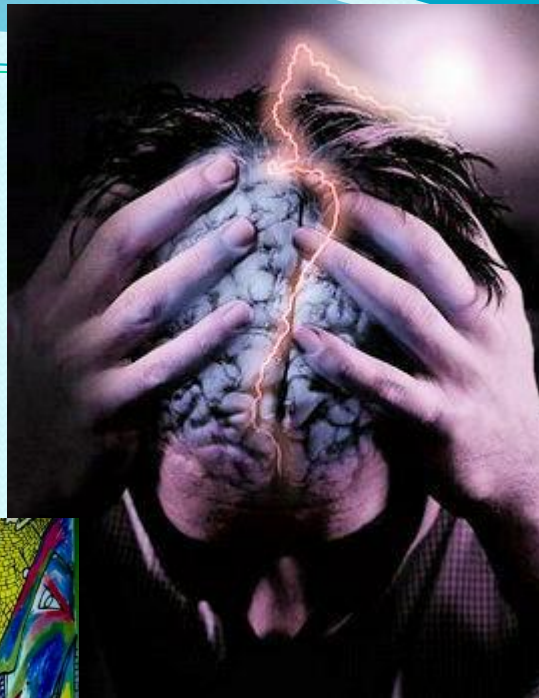
- Поражение НС (нейробруцеллез) встречается нечасто, протекает тяжело. Возможны менингоэнцефалит, множественные абсцессы головного мозга (в том числе мозжечка), разрыв септической аневризмы, миелит, синдром Гийена-Барре - аутоиммунная реакция против антигенов шванновских клеток и миелина), поражения 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*

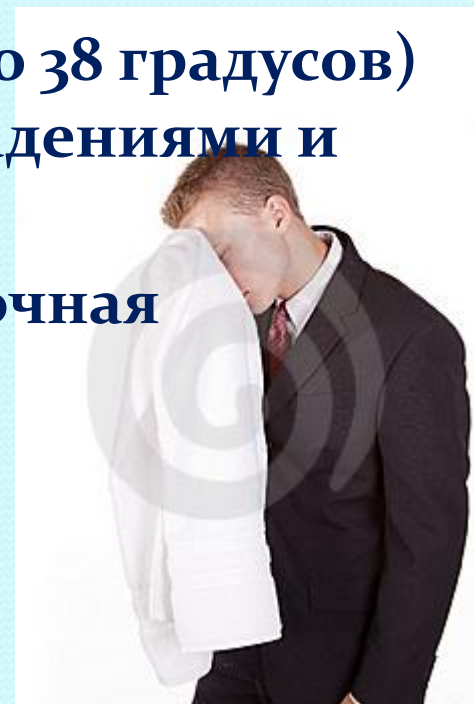
- **5 клинических форм:**
- Острый бруцеллез
- Острый рецидивирующий
- Хронический активный
- Неактивный
- Резидуальный (последствия перенесенного бруцеллеза)

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:

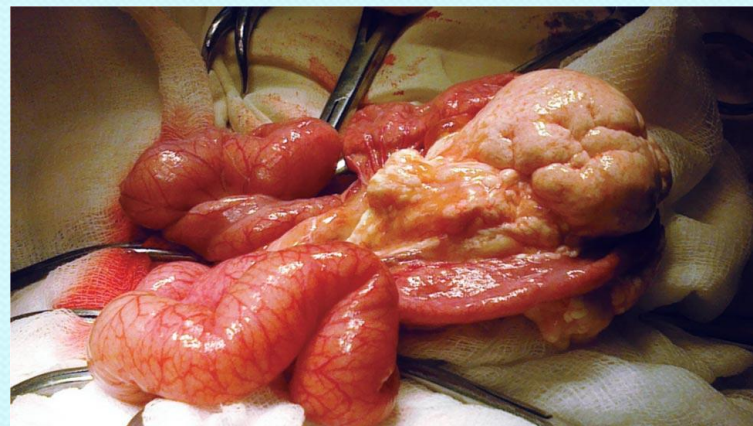
- Пациенты предъявляют обычно четыре главные жалобы:
- в суставах перемежающаяся боль, главным образом в нижних конечностях, время от времени чрезвычайно мучительная и сильная
- увеличение температуры тела в форме продолжительного субфебрилитета (до 38 градусов) или волнообразного вида с резкими падениями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

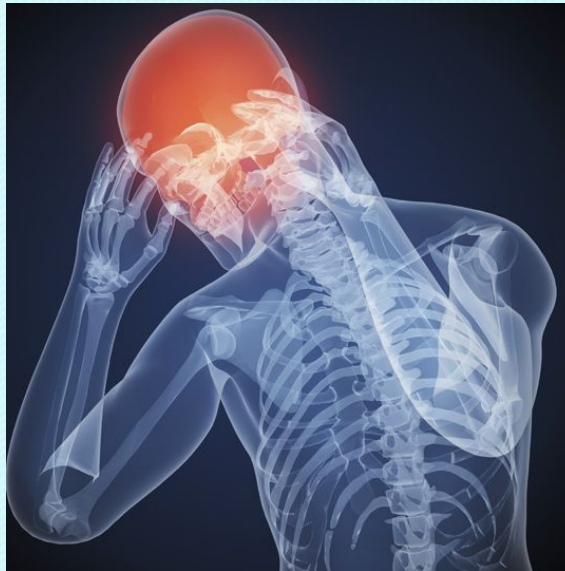
- Обнаруживают умеренное расширение границ сердца, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке
- Артериальное и венозное давление понижено
- Частота пульса соответствует температуре тела. У ряда больных отмечается нарушение пульса, иногда нарушения ритма по типу экстрасистолии
- Повышается ломкость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

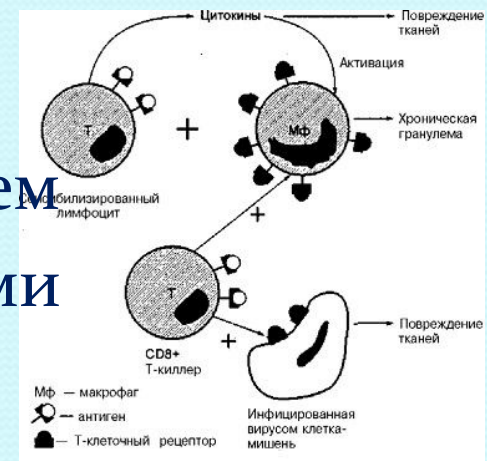
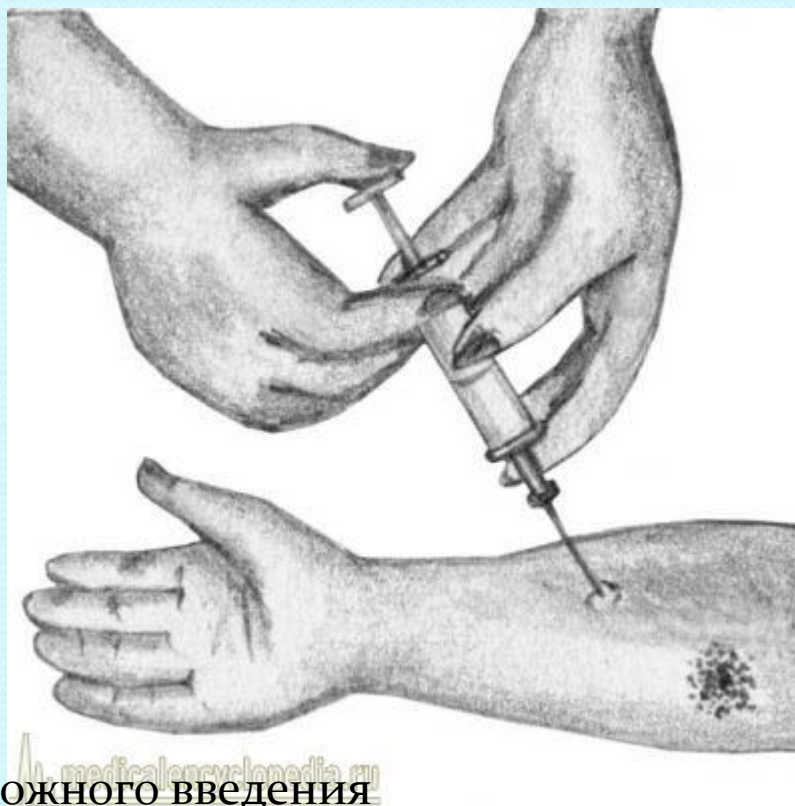


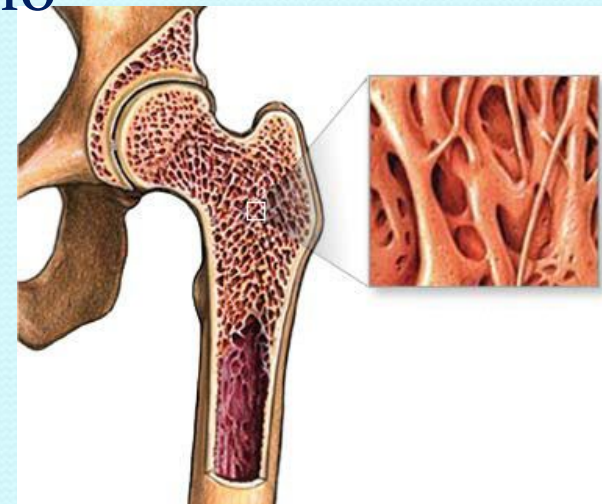
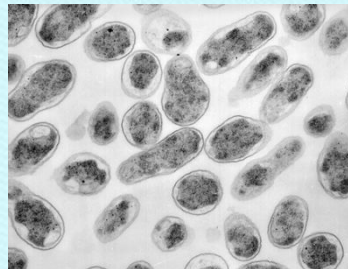
Рис. 29. Схема развития аллергической реакции замедленного типа.



Техника внутрикожного введения
бруцеллина (мелитина) при постановке
пробы Бюрне

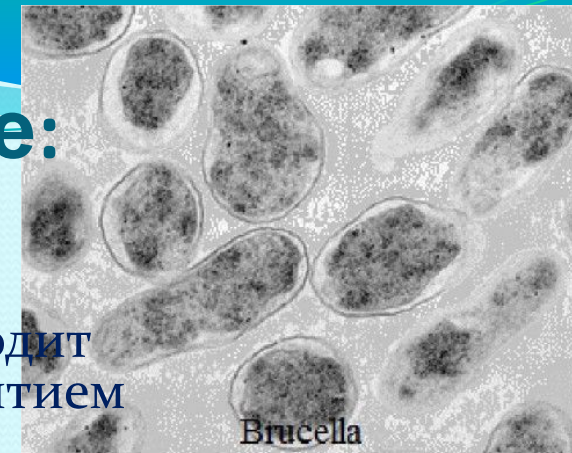
- Несвоевременная диагностика и поздно начатое лечение при ослаблении реактивности организма приводят к затяжному течению болезни с переходом ее в подострую и хроническую формы
- Даже после эффективно проведенной терапии у части больных при полном отсутствии клинических симптомов могут сохраняться бруцеллы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



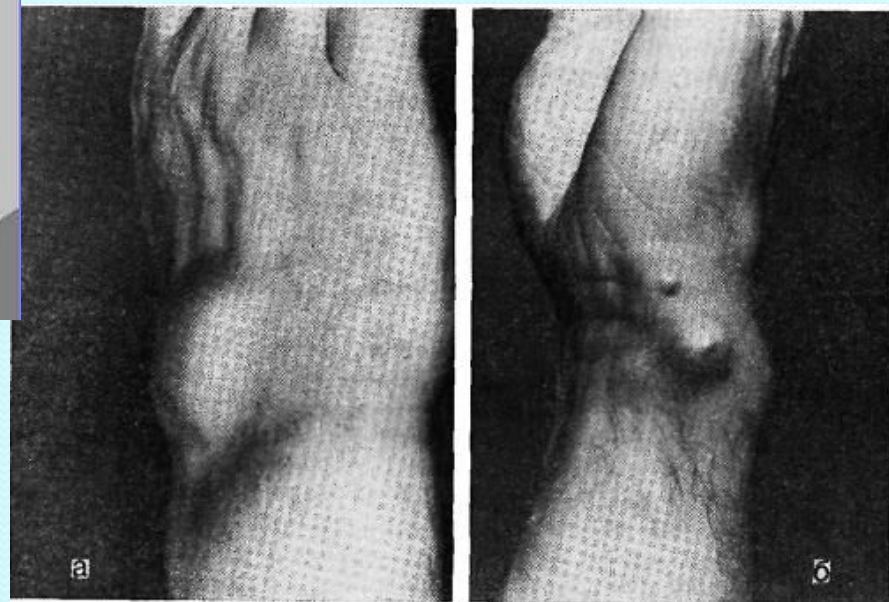
Исход артроза:

←
Патологическая
подвижность и
нарушение
оси конечности



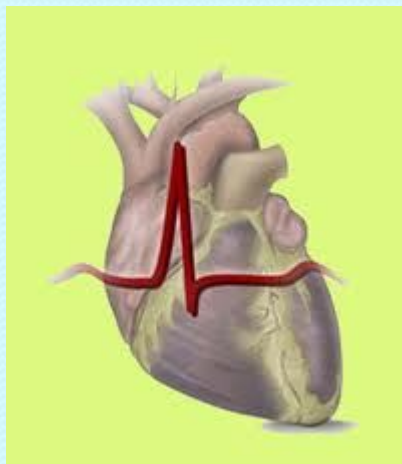
→ Анкилоз сустава
и нарушение
оси конечности

↙
Замена
сустава

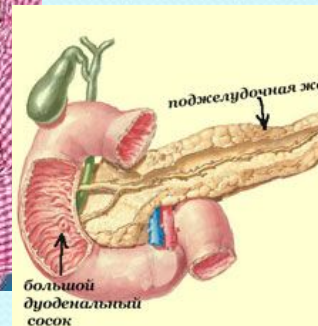
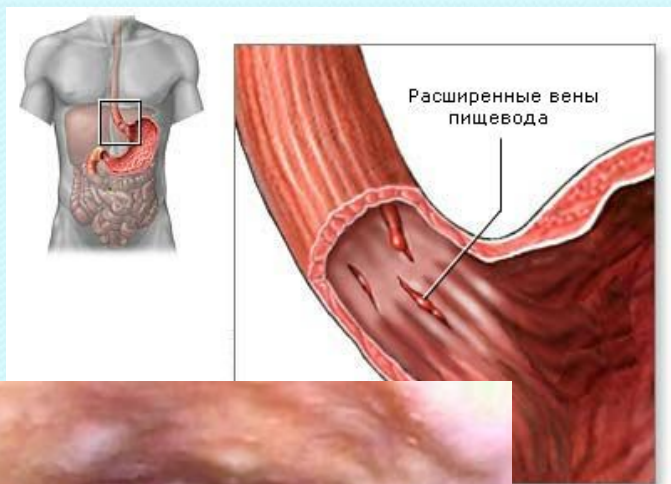


Бруцеллез сухожильных влагалищ
а — вид кисти с тыла; б — сбоку

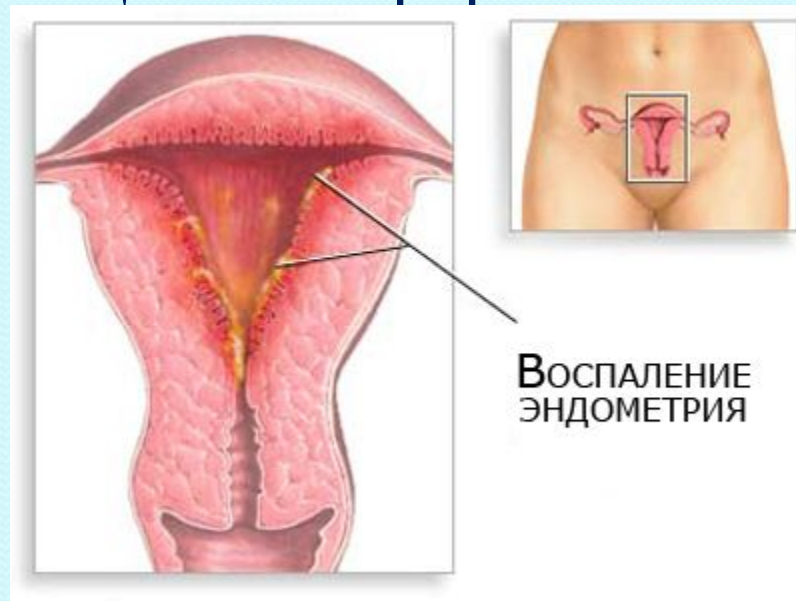
- Закономерно поражается сердечно-сосудистая система, в первую очередь кровеносные сосуды
- Развиваются эндо-, пери- и панваскулиты, повышенная проницаемость капилляров, нередко отмечаются эндокардиты, миокардиты, панкардиты



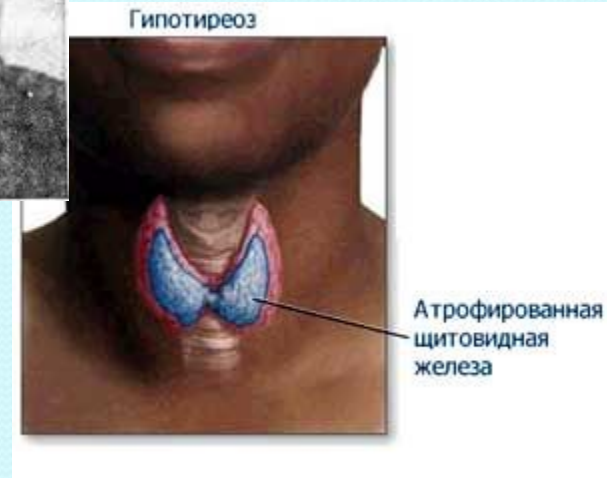
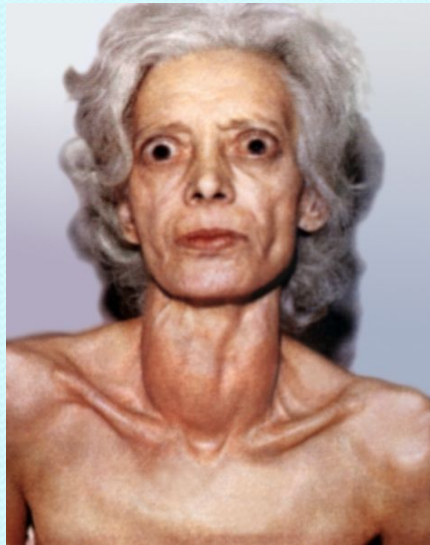
- Печень и селезенка увеличены, уплотнены, функции их нарушены. Известны случаи развития асцита на почве портальной гипертензии. Иногда наблюдается панкреатит.



- 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 (доксциклин) 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 сульфаниламидов
(по Davidson)

	Стрептоцид	Сульфадимезин	Норсульфазол
Гемолитический стрептококк	+++	+++	+
Золотистый стафилококк	+	++	+++
Пневмококк	+	+++	+++
Менингококк	++	+++	+++
Гонкокк	+	+++	+++
Шанкрозная 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.



