КОКЛЮШ

(Франц. петушиный крик)

Коклюш - инфекционное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем. До настоящего времени коклюш и его возбудитель остаются серьезной проблемой не только для России, но и для всего мира. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн человек, умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до одного года.

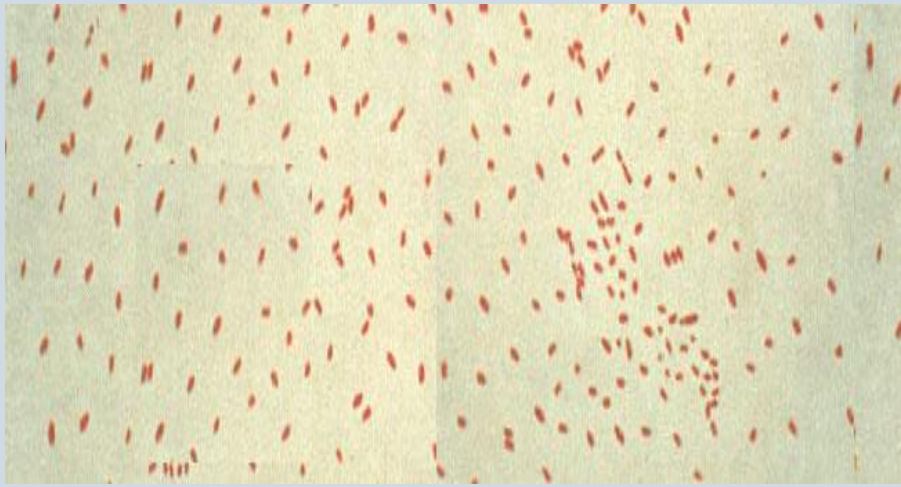
Внешний вид ребенка, больного **коклюшем**, во время спазматического приступа

Род BORDETELLA

Вид BORDETELLA PERTUSSIS

Морфология

- ***Мелкая, овоидная, грам- палочка с закругленными концами***
- ***Неподвижны. Спор нет. Жгутиков нет. Образует капсулу, пили.***



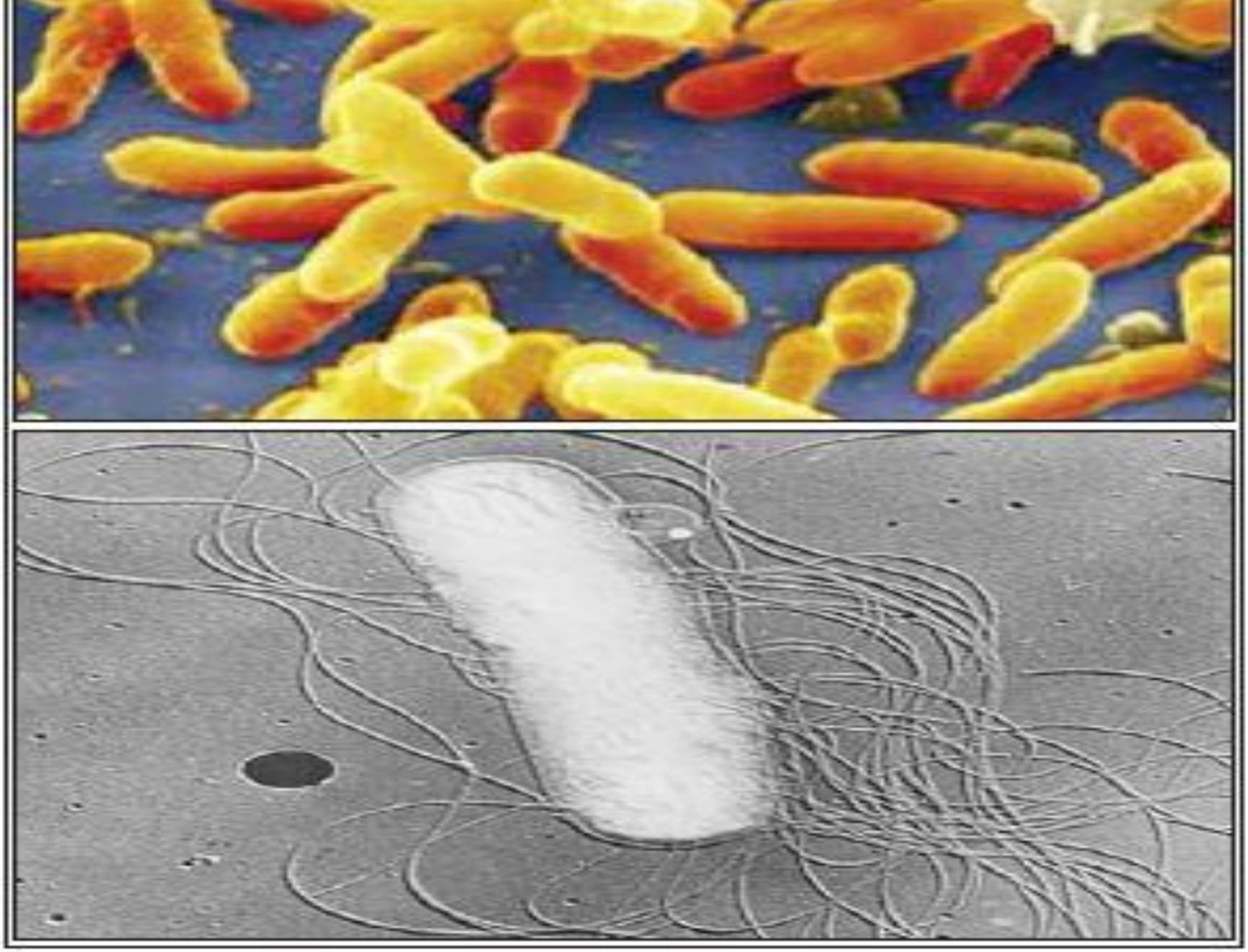
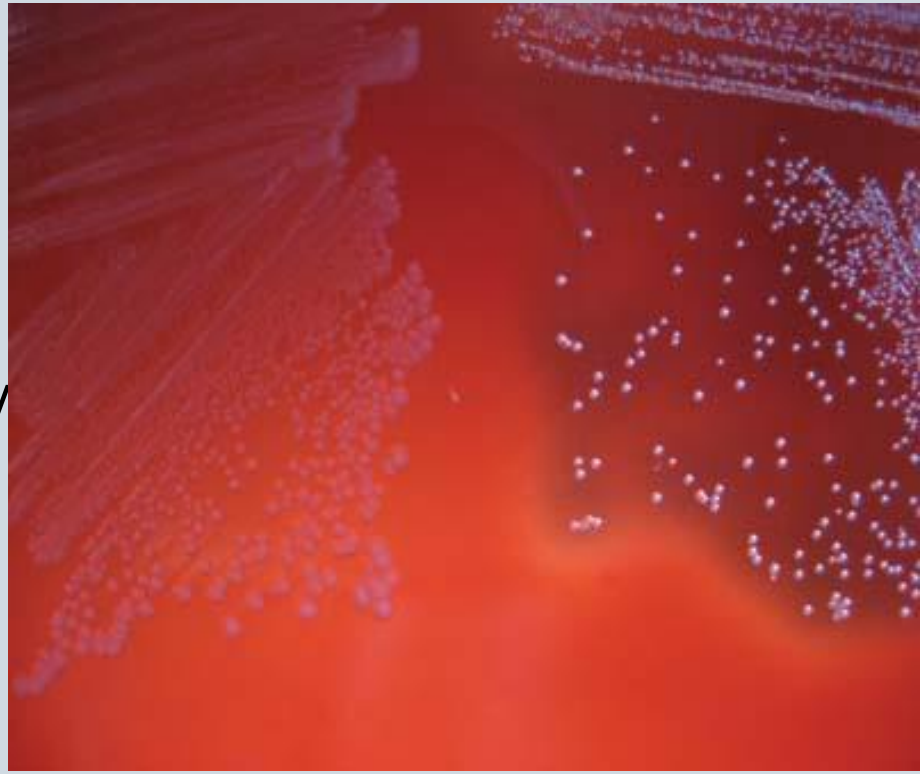


Рис. 1. Бациллы B. pertussis (электронная микроскопия)

Культуральные свойства

- Оптимальная t культивирования 37°С при pH 7,2.
- Не растет на простых питательных средах, культивируется на картофельно-глицериновом агаре и на полусинтетическом казеиново-угольном агаре без добавления крови.



Рост **Bordetella pertussis** на агаре Борде-Жангу

На кровяных средах образует зону гемолиза. Колонии мелкие, круглые, с ровными краями, блестящие напоминающие капельки ртути или зерна жемчуга.

Тип дыхания

Строгие аэробы

Биохимические свойства:

- Хемоорганотрофы
- Метаболизм только окислительный
- Ферментативно малоактивны: не ферментируют углеводы, нет протеолитической активности, не восстанавливает нитраты

Резистентность.

Очень неустойчив во внешней среде. Быстро разрушается под действием дезинфектантов, антисептиков , чувствительны к солнечному излучению. При 50-55°С погибают за 30 мин., при кипячении мгновенно.

Антигенные свойства.

- О-Аг
- К-Аг, состоящий из 14 компонентов (агглютиногены).

7 компонент - общий для всех бордетелл
Обязательными для B.pertussis являются 1 и 7 компоненты.

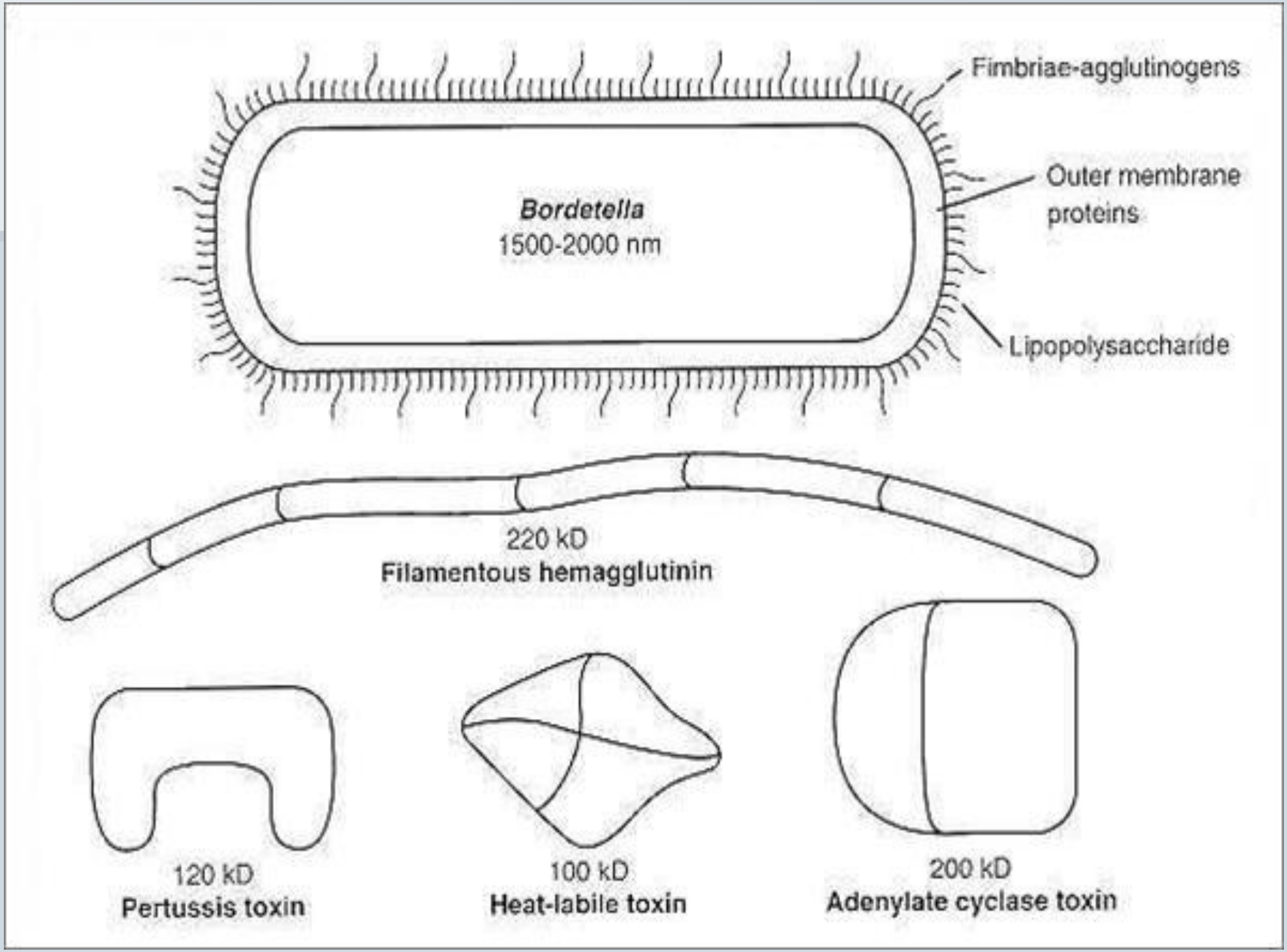
- Ведущими для B. pertussis являются 1, 2, 3.
- В зависимости от Аг сочетаний различают 6 сероваров возбудителя (1.2.0; 1.0.3; 1.2.3 , 1.0.0…).
- В последнее десятилетие преобладающими являются серовары 1.2.0 и 1.0.3, выделяющиеся от привитых детей, имеющих легкие и атипичные формы заболевания. В то же время серовары 1.2.3 выделяются от непривитых детей прежде всего раннего возраста, у которых болезнь протекает чаще в тяжелой и реже — в среднетяжелой форме.

Факторы патогенности B.pertussis

Бактериальные компоненты	**функции**	**В составе ацеллюлярной вакцины**
Филаментозный гемагглютинин	Адгезия, иммуносупрессивная активность	да
Пертактин	адгезия	да
Фимбрии	адгезия	да тип 2 и 3
Коклюшный токсин	Катализирует АДФ-рибозилирование G -белка	да, анатоксин

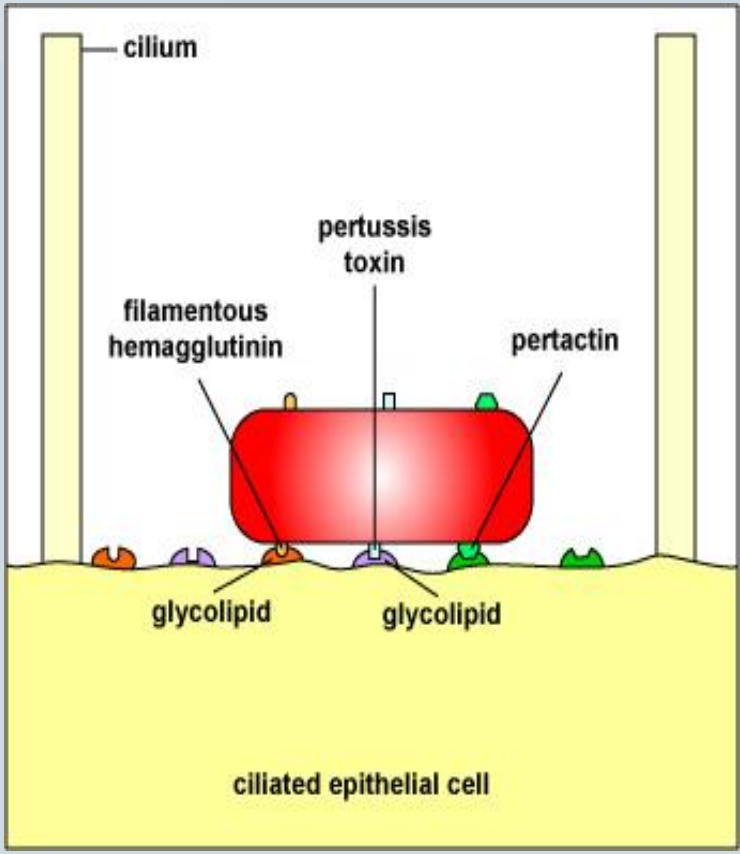
Аденилатциклаза	Цитотоксин (синтез цАМФ нарушает функционирование клетки. Противовоспалительный эффект за счет действия на клетки иммунной системы.	нет
Дерматонекротический токсин	Активирует ГТФ-связывающий белок Rho, что ведет к нарушению цитоскеклета	Нет

Трахеальный фактор колонизации	Адгезия?	Нет
Трахеальный цитотоксин	Цитотоксин, участвует в повреждении респираторного эпителия	Нет
Липополисахарид (эндотоксин)	Провоспалительная активность, обеспечивает устойчивость к защитным механизмам	Нет


Fimbriae-agglutinogens
Outer membrane proteins
Lipopolysaccharide
Bordetella
1500-2000 nm
220 kD
Filamentous hemagglutinin
120 kD
Pertussis toxin
100 kD
Heat-labile toxin
200 kD
Adenylate cyclase toxin

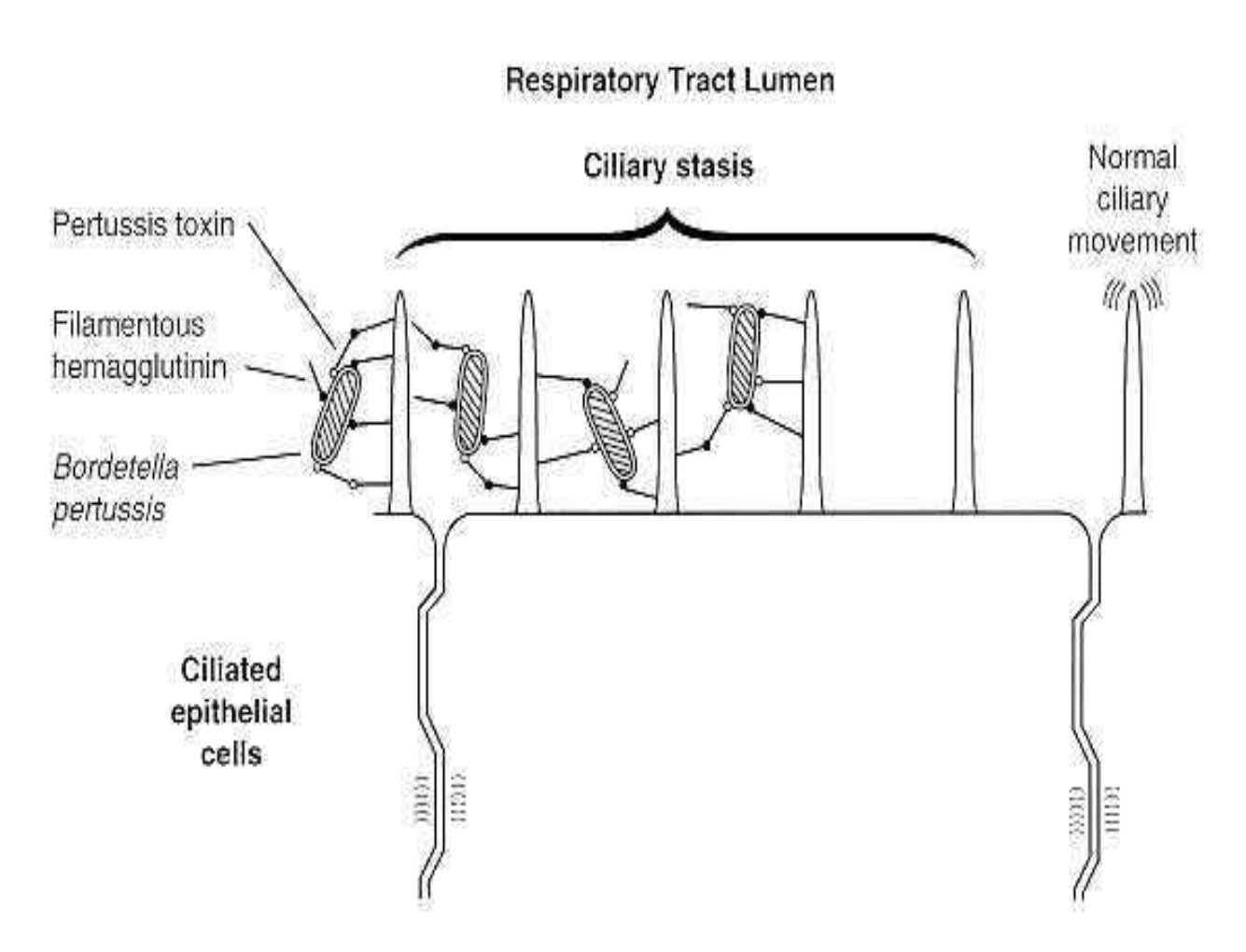
Адгезия

- *Филаментозный гемагглютинин* -крупный белок, образующий филаментозные структуры на поверхности бактериальной клетки
- Обеспечивает адгезию, связываясь с галактозными остатками сульфогликолипида на поверхности ресничного эпителия



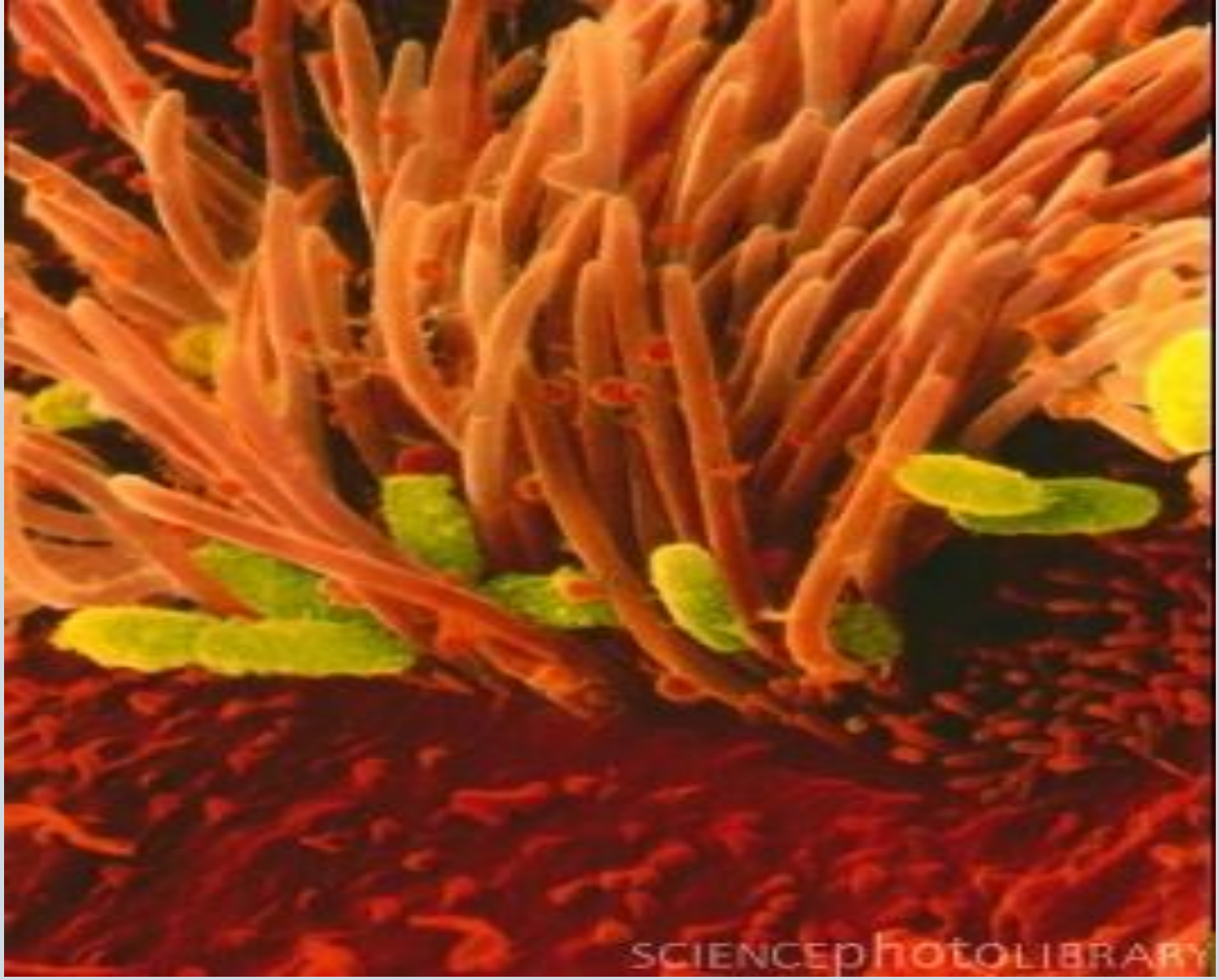
- Агглютиногены тесно связаны с *белками фимбрий*
- Иммунизация фимбриальными белками защищает от аэрозольного заражения
- Различия в структуре фимбриальных белков позволяют м/о избежать воздействия ат
- Пертактин и ряд других поверхностных белков участвуют в адгезии, взаимодействуя с белками-рецепторами из семейства интегринов на поверхности клеток человека
- Белок BrkA (Bordetella resistance to killing) участвует в адгезии, инвазии и обеспечивает устойчивость бактерии к классическому комплемент-зависимому пути элиминации антигенов

Синергизм филаментного гемагглютинина и коклюшного токсина в процессе адгезии на клетках реснитчатого эпителия (цилиарный стаз)



Колонизация

- Наиболее изучена роль гемагглютинина, показано, что мутации, меняющие его структуру, приводят к снижению способности бордетелл колонизировать эпителий дыхательного тракта
- Большая роль принадлежит коклюшному токсину, ат против его компонентов также предотвращают колонизацию ресничного эпителия



- Колонизация эпителия трахеи ***Bordetella pertussis*** (клетки без ресничек свободны от бактерий)

Токсины Bordetella pertussis

- Аденилатциклаза – единый полипептид , который может быть связан с клеткой и выделяться в окружающую среду
- Состоит из двух субъединиц: отвечающей за ферментативную активность и за связывание с рецепторами клеток
- Впервые был обнаружен как гемолизин
- Активен только в клетках эукариот
- Накопление цАМФ нарушает структру и физиологию клетки (аналогичен токсину B. anthracis)

- Приводит к накоплению нейтрофилов в жидкости и снижению количества альвеолярных макрофагов в результате их апоптоза
- Играет роль на начальном этапе развития инфекции
- Мутанты по аденилатциклазе могут колонизировать слизистую, но обладают сниженной вирулентностью

- Дерматонекротический токсин
- В пораженных клетках развивается ряд характерных явлений: складчатость мембраны, фокальная адгезия и напряженные актиновые волокна, а также ДНК-репликация без клеточного деления
- гомологичен цитотоксину E.coli
- Роль в патогенезе коклюша неясна

- Трахеальный цитотоксин
- - фрагмент пептидогликана клеточной стенки
- Повреждает ресничный эпителий и вызывает цилиостаз – нарушается отток слизи и создаются условия для персистирования возбудителя
- Стимулирует продукцию ИЛ-1, в ответ на который синтезируется оксид азота
- Обладает таким свойством, как пирогенность

- Липополисахарид
- Отличается от ЛПС энтеробактерий
- липид определяет биологическую активность (пирогенность, токсичность, адъювантность, стимуляцию продукции ИЛ-1)

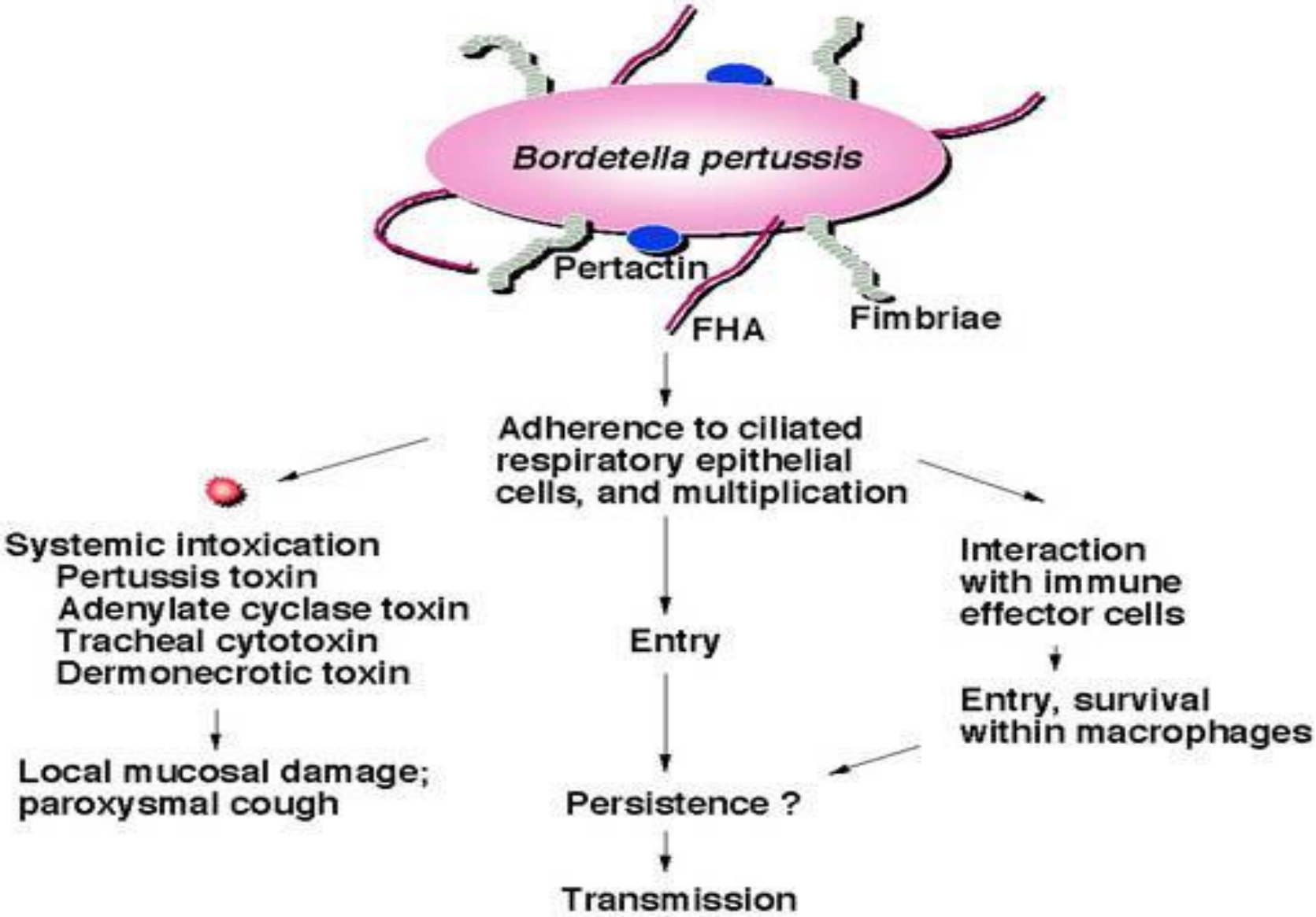
- В целом, ЛПС обладает иммуногенностью
- С ним связывают реактогенность цельноклеточной коклюшной вакцины вакцины

- Коклюшный токсин
- Опосредует как стадию колонизации, так и токсемическую стадию
- - белок с АВ5 структурой:
  - Участок В – 5 субъединиц S2- S5, отвечает за связывание с рецепторами клеток-мишеней
  - участок А соответствует субъединице S1, обладает ферментативной активностью – осуществляет АДФ-рибозилирование G-белка, ингибирующего в норме аденилатциклазу

- Накопление цАМФ приводит к:
- Подавлению всех стадий фагоцитоза,
- Нарушению нормального расселения лимфоцитов(«хоуминг-эффект»),
- Опустошению тимус-зависимых зон лимфоидной ткани,
- Действует на клетки поджелудочной железы, вызывая гиперпродукцию инсулина и как следствие-гипогликемию
- Усиливает чувствительность к гистамину (в результате увеличение проницаемости капилляров, гипотензия, шок

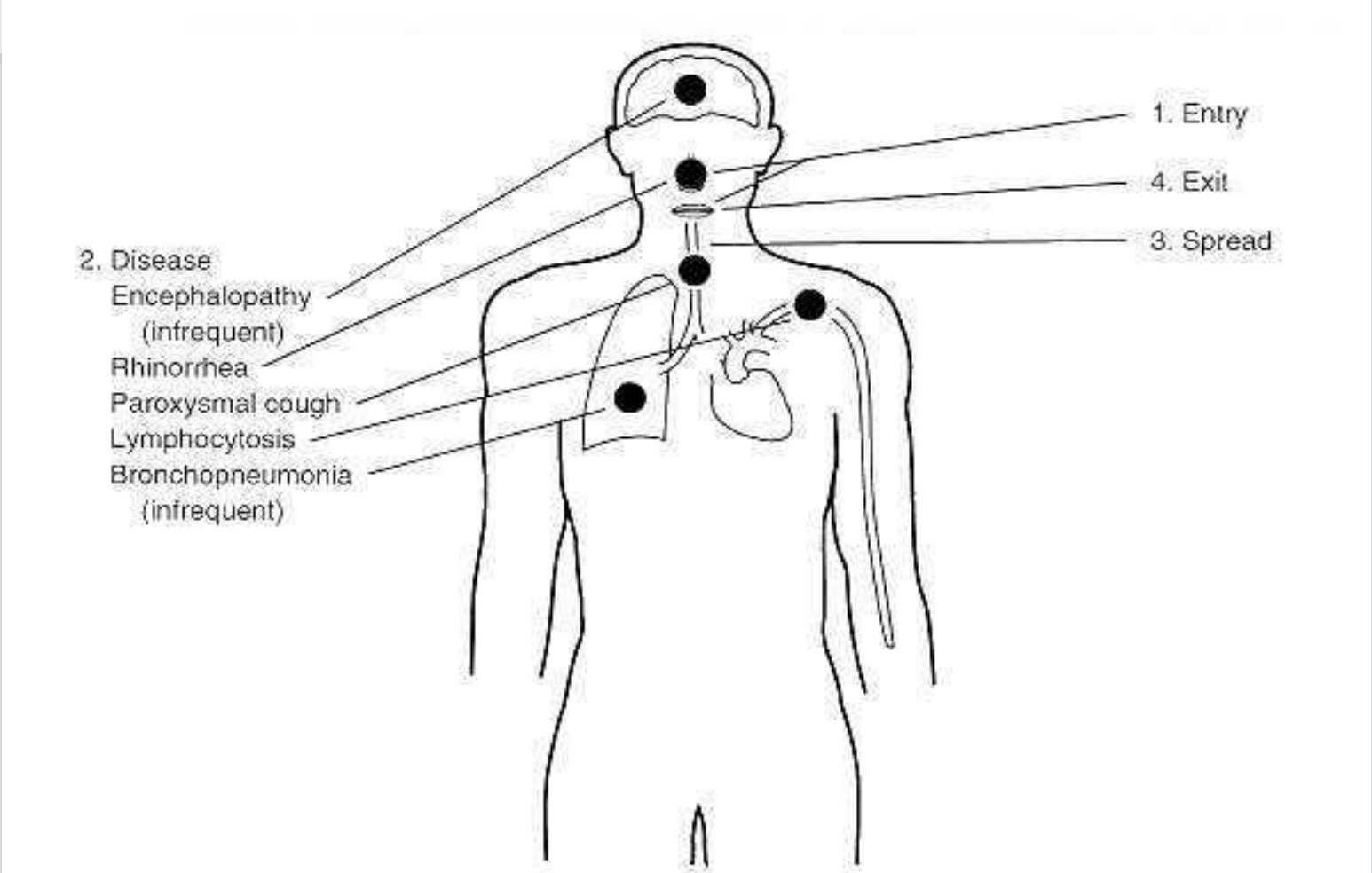
- У современных штаммов *B.pertussis* произошли существенные изменения в структуре ptxA гена, кодирующего S1 субъединицу коклюшного токсина, prn гена, кодирующего пертактин, и в фимбриальном fim3 гене, кодирующем Fim3 белок.
- Штаммы *B.pertussis*, характеризующиеся новыми «невакцинными» аллелями генов патогенности, обладают высокой степенью вирулентности
- Эти штаммы полностью вытеснили "старые" штаммы.

Pathogenesis of *Bordetella pertussis*



Патогенез коклюша

контакт, внедрение, распространение. Заболевания - энцефалопатия, ринорея, пароксизмальный кашель, лимфоцитоз, бронхопневмония



Осложнения: пневмония, ателектаз, эмфизема, кровоизлияние в мозг

- Коклюш - высококонтагиозное заболевание, к которому очень восприимчивы дети (у взрослых вызывает затяжной бронхит)
- *Источник инфекции* – больной (заразен до 25-30дн) или бактерионоситель
- *Путь передачи* - воздушно-капельный
- Периоды заболевания:
- инкубационный(5-8дн, до14)
- катаральный (5-14дней)
- Судорожный (пароксизмальный) (2-8 недель)
- период разрешения (2-4 недели)
- ЛЕЧЕНИЕ: симптоматическое; антибиотикотерапия показана до пароксизмального периода; Ig

Лабораторная диагностика коклюша

- Основные методы лабораторной диагностики коклюша

бактериологический

и серологический

Бактериологический метод

- Клинический материал собирают

  - сухим тампоном с задней стенки глотки и делают посев на питательные среды

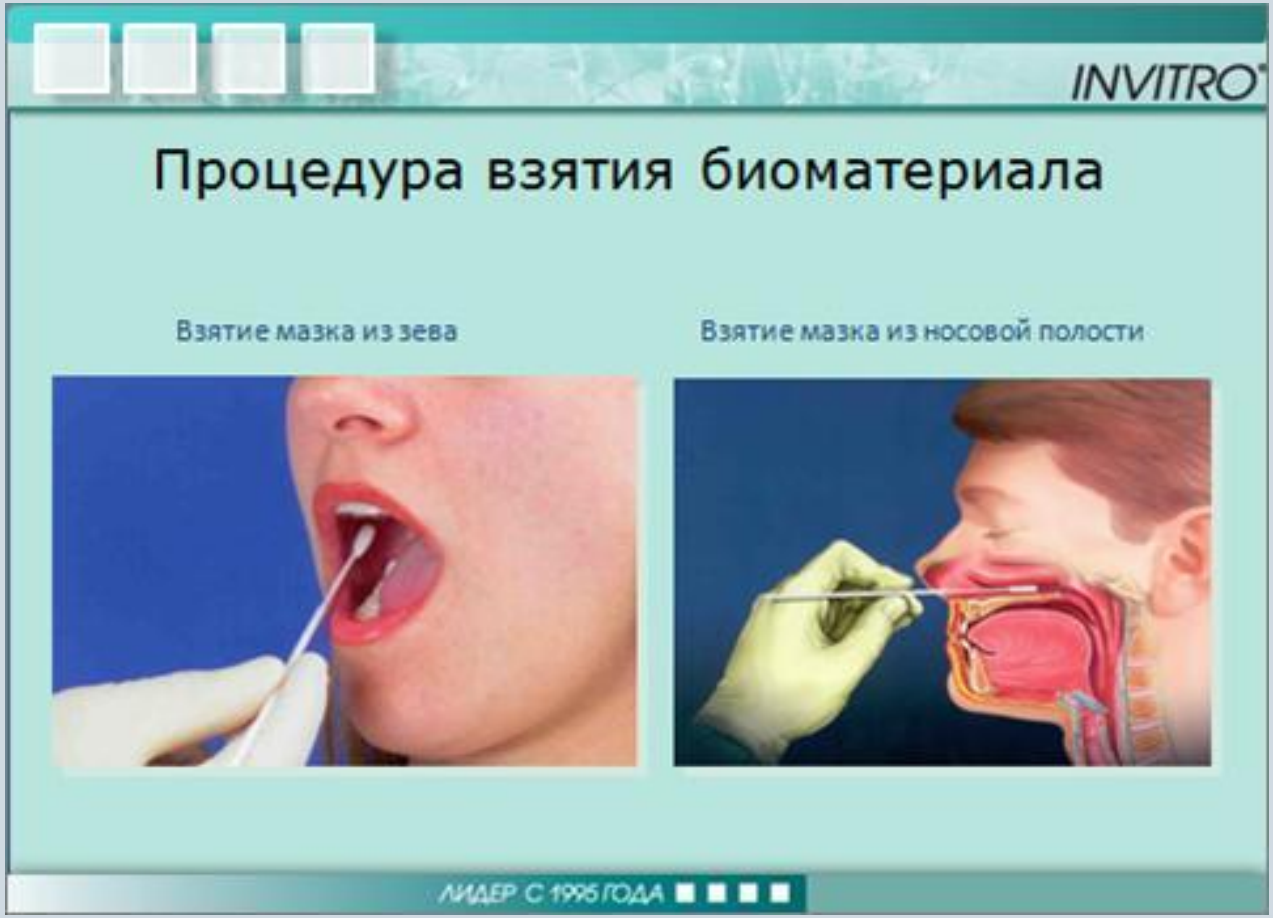
  - методом кашлевых пластинок

- Материал целесообразно получать до начала антимикробной терапии

- Необходимо соблюдение асептики,

  не следует допускать контаминации посторонней микрофлорой

Один из способов взятия клинического материала



Бактериологический метод

Цель бактериологического исследования:

- Выделение чистой культуры и идентификация возбудителя коклюша
- Дифференциальный анализ культуральных свойств возбудителей коклюша **(B.pertussis)** и паракоклюша **(B.parapertussis)**

1 этап: Посев на следующие питательные среды:

- картофельно-глицериновый агар Борде,
- казеиновый-угольный агар, кровяной агар

2 этап:

- Палочки коклюша через **48-72**ч роста образуют мелкие блестящие колонии серого цвета
- Паракоклюшные палочки через **24-48**ч роста образуют колонии несколько крупнее

3 этап**:** Серологиеская идентификация бордетелл

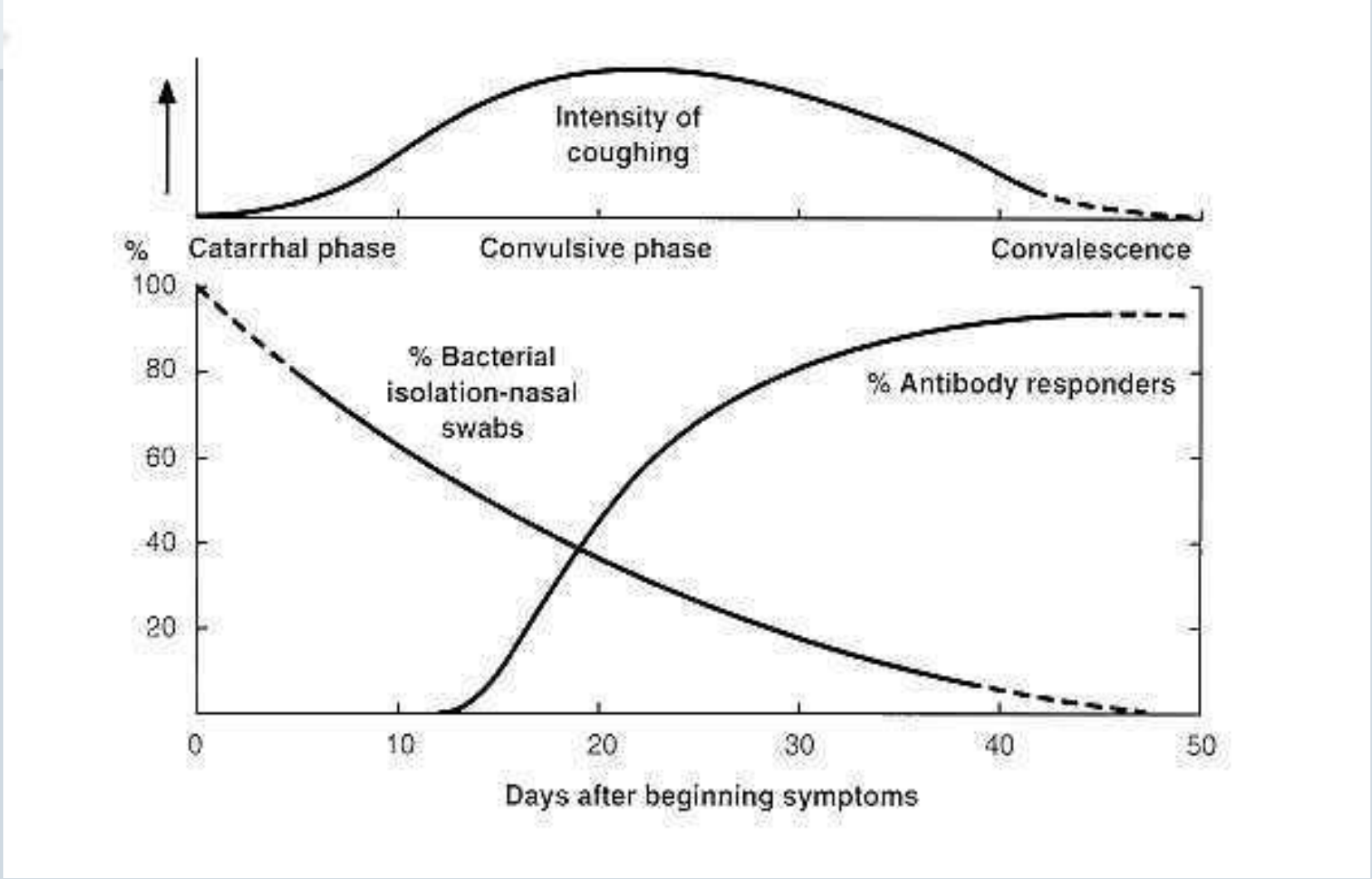
- Используют образцы антигенов **- с 1** по **14**
- Антиген **7** определяет род **Bordetella,**
- Антиген **1** определяет **Bordetella pertussis,**
- Антиген **14 – B.parapertussis**

В реакции агглютинации в пробирках

Серологический метод диагностики коклюша

- ИФА используют для определения **sIgA** в носоглоточной слизи**,** начиная с **2-3** недели заболевания
- РНГА используют при анализе сывороток через **10-14** дней**,** диагностический титр **1:80,** у здоровых детей **1:20**
- РСК в парных сыворотках

Динамика образования антител при коклюше



Плановая профилактика коклюша

- Комбинированная вакцина АКДС (адсорбированная коклюшно –дифтерийно – столбнячная вакцина) включает

  дифтерийный и столбнячный анатоксины, а также убитые цельные микроорганизмы - возбудители коклюша

Ацеллюлярные вакцины

Компоненты B.pertussis :филаментозный гемагглютинин, пертактин, фимбрии, анатоксин коклюшного токсина

- Современная вакцина АКаДС включает неклеточный коклюшный компонент

- Инфаринкс (Бельгия):

3 компонента (против коклюша, дифтерии, столбняка) +

1 компонент (против Хиб-инфекции - «Хиберикс»)

- **Тетраксим** (Франция):

4 компонента (против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита) +

1 компонент (против Хиб-инфекции – «Акт-Хиб»)

- **Пентаксим** (Франция):

5 компонентов

(против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и Хиб-инфекции)