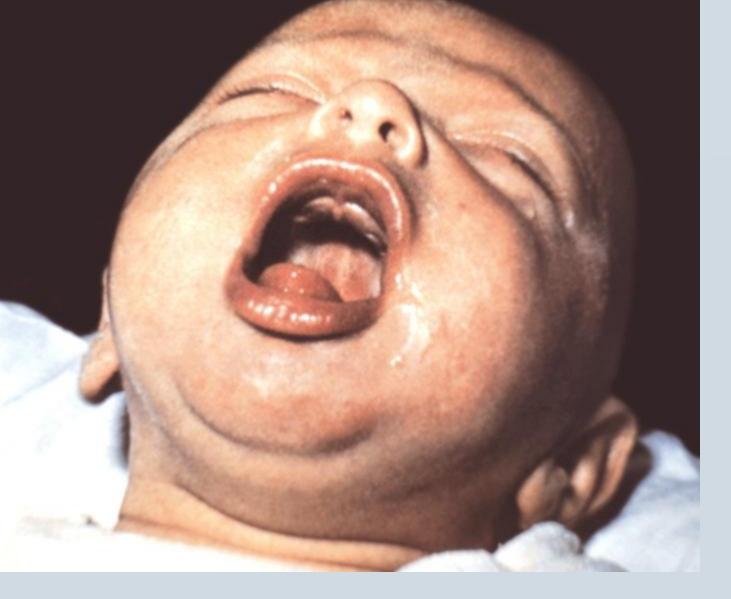
# КОКЛЮШ

(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.



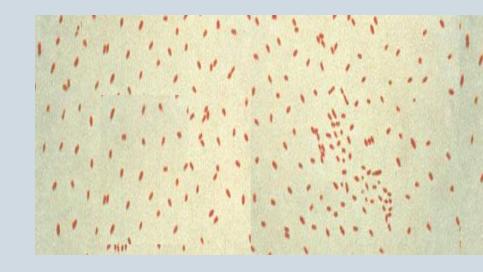
Внешний вид ребенка, больного коклюшем, во время спазматического приступа

## Род BORDETELLA

## Вид BORDETELLA PERTUSSIS

# Морфология

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



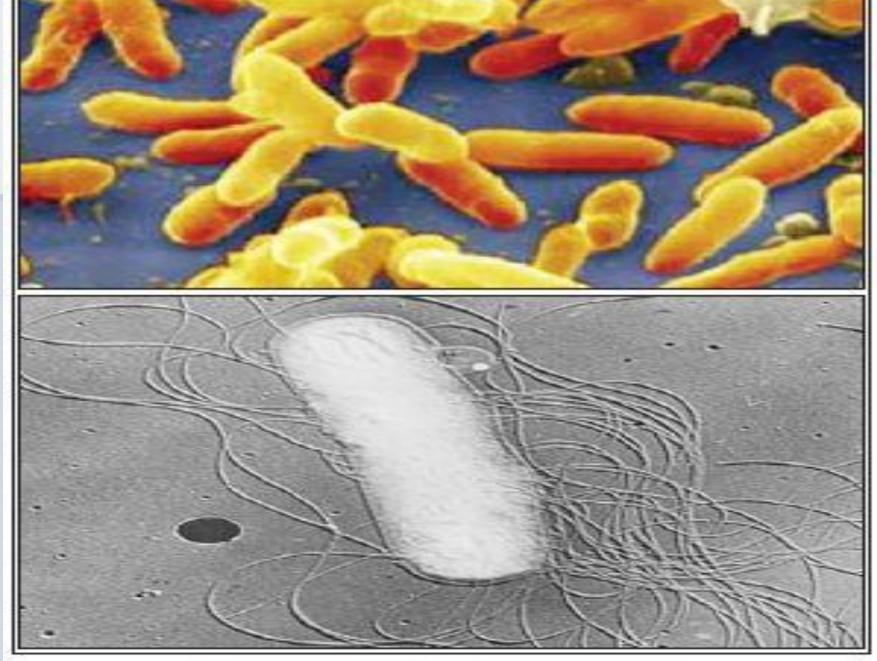
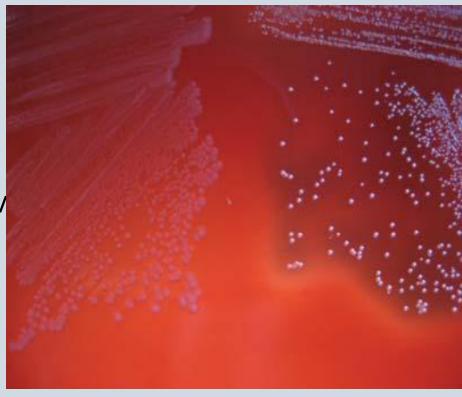


Рис. 1. Бациллы В. pertussis (электронная микроскопия)

# 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.



Poct **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.

# 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 В. 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

<b>Бактериальные</b> компоненты	функции	

### В составе ацеллюлярной вакцины

Филаментозный гемагглютинин

Пертактин

Фимбрии

токсин

Коклюшный

Адгезия, да иммуносупрессив ная активность ла

да да тип 2 и 3 да, анатоксин

ная активность адгезия адгезия Катализирует АДФрибозилирование G -белка

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

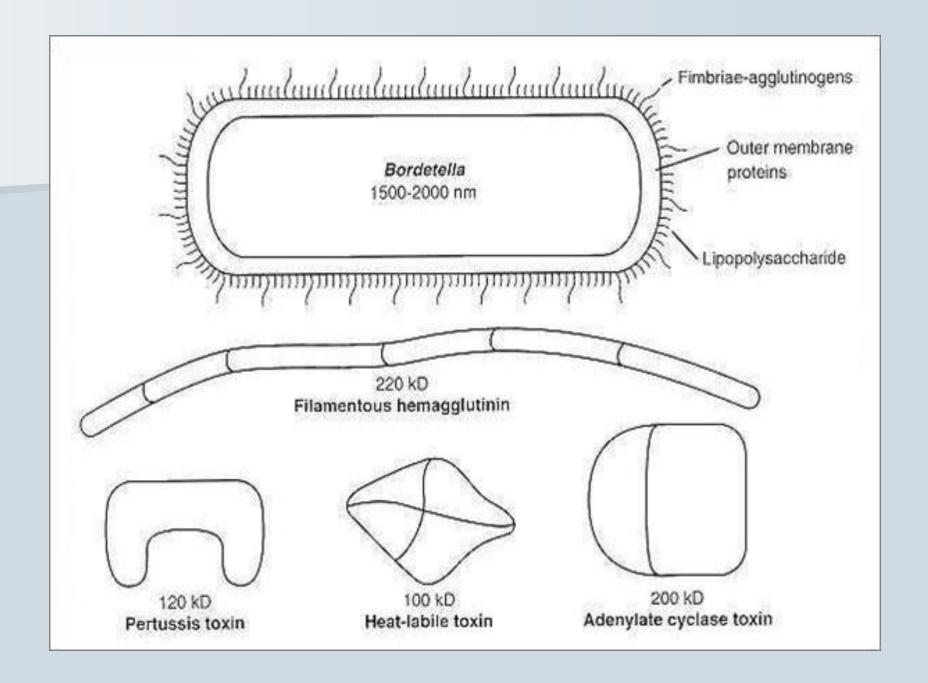
Нет

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

Нет

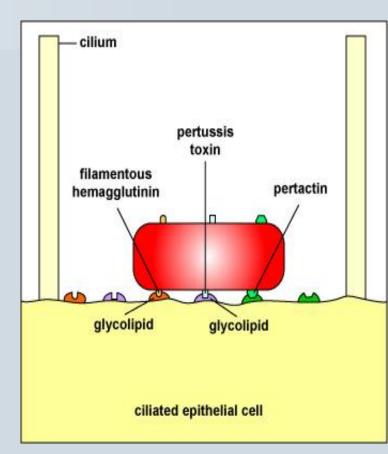
Адгезия?

Трахеальный



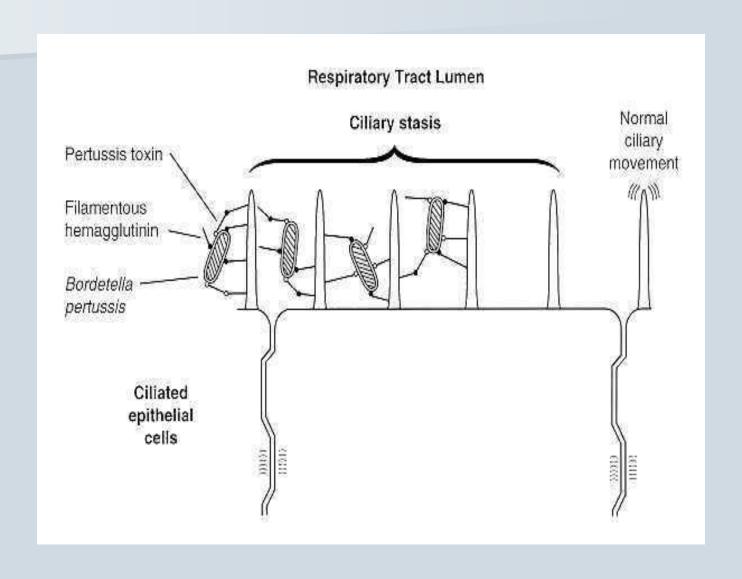
## Адгезия

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



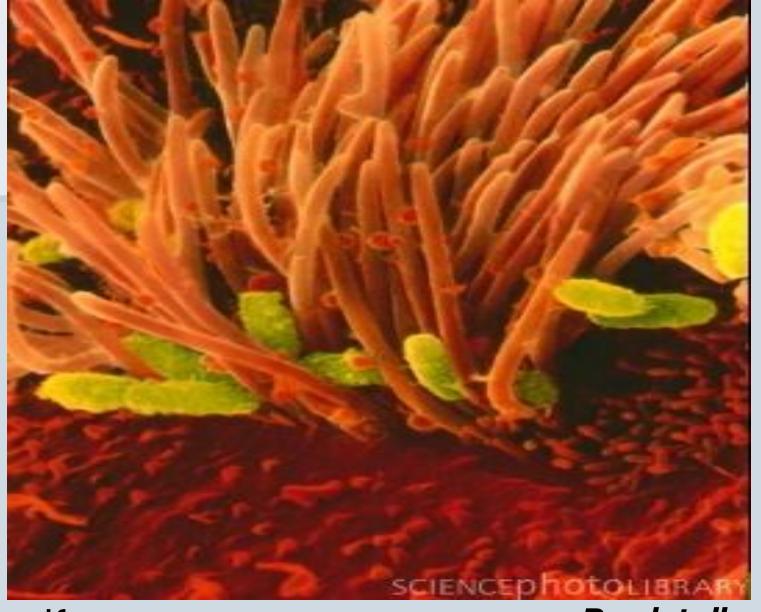
- Агглютиногены тесно связаны с *белками фимбрий* Иммунизация фимбриальными белками защищает от аэрозольного заражения
- Различия в структуре фимбриальных белков позволяют м/о избежать воздействия ат
- Пертактин и ряд других поверхностных белков участвуют в адгезии, взаимодействуя с белкамирецепторами 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 В. 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)

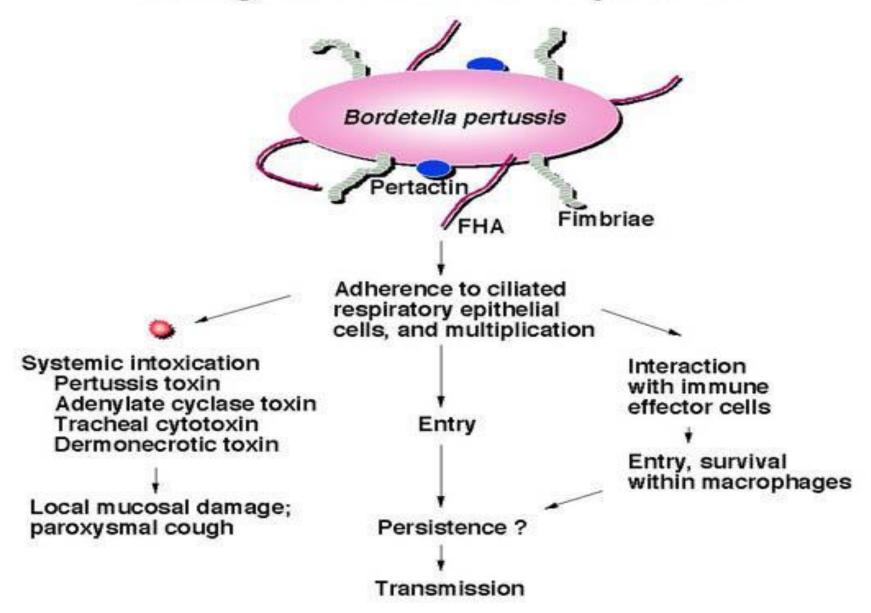
- В целом, ЛПС обладает иммуногенностью
- С ним связывают реактогенность цельноклеточной коклюшной вакцины вакцины

- Коклюшный токсин
- Опосредует как стадию колонизации, так и токсемическую стадию
- белок с AB5 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 Gбелка, 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

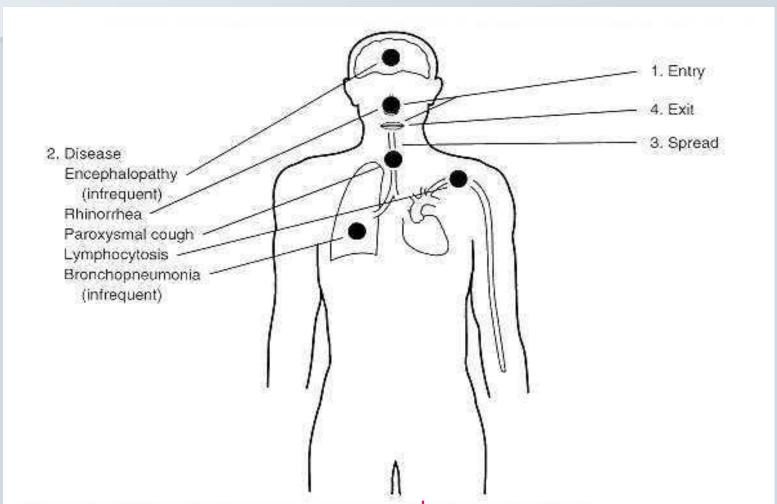
- У современных штаммов *B.pertussis*произошли существенные изменения в
  структуре ptxA гена, кодирующего S1
  субъединицу коклюшного токсина, prn
  гена, кодирующего пертактин, и в
  фимбриальном fim3 гене, кодирующем
  Fim3 белок.
- Штаммы *B.pertussis*, характеризующиеся новыми «невакцинными» аллелями 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 (5-8 дн, до 14)
- катаральный (5-14дней)
- Судорожный (пароксизмальный) (2-8 недель)
- период разрешения (2-4 недели)
- ЛЕЧЕНИЕ: симптоматическое; антибиотикотерапия показана до пароксизмального периода; Ід

#### Лабораторная диагностика коклюша



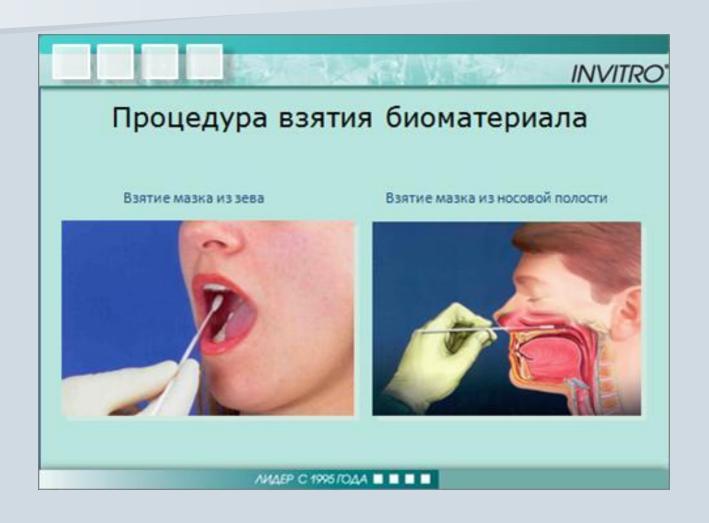
Основные методы лабораторной диагностики коклюша

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:
- ф картофельно-глицериновый агар Борде,
- ф 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

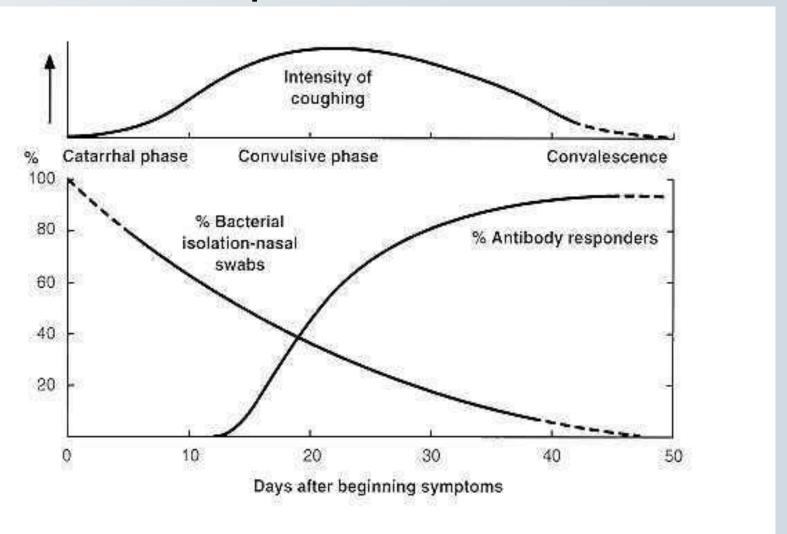
- Используют образцы антигенов с 1 по 14
- Антиген 7 определяет род Bordetella,
- Антиген 1 определяет Bordetella pertussis,
- Антиген 14 B.parapertussis

В реакции агглютинации в пробирках

#### Серологический метод диагностики коклюша

- ИФА используют для определения **slgA** 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)