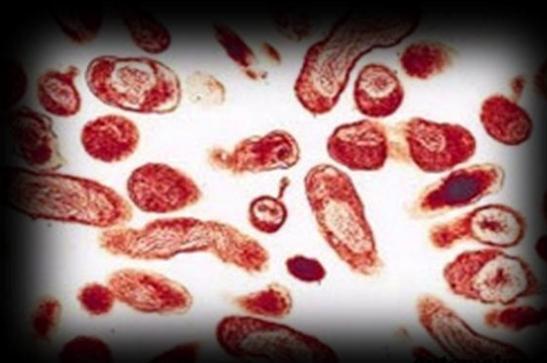
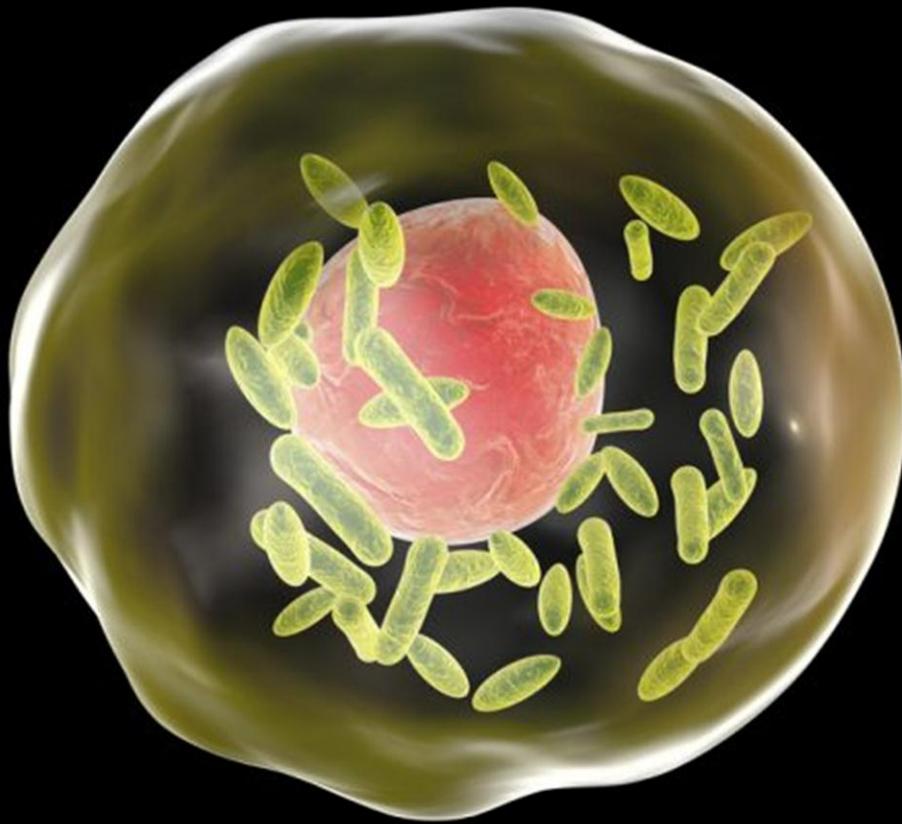


# Лихорадка Ку



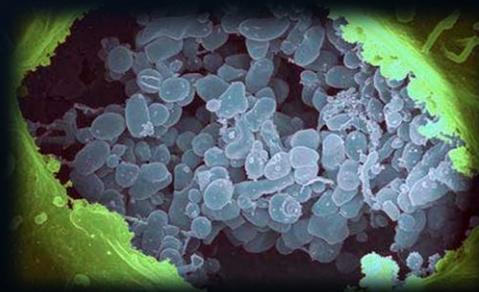
д.м.н. Таран Татьяна  
Викторовна



- **Коксиеллез (Ку-лихорадка, Q-fever)** представляет собой системное природно-очаговое зооантропонозное заболевание, проявляющееся лихорадочным состоянием, интоксикацией, гепатитом, протекающее в **острой** (иногда в виде **атипичной пневмонии**) или **хронической**, персистирующей (чаще всего в виде **эндокардита, гепатита**) форме.
- Материалы отечественных и зарубежных публикаций подтверждают **настораживающий** **подъем уровня заболеваемости** Ку-лихорадкой.
- По своим **эколого-эпидемиологическим особенностям** возбудитель инфекции близок к возбудителю клещевого риккетсиоза – *Rickettsia sibirica*.
- Способность патогена к **распространению** на обширных территориях объясняется **уникальными многоуровневыми связями** его со средой обитания.

2020

*Coxiella burnetii*



- ◆ Остролихорадочное заболевание, поражающее главным образом работников скотобоен и животноводческих ферм в Австралии было описано в 1935 г. Э. Дерриком под названием **Q-лихорадки** (от англ. *query* – неясный, неопределенный). Деррик заразил м. св. кровью больных и **выделил возбудителя** болезни, основные свойства которого были изучены также австралийскими учеными **F. Burnet** и M. Freeman (1937). Микроорганизм был отнесен к **риккетсиям нового типа** из-за его способности проходить через **бактериальные фильтры**, что было не свойственно другим риккетсиям, и был назван ***Rickettsia burnetii***.
- ◆ Независимо от австралийских исследователей в США **Х. Кокс** (1938) выделил фильтрующийся агент **из клещей-переносчиков** лихорадки Скалистых Гор, ему было присвоено видовое название ***Rickettsia diaporica***.

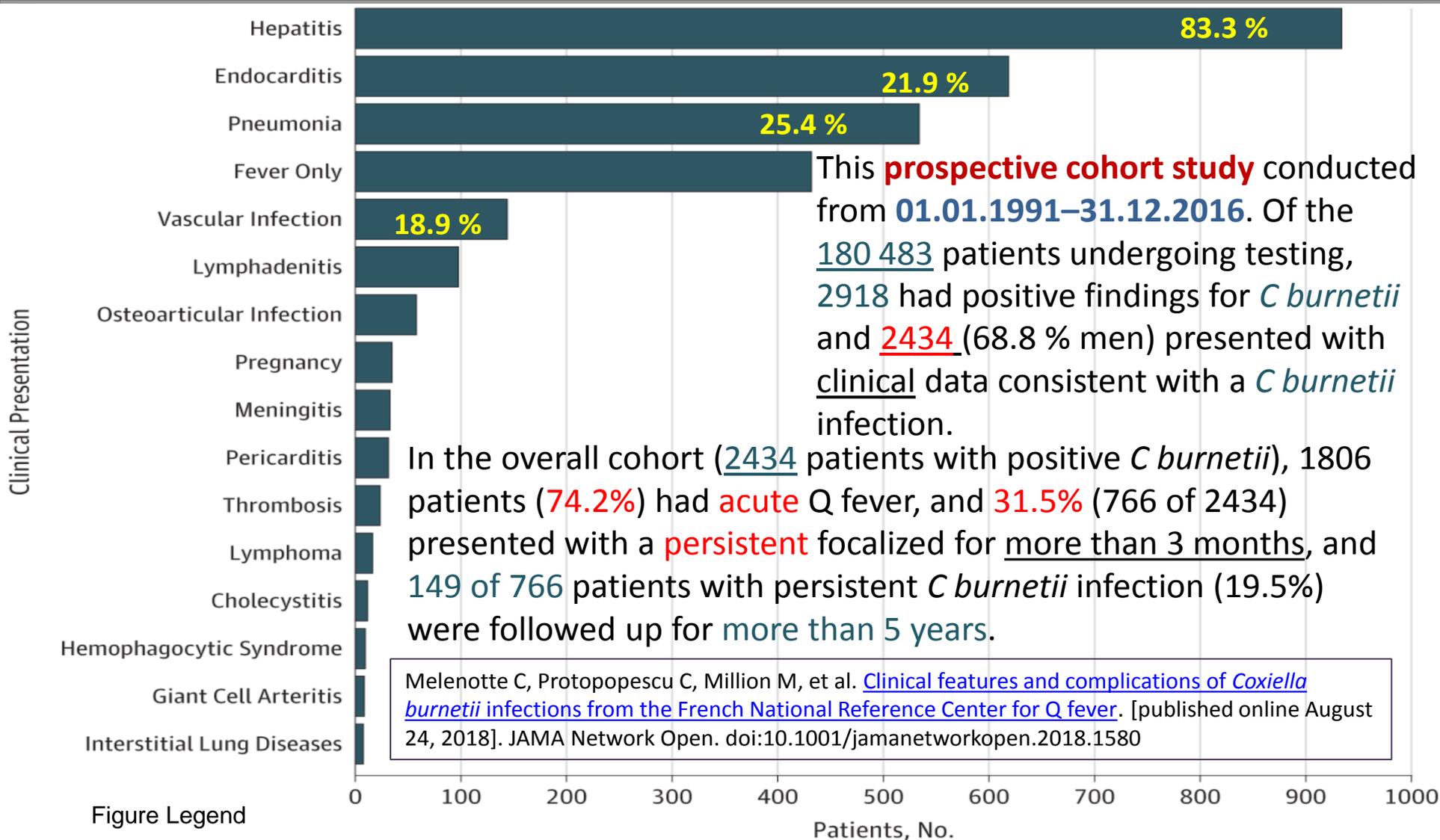


Бёрнет, Фрэнк Макфарлейн

Последующими работами была установлена идентичность этих бактерий, в 1943 г. микроорганизм был выделен в подрод ***Coxiella***, рода ***Rickettsia***, а позже (1947–1948) – в отдельный род ***Coxiella*** семейства ***Rickettsiaceae***, названный в честь Х. Кокса и Ф.М. Бёрнета ***Coxiella burnetii***.

- ◆ Ку-лихорадка - **ООИ** (II гр. патогенности): при вспышках летально заканчивается от 19,1 % до 60 % случаев, в зависимости от особенностей циркулирующего **штамма** и характеристик охваченной **популяции**.
- ◆ Бóльшая часть летальных случаев характеризует **хроническую форму** Ку-лихорадки, наиболее характерными осложнениями которой является развитие инфекционных **гепатитов** и **эндокардитов**.
- ◆ В этиологической структуре инфекционных **эндокардитов** кокциелла занимает важное место, не уступая по частоте таким возбудителям, как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus viridans*, несмотря на ведущую роль стрептококков (род Streptococcus) в целом.
- ◆ Обязательная **регистрация** лихорадки Ку в РФ введена с **1957** г., когда было сообщено о **1271** случаев кокциеллёза.
- ◆ Большинство (более 80 %) заболеваний приходится на Поволжский, Западно-Сибирский и Центрально-Черноземный регионы.
- ◆ Отмечена **неравномерность территориального распределения** заболеваемости, что обусловлено как степенью активности природных и антропоургических очагов инфекции, так и степенью активности их **выявления**.

- Ку-лихорадка для многих стран является важной **медико-социальной проблемой** в силу широкого **распространения**, **профессионального** характера болезни и **значительных экономических потерь**, обусловленных инфицированностью с/х животных, у которых эти инфекция может вызывать аборт, мертворождение или рождение ослабленного потомства с выраженными патологическими изменениями.
- **Больные животные** (или продукты животноводства) являются источником заражения для человека.
- **Хроническая форма** ку-лихорадки у человека – весьма частый исход этого заболевания: например, на юге Франции от 5 до 8 % всех случаев **эндокардитов** обусловлены *C. burnetii*. Такое развитие болезни у людей нередко приводит к инвалидизации, а иногда в значительном количестве случаев и к летальному исходу. Лечение коксиеллёзного эндокардита требует длительного дорогостоящего комплексного терапевтического лечения, а в ряде случаев даже хирургического вмешательства.



Clinical Presentations of *Coxiella burnetii* Infection Includes a total of **2434** patients with positive *C burnetii* serologic findings consistent with *C burnetii* infection.

# Эпидемиология *Q-fever*

- ❖ О непростой ситуации с данным зооантропонозом свидетельствуют результаты **выборочных проверок скотоводческих хозяйств** [Борисевич, Яковлев, 2016].
- ❖ В отдельных регионах **РФ** количество выявленных сероположительных животных колебалось от 2 до 29 % и даже до 70 %.
- ❖ В странах **Западной Европы** ретроспективно подтверждали инфицирование животных в 38–79 % случаев. Все исследователи отмечают наибольший процент заболеваемости на фермах по содержанию и разведению **коз и овец**, у которых обнаруживали коксиеллы в **97** и **78 %** отобранных проб молока соответственно.
- ❖ Благодаря уникальной **устойчивости** возбудителя в **зону повышенного риска** вовлекаются как **зоофермы** и прилегающие к ним территории, так и **предприятия по переработке животноводческой продукции**.

# Эпидемиология *Q-fever*

- Ку-лихорадка имеет выраженную **природную очаговость**. Выделяют **антропургические** (или сельскохозяйственные – заражение от домашних животных и птиц) и **природные очаги**.
- Большое **разнообразие беспозвоночных и позвоночных хозяев**, вовлекаемых в эпизоотический процесс, способность возбудителя образовывать стойкие **природные и хозяйственные очаги**, длительная **выживаемость** в почве, – всё это обуславливает **повсеместное распространение *C. burnetii***.
- Заболевания ку-лихорадкой людей и (или) природные и хозяйственные очаги этой инфекции выявлены практически **во всем мире**. К сожалению, далеко не везде **официально регистрируют** случаи ку-лихорадки – ее диагностируют во всех странах, где проводятся соответствующие исследования. В **России** ку-лихорадка выявлена более чем **в 50 субъектах**.
- Официальные данные о регистрации ку-лихорадки в России (и мире) **не отражают реальное распространение** этой инфекции. Одна из причин этого – трудности ее клинической диагностики, обусловленные выраженным полиморфизмом проявлений болезни и отсутствием патогномоничных симптомов.

# Эпидемиология *Q-fever*

- **Природные** очаги коксиеллеза формируются благодаря участию в циркуляции возбудителя около **100** видов **диких млекопитающих** и **десятков** видов **птиц**.
- После питания на них зараженных переносчиков (клещей) у животных и птиц развивается **инфекционный процесс** с **уровнем бактериемии** (в течение нескольких суток на пике заболевания), достаточным для инфицирования **новой партии клещей**.
- В отношении *C. burnetii* установлен, пожалуй, самый **широкий круг** спонтанно заразившихся **клещей**, причем доминирующую роль играют **иксодиды** (около 77 видов и подвидов).
- Доказано также участие в циркуляции *C. burnetii* **аргасовых** и в меньшей степени – **гамазовых** клещей. Как и иксодовые клещи, они могут инфицироваться на любой активной фазе развития, длительно (до нескольких лет при голодании) сохранять коксиеллы и передавать их своему потомству. Помимо передачи возбудителя при кровососании, клещи способны выделять его во внешнюю среду с фекалиями.
- Больные **животные выделяют** *C. burnetii* в **окружающую среду** с испражнениями, молоком, мочой, околоплодной жидкостью и плацентой.

# Эпидемиология *Q-fever*

- ❖ В антропургических очагах основным источником инфекции является пораженный мелкий и крупный рогатый скот (козы, овцы, коровы и др.). Его инфицирование происходит двумя путями.
- ❖ В естественных условиях оно может быть последствием нападения клещей при выпасе животных в эндемичных районах, при этом эпизоотия развивается постепенно.
- ❖ Развитие эпизоотического процесса происходит более остро в случае завоза больных животных в благополучные по коксиеллёзу фермерские хозяйства, особенно, если это случается перед их окотом или отелом.
- ❖ Для лихорадки Ку характерна передача от животного животному, причем при стойловом содержании здоровые животные заражаются от больных в течение нескольких недель. Инфекция у них протекает, как правило, латентно, хотя могут наблюдаться легкие лихорадочные формы.

# Эпидемиология *Q-fever*

- **Сезонность** в природных очагах – весна, лето и осень.
- Естественная **восприимчивость** людей высокая, но во многих случаях заболевание остаётся малосимптомным.
- **Инвазивность** возбудителя – высокая
- **Заражающая доза** очень мала – 1-10 коксиелл.
- **Основной источник инфекции для человека** — с/х животные.
- В 2017 г. в РФ зарегистрировано 148 случаев лихорадки ку
- В 2018 г. в РФ зарегистрировано 112 случаев лихорадки ку
- Заболеваемость отчётливо связана с **профессией** – охотники, животноводы и лица, занятые сбором, хранением и переработкой животного сырья.

# Эпидемиология *Q-fever*

- Довольно часто заболевание у животных становится **хроническим** и проявляется в виде маститов, бронхопневмоний, перикардитов, а зачастую заканчивается прерыванием беременности.
- Патоген обладает **тропностью к репродуктивным органам** и плоду, поэтому, хотя у животных коксиеллез часто протекает **бессимптомно**, с ним ассоциированы **аборты**, недоношенность плода и бесплодие крупного и мелкого рогатого скота;
- Человек не представляет эпидемическую опасность.



## Пути и механизмы передачи возбудителя разнообразны.

- **Ведущим путём** передачи кокциелл человеку является **воздушно-пылевой** (и воздушно-капельный) — чаще всего возбудитель передаётся **аспирационно** (механизм передачи) при вдыхании пыли высушенных испражнений и мочи больных животных, при обработке инфицированных шкур, хлопка, шерсти — т.е. при вдыхании воздуха, контаминированного бактериями.
- Нередко заражение реализуется **алиментарным** путём — через контаминированные молоко и молочные продукты, мясо, воду.
- **Водный** путь — к этому виду заражения относится инфицирование через контаминированную кокциеллами воду при купании в открытых акваториях.
- **Контактным** (контактно-бытовым) путём (через руки, загрязнённые околоплодными водами, абортированными плодами больных животных и т.д.).
- **Трансмиссивный** путь — практически **отсутствует**.
- Заражение происходит, как правило, в теплое время года — с ранней весны до поздней осени. Чаще заболевают мужчины.



# Классификация, таксономия *Coxiella burnetii*

порядок Legionellales

семейство  
Coxiellaceae

род  
Coxiella

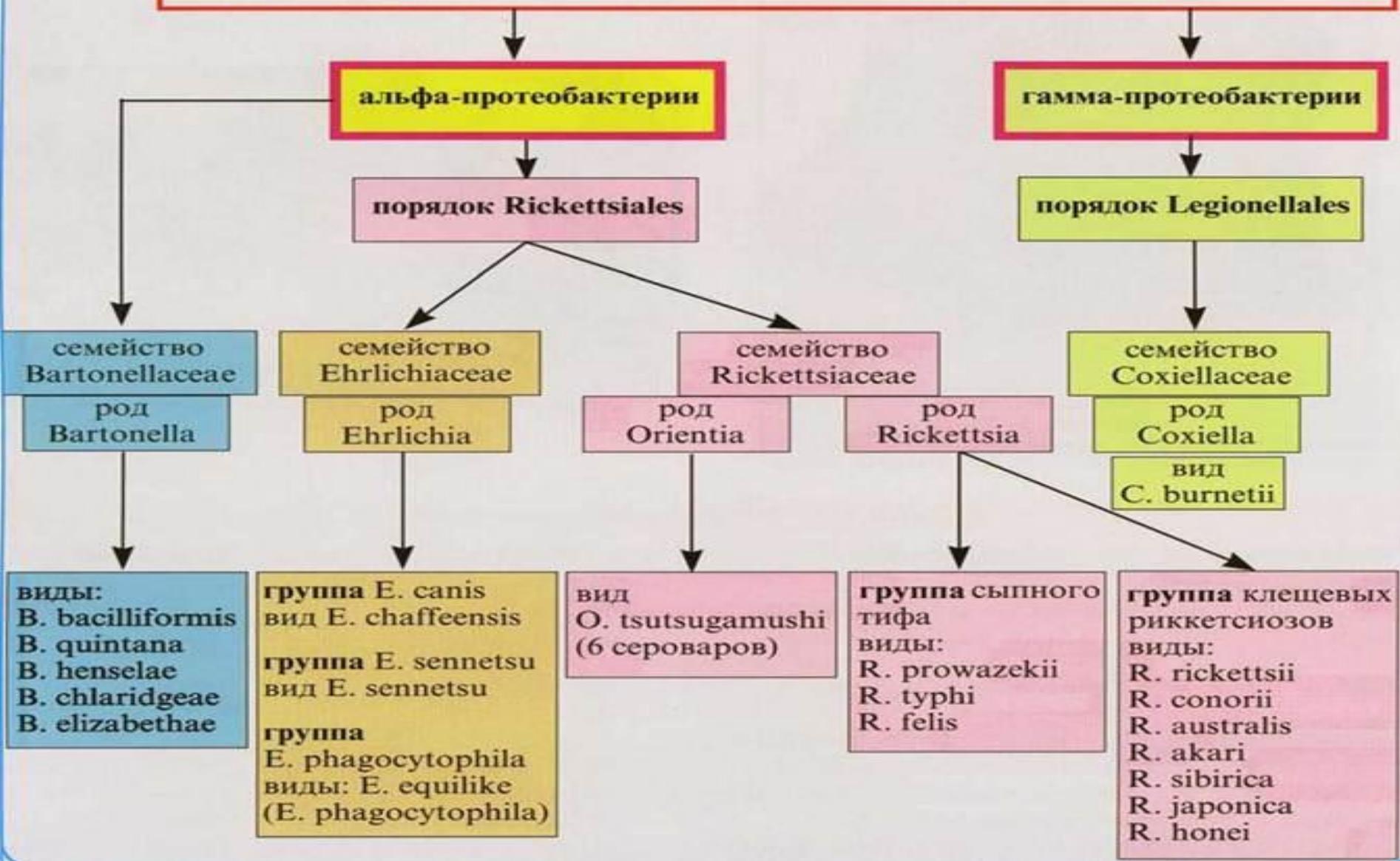
вид  
*C. burnetii*

II группа  
патогенности

Возбудитель ку-лихорадки обладает рядом общих физиологических и морфологических свойств с представителями рода *Rickettsia*, что обосновывало существовавшую ранее классификацию возбудителя *C. burnetii* как представителя **сем. Rickettsiaceae**, **порядка Rickettsiales** из-за своего **исключительно внутриклеточного размножения в чувствительных клетках и связи с членистоногими переносчиками.**

- ◆ Согласно современной системе классификации прокариотических организмов, основанной на сравнении нуклеотидной последовательности их генов, род *Coxiella* включает единственный на данный момент вид *C. burnetii* и принадлежит к семейству *Legionellaceae*, класса *Gamma*proteobacteria, вместе с близкородственными родами *Legionella*, *Francisella*, *Aquisella* и *Rickettsiella*.
- ◆ Наибольшая степень филогенетического родства относительно *кокциеллы* отмечена для *L. pneumophila* (*Coxiella burnetii* также может вызывать атипичную пневмонию)

# Отдел 1. Gracilicutes — эубактерии с тонкой клеточной стенкой



Риккетсии, ориенции и эрлихии, а также «бывшие» риккетсии (коксииллы и бартонеллы), патогенные д\чел

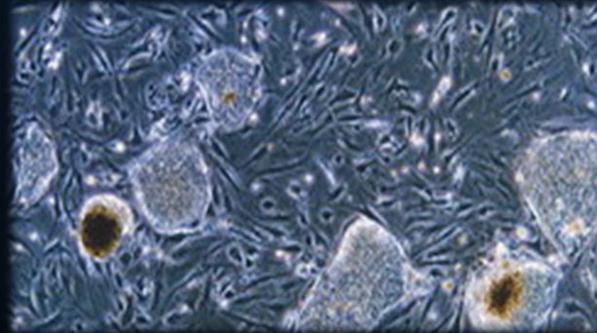
# Морфология и физиология возбудителя

- *Coxiella burnetii* – мелкие грам(–), плеоморфные бактерии, склонные к **полиморфизму** (ланцетовидной формы, кокки, палочки, длинные нити) и **образованию фильтрующихся L-форм и спор** бактерии.
- В инфицированных клетках коксиеллы образуют **спороподобные** формы, которые **наиболее патогенны для человека** и **обеспечивают устойчивость** к высоким температурам и высушиванию в объектах окружающей среды.



# Морфология и физиология возбудителя

- Основные свойства **сходны с таковыми других риккетсий**; одно из главных **отличий** – высокая **устойчивость** в окружающей среде (в шерсти, хлопке, соломе и т.д.);
- Коксиеллы Бёрнета **не растут на питательных средах**, хорошо размножаются в **куриных эмбрионах**, в **культурах клеток** куриных и мышинных фибробластов и др., в организме **чувствительных животных**, например, морских свинок, б.м.
- Наибольшее количество коксиелл удастся получить при культивировании их в **куриных эмбрионах**.



# Резистентность *C. burnetii*

- Уникальную **устойчивость в окружающей среде** определяет способность кокциелл формировать **спорообразные формы**.
- Коксиеллы Бёрнета (в отличие от риккетсий) устойчивы к высокой температуре и остаются жизнеспособными при нагревании до 80 °С в течение 30 мин.
- В молоке выдерживают нагревание до 90 °С в течение 1 ч, в испражнениях клещей, сухих субстратах, стерильном молоке, не хлорированной воде при 4 °С сохраняет жизнеспособность более года, в мясе – более месяца.
- Устойчивы к действию УФО, высушиванию, высоким и низким значениям рН, действию дезинфицирующих средств: 1 % раствору фенола, 5 % раствору формалина, раствора хлорной извести в обычных концентрациях и др.

## Биологические свойства *Coxiella burnetii*

- ☀ *Coxiella burnetii*, является достаточно необычным внутриклеточным патогеном, обладающим значительно бóльшими транспортными и метаболическими способностями, нежели микроорганизмы со сходной паразитической стратегией.
- ☀ Коксиелла Бёрнета является **уникальной бактерией** по своим биологическим свойствам, **сочетая облигатный внутриклеточный паразитизм с адаптацией к кислому значению pH (4,8)** в фаголизосомах чувствительных клеток-мишеней и развитием популяции путем поперечного бинарного деления со спорогенезом.
- ☀ Предполагается, что **разные штаммы** патогена находятся **на разных стадиях процесса патоадаптации** и обладают различным вирулентным потенциалом.
- ☀ На основании результатов **генотипирования** коксиелл высказано предположение о возможной **корреляции между геномным полиморфизмом** различных штаммов и их **вирулентным потенциалом**.
- ☀ **Патотипспецифическая вирулентность *C. burnetii*** — длительно существующая гипотеза, основанная на возможности ряда изолятов вызывать преимущественно **острую или хроническую Ку-лихорадку** у людей.

# Биологические свойства *Coxiella burnetii*

- ☀ Коксиеллы адаптированы к функционированию в фагоцитирующих клетках эукариот (и их репликация происходит только в фаголизосомальных вакуолях с кислой средой (pH 4,7–5,2).
- ☀ Т.о., коксиелла является **ацидофильным организмом**, метаболизм которого поддерживается **низкими значениями pH**, однако метаболическая активность наблюдается в диапазоне pH 2,0–9,0.
- ☀ Такая **кислотность** важна для процесса **ассимиляции питательных веществ** возбудителем, необходимых для его метаболизма, синтеза нуклеиновых кислот и аминокислот.
- ☀ *Субстраты и питательные вещества* в **полностью сформированной, закисленной фаголизосоме** представлены продуктами дегградации фагосомального содержимого, малыми пептидами, аминокислотами, которые патоген активно использует для роста и репликации

# Биологические свойства *Coxiella burnetii*

- ☀ Уникальность взаимоотношения «паразит–хозяин» в случае *C. burnetii* проявляется еще и в прохождении патогеном дифференциации в **различные клеточные типы**, что достаточно сходно с диморфным жизненным циклом *Chlamydia sp.*
- ☀ Одним из типов является так называемый **small cell variant (SCV**, малая клеточная форма), обладающий **резистентностью**, сравнимой со **спорами**, и адаптированной для существования вне клетки хозяина. С этой формой связана **высокая инфицирующая способность** коксииелл.
- ☀ В свою очередь, **large cell variant (LCV**, большая клеточная форма) менее резистентна и вирулентна, но является **метаболически активной**.
- ☀ Важным этапом является процесс образования **спороподобных форм** (клеток **SCV**-типа) из LCV-клеток, напоминающий образование «элементарных телец» **хламидий**.
- ☀ Функция клеток этого типа заключается в **адаптации** к условиям **окружающей среды**, они необходимы для **распространения** коксииеллы Бёрнета. Эти клетки обладают чрезвычайной **устойчивостью** к факторам окружающей среды.

# Метаболическая активность *Coxiella burnetii*

- ☀ По сравнению с другими облигатными внутриклеточными паразитами, метаболическая активность которых ограничена в результате повышенной зависимости от субстратов клетки хозяина, *C. burnetii* обладает значительными способностями к биосинтезу *de novo* – у коксиеллы обнаружены ферменты системы гликолиза, пути электрон-транспортной цепи, цикла трикарбоновых кислот и др.
- ☀ Не нарушены пути синтеза пурина, пиримидина, жирных кислот и фосфолипидов, кофакторов (биотина, убихинона, фолиевой кислоты).
- ☀ Анализ генома свидетельствует о наличии путей утилизации нескольких сахаров (глюкозы, галактозы и ксилозы) и глицерола.

# Особенности организации генома *Coxiella burnetii*

- Рестрикционным анализом хромосомной ДНК изолятов коксиелл из **Северной Америки** и **Африки** установлено наличие **шести** геногрупп, тогда как их аналоги **Евро-Азиатского** происхождения по антигенным и иммунохимическим характеристикам составляют генетически **однородную** группу
- Генетический аппарат *C. burnetii* включает в себя **кольцевую хромосому** и **плазмиду**. **Размер генома** у разных штаммов варьирует от 1,9 до 2,2 млн п.н.
- Было выделено несколько бесплазмидных штаммов, однако функции плазмидных генов у них не потеряны, поскольку коровые участки плазмиды интегрированы в хромосому (плазида интегративная).
- **Ген 16S рРНК** на хромосоме присутствует в единственной копии и является первым геном, секвенированным в риккетсиальном геноме.

Геном облигатных внутриклеточных патогенов (*Rickettsia spp.*, *Chlamydia spp.*), как правило, значительно **редуцирован**; по сравнению со свободноживущими организмами, метаболические и транспортные способности этих патогенов ограничены вследствие утраты генов или большого числа мутаций в них, также для них характерно **отсутствие мобильных элементов**, в основном из-за **крайне ограниченной возможности горизонтального переноса**.

## Особенности организации генома *Coxiella burnetii*

Хотя условия обитания и паразитическая стратегия *C. burnetii* в целом сходны с таковыми для вышеуказанных бактерий – облигатных внутриклеточных паразитов, геном коксиеллы **отличается**

- по содержанию мобильных элементов – в геноме *C. burnetii* обнаружено **от 28 до 59 IS** (инсерционных последовательностей), что определяет **пластичность генома**. В **плазмиде IS** отсутствуют;
- масштабам геномной редукции,
- метаболической активности;
- числу клеточных транспортеров.

Полагают, что связанные с IS-элементами геномные перестройки (например, образование **псевдогенов**, возникающих после встраивания **IS** в интактные гены) характерны для патогенов, **недавно произошедших от непатогенных форм микроорганизмов** и находящихся в процессе **патоадаптации**.

# Особенности организации генома *C. burnetii*

- В геноме *C. burnetii* обнаружено **83 псевдогена**, что, по мнению ряда авторов, может указывать на **тенденцию к редукции генома**.
- Вообще, наличие достаточно большого числа псевдогенов, то есть генов, транскрипция которых нарушена (в результате **одного** или **нескольких сдвигов рамки считывания**, точковых мутаций и др.), **характерно для облигатных внутриклеточных паразитов**.
- Т.к. среда их обитания достаточно постоянна, в процессе редукции генома гены, имевшие ранее важные функции, накапливают мутации или исчезают, поскольку **больше не подвергаются строгому селективному давлению**.
- Тот факт, что многие псевдогены *C. burnetii* образовались в ходе **единичного сдвига рамки считывания**, свидетельствует о **недавнем** их происхождении.

## Особенности организации генома *C. burnetii*

- Кроме того, значительно бóльшая часть генома (89,1 %) *C. burnetii* представлена **кодирующими последовательностями**, по сравнению с другими бактериальными видами, которые подверглись значительной геномной редукции (**около 76 %** у *Rickettsia prowazekii* и *Mycobacterium leprae*). Это позволяет предположить, что процесс геномной редукции у коксиеллы начался недавно.
- Состав **плазмидных генов** изучен к настоящему моменту недостаточно. Полное секвенирование генома коксиеллы позволило установить, что многие из плазмидных генов обеспечивают функции **рекомбинации, защиты** клетки от окислительного стресса, а также участвуют в **приспособлении патогена** к организму хозяина.

# Антигены *C. burnetii*

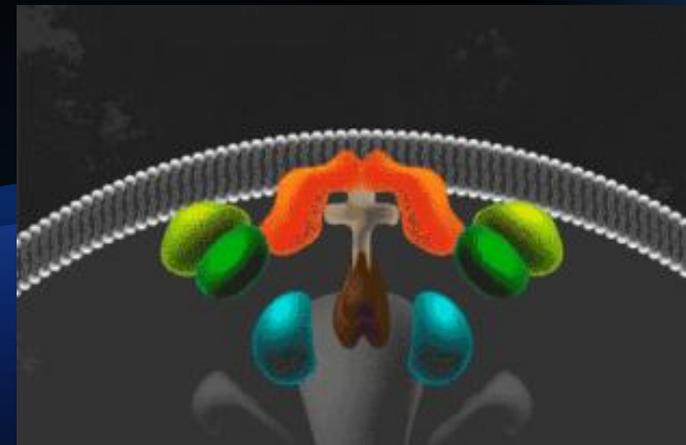
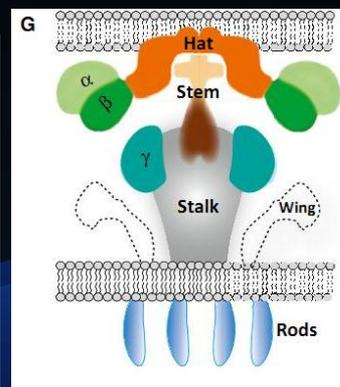
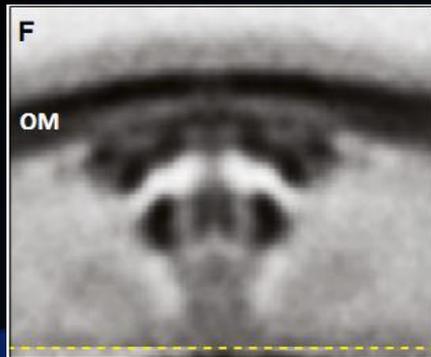
- Для АГ коксиелл характерна **фазовая изменчивость** с образованием форм, аналогичных S- и R-формам бактерий.
- Свежевыделенные от животных бактерии обладают **антигенами 1 фазы** (поверхностные полисахаридные), но после **длительных пересевов** на куриных эмбрионах трансформируются в **фазу II** (АГ расположен в клетках более глубоко, хим. природа?), и этот процесс сопровождается **изменением антигенной структуры**.
- Эта диссоциация носит **обратимый характер** (не всегда), и после заражения животных набор антигенов восстанавливается.
- Коксиеллы, находящиеся в **фазе 1**, имеют в клеточной оболочке структурный **полисахарид**, гидрофильны, обладают бóльшей **иммуногенностью**, бóльшей **вирулентностью**, не поглощаются фагоцитами при отсутствии антител. Образующиеся на АГ 1 фазы **антитела** реагируют с **антигенами обеих фаз**;
- Коксиеллы, находящиеся в **фазе 2**, менее вирулентны, чувствительны к фагоцитозу. Бактерии II фазы склонны к спонтанной агглютинации, агглютинируются нормальной сывороткой и выявляются в РСК. Антигены II фазы индуцируют образование **антител**, реагирующих только с АГ II фазы.

# Детерминанты патогенности и патогенез

- Длительное время существовавшая идея, о том, что только **ЛПС** (эндотоксин) является детерминантой вирулентности, признана **неверной**, и в настоящее время значительное число исследований посвящено важной роли **функциональной секреторной системы IV типа** в обеспечении внутриклеточного роста и **другим возможным факторам вирулентности** коксиелл Бёрнета.
- В процессе инфекции коксиелла с помощью **секреторной системы IV типа** **транслоцирует** эффекторные субстраты из бактериального цитозоля **напрямую в цитозоль эукариотной клетки**, где они взаимодействуют с белками хозяина.
- Системы секреции белков, относящиеся к **типу IV**, гомологичны системам переноса ДНК при **конъюгации**, и имеют общее эволюционное происхождение
- Всего идентифицировано около 130 секретируемых эффекторов транспортной системы IV типа коксиелл, функция большинства из них на данный момент неизвестна.
- Обнаружены **специфические для ряда штаммов и изолятов секретируемые белки**, что подтверждает существующую гипотезу о наличии отдельных **патотипов *C. burnetii***.

## Строение аппарата системы секреции IV типа (T4SS)

Томограмма комплекса T4SS, разрешение 2,5-4,5 нанометра.



■ Грам(-) бактерии (кокциелла), окружены двойной мембраной. Чтобы транспортировать ч/з неё что-либо во внешнюю среду, они обзавелись сложным **аппаратом секреции**.

■ Системы секреции представляют из себя **многосубъединичные наномашин**, которые **с затратой энергии** выбрасывают в окружающую среду или в клетки довольно крупные молекулы, такие как белки и ДНК. Выделяют **шесть** типов систем секреции

■ Патогенные бактерии используют их для транспорта токсинов и различных белков, помогающих им паразитировать на хозяине – **факторов патогенности**.

■ Также системы секреции используются для горизонтального переноса генов, то есть обмена ДНК – **конъюгация** – а/б-R.

■ Коксиелла «живёт» в клетках иммунной системы, и для того, чтобы успешно паразитировать, выделяет внутрь хозяйской клетки около 130 различных белковых молекул. В отсутствие комплекса **T4SS** бактерия перестает быть патогенной.

■ Системы IV типа используются для экспорта белков разнообразными патогенами человека: *Rickettsia prowazekii*, *Bartonella henselae* (болезнь кош. царапин), *Neisseria gonorrhoeae*,

*L. pneumophila*, *Brucella sp.*, *Helicobacter pylori*. А также *Agrobacterium tumefaciens*.

# Патогенез кокциеллёза

- Во внешней среде кокциелла существует в виде метаболически неактивной спороподобной формы.
- Внедрение возбудителя болезни в организм человека происходит **аспирационным** (в основном) или иным (через слизистые ЖКТ, кожу) путем без каких-либо патологических местных проявлений.
- Лимфогенный занос возбудителя в кровь (обнаруживается в крови уже через 4 ч после заражения) – **первичная (малая) кокциеллемия**.
- Из крови возбудитель **диссеминирует** в паренхиматозные органы, богатые клетками моноцитов – **фаза диссеминации**.
- Кокциелла обладает **тропностью** к профессиональным фагоцитам и при попадании в организм человека патоген связывается с **фагоцитирующими** клетками моноцитарно-макрофагального ряда путем классического фагоцитоза, который основан на взаимодействии рецептора с лигандом.
- Продолжение 

# Патогенез (продолжение)

- Внутри клетки хозяина *C. burnetii* способствует созреванию специфического, подобного фаголизосоме, компартмента, известного как **коксиелла-содержащая вакуоль** (занимающего почти всю цитоплазму клетки хозяина), внутри которого происходит **метаболическая активация и репликация** бактерий.
- В фагоцитирующих клетках возбудитель размножается, в конце концов клетка разрушается, коксиеллы выходят в межклеточное пространство – **вторичная, или большая, коксиеллемиа** и токсикоз с диссеминацией возбудителя (**редиссиминацией**) в новые очаги макрофагальной системы (начало и разгар болезни).
- Отсюда они вновь проникают в клеточные элементы, теперь уже не только в **моноциты**, но и мигрирующие к месту воспалительного очага **макрофаги**, в которых также происходит процесс размножения риккетсий. Это – **фаза размножения и развития коксиелл** в мононуклеарных фагоцитах, в купферовских клетках печени, в гистиоцитах стромы внутренних органов. 

# Патогенез (окончание)

- Развитие **аллергических** реакций организма с формированием **иммунных комплексов** и их «оседанием» на тканях, например, створках сердечных клапанов, при длительной циркуляции возбудителя в организме больных – **фаза аллергии**.
- Развитие **иммунитета**, как правило, достаточно **выраженного и стойкого**; в случаях медленной иммунологической перестройки организма и слабости неспецифических защитных реакций организма инфекционный процесс может затягиваться с тенденцией к **хроническому** течению.
- В зависимости от напряжённости иммунологических реакций (т.е. с появлением **антител**, а также с усилением мононуклеарного **фагоцитоза**) у больных в большинстве случаев происходит элиминация кокциелл, и наступает **полное выздоровление**. Однако вместе с тем возможна задержка возбудителя в организме, что обуславливает развитие **затяжных и хронических форм** болезни.

- **Выживание инфицированных клеток** является важным для поддержания хронической коксиеллёзной инфекции. Коксиелла продлевает жизнеспособность хозяйской клетки **двумя** способами: она активно **ингибирует апоптотический сигнальный каскад** и **индуцирует способствующие выживанию факторы**.
- **Гибель клетки хозяина (апоптоз)** обычно индуцируется в процессе инфекции как **механизм иммунной защиты**. Это служит двум целям: **элиминирует** инфицированные клетки и позволяет **окружить дендритными клетками** пораженные апоптотические бляшки и произвести последующую **презентацию лимфоцитам** антигена через молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I класса, которые индуцируют адаптивный протективный иммунитет к внутриклеточным патогенам.
- Таким образом, **способность *C. burnetii* ингибировать апоптоз** представляет **стратегию ухода от иммунного ответа**.
- **Аутофагия** является другим механизмом, используемым системой врожденного иммунитета для устранения внутриклеточных патогенов. Однако, как уже упоминалось, коксиелла активно задействует компоненты аутофагии в формировании коксиелла-содержащей вакуоли, и **индукция аутофагии** на самом деле **способствует внутриклеточной репликации патогена**.

Катионные антимикробные пептиды (СAMP) и свободные кислородные и азотные радикалы приводят к повреждению мембран и генетического аппарата патогенов, поэтому стратегия выживания большинства внутриклеточных патогенов сводится к блокировке слияния фагосом с лизосомами либо к выходу из фагосомы

- Коксиелла же избегает расщепления лизосомальными ферментами.
- Субстраты и питательные вещества в полностью сформированной, закисленной фаголизосоме представлены продуктами деградации фагосомального содержимого, малыми пептидами, аминокислотами, которые патоген активно использует для роста и репликации.
- Помимо этого, коксиелла активно задействует компоненты аутофагии в формировании коксиелла-содержащей вакуоли, и индукция аутофагии способствует внутриклеточной репликации патогена.

- Именно процесс размножения кокциелл Бёрнета в **моноклеарных фагоцитах** и отличает лихорадку ку от риккетсиозов, так как *риккетсии* в этих клетках *лизируются*.
- Лихорадка Ку отличается от риккетсиозов **отсутствием первичного поражения эндотелиальных клеток мелких сосудов** (панваскулит при риккетсиозах) и других частей кардиоваскулярной системы. При хроническом течении кокциеллёза м.б. *периваскулиты*.
- Особо стоит вопрос о «**тропизме**» возбудителя лихорадки ку к различным органам и тканям организма человека. В настоящее время **отвергнута концепция о пневмотропизме** возбудителя лихорадки ку. Поэтому считается, что специфическая пневмония при лихорадке ку возникает лишь в случаях **массивного** инфицирования человека кокциеллами Бёрнета при аэрогенном способе заражения.
- Т.о., имеются все основания считать, что **лёгкие** при лихорадке Ку могут служить входными воротами инфекции без обязательного развития воспалительной реакции на месте внедрения возбудителя или поражаться **вторично** наряду с другими внутренними органами при *генерализации* инфекционного процесса (точнее, при *редиссеминации* возбудителя)

- Т.о., приведенные выше данные позволяют рассматривать патологический процесс при лихорадке Ку в целом как острый циклический доброкачественный процесс **без развития панваскулита** в связи со слабо проявляющимся тропизмом коксии к эндотелию сосудов.
- Иногда он принимает затяжной или хронический характер.
- Выраженность, т. е. количественная сторона его в тех или других органах, в том числе и в легких, зависит от путей и механизма передачи возбудителя и, несомненно, от первичной инфицирующей дозы его, от иммунного статуса человека и др.

# Клинические проявления

Ку-лихорадка в МКБ классификации:

A75-A79 Риккетсиозы

A78 Лихорадка ку

- Полиморфность клинической картины коксиеллеза и сложность его клинической диагностики, а также запоздалое появление специфических антител в крови больных обуславливают существенную **гиподиагностику** лихорадки ку среди населения РФ и зарубежных стран.
- Около 50 % всех случаев заболевания ку-лихорадкой протекает бессимптомно.
- Вообще стоит отметить, что симптоматика может изменяться в зависимости от географического положения. Так, на севере Испании заболевание чаще всего протекает в форме бактериальной **пневмонии**, а на юге Испании – в форме **гепатита**.
- Характерным симптомом для заболевания является **лихорадка**.

**Инкубационный период** при лихорадке Ку колеблется в пределах 3—39 дней, но наиболее часто во время эпидемических вспышек он составляет **12-19 дней**. Ку-лихорадка может протекать в следующих **формах**:

- Острая – 2-4 недели
  - Подострая (затяжная) – 1-3 мес
  - Хроническая – от нескольких мес до года и более
  - Стёртая
- Острое заболевание вызывает фебрильное заболевание, которое нередко поражает дыхательную систему, хотя иногда поражена и печень. У женщин, инфицированных во время беременности, повышается риск самопроизвольного аборта и преждевременных родов.
- Хроническая Ку-лихорадка наблюдается у < 5 % пациентов. Обычными манифестациями являются **эндокардит** или **гепатит**; также возможен остеомиелит.



- Сыпь (розеолы) появляется не всегда, но если она возникает, то это происходит на 6–8 день от начала появления симптомов
- Классическая **кольцевидная гранулема** со светлой центральной зоной, характерная для Ку-лихорадки, **не является патогномоничным** признаком и наблюдается также при **лимфогранулематозе** и **инфекционном мононуклеозе**. Гранулемы рассасываются в течение 3 мес. после проведения антибиотикотерапии.
- Гранулема представляет собой плотное кольцо из фибрина, окружающее центрально расположенную липидную вакуоль и содержащее нейтрофилы, моноциты, эозинофилы и иногда многоядерные гигантские клетки.
- Клетки Купфера гипертрофированы, отмечается лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов, разрушение пограничной пластинки.

# Коксиеллёзный эндокардит

- Почти все клиницисты, наблюдавшие больных лихорадкой Ку, считают, что поражение эндокарда не свойственно острому течению данной болезни.
- Развивается эндокардит у части больных только при **хроническом течении** и рассматривается исследователями как осложнение.
- Некоторые же авторы расценивают его как сущность хронической формы лихорадки Ку, когда **наряду с эндокардитом** выявляется **многосистемность заболевания** — поражения печени, почек и других органов и систем, в которые внедряются коксиеллы.



# Возможные клинические проявления лихорадки ку

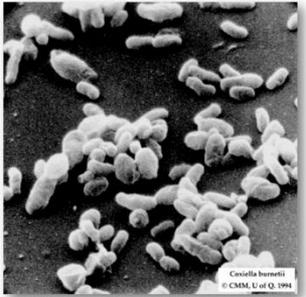
- - повышение температуры (до 39- 40 °С);
- лихорадка;
- головные боли;
- боли в мышцах и суставах;
- сухой кашель;
- боли в животе;
- эритема;
- конъюнктивит;
- папулезная сыпь;
- увеличение печени.

- Одним из наиболее постоянных симптомов болезни является **увеличение печени**. В той или иной степени гепатомегалия наблюдается уже с 3-4-го дня болезни и в разгаре ее у 65-85 % больных. В очень редких случаях речь идет о развитии **острого паренхиматозного гепатита** коккиеллезной этиологии, с возможным летальным исходом..
- В редких случаях также поражается **нервная система**. **Менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, полиневриты** при данной патологии регистрируются достаточно редко, при этом возможно выделение коккиелл из СМЖ. Несколько чаще выявляется **менингизм** в виде небольшой ригидности затылочных мышц.

Т.о., из **клинических проявлений** диагностическое значение имеют следующие признаки:

- острое начало, головная боль, потливость
- быстрое повышение температуры тела до высоких цифр,
- ретроорбитальные боли,
- гиперемия лица и шеи,
- инъекция сосудов склер,
- сыпь пятнисто-папулёзная и розеолезно-папулезная с локализацией на туловище и конечностях. Появляется на 4-6 день болезни
- развитие преимущественно интерстициальной пневмонии,
- гепатомегалия, признаки коксиеллёзного гепатита.

# Дифференциальная диагностика коксидиеллёза

Заболевание	Симптомы	Дополнительные эпидемиологические данные	Необходимые методы исследования
Лихорадка Ку	<ul style="list-style-type: none"><li>· лихорадка;</li><li>· интоксикация;</li><li>· отёчность и покраснение лица, шеи, верхней половины груди;</li><li>· боль в глазах;</li><li>· головная боль;</li><li>· боль в мышцах и суставах;</li><li>· увеличение печени и селезёнки;</li><li>· слабость;</li><li>· кашель сухой или с вязкой мокротой.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• пребывание в эндемичных очагах;</li><li>• контакт с рожающими кошками, собаками, КРС, МРС и др.;</li><li>• обработка шерсти, кожи заражённых животных.</li></ul>	Серологические реакции (РСК, ИФА, МФА и др.) с риккетсиями Бёрнета ПЦР 

# Иммунопрофилактика

МИКРОХИТЕН



## Вакцина Ку-лихорадки М-44 живая (Вакцина Ку-лихорадки М-44)

Вакцина для профилактики Ку-лихорадки  
лиофилизат для приготовления суспензии  
для кожного скарификационного нанесения

Вакцина Ку-лихорадки М-44 5 ампул по 10 доз

Растворитель - натрия хлорид  
раствор для инъекций 0,9 %  
5 ампул по 5 мл

Вакцинный штамм культивирован  
на куриных эмбрионах

- В России прививка от Ку-лихорадки проводится с использованием живой накожной вакцины – М-44 отечественного производства.
- Препарат состоит из взвеси живых культур кокциелл Бернета, выращенных на куриных эмбрионах. Вакцина выпускается в форме ампул по 0,5 мл, идущими в комплекте с раствором для разведения – натрия хлоридом.

- Вакцину вводят 1 раз в верхнюю треть плеча. Во время процедуры пациенту выполняют 3 насечки в форме креста длиной 8-10 мм. Затем в насечки втирается разведенная вакцина в дозировке 0,05 мл. Ревакцинацию выполняют тем же препаратом, не раньше чем через 12 месяцев после первой вакцинации.
- После однократного введения прививки у человека через 3-4 недели формируется специфический иммунитет. Эффект от вакцинации продолжается **не менее 12 месяцев**.

# Лабораторная диагностика

Лабораторным подтверждением болезни является:

- **Культуральный** метод – выделение возбудителя из биологических жидкостей и тканей (крови, мочи или мокроты) путем заражения культур клеток или куриных эмбрионов (метод доступен только лабораториям со специальным оборудованием);
- **Серологические** методы: выявление антител и нарастания их титра в ИФА, МФА (реакции иммунофлуоресценции), РСК (реакции связывания комплемента), реакция микроагглютинации (РМА)
- **Аллергологический** метод: кожная аллергическая проба со специфическим антигеном.
- **Биологический** метод – заражение биопробных животных исследуемым материалом для последующего выделения культуры кокциелл
- **Молекулярно-генетический** метод: ПЦР – выявление ДНК *C. burnetti*

# Бактериологический (культуральный) и биологический методы исследования

- Бактериологический метод основан на выделении культуры возбудителя из крови, мокроты, ликвора, грудного молока или мочи больных с использованием **тканевых сред**.
- Для постановки **биологической пробы** используют морских свинок, белых мышей и крыс. У морских свинок через 7 дней после заражения развивается лихорадка.
- Риккетсии *Coxiella burnetii* в большом количестве накапливаются в **печени, селезенке** и других органах биопробных животных.
- Иногда у морских свинок после заражения бывает бессимптомное течение инфекции, что заставляет прибегать к постановке **серологических** реакций с целью окончательной диагностики.
- Специфичность инфекции удается доказать иногда только через нескольких пассажей.
- **Чистые культуры** выделяют путем введения в желточный мешок **куриных эмбрионов** исследуемого материала.

## **РСК с корпускулярным антигеном из кокциелл Бернета с учетом его фазового состояния — I или II фаза.**

- Антитела к антигену II фазы появляются с 9-го дня болезни и сохраняются до 11-23 лет, а к антигену I фазы — с 30-го дня болезни и сохраняются не более 2-3 лет.
- Положительная реакция только с антигеном II фазы расценивается как проявление **острого** патологического процесса.
- Обнаружение антител к обоим фазовым вариантам кокциелл обычно свидетельствует об **анамнестическом** характере реакций, а не о болезни в данный период.
- Высокая концентрация антител к I фазе свидетельствует о **хронической** инфекции и характерна для больных с подострым или хроническим кокциеллёзным эндокардитом.
- Опыт показывает, что **нарастание** в течение болезни титра антител в 2-4 раза и более при соответствующем клиническом симптомокомплексе свидетельствует о **наличии болезни**.
- Неизменные же титры скорее всего говорят об анамнестической природе РСК, т. е. о ранее перенесенной лихорадке Ку.

# МФА(РНИФ) – метод флюоресцирующих антител (реакция непрямой иммунофлуоресценции )

- К РСК близка по чувствительности МФА (РНИФ), которую также ставят с корпускулярными диагностикумами из кокциелл Бёрнета фазы I и II.
- Преимущество ее — возможность обнаружения различных классов иммуноглобулинов, что очень важно для диагностики свежих случаев (IgM).

# ИФА

- Иммуноферментная тест-система позволяет выявлять антитела к коксиеллам Бёрнета в сыворотке крови как на **ранних стадиях** болезни, так и на протяжении **ряда лет после** перенесенной лихорадки Ку, поэтому может быть использована для **текущей и ретроспективной** диагностики этой инфекции.
- Для дифференциации стадии заболевания следует использовать парные сыворотки крови с интервалом в 7-10 дней: **нарастание титра антител в 4 и более раз свидетельствует о текущей коксиеллезной инфекции.**

Серологические критерии диагностики:

- $IgG > 1/128$  (единичная сыворотка)
- $IgG > 1/128, IgM > 1/64$
- Четырехкратное нарастание титра антител в парных сыворотках, взятых с двухнедельным интервалом

## Эпидемиология

Природно-очаговое зоонозное заболевание

Резервуар:

- Дикие животные
- Крупный рогатый скот

Коксии циркулируют в системе:

теплокровные животные ↔ клещи

Пути заражения:

Коксии устойчивы в окружающей среде (!)

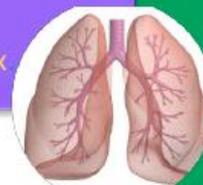
1. **Алиментарный** (с молоком)
2. **Воздушно-пылевой** (при уходе за животными)
3. **Контактно-бытовой** (через грязные руки)

## Ку-лихорадка

(«**Q-лихорадка**» от англ. query - неясный, неопределенный) - зоонозная инфекционная болезнь,

вызываемая **Coxiella burnetii**, характеризующаяся полиморфной клинической картиной с

преимущественным поражением **ЛЕГКИХ**



Возбудитель:

**Coxiella burnetii**, или **Коксиилла Бернета**

- облигатный внутриклеточный паразит

- **Грамотрицательная**
- Кокковидной/палочковидной формы
- Неподвижная
- Культивируются в куриных эмбрионах, в культуре клеток

## Диагностика

**А. Серологический м.:**

РСК, РНГА на АТ к *C. burnetii*

**Б. Бактериоскопический м.:**

- 1) Материал: кровь, моча, мокрота
- 2) Заражение куриных эмбрионов / морских свинок
- 3) Выделение возбудителя
- 4) Микроскопия

Окрашивание по Романовскому – Гимза, по Здродовскому

- 5) Идентификация: РСК с антительным диагностикумом

**В. Аллергологическая внутрикожная проба**

Дает положительный результат с 3-8 дня

## Патогенез

**ОЧЕНЬ ВИРУЛЕНТНАЯ** бактерия → достаточно **1** коксииллы, чтобы вызвать Ку-лихорадку

1. *Coxiella burnetii* проникает через поврежденную кожу/слизистую
2. Поглощается макрофагами
  - ✓ Незавершенный фагоцитоз
  - ✓ Размножается в цитоплазме
  - ✓ Новые коксииллы выходят в кровь, разрушая при этом макрофаги

Возникает бактериемия и генерализация инфекции, коксииллы разносятся в различные органы и ткани, преимущественно в легкие, вызывая их поражение.

Локализация в половых органах приводит к

- выделению риккетсий с околоплодной жидкостью, плацентой, молоком

## Иммунитет

**Прочный напряженный: гуморальный + клеточный**

## Клиника

Инкуб.п.: 3-30 дней

Протекает как **лихорадка с полиорганными поражениями**

В большинстве случаев наступает полное выздоровление



# Лечение лихорадки ку

- Лечение больных проводится в условиях **стационара**. Лица с подозрением на заболевание коксиеллезом госпитализируются в инфекционные или в отдельные палаты профильных отделений стационаров по клиническим показаниям.

**Случаем, подозрительным на заболевание** коксиеллезом, считается:

- случай любых проявлений инфекционной болезни с наличием в анамнезе **контакта** с абортировавшим животным, употреблением некипяченого молока животных, невыдержанных (рассольных) сыров (в первую очередь козьего и других);
- случай любых проявлений инфекционной болезни в эпизоотологическом (или) эпидемическом **очаге** коксиеллеза;
- случай болезни с характерной клинической картиной (атипичная пневмония, бронхит, при хроническом течении – эндокардит и другие) у лиц, **профессионально** связанных с обслуживанием животных или переработкой сырья животного происхождения.

# Средства этиотропной терапии лихорадки ку (антибиотики)

- Антибиотики группы тетрациклинов (J01 AA02) – доксициклин;
- Антибиотики для системного использования Амфениколы. Хлорамфеникол (J01BA01) – левомицетин;
- Макролиды (J01FA) – азитромицин;
- Цефалоспорины 3-го поколения (J01DD) – цефотаксим, цефтриаксон.

# Общие подходы к профилактике (при выявлении больного лихорадкой ку)

- Больных лихорадкой ку или лиц с подозрением на это заболевание госпитализируют в палаты-боксы инфекционного отделения.
- В очаге осуществляют текущую и заключительную дезинфекцию хлорсодержащими препаратами.
- Лицам из очага инфекции проводят экстренную антибиотикопрофилактику: доксицилин по 0,2 г один раз в сутки.
- Проводят комплекс ветеринарных, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий.
- Лицам из группы риска (животноводы, рабочие мясокомбинатов, ветеринары, зоотехники) проводят активную специфическую профилактику **вакциной лихорадки Ку М-44** живой сухой накожной

# Профилактика Ку-лихорадки: Эпидемиологический и эпизоотологический надзор

- Осуществляют в очагах обоих типов; включают наблюдение за заболеваемостью людей и животных, постоянное отслеживание масштабов циркуляции возбудителя и контроль за соблюдением общих санитарных правил. **Основа** профилактики Ку-лихорадки - **ветеринарно-санитарные мероприятия**.
- Разнообразие источников инфекции и путей передачи значительно затрудняет организацию и проведение профилактических мероприятий.
- Определённое значение имеют **противоклещевая** обработка пастбищ, охрана животноводческих хозяйств от заноса в них возбудителей.
- В неблагополучных по Ку-лихорадке хозяйствах запрещают ввод в хозяйство и вывод из него животных, употребление мяса вынужденно убитых животных.

# Профилактика Ку-лихорадки: Эпидемиологический и эпизоотологический надзор

- Молоко из неблагополучных хозяйств можно употреблять только в кипячёном виде.
- Отелы (окоты) подозрительных на заболевание Ку-лихорадкой животных проводят в отдельных помещениях с последующим уничтожением последа, мертворождённого плода и тщательной дезинфекцией помещения и инвентаря.
- К уходу за больными животными допускают только переболевших либо вакцинированных лиц.
- Группы риска (животноводы, рабочие мясокомбинатов, ветеринары, рабочие по обработке сырья животноводства и др.) подлежат активной иммунизации живой вакциной.
- В сельскохозяйственных очагах организуется комплекс санитарно-ветеринарных и противоэпидемических мероприятий – поголовное обследование животных, карантин вновь прибывающих, обеззараживание выделений

# Заключение

- В современных условиях для практического здравоохранения наиболее значимыми являются **мониторинг ситуаций**, связанных с оценкой возможности возникновения антропургических вспышек Ку–лихорадки, а также **планирование комплекса мероприятий** по их предупреждению, своевременному выявлению и ликвидации.
- Подобная тенденция объясняется антропогенным преобразованием природных ландшафтов, выпасом домашних животных на территориях, неблагоприятных в отношении зооантропонозов и отсутствием должного медицинского и ветеринарного надзора.
- Вынуждены констатировать **гиподиагностику** данной зооантропонозной инфекции, что в значительной степени связано не только с трудностями ее клинического распознавания, но и с недостаточным объемом выпуска необходимых диагностических и превентивных средств.

A detailed electron micrograph of a cell. The central region is filled with numerous green, oval-shaped organelles, likely mitochondria, showing internal membrane structures. This central area is surrounded by a thick, orange-brown cytoplasm containing various smaller structures, including what appears to be a nucleus at the top center and other organelles. The overall image has a high-contrast, scientific appearance.

**Благодарю за внимание!**

2020

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

# Эубактерии с тонкой клеточной стенкой

Альфа-протеобактерии

Гамма-протеобактерии

порядок

порядок

сем.

сем.

сем.

сем.

род

род

род

род

род

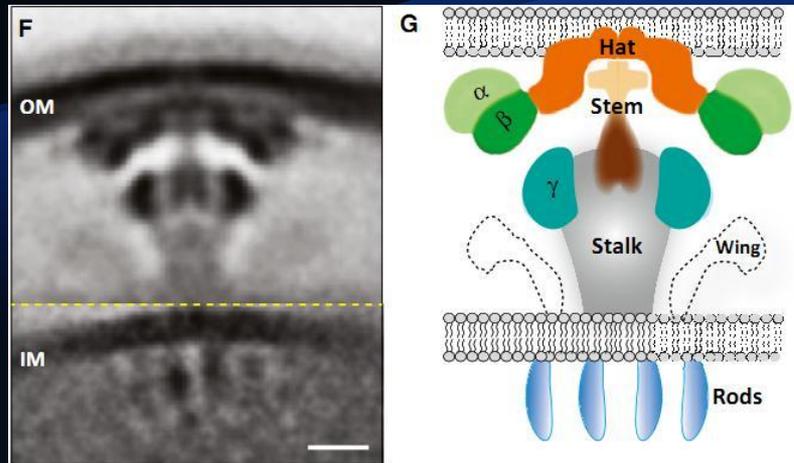
ВИДЫ:

ВИДЫ:

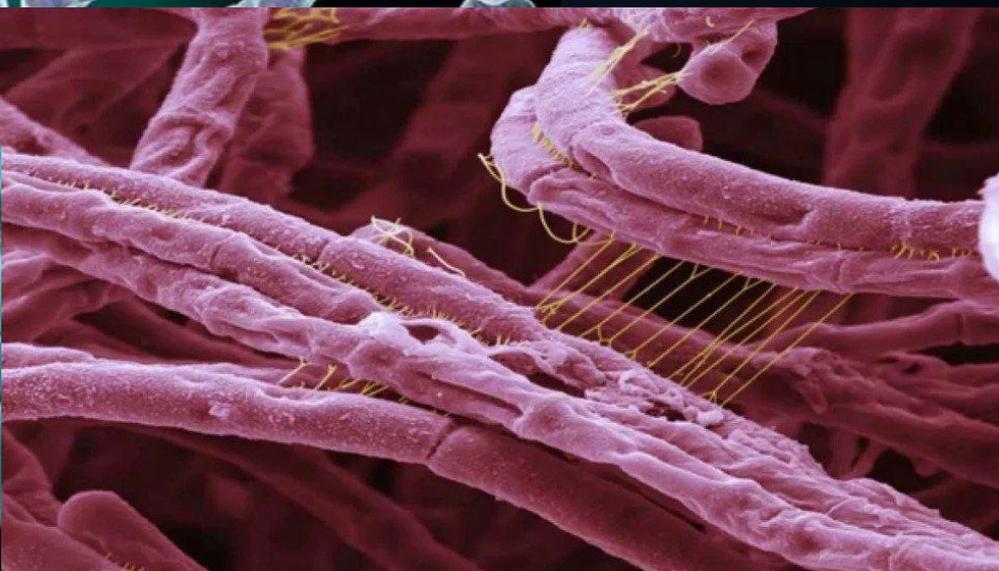
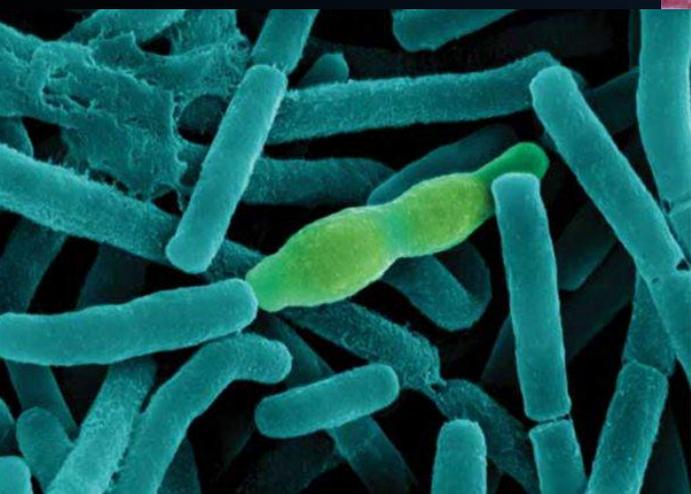
ВИДЫ:

Риккетсии, ориенции и эрлихии, а также «бывшие» риккетсии

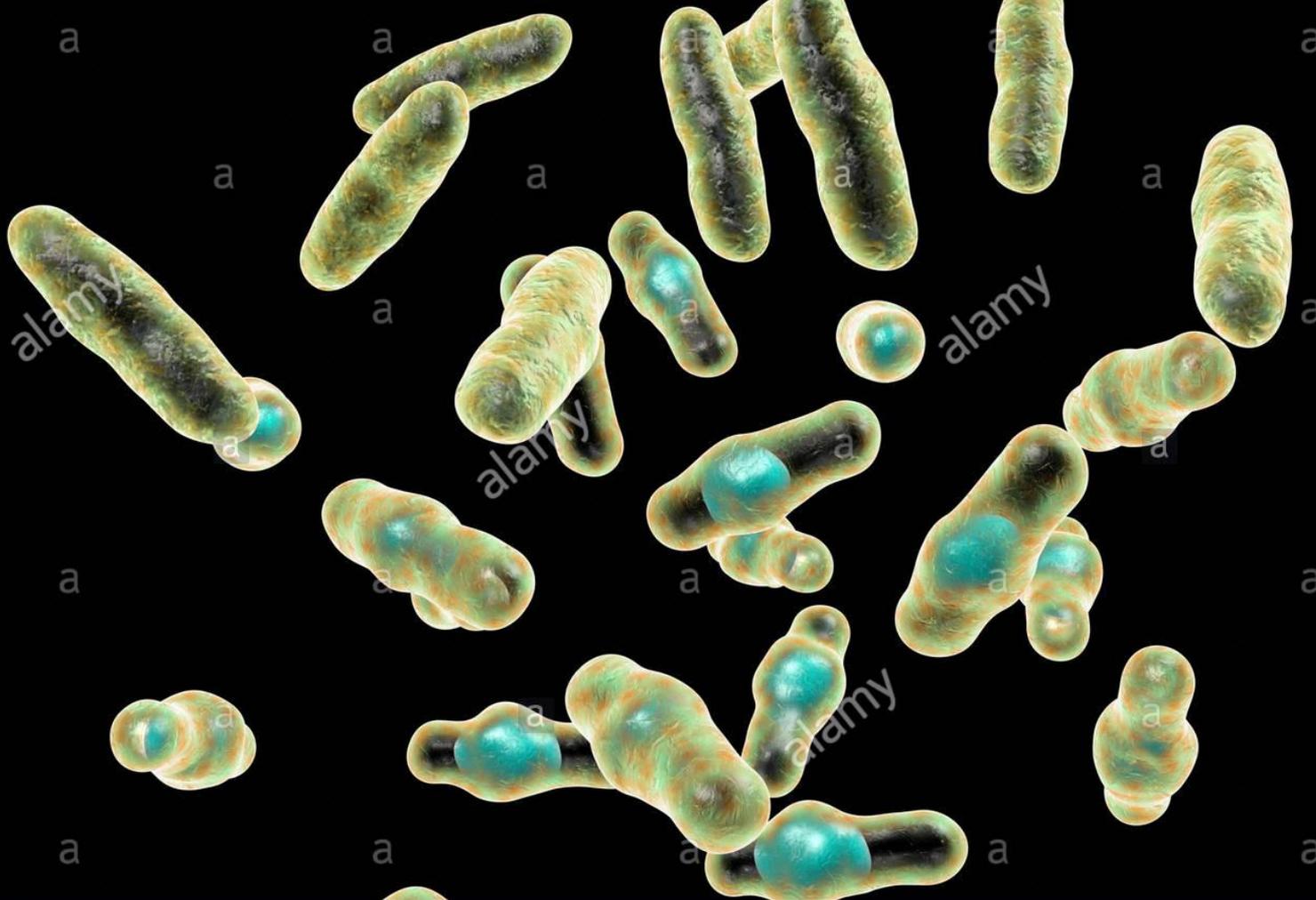




- Бактериальные системы секреции (англ. *Bacterial secretion systems*) – белковые комплексы, расположенные в клеточной стенке бактерий и служащие для секреции различных белков. В частности, их используют патогенные бактерии для выделения **факторов вирулентности**.
- Белки-субстраты секретируются непосредственно в другую клетку – бактериальную (того же вида или другого вида) или **эукариотическую**.
- Системы IV типа используются для экспорта белков разнообразными патогенами человека: *Rickettsia prowazekii*, *Bartonella henselae* (болезнь кош. царапин), *Neisseria gonorrhoeae*, *L. pneumophila*, *Brucella sp.*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Helicobacter pylori*.



## ◆ Сибирская язва



 alamy stock photo

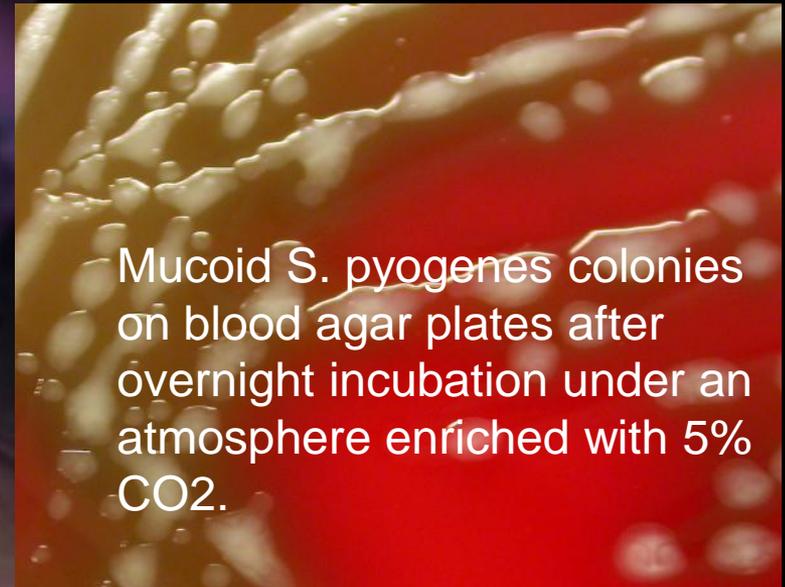
MYDRE6  
www.alamy.com

## ◆ Клостридии ботулизма

# Difference between *S. pneumoniae* and Viridans Streptococci



◆ *Streptococcus viridans*



Muroid *S. pyogenes* colonies on blood agar plates after overnight incubation under an atmosphere enriched with 5% CO<sub>2</sub>.