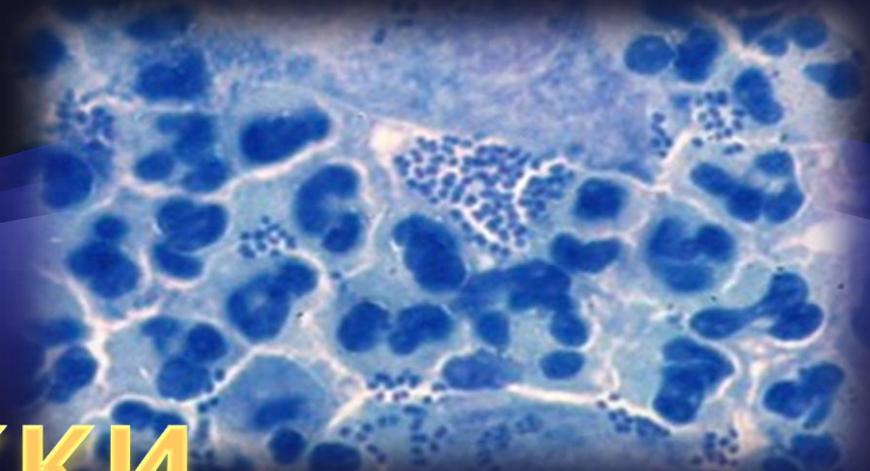


Лекция № 10

Гонококки, Менингококки

Менингококки и гонококки – самые высокоспециализированные кокки, вызывающие только специфические нозологические формы инфекций у человека

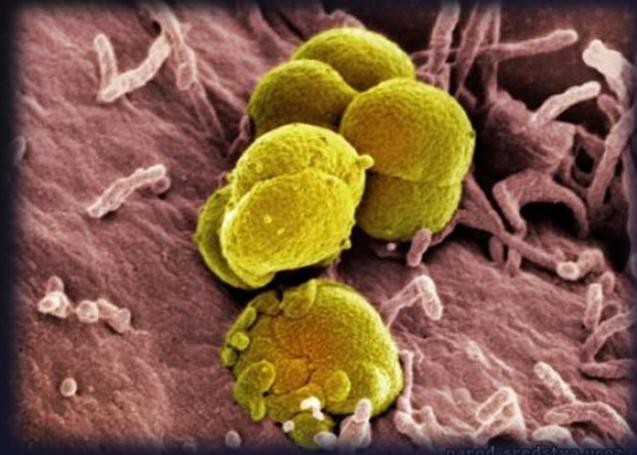


Нейссерии относятся к аэробным гр(-) коккам. Род *Neisseria* включает несколько видов:

- ◆ *Neisseria meningitidis* (менингококки);
- ◆ *N. gonorrhoeae* (гонококки);
- ◆ *N. lactamica*; *N. flava*; *N. subflava*; *N. perflava*; *N. sicca*; *N. mucosa*; *N. flavescens* (ещё *N. elongate*, *N. canis*) – непатогенные или условно-патогенные ВИДЫ.

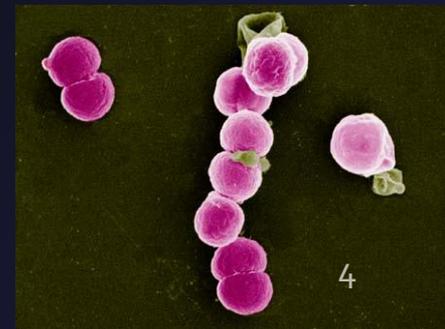
Neisseria gonorrhoeae (гонококки)

- Патогенны только для человека – антропоноз.
- Источник инфекции – больной человек.
- Основные пути заражения – половой, вертикальный (инфицирование плода при прохождении через родовые пути матери).
- Экологическая ниша – слизистые оболочки мочеполовых путей человека.
- Восприимчивость к гонорее очень высокая.



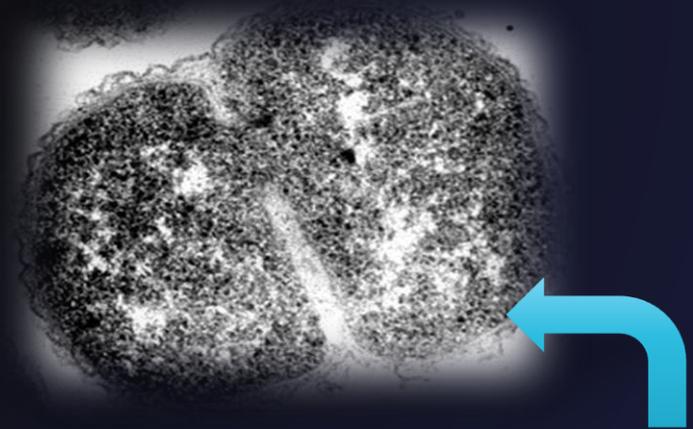
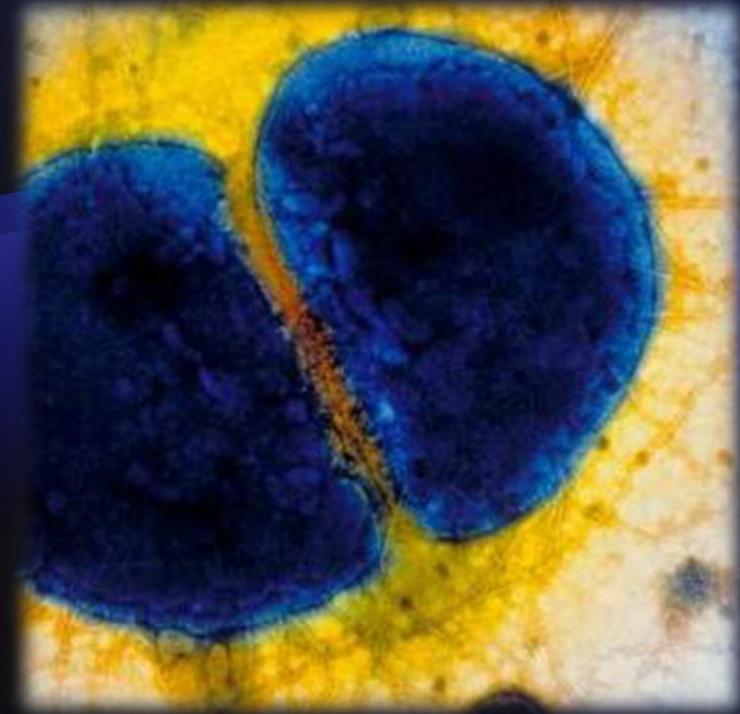
Резистентность гонококков

- Очень **неустойчивы** во внешней среде (клинический материал транспортируют в лабораторию в утепленных контейнерах при 30-35 °С).
- Чувствительны к действию традиционных антисептиков и дезинфектантов, особенно к солям тяжелых металлов.
- Высокочувствительны к пеницилинами, тетрациклинам, аминогликозидам.



Морфология гонококков

- Неподвижные аспорогенные полиморфные гр (–) диплококки бобовидной формы, в мазках располагаются внутриклеточно в протоплазме лейкоцитов, имеют вид кофейных зёрен.
- Образуют капсулу или микрокапсулу, некоторые штаммы снабжены пиями.

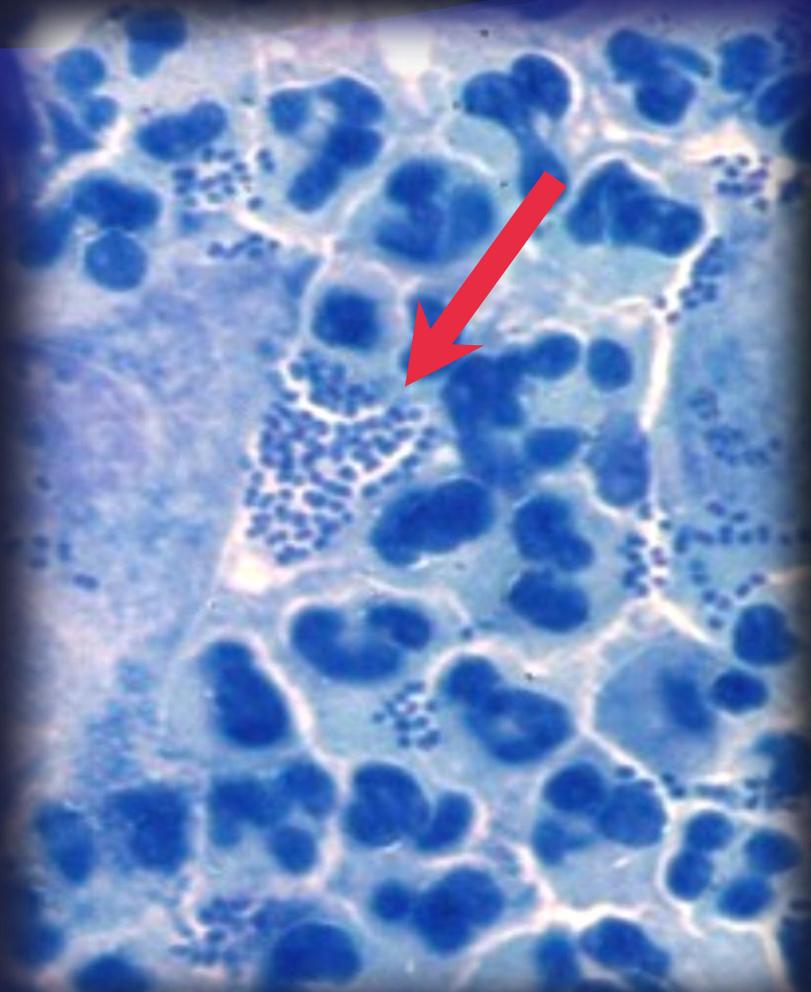


Электроннограмма ультратонких срезов гонококка. Видна извилистая мембрана клеточной стенки и бинарное деление гонококка.

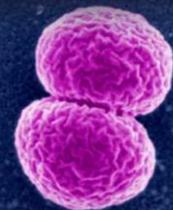


Морфология гонококков

N. gonorrhoeae. Мазок из гноя.
окр. метиленовым синим



- Хорошо окрашиваются анилиновыми красителями (метиленовым синим, бриллиантовым зеленым и др.)
- Образуют L-формы, в том числе под действием пеницилина;
- Под влиянием химиопрепаратов быстро меняют свойства и образуют гр(+) формы.



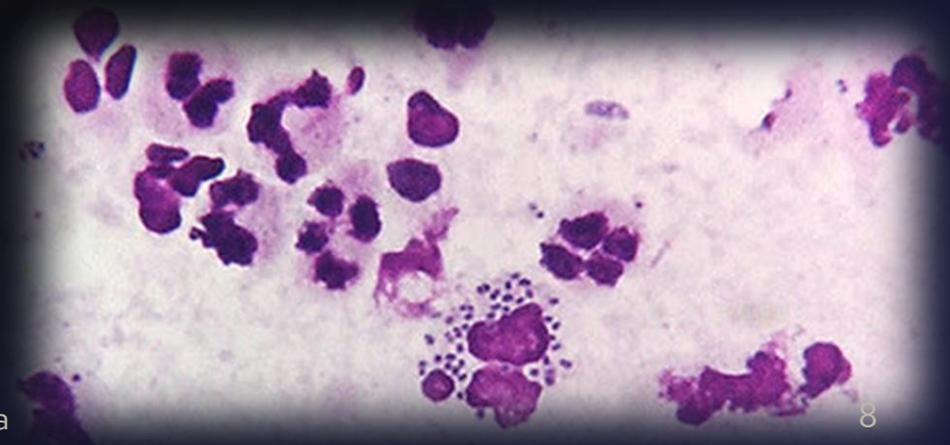
Культуральные свойства *N. gonorrhoeae*

- Аэроб, хемоорганотроф;
- Для роста требует свежеприготовленных влажных ПС с добавлением нативных человеческих белков крови, сыворотки или асцитической жидкости.
- Оптимум рН 7,2-7,4, температуры 37 °С.
- Широко используют безасцитные среды (среда КДС-1 с гидролизатом казеина, дрожжевым аутолизатом и нативной сывороткой)

Каждый год около 150 миллионов человек на планете заболевают гонореей.



- Через 24 ч на плотных ПС гонококки, содержащие в клеточной стенке протеин II, образуют слегка мутные бесцветные колонии.
- Бактерии, не содержащие протеин II, образуют круглые прозрачные колонии в виде капель росы 1-3 мм в диаметре с ровными краями.
- На жидких ПС растут диффузно и образуют поверхностную плёнку, через несколько дней оседающую на дно.



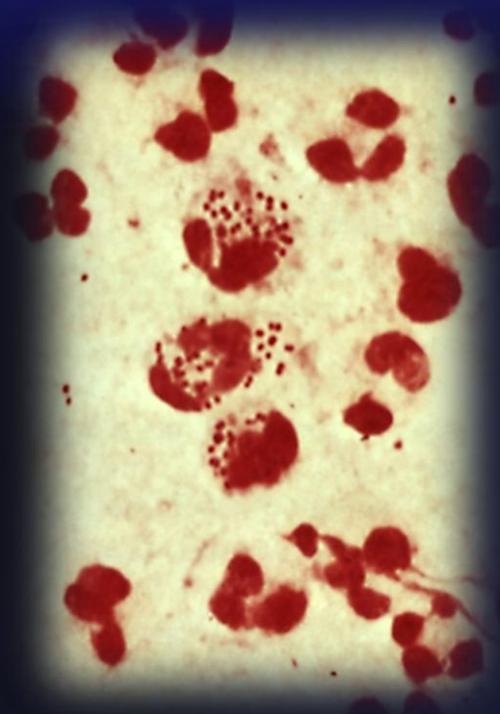
- На основании результатов иммуноиндикации (РА и РСК) выделяют 4 типа бактерий, не имеющих больших биохимических различий, но отличающихся типом роста, что коррелирует с их вирулентностью.
- Гонококки, образующие мелкие колонии типов P^+ и P^{++} , снабжены пиллями и более вирулентны, чем микробы из крупных колоний P^- , лишенные пилей.



Биохимическая активность гонококков крайне низкая:

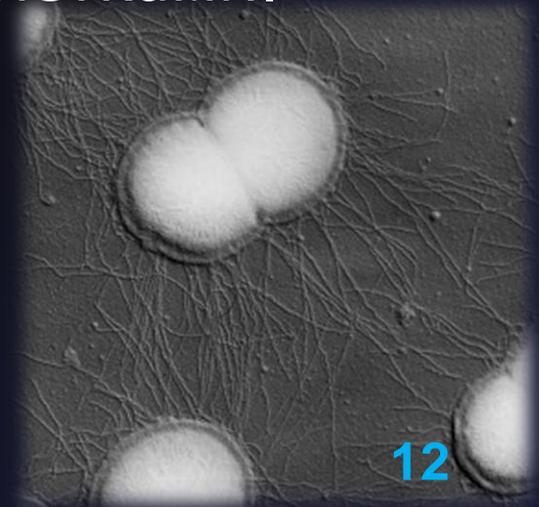
- Разлагают только **ГЛЮКОЗУ** с образованием кислоты, измененные формы иногда не ферментируют ни одного углевода.
- Продуцируют каталазу и цитохромоксидазу.
- Протеолитическая активность отсутствует.
- Не вызывают гемолиза на средах с кровью.

- **Способность к трансформации вида** (путем конъюгации) в любой период ростового цикла считают характерной особенностью гонококков; подобным свойством обладают **все** выделенные штаммы *N. gonorrhoeae*.
- Частота трансформаций вида в колониях типов P^+P^{++} в 1000 раз выше, чем в колониях типа P^- .



Антигенная структура *N. gonorrhoeae*

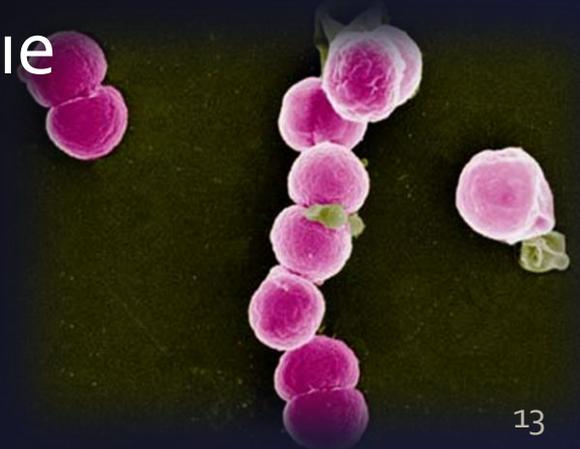
- Гонококки содержат соматический (О-) и капсульный антигены.
- Многие Аг проявляют и патогенные и иммуногенные свойства.
- ЛОС (липоолигосахариды) проявляют сильные иммуногенные свойства.
- Основную антигенную нагрузку несут пили и поверхностные белки наружной мембраны, распознаваемые иммунокомпетентными клетками.



Антигены *N. gonorrhoeae*:

● **Капсула** обладает иммуногенными свойствами:

- Проявляет антифагоцитарные свойства. Антитела к капсулярным Аг (опсонины) стимулируют фагоцитоз гонококков.
- Полисахариды в капсулах гонококков не обнаружены, присущие им функции выполняют высокомолекулярные поверхностные полифосфаты.



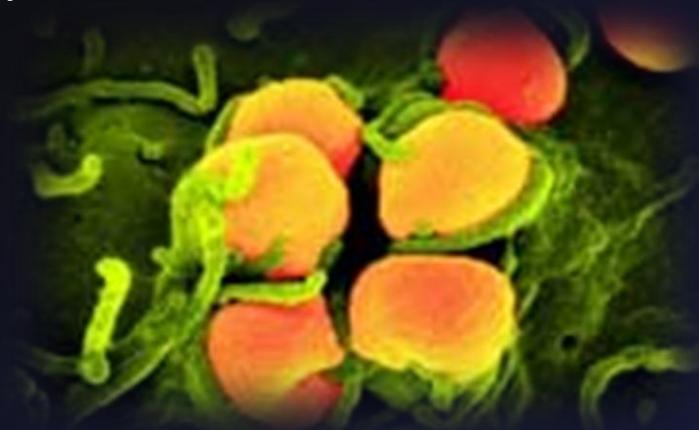
Антигены *N. gonorrhoeae*:

Пили обеспечивают адгезию гонококка к клеткам эпителия

- Состоят из цепочек белковых субъединиц, остатков сахаров и фосфорной кислоты; нарушение последовательности соединения субъединиц изменяет антигенные свойства.
- Пили имеются и у непатогенных видов рода *Neisseria*, в то время как у авирулентных штаммов *N. gonorrhoeae* они отсутствуют.

Антигены *N. gonorrhoeae*

- **ЛОС** (липоолигосахарид) состоит из липида А и центрального ядра, обладает свойствами эндотоксина. Проявляет сильные иммуногенные свойства; Ig к ЛОС обладают бактерицидным действием.
- **Белки клеточной оболочки** проявляют сильные иммуногенные свойства, на основании их состава выделяют 16 антигенных серотипов. Наружная мембрана гонококков состоит из трех слоёв, в состав которых входят протеины I, II и III классов и ЛПС.





Поверхностный протеин **I класса** (Por — пориновый белок) способствует внутриклеточному выживанию бактерий, препятствуя слиянию лизосом с фагосомой нейтрофилов.

Поверхностные протеины **II класса** (Opa — Opacity protein, протеин мутности) опосредуют плотное прикрепление к эпителиальным клеткам и инвазию внутрь клеток.

Протеины **III класса** (Rmp — Reduction modifiable protein) защищают поверхностные антигены (Por-белок, ЛОС) от бактерицидных антител

Вариабельность протеинов, детерминированная кодированием в нескольких генах, также определяет высокую частоту антигенных вариаций бактерий.

Факторы вирулентности
Neisseria gonorrhoeae

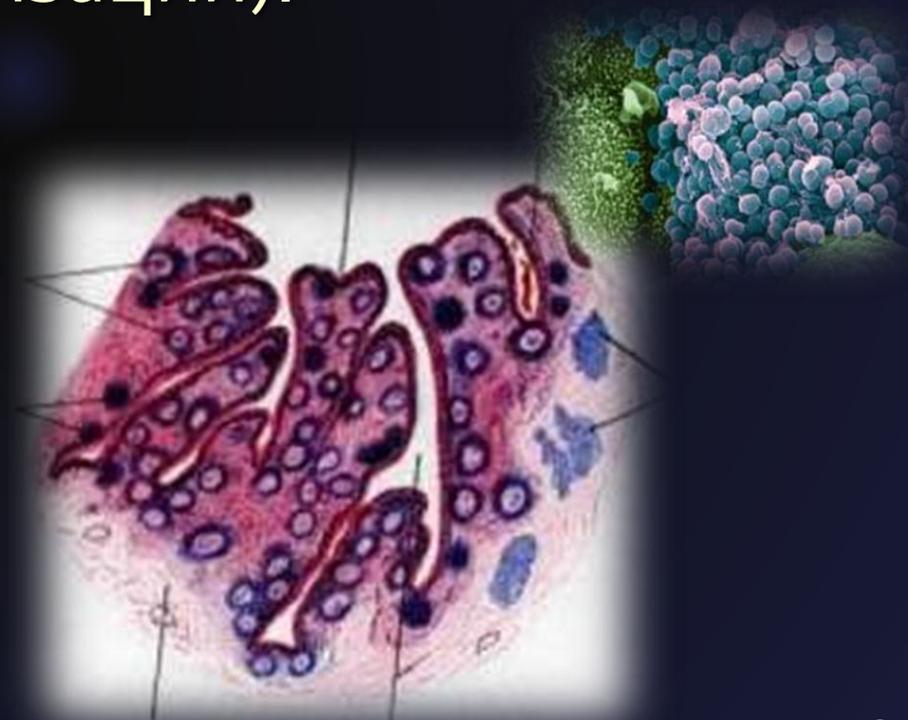
Биологический эффект

<u>Пили</u> (белок-пилин)	прикрепление гонококков к эпителию влагалища, фаллопиевых труб и полости рта
<u>Капсула</u>	антифагоцитарная активность
<u>Протеин I</u> (Por-пориновый белок)	способствует внутриклеточному выживанию бактерий, препятствуя слиянию лизосом с фагосомой нейтрофилов
<u>Протеин II</u> (Opa - Opacity protein; Opacity - мутность) т.е. протеин мутности	опосредует плотное прикрепление к эпителиальным клеткам и инвазию внутрь клеток
<u>Протеин III</u> (Rmp - Reduction - modifiable protein)	защищает поверхностные антигены (Por-белок, липоолигосахарид) от бактерицидных антител
<u>LOS</u> (Lipooligosaccharide)	обладает свойствами эндотоксина
<u>IgA₁-протеаза</u>	разрушает IgA ₁
<u>Бета-лактамаза</u>	гидролизует бета-лактамное кольцо пенициллинов

Патогенез гонореи-1

Входные ворота для возбудителя -

цилиндрический эпителий уретры, шейки матки, маточной трубы и яичника, конъюнктивы, глотки и прямой кишки (субстраты для колонизации).

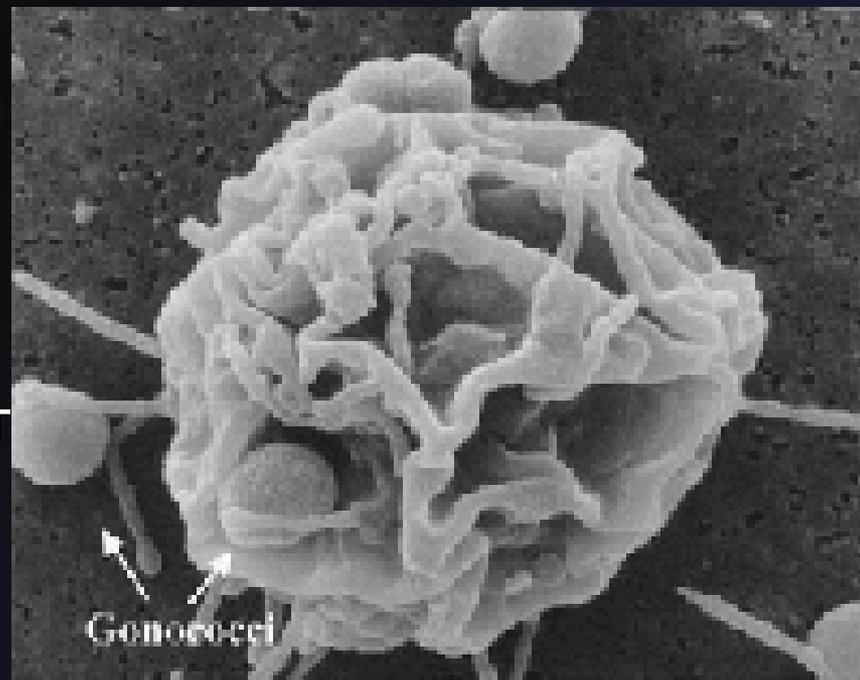


Патогенез гонореи-2

- ◆ Гонококки прикрепляются к эпителию (легче прилипают к реснитчатым клеткам), вызывают гибель и слущивание клеток.
- ◆ Микроворсинки клеток, лишённых ресничек, действуя как псевдоподии, захватывают бактерии, попадающие внутрь этих «непрофессиональных фагоцитов». Подобное явление известно как **ЭНДОЦИТОЗ, опосредованный паразитическим микроорганизмом.**

Патогенез гонореи-3

- ◆ В цитоплазме клеток эндосомы сливаются в гигантские вакуоли, где гонококки становятся недоступными действию антител, фагоцитов и многих антибиотиков.
- ◆ Вакуоли сливаются с базальной мембраной, и бактерии попадают в прилегающую соединительную ткань, где вызывают местное воспаление, либо проникают в кровотоки с возможным последующим диссеминированием.



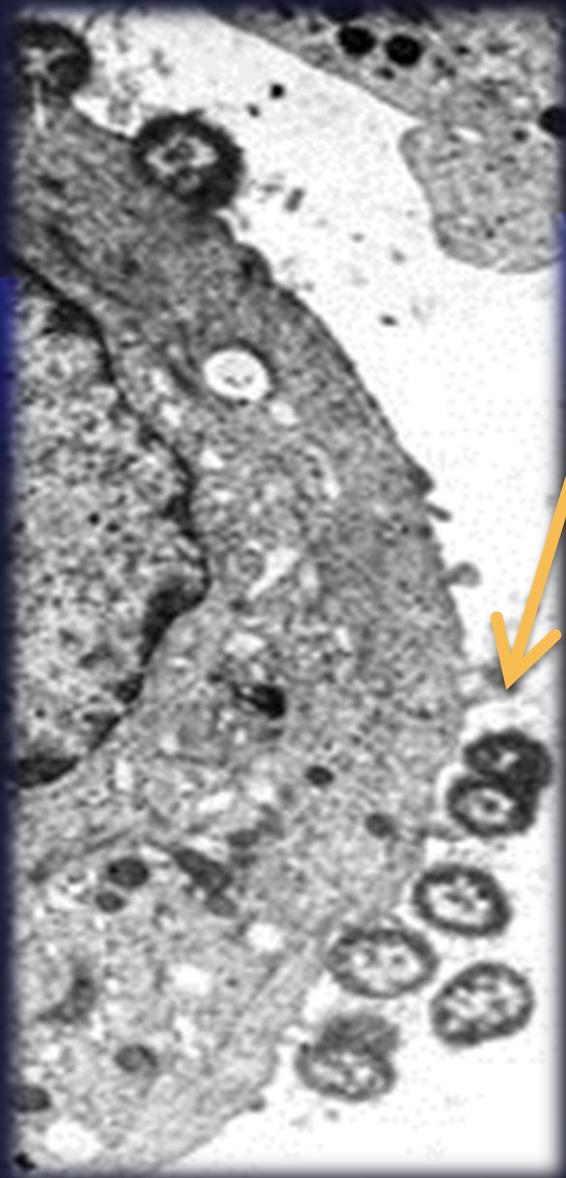
Патогенез гонореи-4

- ◆ В патогенезе диссеминирования гонококковой инфекции существенное значение имеет пол больного, обуславливающий характер развивающихся системных синдромов (воспаления тазовых органов, артритов, септицемий, менингитов и др.).
- ◆ Женщины более склонны к диссеминированным поражениям. Заболевание часто протекает бессимптомно, поэтому лечения не проводят, что делает женщин основными носителями инфекции.
- ◆ У мужчин бессимптомное течение гонореи наблюдают редко.

Отделяемое уретры больного - гонококки на эпителиальной клетке

Гнойное воспаление слизистой оболочки мочеполовых путей (генитальная гонорея)

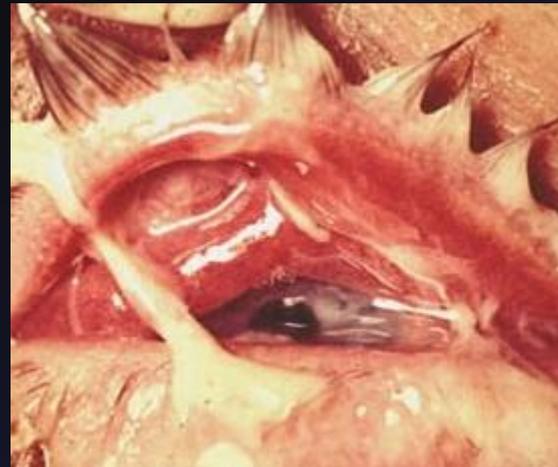
Болезнь характеризуется резью при мочеиспускании, выделением гноя из уретры, имеет тенденцию к переходу в хроническую бессимптомную форму. Гонококковая инфекция часто проявляется воспалением тазовых органов и бесплодием у женщин, а также бесплодием у мужчин.



Клиника гонореи

- ☀ По длительности течения различают **свежую** (длительность течения не более 2 мес) и **хроническую** гонорею (вялотекущее заболевание продолжительностью более 2 мес или с неустановленным сроком).
- ☀ По выраженности клинических признаков: острая, подострая, торпидная; неосложненная и осложненная гонорея (распространение процесса на верхние отделы мочеполовой системы).

Бленнорея



Локализация и виды гонококковой инфекции

Инфекция нижних отделов мочеполового тракта

- ◆ Цервицит
- ◆ Уретрит (у мужчин и женщин)
- ◆ Абсцессы желёз, прилегающих к влагалищу (преддверные и парауретральные железы)

Инфекции верхних отделов мочеполового тракта

- ◆ Эндометрит
- ◆ Эпидидимит
- ◆ Воспаления тазовых органов (фаллопиевых труб, яичников и тканей придатков)

Локализация и виды гонококковой инфекции

Инфекции прочих органов и тканей

- ◆ Проктит (ректальная гонорея)
- ◆ Фарингит
- ◆ Бленнорея (*ophthalmia neonatorum*)
- ◆ Тазовый перитонит и перигепатит (*синдром Фиц-Хью-Кёртиса*)
- ◆ Фарингеальная гонорея (протекает бессимптомно и трудно поддаётся лечению)

Локализация и виды гонококковой инфекции

Диссеминированная гонококковая инфекция

- ◆ Синдром дерматита-артрита-тендосиновита (лихорадка, полиартрит, тендосиновит и кожные поражения в виде геморрагических папул и пустул, вызванные иммунными комплексами или гонококками)
- ◆ Септический моноартикулярный артрит
- ◆ Редко развивающиеся поражения (эндокардит с поражением клапанов и менингит).

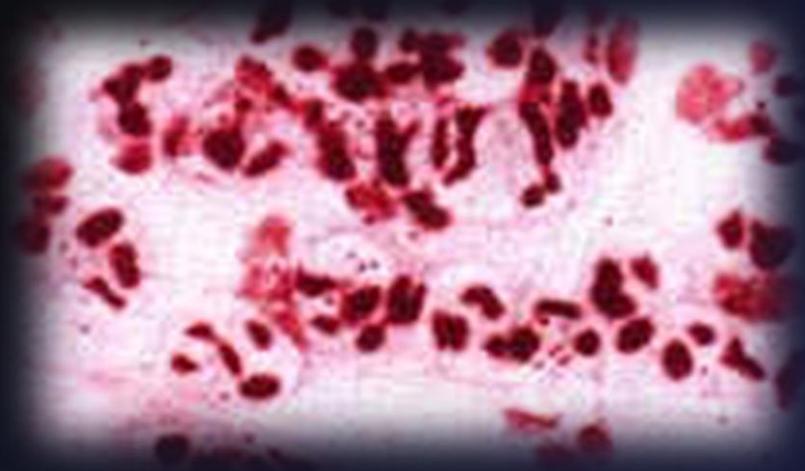
Гонорея

Иммунитет к вторичным заражениям не вырабатывается.

Врожденная невосприимчивость отсутствует.

Возможны супер- и реинфекции.

Возбудители гонореи в мазке гноя из уретры. Бобовидные диплококки располагаются как вне, так и внутри разрушающихся лейкоцитов - незавершенный фагоцитоз. Окраска по Граму.



Препараты для диагностики и лечения гонореи

Вакцина гонококковая – взвесь инактивированной культуры гонококков в физиологическом растворе – для диагностики (определения факта излеченности) и как вспомогательного метода лечения гонореи после безуспешной антибиотикотерапии при вялотекущих рецидивах и хронических формах.

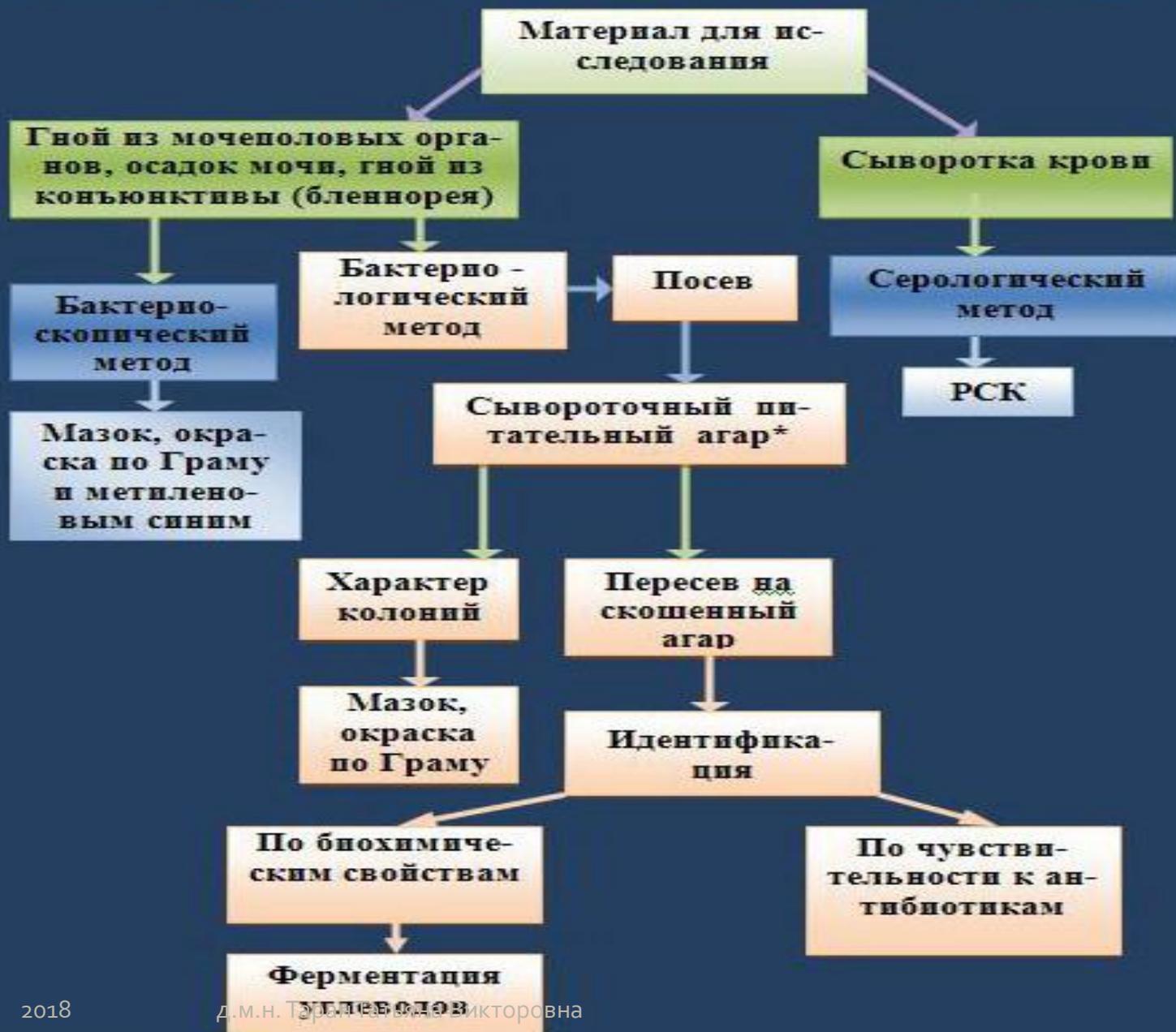
Критерии излечения гонореи

- Излеченным больного можно считать тогда, когда после продолжительного наблюдения не удастся обнаружить гонококки в организме, и больной перестаёт быть источником инфекции. Для контроля излеченности прибегают к провокации.
- Для провокации используют различные методы: химический (инстилляция в уретру 0,5 % раствора ляписа); механический (массаж уретры на буже); биологический (введение гоновакцины); алиментарный (острая или соленая пища, алкоголь); термический (прогревание диатермическим током половых органов).
- Сочетание всех перечисленных способов обострения воспаления дает наибольшую частоту выявления гонококков.

Критерии излечения гонореи

- ◆ Через 7-10 дней после последней манипуляции необходимо провести комбинированную провокацию.
- ◆ Через 24, 48 и 72 ч после провокации исследуют выделения, а при их отсутствии – соскоб из уретры, нити из мочи, секрет простаты и семенных пузырьков.
- ◆ При отсутствии после провокации гонококков в мазках и посевах больного оставляют для диспансерного наблюдения, а через месяц повторяют комбинированную провокацию и делают уретроскопию.
- ◆ Общая продолжительность диспансерного наблюдения составляет 2 месяца. Если в течение этого срока возбудитель и клинические проявления болезни отсутствуют, то таких лиц считают излеченными от гонореи и снимают с диспансерного учета.

Лаб. диаг. гонореи



Диагностика гонореи у мужчин

Бактериоскопическая диагностика основана на наличии 3 признаков:

- ◆ **характерная морфология**;
- ◆ **внутриклеточное расположение бактерий**;
- ◆ **окраска по Граму**. При окраске по Граму мазков отделяемого из уретры обычно обнаруживают гр(-) парные кокки, расположенные внутриклеточно (характерный признак гонореи).

Диагностика гонореи у женщин

- ◆ Окраска мазков по Граму не всегда даёт положительный результат.
- ◆ У молодых женщин с пиурией (более 10^3 нейтрофилов в поле зрения при отсутствии прочей патогенной микрофлоры) необходимо исключить гонококковую этиологию заболевания.

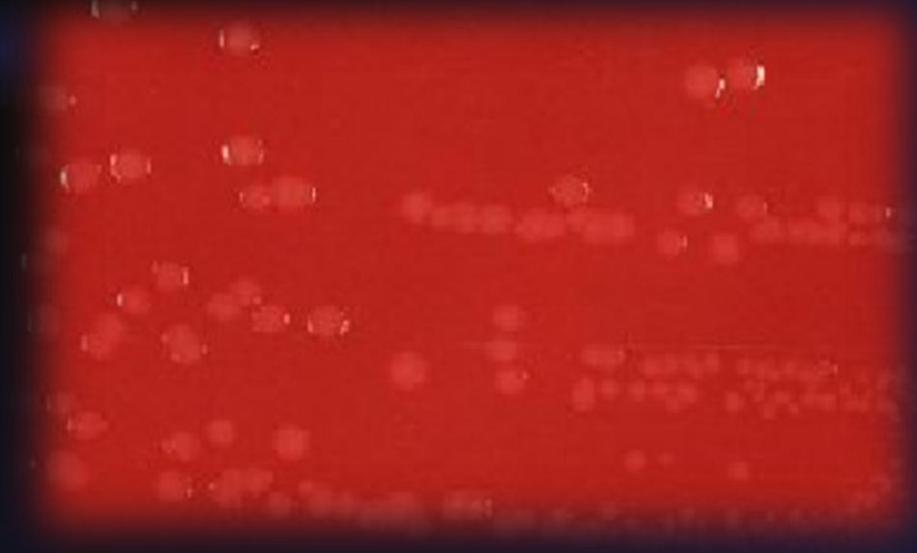
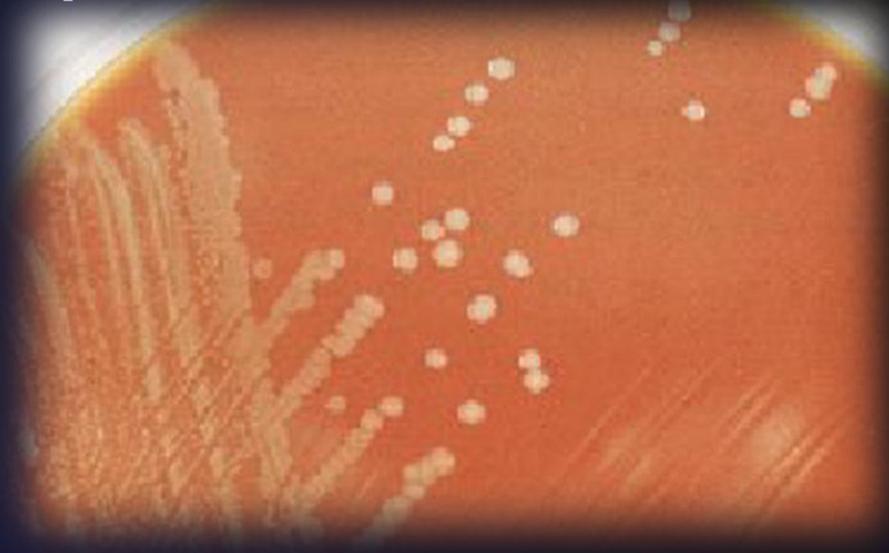
Особенность серодиагностики гонореи:

- ◆ Диагноз ставится качественно по обнаружению в сыворотке крови антител по результатам однократной реакции (без парных сывороток).
- ◆ Это объясняется тем, что постинфекционный иммунитет при гонорее не формируется (нет постинфекционных АТ).

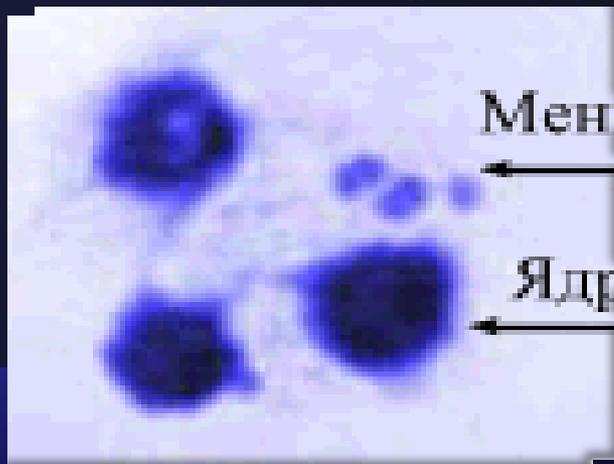
- ◆ **Менингококковая инфекция** – острое инфекционное заболевание человека, вызываемое *Neisseria meningitidis*, которое передается воздушно-капельным путем и характеризуется локальным поражением слизистой оболочки носоглотки с последующей генерализацией в виде менингококковой септицемии (**менингококцемия**) и воспаления мягких мозговых оболочек (**менингококковый менингит**).
- ◆ Характеризуется бактерионосительством.

◆ *Neisseria meningitidis* (менингококки)

- ◆ Гр(–) диплококки рода *Neisseria*;
- ◆ Неподвижны, спор не образуют, имеют пили, микрокапсулу; капсула непостоянна (на ПС не образуется).
- ◆ Аэробы. Повышенная концентрация CO₂ стимулирует рост.



Рост колоний менингококка на шоколадном и кровяном агаре



Менингококки

Ядро клеток

**Мазок из СМЖ при
эпидемическом
цереброспинальном
менингите.**

**Окраска метиленовым
синим**



Микрокапсула

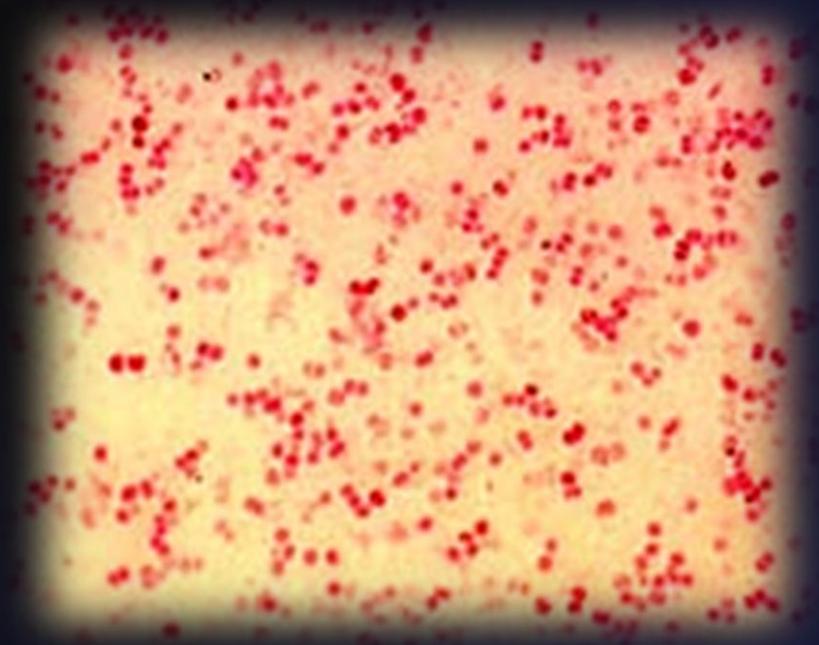
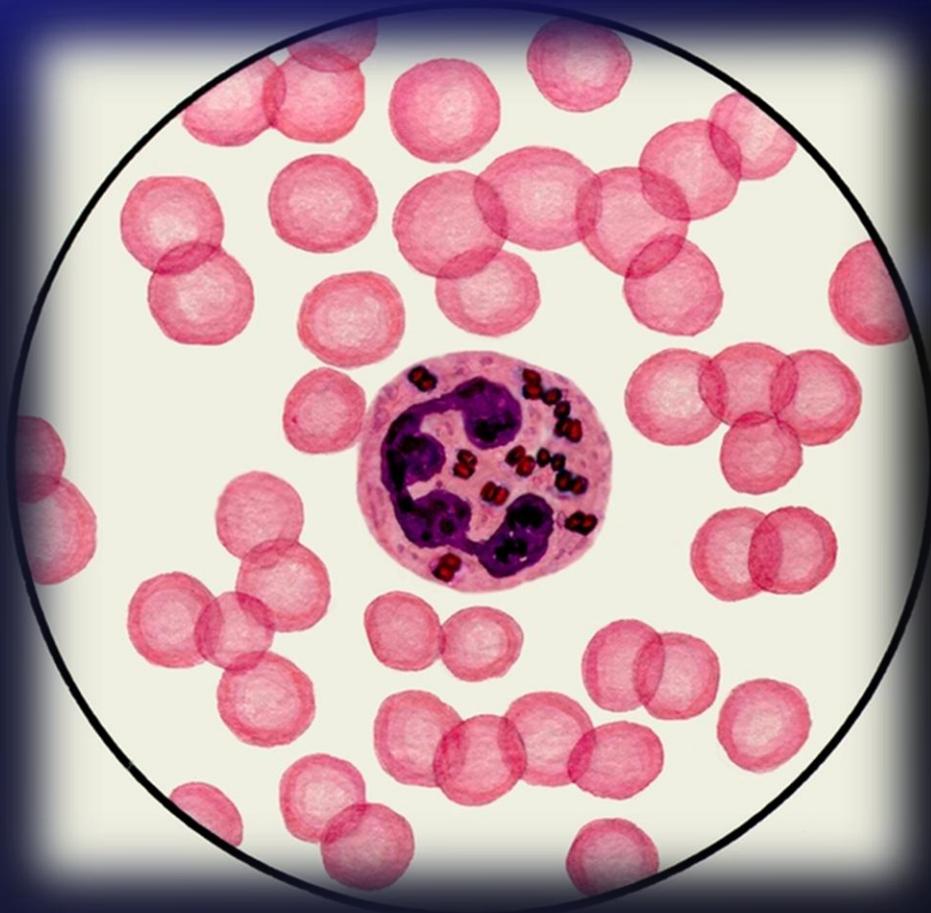
Клеточная
стенка

Цитоплазматическая
мембрана

**Электроннограмма
среза *N.meningitidis***

Менингококки в цитоплазме
нейтрофильного лейкоцита у
больного тяжелой
генерализованной формой
менингококковой инфекции.

N.meningitidis. Чистая
культура. Окраска по
Граму.



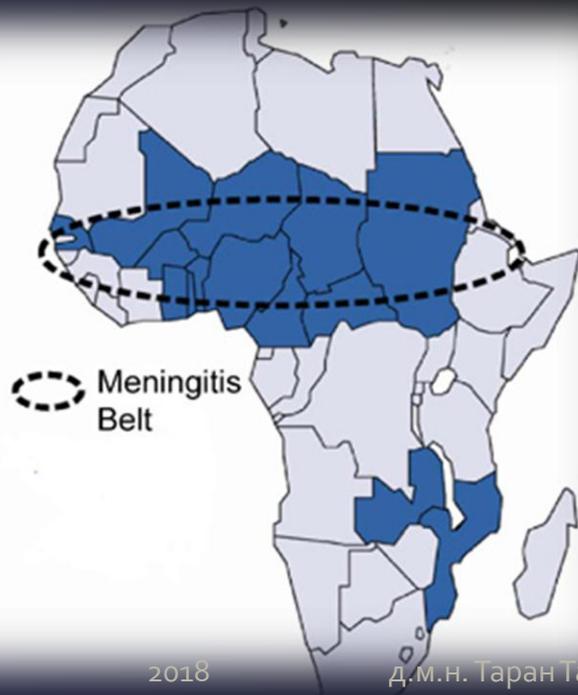
Биохимическая активность *N. meningitidis*

- Разлагает **глюкозу** и **мальтозу** до кислоты – это дифференциально-диагностический признак.



Эпидемиология

- Строгий антропоноз. Основной источник инфекции – носитель, больной человек.
- Путь передачи – воздушно-капельный; механизм передачи – аэрогенный.
- Природный резервуар менингококка – носоглотка человека (экологическая ниша).
- Восприимчивость к менингококку невысокая. Болеют только лица детского и (реже) юношеского возраста.



**Менингитный пояс
(по ВОЗ)**



Антигены менингококков:

- *родовые*, общие для рода *Neisseria* (белковые и полисахаридные)
- *видовой* (протеиновый);
- *группоспецифические* (гликопротеидный комплекс капсулы) – детерминанта групповой специфичности. По капсульным полисахаридным антигенам менингококки делят на основные серогруппы А, В, С, D и дополнительные Х, Y, Z, W₁₃₅ и др. (более 13 серогрупп). ;
- *типоспецифические* (белки наружной мембраны), которые разграничивают серовары внутри серогрупп. По антигенам клеточной стенки менингококки разделяются на серовары 1, 2, 3 и т.д.
- *липополисахариды* менингококков проявляют высокую токсичность.

■ Менингококки

- Наиболее частыми возбудителями менингококковых инфекций являются представители серогрупп А, В, С, Х, Y и W₁₃₅.
- Особый интерес среди серотиповых Ag представляет Ag серотип 2 группы В. Он является общим для штаммов, принадлежащих к группам В, С, Y и W₁₃₅. Наличие Ag серотипа 2 рассматривается как фактор патогенности менингококка, т.к. штаммы этого серотипа вызывают генерализованную инфекцию.
- Внутривидовая идентификация менингококков имеет эпидемиологическое значение.

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Эндотоксин	ЛПС, опосредует большинство клинических проявлений
Пили (белок-пилин)	прикрепление менингококков к клеткам человека – к эпителию носоглотки, оболочек мозга.
Капсула	антифагоцитарная активность
IgA-протеазы	расщепление молекулы IgA в шарнирной области, защищающее бактерии от действия антител
Ферменты агрессии: гиалуронидаза, нейраминидаза, гемолизин	

Патогенез-1

- ◆ Входные ворота инфекции – носоглотка.
- ◆ В большинстве случаев заболевание протекает субклинически (*носительство*).
- ◆ Воспалительный процесс в месте внедрения (острый назофарингит) сопровождается яркой гиперемией и отёчностью задней стенки глотки на фоне почти неизменённых нёбных дужек, миндалин и мягкого нёба.
- ◆ Основной путь распространения в организме – гематогенный. Также по окончаниям обонятельного нерва воспалительный процесс может распространяться на оболочки мозга.

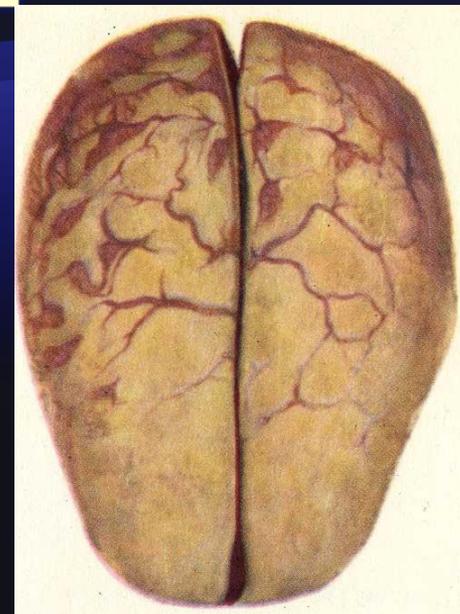


Менингококковый
сепсис →



Патогенез-2

- ◆ Менингококковую бактериемию сопровождают массовая гибель возбудителей и выделение эндотоксина (менингококцемия).
- ◆ Патогенез заболевания включает поражения токсического и септического характера в сочетании с аллергическими реакциями. Преобладание того или иного компонента проявляется в различных клинических формах.

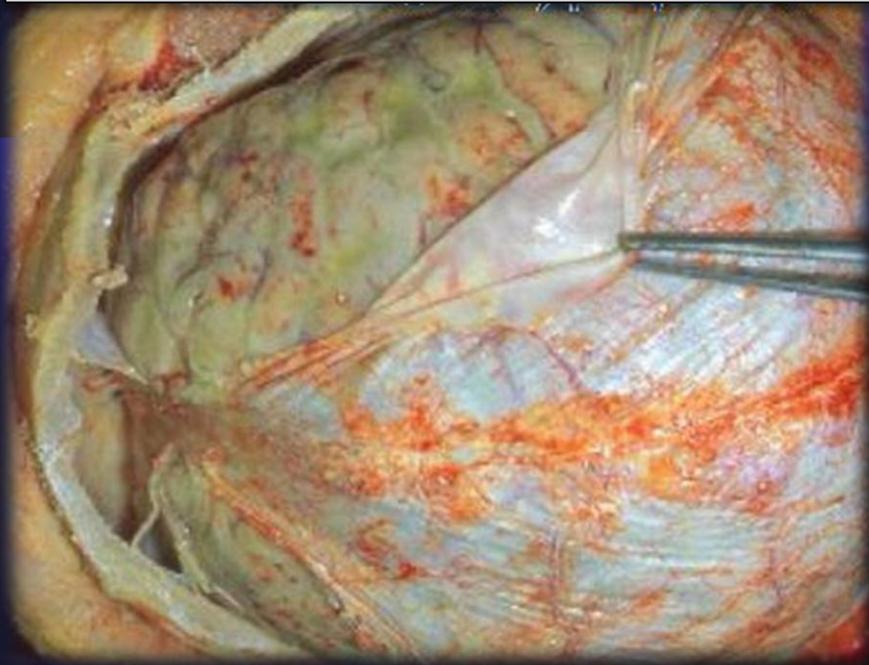


Менингококковый менингит



Клиника

геморрагический менингоэнцефалит

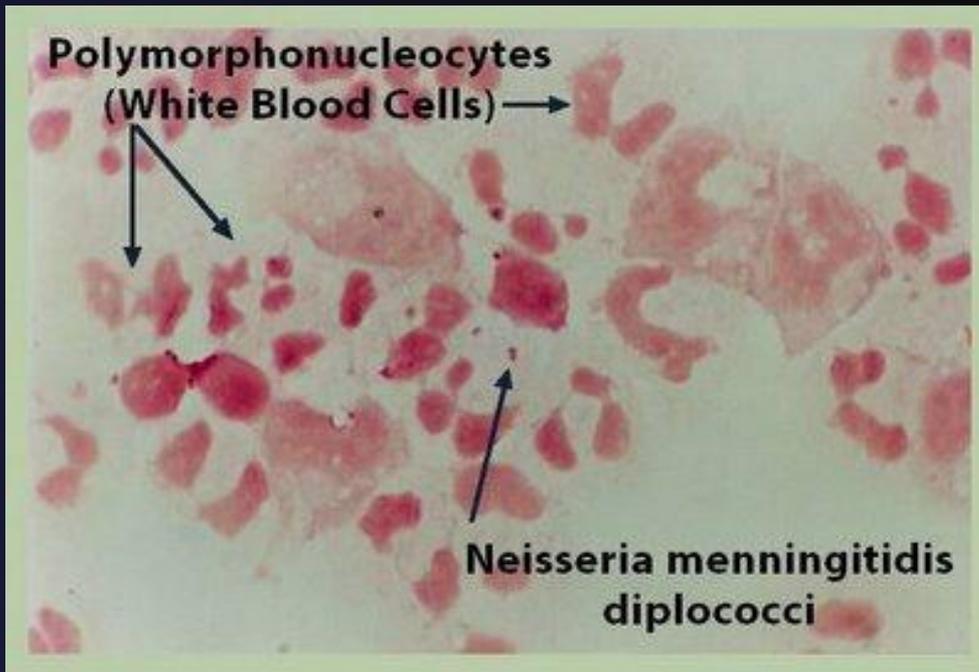


- ◆ Менингококковая инфекция клинически может протекать в локализованной форме: менингококконосительство, острый назофарингит или в генерализованной форме: менингококцемия, менингит, менингоэнцефалит, эндокардит, артрит, полиартрит, иридоциклит, пневмония.

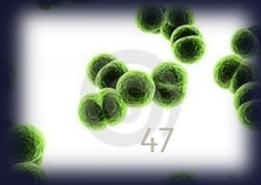


Иммунитет

- ◆ Перенесенная локализованная (назофарингит) или гематогенно генерализованная менингококковая инфекция формирует достаточно стойкий видоспецифический антимикробный иммунитет к повторным инфекциям.



Клетки иммунной системы захватывают менингококков и растворяют их, но при этом гибнут и распадаются сами.



Менингококки. Лаб. диаг.



Лабораторная диагностика-1

Посев материала для получения культуры производят на твёрдые или п/ж ПС, содержащие сыворотку, кровь или асцитическую жидкость. Культуры инкубируют в течение 18-24 ч при 37 °С в СО₂-инкубаторе или в сосуде со свечой.

- **Оксидаза-положительные** колонии предположительно рассматривают как принадлежащие к видам рода *Neisseria*.
- Наличие в культуре *N. meningitidis* подтверждают образованием уксусной кислоты при ферментации **глюкозы и мальтозы** (но не лактозы, сахарозы и фруктозы).
- **Иммуноиндикация:** принадлежность к серогруппам определяют в РА, РИФ, растворимый бактериальный антиген возбудителя в СМЖ и других видах исследуемого материала – в ИФА, РИА, реакциях преципитации, латекс-агглютинации, коагглютинации.

Лабораторная диагностика-2

- **Серодиагностика:** РПГА с парными сыворотками (для диагностики генерализованных форм инфекции). У больных и лиц, перенесших менингококковую инфекцию, в сыворотке обнаруживаются специфические АТ – бактерицидные, агглютинины, гемагглютинины. В разгар болезни повышается уровень *IgM*, особенно при генерализованных формах. В период реконвалесценции, в основном, обнаруживаются *IgG*.



Менингококковый менингит. Гнойный выпот на больших полушариях головного мозга

Люмбальная пункция



1 dose vial
Intramuscular use
Injectable solution

Rx only

sanofi pasteur

Вакцина менингококковая для профилактики (Meningococcal polysaccharide vaccine) для профилактики. Представляет собой очищенный капсульный специфический полисахарид, выделенный из бульонной культуры менингококков группы А.

◆ Конъюгированные вакцины – содержат Т-зависимый антиген (формируются клетки памяти, полноценный вторичный ответ – м. иммунизировать детей первого года жизни.

◆ Иммуноглобулин человека нормальный – для профилактики. Представляет собой иммунологически активную белковую фракцию обладающую активностью антител различной специфичности, выделенную из человеческой сыворотки или плазмы, очищенную и концентрированную этиловым спиртом.



Menactra®

**Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135)
Polysaccharide Diphtheria Toxoid
Conjugate Vaccine**

1 dose vial

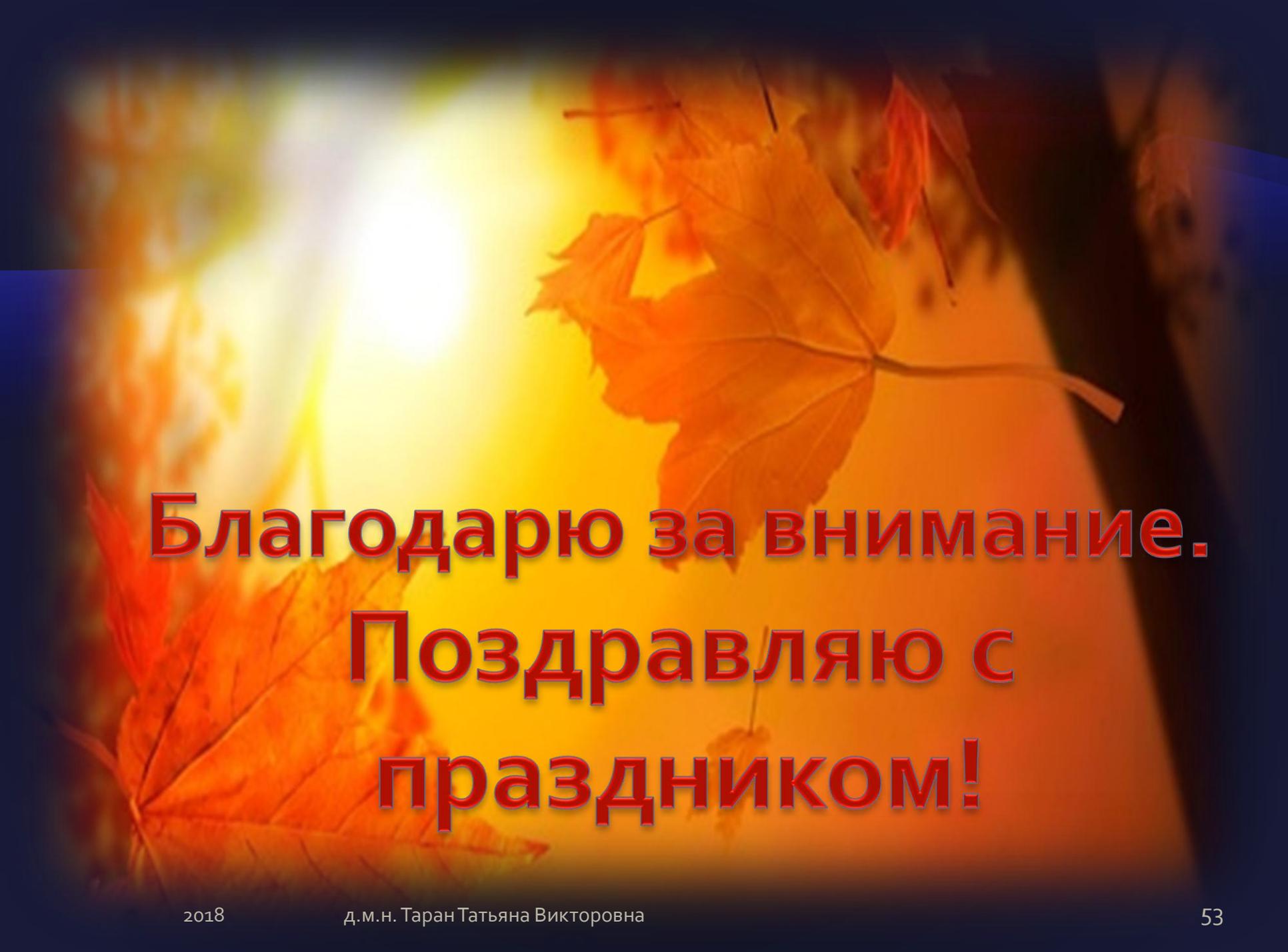
Intramuscular use

Injectable solution

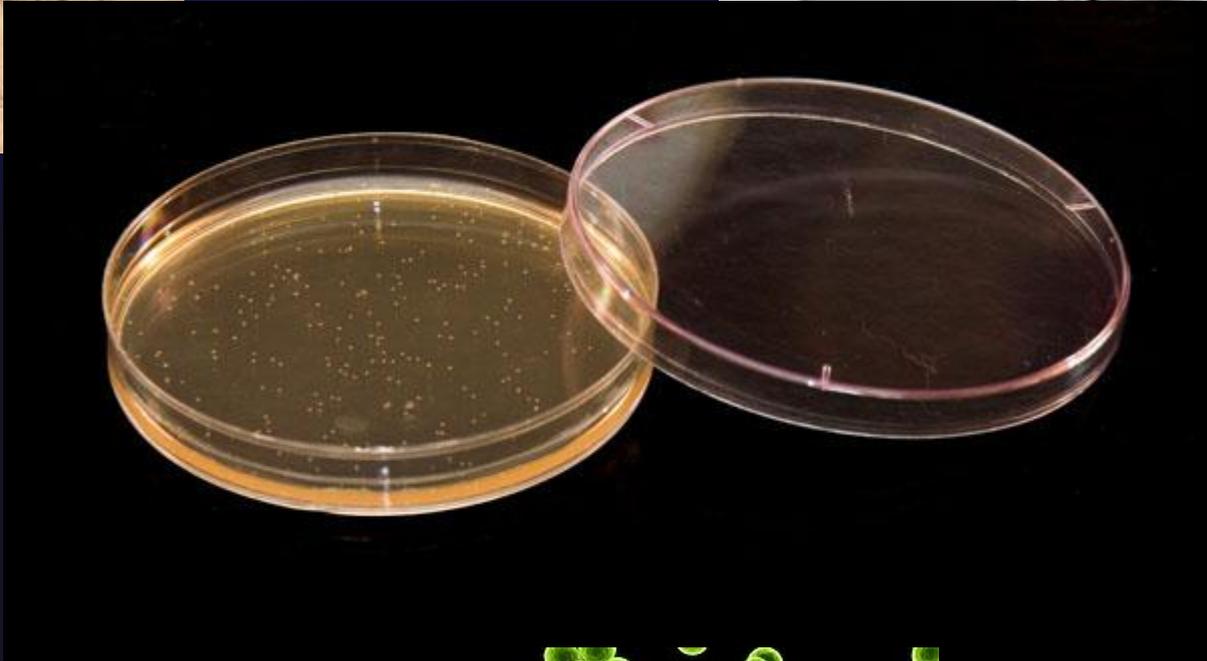
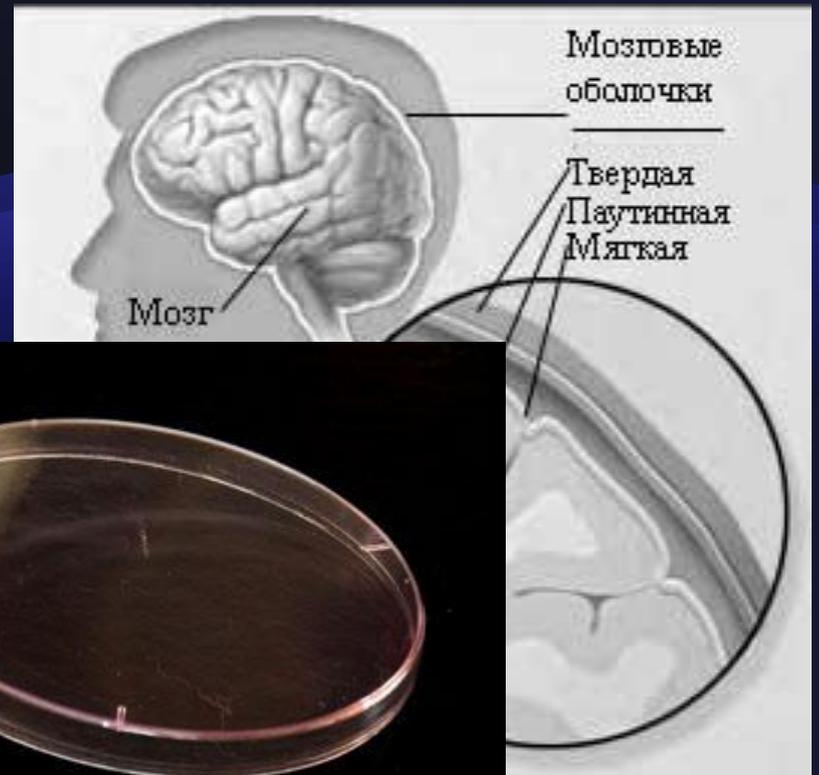
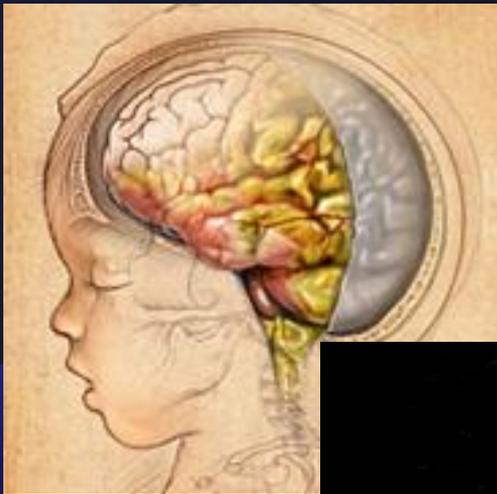
Rx only

sanofi pasteur

- ◆ 6 октября 2014 года в России произошла регистрация первой конъюгированной менингококковой вакцины **Менактра** (производитель – США). Это первая четырехвалентная менингококковая конъюгированная вакцина против тяжелой формы менингококковой инфекции (капсульный полисахарид конъюгирован с дифтерийным анатоксином).



**Благодарю за внимание.
Поздравляю с
праздником!**



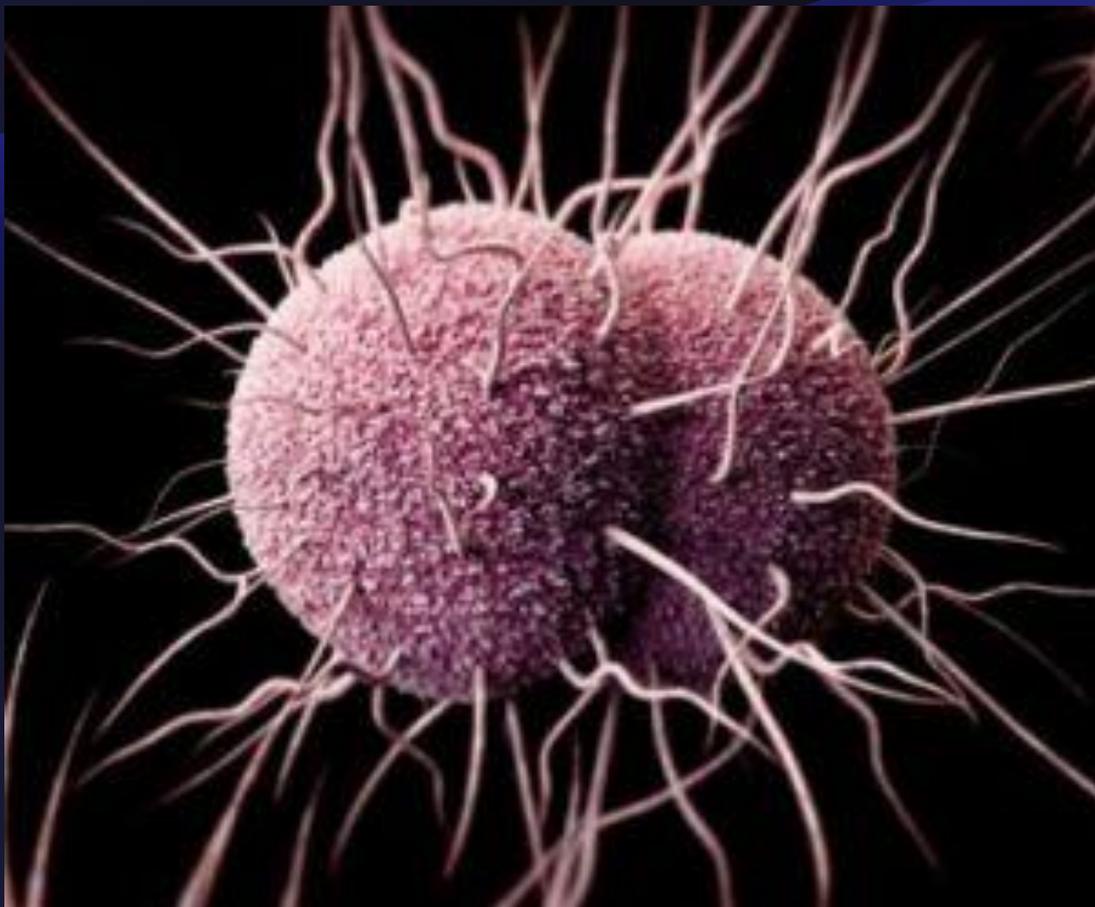
2018

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна



54

ГОНОКОККИ





◆ *Neisseria gonorrhoeae*