

УДК 579.842.23

Возбудитель иерсиниоза и близкие к нему микроорганизмы

И.В. Смирнов

Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Обзор литературы посвящен возбудителю иерсиниоза, – *Yersinia enterocolitica* и другим энтеропатогенным иерсиниям. В статье описаны основные биологические и биохимические свойства *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, указаны факторы вирулентности и механизм их генетического контроля. Отдельно рассмот-

рены эпидемиология, патогенез, а также клинические проявления и диагностика, описаны подходы к лечению и профилактике иерсиниоза.

Ключевые слова: *Yersinia*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, кишечные инфекции, иерсиниоз, псевдотуберкулез.

Yersinia enterocolitica and Related Microorganisms

I.V. Smirnov

Ryazan State Medical University named under I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

This literature review is devoted to *Yersinia enterocolitica* and other enteropathogenic *Yersinia* spp. The main biochemical and biological patterns of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* are listed, with the description of virulence factors and its genetic control. Epidemiology and pathogenesis

as well as clinical features and diagnosis are described in details. Approaches to the treatment and prophylaxis of yersiniosis are suggested.

Key words: *Yersinia*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, enteric infection, yersiniosis, pseudotuberculosis.

В течение последних 30 лет проблема заболеваний, вызываемых энтеропатогенными иерсиниями, остается в центре внимания не только микробиологов, но и врачей самых разных специальностей во всем мире [1, 2]. Среди причин этого можно отметить:

- повсеместное распространение и растущую заболеваемость иерсиниозом и псевдотуберкулезом;
- выраженный полиморфизм клинических проявлений и частое развитие осложнений в ходе инфекционного процесса;

- своеобразный патогенез иерсиниозной инфекции;

- фенотипическую и генотипическую близость *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* к *Yersinia pestis* – возбудителю чумы;

- сцепленность генов вирулентности иерсиний с детерминантами, кодирующими другие фенотипические признаки (аутоагглютинацию клеток, кальцийзависимость роста, морфологию колоний, сорбцию красителей и др.).

Естественно, в рамках журнальной статьи невозможно раскрыть все медико-биологические аспекты проблемы, связанные с энтеропатогенными иерсиниями и вызываемыми ими заболеваниями. Поэтому мы ставим целью лишь информировать широкую врачебную аудиторию о возбудителях

Контактный адрес:
Игорь Владимирович Смирнов
Эл. почта: i_sm@mail.ru

иерсиниоза и псевдотуберкулеза, а также об основных направлениях и тактике диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в отношении этих инфекций. Более грамотный подход к диагностике иерсиниоза позволит более адекватно оценивать заболеваемость этой инфекцией, эколого-эпидемиологические особенности ее возбудителя и, соответственно, реализовать более действенные меры контроля над инфекцией. В данном сообщении представлены обзор литературы и результаты собственных исследований, проводившихся в течение 20 лет в рамках работы Рязанской опорной базы ВНИЦ по иерсиниозам и псевдотуберкулезу.

Классификация и таксономия иерсиний

В 1944 г. возбудители чумы (*Pasteurella pestis*) и псевдотуберкулеза (*Pasteurella pseudotuberculosis*) были переведены из рода пастерелл в новый род *Yersinia*, названный в честь французского исследователя Александра Йерсена, впервые выделившего в 1894 г. из гноя бубона чистую культуру возбудителя чумы. Так иерсинии стали представителями семейства *Enterobacteriaceae*. В 1964 г., по предложению известного датского иерсиниолога В. Фредериксена, к роду иерсиний была отнесена *Y. enterocolitica*, ранее известная как *Pasteurella X*. В настоящее время род *Yersinia* включает 10 видов (табл. 1) [3, 4].

Следует отметить, что таксономическое положение представителей рода *Yersinia* является результатом постоянного совершенствования классификации и безоговорочно признается не всеми исследователями. По мере накопления данных положение и медицинское значение видов и вариантов иерсиний будет уточняться. Медицинское значение однозначно имеют три вида: *Y. pestis* (возбудитель чумы), *Y. pseudotuberculosis* (возбудитель псевдотуберкулеза) и *Y. enterocolitica* (возбудитель иерсиниоза). Иногда (не совсем корректно) понятием «кишечные» иерсиниозы обозначают две нозологические формы: иерсиниоз и псевдотуберкулез. Нежелательно также употребление термина «кишечный иерсиниоз» вместо термина «иерсиниоз». В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10) у этого заболевания имеются следующие формы: энтерит, вызванный *Y. enterocolitica* (A04.6), и экстраинтестинальный иерсиниоз (A28.2) [5]. Микроорганизмы вида *Y. pseudotuberculosis* и определенные варианты *Y. enterocolitica*, в противоположность возбудителю чумы, нередко называют энтеропатогенными иерсиниями. Однако это не означает, что по взаимодействию с кишечником человека они идентичны энтеропатогенным штаммам кишечной палочки (ЭПКП). Клиническое значение остальных видов и вариантов иерсиний, кото-

Таблица 1. Дифференциация представителей рода *Yersinia* (реакции после инкубации при 25° С в течение 48 ч)

Виды*	Подвижность	Ацетон	Индол	Цитрат	Орнитин	Сахароза	Рамноза	Целлобиоза	Мелибиоза	Сорбоза	Фукоза
<i>Y. pestis</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
<i>Y. enterocolitica</i>	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+
<i>Y. intermedia</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Y. frederiksenii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Y. kristensenii</i>	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+
<i>Y. aldovae</i>	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+
<i>Y. rohdei</i> **	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-
<i>Y. mollaretii</i>	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-
<i>Y. bercovieri</i>	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+

Примечание: шрифтом выделены виды с доказанным клиническим значением;

* «+» – положительно реагируют 90% штаммов; «Y» – от 11 до 89% штаммов реагируют положительно; «-» – 90% штаммов дают отрицательный результат; ** *Y. rohdei* биовар 1: мелибиоза – «+», раффиноза – «+»; *Y. rohdei* биовар 2: мелибиоза – «-», раффиноза – «-».

рых ранее называли *Y. enterocolitica*-like (*Y. enterocolitica*-подобные), остается неясным и будет уточняться, в том числе в результате совершенствования диагностики иерсиниоза.

Биологические свойства иерсиний

Биологические свойства возбудителя иерсиниоза имеют черты сходства с таковыми у возбудителя псевдотуберкулеза и других иерсиний и в то же время отличаются от свойств других энтеробактерий. Так, для энтеропатогенных иерсиний характерен ряд температурозависимых признаков, которые по-разному проявляются при температуре 37° С и ниже 30° С. Считают, что эти свойства могут быть следствием адаптации микроорганизма к разным местам обитания: организму теплокровного животного и внешней среде.

Морфология и культуральные свойства *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Грамотрицательные палочки (или коккобактерии) длиной 1–3 мкм и шириной 0,5–0,8 мкм без спор и капсул. При температуре ниже 30° С подвижны (за счет перитрихально расположенных жгутиков), при 37° С жгутики не образуют и неподвижны. На поверхности клеток вирулентных штаммов *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* в особых условиях образуется множество фибрилл диаметром 1,5–2,0 мкм и длиной 50–70 мкм. Установлено, что фибриллы обуславливают гидрофобность микробных клеток, их способность к аутоагглютинации, гемагглютинации, а также адгезии к клеткам хозяина. Вирулентные штаммы возбудителя иерсиниоза содержат плазмиду rYV (от англ. *plasmid of Yersinia virulence*). Поскольку в состав плазмиды rYV входят многие гены, контролирующие патогенные свойства микроба, ее часто называют *плазмидой вирулентности* [4].

Иерсинии относят к гетеротрофным факультативно-анаэробным микроорганизмам с психрофильными и олиготрофными свойствами. Они растут на простых питательных средах, через 24 ч образуют на агаре прозрачные или полупрозрачные колонии диаметром 0,1–1,0 мм. Температурный оптимум роста – 28–29° С (но могут расти в широком диапазоне температур – от 0° С до 45° С); оптимум рН – 7,6–7,9, диапазон рН – 4,6–9,0. На агаре Эндо в аэробных условиях при 26° С через 24 ч иерсинии образуют колонии диаметром 0,1–0,5 мм, выпуклые, округлые с ровным краем, бесцветные, гладкие, прозрачные, пастообразной консистенции; через 48 ч – до 1,5–2,0 мм, ровные, иногда с красноватым центром; при 37° С колонии rYV+ иерсиний могут быть несколько меньших размеров и менее прозрачны. На часто рекомендуемом к использованию в США CIN (цефсулодин-иргасан-новобио-

цин)-агаре через 48 ч инкубации при 25–30° С колонии достигают 2 мм в диаметре, при этом колонии *Y. enterocolitica* красные в центре и прозрачные по краям, что отличает их от *Y. pseudotuberculosis*. На агаре МакКонки через 24 ч инкубации при 25–30° С иерсинии формируют точечные (до 1 мм в диаметре) плоские лактоза(–) колонии [4].

Ввиду *психрофильных* свойств иерсинии способны довольно активно размножаться при низких температурах (в том числе от 0° С до +4° С). Для них характерна также *олиготрофность*: для роста и размножения достаточен минимум питательных веществ. Культуральные особенности иерсиний позволяют им накапливаться, например в воде, пищевых продуктах или донорской крови, сохраняемых в условиях бытового холодильника.

В наших исследованиях показано, что при культивировании на минимальной глюкозо-солевой среде возбудители иерсиниоза биоваров 2 и 4 обладают *температурозависимой аукоотрофностью* (потребностью в тиамине и серосодержащей аминокислоте). Будучи прототрофами при 26° С, возбудители иерсиниоза при 37° С, как правило, растут только в присутствии тиамина и метионина (или цистеина). Непатогенные *Y. enterocolitica* биовара 1, как и большинство других энтеробактерий и псевдомонад, либо оставались прототрофами при обеих температурах, либо имели потребность в иных факторах роста при 37° С. Полученные данные свидетельствуют, что у возбудителя иерсиниоза, как и у других патогенных иерсиний, при 37° С нарушается метаболизм некоторых аминокислот.

Для вирулентных (rYV+) иерсиний характерен ряд дополнительных культуральных особенностей: способность к аутоагглютинации (АА) и кальцийзависимому росту (КЗ), температурозависимая морфология колоний (ТМК). Феномен аутоагглютинации проявляется только при 37° С и коррелирует с образованием маннозорезистентного гемагглютинина, гидрофобностью клеток и вирулентностью. При этой же температуре и в отсутствие ионов кальция в среде наступает бактериостаз (феномен кальцийзависимости роста).

Биохимические и антигенные свойства. Оксидазоотрицательные, нитратредуцирующие, обладают каталазной активностью. Ферментируют глюкозу и другие углеводы до кислоты без образования (или с небольшим количеством) газа. Фенотипические характеристики более полно и быстро проявляются у культур, инкубированных при 25–29° С, но не при 35–37° С. Часть биохимических характеристик иерсиний имеет четкое температурозависимое выражение: образование ацетилметилкарбинола (тест Фогеса – Проскауэра), ферментация инозита, орни-

тиндекарбоксилазная и β -галактозидазная активности проявляются при 25° С, но не при 37° С.

Основные дифференциальные признаки видов рода *Yersinia* представлены в табл. 1. В отличие от возбудителя псевдотуберкулеза, представители вида *Y. enterocolitica* гетерогенны по метаболическому профилю, в соответствии с которым выделяют 5 биоваров этих микроорганизмов (табл. 2). Патогенными для человека считают представителей биоваров 1В, 2, 3 и 4. В отличие от них *Y. enterocolitica* биовара 5 вызывают заболевания только у животных, а *Y. enterocolitica* биовара 1А, как и представители «новых» видов *Yersinia*, в подавляющем большинстве случаев не связаны с заболеванием у человека. Признаком непатогенных для человека штаммов иерсиний считают положительные реакции (одновременно) на индол, ферментацию салицина и эскулина, а общим свойством патогенных вариантов *Y. enterocolitica* является отсутствие ферментации эскулина, L-фукозы и D-арабитола. Одним из биохимических признаков энтеропатогенных иерсиний считают отсутствие пиразинамидазной активности. Результаты теста не зависят от содержания рУV, но зависят от принадлежности к определенному виду, биовару или серовару, что позволяет считать его одним из методов дифференциации патогенных и непатогенных иерсиний [6].

Клетки возбудителя иерсиниоза обладают О- и К-антигенами (АГ), а при температуре инкубирования ниже 30° С – Н-антигенами. Отличительной особенностью микроорганизмов вида *Y. enterocolitica* является выраженное антигенное разнообразие (более 50 О-АГ и 20 Н-АГ) [4].

Известно, что структура *липополисахаридов* (ЛПС), формируемая *Y. enterocolitica* в условиях *in vivo*, в большей степени соответствует структуре, синтезируемой *in vitro* при 25° С, но не при 37° С. На практике О-серотипирование культур возбудителя иерсиниоза, выросших при 35–37° С, может приводить к сомнительным или отрицательным результатам. По-видимому, это связано не столько с изменением структуры ЛПС, сколько с «экранированием» ее поверхностными белковыми антигенами, синтезируемыми при температуре тела человека.

Некоторые антигены одинаковы у всех трех патогенных видов иерсиний, как, например, белок наружной мембраны YopH, препятствующий фагоцитозу. Патогенные иерсинии имеют также антигенное сродство с другими возбудителями инфекций: сальмонеллами некоторых серогрупп, вибрионами, но наиболее выраженное – между *Y. enterocolitica* серогруппы О9 и возбудителем бруцеллеза. Естественно, это осложняет серодиагностику соответствующих заболеваний. Следует отметить, что для патогенных иерсиний характерна также «антигенная мимикрия» (наличие общих антигенов с тканями и клетками хозяина), что является важным звеном механизма повреждения тканей в ходе инфекции или после нее. Так, например, установлено, что развитию у заболевших спондилоартропатий способствует гомология между антигеном лейкоцитов HLA-B27 и YadA-адгезином энтеропатогенных иерсиний [6].

Существует взаимосвязь между принадлежностью *Y. enterocolitica* к определенному биовару, серовару и источником их выделения (табл. 3). Извест-

Таблица 2. Биовары *Y. enterocolitica* (результаты тестирования после инкубации при 25° С в течение 48 ч)

Биохимический профиль	Биовары					
	1А	1В	2	3	4	5
Липаза	+	+	–	–	–	–
Эскулин	+	–	–	–	–	–
Салицин	+	–	–	–	–	–
Индол	+	+	(+)	–	–	–
Ксилоза	+	+	+	+	–	v
Трегалоза	+	+	+	+	+	–
Нитратредуктаза	+	+	+	+	+	–
ДНКаза	–	–	–	–	+	+
Пролинпептидаза	v	–	–	–	–	–
β -D-Глюкозидаза	+	–	–	–	–	–
Пиразинамидаза	+	–	–	–	–	–

Примечание. «+» – положительно реагируют $\geq 90\%$ штаммов; «v» – от 11 до 89% штаммов реагируют положительно; «–» $\geq 90\%$ штаммов дают отрицательный результат; «(+)» – слабоположительная реакция.

Таблица 3. Происхождение и распространенность патогенных вариантов *Y. enterocolitica*

О-антиген	H-антиген	Биовар	Источник	Распространение
1,2a,3	a,b,c	3	Кролики	Европа, США
2a,2b,3	b,c	5	Зайцы, козы, кролики, обезьяны	Европа
3	a,b,c a,b,c,v a,b a,c b,c c	4	Человек, собаки, свиньи Собаки, кошки, крысы Человек Свиньи, свинина Человек Человек, свиньи, куриное мясо	Европа, Япония, Северная и Южная Америка, Южная Африка, Австралия
4,32	b,e,f,i	1В	Человек	США
5,27	a,b,c b,c b,c,v	2 или 3	Человек, собаки, свиньи, обезьяны Собаки, молоко, вода Человек	Европа, Япония, Северная Америка, Австралия
8	b,e,f,i b,e,f,i,v	1В	Человек, молоко, свиньи, питьевая вода Человек, свиньи	Северная Америка, Япония, Европа*
9	a,b a,b,c a,b,v	2 или 3	Человек, свиньи Человек, собаки, кошки, крысы Человек	Европа, Япония, Канада, Австралия
13a,13b	a,b,i	1В	Человек, обезьяны, молоко	Северная Америка
18	b,e,f,i	1В	Человек	США
20	b,e,f,i	1В	Человек, обезьяны, крысы, молоко	США
21	b,e,f,i	1В	Человек, блохи крыс	Северная Америка

Примечание. * – несколько штаммов в Италии и Голландии.

но, что штаммы возбудителя иерсиниоза, циркулирующие на территории европейских стран и России, относятся к серогруппам ОЗ; О5, О27 и О9 (биовары 4, 3 или 2 и 2, соответственно); в странах Северной Америки, наряду с указанными, часто выделяют другие «патогенные» серогруппы: О4, О32; О8; О13а; О13б; О18; О20; О21, принадлежащие к биовару 1В. Подавляющее большинство представителей других серогрупп относится к «непатогенному» биовару 1А [4].

Чувствительность к условиям внешней среды.

Как и другие представители *Enterobacteriaceae*, при действии прямых солнечных лучей иерсинии погибают в течение 30 мин, рассеянных – через 6–8 ч. Относительно быстро они погибают и при высушивании. Большинство штаммов иерсиний теряет жизнеспособность после прогревания культур при 56–58° С в течение 20–40 мин; при 60–80° С – через 5–20 мин, при кипячении – в течение нескольких секунд. Возбудитель иерсиниоза значительно более устойчив к действию низких температур, длительно сохраняя жизнеспособность при отрицательных температурах [7].

По нашим данным, перезимовавшие в почве культуры возбудителя иерсиниоза серогруппы ОЗ могут сохранять плазмиду рYV. В ходе изучения выживаемости *Y. enterocolitica* различных серова-

ров в почве, речной и колодезной воде японскими исследователями установлено, что серогруппы ОЗ, О5В и О9 более длительно сохраняли жизнеспособность в почве и речной воде при 4° С, чем при 20° С. Сроки выживания иерсиний в почве зависят не только от принадлежности к тому или иному серовару или температуры, но и от типа, состава почвы, активности ее микрофлоры.

По-видимому, выживаемость патогенных иерсиний в водной среде, как и других инвазивных микроорганизмов (например, легионелл или кампилобактеров), может обеспечиваться их внутриклеточной локализацией в организме водных простейших. Показано, что при совместной инкубации иерсинии могут захватываться клетками *Acanthamoeba castellanii* или *Tetrahymena pyriformis*, что приводит, например, к снижению чувствительности бактерий к действию хлора [7].

Немаловажное практическое значение имеют вопросы выживания возбудителей иерсиниоза в разнообразных продуктах питания. Так, в свинине при pH 6,8 рост иерсиний наблюдали в диапазоне от 0° С до 25° С. При 4–20° С эти микроорганизмы размножаются на поверхности сыра. В пастеризованном молоке *Y. enterocolitica* сохраняет жизнеспособность при 10° С более 120 дней, при 20–22° С – до 30–60 дней; в мороженом – от 1,5 до 8 мес. Сроки выживания

иерсиний в кисломолочных продуктах значительно короче (часы), но при исходно высоком уровне контаминации (10^5 – 10^7 КОЕ/мл) могут возрасти до 3 сут и более. Показано, что штаммы *Lactobacillus plantarum* и *Leuconostoc* spp. (продуценты молочной кислоты) при определенных условиях могут проявлять антагонизм в отношении *Y. enterocolitica*. Большинство исследователей считают, что термоустойчивость *Y. enterocolitica* в молоке не высока и правильное применение соответствующих режимов пастеризации обеспечивает безопасность продукта в отношении этих микроорганизмов. По данным Г. Славчева (1989 г.), 100% уничтожение *Y. enterocolitica* серогруппы О3 в коровьем молоке наблюдается при следующих режимах: при 50° С – 13 мин; 55° С – 10 мин; 57° С – 5 мин; 60° С – 3 мин; 62,5° С – 2 мин; 65° С – 30 с; 67,5° С – 20 с; 70° С – 10 с.

Заслуживает внимания тот факт, что возбудитель иерсиниоза может не только сохраняться, но и размножаться в донорской крови. В эксперименте показано, что *Y. enterocolitica* серогруппы О3 в течение 3 нед при 4° С может достичь концентрации 5 млн клеток в 1 мл свежей донорской крови [4].

Чувствительность возбудителей иерсиниоза к дезинфектантам и антисептикам не имеет существенных отличий по сравнению с другими энтеробактериями. Как и большинство грамотрицательных и неспорообразующих грамположительных бактерий, они обладают чувствительностью к хлорсодержащим препаратам, четвертичным аммониевым соединениям, спиртам и т.д.

Факторы патогенности и их генетический контроль

Для вирулентных возбудителей иерсиниоза характерно наличие всех основных факторов патогенности, свойственных эволюционно «продвинутому» паразитам, в том числе: 1) обеспечивающих взаимодействие с эпителием в воротах инфекции (адгезия, колонизация, пенетрация); 2) обеспечивающих преодоление специфических и неспецифических механизмов антиинфекционной защиты организма (антифагоцитарные, антикомплементарные свойства, способность к размножению *in vivo*); 3) токсинов и токсических продуктов, вызывающие патологические процессы. Некоторые из факторов патогенности возбудителя хорошо изучены, в том числе с использованием клонирования соответствующих генов [8]. Следует отметить, что у иерсиний обнаружено большое количество хромосомных и плазмидных генов, контролирующих патогенные свойства возбудителей (табл. 4). Высоковирулентные варианты возбудителя иерсиниоза (обычно относящиеся к биовару 1 В) имеют дополнительные фак-

торы патогенности: систему транспорта железа в микробную клетку и супероксиддисмутазу, придающую клетке устойчивость к фагоцитозу.

По содержанию двух основных кластеров генов патогенности иерсинии могут быть разделены на 3 группы (рис. 1). Хромосомный локус НР1 (от англ. high pathogenicity island – «остров высокой патогенности») содержит кластер генов, участвующих в синтезе, транспорте и регуляции сидерофора иерсиниабактина. Последний необходим для усвоения ионов железа и диссеминации возбудителя в организме хозяина. Показано, что НР1 имеет сходство с геномом бактериофага, встроенного в хромосому, с чем и связывают появление НР1 [9].

Молекулярно-генетические исследования последних лет указывают на то, что вид *Y. pseudotuberculosis* образовался в результате эволюции определенного клона *Y. enterocolitica*, а возбудитель псевдотуберкулеза серогруппы 1, в свою очередь, стал генетическим предшественником возбудителя чумы. Соответственно, *Y. pestis* считают самым «молодым» патогеном данного рода. Такое предположение согласуется с известным представлением о том, что наиболее «продвинутый» паразит наносит минимальный вред хозяину.

Эколого-эпидемиологические особенности иерсиний

Энтеропатогенные иерсинии распространены повсеместно, но чаще их выделяют в странах с умеренным или субтропическим климатом. Главным резервуаром *Y. pseudotuberculosis* в природе являются грызуны (мыши, крысы, зайцы, кролики) и дикие птицы. Эти микробы могут длительно сохраняться в почве и речной воде. Микроорганизмы вида *Y. enterocolitica* выделяют от очень многих теплокровных животных (диких, домашних, сельскохозяйственных), реже – от рептилий, рыб или моллюсков. Главным резервуаром патогенных для человека *Y. enterocolitica* серогрупп О3 и О9 являются свиньи (особенно часто они колонизируют миндалины этого животного). Хотя непатогенные *Y. enterocolitica* биовара 1А чаще встречаются в объектах внешней среды, возбудители иерсиниоза тоже могут достаточно долго сохраняться в них, создавая угрозу передачи инфекции в случае контаминации воды, почвы, растений, продуктов питания [10]. Основными входными воротами инфекции при иерсиниозе и псевдотуберкулезе является желудочно-кишечный тракт. Считают, что средняя инфицирующая доза для развития клинически выраженной формы составляет 1 млн клеток. Наиболее частыми путями заражения являются пищевая и водная (употребление свинины, молочных продуктов,

Таблица 4. Факторы патогенности *Y. enterocolitica* и их генетический контроль (Хр – хромосомные гены, рYV – плазмидные)

Фактор(ы)	Функция	Детерминанты
Уреаза	Нейтрализация кислоты в желудке (преодоление барьера)	<i>ure</i> (Хр)
Протеиназа(ы) муцина	Преодоление муцинового покрова энтероцитов	рYV
Адгезин YadA	<ul style="list-style-type: none"> Адгезия и колонизация Антифагоцитарная активность Антикомплементарная активность (серорезистентность) Персистенция в лимфоидной ткани и индукция воспаления 	<i>yadA</i> (рYV)
Белок VirF	Транскрипционный активатор генов <i>YadA</i>	рYV
Белки наружной мембраны <i>Yersinia</i> (YOPs) YopE, YopH YopB, YopD YopN, YopQ	Антифагоцитарная активность (YopH), цитотоксичность <ul style="list-style-type: none"> Вспомогательные для YopE и YopH, соответственно Иммуносупрессия Вспомогательные для YopE и YopH, YopB и YopH Диссеминация в тканях хозяина 	<i>yop</i> -вирулон (рYV)
Белок YmoA	Транскрипция генов <i>yop</i> -вирулона (регуляция)	Хр
Белок Ysc (YscA-U), LcrD	Система секреции YOPs	<i>yop</i> -вирулон (рYV)
Каталаза	Антифагоцитарная активность	Хр
Белки HtrA, GsrA	Антифагоцитарная активность («стрессовые белки»)	Хр
Липополисахарид	Антикомплементарная активность	Хр
Белок наружной мембраны 103 кДа (Инвазин)	<ul style="list-style-type: none"> Адгезия Проникновение в клетки хозяина Персистенция в лимфоидной ткани и индукция воспаления 	<i>inv</i> (Хр)
Белок наружной мембраны 17 кДа (Ail)	<ul style="list-style-type: none"> Адгезия Проникновение в клетки хозяина Персистенция в лимфоидной ткани Антикомплементарная активность (серорезистентность) 	<i>ail</i> (Хр)
Энтеротоксин Yst	Стимуляция гуанилатциклазы энтероцитов, накопление цГМФ	<i>yst</i> (Хр)
Белок RpoS	Вспомогательный для Yst	<i>rpoS</i> (Хр)
Иерсиниабактин (биовар 1В)	Сидерофор (перенос Fe ⁺⁺ в микробную клетку)	Хр
Белок FluA (биовар 1В)	Рецептор иерсиниабактина (перенос Fe ⁺⁺ в микробную клетку)	Хр
Супероксиддисмутата SodA (биовар 1В)	Антифагоцитарная активность	Хр

морепродуктов, инфицированной воды). Иногда заражение происходит при непосредственном контакте с инфицированными животными или людьми (например, в дошкольных учреждениях, школах, больницах). При внутрибольничном заражении наибольшее значение имеет иерсиниоз, связанный с переливанием инфицированной крови или эритроцитарной массы. Показано, что за 20 дней при 4° С иерсинии могут накапливаться в донорской крови до концентрации 5×10^6 клеток/мл. Переливание такой крови почти в половине случаев приводит к летальному исходу.

Патогенез и клинические проявления иерсиниозной инфекции

В соответствии с современными представлениями возбудителей иерсиниоза относят к факультативно-внутриклеточным паразитам. Проникнув в организм алиментарным путем, возбудители иерсиниоза, проявляя адгезивные свойства в отношении эпителиоцитов (преимущественно М-клеток), ко-

лонизируют кишечник, могут в дальнейшем поражать его лимфоидный аппарат, захватываться фагоцитами с инициацией незавершенного фагоцитоза, диссеминировать в организме, формируя очаги инфекции в различных органах и тканях, что нередко сопровождается выраженными инфекционно-аллергическими реакциями и длительной персистенцией [8]. Размножение иерсиний в мезентериальных лимфоузлах и развивающееся в них воспаление могут вызывать симптомы, которые часто расценивают как проявление аппендицита. Диарейный синдром при иерсиниозе связывают с действием на эпителиоциты термостабильного энтеротоксина возбудителя.

Инкубационный период при иерсиниозе составляет 4–7 дней. Основными клиническими формами иерсиниоза (рис. 2) и псевдотуберкулеза являются энтероколит, острый мезентериальный лимфаденит, часто в сочетании с терминальным илеитом («псевдоаппендицит»). водянистая диарея более характерна для иерсиниоза, нежели псевдотуберку-

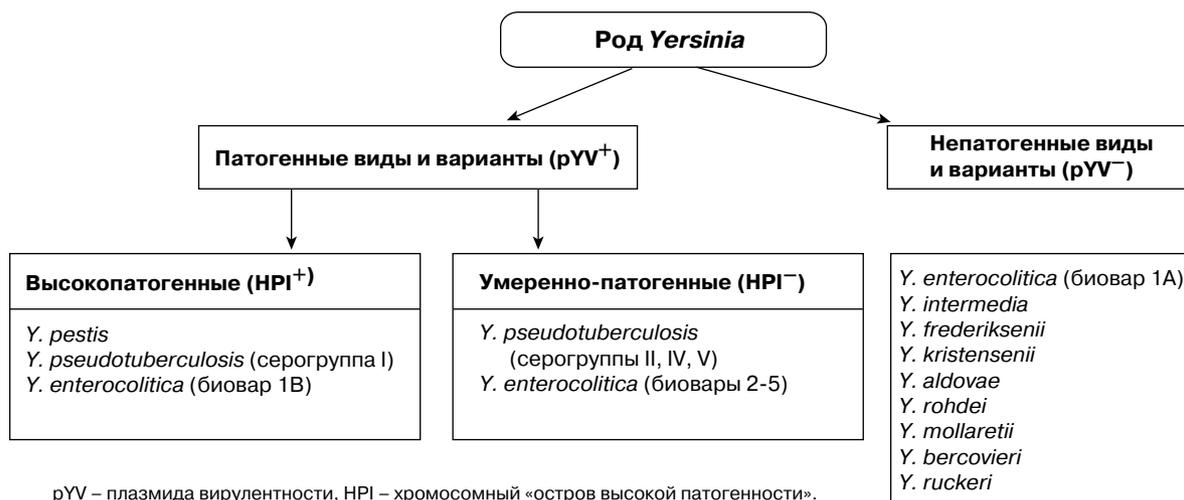


Рис. 1. Группирование иерсиний по патогенности для человека

леза. Стул с примесью крови может быть у взрослых и часто сопровождается болью в животе, лихорадкой, тошнотой и рвотой. Кишечные проявления иерсиниоза у взрослых обычно проходят в течение 1–2 нед, но у детей клинические проявления могут длиться в течение 1 мес. В разгаре заболевания может наблюдаться экзантема. Септицемия развивается редко и, главным образом, у взрослых лиц с предрасположенностью к заболеванию. В случае развития иерсиниозной септицемии летальность может

достигать 70%. У части больных вслед за кишечными проявлениями иерсиниоза развиваются внекишечные осложнения. Наиболее часто они наблюдаются у лиц, обладающих антигеном гистосовместимости HLA-B27 или больных, получающих препараты железа (см. рис. 2). Так, среди больных иерсиниозным артритом носители антигена HLA-B27 составляют до 80%. Указанные последствия иерсиниоза обычно имеют благоприятный прогноз, но нередко они остаются на месяцы и годы. В этом случае со-

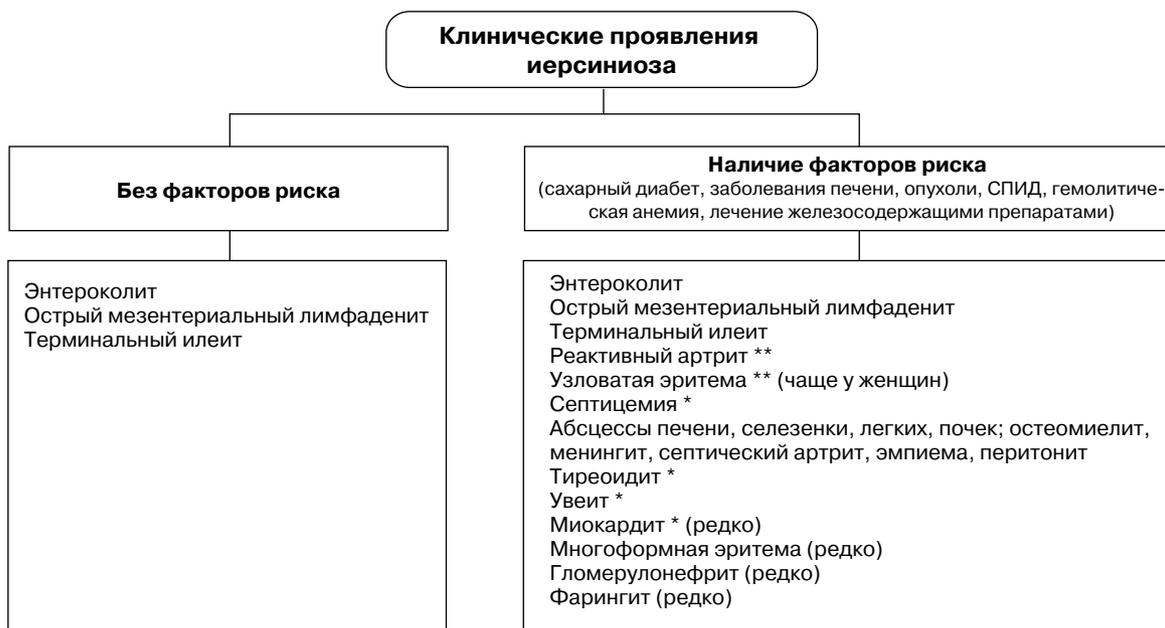


Рис. 2. Клинические проявления иерсиниоза в зависимости от состояния макроорганизма

Примечание. * – особенно часто у лиц с антигеном гистосовместимости HLA-B27; ** – наиболее частое осложнение

Таблица 5. Алгоритм идентификации и дифференциации подозрительных культур*

Тест (субстрат)	Результаты тестирования			
Цитрат Симмонса	–	–	–	–
Мочевина (уреаза)	+	–	–	+
Сахароза	+	–	–	–
Эскулин	–	–	–	–/+
Сорбит	+	–	–	–
Рамноза	–	–	–	+
Глицерин	+	–	–	+/-
Мальтоза	+	–	–	+
Вид	<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	
Индол**	+	–	–	–
Ксилоза	+	+	–	–
Биовар	2	3	4	Не определяют

Примечание. * – к подозрительным относят не обладающие оксидазой грамотрицательные палочки с характерными культуральными свойствами, ферментирующие глюкозу без образования газа;

** – для более четкой реакции у возбудителя иерсиниоза биовара 2 в среду для теста на индол рекомендуют добавлять триптофан.

стояние расценивают как хронический иерсиниоз. Его причиной является длительная персистенция возбудителя в организме и возникающие при этом иммунопатологические реакции. После нелеченного заболевания может иметь место реконвалесцентное носительство. Энтеропатогенные иерсинии у носителей выделяются с фекалиями, причем в некоторых случаях до нескольких месяцев.

Диагностика иерсиниоза и псевдотуберкулеза

Подозрительными на иерсиниоз или псевдотуберкулез являются лица с неясным энтеритом, длительными болями в животе (псевдоаппендицит, терминальный илеит, мезентериальный лимфаденит), развитием артрита вскоре после перенесенной кишечной инфекции. Вместе с тем клиническую диагностику спорадических заболеваний и, особенно, дифференциальный диагноз иерсиниоза и псевдотуберкулеза существенно осложняют выраженное разнообразие клинических проявлений этих заболеваний и отсутствие у них патогномичных симптомов. В этих условиях возрастает значение лабораторной микробиологической диагностики.

Микробиологический диагноз основан на обнаружении возбудителей иерсиниоза или псевдотуберкулеза в клиническом материале и на выявлении антител к ним в сыворотке крови. Для выделения возбудителя своевременно и в достаточном количестве отобраный материал (фекалии, кишечные биоптаты, лимфоузлы или ткань удаленного аппендикса, кровь, слизь из ротоглотки) засевают

на среды накопления для «холодового обогащения» и плотные дифференциальные среды (Эндо, агары CIN, Серова и т. п.). Идентификацию подозрительных культур ведут по биохимическим и антигенным свойствам, учитывая температуру физиологического оптимума иерсиний. Нами предложен алгоритм целенаправленного выявления и типирования возбудителей иерсиниоза и псевдотуберкулеза (табл. 5). Общеизвестным является положение о необходимости определения признаков вирулентности у выделенных культур *Y. enterocolitica*. Для этого чаще всего определяют биовар и/или серогруппу, а также используют тесты *in vitro*: определяют аутоагглютинацию, кальцийзависимость роста, плазмидассоциированные антигены (например, в реакции агглютинации на стекле с сывороткой СВИ), пиразинамидазный тест и др. [4, 11–13].

В случае выделения других вариантов иерсиний вопрос об их этиологическом значении должен решаться с учетом следующего. Известно, что в клиническом и другом материале нередко могут встречаться непатогенные иерсинии (*Y. enterocolitica* биовара 1А различных серогрупп, представители других видов иерсиний). В то же время показано, что они могут обладать отдельными факторами патогенности: многие из них образуют энтеротоксин, а некоторые варианты способны проникать внутриклеточно [14]. Поскольку иерсинии, не относимые к возбудителям иерсиниоза, чумы или псевдотуберкулеза, могут быть причиной пищевого отравления или более серьезных заболеваний (в том числе септицемии), их этиологическую роль необходимо подтверждать. На нее будут указывать: клинико-

эпидемиологические данные, отсутствие других возбудителей, повторность обнаружения таких иерсиний в материале или выделение их из «стерильных» тканей организма, массивность обсеменения ими материала и ее динамика, признаки иммунного ответа на антигены предполагаемого возбудителя (накопление антител).

Серологический диагноз иерсиниоза ставят на основании обнаружения высоких или нарастающих титров антител в реакции агглютинации или РПГА с корпускулярными диагностикумами из референс-штаммов возбудителей актуальных серогрупп (чаще всего O3 и O9). Это исследование имеет меньшую ценность ввиду накопления перекрестно реагирующих антител, латентного периода иммуногенеза, индивидуальных особенностей иммунного ответа. Более информативным может быть выявление антител (IgG, IgA, IgM) к «антигенам вирулентности» иерсиний, например, в ИФА или методом иммуноблоттинга.

В некоторых лабораториях обнаружение патогенных иерсиний в клиническом материале или пищевых продуктах может проводиться методами генодиагностики (ДНК-ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция).

Лечение и профилактика иерсиниоза

Большинство исследователей отмечают, что штаммы *Y. enterocolitica* проявляют *in vitro* чувствительность к хинолонам и фторхинолонам, антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином III–IV поколения, аминогликозидам, хлорамфениколу, карбапенемам, ко-тримоксазолу. В то же время данный микроорганизм устойчив или недостаточно чувствителен к таким препаратам, как бензилпенициллин, аминопенициллины, цефалоспорины I поколения.

Таким образом, возбудители иерсиниоза, как правило, проявляют чувствительность к большинству антибиотиков, используемых в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* (табл. 6).

Лечение инфекции, вызванной энтеропатогенными иерсиниями, должно проводиться с учетом формы и характера течения заболевания, принадлежности заболевшего к группе риска развития осложнений и, естественно, чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам.

У иммунокомпетентных лиц в большинстве случаев иерсиниозный энтероколит и даже острый мезентериальный лимфаденит проходят самостоятельно, не требуя специфической терапии. Применение антибактериальных препаратов для купирования диарейного синдрома, в том числе в контро-

лируемых исследованиях, не давало заметного эффекта [10, 16].

Более тяжелые, затяжные формы кишечной инфекции или мезаденита, особенно у лиц с предрасполагающими состояниями, как и генерализованные, внекишечные формы инфекции требуют назначения антимикробного лечения. Выбор препаратов производится не только с учетом данных по чувствительности возбудителя *in vitro*, но и его преимущественно внутриклеточной локализации в тканях [17].

Для лечения «инвазивного» (внекишечных форм) иерсиниоза у взрослых рекомендуют использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин по 500 мг внутрь каждые 12 часов), также возможно назначение цефалоспоринов III поколения (иногда в сочетании с аминогликозидами), ко-тримоксазола, доксициклина [10, 16]. Терапия внекишечных форм иерсиниоза у детей может проводиться цефалоспорином III поколения (возможно в сочетании с аминогликозидами) или ко-тримоксазолом [18].

В эксперименте на животных показано, что раннее назначение антибиотикотерапии предотвращало развитие иерсиниозного артрита, но не влияло на уже развившийся артрит [19]. Однако в одном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с доказанным *Y. enterocolitica*-ассоциированным артритом в группе получавших ципрофлоксацин (500 мг 2 раза/сут в течение 3 мес; период наблюдения 12 мес) наблюдалось достоверно более быстрое разрешение симптомов артрита по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [20].

Проявления мезентериального лимфаденита и терминального илеита при иерсиниозе или псевдотуберкулезе, псевдоаппендицит могут маскировать острый аппендицит, что требует дифференциации двух состояний и взвешенного подхода к назначению лечебных мероприятий.

В отличие от возбудителя псевдотуберкулеза, некоторые серогруппы *Y. enterocolitica* вырабатывают контролируемые хромосомными генами пенициллиназы и/или цефалоспоринолазы, поэтому при иерсиниозе нецелесообразно назначать бета-лактамы антибиотиков, за исключением цефалоспоринов III поколения. Как и при иерсиниозе, в случае выраженного псевдотуберкулезного мезаденита, терминального илеита или септицемии требуется антимикробная терапия. При псевдотуберкулезной инфекции можно использовать все вышеперечисленные антибиотики, активные против *Y. enterocolitica*, а также ампициллин и цефалоспорины I–II поколения. Следует отметить, что при псевдотуберкулезном сепсисе, несмотря на антимикробное лечение, летальность может достигать 75% [10].

Таблица 6. Чувствительность *Y. enterocolitica* к антимикробным препаратам [15]

Антимикробный препарат	Чувствительность
Пенициллины	
Бензилпенициллин	0
Антистафилококковые пенициллины (оксациллин)	0
Антисинегнойные пенициллины	
– тикарциллин	+/-
– пиперациллин	+
Ингибиторозащищенные пенициллины	
– амоксициллин/клавуланат	+/-
– ампициллин/сульбактам	+/-
– тикарциллин/клавуланат	+
Цефалоспорины	
I поколение (цефазолин)	0
II поколение (цефуроксим)	+/-
III поколение	
– цефотаксим	+
– цефтриаксон	+
– цефоперазон	+/-
– цефтазидим	+/-
IV поколение (цефепим)	+
Карбапенемы	
– имипенем	+
– меропенем	Н.д.
Аминогликозиды	
– гентамицин	+
– тобрамицин	+
– амикацин	+
Нефторированные хинолоны	
– налидиксовая кислота	+/-
Фторхинолоны	
– ципрофлоксацин	+
– офлоксацин	+
– левофлоксацин	+
– пефлоксацин	+
– моксифлоксацин	+
Препараты разных групп	
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	+
Хлорамфеникол	+
Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин)	0
Макролиды (эритромицин, кларитромицин)	0
Линкозамиды (клиндамицин, линкомицин)	0
Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин)	0
Фузидиевая кислота	0
Рифампицин	0
Метронидазол	0

Примечание. «+» – обычно клинически эффективен или > 60% штаммов чувствительны; «+/-» – нет данных клинических исследований или чувствительны 30–60% штаммов; «0» – клинически не эффективен или чувствительны < 30% штаммов; «Н.д.» – нет данных.

У предрасположенных лиц на период болезни отменяют железосодержащие препараты ввиду их отягощающего влияния на иерсиниозную инфекцию.

Несмотря на предсказуемую чувствительность возбудителей ко многим антибиотикам вопросы

антибиотикотерапии иерсиниоза и псевдотуберкулеза нуждаются в дальнейшем изучении.

Профилактические мероприятия при иерсиниозе в современных условиях должны быть основаны на предотвращении контаминации патогенными иерсиниями пищевых продуктов, воды, особенно подлежащих длительному хранению, а также препаратов крови. В ходе ветеринарно-санитарного контроля особое внимание необходимо уделять содержанию свиней и производству свинины, учитывать возможность заражения от домашних животных, при переливании крови или эритроцитарной массы. Для этого необходима система адекватных профилактических микробиологических исследований, проводимых не только санитарной, но и ветеринарной службами.

Заключение

Возбудитель иерсиниоза представляется достаточно изученным микроорганизмом, как в медицинском, так и в общепатологическом аспектах. Вместе с тем существуют проблемы практического характера в диагностике, выборе адекватных средств лечения и при проведении профилактических мероприятий в отношении этой инфекции. Немаловажное значение в решении этих проблем имеет дифференцированный подход к микроорганизмам этой группы. Внутри вида *Y. enterocolitica* необходимо различать: 1) безусловно-патогенные варианты (собственно возбудители иерсиниоза); 2) иерсинии, способные вызвать оппортунистическую инфекцию или пищевое отравление; 3) непатогенные для человека иерсинии. Без учета патогенного потенциала невозможно адекватно оценить клинико-эпидемиологическое значение того или иного штамма иерсиний. Следовательно, признаки (маркеры) патогенности необходимо определять у *Y. enterocolitica*, выделяемых не только из клинического материала, но и при проведении профилактических исследований материала от людей и животных, пищевых продуктов и объектов внешней среды [12].

Литература

1. Bottone E.J. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. Clin Microbiol Rev 1997; 10:257-76.
2. Helms M., Vastrup P., Gerner-Smidt P., Mølbak K. Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastrointestinal infections: registry based study. BMJ 2003; 326:357-64.
3. Holt J.G., editor. Bergey's manual of systematic bacteriology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1986.
4. Bockemuhl J., Wong J. *Yersinia*. In: Murray P.R., Baron E.J., Tenover J.C., Tenover F.C., editors. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington (DC): ASM Press; 2003. p. 672-83.
5. Международная классификация болезней. 10-й пересмотр. М.: Медицина; Т.1, с.105, 118.
6. Naktin J., Beavis K.G. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. Clin Lab Med 1999; 19:523-36.
7. Butler T. *Yersinia* species, including plague. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; p. 2404-14.
8. Koornhof H.J., Smego R.A., Nicol M.Jr. Yersiniosis II: the pathogenesis of *Yersinia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:87-112.
9. Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island. Int J Microbiol 1999; 2(3):161-7.
10. Smego R.A., Frean J., Koornhof H.J. Yersiniosis: microbiological and clinicoepidemiological aspects of plaque and non-plaque *Yersinia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:1-15.
11. Инструкция по эпидемиологии, организации и проведению противоэпидемических мероприятий и лабораторной диагностике псевдотуберкулеза и иерсиниоза. МЗ СССР № 15-6/42 от 30.10.90. М.: МЗ СССР; 1990.
12. Смирнов И.В. Верификационные методы микробиологической диагностики иерсиниоза и псевдотуберкулеза. Рязань: РязГМУ; 1996.
13. Подунова Л.Г., Ясинский А.А., Опочинский Э.Ф. и др. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Раздел 9. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора МЗ РФ; 1998. с.4-19.
14. Grant T., Bennett-Wood V., Robins-Browne R.M. Identification of virulence-associated characteristics in clinical isolates of *Yersinia enterocolitica* lacking classical virulence markers. Infect Immun 1998; 66:1113-20.
15. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 33th ed. Hyde Park (USA): Antimicrobial Therapy Inc.; 2003.
16. Pai C.H., Gills F., Tuomanen E., Marks M.I. Placebo-controlled double-blind evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazol treatment of *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis. J Pediatr 1984; 104:308-11.
17. Gayraud M., Scavizzi M.R., Mollaret H.H., et al. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. Clin Infect Dis 1993; 17:405-10.
18. Abdel-Hoq N.M., Asmar B.I., Abuhammour W.M., Brown W.J. *Yersinia enterocolitica* infection in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:954-8.
19. Zhang Y., Gripenberg-Lerche C., Soderstrom K.O., et al. Antibiotic prophylaxis and treatment of reactive arthritis. Lessons from animal model. Arthritis-Rheum 1996; 39:1238-43.
20. Hoogkamp-Korstanje J.A., Moesker H., Bruyn G.A. Ciprofloxacin vs placebo for treatment of *Yersinia enterocolitica* triggered reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2000; 59:914-7.