

ЛЕКЦИЯ 9

Возбудители желудочно-кишечных инфекций (роды *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Campylobacter*, *Helicobacter*). Патогенные анаэробы (роды *Clostridium* и *Bacteroides*).



• Острые кишечные инфекции (ОКИ) -

по терминологии ВОЗ - **диарейные болезни**- большая группа инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, вызываемых патогенными бактериями условно-патогенной микрофлорой , вирусами , простейшими **основными симптомами которых являются, интоксикация, диарея, обезвоживание.**

Актуальность. ОКИ являются одними из самых актуальных инфекционных заболеваний после гриппа и ОРВИ.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 1-1,2 млрд. диарейных заболеваний, умирает 5 - 10 млн. человек, преимущественно дети.

Высокая заболеваемость, эпидемические вспышки обусловлены неблагоприятными условиями жизни людей, низким санитарным уровнем, миграционными процессами.



ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

I. БАКТЕРИИ

Salmonella
Shigella
Escherichia
Campilobacter
Yersinia
Vibrio cholerae

II. ВИРУСЫ

Ротавирус
Вирус Норфолк
Аденовирус
Астровирус
Коронавирус

III. ПРОСТЕЙШИЕ

Cryptosporidium
Entamoeba
histolytica
Giardia lamblia
Balantidium

IV. УПМФ : Enterobacteriaceae (роды –
Proteus, Serratia, Hafnia, Enterobacter,
Citrobacter др.)

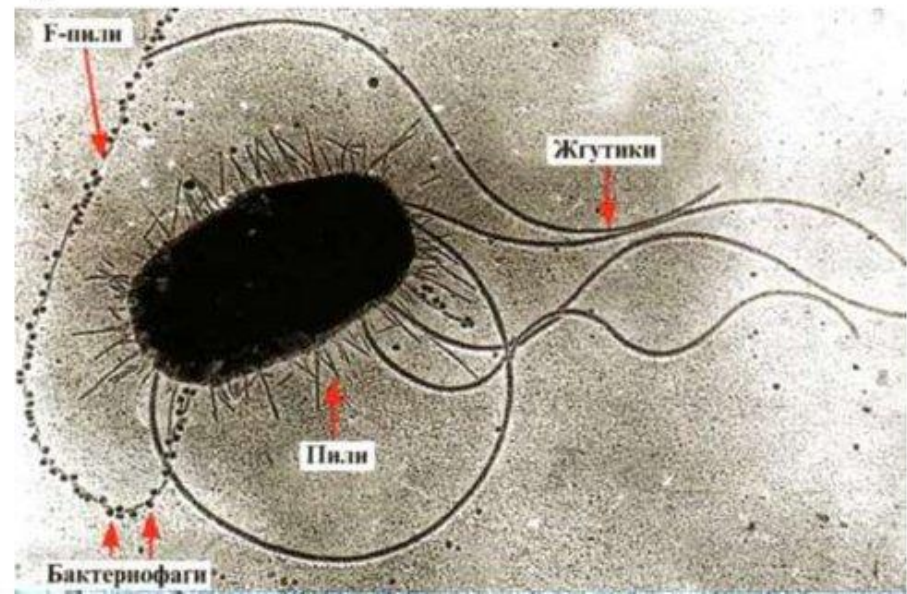
Vibrionaceae (V.parahaemoliticus)

Pseudomonadaceae Streptococcaceae

Bacillaceae (роды Bacillus – B.cereus;
Clostridium – C. perfringens)

Семейство **Enterobacteriaceae** названо от «*enteron*» - **кишечник**. Более 20 родов и ста видов. Осн. рода: ***Escherichia, Shigella, Salmonella, Yersinia, Proteus, Klebsiella, Citrobacter.***

Чаще подвижные (перитрихи), некоторые имеют капсулы. Образуют выпуклые блестящие S (гладкие) колонии и часто обусловленные потерей капсулы или O- Ага плоские, неровные и зернистые R (шероховатые) колонии.

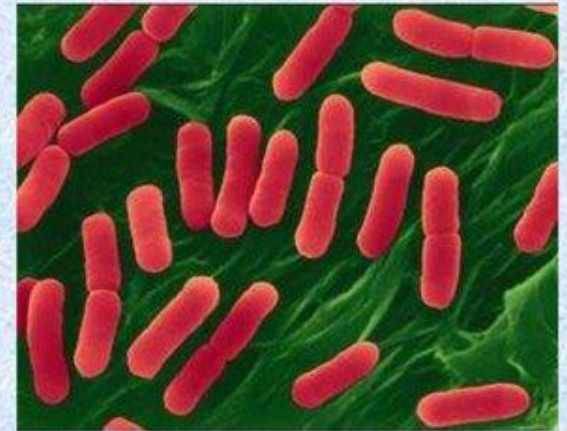


Кишечная палочка

Семейство Enterobacteriales

Род Escherichia

Вид Escherichia coli



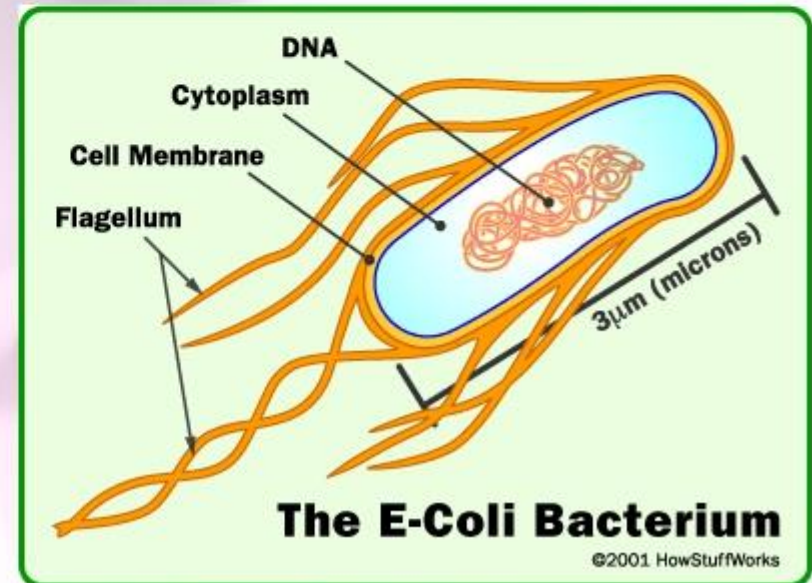
Кишечная палочка

- Место обитания- кишечник человека
- Представитель нормальной микрофлоры кишечника
- Вырабатывает ферменты, способствующие пищеварению (расщепляет клетчатку)
- Синтезирует некоторые витамины (витамины группы В, Е, К)
- Антагонисты патогенных м/о (возбудители дизентерии, брюшного тифа, коинфекций)



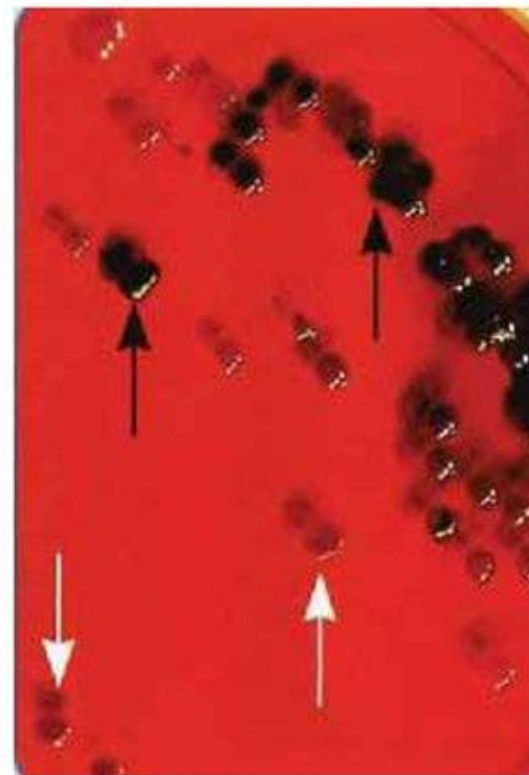
Морфология

- *E. coli* – короткие, 0,5-0,8 мкм палочки.
- Грамотрицательные
- В большинстве случаев они подвижны (перитрихи)
- Некоторые варианты м.б. неподвижны
- Многие штаммы образуют капсулу
- Спор не образуют



Культуральные свойства

- Эшерихии хорошо растут на обычных питательных средах при температуре 37°C и pH 7,2-7,4.
- На жидких средах *E.coli* дает диффузное помутнение, на плотных средах образует S- и R- формы колоний.
- На основной для эшерихий среде Эндо лактозоферментирующие кишечные палочки образуют интенсивно красные колонии с металлическим блеском,
- не ферментирующие - бесцветные колонии.



Биохимические свойства.

- Кишечная палочка в большинстве случаев ферментирует углеводы (глюкозу, лактозу, маннит, арабинозу, галактозу и др.) с образованием кислоты и газа, образует индол, но не образует сероводород, не разжижает желатин, обесцвечивает метиленовую синьку в молоке, молоко свертывает.
- + р-я с метилротом
- - р-я Фогес-Проскауэра



Антигенная структура

- *О-антиген* – соматический. Известно около 171 разновидностей **О**-антигена
- *поверхностный К-антиген*, состоящий из 3 фракций: А, В и L, отличающихся по чувствительности к температуре и химическим веществам. Имеется более 97 разновидностей **К**-антигена. **К**-антиген обладает способностью маскировать **О**-антиген, который можно выявить только после разрушения **К**-антигена кипячением.
- *Н-антиген*- типоспецифический, более 57 сероваров
- Антигенная структура обозначается формулами серогруппы как О:К, серовара – О:К:Н, например О12:В6:Н12

Диареегенные E.coli

- Около 80 антигенных вариантов кишечной палочки вызывают кишечную инфекцию. Подразделяются они на 5 основных категории по наличию факторов патогенности, локализации патологического процесса, по особенностям эпидемиологии, патогенеза и по клиническим проявлениям:
- **энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП),**
- **энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП),**
- **энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП),**
- **энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП),**
- **энтероадгезивные кишечные палочки (ЭАКП).**
- В пределах каждой категории имеется определенный состав О-серогрупп или О:Н-сероваров.

E. coli

Факторы патогенности диареегенных E. coli :

1. **Факторы адгезии и колонизации:** Обнаружено три варианта фактора колонизации:

-CFA/I-CFA/VI – они имеют фимбриальную структуру;

-EAF – интимин – белок наружной мембраны.

-Adhesion Henle-407 – фимбриальные структуры.

Все они кодируются плазмидными генами.

Помимо них описаны и другие факторы колонизации, в роли которых могут выступать также бактериальные липополисахариды.

2. **Факторы инвазии:** С их помощью EIEC и EHEC, например, проникают в эпителиоциты кишечника, размножаются в них и вызывают их разрушение. Роль факторов инвазии выполняют белки наружной мембраны.

3. **Экзотоксины:** Известно два типа экзотоксинов:

-Цитотонины (стимулируют гиперсекрецию клетками кишечника жидкости, нарушают водно-солевой баланс, приводят к диарее).

-Цитотоксины (обуславливают разрушение клеток эндотелия капилляров и стенки кишечника).

4. **Эндотоксины-липополисахариды:** Являются причиной эндотоксикоза.

Эпидемиология

Эшерихиозы относятся к антропонозным заболеваниям с фекально-оральным механизмом передачи. Исключение составляют энтерогеморрагические эшерихии, резервуаром которых служит крупный рогатый скот.

Пути заражения:

- пищевой путь: прежде всего через молоко и молочные продукты,

- водный путь,

- контактно-бытовой: предметы обихода или ухода за ребенком, руки матерей, персонала детских учреждений и больничных стационаров. Возможен при заражении грудных детей ЭПКП-штаммами.

Заболевания, вызываемые диареегенными E.coli

Возбудитель и его свойства	Факторы вирулентности	Болезнь
Энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП) с преобладанием холероподобного экзотоксина. Поражается тонкая кишка	Пили, термолабильный (аналог холерного токсина) и термостабильный токсины; факторы колонизации - CF	Диарея путешественников, холероподобная диарея у детей и взрослых
Энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП) с преобладанием факторов инвазии и последующим разрушением эпителия толстой кишки	Поверхностные белки, кодируемые большой плазмидой, определяющие иназию ЭИКП в клетки эпителия толстой кишки	Дизентериеподобное заболевание (стул с небольшой примесью крови)
Энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП), разрушающие микроворсинки и повреждающие апикальную часть эпителия тонкой кишки	Белок-адгезин наружной мембраны, кодируемый плазмидой, и белок наружной мембраны интимин , кодируемый хромосомным геном	Диарея у детей 1 года жизни
Энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП, например, E. coli O157:H7) с преобладанием геморрагического фактора, вызывающего гемолитический уремический синдром. Поражается толстая кишка	Пили, шигаподобные токсины (SLT I, SLT II; веротоксины), разрушающие эндотелий мелких кровеносных сосудов. Белок наружной мембраны интимин , кодируемый хромосомным геном	Геморрагический колит (диарея с примесью крови); гемолитико-уремический синдром
Энтероаггрегирующие кишечные палочки (ЭАГКП) с персистенцией, вызывают тяжелое обезвоживание детей. Аггрегируют на культуре клеток Нер-2. Поражается тонкая кишка	Плазмидопосредованное агрегативное прикрепление, предупреждающее абсорбцию жидкости	Диарея у детей

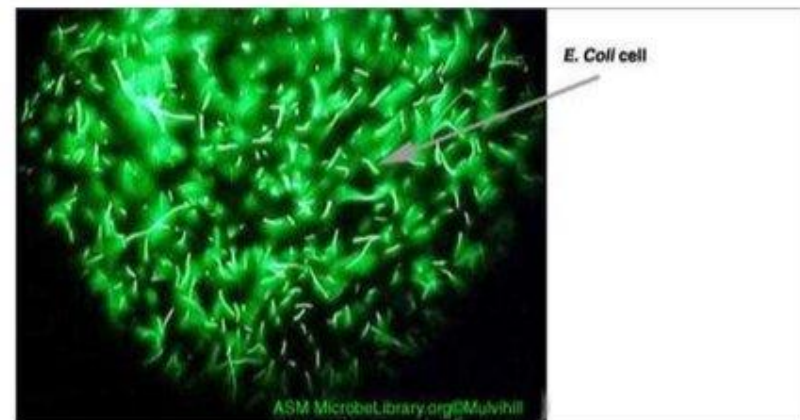
Иммунитет

- ❑ При кишечных эшерихиозах вырабатывается местный иммунитет, опосредованный секреторными IgA.
- ❑ После кишечного эшерихиоза, вызванного ЭТКП, происходит выработка антител к субъединице В LT, иммунологически родственной субъединице В холерного энтеротоксина.
- ❑ У детей первого года жизни пассивный трансплацентарный иммунитет к ЭПКП обеспечивается проходящими через плаценту IgG.
- ❑ Естественный иммунитет детей первого года жизни обеспечивают бифидобактерии, которые колонизируют кишечник к 5-му дню жизни, и антитела, находящиеся в материнском молоке.
- ❑ Надежный иммунитет к возбудителям парентеральных эшерихиозов не вырабатывается.

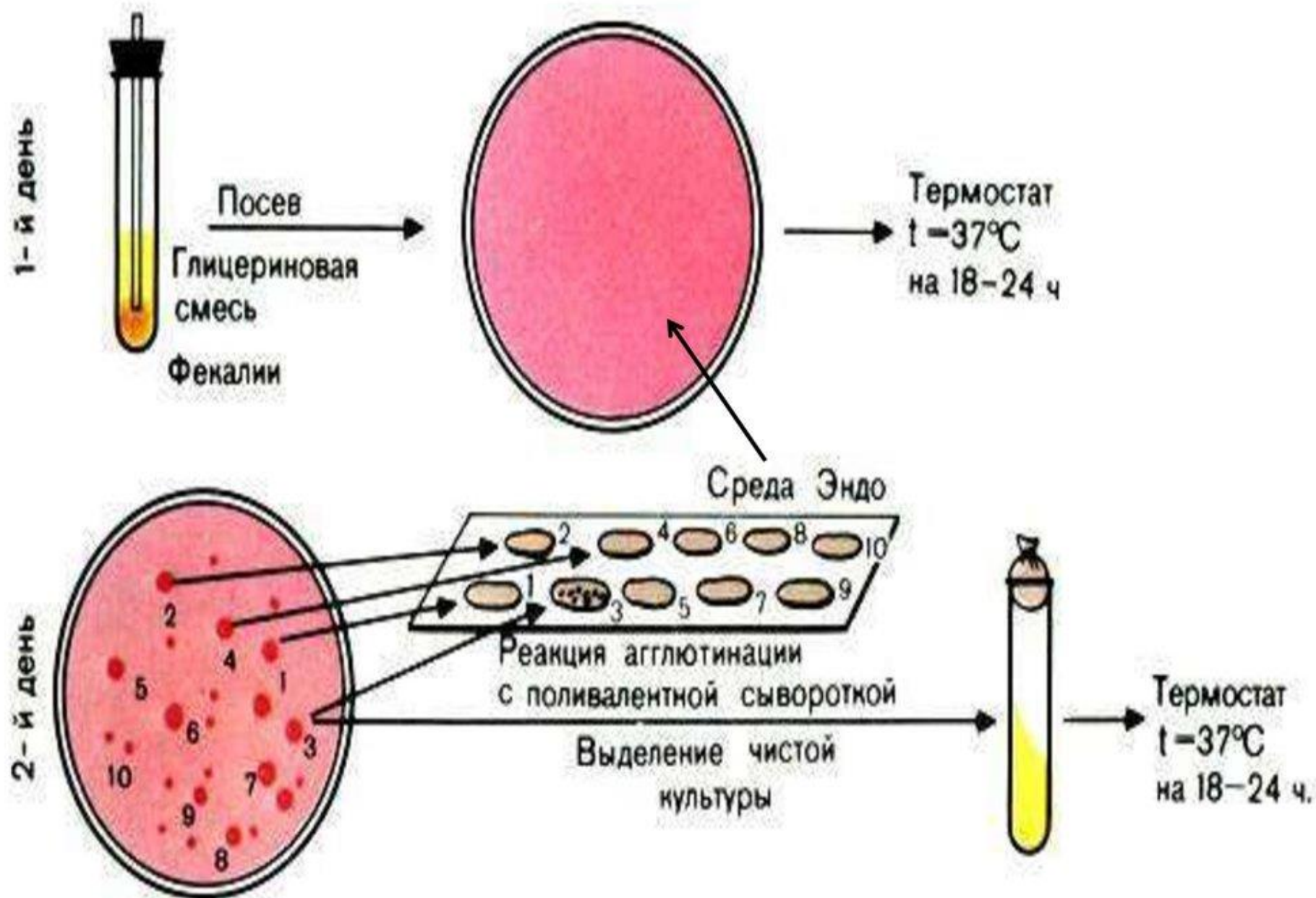
Специфическая профилактика не разработана.

Лабораторная диагностика

1. **Бактериологический метод**
2. **Серологический метод** (ИФА для обнаружения LT- и ST-энтеротоксинов);
3. **Молекулярно-генетический метод** (ПЦР для обнаружение генов, кодирующих факторы вирулентности);
4. **Иммунофлуоресцентный метод** (прямой) как экспресс-метод во время вспышек кишечной инфекции

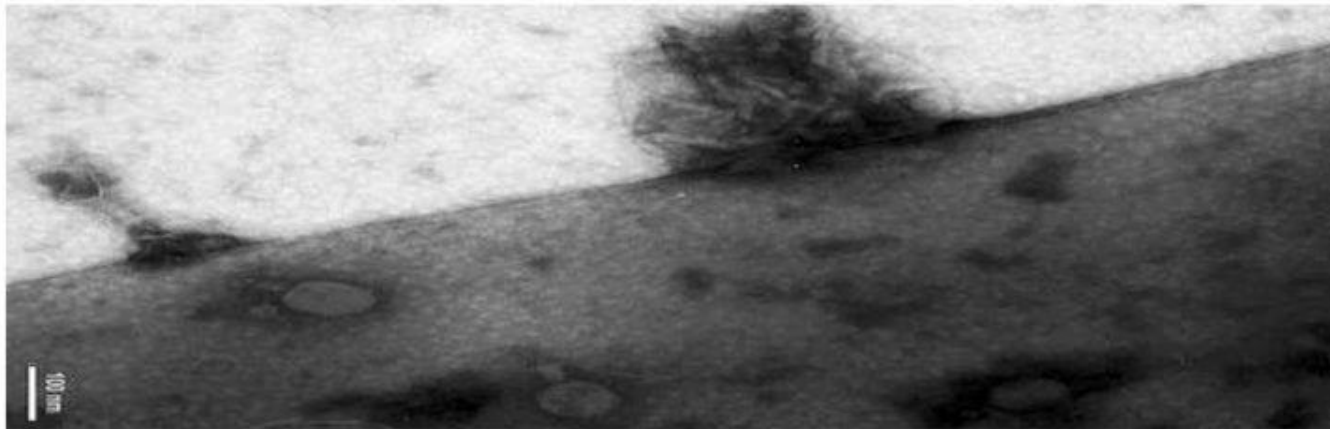


ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЭШЕРИХИОЗОВ



11. Специфическое лечение и профилактика.

1. Антибиотики: пенициллины (амоксциллин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и др.), левомицетин(кроме детей),аминогликозиды (гентамицин, канамицин), тетрациклины
2. Лечебные фаги: коли-протейный бактериофаг, колифаг, интести-фаг, сальмонеллезный бактериофаг, дизентерийный и др.
3. Препараты для коррекции микрофлоры кишечника: бифидумбактерин форте, пробиформ, бифиформ и др.



Бактериофаги на поверхности кишечной палочки

Род *Salmonella*

Род Salmonella включает 2 вида:

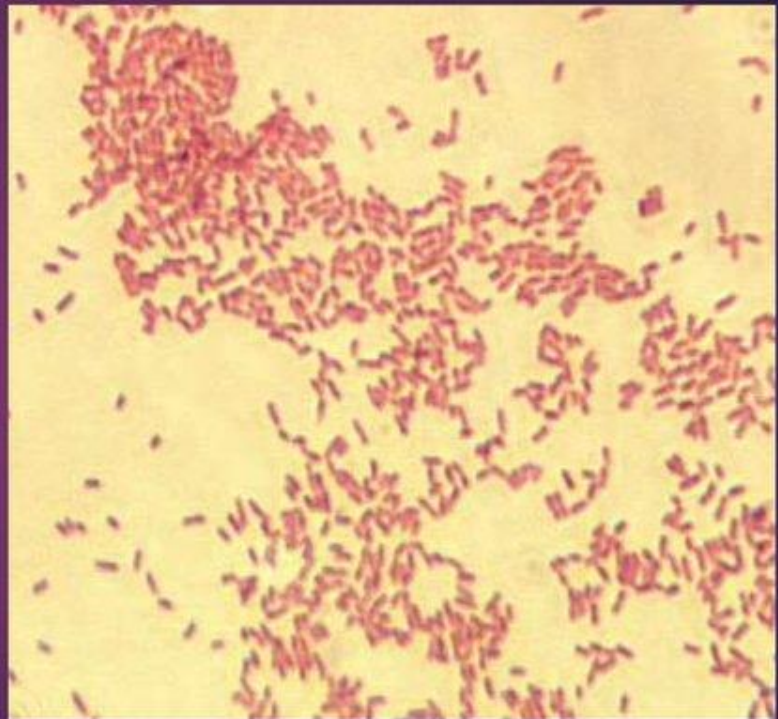
- Вид ***S.enterica*** - возбудители заболеваний человека и теплокровных животных.
 - ✓ *Вид разделен на 6 подвигов, подразделенных на более, чем 2500 сероваров.*
 - ✓ *Все серовары имеют названия (*S.typhi*, *S.paratyphi* A и т.д.).*
 - ✓ *Более 200 из них имеют медицинское значение.*
- Вид ***S.bongori*** - сальмонеллы, изолированные от холоднокровных животных, медицинского значения не имеют

У человека сальмонеллы могут вызывать две группы заболеваний:

- **1) антропонозные – брюшной тиф и паратиф А и В; возбудители: *S. typhi*, *S. paratyphi* А, *S. paratyphi* В;**
- **2) зооантропонозные – сальмонеллезы; возбудители: *S. typhimurium*, *S. haifa*, *S. anatum*, *S. panama*, *S. infantis*.**

Морфология

- ▶ Клетки сальмонеллы – это подвижные (благодаря перитрихально лежащим жгутикам) прямые палочки (0,5–1х1–3 мкм) с закругленными концами.
- ▶ Не образуют спор и капсул.
- ▶ Грамотрицательные, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями.



Культура *Salmonella enterica*, окраска по Граму.

Культуральные свойства

- Факультативные анаэробы, хемоорганотрофы.
- Способны расти при температуре от 8 до 45°C.
- Хорошо размножаются на простых питательных средах. На МПА образуют полупрозрачные, бесцветные колонии.
- Среда с желчью является селективными (желчный бульон, жидкая среда Рапопорт с глюкозой, солями желчных кислот и индикатором Андрее). Способны расти на селениновом бульоне.
- В жидкой среде S-формы вызывают равномерное помутнение.
- На дифференциально-диагностических средах Эндо, Левина, МакКонки образуют бесцветные колонии, т.к. сальмонеллы не разлагают лактозу.
- Селективной средой для сальмонелл служит висмут-сульфит-агар, где они растут в виде черных блестящих колоний.

Колонии сальмонелл

На среде Эндо



На висмут-сульфит
агаре



Биохимические свойства сальмонелл

- Дифференциально-диагностические признаки рода:
 - ферментация глюкозы до кислоты и газа (за исключением *Salmonella typhi*),
 - отсутствие ферментации лактозы,
 - продукция сероводорода,
 - отсутствие индолообразования.

Антигенные свойства сальмонелл

- Имеют О-, Н-, К-антигены
- *S. Typhi* имеет Vi-антиген
(разновидности К-антигена; рецептор для бактериофага)
- По О-антигену сальмонеллы разделены на серогруппы (А, В, С, D, Е)
(классификация по Кауфману-Уайту)
- По Н-антигену – на серовары, соответствующие названию вида

Классификация сальмонелл по антигенной структуре (по Кауфману–Уайту)

Название серовара	Серогруппа	Антиген		
		О	Н	
			Фаза 1	Фаза 2
S.paratyphi A	A	1, 2, 12	a	-
S.derbi	B	1, 4, 5, 12	f, g	1, 2
S.haifa		1, 4, (5), 12	z₁₀	1, 2
S.paratyphi B		1, 4, 5, 12	b	1, 2
S.typhimurium		1, 4, 5, 12	i	1, 2
S.infants	C₁	6, 7	R	1, 5
S.choleraesuis		6, 7	c	1, 5
S.virchov		6, 7	R	1, 5
S.newport	C₂	6, 8	eh	1, 2
S.dublin	D	1, 9, 12 (vi)	g, p	-
S.enteritidis		1, 9, 12	g, m	-
S.panama		1, 9, 12	e, v	1, 5
S.typhi		9, 12 (vi)	d	-
S.anatum	E₁	3, 10	ch	1, 6

Факторы патогенности сальмонелл

- Факторы адгезии и колонизации:
 - пили,
 - белки наружной мембраны
- Факторы инвазии:
 - белки наружной мембраны - инвазины, которые способствуют трансцитозу сальмонелл через М-клетки;
- Защита сальмонелл от фагоцитоза (агрессины)
 - поверхностный белок наружной мембраны
 - фермент супероксиддисмутаза
- Эндотоксин ЛПС
- Экзотоксины (**НЕТ** у возбудителей брюшного тифа и паратифов):
 - Энтеротоксины LT и ST стимулируют активность аденилатциклазы и отвечают за развитие диареи
 - Шигаподобный цитотоксин угнетает синтез белка в энтероцитах, способствуя их гибели

Тифо-паратифозная группа

- Брюшной тиф – *Salmonella enterica* подвид *enterica* серовар *typhi*;
- Паратиф А – *Paratyphi A*
- Паратиф В – *Paratyphi B*
- Паратиф С – *Paratyphi C*



Брюшной тиф – острое инфекционное заболевание, характеризуется лихорадкой, симптомами общей интоксикации, бактериемией, увеличением печени и селезенки и изменениями лимфатического аппарата кишечника.

Паратиф А и Паратиф В

- Паратиф А и В (*paratyphus abdominalis A et B*), – острое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением лимфатического аппарата кишечника (главным образом тонкой кишки), выраженной интоксикацией, бактериемией, увеличением печени и селезенки, часто с розеолезной сыпью.
- По клиническим проявлениям и патогенезу сходно с инфекционным заболеванием Брюшной Тиф (*typhus abdominalis*).

Возбудители брюшного тифа и паратифов

Семейство *Enterobacteriaceae*

Род *Salmonella*

Большинство сероваров рода *Salmonella* относятся к виду *S.enterica*

Возбудитель брюшного тифа *Salmonella typhi* (*Salmonella enterica* серовар *Typhi*).

Возбудители паратифов серовары:

Salmonella paratyphi A, *S.paratyphi B*, *S.paratyphi C*

Биохимические свойства

Вид бактерии	Ферментация					Образование		
	Лак-тозы	Глю-козы	маль-тозы	сахарозы	ман-нита	H ₂ S	NH ₃	индо-ла
<i>S. typhi</i>	—	К	К	—	К	+	—	—
<i>S. paratyphi A</i>	—	КГ	КГ	—	КГ	—	—	—
<i>S. schottmuelleri</i>	—	КГ	КГ	—	КГ	+	+	—

- Ферментируют глюкозу с образованием кислоты И газа, **за исключением *S. typhi*** – только до кислоты
- НЕ ферментируют лактозу
- НЕ образуют индол
- Образуют H₂S (**за исключением *S. paratyphi A***)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Брюшной тиф относят к группе кишечных инфекций и типичным антропонозам.
- Источник инфекции — только человек — больной или бактериовыделитель, из организма которого возбудители брюшного тифа выделяются во внешнюю среду, в основном с испражнениями, реже — с мочой.
- Для брюшного тифа характерен фекально-оральный механизм передачи возбудителя, который может осуществляться водным, пищевым и контактно-бытовым путём.
- Восприимчивость к брюшному тифу значительная. Для брюшного тифа при эпидемическом распространении характерна летнеосенняя сезонность.

Патогенез и клиника брюшного тифа

Проникновение сальмонелл per os

↓
Попадание в тонкий кишечник (дигестивная стадия)

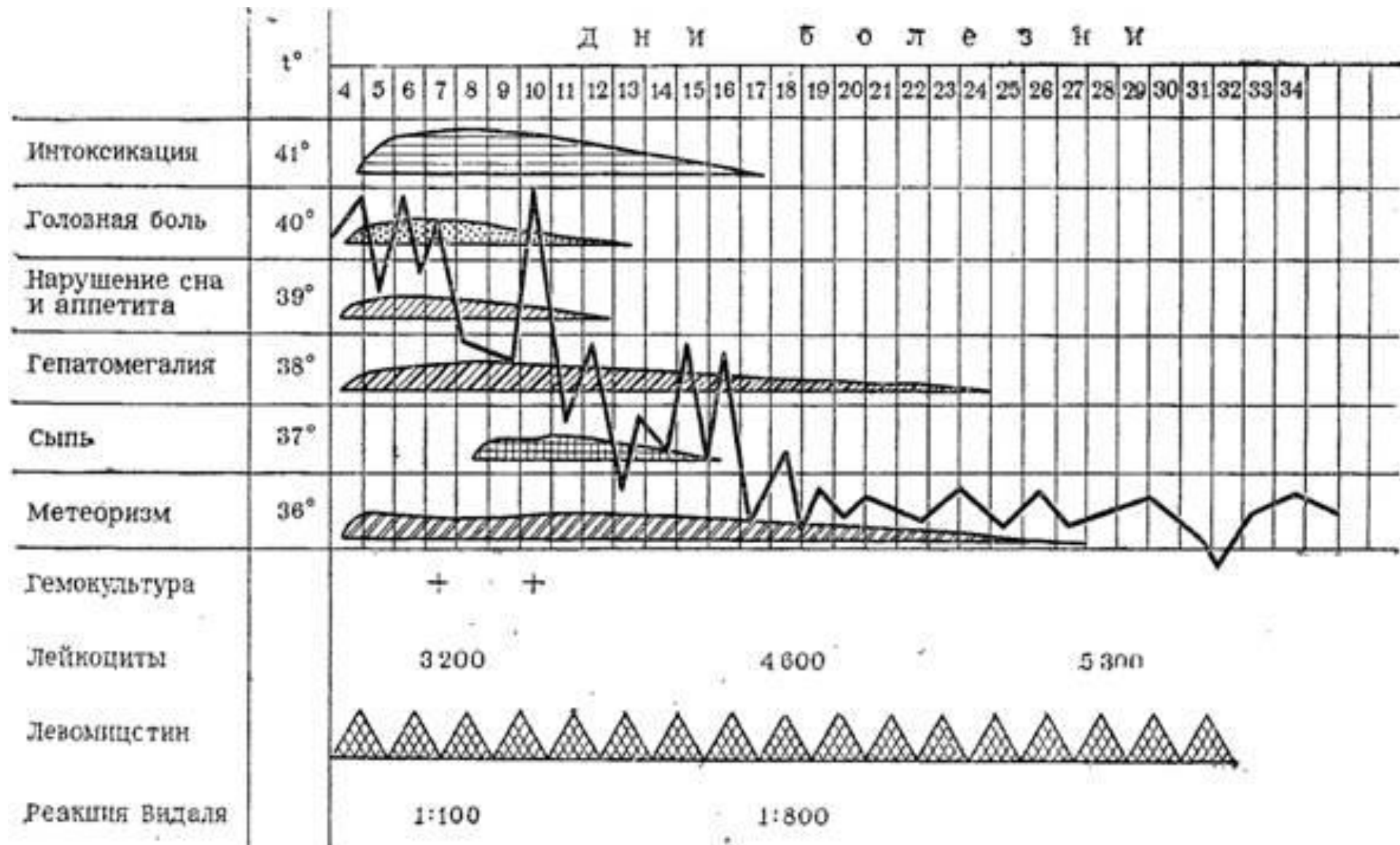
↓
Адгезия к энтероцитам, колонизация, транцитоз через эпителий в подслизистый слой, попадание и размножение в пейеровых бляшках (первичная сенсибилизация) (инвазивная стадия). Развивается лимфаденит

↓
Выход в кровь (стадия бактериемии): часть сальмонелл погибает, выделяется эндотоксин, развивается общей токсикационный синдром, поражение ЦНС (нарушение сознания), может быть розеолезная сыпь

↓
Из крови сальмонеллы поглощаются макрофагами печени, селезёнки, костного мозга, лимфоузлов и др. (стадия паренхиматозной диффузии) (гепатоспленомегалия)

↓
Из печени с током желчи выделяются в тонкий кишечник (выделительно-аллергическая стадия): часть выделяется с испражнениями; часть повторно попадает в пейеровы бляшки, вызывая гиперергическую реакцию, что проявляется в виде некроза и образования язв. Может быть прободение стенки кишки, кровотечение, перитонит

Клинические симптомы



Для брюшного тифа характерна цикличность течения, и изменения в кишечнике укладываются в 5 стадий, или периодов, заболевания:



МОЗГОВИДНОЕ НАБУХАНИЕ
АГРЕГИРОВАННЫХ ФОЛЛИКУЛОВ
КИШКИ (пейеровых бляшек) И
СОЛИТАРНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ



НЕКРОЗ И ИЗЪЯЗВЛЕНИЕ
АГРЕГИРОВАННЫХ ФОЛЛИКУЛОВ
ТОНКОЙ КИШКИ
(пейеровых бляшек)



ЧИСТЫЕ ЯЗВЫ

1. Мозговидного набухания;
2. Некроз брюшнотифозных гранулем;
3. Образования язв;
4. Чистых язв;
5. Заживления.

Каждая стадия продолжается примерно неделю.

Иммунитет после перенесенного брюшного тифа или паратифа

- Стойкий
- Клеточный иммунитет
- Антитела непротективные, т.е. не защищают от заболевания, но являются «свидетелями» инфекционного процесса
- Динамика образования антител:
 - O-антитела** -острый период;
 - H-антитела** –реконвалесценция;
 - Vi-антитела** - бактерионосительство

Лабораторная диагностика брюшного тифа

- **Материал для исследования:**
 - *кровь – 1-ая неделя,*
 - *испражнения, моча, желчь – с конца 2-ой недели.*
- **Бактериологический метод:**
 - среды:
 - желчный и селенитовый бульон,
 - висмут-сульфит агар, Плоскирева, Эндо.
 - Идентификация: по О-антигену в РА;
по углеводной активности на среде Гисса.
- **РИФ** – определение антигена.
- **Серологический метод:**
 - ИФА.
 - РПГА с О-, Н-, Vi-антигенами (титр 1:200).

Специфическая профилактика брюшного тифа

ВОЗ рекомендованы две вакцины:

- *Живая пероральная вакцина* – содержит живые *Salmonella typhi* штамм Ty21a (сальмонеллы также доставляются в Пейеровы бляшки, но самоуничтожаются после 4-5 деления)
- *Инактивированная брюшнотифозная химическая вакцина* для в/мышечного введения (содержит О-антиген и Vi-антиген)

Специфической профилактики паратифов нет.

* Сальмонеллез

*Сальмонеллез - острая зооантропонозная кишечная инфекция, вызываемая различными серотипами бактерий рода *Salmonella*, передающаяся преимущественно алиментарным путем, характеризующаяся поражением органов пищеварения с развитием синдрома интоксикации и водно-электролитных нарушений, реже - тифоподобным или септикопиемическим течением.*

Типы вспышек внутрибольничных сальмонеллёзов

- **Антропонозы, вызванные госпитальными штаммами сальмонелл (*S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. heidelberg*, *S. haifa*, *S. virchow*, *S. muenchen*, *S. infantis*).**
- **Антропонозы, связанные с инфицированием лекарственных форм, назначаемых перорально, а также грудного молока и молочных смесей.**
- **Антропонозы, связанные с контаминацией пищевых продуктов человеком, возможно на пищеблоке.**
- **Зоонозные вспышки, связанные с поступлением инфицированных пищевых продуктов животного происхождения.**
- **Вспышки с воздушно-пылевым путём передачи.**

Биохимические свойства сальмонелл

Микроорганизм	Ферментация				образование H ₂ S
	ГЛЮКОЗЫ	маннита	мальтозы	арабинозы	
S.Typhi	K	K	K	K ±	+
S.Paratyphi A	KГ	KГ	KГ	KГ	-
S.Schottmuelleri	KГ	KГ	KГ	KГ	+
S.Typhimurium		KГ	KГ	KГ	+
S.Choleraesuis	KГ	KГ	KГ	-	±
S. Enteritidis	KГ	KГ	KГ	KГ±	+
S.Hirschfeldii	KГ	KГ	KГ	KГ±	+

Эпидемиология

- ❑ **Источник инфекции** – больные люди и бактерионосители; домашние и сельскохозяйственные животные (крупный рогатый скот, свиньи), домашние птицы (куры, гуси утки), кошки, птицы, рыбы.
- ❑ **Механизм заражения** – фекально-оральный.
- ❑ **Пути передачи** – алиментарный и водный, контактно-бытовой.
- ❑ **Факторы передачи** – продукты питания (молочные продукты, яйца, кремово-кондитерские изделия, мясо домашних птиц-куры, утки, гуси, индейка, а также крупного рогатого скота и свинина, рыбные продукты, в том числе рыба горячего копчения и сельдь пряного посола, овощи, фрукты, ягоды), зараженные эндогенно (прижизненно) и экзогенно (в процессе их приготовления).

Устойчивость сальмонелл к факторам внешней среды

Сальмонеллы относительно устойчивы к воздействию различных факторов внешней среды:

- ✓ При комнатной температуре на предметах обихода сохраняется до 3 месяцев;
- ✓ В сухих испражнениях животных до 4 лет;
- ✓ В воде до 5 месяцев,
- ✓ В мясе и молочных продуктах до 6 месяцев,
- ✓ На яичной скорлупе до 24 дней;
- ✓ Устойчивы к низким температурам, вплоть до -80°C ;
- ✓ Устойчивость к УФИ;
- ✓ При обработке дезинфицирующими средствами гибнут в течении 20 минут.

Патогенез сальмонеллёза

Проникновение сальмонелл per os



Попадание в тонкий кишечник



Адгезия к энтероцитам, колонизация, выделение **токсинов** (эндо и экзо), транцитоз в подслизистый слой, захват макрофагами



Цитотоксины



Гибель клеток, слущивание эпителия



Умеренное воспаление слизистой кишки



Энтеротоксин



Активация аденилатциклазы



Выход ионов и воды в просвет кишечника



Диарея

Клиника

- **Инкубационный период** колеблется от 2-4 часов до 2-3 дней, но **максимальный может быть 7 дней.**
- Различают следующие **клинические формы** сальмонеллеза:
- 1) **Локализованная** (гастроинтестинальная): гастритический вариант, гастроэнтеритический, гастроэнтероколитический;
- 2) **генерализованная форма**: тифоподобный, септический;
- 3) **бактерионосительство**: острое, хроническое, транзиторное.

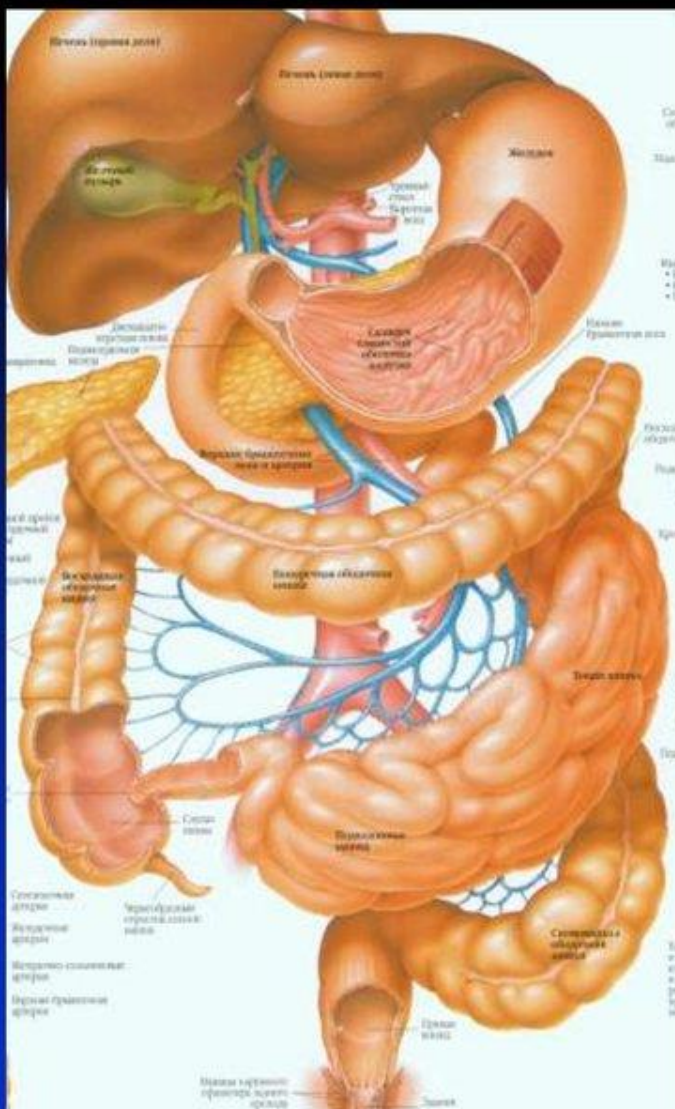
Лабораторная диагностика сальмонеллеза.

- ▣ Основной метод диагностики – бактериологический
- ▣ Вспомогательные – ПЦР и серодиагностика методом РНГА с сальмонеллезными диагностикумами.
- ▣ Сложности с выделением сальмонелл связаны с наличием в кишечной флоре 10^{11} конкурентных микроорганизмов 300 - 400 видов, травмированием клеток при их транспортировке, перемежающимся выделением с испражнениями.
- ▣ Для преодоления этого при выделении сальмонелл обязательно используются среды обогащения.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- Специфическая профилактика сальмонеллеза не применяется, хотя предложены различные вакцины из убитых и живых (мутантных) штаммов *S. typhimurium*.
- Профилактика Ветеринарно-санитарные мероприятия Санитарно-гигиенические мероприятия Противоэпидемические мероприятия



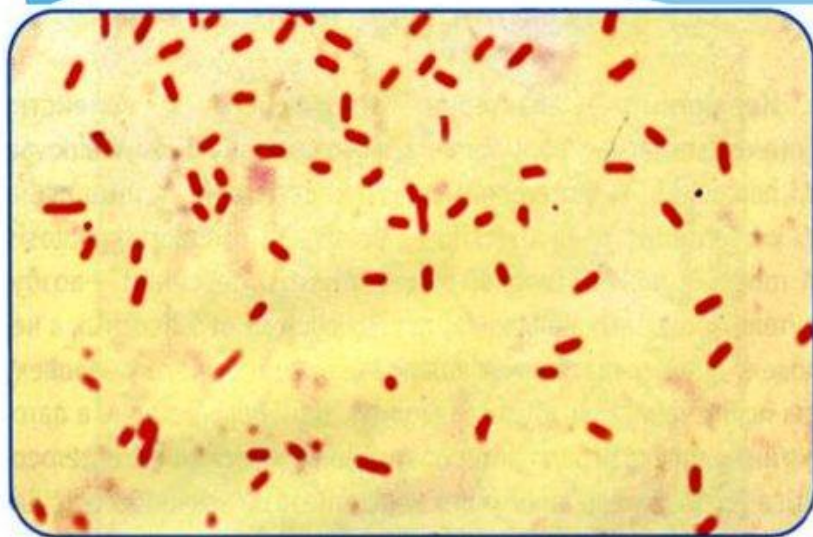


- **Бактериальная дизентерия (шигеллёз)** - антропонозное кишечное инфекционное заболевание, вызываемое шигеллами, протекающее с явлениями интоксикации и преимущественным поражением дистального отдела толстого кишечника

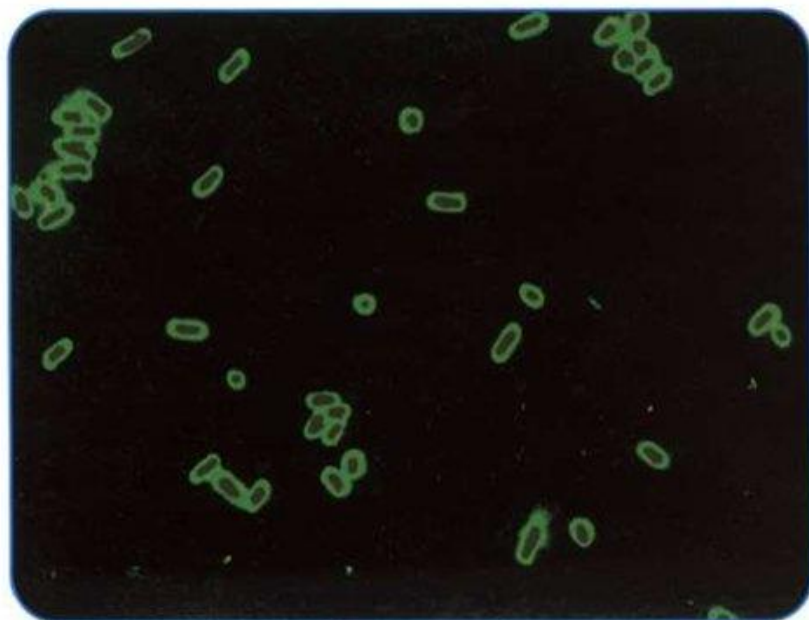
ВОЗБУДИТЕЛИ ДИЗЕНТЕРИИ

- Семейство *Enterobacteriaceae*
- Род *Shigella*
- Виды: *Shigella dysenteriae*,
- *S. flexneri*,
- *S. boydii*,
- *S. sonnei*
-

МОРФОЛОГИЯ ШИГЕЛЛ



Мазок из чистой культуры *S. flexneri*.
Окраска по Граму



Шигеллы — прямые грамотрицательные палочки с закругленными концами (0,7-1,0 x 1-3 мкм). Неподвижны. *S. flexneri* имеет пили (общего типа и секс-пили). Микрокапсула ±, спор не образуют. Факультативные анаэробы. Хемоорганотрофы.

Мазок из чистой культуры *S. flexneri*.
РИФ.

Культуральные свойства шигелл

- Факультативные анаэробы
- Хорошо растут на простых питательных средах
- На дифференциально-диагностических средах с лактозой образуют бесцветные колонии
- Условия культивирования: pH питательной среды 7,2 – 7,4; температура 37°C



Основные биохимические свойства шигелл

- Отсутствие газообразования при ферментации глюкозы,
- Отсутствие продукции сероводорода,
- Отсутствие ферментации лактозы в течение 48 ч.

S. sonnei способен ферментировать лактозу в течение 72ч.

Биохимические свойства шигелл

подгруппы	Ферментация					индол образо вание
	лактозы	глюкозы	маннит	дульцит	сахарозы	
A S.dysenteriae	-	+	-	-	-	+
B S.flexneri	-	+	+	±	-	±
C S.boydii	-	+	±	+	-	±
D S.sonnei	+	+	+	-	+	-
	медленно				медленно	

- **Антигенные свойства.**
- Шигеллы имеют 2 основных антигена: О- и К-.
- **Соматический О-антиген** – групповой, липополисахарид клеточной стенки, термостабильный.
- **Поверхностный К-антиген**, типовой, термолабильный.
- По антигенной структуре шигеллы делятся на группы, т.е. - на серовары, а серовары – на подсеровары. Серовары обозначаются арабскими цифрами, а подсеровары – арабскими цифрами с добавлением строчных букв латинского алфавита.
- В соответствии со структурой О-антигена и с некоторыми биохимическими особенностями известных 39 серотипов шигеллы, согласно Международной классификации, они разделены на 4 группы (А,В,С,Д).

По О-антигену выделяют серогруппы и серотипы

Группа	Подгруппа (вид шигелл)	Серотип	Подсеротип	Комментарий*
A	<i>Shigella dysenteriae</i>	1..... 12	—	Григорьева-Шига — <i>Sh. dysenteriae</i> 1; Штуцера-Шмитца — <i>Sh. dysenteriae</i> 2; Лардха-Сакса — <i>Sh. dysenteriae</i> 3-7;
B 6	<i>Shigella flexneri</i>	1, 2, 3, 4, 5, 6, X и Y варианты	1a, 1b 2a, 2b 3a, 3b 4a, 4b	Ньюкестл — <i>Sh. Flexneri</i>
C	<i>Shigella boydii</i>	1.... 18		
D	<i>Shigella sonnei</i>			

* указаны прежние названия шигелл.

Факторы патогенности шигелл

Факторы адгезии и колонизации

- Пили
- Белки наружной мембраны
- ЛПС клеточной стенки
- Ферменты агрессии

Защита от факторов иммунитета

1. Защита от фагоцитоза

- К-антиген
- O-3 и O-4 антигены
- ЛПС клеточной стенки

2. Подавление иммунной памяти

- Липид А эндотоксина

Токсины

- Эндотоксин

• Экзотоксины

токсин Шига
нейротоксин
цитотоксин

шигаподобные
токсины 1-2
аденилатциклазы

термолабильные энтеротоксины
стимулируют активность

Эпидемиология

- **Источник инфекции:**
больной человек или бактерионоситель
 - **Механизм передачи:**
фекально – оральный
 - **Пути передачи:** Sh. dysenteriae – контактно – бытовой (особенно серовар Григорьева – Шига), водный (Sh. Flexneri), реже алиментарный (Sh. Sonnei)
 - **Восприимчивый коллектив:** любой человек, но в основном дети
- Заболеваемость носит сезонный характер – летом и осенью увеличивается, что связано с употреблением загрязненных ягод, фруктов, овощей**

Патогенез дизентерии

Проникновение шигелл per os



Попадание в толстый кишечник (м.б. поражение тонкого кишечника)



Адгезия к колоноцитам, колонизация, внедрение в колоноциты



В колоноцитах размножаются, выделяют токсины



Цитотоксины



Гибель клеток, поражение
нервного сплетения



Язвы в стенке кишки, кровь и
слизь в кале, тенезмы, ложные
позывы к дефекации



Энтеротоксин



Активация аденилатциклазы



Выход ионов и воды в просвет
кишечника



Диарея (частота – до 50 раз в сутки)

КЛИНИКА ШИГЕЛЛЕЗА

Инкубационный период – 12 час - 7 суток

- ✦ Начало болезни острое, с озноба, горячки, явлений интоксикации, болей в животе, поноса
- ✦ Боли схваткообразные, чаще в левой подвздошной области, усиливаются при дефекации (тенезмы), ложные позывы на дефекацию
- ✦ Сигмовидная кишка плотная, болезненная, спазмирована
- ✦ Испражнения жидкие, скудные, с примесью слизи и крови, иногда теряют каловый характер (“ректальный плевок”)



Иммунитет



1. *Постинфекционный иммунитет не является стойким. Продолжительность его не превышает 3-4 года.*
2. *Иммунитет характеризуется видоспецифичностью, т. е. возникает только в отношении того вида возбудителя, который вызвал данное заболевание.*
3. *В ходе инфекционного процесса в крови накапливаются агглютинины, преципитины, гемагглютинины, бактериолизины, комплементсвязывающие антитела.*

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ШИГЕЛЛЕЗА

1. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ

2. СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ

А) для обнаружения антител:

- РПГА
- р. агглютинации Видаля

Б) для выявления антигенов шигелл:

- р. иммунофлюоресценции (РИФ)
- р. КО-агглютинации
- р. нейтрализации антител
- иммуноферментный анализ (ИФА)
- р. кольцепреципитации с гаптеном шигелл

Профилактика шигеллезов



■ Специфическая профилактика:

- ❖ Дизентерийный бактериофаг – для экстренной профилактики
- ❖ Вакцинация по эпидемическим показаниям и группам риска:
 - Живые аттенуированные пероральные вакцины
 - Конъюгированные О-полисахаридно-белковые вакцины и
 - Липополисахаридные вакцины
(«Шигеллвак» против дизентерии Зонне)



ХОЛЕРА (CHOLERA) -

- острая инфекционная болезнь, характеризующаяся развитием:
- водянистого поноса и рвоты;
- нарушениями водно-электролитного обмена;
- гиповолемического шока;
- острой почечной недостаточности.



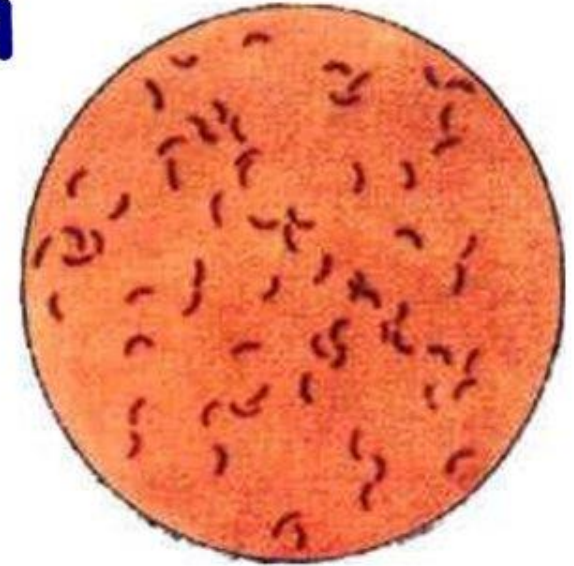
Относится к карантинным инфекциям, способна к эпидемическому распространению.

История открытия *V.cholerae*

- 1883 г. - **Р.Кох** обнаружил в испражнениях больных палочки, напоминающие запятую (возбудитель холеры называют «**запятой Коха**»)
- 1905 г. врач **Готшлих** на карантинной станции в Синайской пустыне выделил у больных с диареей вибрион, который отличался от вибриона Коха (давал гемолиз эритроцитов), его назвали по имени станции - ***V. eltor***
- 1965 г. ***V. eltor*** вызвал эпидемию холеры в 19 странах ⇒ возникла VII пандемия холеры
- 1993 г. в Бенгале (Юго-Восточная Азия) описана вспышка холеры, вызванная ***V. cholerae*** серогруппы **O139 (Бенгал)**
- Ныне различают 7 возбудителей холеры:
 - ***V. cholerae*** серогруппа **O1** биовар **cholerae** (серогруппы Огава, Инаба, Гикошима)
 - -----**eltor**-----
 - ----- **O139 (Bengal)** -биовары и серовары не выделяют
- Сейчас главную роль играет ***V. cholerae* O1 eltor**

Таксономия

- **Family.** *Vibrionaceae*
- **Genus.** *Vibrio*
- **Species.** *V. cholerae*



- **Варианты:** *V. cholerae* O1 biovar cholerae,
V. cholerae O1 biovar eltor
V. cholerae O139 bengal

2. **Семейство:** Vibrionaceae

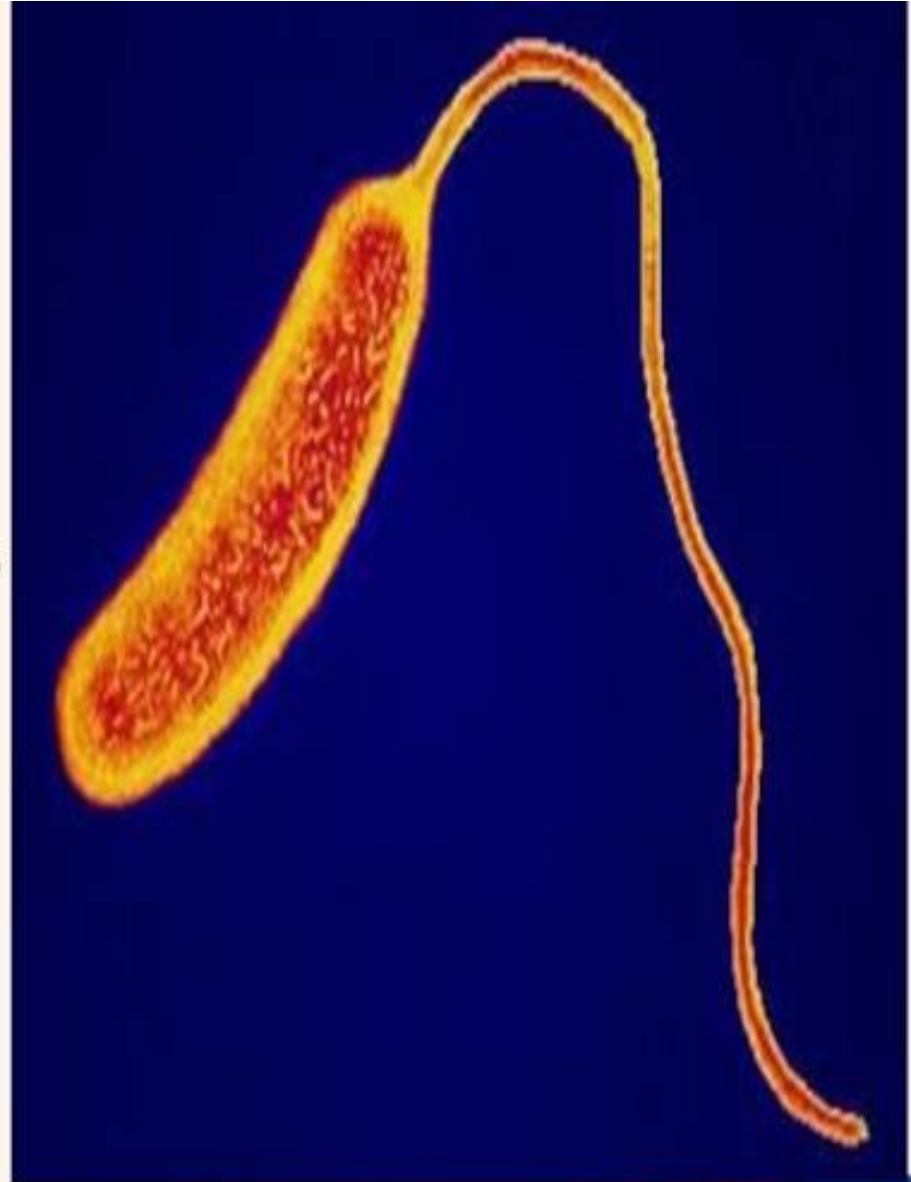
Род: Vibrio

Виды: V. cholerae биовар -cholerae

V. cholerae биовар -eltor

V. cholerae серовар O 139.

3. **Морфология.** Холерный вибрион - граммотрицательная палочка в форме запятой, длиной 2-4 мкм, толщиной 0,5 мкм. Не образует спор и капсулы, монотрих (полярно расположенные жгутики), чрезвычайно подвижен.



СТАВРОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ



МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Холерный вибрион

Культуральные свойства

Растёт на простых щелочных (алкалифил) питательных средах при 37⁰С:

- на 1% щелочной пептонной воде (**селективная среда**) через 6-8 часов образует нежную плёнку,
- на плотных средах через 12 часов образует S-формы колоний:
 - на щелочном МПА – дисковидные с голубоватым оттенком,
 - на агаре TCBS – жёлтые (ферментация сахарозы)



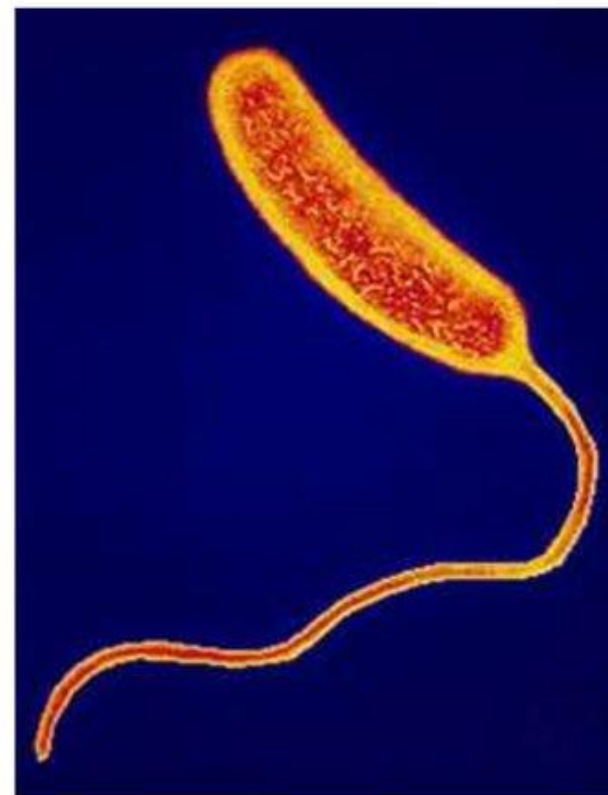
На агаре с тиосульфатом, цитратом, солями жёлчных кислот и сахарозой (TCBS-агар) *Vibrio cholerae* образует жёлтые колонии.

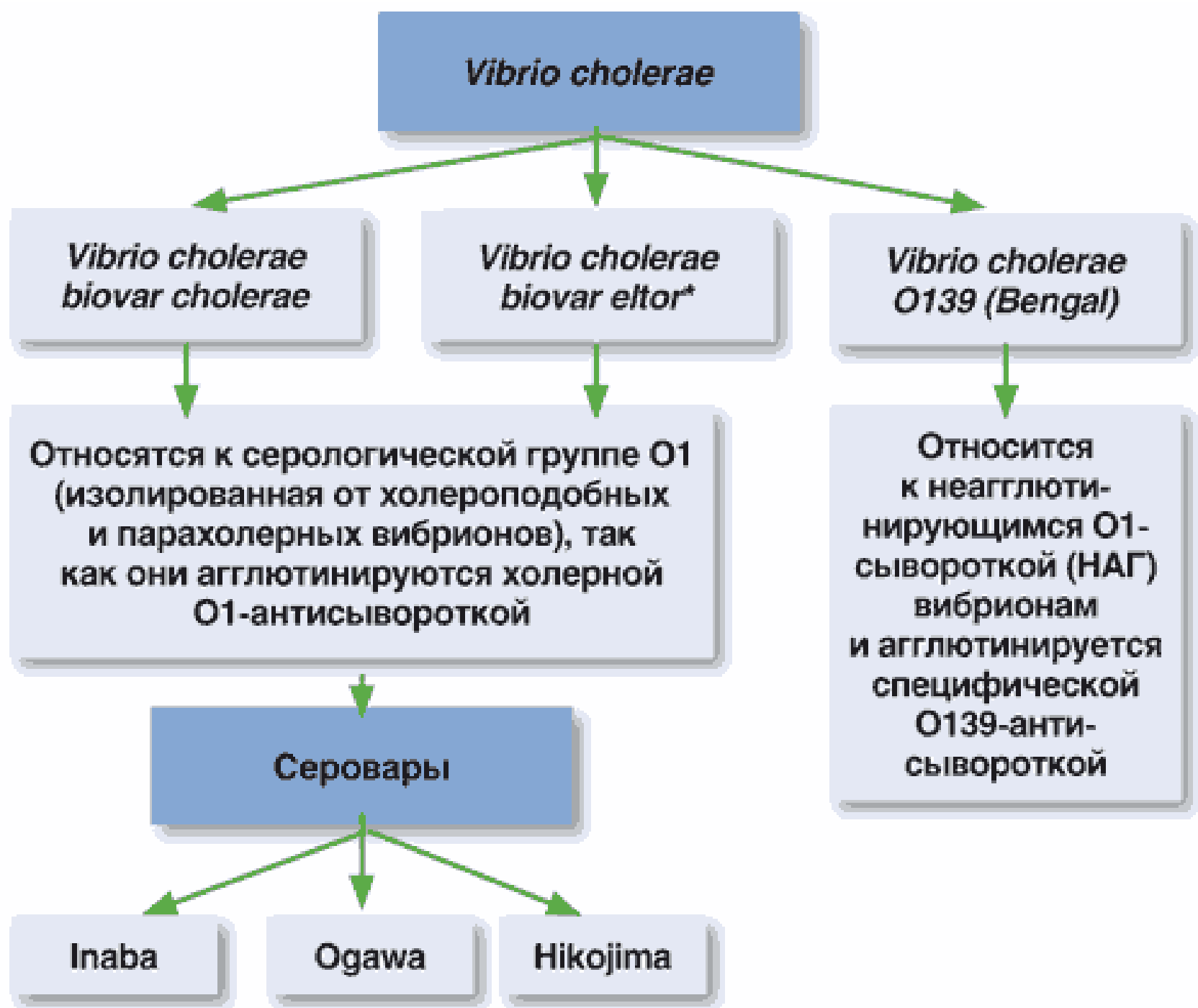
Холерный вибрион: биохимические свойства

- Оксидазоположителен;
- ферментирует без газа маннозу, сахарозу;
- не ферментирует арабинозу;
- восстанавливает нитраты;
- образует индол (положительная нитрозоиндоловая проба или реакция холер-рот);
- очень быстро утилизирует крахмал.

Антигенная структура

- Термостабильный О-АГ: 206 О-подгрупп.
- biovar cholerae и biovar eltor – **O-1** подгруппа,
- Серовары О-1: Огава (А, В), Инаба (А, С), Гикошима (А,В,С).
- Н-АГ термолабильны; общие для всего рода *Vibrio*.
- С 1993 г. – **O139** серогруппа.
- **Варианты возбудителя холеры:**
 - О1 серогруппа *V. cholerae* biovar cholerae;
 - О1 серогруппа *V. cholerae* biovar eltor;
 - О139 серогруппа *V. cholerae*.





Биологические свойства холерных вибрионов

№	Признак	V. cholerae cholerae O1	V.cholerae eltor O1	V.cholerae O139
1	Чувствительность к полимиксину В (50 ЕД)	+	-	-
2	Чувствительность к классическому холерному бактериофагу С	+	-	-
3	Чувствительность к холерному бактериофагу eltor II	-	+	-
4	Гемолиз эритроцитов барана	-	+	-
5	Агглютинация эритроцитов кур	-	+	+
6	Нитрозоиндоловая проба	-	+	+

Факторы патогенности *V.cholerae*

- ▶ Подвижность и хемотаксис. С помощью этих двух свойств вибрион преодолевает слизистый слой и вступает во взаимодействие с эпителиальными клетками;
- ▶ Факторы адгезии и колонизации спомощью которых вибрион прилипает к микроворсинкам и колонизирует слизистую оболочку тонкого кишечника;
- ▶ Ферменты: муциназа, нейраминидаза, лецитиназа и другие способствуют адгезии и колонизации, так как разрушают вещества, входящие в состав слизи;
- ▶ Экзотоксин-холероген является главным фактором патогенности *V.cholerae* и обуславливает патогенез холеры. Молекула холерогена имеет молекулярную массу 84 кДа и состоит из 2-х фрагментов - А и В. Собственно токсическую функцию выполняет пептид А;
- ▶ Помимо холерогена, холерный вибрион синтезирует и выделяет фактор, повышающий проницаемость капилляров;
- ▶ Эндотоксин, представляющий собой липополисахарид. Он обладает сильным эндотоксическим действием.

Холерный вибрион: резистентность во внешней среде

малоустойчив во внешней среде

мгновенно погибает при кипячении

высокочувствителен к дезинфектантам

долго сохраняется

в стоячей воде

выгребных ямах

на предметах, испачканных испражнениями больных

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ✗ Источник инфекции – человек, болеющий типичной или стертой формой холеры., вибрионоситель (реконвалесцент, транзиторный, хронический).
- ✗ Механизм передачи – фекально-оральный (водный, пищевой, контактно-бытовой)
- ✗ Наиболее подвержены заболеванию лица с пониженной кислотностью желудочного сока.

Холерный вибрион

Желудок. Кислотный барьер. Частичная гибель.

Внедрение в стенку тонкой кишки. Щелочная среда. Размножение, гибель.

Экзотоксин (холероген)

Повышение уровня Аденилатциклазы

Просагландины

Усиленный синтез 3'-5' цАМФ

Фосфодиэстераза

Энтероциты: усиленная секреция H₂O и электролитов в просвет к-ка

**ДИАРЕЯ,
РВОТА**

ГИПОВОЛЕМИЯ

Клиника

Инкубационный период длится 1-5 дней. На этот срок (5 дней) накладывается карантин. Периоды заболевания:

- Холерный энтерит
- Гастроэнтерит (рвота)
- Алгидный период - нарушение микроциркуляции приводит к тому, что кожные покровы становятся холодными.

Варианты развития заболевания:

1. Выздоровление происходит тогда, когда достаточно выражена защитная функция организма.
2. Когда большое количество микробов попадает в организм и недостаточно выражена защитная функция, развивается асфиксическая форма холеры, то есть нарушение дыхания, нарушение центральной нервной деятельности (кома) и в конечном итоге смерть.

Клиника холеры

холерный алгид



Иммунитет

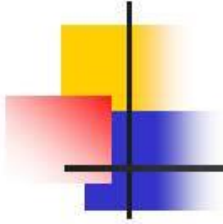
- При холере наблюдается гуморальный иммунный ответ
- Образуются 2 вида антител: 1) к О – АГ - агглютинины, лизины; 2) антитоксические АТ к холерогену.
- Существенную роль играют секреторные иммуноглобулины (SIgA), препятствующие адгезии вибриона.
- Постинфекционный иммунитет достаточно стойкий.

Микробиологическая диагностика холеры



- Материал для исследования:
испражнения, рвотные массы, секционный материал; вода, пищевые продукты
- Методы исследования:
 - Экспресс-диагностика (РИФ, ПЦР)
 - Бактериоскопический
 - Бактериологический





Профилактика холеры

- ❖ *Специфическая:* вакцинация по эпидемическим показаниям
- вакцина холерная бивалентная химическая
таблетированная – содержит холероген-анатоксин и О-антиген сероваров Инаба и Огава
- вакцина холерная (холероген-анатоксин + О-антиген) жидкая
- ❖ *Неспецифическая:* повышенные санитарно-гигиенические требования; употребление кислых продуктов (лимоны, уксус и т.д.)

Кампилобактериоз

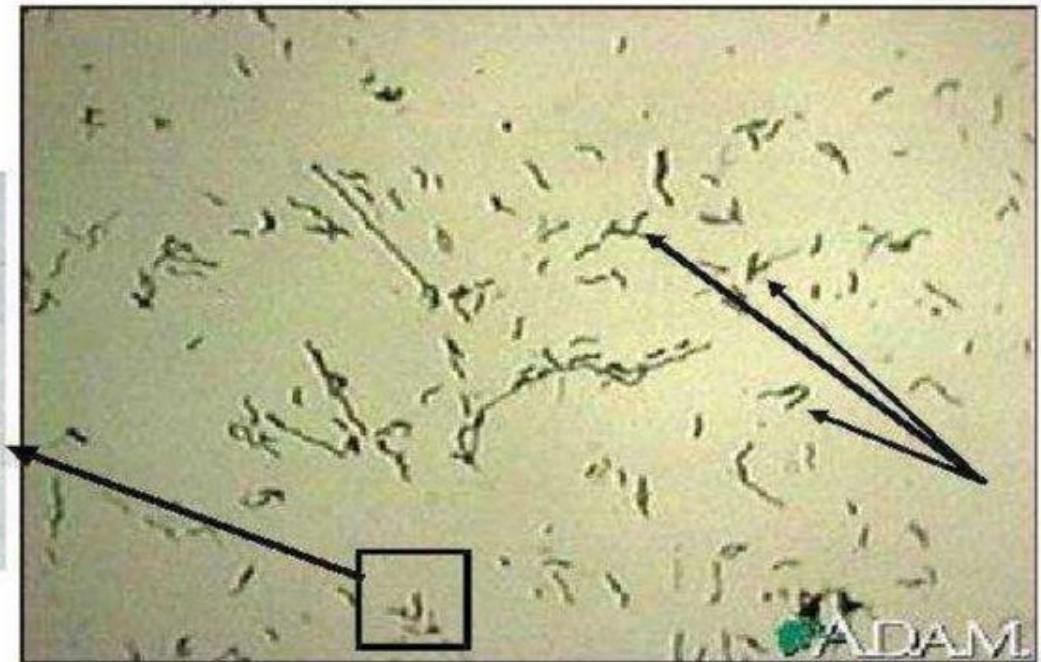
**это острое зооантропонозное
инфекционное заболевание, вызываемое
патогенными для человека видами бактерий
рода *Campylobacter*,**

**характеризующаяся симптомами
интоксикации, преимущественным
поражением желудочно-кишечного тракта; у
маленьких детей и ослабленных людей
нередко протекающая в виде септического
процесса.**



Кампилобактеры (греч. *kampylos* — изогнутый, *bakterion* — палочка) — это мелкие, не образующие спор грамотрицательные, слегка изогнутые палочки в виде запятых, S-образной формы, длина 0,5–0,8 мкм, ширина 0,2–0,5 мкм, имеют один или два жгутика, подвижны, характеризуются быстрыми винтообразными движениями.

Характерное расположение клеток
Campylobacter в мазке
(«крылья летящей чайки»)



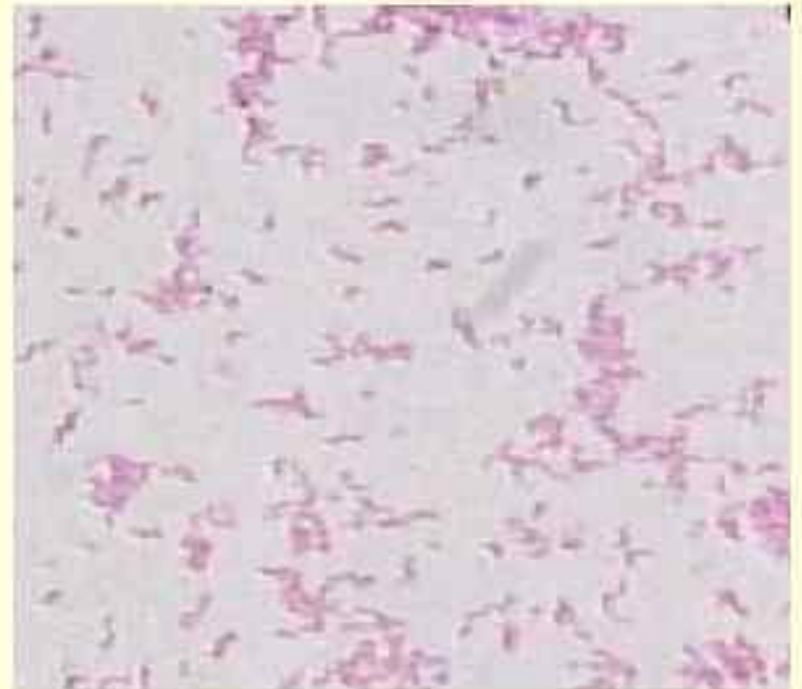
Род *Campylobacter*

(*campylo* - изогнутая, *bacter* - бактерия)

Входит в семейство *Campylobacteriaceae*

Включает > 10 видов:

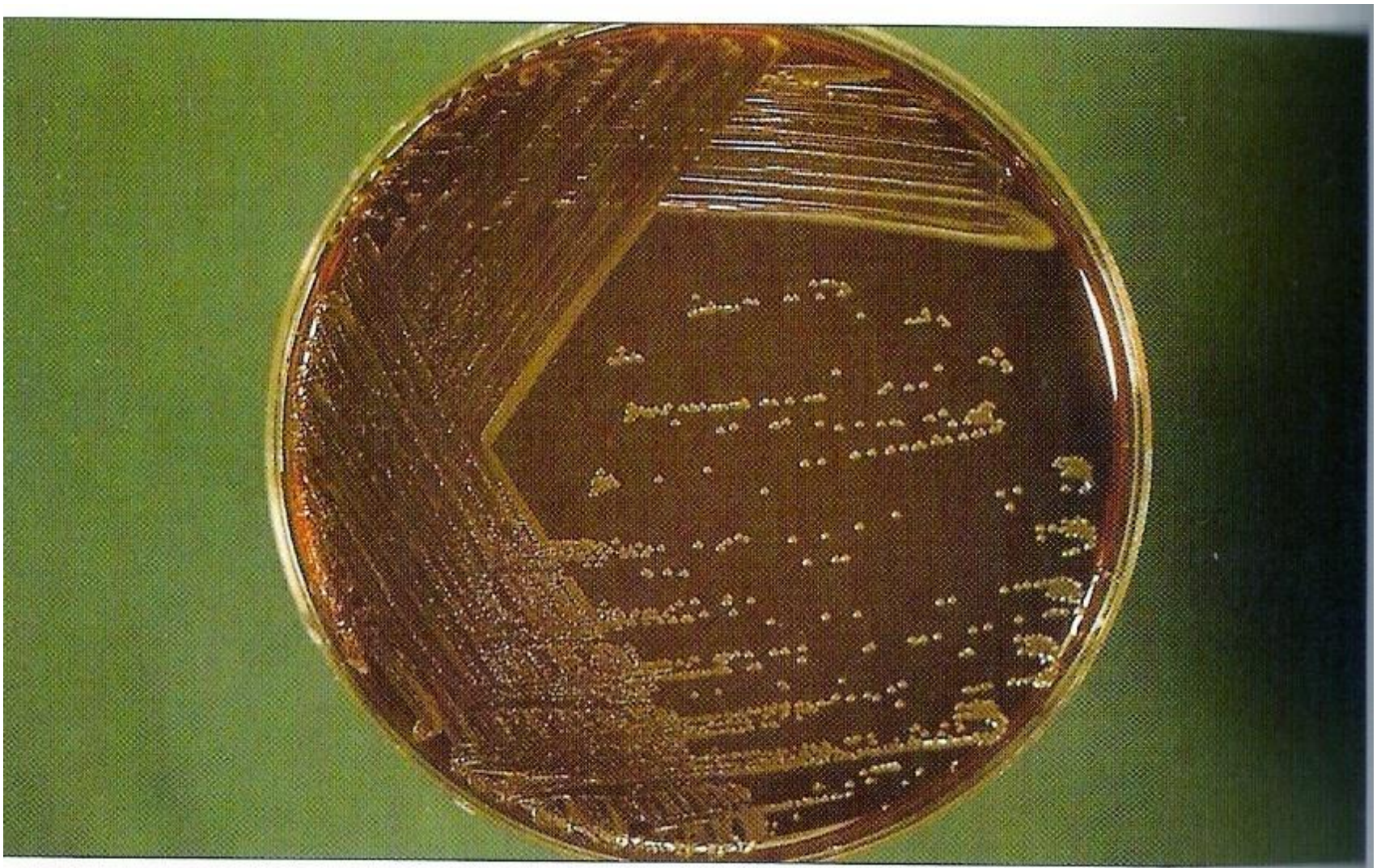
- *C. jejuni*
- *C. coli*
- *C. fetus*
- *C. lari* и др.



Культуральные признаки рода *Campylobacter*

Питательные потребности	Растут на сложных питательных средах , содержащих кровь, витамины, аминокислоты, антибиотики (полимиксин В, линкомицин) для подавления сопутствующей микрофлоры
Оптимальная температура	42⁰С ; растут при 37 ⁰ С; не растут при 25 ⁰ С
Условия аэрации (тип дыхания)	Нужны особые условия аэрации: ↑ концентрации CO ₂ (капнофилы) и ↓ концентрации O ₂ (микроаэрофилы). Оптимально 5% O ₂ + 10% CO ₂ + 85% N ₂
Скорость роста	2 суток
Тип колоний	S, мелкие

Самуловастер јејуні на шоколадном агаре



Биохимические признаки рода *Campylobacter*

- Тип питания – хемоорганотрофы
- Тип метаболизма – окислительный
- Расщепляют аминокислоты
- Желатину и мочевины не гидролизуют
- Углеводы не ферментируют
- Оксидаза +
- Каталаза + (у непатогенных –)

АГ свойства

- Имеют О-, Н- и К-антигены.
- *C. jejuni* и *C. coli*, наиболее часто вызывающие заболевания у человека, серологически гетерогенны (описано 55 серогрупп, различающихся по термостабильному О-антигену).
- Штаммы, выделенные от человека, дают реакцию агглютинации только с сывороткой от людей, а сывороткой от иммунизированных животных они не агглютинируются. (формирование штаммов, специфичных для человека).

Факторы патогенности кампилобактерий

- **Адгезины:**
 - жгутики
 - поверхностные структуры
- **Инвазины**
- **Эндотоксин**
- **Термолабильный энтеротоксин** – схож с холерогеном
- **Цитотоксин** – уникален (только у кампилобактеров), его действие на слизистую толстой кишки приводит к изменениям дизентериеподобного характера

Эпидемиология кампилобактериоза

Распространён	Повсеместно (5-14 % всех ОКИ) у людей всех возрастов, чаще — у детей
Сезонность	Чаще — летняя
Зооантропоноз, источники инфекции	Чаще — с/х животные (свиньи, коровы, овцы, домашние птицы), иногда — собаки и кошки Редко — люди (больные или носители) Кампилобактеров обнаруживают в половых органах, ЖКТ, в ротовой полости человека и ряда животных
Основной механизм передачи	Фекально-оральный ; ПП: - пищевой (ФП: мясо, молоко, фрукты) - водный - контактно-бытовой
Дополнительный механизм передачи	Контактный; ПП: - половой - ятрогенный (при эндоскопии и зондировании желудка)

Патогенез кишечных форм кампилобактериоза

Проникновение через слизь с помощью ферментов



Адгезия к эпителиоцитам с помощью жгутиков



Колонизация слизистой



Продукция цитотоксина



Перфорация клеточных мембран,
инвазия возбудителя в эпителиоциты кишечника



Диарея или дизентериеподобные состояния

Клинические формы кампилобактериоза

- **Энтероколиты с диарейным синдромом:**
 - инкубационный период 2-5 сут
 - затем лихорадка, боли в животе, рвота (энтерит), диарея (колит), иногда кровь в испражнениях
 - м.б. осложнение в виде аппендицита и перитонита
- **Бактерионосительство** остаётся в 1% случаев
- **Локальные внекишечные инфекции** (менингиты, энцефалиты, эндокардиты, поражения печени, лёгких, МВП, суставов, ГВЗ новорожденных, заболевания ротовой полости)
- **Сепсис**

Кампилобактериоз: иммунитет

из-за низкой
вирулентности

кампилобактеры
вызывают инфекцию
в основном при
снижении
резистентности
организма

антитела после
перенесённого
кампилобактериоза

сохраняются
длительное
время

Кампилобактериоз: микробиологическая диагностика

обнаружение
кампилобактеров в
фекалиях

микроскопия

выделение из
испражнений
чистой культуры

идентификация по
морфологическим
признакам

экспресс-
диагностика

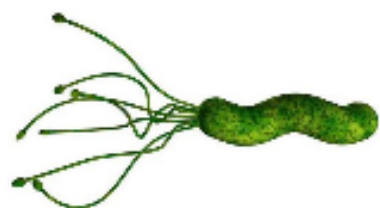
РИФ

Хеликобактериоз (Helicobacteriosis)

инфекционное заболевание, вызываемое бактериями, имеющими выраженную тропность к эпителию желудочного типа и проявляющееся симптомами острого и хронического гастрита, а также язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.



Хеликобактер пилори - причина заболеваний ЖКТ



Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

90,00%

Язвенная болезнь желудка

90,00%

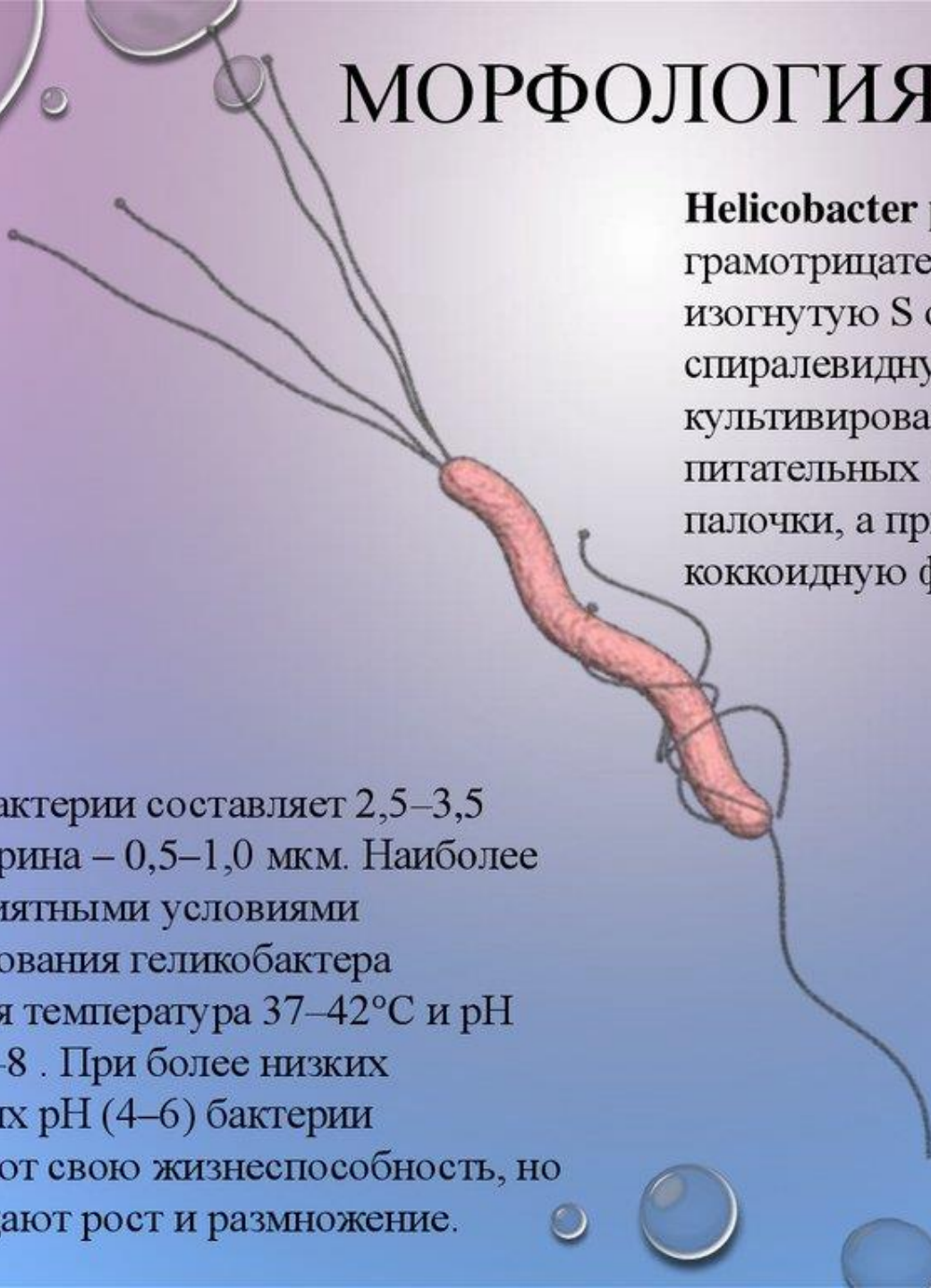
Хронический гастрит с пониженной кислотностью

60,00%

МОРФОЛОГИЯ

Helicobacter pylori – микроаэрофильная грамотрицательная бактерия, имеющая изогнутую S образную или слегка спиралевидную форму. При культивировании на искусственных питательных средах принимает форму палочки, а при длительной культивации – коккоидную форму.

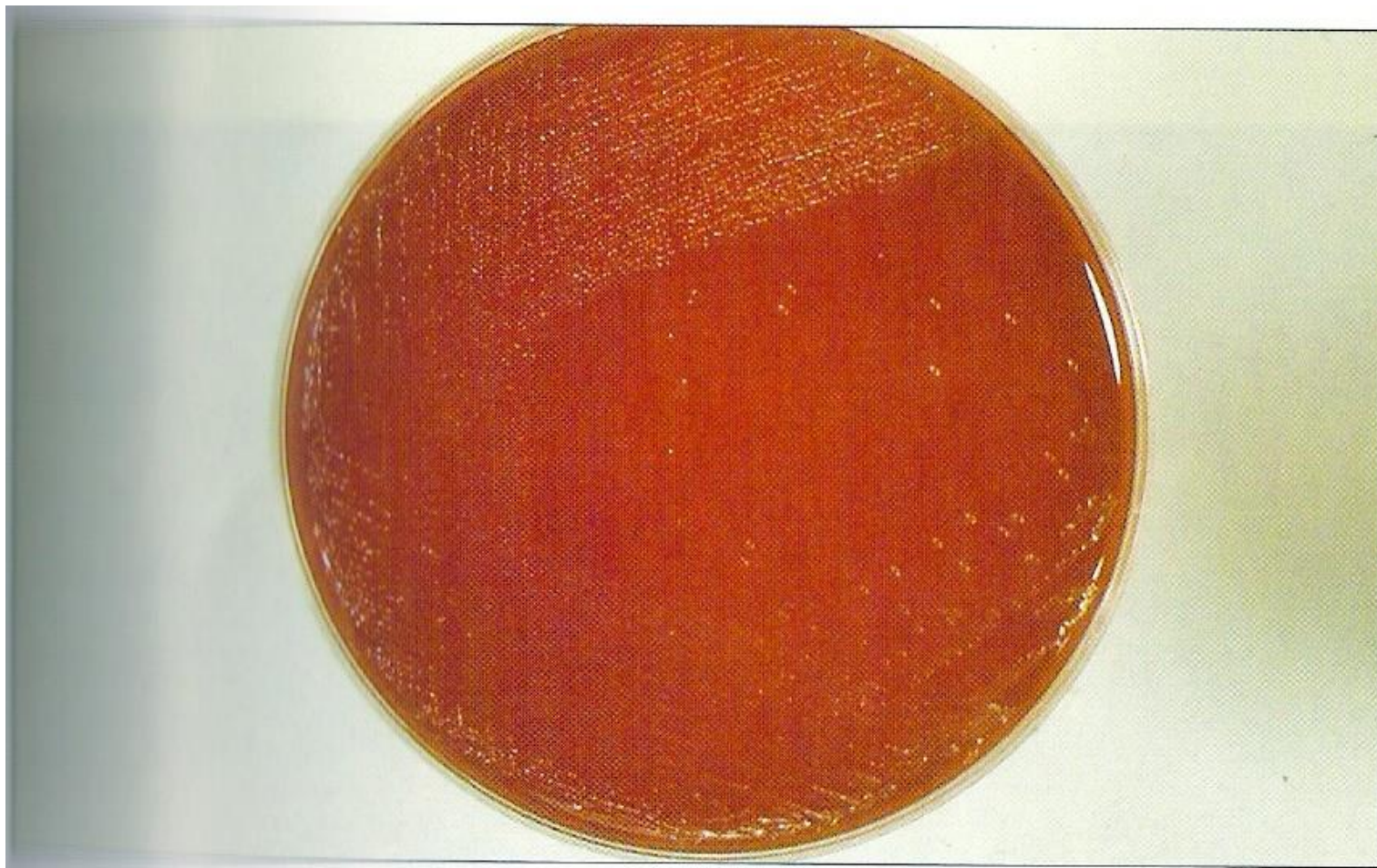
Длина бактерии составляет 2,5–3,5 мкм, ширина – 0,5–1,0 мкм. Наиболее благоприятными условиями существования геликобактера являются температура 37–42°C и pH среды 6–8. При более низких значениях pH (4–6) бактерии сохраняют свою жизнеспособность, но прекращают рост и размножение.



Культуральные свойства хеликобактер

- * Оптимальная температура 37 °С. Наиболее оптимальная среда — Кровяной агар . Некоторые штаммы хеликобактер проявляют гемолитическую активность (гемолиз). На твёрдых средах через 48-72 ч образуют мелкие (около 1 мм) прозрачные блестящие колонии, содержащие бактерии с характерной морфологией; по мере старения в колониях начинают преобладать кокковидные формы. В жидких средах хеликобактеры образуют поверхностную голубовато-серую плёнку и незначительное помутнение среды.

Культура *Helicobacter pylori* на кровяном агаре



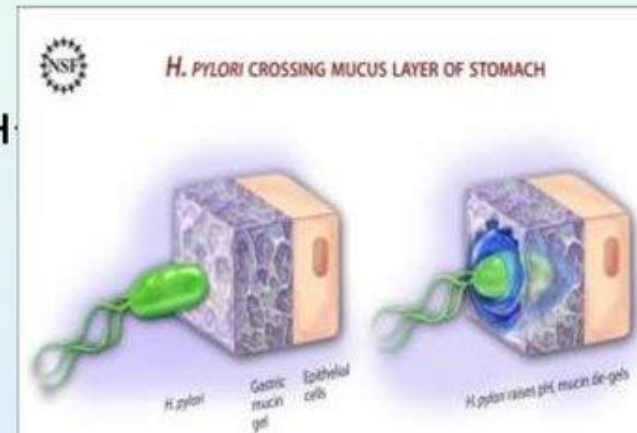
Биохимические и антигенные свойства

- * Оксидазо- и каталазоположительны, проявляют выраженную уреазную активность, обладают фосфатазой, образуют H_2S , не свертывают молоко.
- * Имеется О-АГ – ЛПС, Н-АГ, а также поверхностные мембранные белковые АГ (ОМР-белки), по которым определяют типоспецифичность возбудителя с помощью моноклональных АТ.



Факторы патогенности

- ❑ Спиралевидная форма и наличие жгутиков
- ❑ Ферменты адаптации (муциназа и другие протеазы, фосфатазы, уреаза)
- ❑ Адгезивность (на мембранах эпителиальных клеток)
- ❑ Факторы инвазии – инъекционные белки (IV тип секреции)
- ❑ Белковый токсин VacA – вакуолизирующий токсин: вызывает образование вакуолей в эпителиоцитах и гибель клеток
- ❑ Эндотоксин – обладает слабо выраженными токсическими свойствами; участвует в развитии воспаления





Эпидемиология

- ☐ Антропоноз
- ☐ Механизм заражения фекально-оральный, но встречается орально-оральный
- ☐ Пути заражения: пищевой, водный, контактно-бытовой, ятрогенный (эндоскопы, щипцы для биопсии)
- ☐ Выживаемость на зубном налете и в слюне
- ☐ Часто внутрисемейное заражение
- ☐ Наиболее восприимчивы дети до 5 лет

Патогенез хеликобактериоза

Попадает в желудок и может жить в слизи,
которая защищает его от HCl и ферментов



С помощью **фермента муциназы** проходят барьер из слизи,
передвигаются к стенке желудка или duodenum



Прикрепляются к эпителиальным клеткам
в области межклеточных ходов, в местах выхода мочевины
и гемина (из разрушающихся Ert)



Фермент уреаза расщепляет мочевины → образуется NH_3 ,
который ↓ толщину слизистого слоя

Иммунитет

- ☐ Образуются антитела всех классов
- ☐ При хроническом хеликобактериозе высокие титры IgG и IgA
- ☐ Защитная роль антител выражена слабо, элиминации возбудителей не происходит

Инвазивные методы

- Эндоскопическое исследование с визуальной оценкой состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
- Морфологический – определение микроорганизмов в препарате слизистой оболочки (уреазный тест)
- Бактериологический – определение штамма микроорганизма, выявление его чувствительности к применяемым препаратам
- ПЦР слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Диагностика

Неинвазивные методы

1. Обнаружение специфических **антихеликобактерных антител классов А и G** в крови больного (ИФА, экспресс - тесты на основе реакции преципитации, ИХА)
2. Дыхательные тесты с регистрацией **продуктов жизнедеятельности *H. pylori*** (углекислый газ, аммиак)
3. ПЦР в анализах кала, слюны, зубном налете.
4. Выявление **антигена *H. Pylori*** в фекалиях (ИХА, ИФА)



Лечение

- ☐ Ингибиторы протонной помпы: омепразол, эзомепразол (нексиум) и др.
- ☐ Антибиотики: кларитромицин, амоксициллин, левофлоксацин
- ☐ Химиопрепараты: метронидазол, препараты висмута (Де-Нол)



Общая характеристика патогенных анаэробных бактерий.

Облигатные анаэробы - микроорганизмы, живущие только в условиях крайне низкого содержания кислорода - в почве, или водоемов, кишечника позвоночных и человека. У теплокровных анаэробы составляют основную массу нормальной кишечной микрофлоры и определяют ряд важнейших функций организма.

В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ:

•спорообразующие грамположительные бактерии

рода Clostridium –

- C. perfringens, C. novyi, C. histolyticum и др.- возбудители анаэробной раневой инфекции,
- C. tetani - возбудитель столбняка
- C. botulinum - возбудитель ботулизма;

•неспорообразующие грамотрицательные анаэробные бактерии

родов

- Bacteroides,
- Fusobacterium и др.;

•грамположительные неспорообразующие анаэробные кокки

родов

- Peptococcus,
- Peptostreptococcus и др.;

•анаэробные грамотрицательные кокки

рода Veillonella.

Клостридии – палочки
цилиндрической формы
образуют споры. Диаметр споры
превышает толщину палочки
(возбудитель ботулизма, газовой
гангрены столбняка)



ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИЙ рода *Clostridium*

Виды	Болезнь
<i>C. botulinum</i> , <i>C. baratii</i> , <i>C. butyricum</i>	Ботулизм.
<i>C. perfringens</i> , <i>C. novyi</i> , <i>C. ramosum</i> , <i>C. histolyticum</i> , <i>C. septicum</i>	Газовая гангрена, пищевая токсикоинфекция, некротизирующий энтерит.
<i>C. tetani</i>	Столбняк.
<i>C. difficile</i>	Псевдомембранозный язвенный колит, антибиотико-ассоциированная диарея.

Группы патогенных видов клостридий

- возбудителей травматических (раневых) клостридиозов - газовой гангрены; столбняка;
- возбудителей энтеральных клостридиозов (токсикоинфекций) - ботулизма, псевдомембранозного колита и виды, вызывающие патологические процессы только в ассоциациях между собой или с другими микроорганизмами.

● ● ● | **Столбняк** — тяжёлое заболевание, опосредованное нейротоксическим действием бактериального экзотоксина.

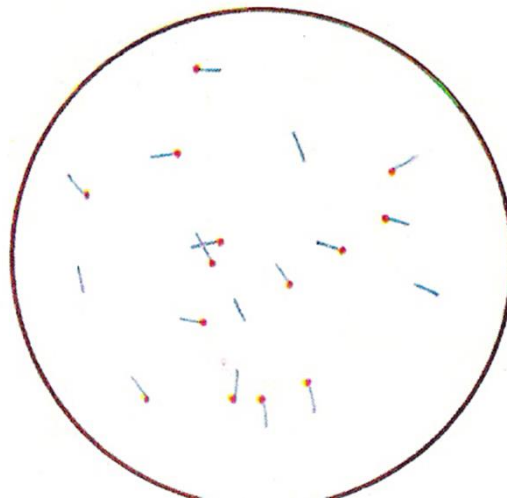
- Возбудитель заболевания — **Clostridium tetani**. Практически одновременно возбудитель открыли Н.Д. Монастырский (1883) и А. Николайер (1884). В чистой культуре бактерии впервые выделил Ш.Китазато (1889).



Характеристика возбудителя

- **Таксономия.** Возбудитель столбняка относится к семейству Clostridiaceae, роду Clostridium, виду *C. tetani* (от лат. tetanus - «судорога»).
- **Морфология и тинкториальные свойства.**
- ***C. tetani*** - грамположительные подвижные бескапсульные крупные, но тонкие палочки (0,5-1,0 х 4-10 мкм).
- Образуют круглые споры, которые располагаются терминально, что придает бактериям вид **барабанных палочек**.

Clostridium tetani



Культивирование

- *C.tetani* – облигатный анаэроб;
- культивируют на среде Китта-Тароцци, сахарном кровяном агаре;
- на жидких средах – придонный рост;
- на плотных – прозрачные или сероватые колонии с шероховатой поверхностью;
- на кровяном агаре – гемолиз;
- углеводы не ферментируют, не образуют индола, восстанавливают нитраты, медленно свертывают молоко, разжижают желатину.



Биохимические свойства

- В отличие от других патогенных клостридий возбудитель столбняка характеризуется слабой биохимической активностью. Этот микроб не сбраживает моносахариды и многоатомные спирты. Однако некоторые штаммы могут ферментировать глюкозу. Данная их особенность находится в прямой зависимости от концентрации в среде ионов железа.
- *C. tetani* вырабатывает две протеазы, но обладает слабыми протеолитическими свойствами, вызывая медленную ферментацию протеинов и пептонов до аминокислот, которые затем разлагаются с образованием угольной кислоты, водорода, аммиака, летучих кислот и индола.

Антигенная структура

- О-АГ – видоспецифический;
- Н-АГ – типоспецифический, выделяют около 10 сероваров;
- два растворимых АГ – тетанолизин и тетаноспазмин.

Cl.tetani. Факторы патогенности

- ❑ Возбудитель не инвазивен, выражена токсигенность
- ❑ Тетаноспазмин- играет основную роль в патогенезе столбняка
- ❑ Тетанолизин – сходен с гемолизинами других клостридий, проявляет гемолитическое, кардиотоксическое и летальное действия, вызывает развитие местных некротических поражений

Тетаноспазмин действует дистанционно
(т.е. бактерии редко покидают пределы раны)



фиксируется на поверхности отростков нервных клеток
(в области нервно-мышечных синапсов)



проникает в них
(путем эндоцитоза)



попадает в ЦНС
(посредством ретроградного аксонного транспорта)

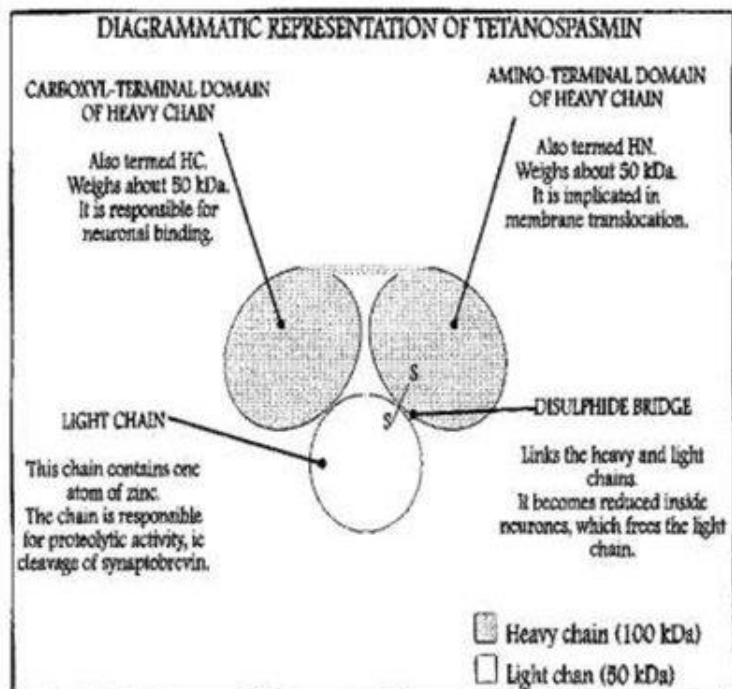


накапливается в основном в двигательных зонах спинного и
головного мозга
(за исключением переднего мозга и мозжечка)

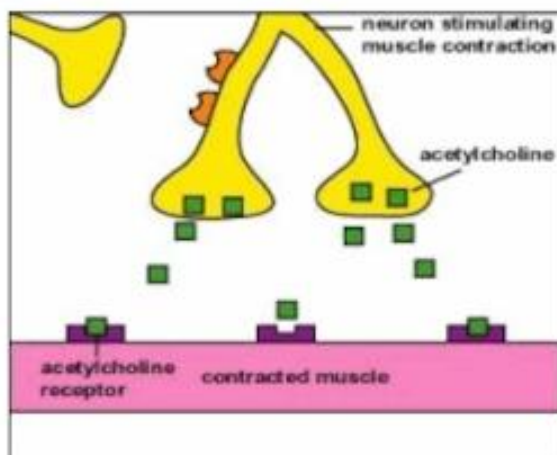


подавляет высвобождение тормозных медиаторов в синапсах
Первоначально токсин действует на периферические нервы,
вызывая местные судорожно-спастические сокращения мышц

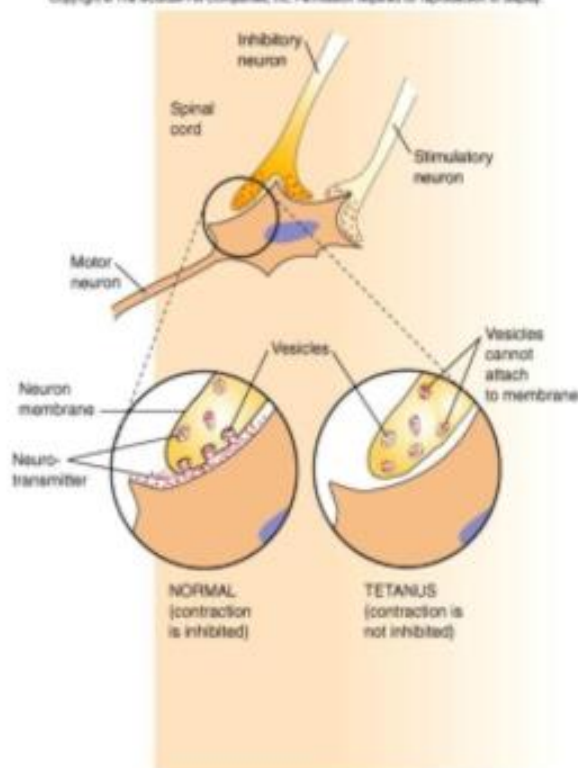
Тетаноспазмин.



- ❑ Способность к токсинообразованию закодирована в плазмиде и у разных штаммов выражена неодинаково – от нетоксигенных до высокотоксигенных
- ❑ Токсин накапливается внутри клетки и высвобождается при аутолизе и образовании спор
- ❑ Синтезируется как единый полипептид, активируется собственными и тканевыми протеазами
- ❑ После ферментативного воздействия : одна легкая цепь А – цинк-зависимая эндопептидаза и две тяжелые В цепи



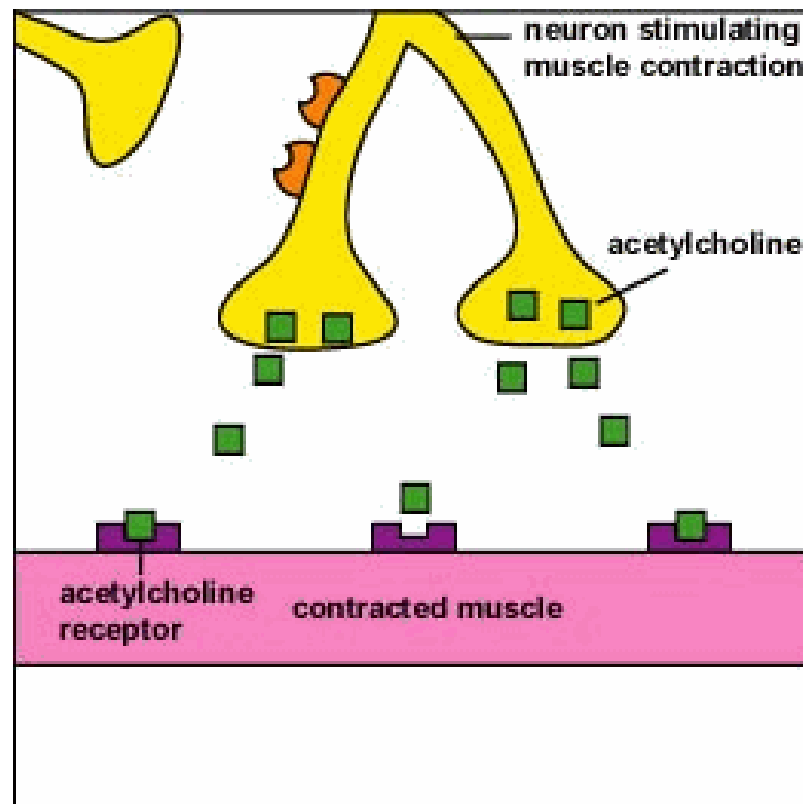
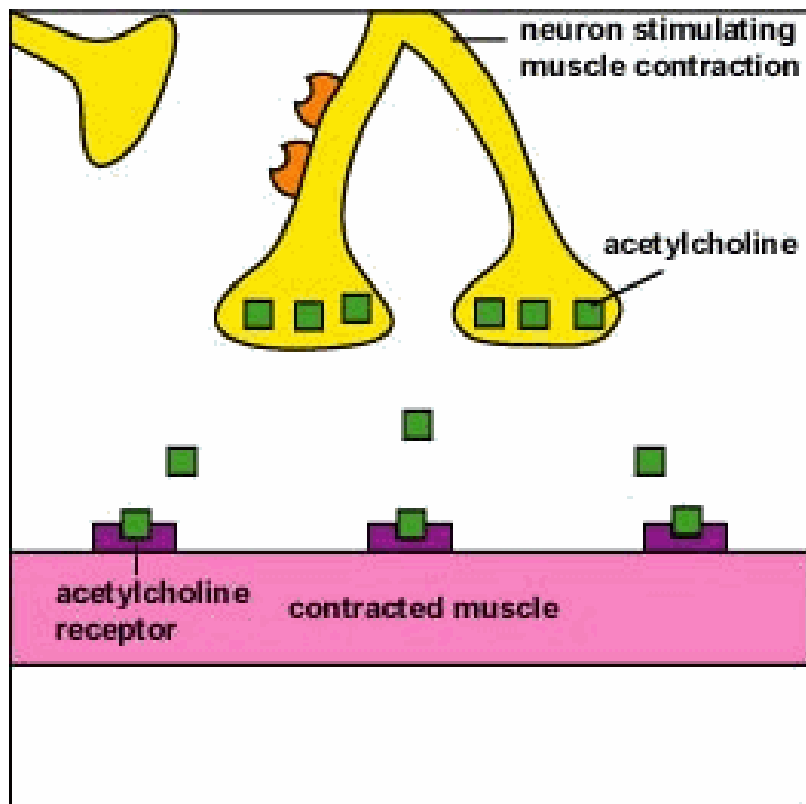
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Тетаноспазмин.

- В-цепь взаимодействует с рецепторами на мембране мотонейронов
- Токсин проникает в нервную клетку и продвигается к ЦНС
- А-цепь взаимодействует с синаптобrevином и блокирует высвобождение тормозных медиаторов (гамма-аминомасляная кислота, глицин)
- Постоянная передача импульсов на двигательные нейроны обуславливает длительное спастическое сокращение мышц

Механизм действия тетаноспазмина

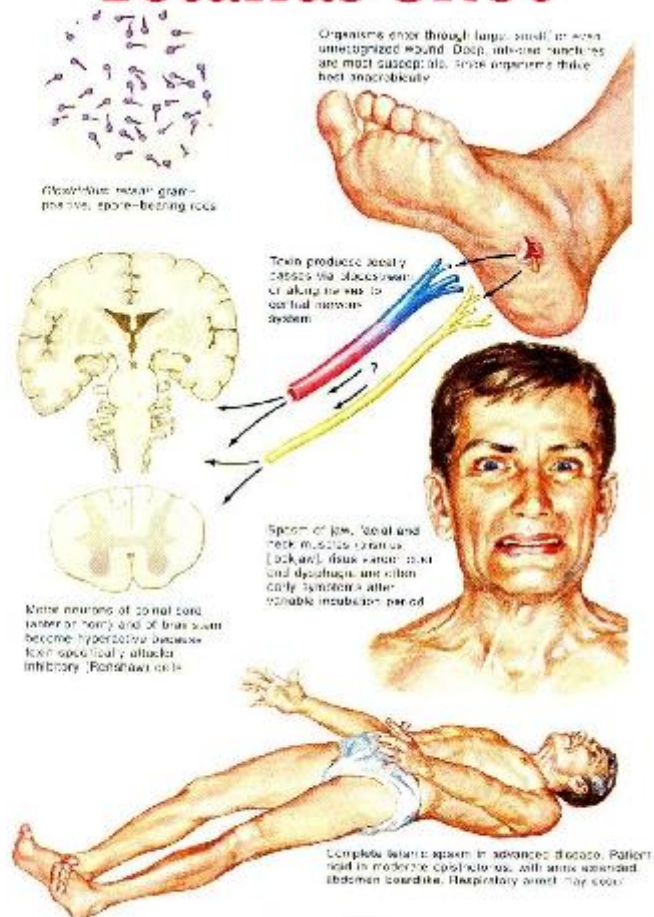


Эпидемиология столбняка

- Сапроноз (возбудитель – сапрофит кишок многих видов животных и людей – в виде спор или вегетативных форм; надолго загрязняют почвы, могут в ней вегетировать и продуцировать токсин)
Больной человек для окружающих не заразен
- Инфекция внешних покровов с **раневым механизмом** заражения (по Л.В. Громашевскому)
- Факторы передачи – *любые загрязненные предметы, повлекшие травму*
- Чаще болеют **сельские жители**
- Определенная зональность
- Сезонность – *чаще теплое время года*
- Восприимчивость высокая
- Иммунитет **вакцинальный**

Патогенез

Tetanus Shot



Проникновение возбудителя через входные ворота – различные раны (от едва заметных до значительных)

Возбудитель продуцирует токсин

Токсин по двигательным волокнам периферических нервов и через кровь поступает в спинной и продолговатый мозг, фиксируется в синапсах, передающих возбуждение мышцам.

Беспрерывное поступление возбуждающих импульсов в мышцы

Состояние тонического напряжения мышц

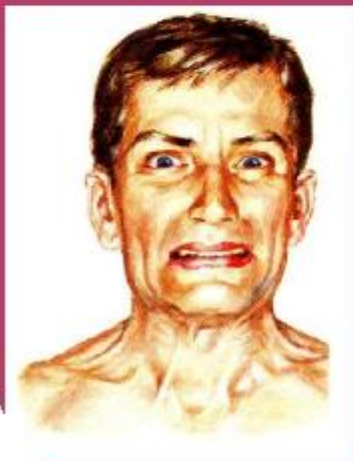
Клиническая картина



Одним из первых симптомов является тризм (тоническое напряжение жевательной мускулатуры), в связи с чем отмечается нарастающее затруднение при открывании рта.



Одновременно появляются и другие симптомы – «сардоническая улыбка», дисфагия, болезненная ригидность затылочных мышц, а затем и длинных мышц спины.



Усиление напряженности их ведет к усилению болей в спине и к тому, что больные лежат в типичном положении на спине с приподнятой над кроватью поясничной частью тела (опистотонус).



Несколько позже появляется напряжение мышц живота, которые становятся как доска, и мышц конечностей.

ИММУНИТЕТ

- **Иммунитет при столбняке не вырабатывается, т.к. доза токсина, вызывающая болезнь, настолько мала, что не вызывает антителообразования.**
- **Однако прививки столбнячным анатоксином создают прочный и продолжительный иммунитет.**

Диагностика

Диагностика основывается на типичном клиническом симптомокомплексе и анамнезе (наличие травм).

Лабораторная диагностика основана на обнаружении возбудителя столбняка и его токсина в патологическом материале из раны. С этой целью применяют:

- бактериологические исследования с последующим применением РНГА
- биологическую реакцию нейтрализации токсина.



Столбняк

Лечение и профилактика

Лечение –антитоксическая противостолбнячная сыворотка или противостолбнячный иммуноглобулин человека одновременно с антибиотиками

Специфическая профилактика

– вакцина АКДС детям от 3-5 месяцев.

Вакцинируют некоторые

профессиональные категории лиц

Экстренная профилактика при травмах – антитоксическая противостолбнячная сыворотка в сочетании со столбнячным анатоксином.

Иммунитет после введения анатоксина –до 10 лет



■ Газовая гангрена (анаэробная раневая газовая инфекция, анаэробный миозит) – тяжелая раневая инфекция человека и животных, вызываемая бациллами рода *Clostridium* в ассоциации между собой и УПМ (аэробными или анаэробными).

■ Характеризуется острым тяжелым течением, быстро наступающим и распространяющимся некрозом преимущественно скелетных мышц с развитием отёков и газообразованием, тяжелой интоксикацией и отсутствием выраженных воспалительных явлений.



Возбудители газовой анаэробной инфекции

Класс – **Clostridia**

Род – **Clostridium**

Виды – **Clostridium perfringens – 90-100%**

Clostridium novyi – 25-30%

Clostridium septicum - 4-12%

Clostridium histolyticum – менее 1%

(C.sporogenes, C.bifermentans, C.sordellii, C.fallax)

Открытие возбудителей:

- 1861 г – Л.Пастер открыл, а в 1877 г – совместно с Ж.Жубером выделил чистую культуру **C.septicum**
- 1891 г – М.Вейнберг и К.Сеген – выделили, а в 1894 г - Ф.Нови изучил **C. novyi**
- 1892 г – М.Уэлч и Г.Неталл открыли, в 1893 г А.Вейон и Ж.Жубер получили в чистой культуре **C.perfringens**
- 1917 г – М.Вейнберг и Л.Сеген – выделили **C.histolyticum**

Возбудители газовой гангрены

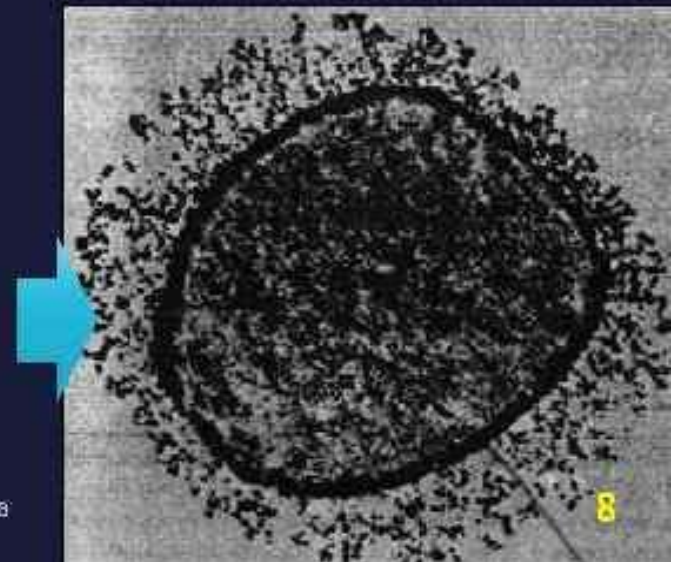
	Морфологические, тинкториальные свойства	Подвижность	Капсуло-бразование	Анаэробность
C.perfringens	крупная грамположительная палочка	Нет жгутиков	In vivo образует капсулу	Умеренный облигатный анаэроб
C.novyi	крупная грамположительная палочка	Перитрих	Нет капсулы	Строгий облигатный анаэроб
C.septicum	крупная грамположительная палочка	Перитрих	Нет капсулы	Строгий облигатный анаэроб
C.histolyticum	крупная грамположительная палочка	Перитрих	Нет капсулы	Умеренный облигатный анаэроб
C.sordellii	крупная грамположительная палочка	Перитрих	Нет капсулы	Умеренный облигатный анаэроб

Clostridium perfringens

- ♦ Микроорганизм широко распространен в природе; его выделяют из воды, почвы (в почвах, богатых гумусом, *C. perfringens* способен даже вегетировать) и сточных вод; обитает в кишечнике людей и животных.
- Наиболее часто в почве и испражнениях обнаруживают серотип А.
- У человека *C. perfringens* вызывает два вида поражений – газовую гангрену и пищевые токсикоинфекции.



Электроннограмма 6-часовой культуры *C. perfringens*. Вокруг клетки видна массивная **капсула**.



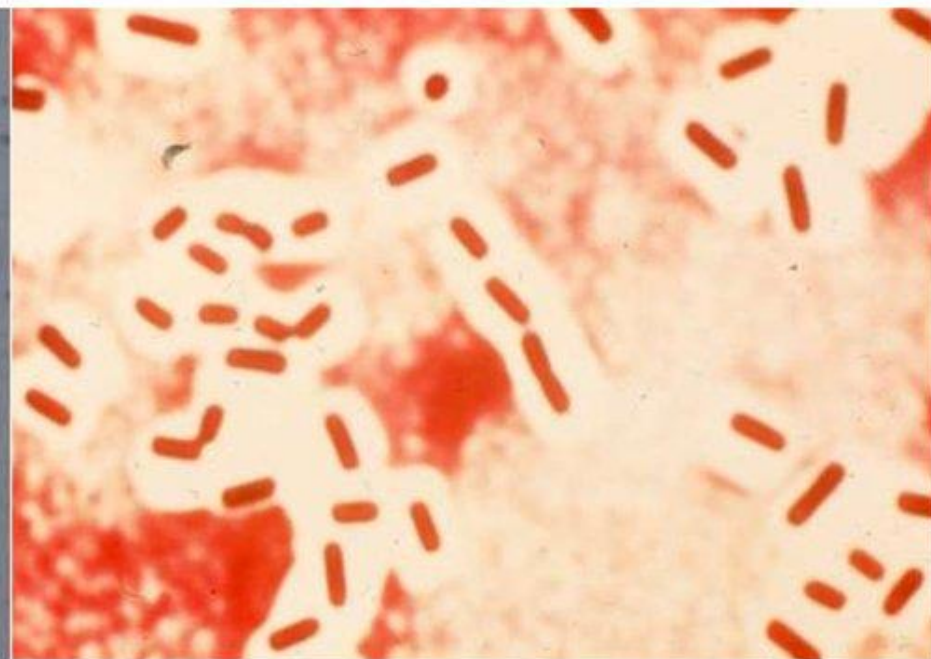
Clostridium perfringens

Морфо-биологические свойства

- Грамположительные короткие толстые палочки размером 0,6-1,0х1-1,5 мкм, Полиморфны, могут быть в виде крупных палочек. В организме образуют капсулу, вне организма – круглую или овальную спору, расположенную центрально или субтерминально. Неподвижны.
- Облигатные анаэробы. В среде Китта-Тароцци образуют муть и обильное газообразование. На кровяном агаре дают зону гемолиза. В столбике агара растут в виде R,S и M колоний.
- Биохимическая активность высокая. Интенсивно свертывают молоко (штормовая реакция). На среде Вильсона-Блера дают почернение и разрыв через 3-6 часов.
- По специфичности экзотоксина подразделяются на 6 сероваров: А,В,С, D,Е и F.



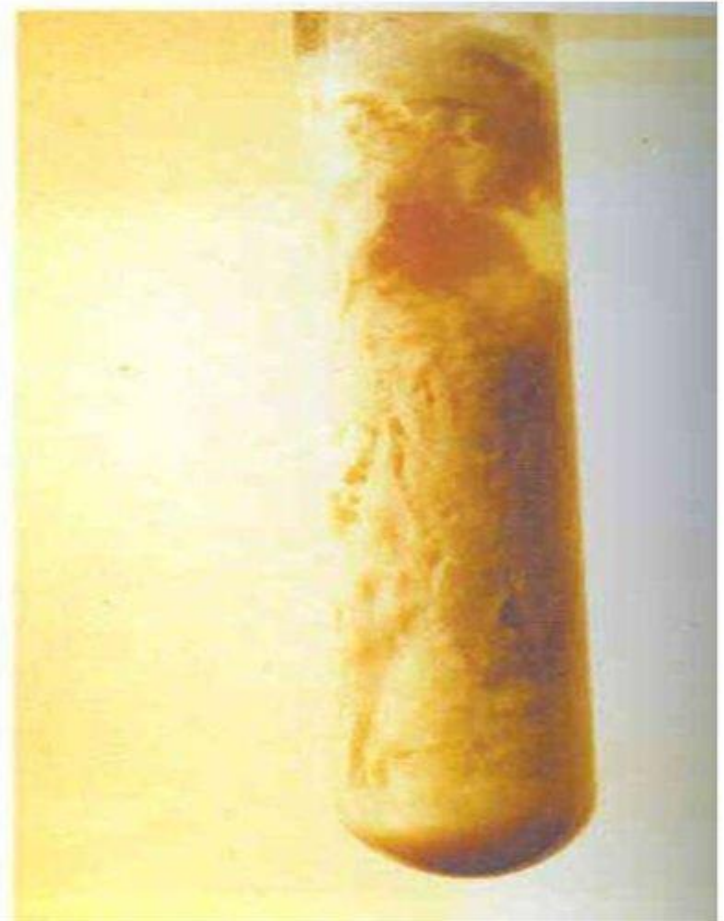
C.perfringens (чистая культура) окраска по Граму



C.perfringens – окраска по Бурри-Гинсу (вокруг красных палочек видна бесцветная капсула на фоне туши)

- Рост *Clostridium perfringens* на среде Китта-Тароцци, проявляющийся помутнением среды и образованием пузырьков газа.
- В среду внесены кусочки печени для поглощения кислорода.

- «Штормовая реакция». *Clostridium perfringens* интенсивно сворачивают молоко с образованием крупноячеистого губчатого сгустка уже через 3 ч.





C. perfringens разрывают агар в результате мощного газообразования (Слева направо -- *C. perfringens*, *C. sporogenes*, *C. tetani*)



- ♦ На кровяном агаре с глюкозой *C. perfringens* образуют очень мелкие сероватые или желтоватые мутные колонии с зоной **гемолиза** различной ширины

Токсины *Clostridium perfringens*

Факторы вирулентности		Биологический эффект
Токсины (главные)	альфа-токсин (α) (лецитиназа)	Расщепляет лецитин мембран; увеличивает сосудистую проницаемость, разрушает эритроциты; некротизирующая активность
	бета-токсин (β)	Некротизирующая активность; индукция артериальной гипертензии в результате образования катехоламинов
	эпсилон-токсин (ϵ)	Усиливает сосудистую проницаемость ЖКТ
	йота-токсин (ι)	Некротизирующая активность и усиление сосудистой проницаемости
	энтеротоксин	Нарушает проницаемость слизистой тонкого кишечника
Токсины (минорные)	дельта-токсин (δ , Δ)	Гемолизин – гемолиз
	тэта-токсин (θ)	Перфринголизин – гемолиз, цитолиз
	каппа-токсин (κ)	Коллагеназа, желатиназа, некротизирующая активность
	лямбда-токсин (λ)	Протеаза
	мю-токсин (μ)	Гиалуронидаза: увеличивает проницаемость тканей
	ни-токсин (ν)	Дезоксирибонуклеаза; гемолитическая, некротизирующая активность
	нейраминидаза	Повреждает ганглиозиды клеточных рецепторов, способствует тромбозу в капиллярах

C.novy

самые крупные, прямые или слегка
изогнутые палочки



Морфо-биологические свойства *Clostridium novyi*

- Грамположительные крупные толстые палочки размером 4-8x1-1,5 мкм,, подвижные перитрихи. Полиморфны, могут быть в виде нитей и цепочек. Капсул не имеют, вне организма образуют круглую или овальную спору, расположенную субтерминально.
- Облигатные анаэробы. В среде Китта-Тароцци образуют муть и газообразование. На кровяном агаре дают зону гемолиза. В столбике агара растут в виде R колоний.
- Биохимическая активность менее выражена. Медленно свертывают молоко, ферментируют некоторые углеводы. На среде Вильсона-Блера почернение через 18-24 часа..
- По специфичности экзотоксина подразделяются на 4 серовара: А,В,С и D.

Факторы патогенности *Clostridium novyi*

Патогенность связана с 8 токсинами:

- **α-токсин** – оказывает некротическое и летальное действие.
- **β-токсин** – лецитиназа C, оказывает летальное, некротическое и гемолитическое действие
- **γ-токсин** – лецитиназа, оказывает некротическое и гемолитическое действие
- **δ-токсин** – кислородолабильный гемолизин
- **ε-токсин** – липаза
- **ξ-токсин** – гемолизин
- **π-токсин** – тропомиозиная
- **θ-токсин** – вызывает помутнение лецитовителлина

Для человека патогенны серотипы А и В.

C.septicum

полиморфные палочки, могут
образовывать нити



Морфо-биологические свойства *Clostridium septicum*

- Грамположительные тонкие палочки размером 4-5x0,8 мкм,, подвижные перитрихи. Полиморфны, могут быть в виде нитей до 500 мкм. Капсул не имеют, вне организма образуют круглую или овальную спору, расположенную субтерминально.
- Облигатные анаэробы. В среде Китта-Тароцци образуют обильную муть и слабое газообразование. На кровяном агаре дают зону гемолиза, имеют тенденцию к ползучему росту. В столбике агара растут в виде R колоний.
- Биохимическая активность менее выражена. Медленно свертывают молоко, ферментируют некоторые углеводы. На среде Вильсона-Блера почернение через 6-9 часов..
- По специфичности H-антигена подразделяются на 6 сероваров: А, В, С, D, Е и F.

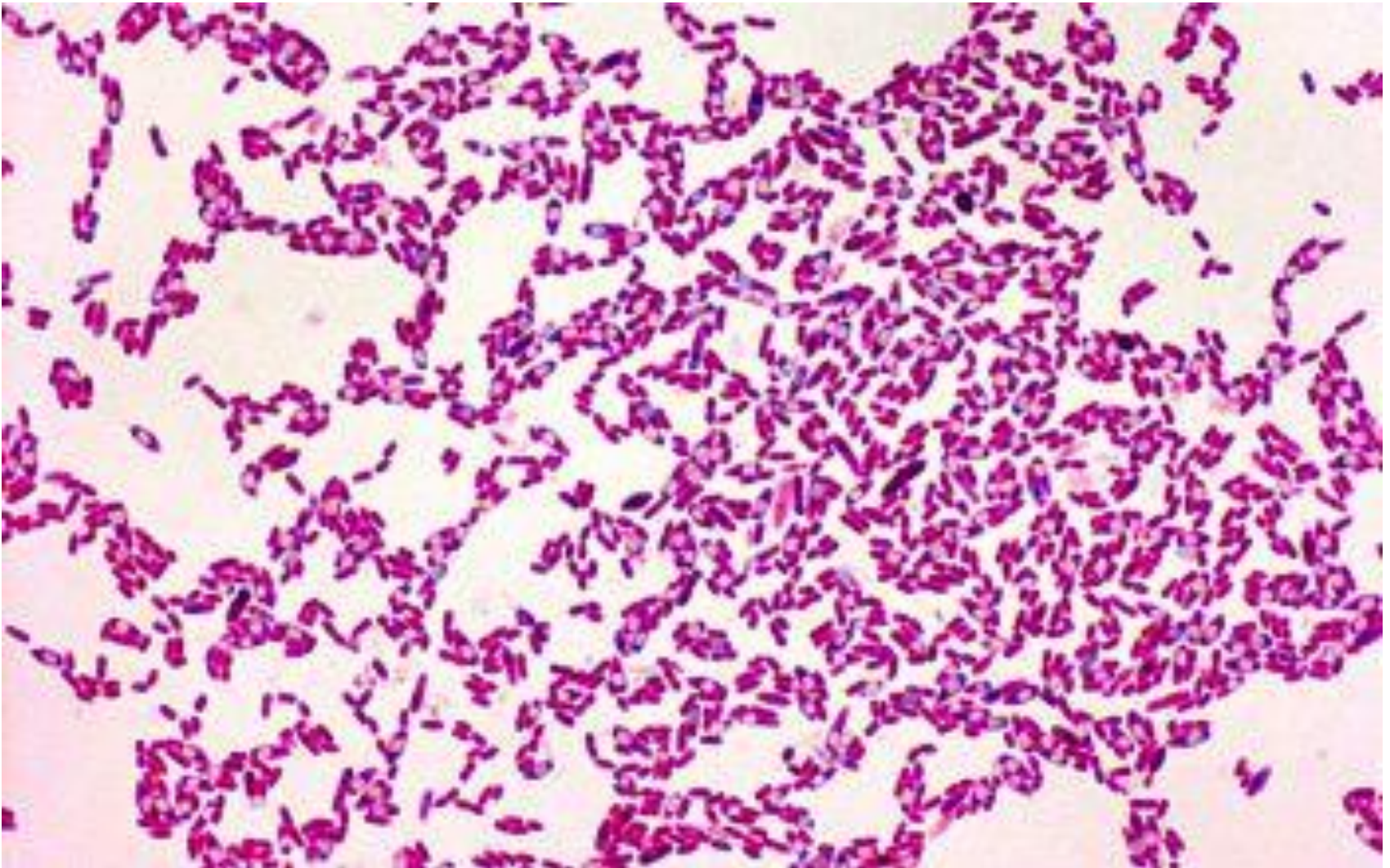
Факторы патогенности *Clostridium septicum*

Патогенность связана с 4 токсинами:

- **α-токсин** – оказывает некротическое, летальное и гемолитическое действие.
- **β-токсин** – ДНК-аза
- **γ-токсин** – гиалуронидаза
- **δ-токсин** – кислородолабильный гемолизин

Все серотипы выделяют идентичные токсины.

Clostridium histolyticum



Морфо-биологические свойства *Clostridium histolyticum*

- Грамположительные средние тонкие палочки размером 3-5x0,5-0,8 мкм,, подвижные перитрихи. Капсул не имеют, вне организма образуют субтерминальную овальную спору.
- Облигатные анаэробы. В среде Китта-Тароцци образуют муть и протеолиз кусочков мяса и печени. На кровяном агаре дают небольшую зону гемолиза. В столбике агара растут в виде R колоний.
- Не ферментируют углеводы, обладают сильными протеолитическими ферментами, пептонизируют молоко. На среде Вильсона-Блера не вызывают почернения.

Факторы патогенности *Clostridium histolyticum*

Патогенность связана с 5 токсинами:

- **α-токсин** – оказывает некротическое и летальное действие.
- **β-токсин** – коллагеназа, расщепляет азоколл и желатиназу
- **γ-токсин** – протеиназа, расщепляет азоколл, желатиназу и казеин
- **δ-токсин** – эластаза, расщепляет азоколл, желатиназу и казеин
- **ε-токсин** – кислородзависимый гемолизин

Патогенез

Попадание спор в рану



При создании **анаэробных условий**
– прорастание спор в вегетативные формы



Выработка **ферментов и экзотоксинов**



Местное действие:

1. **Отек** и сдавление тканей

2. **Некроз** тканей

(мышцы – вид вареного мяса)

3. **Газообразование** с

гнилостным запахом

(крепитация, расслоение
мышц)



**Общее действие
(токсинемия):**

выраженная интоксикация,
нейротоксическое действие
токсинов

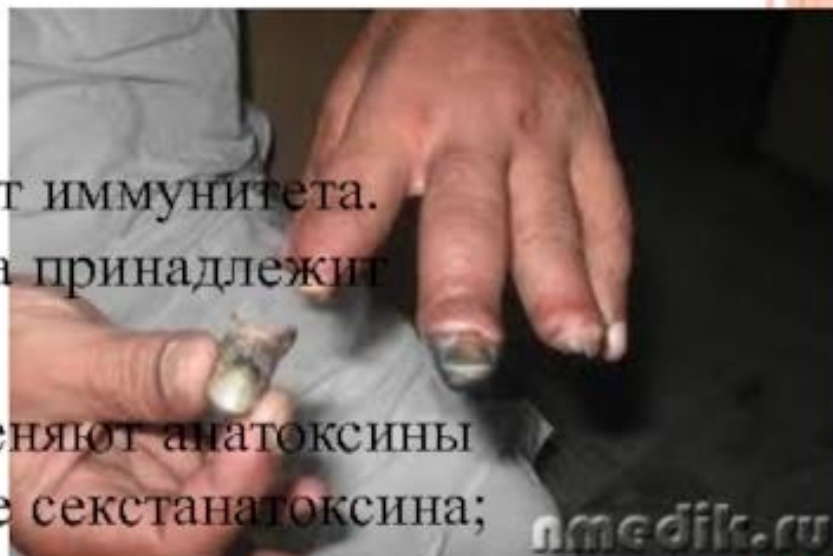
Газовая гангрена

Клинические проявления



ИММУНИТЕТ

- ❑ Перенесенная инфекция не создает иммунитета. Ведущая роль в защите от Токсина принадлежит антитоксическому иммунитету.
- ❑ Для активной иммунизации применяют анатоксины против газовой гангрены в составе секстанатоксина; прививки проводят по специальным показаниям (военнослужащие, землекопы и др.).



calPlanet.su
- медицина для вас



- **Иммунитет.** Перенесенная инфекция не создает иммунитета. Ведущая роль в защите от токсина принадлежит антитоксическому иммунитету.

Микробиологическая диагностика газовой гангрены

патологический материал
(ткань раны, экссудат раны, кровь)

чистая
культура

- среда Цейссlera
- среда Вильсона-Блера
- сах. МПА

идентифика-
ция

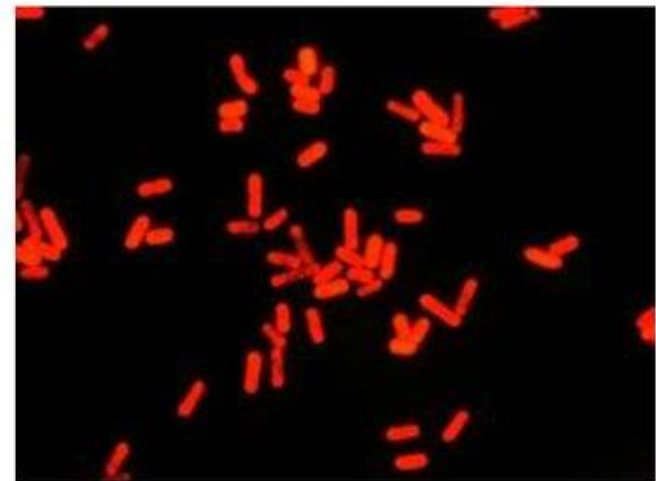
- биологические св-ва
- РН на лаб. животных

ТОКСИН
(выявление и
идентификация)

- РН на лабораторных
животных

специфический
антиген

- РИФ



Специфическая профилактика и лечение газовой анаэробной инфекции

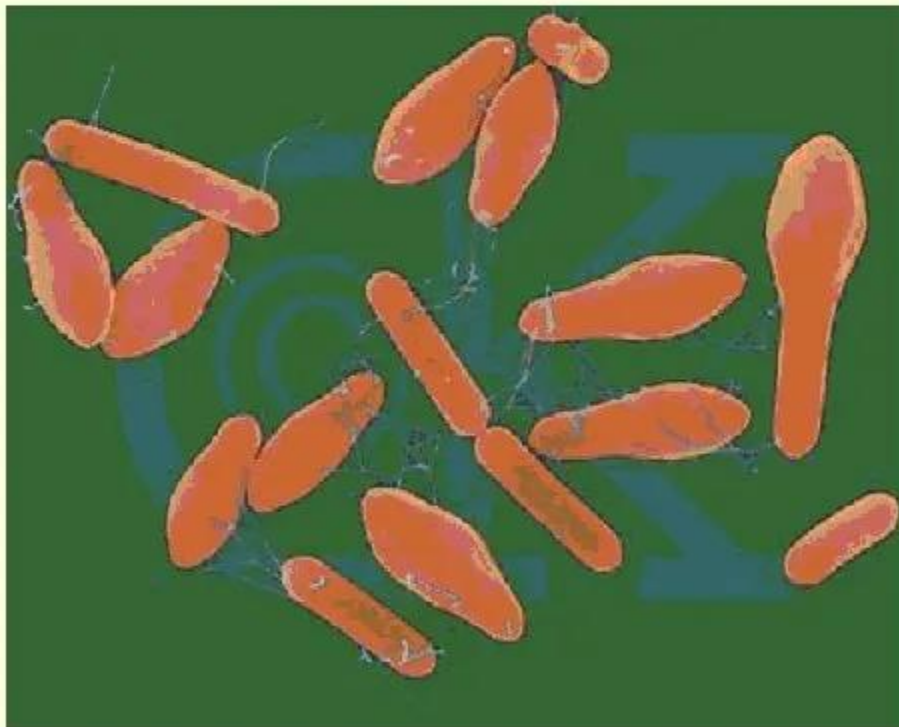
- **Специфическая профилактика:**
 - плановая иммунизация секстанатоксином
 - экстренная профилактика поливалентной антитоксической сывороткой в дозе 10000 МЕ.
- **Специфическое лечение:**
 - до определения типа возбудителя — поливалентная противогангренозная сыворотка в дозе 50000МЕ.
 - после определения типа возбудителя — сыворотка против данного типа.

Ботулизм

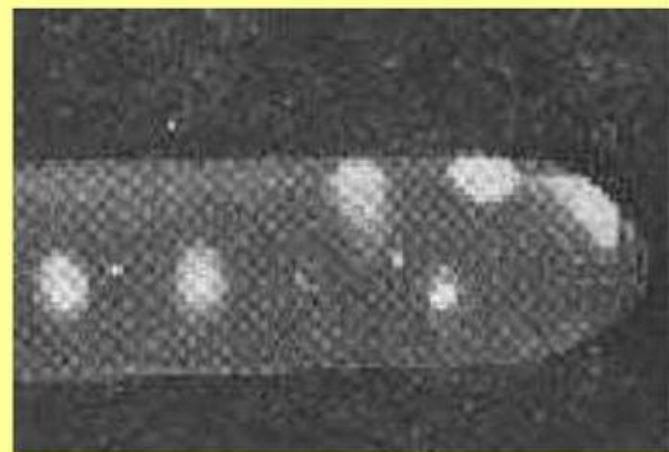
- Острое инфекционное заболевание, вызываемое, продуктами, зараженными токсином ботулизма характеризующееся поражением ЦНС, проявляется параличами, парезами

Морфологические свойства *C. botulinum*

- клетки Гр+ с закругленными концами, длина 4-9 мкм, образуют субтерминальные и терминальные споры – теннисная ракетка
- Жгутики !!!!



- **Строгий анаэроб.**
- **Размножается на глюкозо-кровяном агаре, образуя неправильной формы колонии с отростками или ровными краями, зоной гемолиза вокруг колоний.**
- **В столбике агара колонии напоминают комочки ваты или чечевицу.**
- **В жидких средах образует-ся равномерная муть, а затем на дно пробирки выпадает компактный осадок.**



Биохимическая активность *Clostridium botulinum*

Биохимическая активность варьирует. В связи с чем выделяют 4 группы: обладающие протеолитическими свойствами, обладающие сахаролитическими свойствами, проявляющие липазную активность и гидролизующие желатин.

Дифференциальные признаки протеолитических и непротеолитических штаммов *C. botulinum*

Тест	Протеолитические штаммы A, B, C, D, F	Непротеолитические штаммы B, C, D, E, F	Серотип G ^a
Гидролиз казеина	+	—	+
Образование H ₂ S	+	—	+
Гидролиз желатина	+	+(-)	+
Гемолиз эритроцитов	+	+	—
Продукция токсина	+	+	+
Гидролиз мочевины	—	—	—

Примечание. (+) — признак положительный; (—) — признак отрицательный; надстрочный знак (—) — некоторые штаммы желатин не гидролизуют. ^a Этот серотип выделен в самостоятельный вид *C. argentinense*.

Антигенные свойства

*Имеются группоспецифические
жгутиковые – H и
типоспецифические O-АГ бактерий, не
проявляющие токсических свойств. По
структуре экзотоксинов бактерии
разделяют на 8 сероваров:*

A, B, C1, C2, D, E, F и G.

Факторы патогенности

- Выделяет экзотоксин, самый сильный из всех биологических ядов. Ботулинический экзотоксин обладает нейротоксическим действием. Его особенностью является высокая устойчивость к нагреванию (сохраняется в течение 10—15 мин при 100 °С), к кислой среде, высоким концентрациям поваренной соли, замораживанию, пищеварительным ферментам.
- Резистентность. Споры обладают очень большой резистентностью к высокой температуре (выдерживают кипячение в течение 3—5 ч).

Факторы патогенности

Cl. Botulinum образует экзотоксины, различающиеся по антигенным свойствам, и поэтому признаку подразделяется на серотипы;

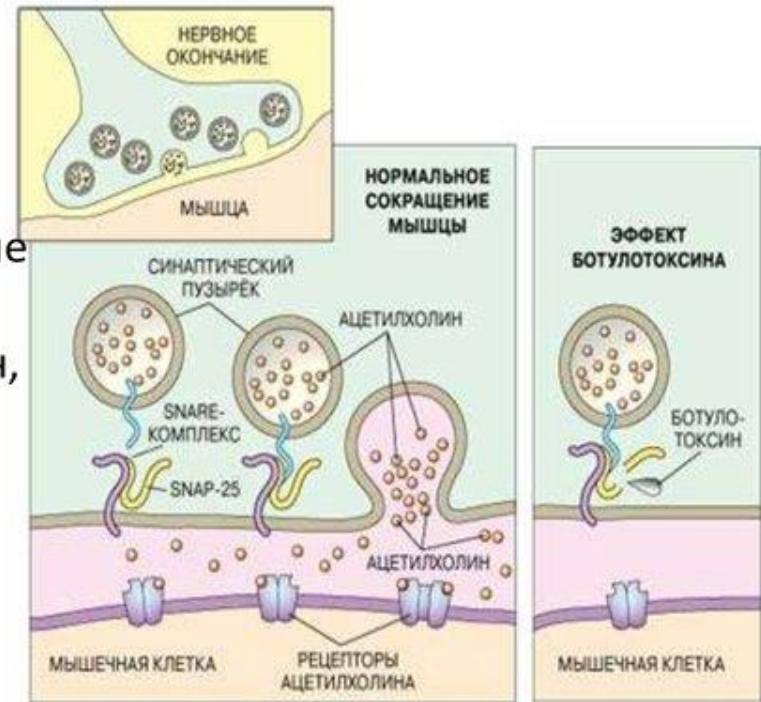
- В настоящее время известны 8 серологических подтипов ботулинического токсина: А, В, С₁, С₂, D, E, F, G;
- Ботулизм у человека могут вызывают серотипы А, В, Е, F, G, но самым сильнодействующим является тип А.

Факторы патогенности, патогенез ботулизма

- Клостридии ботулизма продуцируют экзотоксин – ботулинический, обладающий нейротропным действием.
- Относится к *бинарным* токсинам – состоит из двух субъединиц, одна из которых (В) отвечает за адсорбцию на рецепторах чувствительных клеток – нейронов, другая (А) – за проникновение в них путем эндоцитоза и развитие последующих событий.
- Токсин быстро всасывается из верхних отделов ЖКТ в кровь и попадает на нервно-мышечные синапсы.
- Ботулинический токсин связывается с мембраной синапсомы, проникает в нервную клетку путем эндоцитоза.
- Механизм действия ботулотоксина состоит в ингибции кальций-зависимого освобождения ацетилхолина, блокаде функциональной активности нейрона.

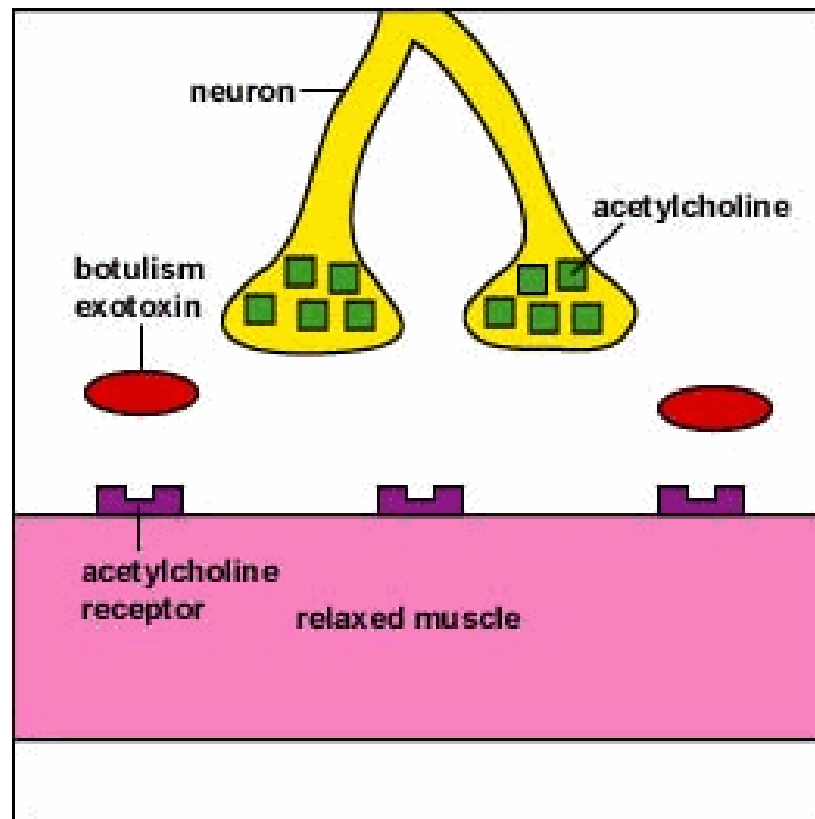
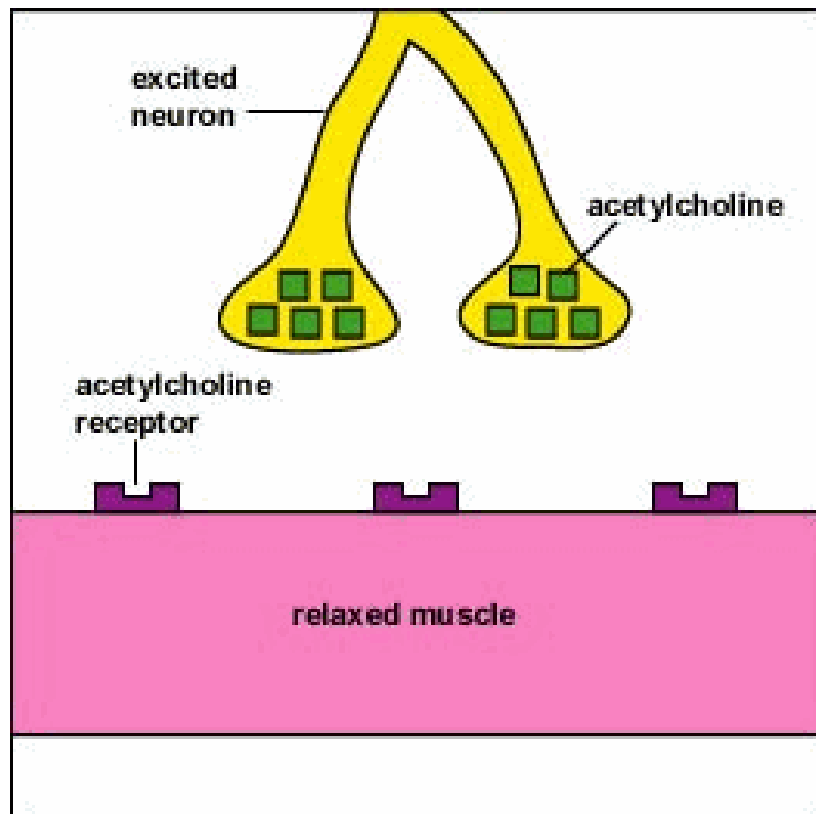
Структура и механизм действия ботулотоксина

При нормальной передаче импульса в области соединения нервного окончания с мышцей (синапса) происходит высвобождение нейромедиатора ацетилхолина, который вызывает сокращение мышцы. Это довольно сложный процесс. Сначала пузырьки, содержащие ацетилхолин, подходят к мембране (внешней оболочке) нервного окончания. Чтобы ацетилхолин высвободился, пузырьки должны слиться с мембраной, что невозможно без специального «комплекса слияния», состоящего из нескольких белков (SNARE-комплекс).



Ботулинический токсин проходит через мембрану нервного окончания внутрь, а затем «отрезает» от комплекса слияния определённые белки. Например, ботулинический токсин типа А атакует белок SNAP-25. Без полноценного SNARE пузырьки с ацетилхолином уже не могут слиться с мембраной и остаются внутри нервного окончания. В итоге, несмотря на то что нервное волокно продолжает посылать команды, сокращения мышцы уже не происходит.

Механизм действия ботулотоксина



Ботулотоксин действует на:

- 1. двигательные нейроны спинальных моторных центров и продолговатого мозга, вызывая паралич
- 2. периферические двигательные нервно-мышечные рецепторы, нарушая передачу возбуждения с нерва на мышцу

Патогенез ботулизма

Ботулизм - тяжелое, часто (до 60% случаев) смертельное
пищевое отравление:

попадание в желудочно-кишечный тракт:

- возбудитель → продукция токсина
 - только токсин



токсинемия



проникновение в нейроны
(эндоцитоз)



блокада передачи сигнала через нервно-мышечные синапсы



паралич мышц
(глазодвигательных, гортани, глотки, дыхательных)



Смерть (паралич сердца, остановка дыхания)

Среда обитания *C. botulinum*

- Постоянно споры в воде, почве → фрукты, овощи → **КИШЕЧНИК ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ** → с испражнениями в окружающую среду → состояние споры
- Нормальная микрофлора ЖКТ животных и рыб
- Споры обнаруживают в 9% проб почвы
- и 4% проб воды

Эпидемиология ботулизма

- **Пути передачи:**

- алиментарный (основной)
- раневой (при травмах в инфицированных тканях в условиях, близких к анаэробным, происходит вегетация спор с последующим токсинообразованием)

спорадические и групповые (чаще семейные) заболевания

высокая естественная восприимчивость, отсутствие иммунитета



Продукты, вызывающие ботулизм



колбасы



красная рыба,
копченая и
соленая рыба

Продукты

сырокопченые
окорока

домашние
консервы



БОТУЛИЗМ. КЛИНИКА

Инкубационный период - в среднем 12-36 час.

Неспецифические симптомы: общая слабость, головная боль; в 10-20 % случаев – явления острого гастроэнтерита.

Нейроплегические (специфические) симптомы:

- офтальмоплегия, диплопия (двоение предметов), ослабление ясности видения, птоз (опущение верхнего века), стробизм (косоглазие), анизокория (неравномерное расширение зрачков), отсутствие реакции зрачков на свет (паралич глазного яблока);
- паралич мышц мягкого неба и глотки: расстройства голоса вплоть до полной афонии, нарушение глотания; паралич лицевых мышц (амимия); сухость во рту.

Офтальмоплегические симптомы: больные жалуются на ослабление зрения, “сетку” или “туман” перед глазами. Чтение затруднено или невозможно из-за пареза аккомодации и двоения. Отмечается мидриаз со снижением или отсутствием реакции на свет, ограничение движения глазных яблок вплоть до полной неподвижности (парез взора), птоза, стробизма (косоглазие), горизонтальный нистагм. Мб легкая анизокория.



Иммунитет и средства специфической профилактики

- При ботулизме иммунитет антитоксический.
- У восприимчивых животных естественного иммунитета к ботулизму не существует.
- Описаны случаи индивидуальной устойчивости к ботулиническому токсину людей и животных.
- Перенесенное заболевание также не оставляет иммунитета и у человека, ни у животных.

Лабораторная диагностика

Материалом для исследований служат: рвотные массы, промывные воды желудка, кровь, остатки пищи.

Методы диагностики:

1. **Серологический метод** (РОНГА – реакция обратной непрямой гемагглютинации с диагностическим поливалентной или моновалентными (А, В, Е) ботулиническим сыворотками; ИФА, реакция преципитации в геле.
2. **Биологический метод** (реакция нейтрализации токсина *in vivo* (обычно на мышах) с диагностическим моновалентными ботулиническими сыворотками.
3. **Бактериологический метод** – выделение и идентификация *C.botulinum* аналогично другим клостридиальным инфекциям.

При обнаружении ботулинического токсина в клиническом материале бактериологическое исследование не проводится

Специфическая профилактика и лечение ботулизма

- **Специфическая профилактика:**
 - плановая иммунизация ботулиническим полианатоксином (анатоксины А,В и Е).
 - экстренная профилактика поливалентной лошадиной сывороткой (типы А,В и Е)
- **Специфическое лечение:**
 - до определения типа возбудителя - противоботулиническая сыворотка типов А и Е.
 - после определения типа возбудителя – сыворотка против данного типа

Clostridium difficile –инфекция -

– это заболевание, обусловленное воздействием токсинов, продуцируемых *Clostridium difficile*, и характеризующееся развитием симптомов поражения ЖКТ, различающихся по распространенности, глубине и тяжести клинических проявлений

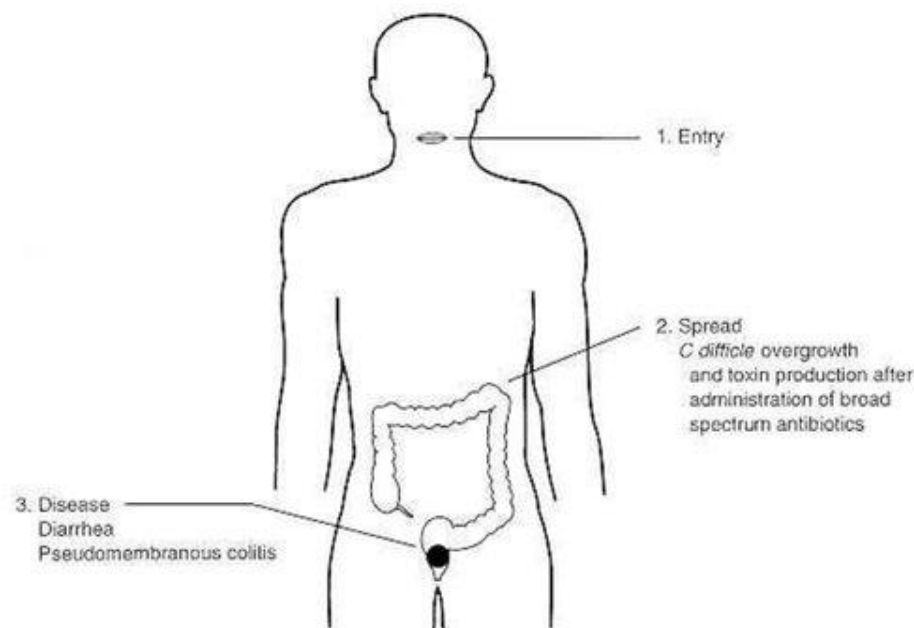


- **Clostridium difficile** – анаэробная спорообразующая Грам (+) палочка, вегетативные формы которой продуцируют экзотоксины:
 - **токсин А (энтеротоксин)** – повреждает слизистую оболочку кишечника путём непосредственного воздействия на **энтероциты**, из-за воспаления которых происходит деэпителизация ворсинок, повышается проницаемость сосудов и усиливается экссудация жидкости в просвет кишечника; **опосредованное поражение ЖКТ токсином А** происходит за счёт стимуляции им синтеза **провоспалительных цитокинов** (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО).
 - **токсин В (цитотоксин)** – оказывает своё действие лишь в присутствии токсина А, т.к. на энтероцитах нет рецепторов к нему; **проникая внутрь клеток, токсин В повреждает их мембраны, ингибирует синтез белка в энтеро- и колоноцитах**, что приводит к потере K^+ .



Отличается множественной устойчивостью к антибиотикам, поэтому усиленно размножается при дисбактериозе, вызванном их назначением.

В результате действия двух токсинов - энтеротоксина (токсин А) и цитотоксина (токсин В) - развивается тяжелый псевдомембранозный колит (госпитальная инфекция, доминирующая среди прочих госпитальных кишечных инфекций).



Клиника инфекции *Clostridium difficile*

- Антибиотик ассоциированная диарея – от легкой формы до тяжелой холероподобной формы
- Антибиотик ассоциированный колит – различной степени тяжести, вплоть до фульминантных форм, летальных форм, в некоторых случаях рецидивирующего течения
- Псевдомембранозный колит

Патогенез ПМК, ассоциированного с *Cl. difficile*



Лабораторная диагностика

- Обнаружение бактерии:
 - Культуральный метод (посев стула) – очень часто ложно-положительный результат из-за выделения нетоксигенных штаммов *Cl.difficile*
 - ПЦР диагностика – обнаружение гена, кодирующего выработку токсина В
- Обнаружение токсинов в стуле
 - Обнаружение токсинов А и В методом ИФА – ложноотрицательные результаты из-за лабильности токсинов в пробах стула, могут разрушаться через 2 часа при комнатной температуре.

Неспорообразующие анаэробы - бактероиды

Класс – Bacteroidetes

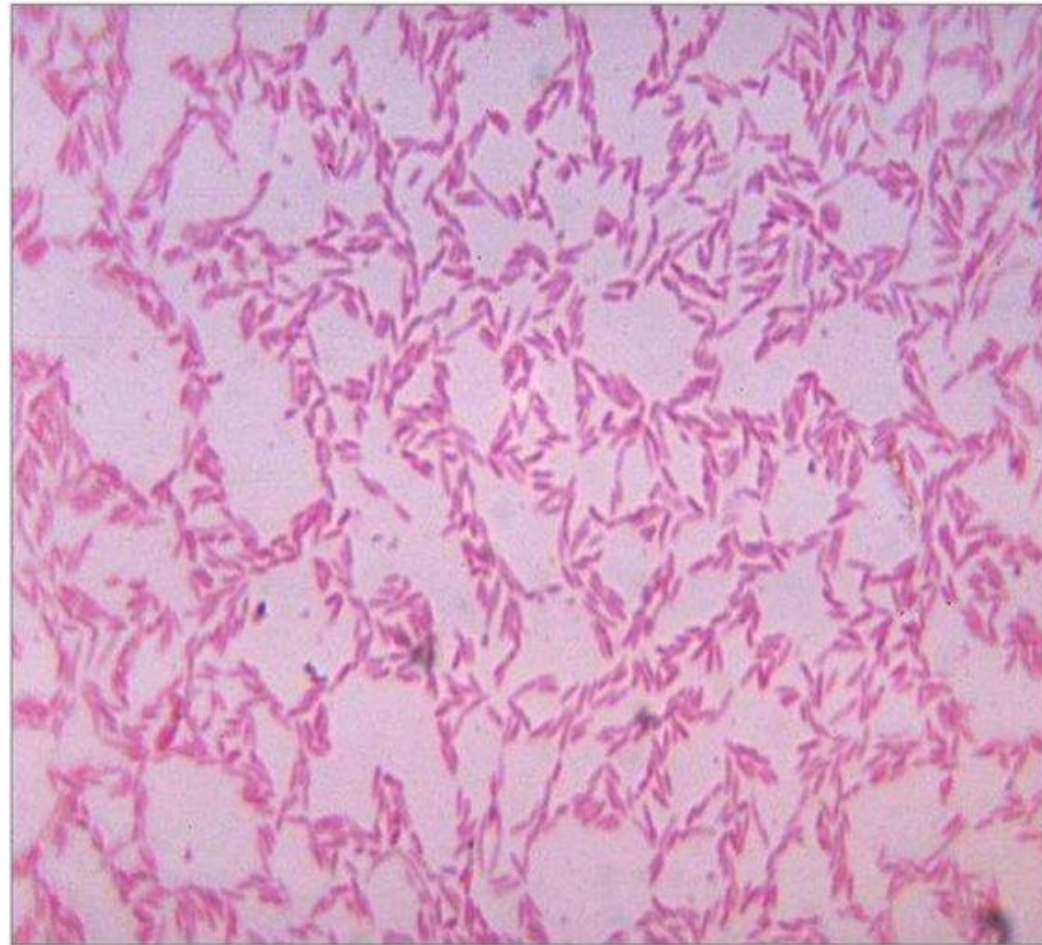
Род – Bacteroides

22 вида, подразделенных на 3 группы:

- Неподвижные, иногда образующие капсулы (Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides ovatus и др.)
- Неподвижные, образующие капсулу, нуждающиеся при росте на средах в нативной сыворотке
- Подвижные, не образующие капсул
- Типовым видом является **Bacteroides fragilis**

Морфология

- Гр- палочки с высокой степенью полиморфизма, в мазке располагаются поодиночке, иногда парами
- Строгие анаэробы
- Неподвижные, спор не образуют
- Образуют капсулу



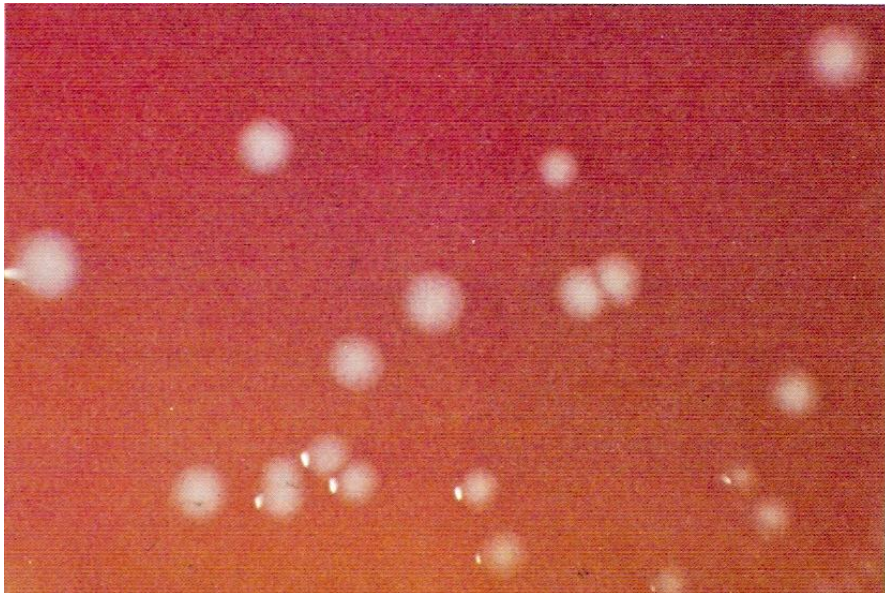
Бактероиды, чистая культура, окраска по Граму

Культуральные свойства

- Облигатные анаэробы
- *B.fragilis* образует каталазу и супероксиддисмутазу, поэтому является аэротолерантным
- Хемоорганотрофы.
- Культивируются на средах с низким окислительно-восстановительным потенциалом (с добавлением крови или гемина, витамина К, цистеина, декстрозы), например, КАБ – кровяной агар для бактероидов. Гемолиз не вызывают.

Рост *Bacteroides fragilis*

Колонии *Bacteroides fragilis* на кровяном агаре



Колонии *Bacteroides fragilis* растущие на агаре для бактероидов с желчью и эскулином. Инкубированы анаэробно на 24 часа при 35 С.

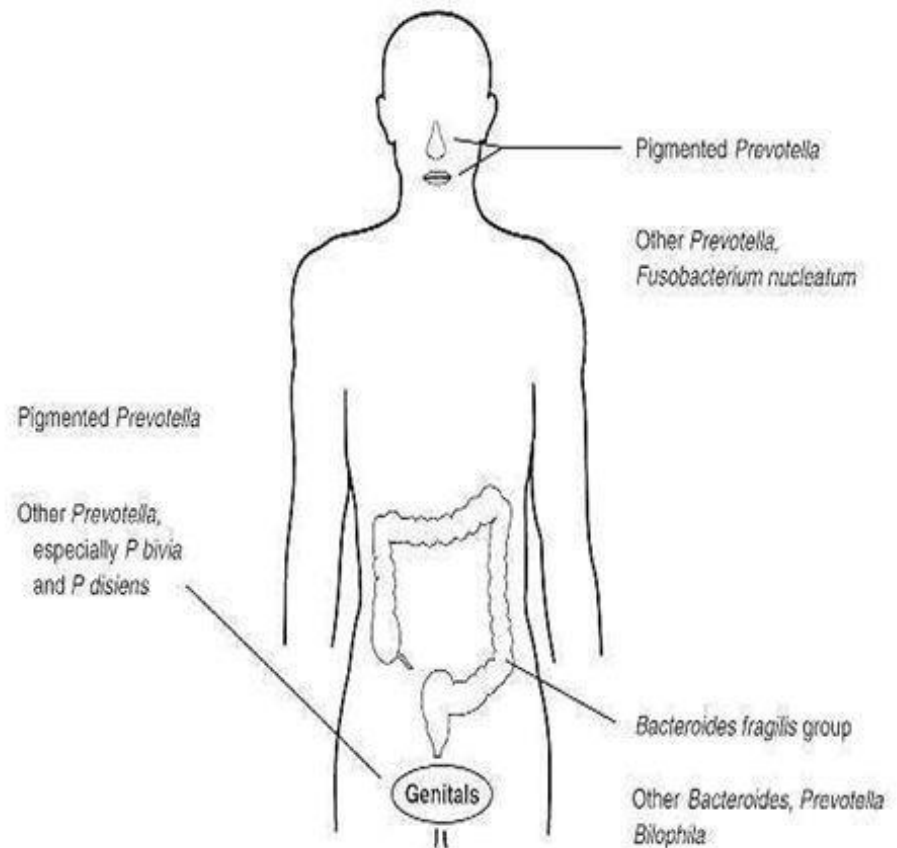


Факторы патогенности

- Адгезивность: фимбрии и белки наружной мембраны
- Факторы инвазии: нейраминидаза, гиалуронидаза, протеазы (в том числе IgA –протеаза), липазы, нуклеазы; ферменты, инактивирующие бактерицидные соединения кислорода – каталаза, супероксиддисмутаза; гепариназа – разрушает гепарин и способствует развитию тромбоза
- Токсины: Эндотоксин, отличающийся от ЛПС других Гр- бактерий; действие проявляется в общей интоксикации организма, биологическая активность ниже, чем у ЛПС энтеробактерий
- Антифагоцитарные свойства: полисахаридная капсула (способна сама вызывать развитие стерильных абсцессов)

Экология

- Являются представителями нормальной микрофлоры кишечника, ротовой полости, влагалища, причем эпитопы различаются по видовому составу;
- Исключительно эндогенная инфекция
- Как правило, смешанная инфекция (пример микробной ассоциации – *B.fragilis*, *E.coli*, *Cl.difficile*)

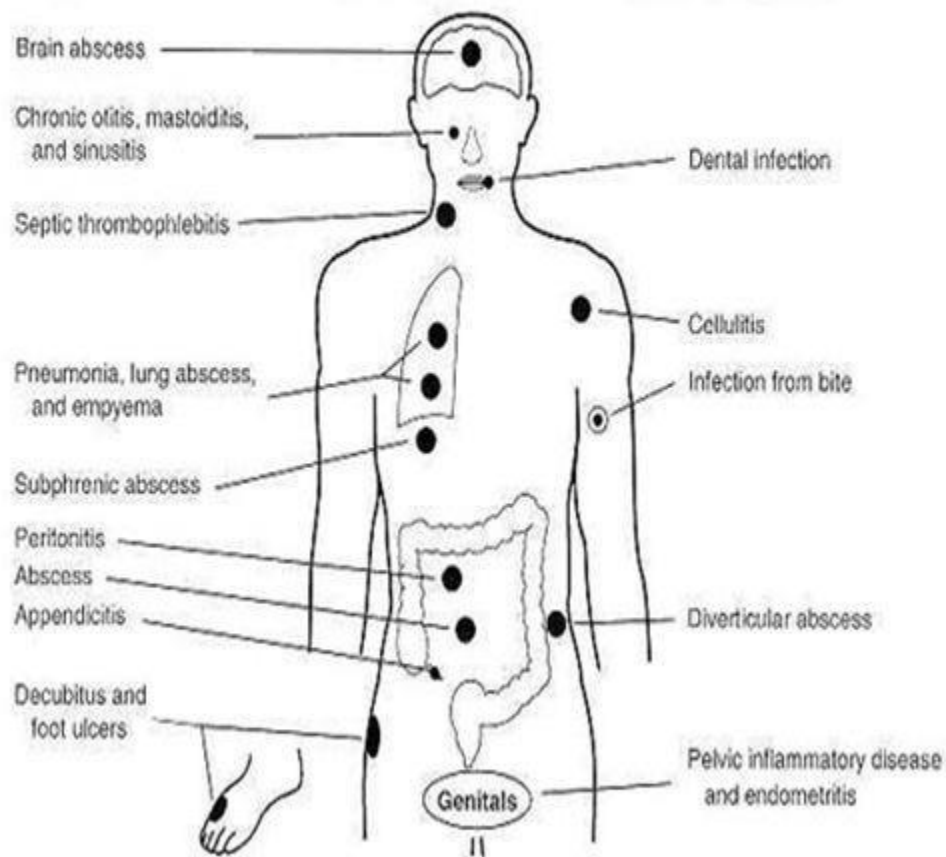


Условия, способствующие развитию анаэробной инфекции

- Хирургические операции
- Наличие злокачественных новообразований
- Травматические и прочие повреждения внутренних органов с перфорацией
- Длительная химио-, гормонотерапия, применение цитостатиков
- Нарушение кровоснабжения ткани со снижением окислительно-восстановительного потенциала

Особенности патогенеза

- Наличие первичного внутреннего повреждения слизистых
- Размножение в условиях некротизации и гипоксии
- Нарастание процессов некротизации с формированием гнойно-воспалительных очагов
- Характерно образование абсцессов внутренних органов и тканей
- Возможно развитие генерализованной инфекции с диссеминацией возбудителей и образованием множественных метастатических очагов



Заболевания, вызываемые Бактероидами

Клинические проявления

- Инфекции ротовой полости, десен, некротизирующие инфекции глотки, придаточных пазух, органов зрения и слуха, гангрена лицевой области;
- Абсцессы головного мозга;
- Пневмонии и абсцессы легкого;
- Перитонит, аппендицит, абсцессы печени;
- Эндометриты;
- Глубокие инъекционные абсцессы, флегмоны
- Остеомиелиты, гнойные артриты

Микробиологическая диагностика заболеваний, вызванных бактероидами

- ***Бактериологический метод*** – выделение культуры возбудителя на питательных средах в анаэробных условиях и его идентификация;
- **Серологический метод** – определение антител в титрах, превышающих титры у здоровых людей, в РА, РНГА, РП в геле.