



АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 2

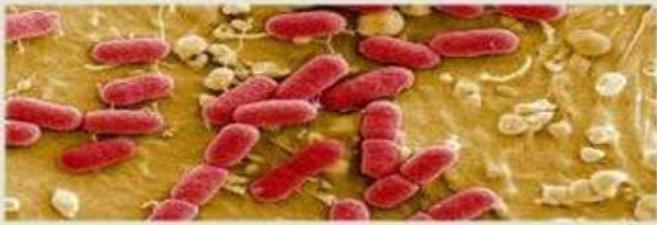
**Возбудители желудочно-кишечных инфекций (роды
Escherichia, Shigella, Salmonella, Vibrio, Campylobacter и
Helicobacter**

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*

Предмет: *Медицинская микробиология - 2*

План лекции

- Бактерии, являющиеся возбудителями желудочно-кишечных инфекций:
- - род *Escherichia*, морфобиологические особенности, факторы патогенности, вызываемые ими заболевания, резистентные к антибиотикам формы, микробиологическая диагностика, специфическое лечение и профилактика.
- - Род *Shigella*, морфобиологические особенности, факторы патогенности, вызываемые ими заболевания, резистентные к антибиотикам формы, микробиологическая диагностика, специфическое лечение и профилактика.
- - Классификация патогенных бактерий, относящихся к роду *Salmonella*, морфобиологические особенности, факторы патогенности, патогенез, основные клинические проявления, микробиологическая диагностика, принципы специфического лечения и профилактики заболеваний, вызываемых этими бактериями. Бактерии, устойчивые к бета-лактамазам широкого спектра действия.
- • Вибрионы. Классификация. Холерный вибрион, морфобиологические особенности. Биовары: классический холерный вибрион и Эль-Тор. Патогенез холеры, основные клинические признаки, микробиологическая диагностика, специфическое лечение и принципы профилактики.
- • Кампилобактерии, их морфобиологические особенности. Факторы патогенности. Патогенез, основные клинические признаки и микробиологическая диагностика вызываемых ими заболеваний.
- • Хеликобактерии, их морфобиологические особенности. Факторы патогенности. Патогенез, основные клинические признаки и микробиологическая диагностика вызываемых ими заболеваний.



• 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)

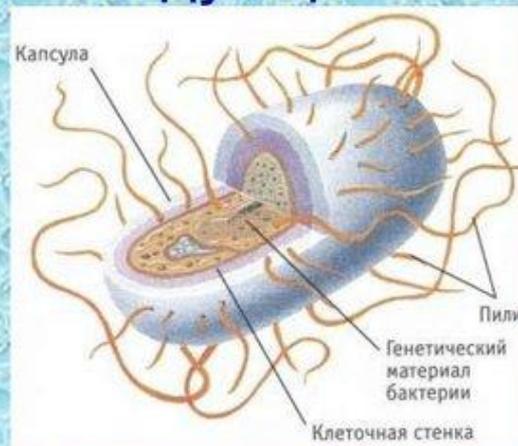
Pseudomonadaceae Streptococcaceae

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

Семейство Enterobacteriaceae

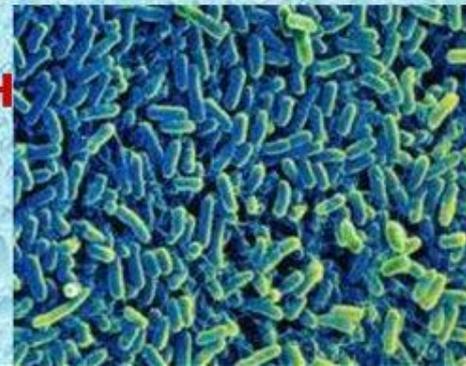
Объединяет бактерии, которым присущи следующие признаки:

1. Единство морфологии – короткие, не образующие спор **палочки** с закругленными концами, подвижные (перитрихии) или неподвижные, не образующие или образующие капсулы
1. Отрицательная окраска по Граму
2. Ферментация **глюкозы** (и ряда др. углеводов) с образованием кислоты и газа или только газа
3. Отсутствие протеолитических свойств
4. Факультативные анаэробы или аэробы
5. Хорошо растут на обычных питательных средах
6. Место обитания – кишечный тракт и дыхательные пути
7. **Фекально-оральный** (в некоторых случаях – воздушно-капельный) путь заражения
8. Отсутствие цитохромоксидазы
9. Каталазопозитивны и оксидазаотрицательны
10. Восстанавливают нитраты в нитриты
11. Хемоорганотрофы



Семейство Enterobacteriaceae

- Насчитывает более 30 родов и более 100 видов
- Наиболее важными для патологии человека являются роды: *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citobacter*, *Enterobacter* и др.
- Для дифференциации родов используют в основном биохимические свойства
- Большое значение для классификации внутри родов и видов имеет изучение антигенного строения. В основу серологической классификации энтеробактерий положено изучение их О-, Н- и К-антигенов
- Патогенез поражений определяют ЭН-эндотоксин, факторы инвазии и адгезии



Семейство ENTEROBACTERIACEA - Таксономия

- Домен (Domain): Bakteriya
- Царство (Kingdom): Pseudomonadota
- Класс (Class): Gammaproteobacteria
- Порядок (Order): Enterobacterales
- Семейство (Family): Enterobacteriaceae
- Род (Genus): -----

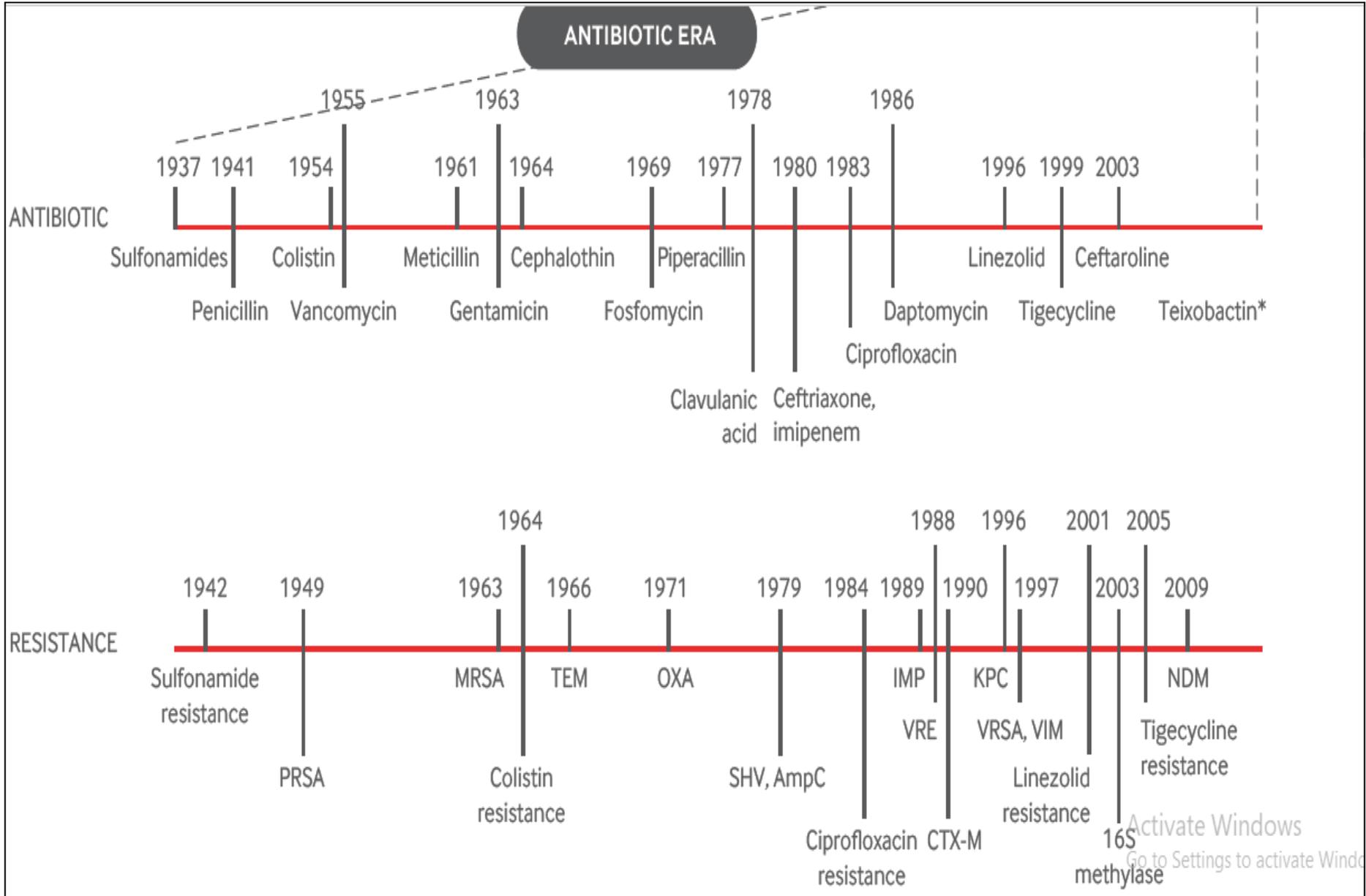
Enterobacteriaceae: основные роды

- Biostraticola (2008)
- Buttiauxella (1982)
- Cedecea (1981)
- **Citrobacter (1932)**
- Cronobacter (2008)
- Enterobacillus (2015)
- **Enterobacter (1960)**
- **Escherichia (1919)**
- Franconibacter (2014)
- Gibbsiella (2011)
- Izhakiella (2016)
- **Klebsiella (1885)**
- Kluyvera (1981)
- Kosakonia (2013)
- Leclercia (1987)
- Lelliottia (2013)
- Limnobaculum (2018)
- Mangrovibacter (2010)
- Metakosakonia (2017)
- Phytobacter (2017)
- Pluralibacter (2013)
- Pseudeschherichia (2017)
- Pseudocitrobacter (2014)
- Raoultella (2001)
- Rosenbergiella (2013)
- Saccharobacter (1990)
- **Salmonella (1900)**
- Scandinavium (2020)
- **Shigella (1919)**
- Shimwellia (2010)
- Siccibacter (2014)
- Trabulsiella (1992)
- Yokenella (1985)

Резистентность энтеробактерий к антибиотикам

- Среди большого круга проблем, связанных с резистентностью к антибиотикам нозокомиальной (госпитальной) микрофлоры, наиболее значимыми являются три:
- метициллинорезистентность или, фактически, полирезистентность у *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- полирезистентность и панрезистентность у *Pseudomonas aeruginosa*;
- полирезистентность у ряда грамотрицательных бактерий (***Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и др.**), обусловленная образованием этими бактериями β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), или **Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL)**.
- БЛРС – это ферменты, которые вырабатываются грамотрицательными палочками и обуславливают резистентность этих бактерий почти ко всем β -лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, азтреонаму).
- Некоторые бета-лактамазы кодируются мобильными генетическими элементами (например, плазмидами). Другие кодируются генами, расположенными в хромосомах.

Mikroorganizmlərin antibiotiklərə davamlılığının evolyusiyası



Activate Windows
Go to Settings to activate Windows

Опасность инфицирования бактериями – продуцентами БЛРС

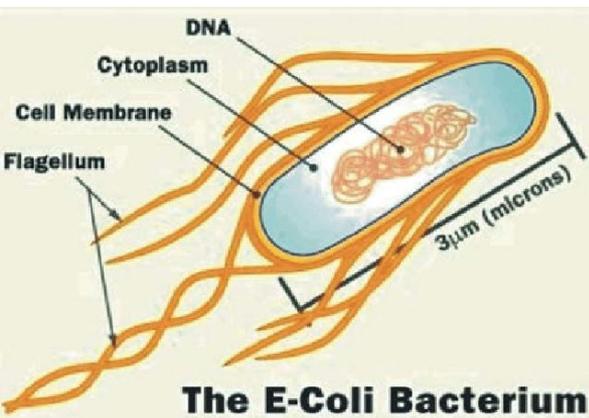
Опасность инфицирования бактериями – продуцентами БЛРС обусловлена следующими обстоятельствами:

- **резистентность** этих бактерий ко всем пенициллинам и цефалоспорином, что ограничивает применение важнейших классов антибиотиков;
- **сопутствующая полирезистентность** к другим классам антибиотиков (аминогликозидам, фторхинолонам и др.), которые применяются при тяжелых инфекциях;
- **быстрое распространение БЛРС** среди грамотрицательных бактерий, в том числе принадлежащих к другим родам;
- **трудность выявления БЛРС** общепринятыми микробиологическими методами;
- **частая клиническая неэффективность лечения**, так как «БЛРС-инфекции» гораздо труднее поддаются антибактериальной терапии, в связи с чем отмечается ухудшение течения инфекций, рост летальности по сравнению с инфекциями, вызванными возбудителями, не продуцирующими БЛРС;
- **экономический ущерб**, который связан с усложнением микробиологической диагностики, затратами на инфекционный контроль, необходимостью применять дорогостоящие антибиотики, клинической неэффективностью и дополнительными расходами в связи с увеличением срока пребывания в стационаре.

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

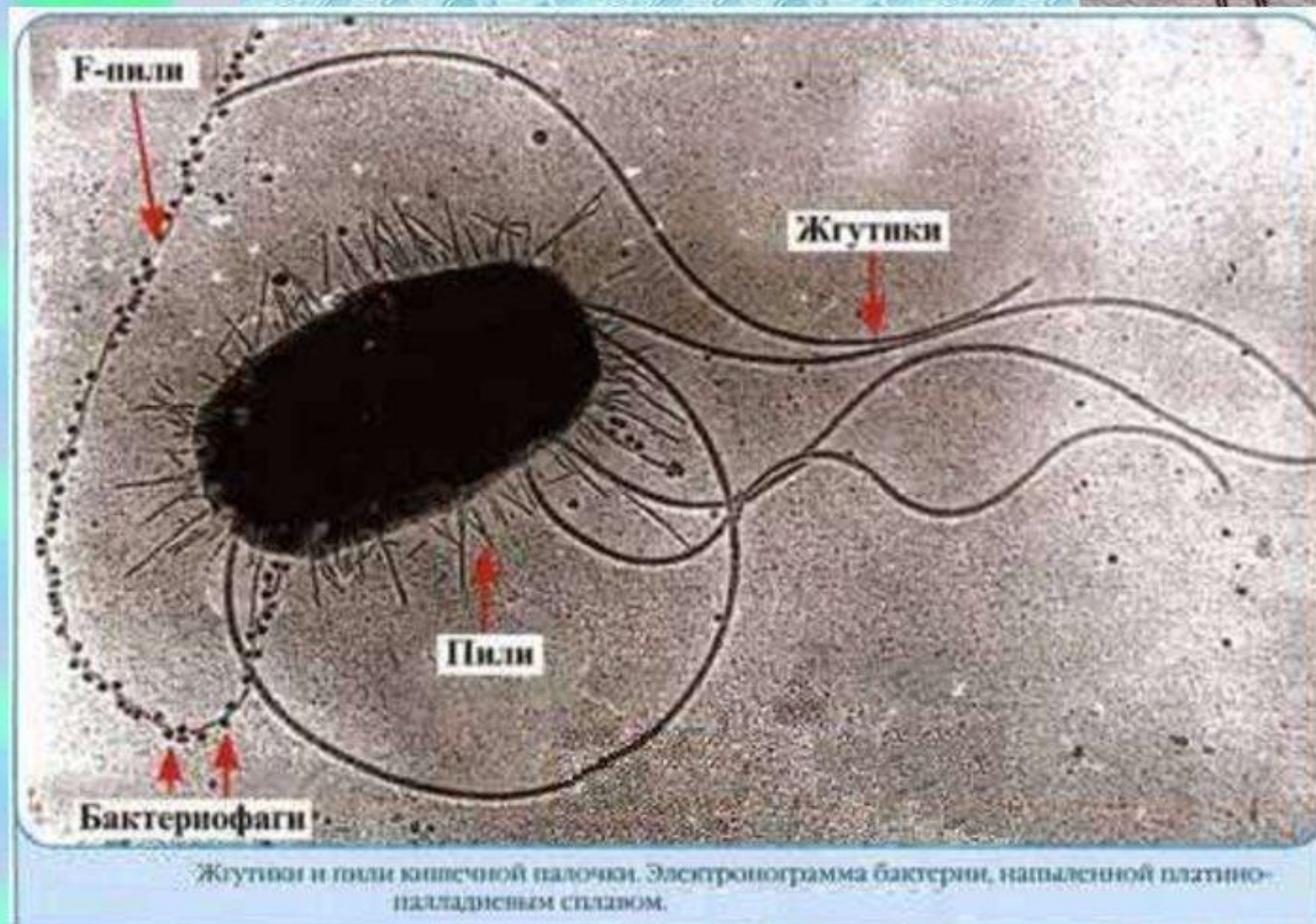
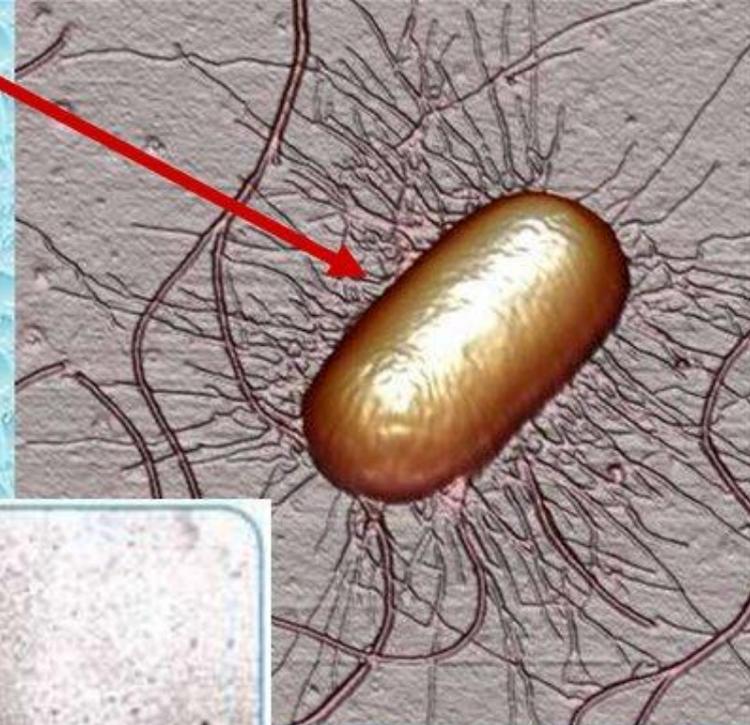
- E. Coli– короткие, в среднем $0,5-3,0 * 0,5-0,8$ мкм палочки. Грамотрицательны. В большинстве случаев они подвижны, перитрихи. Однако некоторые варианты кишечной палочки неподвижны. Многие штаммы образуют капсулу. Спор не образуют.



Рис. 3.40. Чистая культура E. coli. Окраска по Граму

E. coli

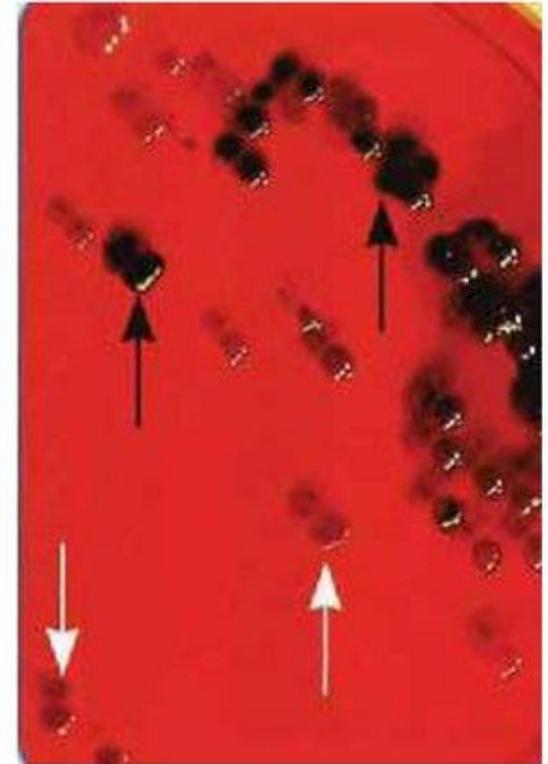
Бактерия кишечной палочки (*Escherichia coli*).
Изображение получено с помощью сканирующего зондового микроскопа.
Длина бактерии – 1,9 мкм, ширина – 1 мкм.
Толщина жгутиков и ресничек – 30 нм и 20 нм, соответственно



Жгутики и пили кишечной палочки. Электронограмма бактерии, напыленной платино-палладиевым сплавом.

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.



**Характер роста
эшерихий на МПА (а) и
в МПБ (б).**



а



б

Культуральные свойства



Вид колоний
лактоположительных
эшерихий на
среде Эндо.



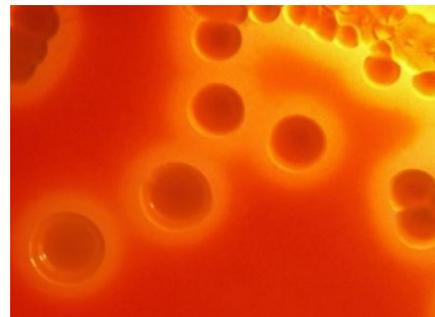
Характер роста эшерихий на
среде Плоскирева.



Характер роста
лактоположительных эшерихий на
среде Левина.



Характер роста
лактоположительных
эшерихий на среде
MacConkey



а



б

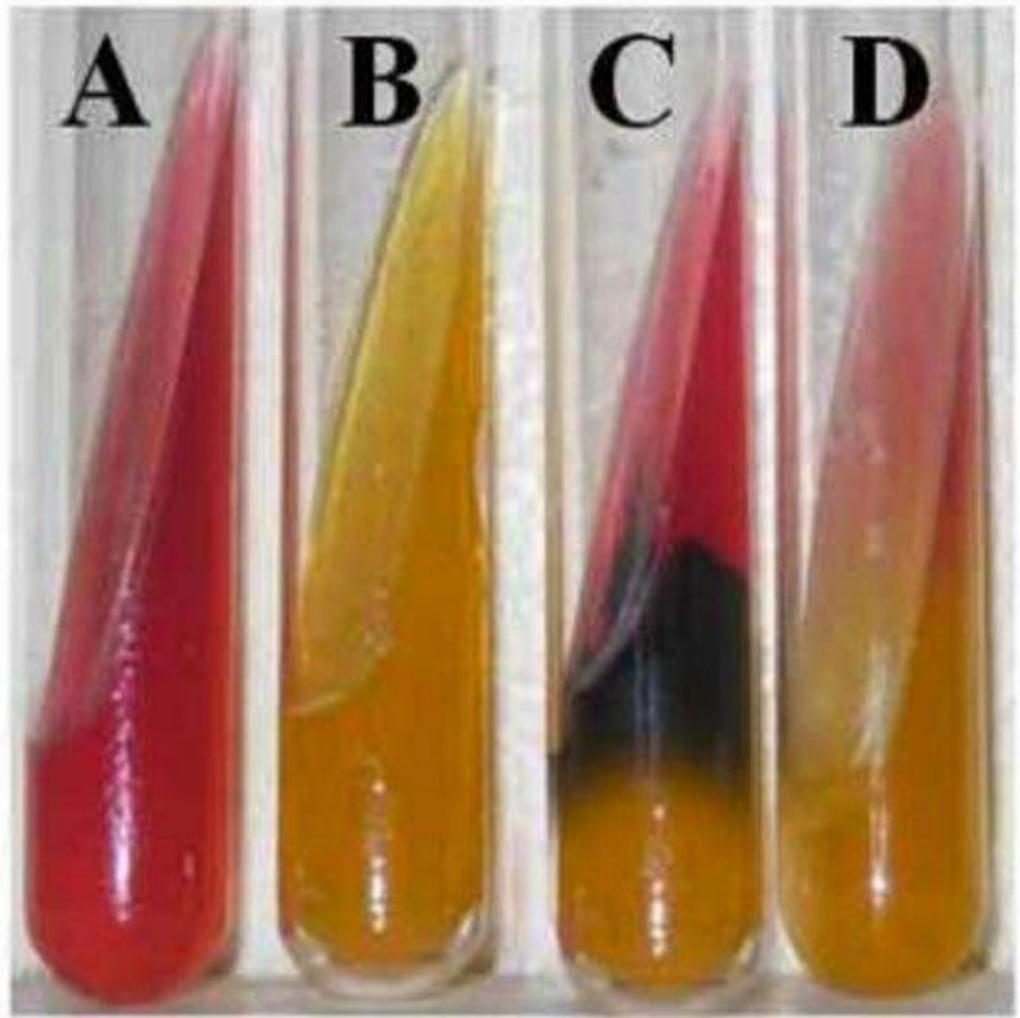
Гемолитические (а) негемолитические (б) штаммы
кишечной палочки.

Биохимические свойства

E. coli обладают высокой ферментативной активностью: углеводы (глюкозу, лактозу, маннит, мальтозу) ферментируют до кислоты и газа. Белки ферментируют до индола.



Среда Клиглера



A) *Контроль*

B) *Escherichia coli*: Gluc (+), Lac (+), H₂S (-)

C) *Salmonella typhimurium*: Gluc (+), Lac (-), H₂S (+)

D) *Shigella boydii*: Gluc (+), Lac (-), H₂S (-)

Антигенная структура

- *О-антиген* – соматический. Известно 173 разновидностей **О**-антигена.
- *Поверхностный - К-антиген*, состоящий из 3-х фракций: А, В и L, отличающихся по чувствительности к температуре и химическим веществам. Имеется 97 разновидностей **К**-антигена. **К**-антиген обладает способностью маскировать **О**-антиген, который можно выявить только после разрушения **К**-антигена кипячением.
- *Жгутиковый - Н-антиген*, типоспецифический, 57 сероваров.
- Количество возможных комбинаций **О**-, **К**- и **Н**-антигенов превышает 2000. Антигенная структура эшерихий представляет собой формулу, в которой указываются буквенные и цифровые обозначения антигенов, разделенные двоеточием, например, O101:K5:H10.

Факторы патогенности кишечной палочки

Адгезины

Фимбрии

Белки наружной мембраны

Бактериальные липосахариды

Факторы

инвазии

Белки наружной мембраны

Эндотоксины

Экзотоксины

1. Цитотонины

- Термолабильный энтеротоксин (субъединицы А1, А2 и В)
- Термостабильный энтеротоксин 2 типов

2. Цитотоксины (шигаподобные)

Факторы адгезии и колонизации

- **Факторы адгезии и колонизации** необходимы для прикрепления бактерий к клеткам организма и колонизации тканей. Адгезины представляют собой либо поверхностные фимбриальные структуры (пили), либо нефимбриальные белки наружной мембраны.
- **Адгезины CFA/I-CFA/V1** (англ. *colonization factor antigen*) представляют собой фимбриальные структуры. Гены, детерминирующие образование CFA, локализованы в плазмидах.
- **Адгезин Adhesion Henle-407** также относится к фимбриальным факторам, выявляемым по способности бактерий прикрепляться к клеткам Henle-407.
- **Белок наружной мембраны EAF** (англ. *enteropathogenic E. coli adherence factor*) или интимин относится к числу афимбриальных адгезинов. Он кодируется хромосомным геном *eaeA*. EAF обнаружен у бактерий, способных прикрепляться к клеткам HEp-2.
- **Афимбриальные адгезины**, кодируемые хромосомным геном *afa*, обуславливают адгезию эшерихий на рецепторах уроэпителиальных клеток.
- Еще одним афимбриальным адгезином является белок **карлин** (*curli*), который кодируется геном *csg* и связывается с фибронектином и ламинином межклеточного матрикса. Карлин обуславливает адгезию, клеточную агрегацию и образование биопленок на слизистых оболочках.

Факторы инвазии и эндотоксин

- **Факторы инвазии.** Роль факторов инвазии выполняют белки наружной мембраны, кодируемые плазмидой с молекулярной массой 140 МД. Эта плазида идентична плазмиде шигелл, кодирующей синтез поверхностных белков (IPA- антигенов) и белка VirG. С их помощью энтероинвазивные *E. coli* проникают в эпителиальные клетки кишечника, размножаются в них и вызывают их разрушение.
- **Интимин** - белок молекулярной массы 94 кД, кодируется геном *eae*. Комплекс интимины с рецептором Tir инициирует полимеризацию актина цитоскелета в области прикрепления бактерий. В результате этого облегчается процесс проникновения бактерий в эпителиальные клетки.
- **Система секреции III типа (Т3SS)** обеспечивает перенос эффекторных бактериальных белков из микробной клетки непосредственно в цитоплазму эукариотической клетки – мишени.
- **Эндотоксин** эшерихий представляет собой липополисахарид (ЛПС), который определяет специфичность O-антигена бактерий

Экзотоксины

- **Экзотоксины.** К числу экзотоксинов эшерихий относятся энтеротоксины и шига-подобные токсины.
- **Энтеротоксины** стимулируют гиперсекрецию эпителиальными клетками кишечника ионов натрия, калия, хлора, бикарбонат-ионов, что приводит к нарушению водно-солевого обмена и развитию диареи. Существуют термолабильные энтеротоксины (*LT - labile toxin*) и термостабильные энтеротоксины (*ST - stable toxin*).
- **Шига-подобный токсин** аналогичен экзотоксину *Shigella dysenteriae*. Его называют SLT, Stx (*Shiga-like toxin* или *Shiga toxin*) или VT (*Verotoxin*). Шига-подобный токсин *E. coli* и токсин *S. dysenteriae* отличаются только одной аминокислотой. Различают два типа этого токсина: SLT-1 (Stx-1) и SLT-2 (Stx-2).
- **Гемолизин** – термолабильный высокомолекулярный белок, лизирующий эритроциты. Гемолизин является порообразующим цитолизинном
- **CNF** (цитотоксический некротический фактор) типа 1 и 2 (CNF 1/2) представляет собой деамидазу, повреждающую белки, которые являются регуляторами актинового цитоскелета. Этот фактор обнаружен у уropатогенных штаммов кишечной палочки.
- **CLDT** (*cytolethal distending toxin* - цитолетальный дилатирующий или разрыхляющий токсин) обуславливает фрагментацию ядра, увеличение и гибель клетки. Кодирован геном *cdt*.
- **Колицины** – термостабильные белки, подавляющие рост родственных бактерий. Известно 25 различных колицинов (A, B, C, D и др.). Считают, что колициногенность у патогенных эшерихий способствует их распространению в кишечнике и поэтому может рассматриваться как один из факторов патогенности.

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, вызванные эшерихиями

Заболевания, вызванные эшерихиями, отличаются механизмами развития и клиническими проявлениями. Различают следующие группы кишечных палочек:

- ✓ **непатогенные** (резидентные) эшерихии;
- ✓ эшерихии, вызывающие **внекишечные заболевания** и имеющие эндогенное происхождение;
- ✓ **диареегенные эшерихии** экзогенного происхождения.

Непатогенные (резидентные) эшерихии являются представителями нормального микробиоценоза кишечника человека. Они совместно с другими представителями нормального микробиоценоза кишечника обеспечивают колонизационную резистентность организма. Типичным представителем непатогенных кишечных палочек является штамм *E. coli* O6:K5:H1 Nissle 1917, на основе которого селекционирован вариант *E. coli* M-17, используемый при производстве пробиотиков.

Патогенные эшерихии

К патогенным эшерихиям относятся:

- возбудители **парентеральных эшерихиозов или экстраинтестинальные патогенные эшерихии** (Extraintestinal pathogenic E.coli)
- **диареегенные (интестинальные) эшерихии** (Diarheagenic E.coli).
- К возбудителям **парентеральных эшерихиозов** относятся:
 - ✓ **уропатогенные эшерихии** (UPEC - Uropathogenic E. coli),
 - ✓ эшерихии, **вызывающие менингиты новорожденных** (NMES – Neonatal Meningitis E. coli),
 - ✓ **ассоциированные с сепсисом патогенные эшерихии** (SePEC – Sepsis associated pathogenic E. coli).

Диареегенные эшерихии

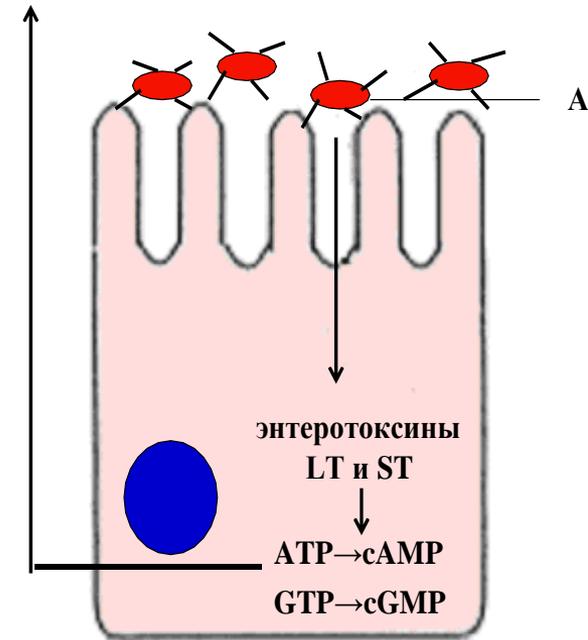
Диареегенные эшерихии в зависимости от наличия тех или иных факторов патогенности и патогенетических особенностей заболевания подразделяются на следующие группы:

- **энтеротоксигенные** E. coli - ЭТКП (Enterotoxigenic E. coli – ETEC);
- **энтероинвазивные** E. coli - ЭИКП (Enteroinvasive E. coli – EIEC);
- **энтеропатогенные** E. coli - ЭПКП (Enteropathogenic E. coli – EPEC);
- **энтерогеморрагические** E. coli - ЭГКП (Enterohemorrhagic E. coli – EHEC);
- **энтероагрегативные** (энтероагрегирующие, энтероадгезивные или энтероадгерентные) E. coli - АгКП (Enterocoaggregative E. coli – EAEC);
- **диффузно-адгерентные** (диффузно-агрегативные, диффузно-агрегирующие) - ДАКП (Diffusely Adherent E. coli - DAEC).

Энтеротоксигенные эшерихии

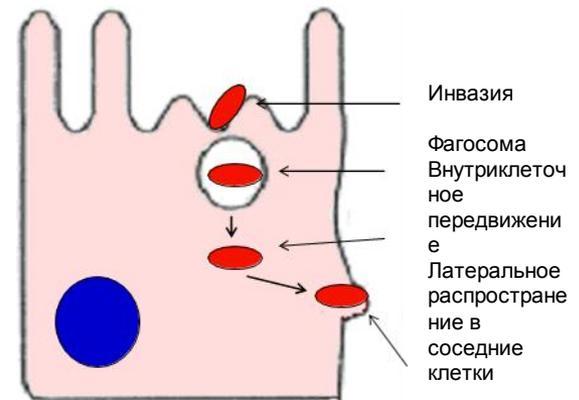
- Энтеротоксигенные кишечные палочки поражают **тонкий кишечник**.
- Основными факторами патогенности ЭТКП являются факторы колонизации, термолабильный и термостабильный энтеротоксины.
- ЭТКП продуцируют **термолабильный (LT) и термостабильный (ST) энтеротоксины**, которые **нарушают водно-солевой обмен в кишечнике**, активируя аденилатциклазную и гуанилатциклазную системы. В результате этого цАМФ подавляет всасывание электролитов и воды каемчатыми клетками ворсинок и одновременно стимулируют их секрецию клетками крипт.
- ЭТКП вызывают развитие диарейного синдрома - **холероподобного заболевания** (диареи путешественников). Для развития заболевания достаточна заражающая доза $10^8 - 10^{10}$ клеток. Болеют дети в возрасте от 1 года до 3 лет и взрослые.
- К числу ЭТКП относятся серогруппы **O6, O8, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O80, O85, O115, O128ac, O139, O148, O153, O159** и др

Выход воды, ионов натрия и хлора



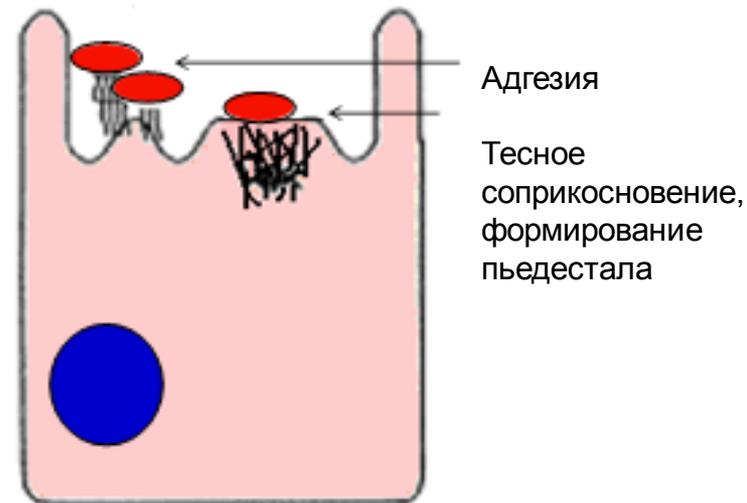
Энтероинвазивные эшерихии

- Энтероинвазивные эшерихии внедряются и размножаются в клетках эпителия нижнего отдела **подвздошной и толстой кишки** (внутриклеточное паразитирование).
- Основными факторами патогенности ЭИКП являются факторы адгезии, колонизации и инвазии (EAF, CFA, инвазины).
- Эти факторы детерминированы как хромосомными, так и плазмидными генами.
- ЭИКП **внедряются в эпителиальные клетки** слизистой оболочки кишечника, размножаются в них и вызывают **деструкцию** слизистой оболочки.
- ЭИКП вызывают острое **дизентериеподобное заболевание** Заражающая доза составляет 10^5 клеток. Болеют дети в возрасте от 1,5 до 2 лет, но могут болеть подростки и взрослые.
- К ЭИКП относятся серогруппы **O28ac, O29, O124, O136, O143, O144, O152, O164, O167.**



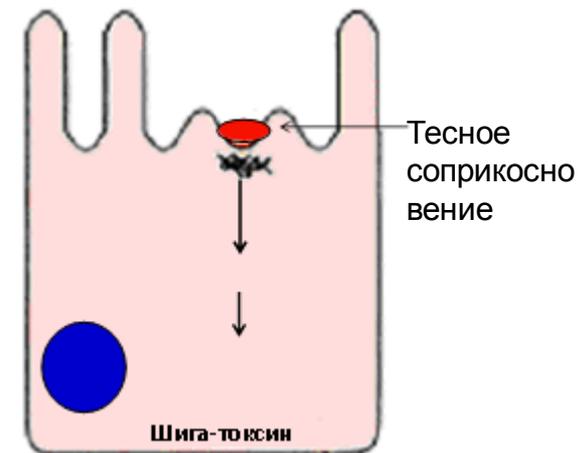
Энтеропатогенные эшерихии

- Энтеропатогенные эшерихии поражают **тонкий кишечник**.
- ЭПКП прикрепляются к клеткам эпителия, **размножаются на поверхности эпителия и разрушают микроворсинки** (эффект “прикрепления и сглаживания” – A/E, attaching and effacing), что приводит к **эрозиям эпителия**. A/E активность детерминируется генами, локализованными в одном из “островков патогенности” (PAI).
- Заражающая доза ЭПКП составляет 10^5 - 10^{11} клеток. Чаще заболевают дети в возрасте до двух лет. Заболевание может протекать как **внутрибольничная инфекция в отделениях для новорожденных**.
- К ЭПКП относятся серогруппы **O18, O44, O55, O86, O111, O112, O114, O119, O125, O126, O127, O128 ab, O142**.



Энтерогеморрагические эшерихии

- Энтерогеморрагические кишечные палочки **продуцируют шига-подобный токсин** (веротоксин), поэтому обозначаются как STEC или VTEC.
- ЭГКП с помощью пилей и интимина вначале **адгезируются и размножаются на поверхности эпителиальных клеток**. В последующем ЭГКП продуцируют Шигаподобные токсины, которые **проникают в кровь, разрушают эндотелий кровеносных сосудов кишечника**. В результате этого нарушается кровоток, возникает кровотечение, **развивается ишемия и некроз клеточной стенки** (геморрагический колит).
- ЭГКП поражают толстый кишечник.. Поражаются все возрастные группы. Болеют дети и взрослые.
- К числу ЭГКП относятся серогруппы **O26, O111, O145, O157**.
- Особую **эпидемиологическую опасность** представляют **штаммы E. coli O157:H7 и E. coli O104:H4**.



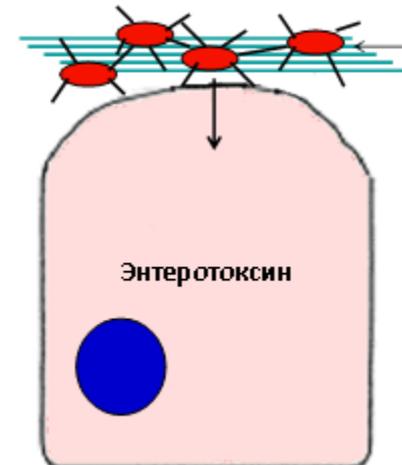
Гемолитико-уремический синдром (ГУС)

- В 1955 г. С. Gasser с соавторами описали наблюдавшееся ими у 5 детей заболевание, которое представляло собой сочетание острой почечной недостаточности (ОПН) с гемолитической анемией и тромбоцитопенией, развивающимися на фоне инфекционной диареи (*E. coli*, *Sh. dysenteriae*, *S. pneumoniae*), и назвали его гемолитико-уремическим синдромом (ГУС).
- Основным фактором, инициирующим развитие типичного ГУС, который обуславливает до 80 % от общего числа случаев заболевания, является энтерогеморрагическая кишечная палочка (*E. coli*, ЕНЕС, серотип O157:H7), синтезирующая шигаподобный токсин (веротоксин 1 и/или 2 типа). Данный штамм обладает высокой патогенностью для человека (для заражения достаточно 10^3 микроорганизмов), однако диарея развивается только в каждом 10-м случае.

-

Энтероагрегативные эшерихии

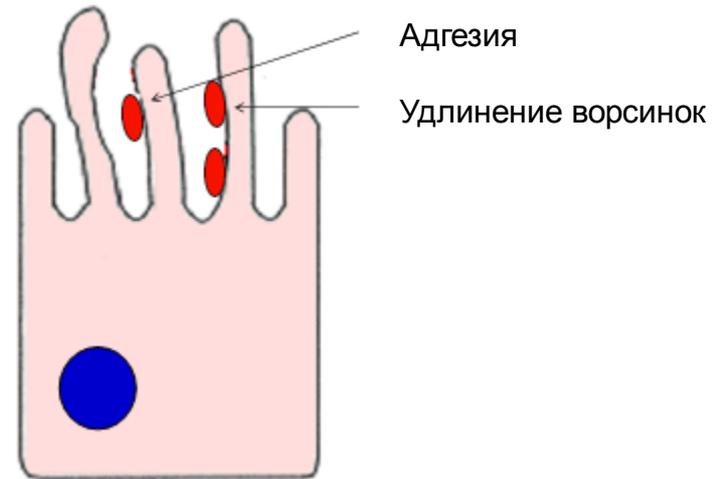
- Энтероагрегативные кишечные палочки (ЭАКП) **не образуют цитотоксины и не проникают в эпителиальные клетки.**
- Они поражают эпителий тонкого кишечника и **склонны к аутоагглютинации.** Свое название ЭАКП получили за счет **быстрого прикрепления к поверхности клеток с помощью фимбриальных адгезинов AAF (aggregative adherence fimbriae).**
- Прикрепившись к эпителиальным клеткам, они формируют агрегаты в виде кирпичной кладки. После прикрепления ЭАКП стимулируют выработку клетками слизи, что ведет к образованию толстой слизистой биопленки.
- ЭАКП колонизируют **тонкий и толстый кишечник,** вызывают секреторную диарею, поражают как детей, так и взрослых.



Адгезия и агрегация

Диффузно-адгерентные эшерихии

- Диффузно-адгерентные кишечные палочки (ДАКП) **имеют как фимбриальные, так и афимбриальные адгезины.**
- Чаще встречаются у больных с ослабленной иммунной системой.
- У детей встречаются очень редко, могут проявляться **внекишечными воспалениями, например, циститом, холециститом, пиелонефритом.**



E. coli

Таблица.- Классификация диареегенных E. coli

Категория	Серогруппа	Серовар
ЭПКП	Класс 1: 055, 086, 0111, 0119, 0125, 0126, 0127, 0128ab, 0142 Класс 2: 018, 044, 0112, 0114	018:H7, O20aB:H26, 026:H-, 026:H11, 028ac:H-, 044:H34, 055:H-, 055:H6, 055:H7, 086a:H-, 086a:H34, OP1aB:H-, 0111ab:H2, 0111ab:H12, O114:H10, 0114:H32, 0119:H-, OP9:H6, 0125:H21, 0126:H-, 0126:H7, 0127:H-, 0127:H9, 0127:H21, 0128aB:H2, 0128ac:H12, 0142:H6, 0158:H23, 0159
ЭИКП	028ac, 029, 0124, 0136, 0143, 0144, 0152, 0164, 0167	028ac:H-, 0112ac:H-, 0124:H-, O124:H30, 0124:H32, 0136:H-, 0143:H-, 0144:H-, 0152:H-, 0159:H2, 0164, 0167:H4, 0167:H5
ЭТКП	06,08,015, 020,025, 027, 063, 078, 080, 085, 0115, 0128ac, 0139, 0148, 0153, 0159, 0167*	06:H16, 08:H9, 011:H27, 015:H11, O20:H-, 025:H42, 025:H-, 027:H7, 063, 078:H11, 078:H12, 0128:H7, 0148:H28, O149:H10, O159:H20, 0167*
ЭГКП	0157, 0126, 0111, 0145	0157:H7
ЭАКП		Не выяснены

* В материалах ВОЗ (1989) в числе ЭТКП указаны также серогруппы 071, 092, 0166, 0169.

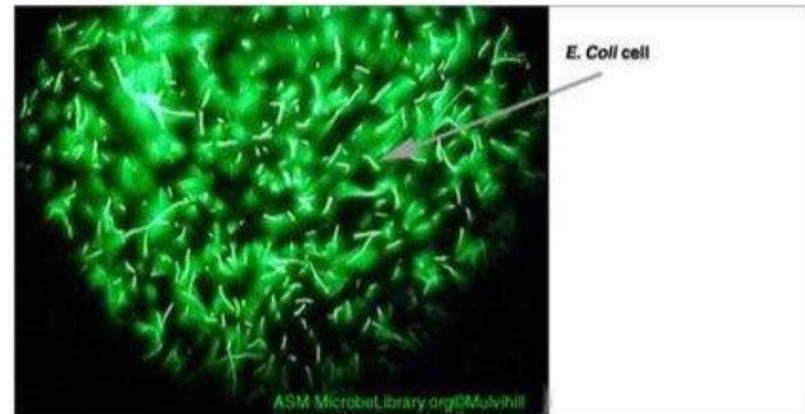
Иммунитет

- ❑ 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

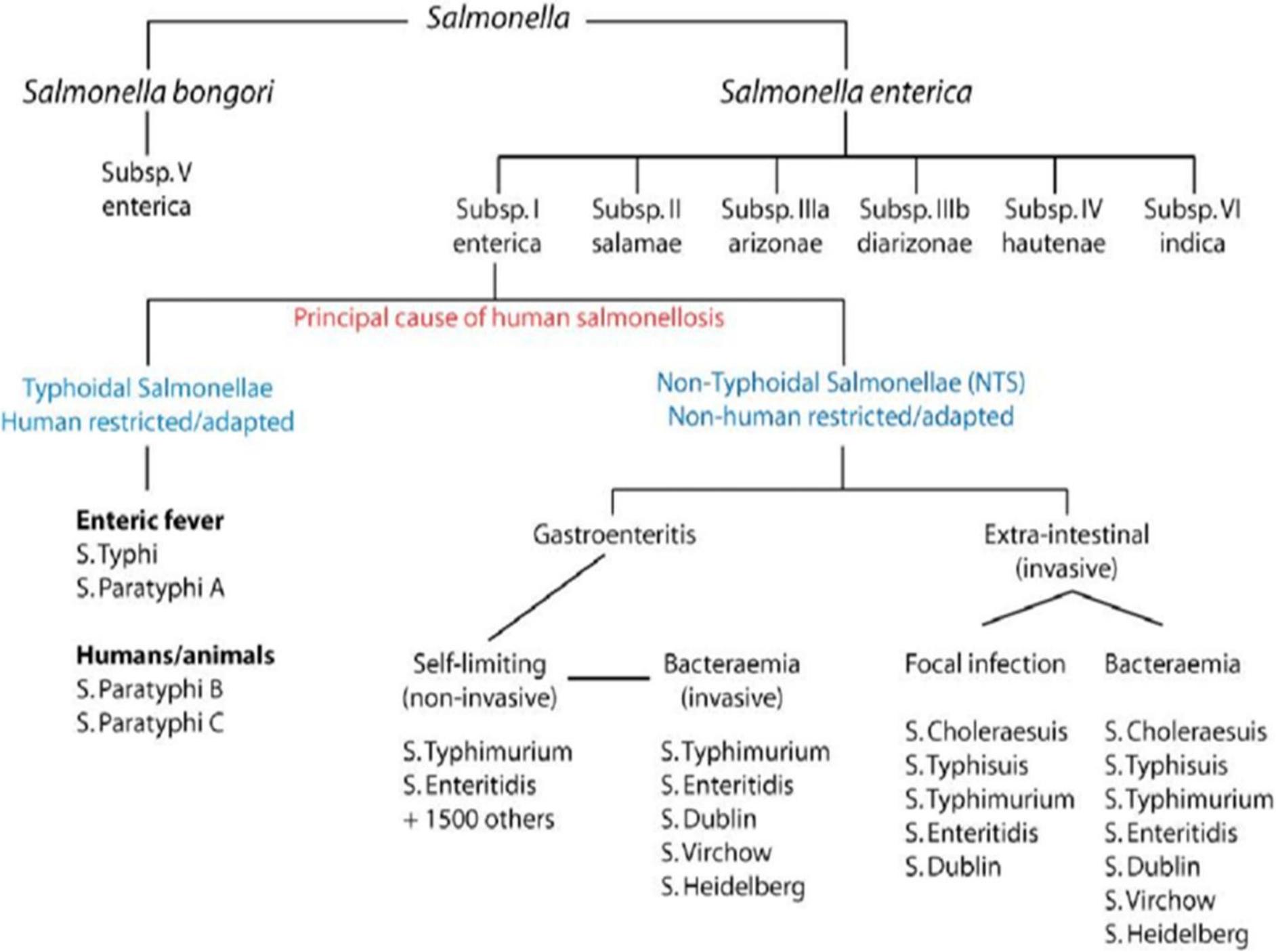
1. **Бактериологический метод**
2. **Серологический метод** (ИФА для обнаружения LT- и ST-энтеротоксинов);
3. **Молекулярно-генетический метод** (ПЦР для обнаружение генов, кодирующих факторы вирулентности);
4. **Иммунофлуоресцентный метод** (прямой) как экспресс-метод во время вспышек кишечной инфекции



Род *Salmonella*

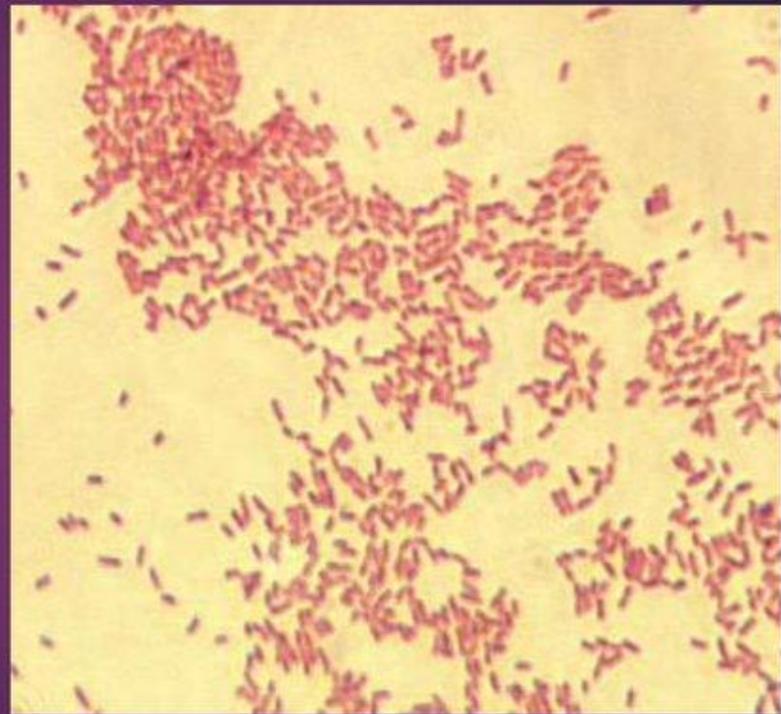
Род Salmonella включает 2 вида:

- 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



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.

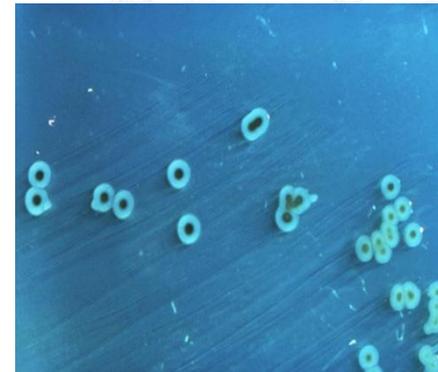


Культура *Salmonella enterica*, окраска по Граму.

Культуральные свойства

- Факультативные анаэробы, хемоорганотрофы.
- Способны расти при температуре от 8 до 450С.
- Хорошо размножаются на простых питательных средах. На МПА образуют полупрозрачные, бесцветные колонии.
- Среда с желчью являются селективными (желчный бульон, жидкая среда Рапопорт с глюкозой, солями желчных кислот и индикатором Андрее). Способны расти на селенитовом 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.

Сальмонеллы паратифа В образуют слизистый вал вокруг колоний



Колонии сальмонелл

На среде Эндо

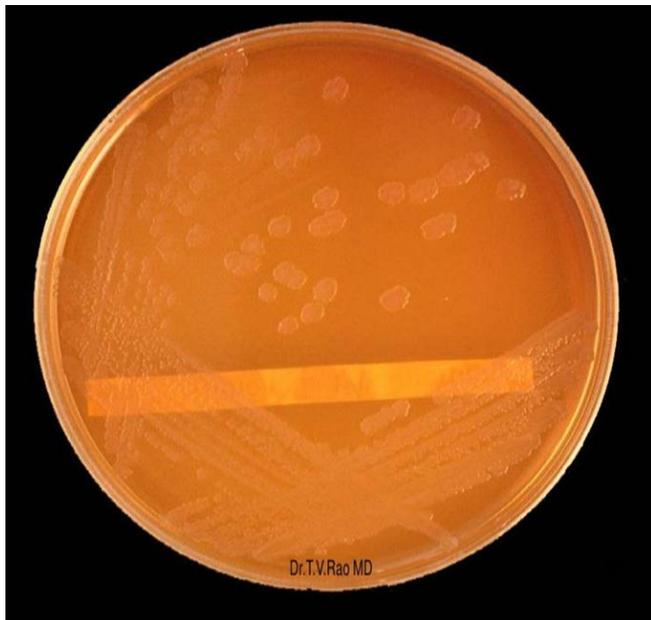


На висмут-сульфит
агаре



Колонии сальмонелл

На агаре MacConkey
лактозонегативные сальмонеллы
образуют бесцветные колонии



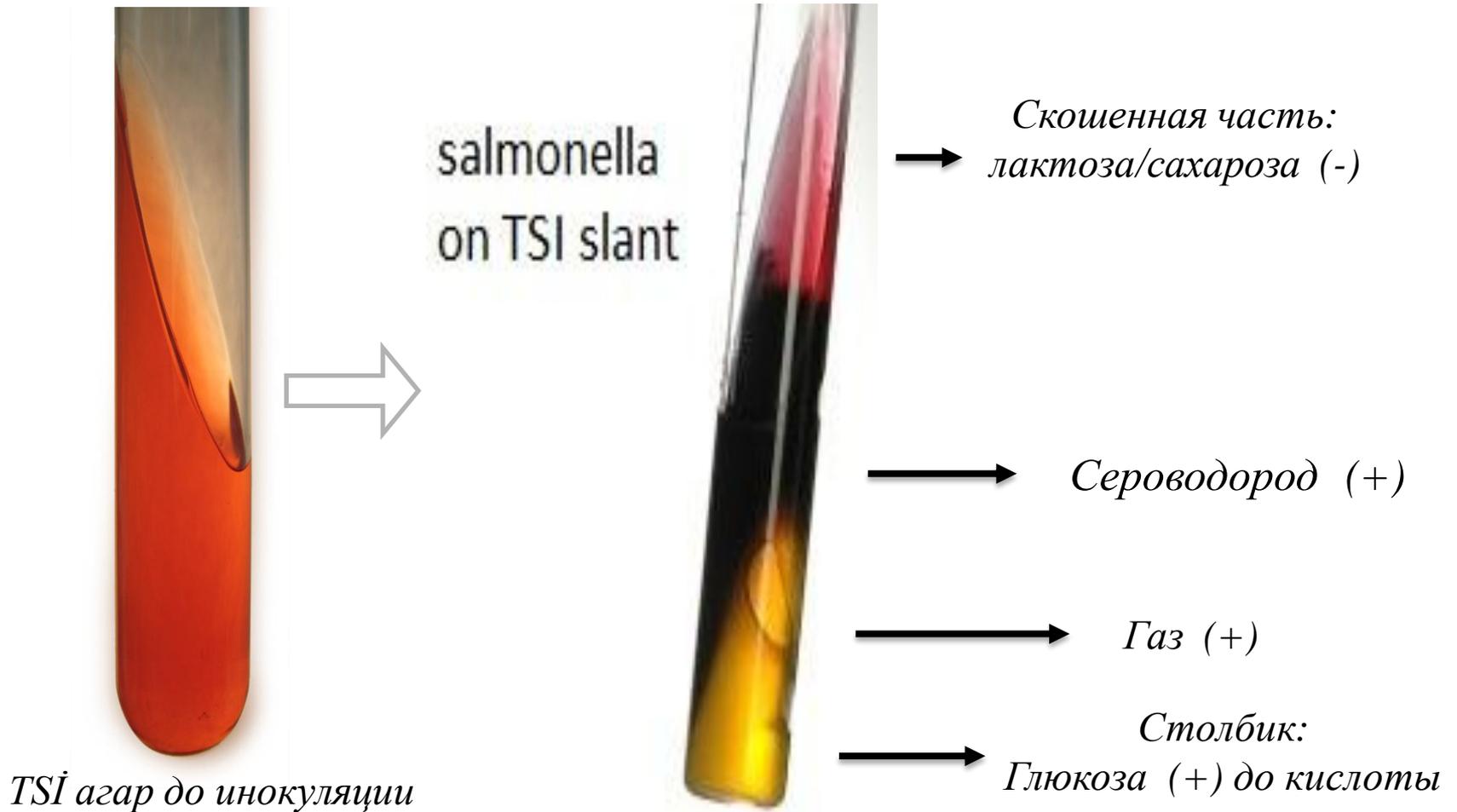
На SS (salmonella-shigella) агаре
сальмонеллы образуют черные,
шигеллы – бесцветные колонии



Биохимические свойства сальмонелл

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

Культивирование сальмонелл на TSI агаре (Triple Sugar Iron Agar)



Антигенные свойства сальмонелл

- Имеют O-, H-, K-антигены
- *S. Typhi* имеет Vi-антиген
(разновидности K-антигена; рецептор для бактериофага)
- По O-антигену сальмонеллы разделены на серогруппы (A, B, C, D, E)
(классификация по Кауфману-Уайту)
- По H-антигену – на серовары, соответствующие названию вида

Классификация сальмонелл по антигенной структуре (по Кауфману–Уайту)

Название серовара	Серогруппа	Антиген		
		O	H	
			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

Факторы патогенности	Способ реализации
Адгезия	За счет имеющихся жгутиков сальмонеллы преодолевают слой слизи и быстро прикрепляются к энтероцитам за счет наличия мощного фимбриального аппарата. Они обеспечивают быстрое преодоление слизистого барьера, устойчивость к бактерицидному действию катионных белков и колонизации слизистой.
Инвазия	В патогенезе сальмонеллеза большое значение имеет инвазивная активность возбудителей. Факторы инвазии (SPI-1, SPI-2, SPI-4) определяют способность возбудителя к инвазии. Сальмонеллы проникают в слизистую оболочку кишечника через М-клетки слизистой, в результате инвазии М-клетки погибают, а бактерии инвазируются в собственную пластинку и лимфоидные образования кишечника, далее сальмонеллы проникают в брыжеечные лимфоузлы, грудной лимфатический проток и попадают в кровоток.
Факторы персистенции в цитоплазме клеток (SPI-1, SPI-2, SPI-4)	Вещества, продуцирующиеся под влиянием SPI-1, обуславливают инвазию сальмонелл в нефагоцитирующие клетки, SPI-2 и SPI-4 – проникновение, выживание в цитоплазме фагоцитов и способность инициировать их апоптоз. В результате фагоцитоз приобретает незавершенный характер, что может явиться фактором генерализации инфекции.
Бактериемия	В большинстве случаев проникновение сальмонелл в кровоток не вызывает клинических проявлений бактериемии, так как они быстро погибают под воздействием бактерицидных факторов сыворотки. Часть сальмонелл, избежавших гибели, фиксируется в макрофагально-гистиоцитарной системе, где при наличии иммунодефицитного состояния могут формироваться очаги пролиферативного или гнойного воспаления.
Выработка токсинов	<p>При гибели сальмонелл высвобождается значительное количество эндотоксина, что обуславливает неспецифические реакции макроорганизма: лихорадку, рвоту, боли в животе, неспецифическую активацию клеток иммунной системы в виде синтеза ими широкого спектра цитокинов и внутрисосудистое свертывание крови и т.д.</p> <p>В развитии диарейного синдрома важную роль играют продукты генов пятого «острова патогенности» -SPI-5. Под их действием секретируются цитотоксины, ингибирующие секрецию ионов хлора, что приводит к избыточному выходу жидкости из клеток и развитию диареи. В развитии воспалительной реакции существенно значение имеет липополисахарид (ЛПС), высвобождающийся после гибели бактерий, меньшее значение в развитии диарейного синдрома играет способность к образованию термостабильного энтеротоксина, поражающая способность которого реализуется через повышение уровня цАМФ с нарушением секреции ионов натрия и хлора.</p>

Инфекции, вызываемые сальмонеллами

- **Тифо-паратифозные заболевания (брюшной тиф, паратифы А, В и С).**
- **Сальмонеллёзные гастроэнтериты.**
- **Внутрибольничные (нозокомиальные) сальмонеллёзы.**

Брюшной тиф и паратифы А и В

- это генерализованные кишечные антропонозные заболевания, вызываемые сальмонеллами и характеризующиеся лихорадкой, бактериемией, поражением лимфоидных образований кишечника и мезентериальных лимфатических узлов, гепатоспленомегалией и нередко розеолезной сыпью.

Возбудители брюшного тифа и паратифов

- **Salmonella typhi (К. Эберт, 1880).**
- **Salmonella paratyphi A (А. Брион, Х. Кайзер).**
- **Salmonella paratyphi B (Г. Шоттмюллер).**

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, транзитоз через эпителий в подслизистый слой, попадание и размножение в пейеровых бляшках (первичная сенсibilизация) (инвазивная стадия). Развивается лимфаденит

↓
Выход в кровь (стадия бактериемии): часть сальмонелл погибает, выделяется эндотоксин, развивается общейнтоксикационный 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

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 O-антиген и Vi-антиген)

Специфической профилактики паратифов нет.



Вакцина брюшнотифозная Ви - полисахаридная жидкая (ВИАНВАК) представляет собой раствор капсульного полисахарида, извлеченного из супернатанта культуры *Salmonella typhi*, очищенного ферментативными и физико - химическими методами; консервант — фенол

Введение вакцины приводит к быстрому интенсивному нарастанию в крови вакцинированных специфических Ви - антител, обеспечивающих через 1-2 недели невосприимчивость к инфекции, которая сохраняется в течение трех лет.

* 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.*

Возбудители сальмонеллёзных гастроэнтеритов

- **S. enteritidis**
- **S. typhimurium**
- **S. dublin**
- **S. choleraesuis**

Биохимические свойства сальмонелл

Микроорганизм	Ферментация				образование H ₂ S
	глюкозы	маннита	мальтозы	арабинозы	
S.typhi	К	К	К	К ±	+
S.paratyphi A	КГ	КГ	КГ	КГ	-
S.schottmuelleri	КГ	КГ	КГ	КГ	+
S.typhimurium		КГ	КГ	КГ	+
S.choleraesuis	КГ	КГ	КГ	-	±
S. enteritidis	КГ	КГ	КГ	КГ±	+
S.hirschfeldii	КГ	КГ	КГ	КГ±	+

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.

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).

Схема патогенеза



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 антигенами.
- ▣ 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

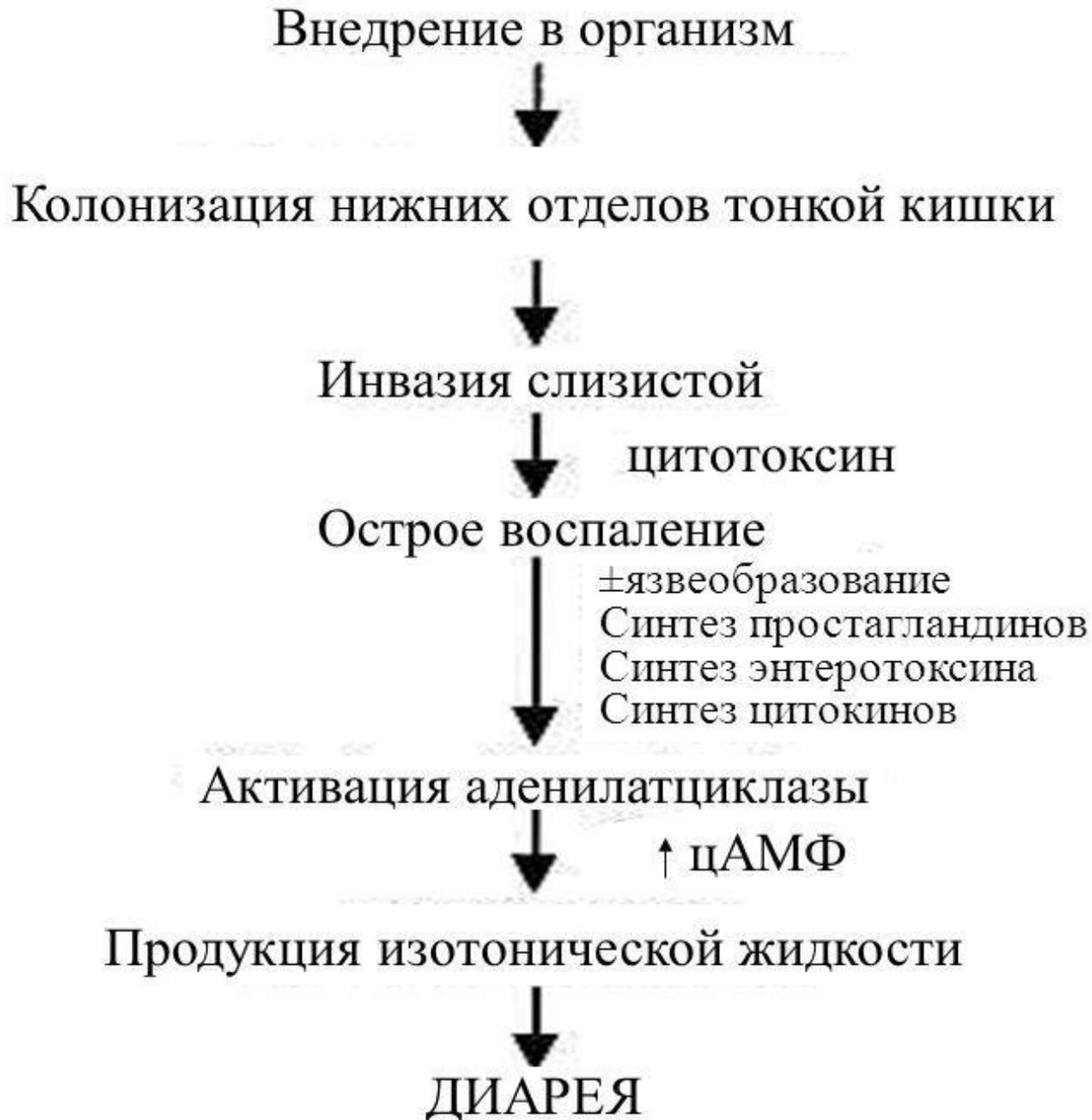
- Специфическая профилактика сальмонеллеза не применяется, хотя предложены различные вакцины из убитых и живых (мутантных) штаммов *S. typhimurium*.
- Профилактика ветеринарно-санитарных мероприятий санитарно-гигиенические мероприятия противоэпидемические мероприятия



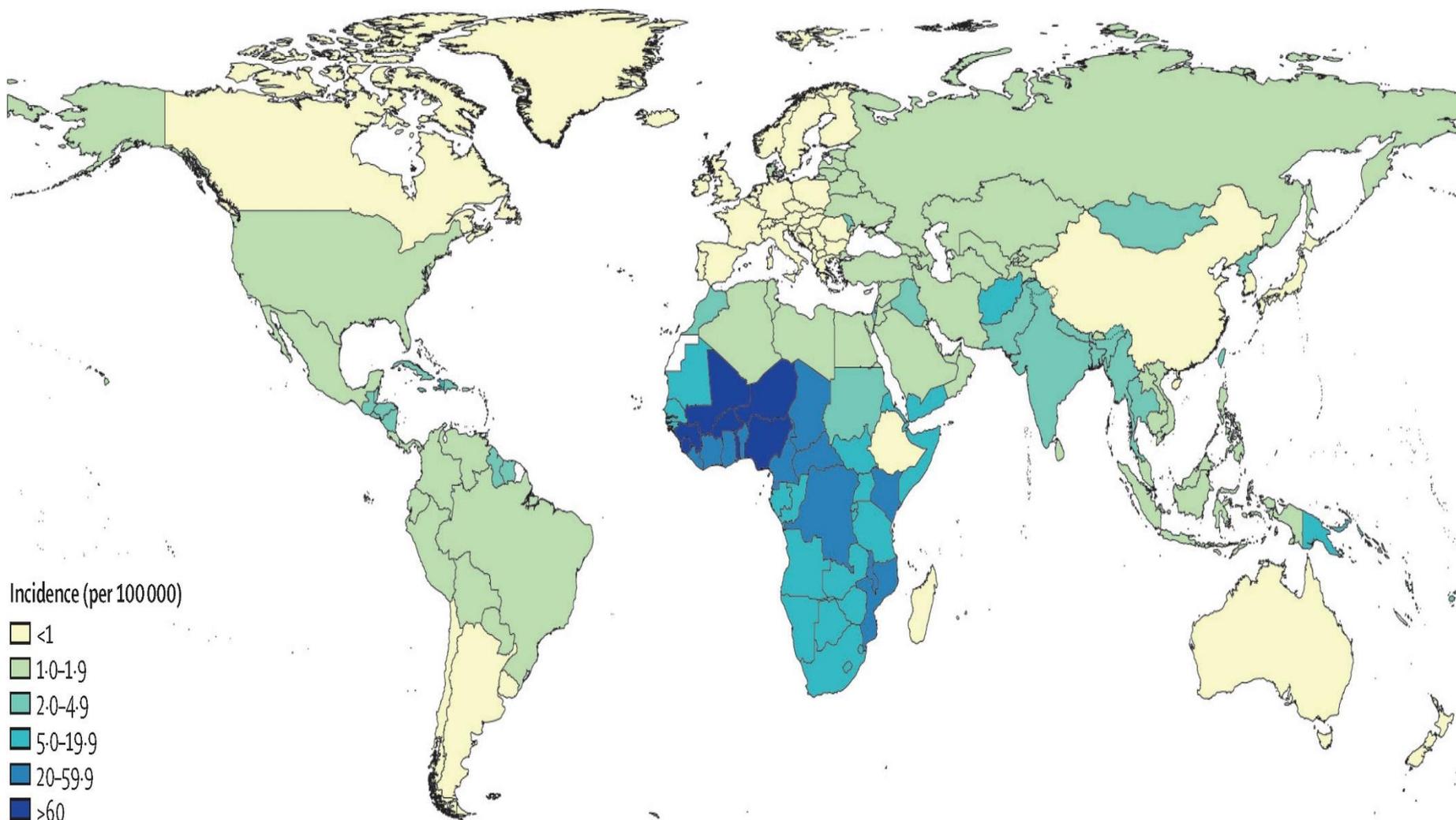
Госпитальный сальмонеллез

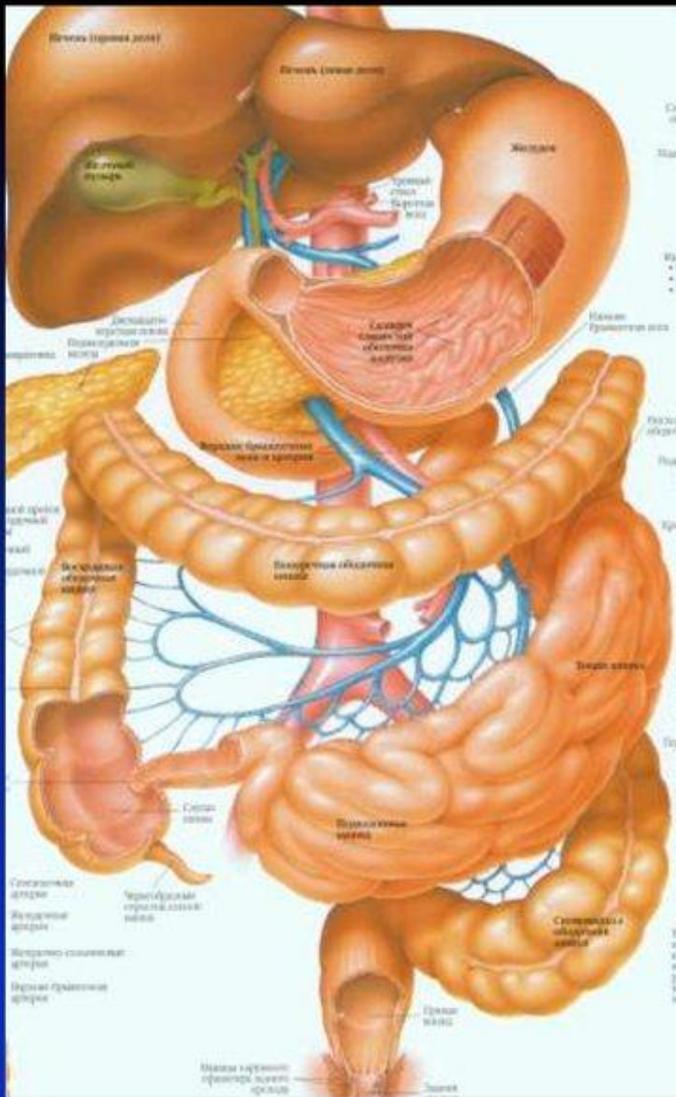
- Первые публикации, касающиеся описания вспышек нозокомиального сальмонеллеза, относятся к 1950–1960-м гг. Все они характеризовали очаги инфекции, возникавшие в детских стационарах, когда в эпидемический процесс вовлекались главным образом дети в возрасте до 1 года и новорожденные.
- Но особую актуальность проблема нозокомиального сальмонеллеза приобрела в 1970-е гг., когда на долю внутрибольничных вспышек, этиологически обусловленных главным образом **S. typhimurium**, приходилось от 25 до 40% общей заболеваемости населения сальмонеллезами.
- В настоящее время сальмонеллез все чаще стал поражать взрослых пациентов, удельный вес которых в последние годы в общей структуре регистрируемых случаев достигает до 60–70%.
- Сальмонеллез, протекая на фоне серьезной соматической патологии, характеризуется тяжелым течением и значительной летальностью таких пациентов.

ПАТОГЕНЕЗ



Эпидемиология назокомиальных сальмонеллезов (2017 г)





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

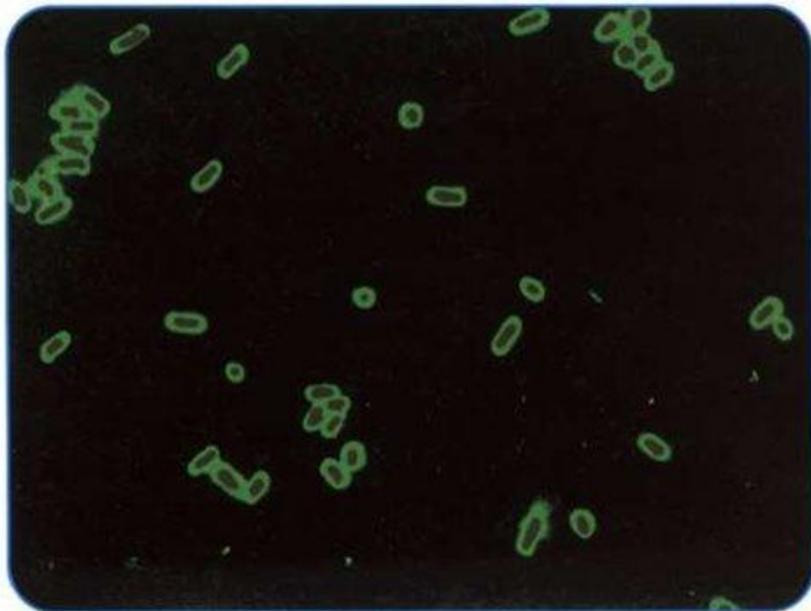
ВОЗБУДИТЕЛИ ДИЗЕНТЕРИИ

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

МОРФОЛОГИЯ ШИГЕЛЛ



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



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

Шигеллы — прямые грамотрица-
тельные 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.

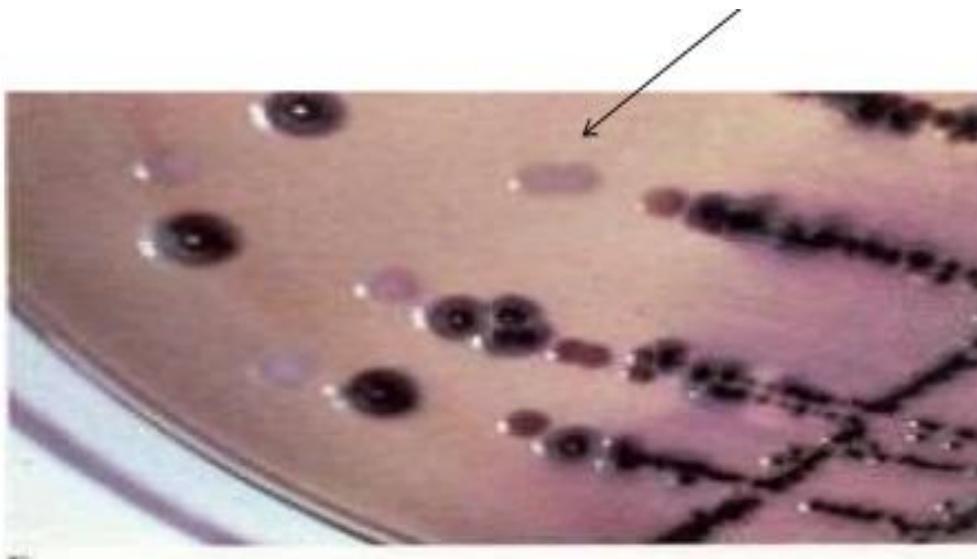
Культуральные свойства шигелл

- 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



Культуральные свойства шигелл

Рост шигелл на среде ЕМВ
(Eosin Metilen Blue) в виде
бесцветных колоний



Рост шигелл на кровяном
агаре среде



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 O-антигену выделяют серогруппы и серотипы

Группа	Подгруппа (вид шигелл)	Серотип	Подсеротип	Комментарий*
A	<i>Shigella dysenteriae</i>	1..... 12	—	Григорьева-Шига — <i>Sh. dys enteriae</i> 1; Штуцера-Шмитца — <i>Sh. dys enteriae</i> 2; Лардха-Сакса — <i>Sh. dys enteriae</i> 3-7;
B B	<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



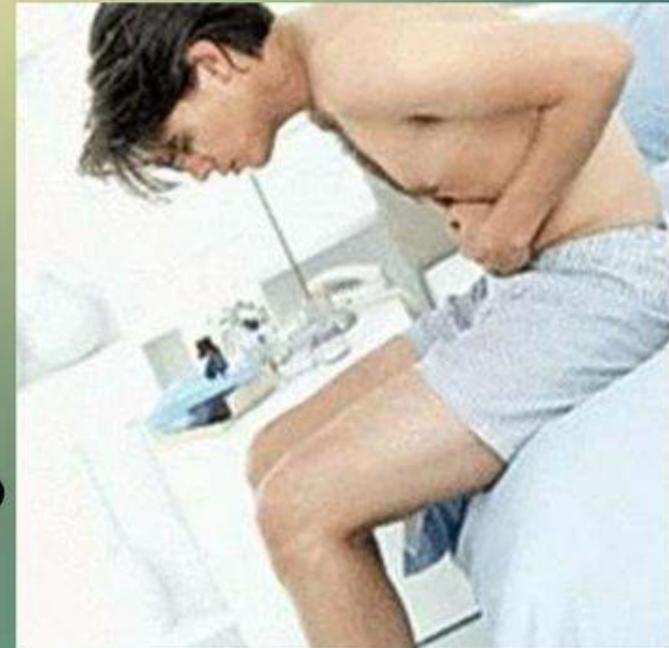
Выход ионов и воды в просвет
кишечника



Диарея (частота – до 50 раз в сутки)

Основные синдромы дизентерии:

- 1) синдром общей интоксикации, который проявляется повышением температуры, слабостью, головной болью;
- 2) колитический синдром, характеризующейся схваткообразной болью в животе (больше внизу слева), частым скудным стулом с примесью слизи и крови, тенезмами (тянущие боли в прямой кишке во время дефекации), ложными позывами на стул.



Шигеллез – колитический вариант



Стул со слизью и
прожилками крови.



Дизентерия, колитический вариант,
Стул в виде "ректального плевка"

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 гаптенем шигелл

Профилактика шигеллезов



■ Специфическая профилактика:

- ❖ Дизентерийный бактериофаг – для экстренной профилактики
- ❖ Вакцинация по эпидемическим показаниям и группам риска:
 - Живые аттенуированные пероральные вакцины
 - Конъюгированные O-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***

Taksonomiya

Domain: Bacteria

Kingdom: Bacteria

Phylum: Proteobacteria

Class: Gammaproteobacteria

Order: Vibrionales

Family: Vibrionaceae

Genus: *Vibrio*

Vibrio cholerae

Vibrio parahaemolyticus

Vibrio vulnificus

Vibrio hollisae

Vibrio mimicus

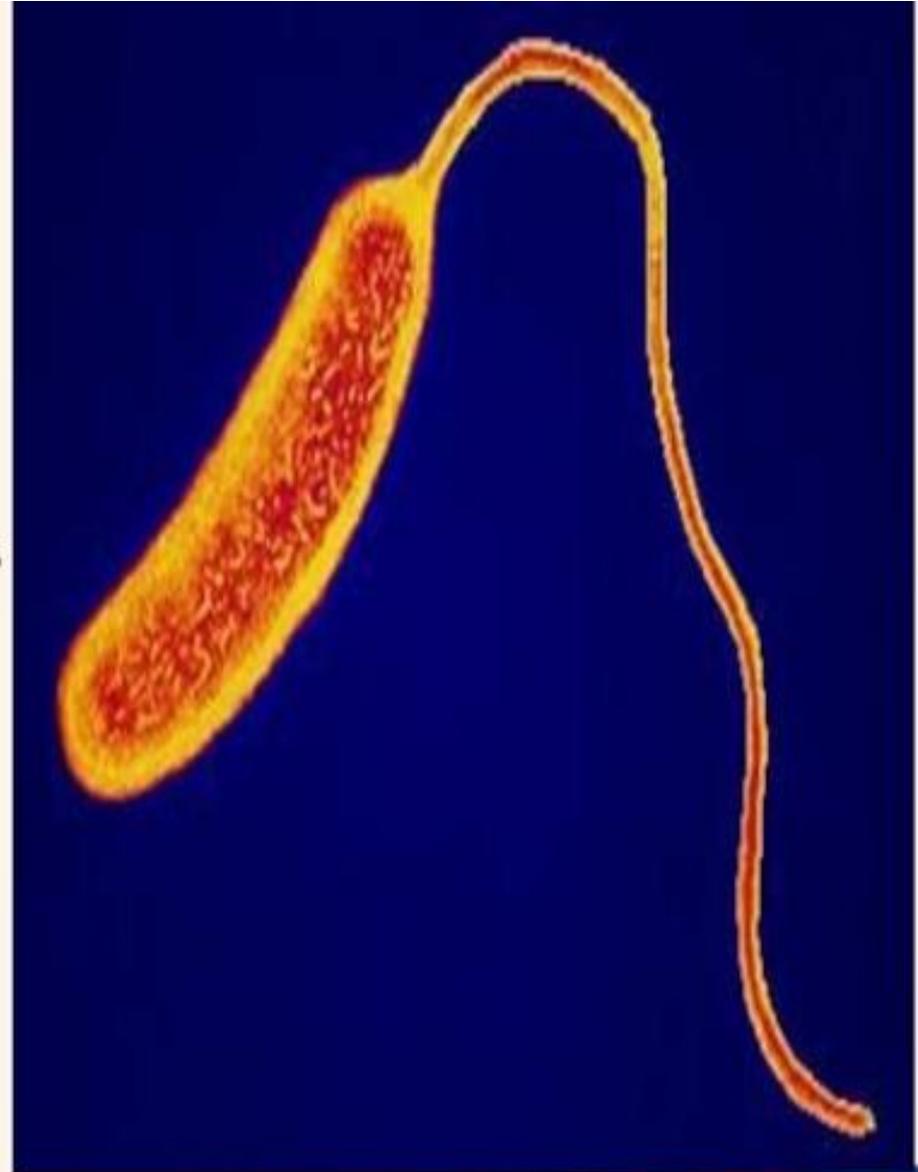
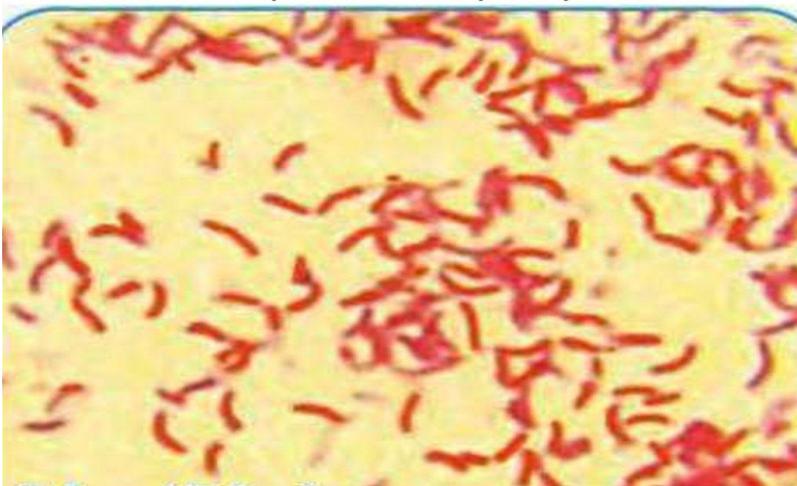
Vibrio metschnikovii

Vibrio alginolyticus

2. **Семейство:** Vibrionaceae
Род: Vibrio
Виды: V. cholerae биовар -cholerae
V. cholerae биовар -eltor
V. cholerae серовар O 139.

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

Vibrio cholerae
Окраска по Граму



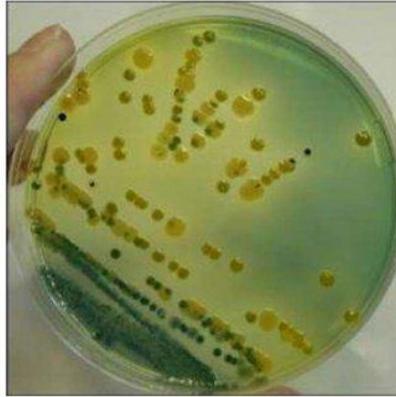
Холерный вибрион

Культуральные свойства

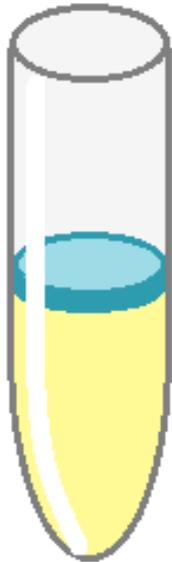
Растёт на простых щелочных (алкалифил) питательных средах при 37⁰С:

- 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)

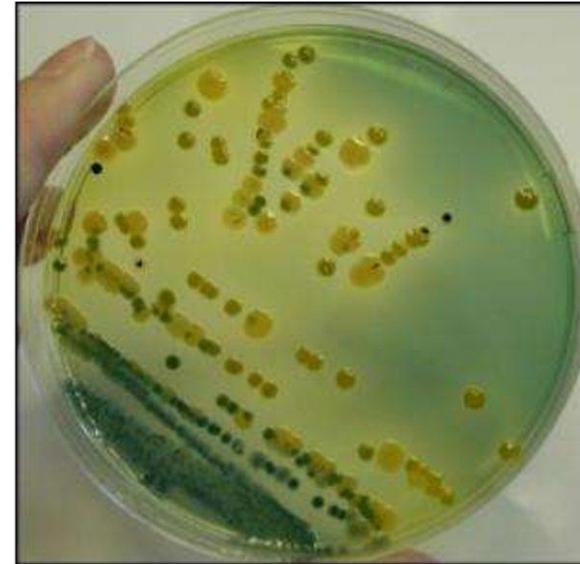
Культуральные свойства



Колонии холерного вибриона



На пептонной воде холерный вибрион образует голубую пленку через 4-6 часов после посева



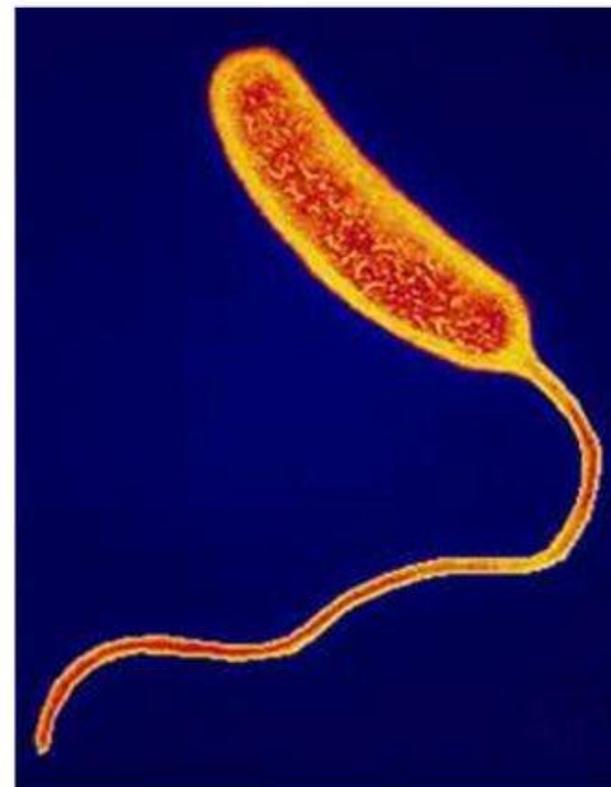
На агаре с тиосульфатом, цитратом, солями желчных кислот и сахарозой (TCBS-агар) *Vibrio cholerae* образует желтые колонии.

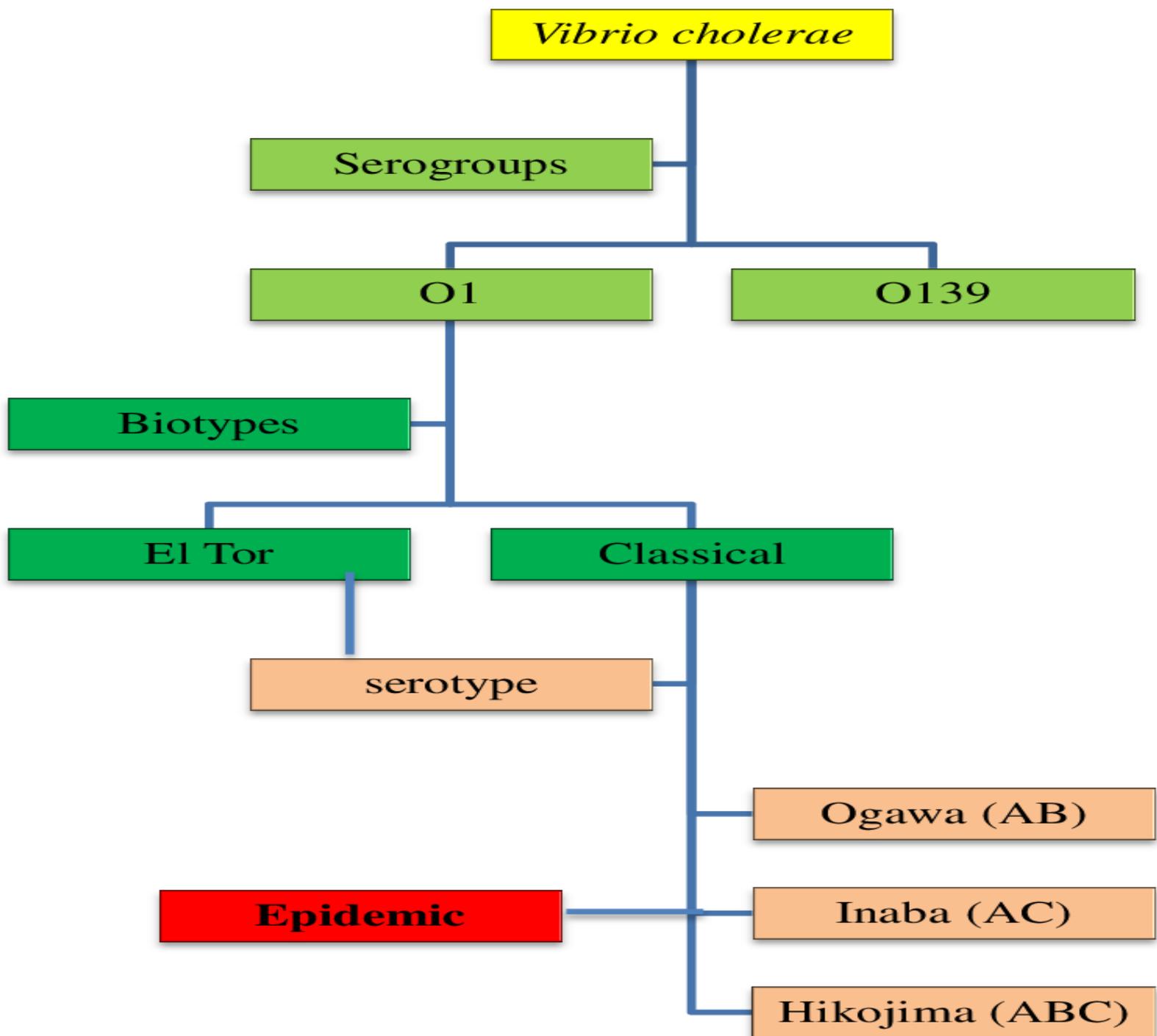
Холерный вибрион: биохимические свойства

- 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:**
 - O1 серогруппа *V. cholerae* biovar cholerae;
 - O1 серогруппа *V. cholerae* biovar eltor;
 - O139 серогруппа *V. cholerae*.





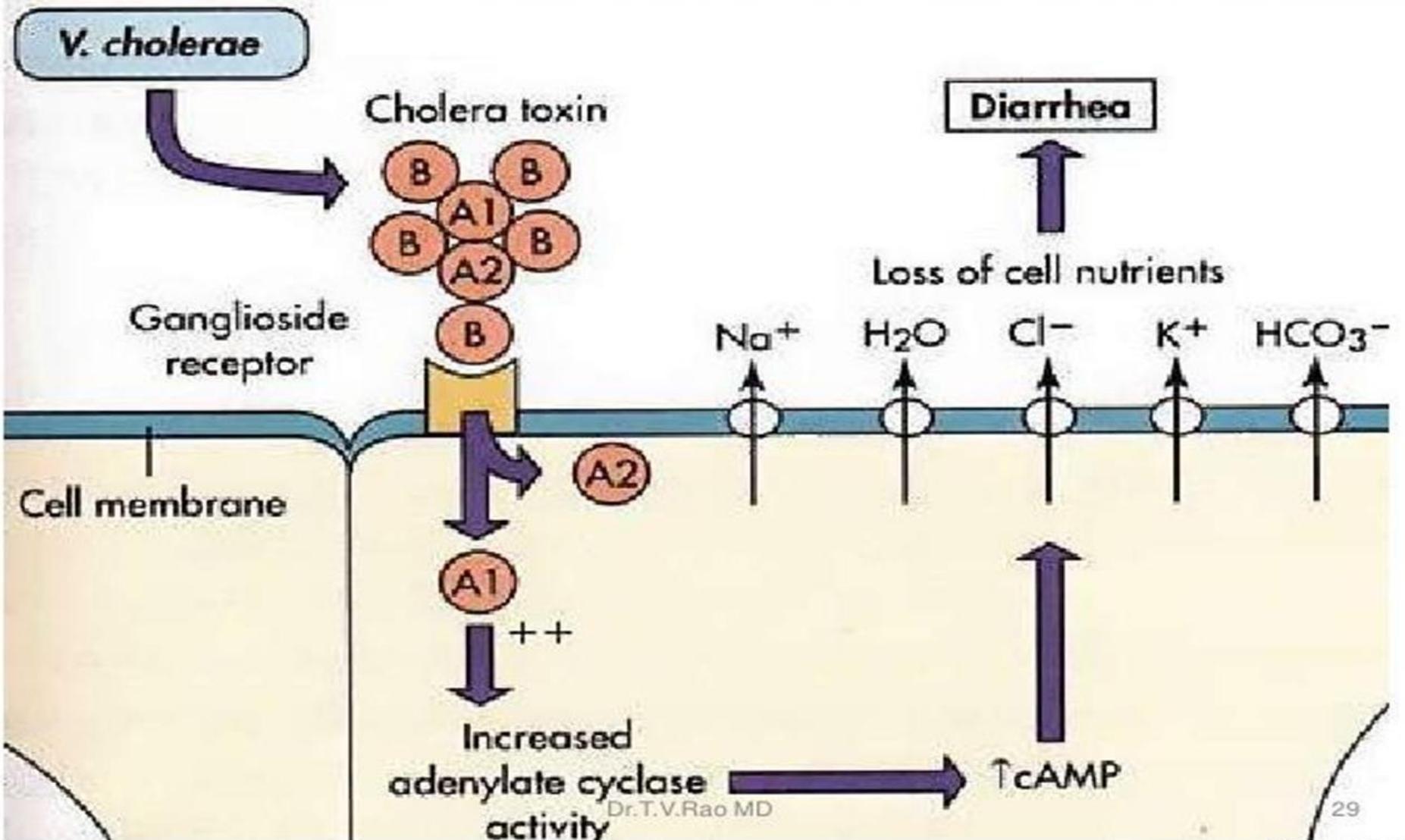
Биологические свойства холерных вибрионов

№	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.

Патогенез холеры



Холерный вибрион: резистентность во внешней среде

малоустойчив во внешней среде

мгновенно погибает при кипячении

высококочувствителен 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:

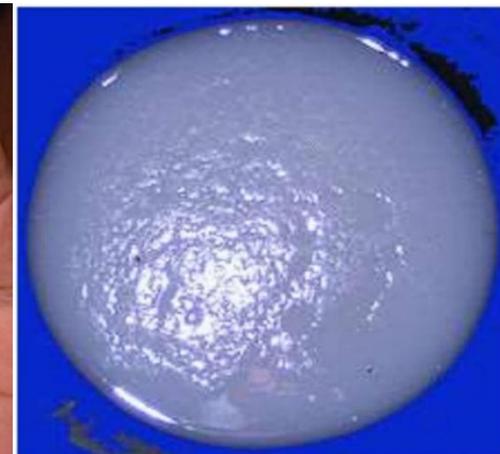
- Холерный энтерит
- Гастроэнтерит (рвота)
- Алгидный период - нарушение микроциркуляции приводит к тому, что кожные покровы становятся холодными.

Варианты развития заболевания:

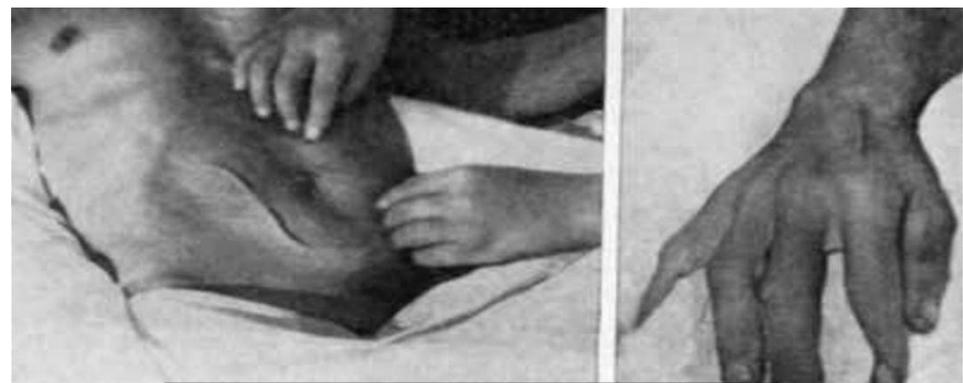
1. Выздоровление происходит тогда, когда достаточно выражена защитная функция организма.
2. Когда большое количество микробов попадает в организм и недостаточно выражена защитная функция, развивается асфиксическая форма холеры, то есть нарушение дыхания, нарушение центральной нервной деятельности (кома)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

Клинические проявления

- Стул носит характер «рисового отвара»
- «рука прачки»
- «симптом заходящего солнца»
- «гиппократово лицо»
- «холерный алгид»
- (снижение температуры тела до 34о С)



«лицо Гипократа»



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 O-антиген сероваров Инаба и Огава
 - вакцина холерная (холероген-анатоксин + O-антиген) жидкая

Неспецифическая: повышенные санитарно-гигиенические требования; употребление кислых продуктов (лимоны, уксус и т.д.)



Другие вибрионы

Парагемолитический вибрион (*Vibrio parahaemolyticus*) - распространен в азиатских странах, в том числе, в Японии, где в 1950 году и был выявлен впервые – как возбудитель кишечной инфекции с летальностью в 7,5%. Он также обнаружен в Черном и Каспийском морях, в Африке и Латинской Америке. Парагемолитический вибрион плохо переносит сильное нагревание, но сохраняется в замороженных продуктах и устойчив к воздействию соли: в слабосоленых и сушеных продуктах он способен даже размножаться.

Vibrio vulnificus нередко накапливается в двустворчатых моллюсках. При попадании этого вибриона в раны возникает гнойная инфекция, тяжелые формы которой схожи с газовой гангреной. Если этот вибрион с морской водой проникает в легкие, он может стать причиной пневмонии. Описаны случаи эндометритов, вызванных *V. vulnificus*. Употребление в пищу моллюсков, зараженных этим микроорганизмом также приводит к заболеваниям, которые проявляются в том числе в форме поражений кожи. Кроме того, этот вибрион вызывает у людей острые уретриты, кардиоваскулиты и воспаления подкожной жировой ткани. Зафиксированы смертельные случаи таких заболеваний.

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.

Campilobacter - TAKSONOMIYA

Domain: Bacteria

Kingdom: Eubacteria

Phylum: Proteobacteria

Class: Epsilonproteobacteria

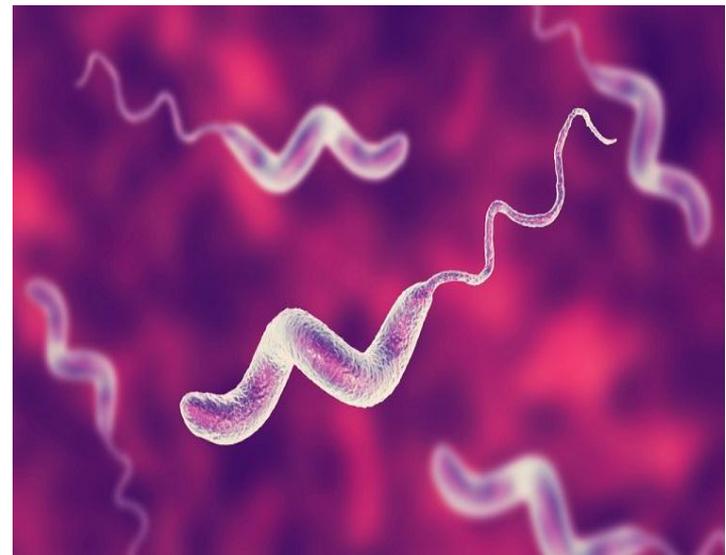
Order: Campylobacterales

Family: *Campylobacteriaceae*

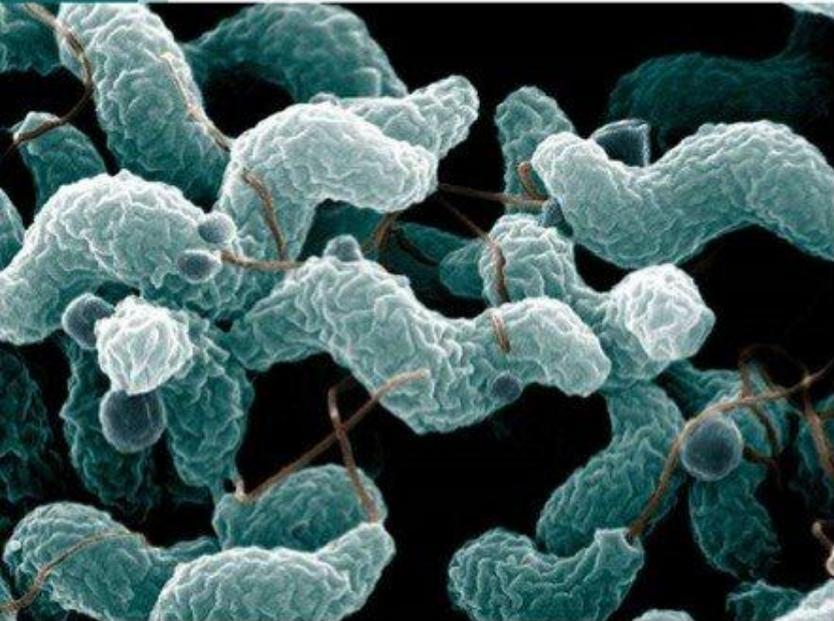
Genera: *Campylobacter*

Species: *C.jejuni*,

C.coli, *C.fetus*, *C.lari*



Морфология *Campylobacter spp.*



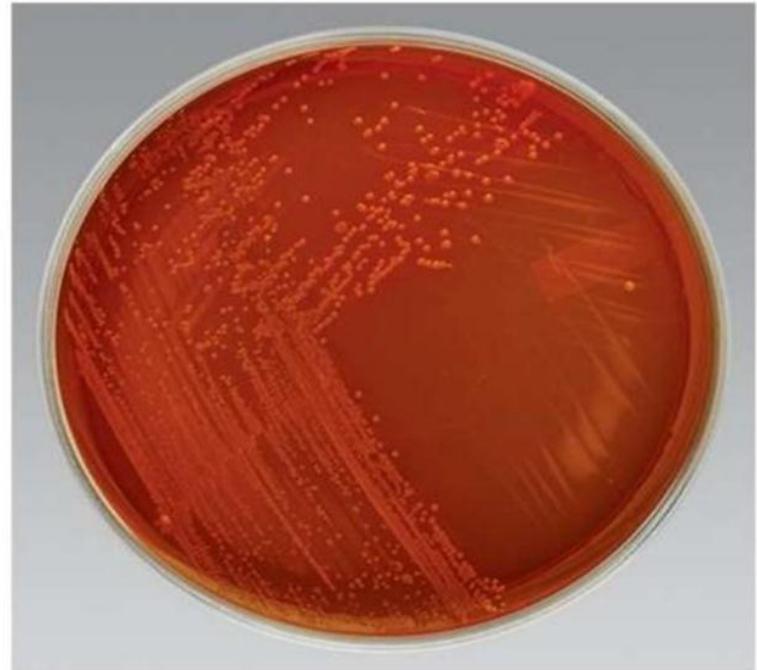
- Гр(-), тонкие, спирально изогнутые палочки размером 0,2-0,3 x 0,5-5,0, иногда до 8,0 мкм.
- Образуют один полный (или чуть больше) виток спирали, могут быть С- или S-образной формы или напоминать крылья чайки при соединении двух клеток в короткую цепочку.
- В старых культурах клетки могут иметь кокковидную или гиперспирализованную форму.

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

Культуральные свойства

- На плотных средах кампилобактерии через 24-48 часов образуют нежный мелкоросинчатый серовато-белый налет или отдельные серо-голубоватые или серовато-жемчужные мелкие блестящие слизистые расплывающиеся или выпуклые колонии, напоминающие капли конденсата.



Ферментативные свойства

Биохимические и ферментативные свойства выражены слабо: углеводы не ферментируют, не выделяют индола и аммиака, не разжижают желатина, не свертывают молоко, образуют сероводород, дают положительную реакцию на каталазу, гемолитической активностью не обладают.

Вид	Оксидаза	Каталаза	Рост		Гидролиз гиппурата натрия	Восстанов- ление нитратов	Образо- вание серово- дорода	Подвиж- ность
			25°C	42°C				
<i>C. jejuni</i>	+	+	-	+	+	+	-	+
<i>C. coli</i>	+	+	-	+	-	+	±	+
<i>C. lari</i>	+	±	-	+	-	+	+	±

Антигенные свойства

- Кампилобактерии имеют термостабильные соматические **О-антигены**, термолабильные жгутиковые **Н-антигены** и **К-антигены**.
- О-антигены находятся во внешней мембране и состоят из липополисахаридов.
- По О-антигену кампилобактерии подразделяются на 60 сероваров, а по Н-антигену – на 50 серотипов.

Устойчивость

- При комнатной и **при пониженной** температурах резистентность кампилобактерии к действию факторов внешней среды весьма **высока**: в пищевых продуктах, водопроводной и сточных водах, молоке, моче, испражнениях они могут сохранять жизнеспособность в течение 1-5 нед.
- Кампилобактерии очень **чувствительны к нагреванию** свыше 50 °С, действию прямого солнечного и ультрафиолетового света и воздуха, высыханию, низким и высоким значениям рН среды, чувствительны к действию дезинфицирующих веществ в рабочих концентрациях.

Факторы патогенности

- К факторам патогенности кампилобактерий относятся **адгезины, жгутики, муциназа, энтеротоксины, эндотоксин, цитотоксин.**
- Поверхностные специфические **адгезины** обеспечивают колонизацию слизистой оболочки кишечника.
- **Жгутики** кампилобактерий обуславливают их подвижность и способность к перемещению вдоль эпителия.
- **Муциназа** способствует проникновению бактерий через слой слизи, покрывающий эпителий кишечника.
- **Термолабильный холероподобный энтеротоксин** является разновидностью экзотоксина. Термостабильный энтеротоксин высвобождается после гибели бактерий и вызывает общую интоксикацию организма. Энтеротоксины нарушают водно-солевой обмен путем образования цАМФ.
- **Эндотоксин** кампилобактерий подобно эндотоксинам других грамотрицательных бактерий вызывает развитие токсикоза, обладает пирогенным действием.
- **Дизентериеподобный цитотоксин** высвобождается после гибели бактерий и вызывает гибель эндотелиальных клеток.

Патогенез кишечных форм кампилобактериоза

Проникновение через слизь с помощью ферментов



Адгезия к эпителиоцитам с помощью жгутиков



Колонизация слизистой



Производство цитотоксина



Перфорация клеточных мембран,
инвазия возбудителя в эпителиоциты кишечника



Диарея или дизентериеподобные состояния

Эпидемиология

- Кампилобактерии характеризуются высокой вирулентностью: инфекционная доза для человека составляет всего 500 бактерий; для человека может быть опасной даже контаминация порядка 4 КОЕ/г мяса.
- Источник инфекции – сельскохозяйственные и домашние животные, птицы (в том числе водоплавающие), редко человек.
- Механизм передачи – фекально-оральный, пути передачи – пищевой, водный, контактно-бытовой.



Течение кампилобактериозов:

- Инкубационный период 1-10 дней, чаще 1-5 дней. Начало заболевания чаще острое, реже - подострое. Обычно наблюдаются умеренно выраженная интоксикация и диарея (до 10-20 раз в сутки), боли в нижней части живота. В половине случаев отмечается наличие крови в испражнениях, реже - обезвоживание.
- **Формы заболевания:**
 - 1) **гастроинтестинальная форма**
(кишечный кампилобактериоз) с преимущественным вовлечением различных отделов ЖКТ в виде энтерита (4-12%), энтероколита, гастроэнтероколита и колита (81-93%);
 - 2) **генерализованная форма** (септическая);
 - 3) **хроническая форма**;
 - 4) **субклиническая форма** (бактерионосительство) — до 1 %.

Кампилобактериоз: иммунитет

из-за низкой
вирулентности

кампилобактеры
вызывают инфекцию
в основном при
снижении
резистентности
организма

антитела после
перенесённого
кампилобактериоза

сохраняются
длительное
время

Микробиологическая диагностика

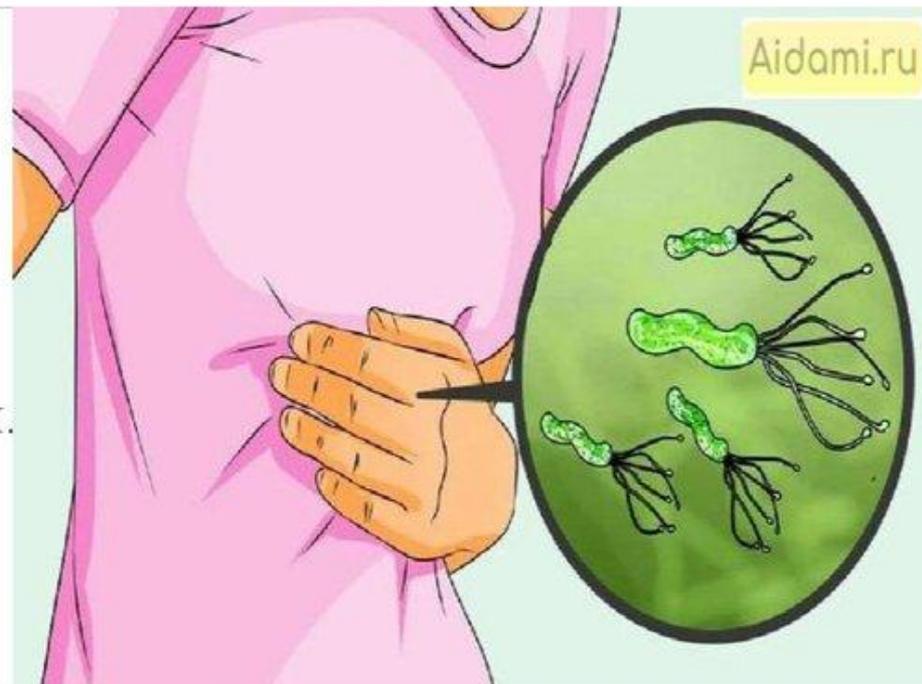
- При диагностике кампилобактериоза применяют бактериоскопический, бактериологический, серологический методы.
- Исследуемый материал - фекалии, мазки и смывы из прямой кишки, кровь, вода, молоко и другие пищевые продукты. Пробы транспортируют в среде с консервантом (тиогликолевый бульон, щелочная пептонная вода) при температуре 4°C.
- **Бактериоскопический метод.** Для микроскопии мазок окрашивают раствором фуксина или кристаллического фиолетового в течение 10-30 секунд. Этот метод позволяет обнаружить спиралевидные бактерии в форме “летающей ласточки”. Однако бактериоскопический метод обладает низкой чувствительностью.
- **Бактериологический метод** основан на выделении чистой культуры возбудителя из испражнений, рвотных масс, промывных вод желудка и ее идентификации.
- **Для серологической диагностики** используют РА, РНГА, РСК.
- **Методами экспресс-диагностики** служат РИФ, ИФА и ПЦР.

Лечение:

- Препаратами выбора являются **макролиды** (эритромицин, азитромицин) и **фторхинолоны** (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин).
- **Внекишечные формы** чаще лечат: канамицином, тетрациклином, гентамицином, ампициллином.
- Кампилобактерии **малочувствительны** к пенициллину, **нечувствительны** к сульфаниламидным препаратам, триметаприму.
- Специфической профилактики не разработано!

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.



Таксономия

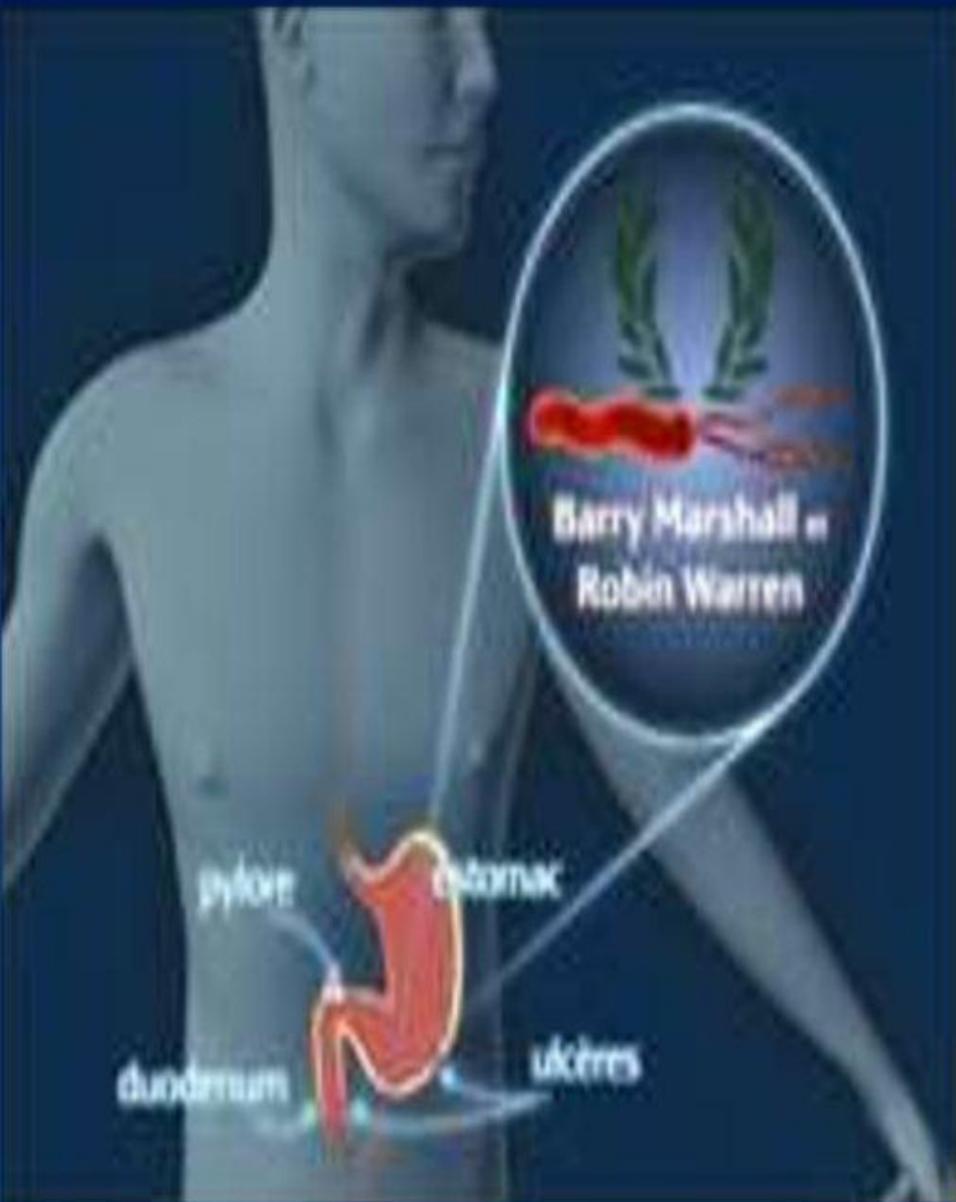
kingdom	bacteria
Phylum	proteobacteria
Class	Epsilon Proteobacteria
Order	campylobacterales
Family	Helicobacteraceae
Genus	<i>Helicobacter</i>
Species	<i>H. pylori</i>
Binomial name	<i>Helicobacter pylori</i>

Свойства Хеликобактерий

Таксономия. К роду *Helicobacter* в настоящее время относится до **10 видов** микроорганизмов (*Helicobacter pylori*, *Helicobacter heilmannii*, *Helicobacter mustelae*, *Helicobacter felis* и т.д).

Основным возбудителем заболеваний у человека является ***H. pylori***.
Считается, что ***Helicobacter pylori*** играет существенную роль в патогенезе острого и хронического гастритов, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Кроме того, инфекция *Helicobacter pylori* является предрасполагающим фактором в развитии рака желудка и лимфоцитарной опухоли желудочно-кишечного тракта (мальтомы).

Helicobacter pylori.



Название бактерии происходит от «пилори», указыв. на главное место обитания – пилорический отдел желудка и «хелико», которое дает характеристику формы бактерии: винтообразный, спиралевидный.

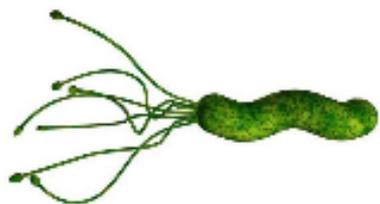
История изучения



Изучение хеликобактериоза началось после исследований австралийских ученых **Б. Маршалла** и **Дж. Уоррена**, которые в **1982-1983** гг. выделили культуру **Campylobacter pylori**, (переименованного впоследствии (1989 г.) в **Helicobacter pylori**) от 87 % больных язвенной болезнью, 75% больных острыми гастритами и лишь от 1 из 29 человек без патологических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Тщательно спланированные и проведенные бактериологические, иммунологические, морфологические, биохимические исследования подтвердили несомненное участие хеликобактеров в этиопатогенезе острых и хронических гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Хеликобактер пилори - причина заболеваний ЖКТ



Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

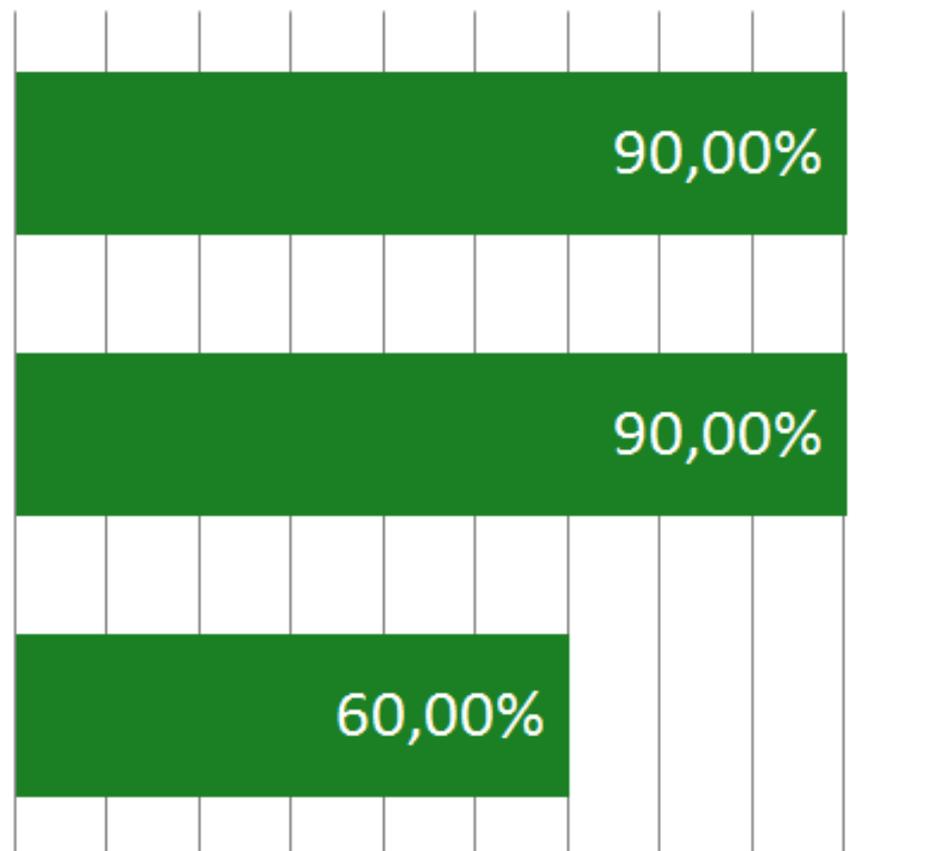
90,00%

Язвенная болезнь желудка

90,00%

Хронический гастрит с пониженной кислотностью

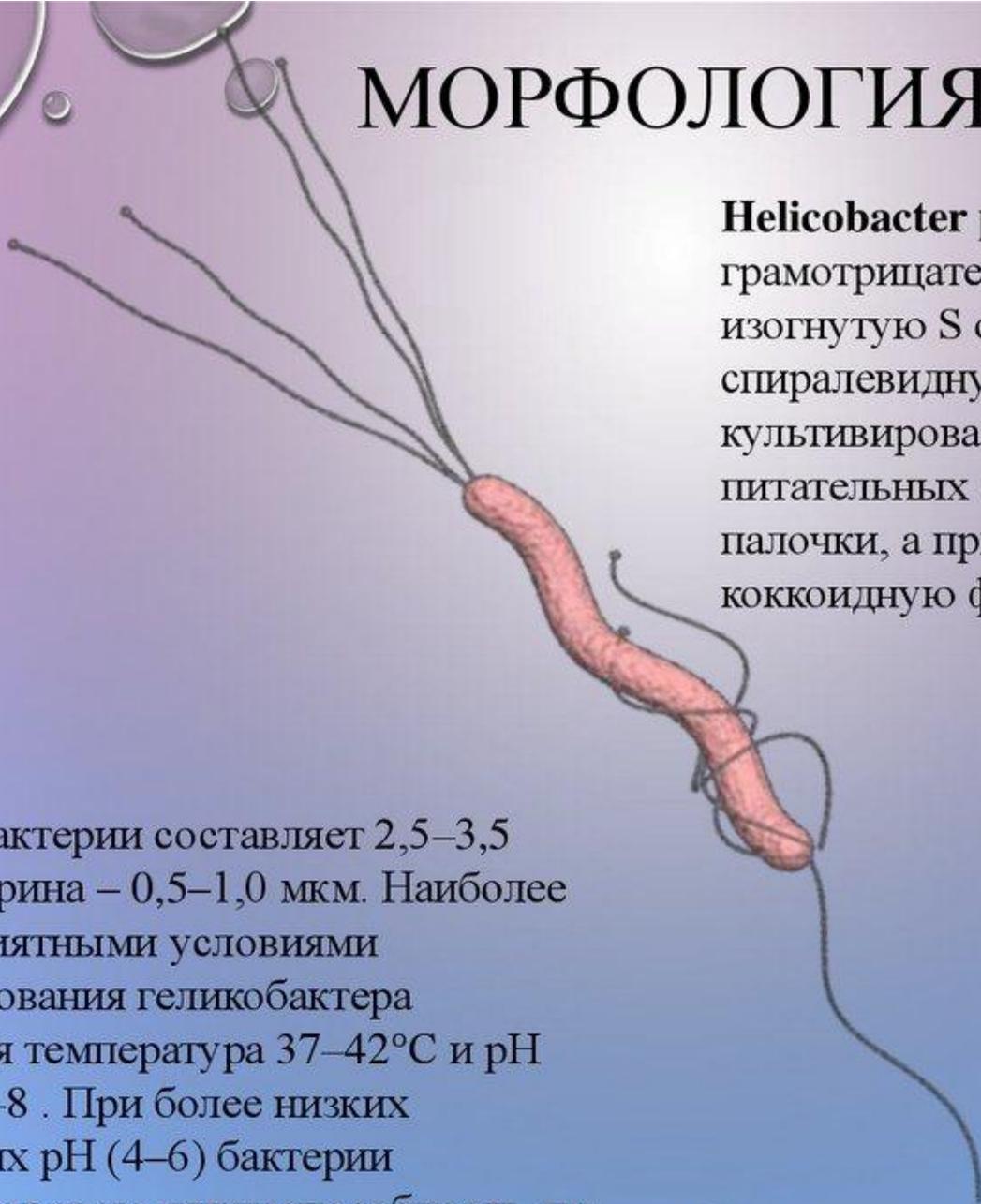
60,00%



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.

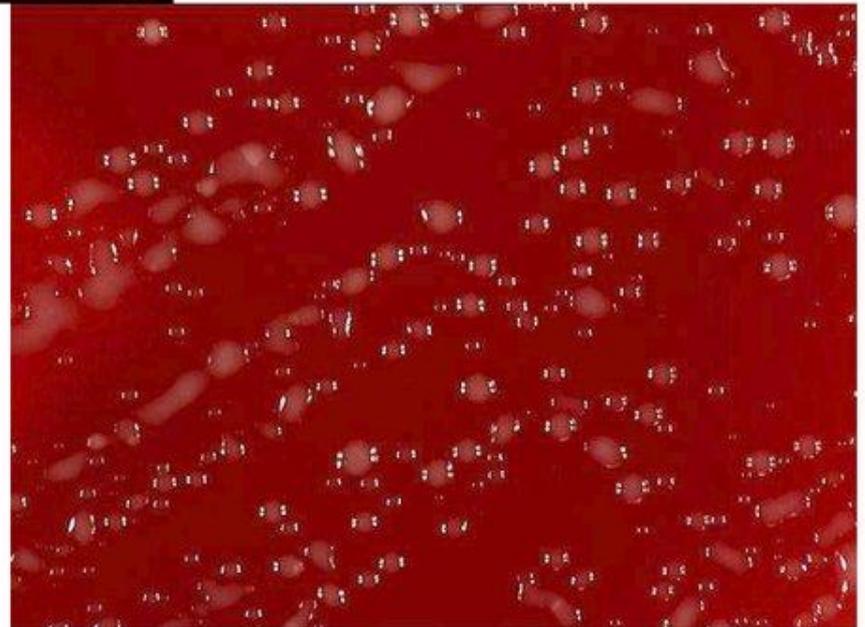


Культуральные свойства хеликобактер

- * 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.



Хеликобактер пилори на
кровяном агаре



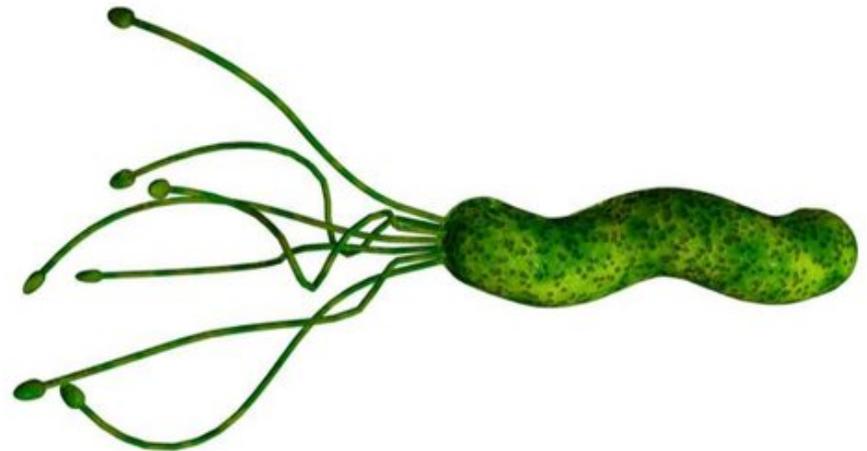
Биохимические свойства

- **Оксидазо- и каталазоположительны,**
 - **Проявляют выраженную уреазную активность,**
 - **Обладают фосфатазой,**
 - **Не свертывают молоко.**
- 

Антигены

Имеется **O-АГ** –
Липополисахарид,

H-АГ, а также **поверхностные мембранные белковые АГ** (OMP белки), по которым определяют типоспецифичность возбудителя с помощью моноклональных АТ.



Факторы патогенности

1. Структурные компоненты клетки:

- **спиралевидная форма клетки**, гладкая поверхность (так называемая “гельдинамическая” или эластичная морфология) и наличие жгутиков, позволяющие возбудителю проникать под слой слизи и колонизировать клетки эпителия. Жгутики способствуют также агрегации бактерий на поверхности эпителия;
- **липополисахарид**, способствующий прикреплению возбудителя к клеткам эпителия и стимулирующий секрецию пепсиногена, что приводит к образованию избытка пепсина – одного из факторов риска в развитии язвенной болезни;
- **системы секреции III и IV типа (T3SS, T4SS)**, “инжекционные системы” - пилеподобные структуры, способствующие введению внутрь эукариотической клетки белков - эффекторов;
- **адгезины** – белки поверхности, выполняющие функцию прикрепления к остаткам сиаловых кислот, гликолипидам, фосфолипидам, ламинину, коллагену, холестеролу клеток хозяина. В частности, белок адгезии BabA (blood-group associated binding adhesion) связывается с одним из групповых антигенов крови Le(b), присутствующим на поверхности клеток эпителия желудка.

Факторы патогенности

2. Экзоферменты:

- *фермент адаптации* – уреаза вызывает расщепление мочевины с образованием аммиака, нейтрализующего соляную кислоту желудка. Уреаза *H.pylori* располагается не только в цитоплазме бактерии, но и на поверхности микробной клетки;
- **протеаза, фосфолипаза, муциназа** вызывают деполимеризацию и растворение защитного слизистого геля на поверхности эпителия и повреждение слизистой оболочки.

3. Экзотоксины - цитотоксины, повреждающие слизистую оболочку.

- Основными цитотоксинами являются **CagA** (цитотоксин, ассоциированный с геном *cagA*) и **VacA** (вакуолизирующий цитотоксин).
- Штаммы, имеющие эти маркеры вирулентности, относятся к штаммам первого типа, которые ассоциированы с повышенным язвеногенным действием. Штаммы второго типа не имеют этих факторов.
- Синтез VacA детерминирован геном *vacA*. Этот цитотоксин стимулирует вакуолизацию цитоплазмы эукариотических клеток и способствует проникновению возбудителя в цитоплазму эпителиоцитов.
- Цитотоксин CagA является эффектором, поступающим в цитоплазму эпителиоцитов с помощью систем секреции и вызывающим ремоделирование актина, ингибирование роста клеток и апоптоз.

Патогенность хеликобактерий

- В геноме *H. pylori* выявлено 62 гена, связанных с патогенностью возбудителя.
- Более 40 генов сконцентрированы в “островке патогенности”. Экспрессия генов патогенности в значительной степени зависит от окружающей микросреды.
- В частности, ген *cagA* кодирует белок CagA, который транспортируется внутрь клетки с помощью систем секреции. В клетке белок CagA подвергается фосфорилированию клеточными тирозиновыми протеинкиназами и нарушает функционирование клеточного цитоскелета.
- Гены *flg*, *flh* и *flp* отвечают за наличие жгутиков и хемотаксис. Гены *ureA* и *amiE* отвечают за синтез уреазы и продукцию аммиака

Факторы патогенности



Эпидемиология

- **Источник инфекции** – инфицированный человек (больной или бактерионоситель). Кроме этого, возбудитель обнаруживается у домашних кошек, свиней, обезьян.
- **Механизмы передачи** фекально-оральный, оральнооральный через предметы личной гигиены, **пути передачи** – водный, алиментарный, контактно-бытовой.
- Редкий путь - через недостаточно продезинфицированные эндоскопы и щипцы для биопсии (ятрогенный, искусственный путь).
- Инфицирование *H. pylori* обычно происходит в детском возрасте. Возбудитель персистирует в организме в течение длительного времени. Заболевание проявляется у взрослых. В различных регионах мира инфицированность взрослого населения *H. pylori* варьирует от 40% до 90%.
- **Резистентность** хеликобактерий во внешней среде невысокая. Они чувствительны к физическим и химическим факторам (нагреванию и дезинфектантам), однако устойчивы к целому ряду антибиотиков.

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

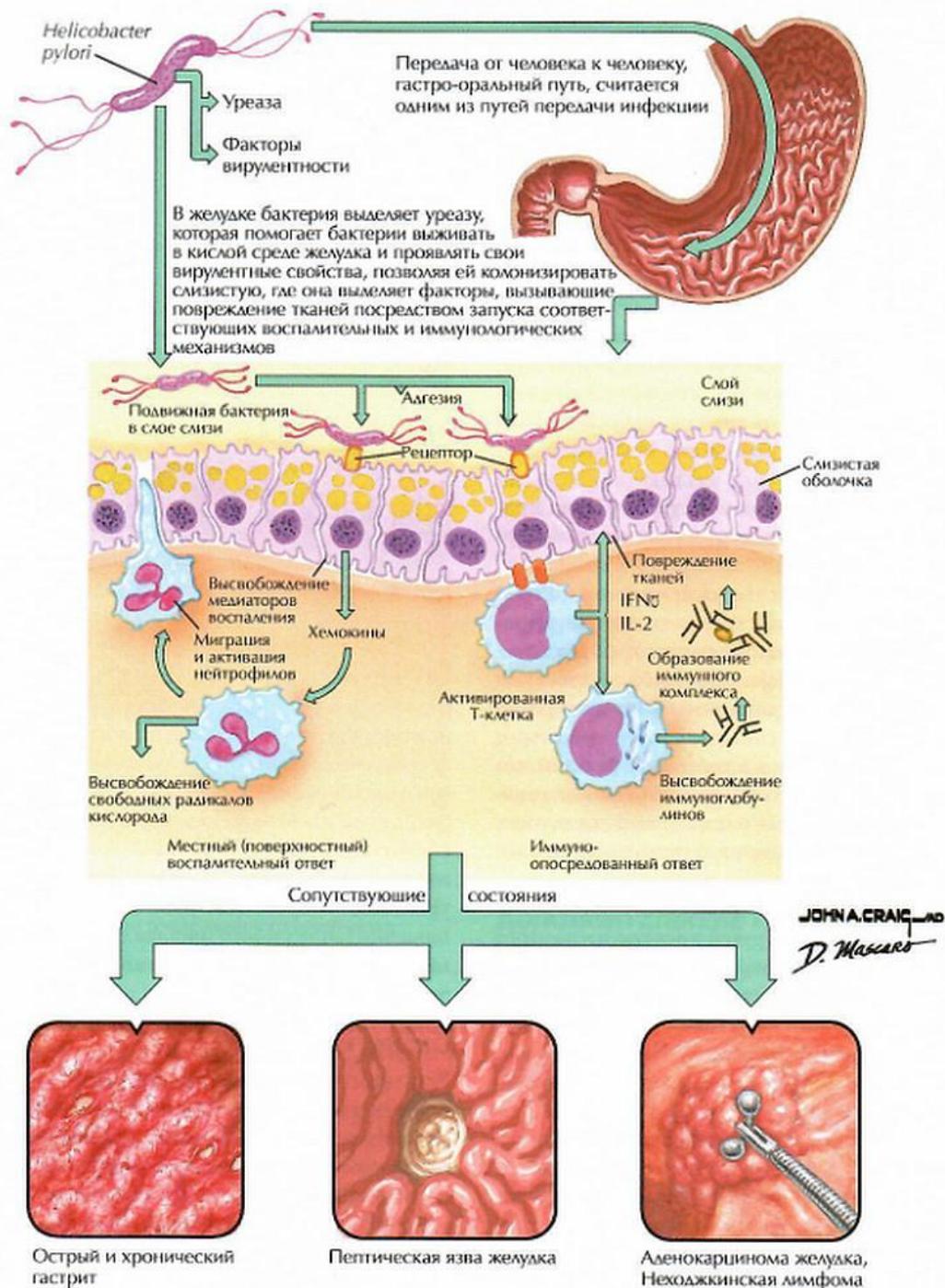


Прикрепляются к эпителиальным клеткам
в области межклеточных ходов, в местах выхода мочевины
и гемина (из разрушающихся Ert)

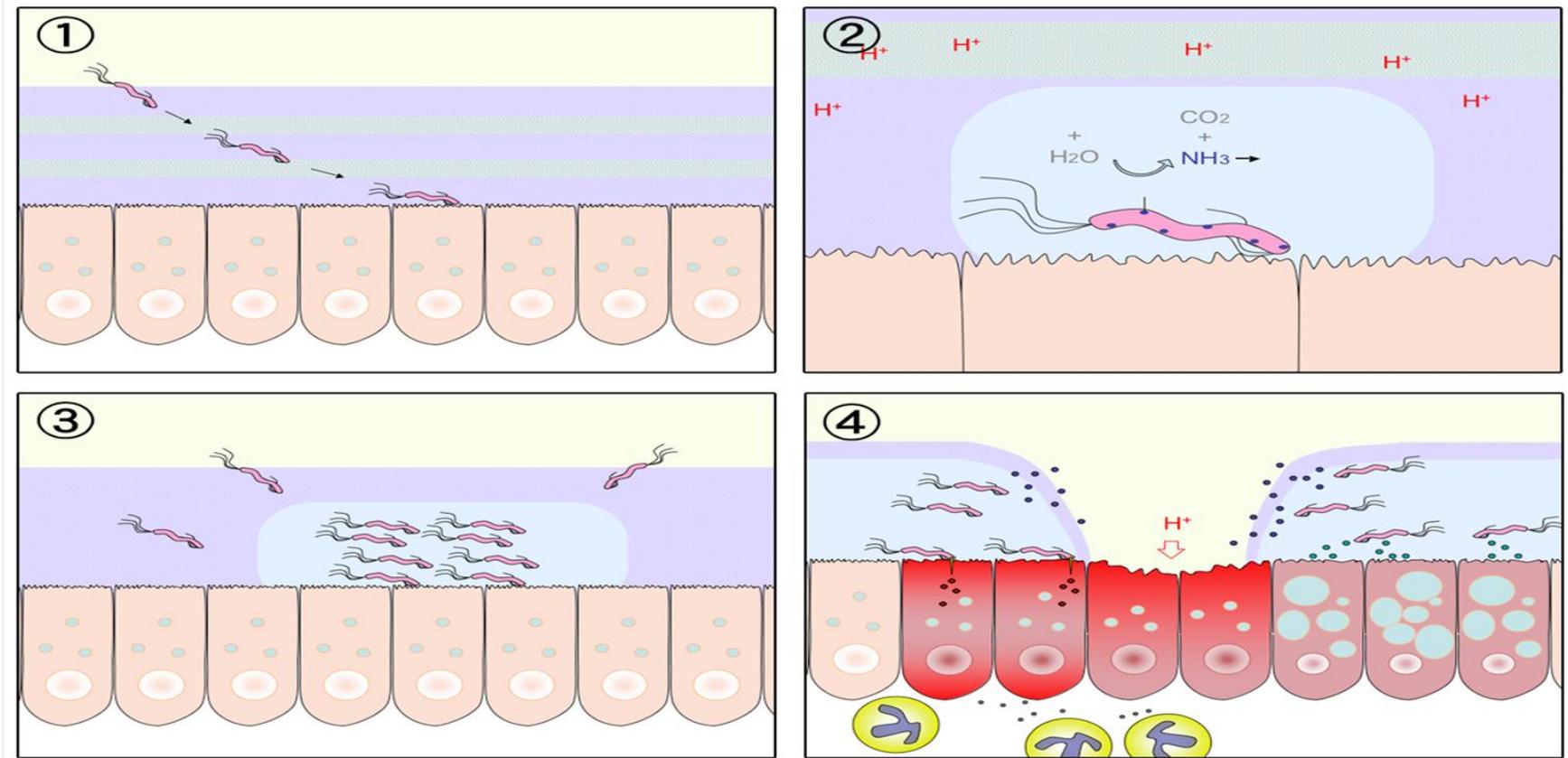


Фермент уреаза расщепляет мочевины → образуется NH_3 ,
который ↓ толщину слизистого слоя

Этиология и патогенез инфекции *Helicobacter pylori*



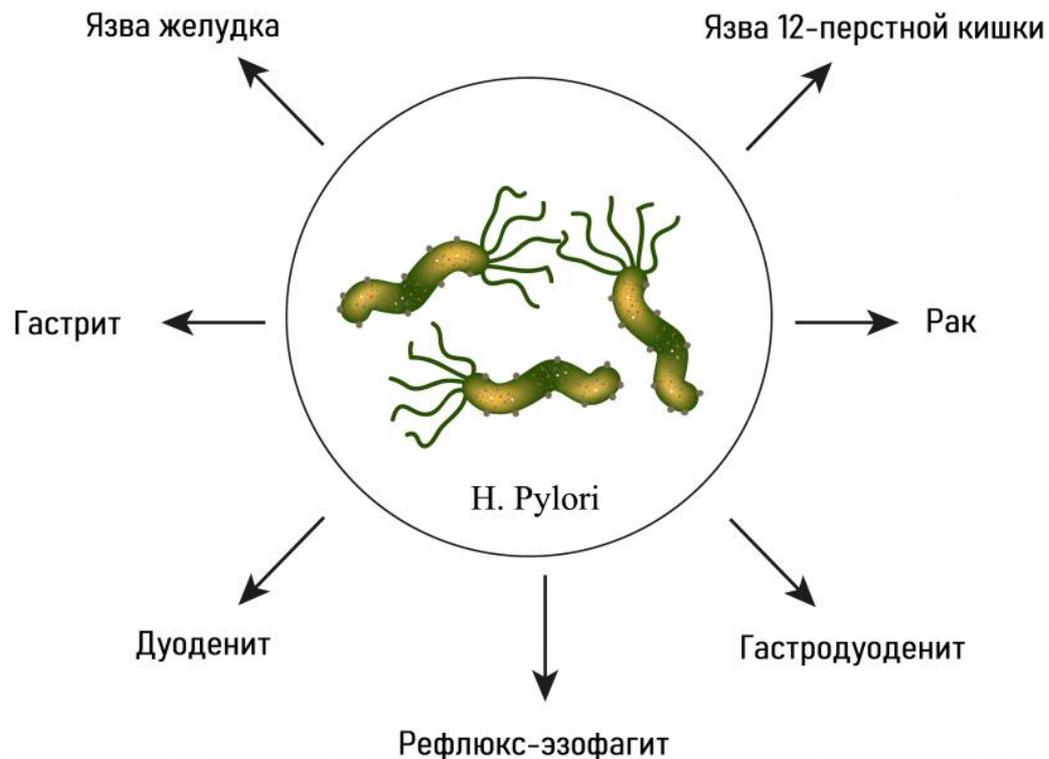
Патогенез язвенной болезни



1. Попадание возбудителя в желудок и быстрое его продвижение при помощи жгутиков сквозь слой слизи к эпителию. 2. Продуцирование возбудителем уреазы, муциназы и каталазы, с помощью которых разрушается слизь, мочевины разлагается до аммиака и углекислого газа, происходит нейтрализация соляной кислоты. 3. Размножение возбудителя и синтез бактериями токсинов и фосфолипаз, которые разрушают слизистый гель и клеточные мембраны, вызывают гибель эпителиальных клеток. 4. Разрушение слизистого слоя приводит к тому, что эпителиоциты становятся уязвимыми для соляной кислоты. Повреждающие факторы бактерий, соляная кислота, избыток пепсина приводят к возникновению язвенного поражения.

Helicobacter pylori – вызываемые заболевания

Helicobacter pylori



Иммунитет

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

Методы диагностики *H. pylori*

ИНВАЗИВНЫЕ - требуют проведения эндоскопического исследования с прицельной биопсией и дальнейшим изучением биоптатов

НЕИНВАЗИВНЫЕ – эндоскопическое исследование не требуется

ПРЯМЫЕ

- Гистологический
- Бактериологический
- Молекулярно-генетический – ПЦР в биоптате

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ

- исследование кала на наличие антигенов *HP* с применением моноклональных антител
- серологический - выявление антител IgG к *HP* в плазме крови

НЕПРЯМЫЕ

Быстрый уреазный тест

БИОХИМИЧЕСКИЕ

- уреазный дыхательный тест с ^{13}C -мочевинной
- уреазный дыхательный тест с ^{14}C -мочевинной
- Определение ^{15}N в моче (с ^{15}N -мочевинной)
- Молекулярно-генетический – ПЦР в кале, слюне, смывах желудка, зубном налете

Маастрихтский консенсус V

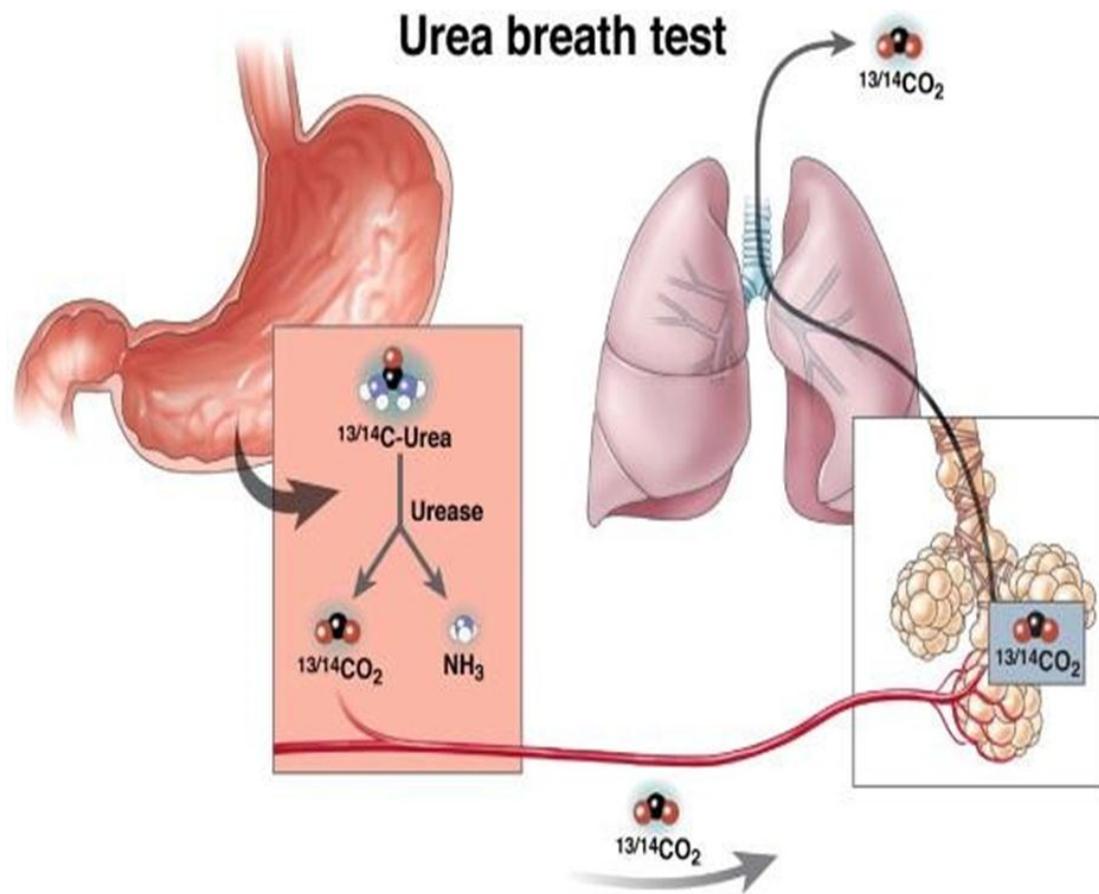
определил для практики два основных
неинвазивных метода диагностики:

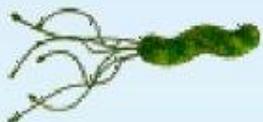
определение хеликобактерного антигена в кале (stool antigen test) с помощью поликлональных или моноклональных антител

- **13С-UBT**, причем безоговорочное предпочтение было отдано последнему методу, т.е. UBT.

Уреазный дыхательный тест

Пациенту дают выпить раствор мочевины, помеченной углеродным изотопом ^{13}C . Под действием уреазы возбудителя мочевины гидролизуется до аммиака и углекислого газа, содержащего меченый углерод. Изотопно-меченый углекислый газ поступает в кровоток, затем попадает в лёгкие, и далее – в состав выдыхаемого пациентом воздуха





Лечение

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





Спасибо
за внимание!