**Лекция № 17**

 **Тема Возбудители кишечных инфекций.**

**План:**

Систематика бактерий кишечной группы.

 Морфологические, культуральные и биохимические свойства.

Пути передачи, патогенез, клиника и профилактика энтероколитов, брюшного тифа, дизентерии.

 Методы м/б диагностики данных инфекций.

**Общая характеристика семейства энтеробактерий**

Бактерии этого семейства являются наиболее частыми возбудителями кишечных инфекций. Их объединяет ряд общих признаков. Это короткие, не образующие спор палочки с закругленными концами, подвижные (перитрихи) или неподвижные, некоторые имеют капсулы. Аэробы или факультативные анаэробы. Характерна отрицательная окраска по Граму. Хорошо растут на обычных питательных средах с мясном экстрактом. На большинстве плотных сред энтеробактерии образуют круглые выпуклые блестящие S- (гладкие) колонии, а также часто обусловленные потерей капсулы плоские, неровные и зернистые R- (шероховатые) формы. Для них характерна ферментация глюкозы (и других углеводов) с образованием кислоты и газа. По отношению к лактозе их делят на лактозоферментирующие и лактозонеферментирующие. Каталазоположительны, восстанавливают нитраты в нитриты.

Семейство энтеробактерий включает более 20 родов, объединяющих более 100 видов бактерий, обитающих в почве, на растениях, входящих в состав микробных биоценозов кишечников животных и человека. Наибольшее значение для человека имеют рода Escherichia, Salmonella, Shigella, Yersinia, Proteus, Klebsiella и др. Для дифференциации родов используют в основном биохимические признаки, для классификации внутри родов и видов - изучение антигенной структуры.

**Род Salmonella**

Сальмонеллы - большая группа энтеробактерий, среди которых различные серотипы - возбудители брюшного тифа, паратифов А, В и С и наиболее распространенных пищевых токсикоинфекций - сальмонеллезов. По признаку патогенности для человека сальмонеллы разделяют на патогенные для человека - антропонозы (вызывают брюшной тиф и паратифы А и В) и патогенные для человека и животных - зоонозы (вызывают сальмонеллезы).

**Морфология.** Прямые грамотрицательные палочки размером 2-4 x 0,5 мкм. Подвижны благодаря наличию перитрихиально расположенных жгутиков.

**Культуральные и биохимические свойства.** Факультативные анаэробы, хорошо растут на простых питательных средах. Оптимум рН 7,2-7,4, температуры +37. Сальмонеллы ферментируют глюкозу и другие углеводы с образованием кислоты и газа (серотип Salmonella typhi газообразования не вызывает). Обычно не ферментируют лактозу (на средах с этим углеводом - бесцветные колонии), сахарозу. Оксидазоотрицательны, каталазоположительны.

Характерные признаки сальмонелл - образование сероводорода, отсутствие продукции индола и аэробность. Для выделения используют дифференциально-диагностические среды (висмут-сульфит агар, среды Эндо, Плоскирева) и среды обогащения (селенитовый бульон, желчный бульон, среда Раппопорта). S-формы образуют мелкие (от 1 до 4 мм) прозрачные колонии (на среде Эндо - розоватые, на среде Плоскирева - бесцветные, на висмут-сульфит агаре - черные, с металлическим блеском). На жидких средах S-формы дают равномерное помутнение, R-формы - осадок.

**Антигенная структура.** Выделяют О-, Н- и К-антигены. К группе К-антигенов относят Vi-антигены (антигены вирулентности). Для дифференциации сальмонелл применяют схему (серологическую классификацию) Кауфмана-Уайта.

**Факторы патогенности**

1.Факторы адгезии и колонизации

2. Способность к внутриклеточному паразитированию, препятствовать фагоцитозу, размножаться в клетках лимфоидной ткани выражены у возбудителей брюшного тифа, паратифов А и В, способствуя хроническому носительству.

3. Эндотоксин (ЛПС).

4. Термолабильные и термостабильные энтеротоксины.

5. Цитотоксины.

6. Существенное значение имеют плазмиды вирулентности и R-плазмиды.

7. Vi-антиген ингибирует действие сывороточных и фагоцитарных бактериоцидных факторов.

Основными факторами патогенности сальмонелл является их способность проникать в макрофаги и размножаться в лимфоидных образованиях собственно слизистого слоя тонкого кишечника, а также продукция эндотоксина.

**Патогенез поражений.** Различия клинических форм заболеваний, вызываемых сальмонеллами, зависит от вирулентности и дозы возбудителя и состояния иммунной системы организма. Выделяют следующие основные формы сальмонеллезной инфекции:

- гастроинтестинальную;

- генерализованную (тифоподобный и септикопиемический варианты);

- бактерионосительство (острое, хроническое, транзиторное).

Проникшие через рот сальмонеллы попадают в эпителиальные клетки двенадцатиперстной и тонкой кишки посредством эндоцитоза. Они легко проникают в эпителиальные клетки, но не размножаются здесь, а проходят и размножаются в лимфатическом аппарате тонкого кишечника. Сальмонеллы размножаются преимущественно в lamina propria (первичная локализация), что сопровождается местной воспалительной реакцией слизистой оболочки, притоком жидкости в очаг поражения и развитием диарейного синдрома (гастроэнтерит). Энтеротоксины повышают уровень циклического аденомонофосфата (цАМФ), происходит повышение уровня гистамина и других биологически активных веществ, проницаемости сосудов. Наблюдаются водно-электролитные нарушения, развиваются гипоксия и ацидоз, которые усугубляют патологический процесс с преобладанием сосудистых расстройств. Происходит разрушение части сальмонелл с выделением эндотоксина, сенсибилизация (ГЗТ) лимфатического аппарата тонкого кишечника.

Из слизистой оболочки сальмонеллы могут попадать в лимфо- и далее в кровоток, вызывая бактериемию.

В отличие от других сальмонелл, возбудители брюшного тифа и паратифов, проникнув в кровоток, способны выживать и размножаться в фагоцитах. Они могут размножаться в мезентериальных лимфоузлах, печени и селезенке и вызывать генерализацию процесса. После гибели фагоцитов сальмонеллы вновь поступают в кровь. При этом Vi-антиген ингибирует бактерицидные факторы.

При гибели сальмонелл освобождается эндотоксин, угнетающий деятельность центральной нервной системы и вызывающий длительную лихорадку. Действие эндотоксина может вызвать миокардит, миокардиодистрофию, инфекционно-токсический шок.

В результате бактериемии происходит генерализованное инфицирование желчного пузыря, почек, печени, костного мозга, твердых мозговых оболочек (вторичная локализация сальмонелл). Происходит вторичная инвазия эпителия кишечника. В сенсибилизированной сальмонеллами стенке развивается аллергическое воспаление с образованием основного грозного осложнения - брюшнотифозных язв. Наблюдается длительное носительство сальмонелл в желчном пузыре с выделением возбудителя с испражнениями, пиелонефриты, кровотечения и перфорации кишечника. Затем происходит формирование постинфекционного иммунитета, элиминация возбудителя и заживление язв или формирование бактерионосительства.

В основе патогенеза сальмонеллезов - действие самого возбудителя (его взаимодействия с организмом хозяина) и эндотоксина, накапливающегося в пищевых продуктах, инфицированных сальмонеллами. В классическом варианте сальмонеллезная токсикоинфекция - гастроэнтерит. Однако при прорыве лимфатического барьера кишечника могут развиваться генерализованные и внекишечные формы сальмонеллезов (менингит, плеврит, эндокардит, артрит, абсцессы печени и селезенки, пиелонефрит и др.). Увеличение генерализованных и внекишечных форм сальмонеллезов связано с увеличением количества иммунодефицитных состояний, что имеет особое значение при ВИЧ-инфекции.

Отдельную проблему представляют госпитальные штаммы сальмонелл (чаще отдельные фаговары S.typhimurium), вызывающие вспышки внутрибольничных инфекций преимущественно среди новорожденных и ослабленных детей. Они передаются преимущественно контактно-бытовым путем от больных детей и бактерионосителей, обладают высокой инвазивной активностью, часто вызывая бактериемию и сепсис. Эпидемические штаммы характеризуются множественной лекарственной устойчивостью (R-плазмиды), высокой резистентностью, в том числе к действию высоких температур.

**Эпидемиологические особенности.** Характерно повсеместное распространение. Основные резервуары сальмонелл - человек (возбудители брюшного тифа и паратифа А) и различные животные (остальные серотипы сальмонелл). Основные источники заражения - мясные и молочные продукты, яйца, птице- и рыбопродукты. Основные пути передачи - пищевой и водный, реже - контактный.

**Лабораторная диагностика.** Основной метод - бактериологический. Исходя из патогенеза оптимальными сроками бактериологических исследований при гастроинтестинальных формах являются первые дни, при генерализованных формах - конец второй - начало третьей недели заболевания. При исследовании различных материалов (испражнения, кровь, моча, желчь, рвотные массы, пищевые остатки) наибольшая частота положительных результатов отмечается при исследовании испражнений, для возбудителя брюшного тифа и паратифов - крови (гемокультура).

Исследования проводят по стандартной схеме. Серологические исследования проводят для диагностики, а также выявления и дифференциации различных форм носительства. Применяют РА (реакцию Видаля) с О- и Н-диагностикумами.

**Лечение** - антибиотики (левомицетин и др.). Часто выявляют резистентные к антибиотикам штаммы.

**Специфическая профилактика** может применяться преимущественно в отношении брюшного тифа. Применяют химическую сорбированную брюшнотифозную моновакцину. Вакцинацию в настоящее время применяют преимущественно по эпидемическим показаниям.

**Род Escherichia**

Эшерихии - наиболее распространенные аэробные бактерии кишечника, способные при определенных условиях вызывать обширную группу заболеваний человека, как кишечной (диарея), так и внекишечной (бактериемия, инфекции мочевыводящих путей и др.) локализации. Основной вид - E.coli (кишечная палочка) - самый распространенный возбудитель инфекционных заболеваний, вызываемых энтеробактериями. Этот возбудитель является показателем фекального загрязнения, особенно воды. Эшерихии входят в состав микрофлоры толстого кишечника млекопитающих, птиц, пресмыкающихся и рыб.

**Культуральные свойства.** 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 - бледно- розовые или бесцветные колонии с более темным центром, на среде Плоскирева - красные с желтоватым оттенком, на среде Левина - темно-синие с металлическим блеском.

**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.

**Основные факторы патогенности диареегенных E.coli:**

1. Факторы адгезии, колонизации и инвазии, связанные с пилями, фимбриальными структурами, белками наружной мембраны. Они способствуют колонизации нижних отделов тонкой кишки.

2. Экзотоксины: цитотонины (стимулируют гиперсекрецию клетками кишечника жидкости, нарушают водно-солевой обмен и способствуют развитию диареи) и энтероцитотоксины (действуют на клетки стенки кишечника и эндотелия капилляров).

3. Эндотоксин.

В зависимости от наличия различных факторов патогенности диареегенные кишечные палочки разделены на пять основных типов: энтеротоксигенные, энтероинвазивные, энтеропатогенные, энтерогеморрагические, энтероадгезивные.

4. Для патогенных кишечных палочек характерна выработка бактериоцинов (колицинов).

Энтеротоксигенные E.coli имеют токсин, схожий по действию с холерным, вызывают холероподобную диарею (гастроэнтериты у детей младшего возраста, диарею путешественников и др.).

Энтероинвазивные кишечные палочки способны проникать и размножаться в клетках эпителия кишечника. Вызывают профузную диарею с примесью крови и большим количеством лейкоцитов (показатель инвазивного процесса) в испражнениях. Клинически напоминает дизентерию. Штаммы имеют некоторое сходство с шигеллами (неподвижные, не ферментируют лактозу, обладают высокими энтероинвазивными свойствами).

Энтеропатогенные E.coli- основные возбудители диареи у детей. В основе поражений - адгезия бактерий к эпителию кишечника с повреждением микроворсинок. Характерна водянистая диарея и выраженное обезвоживание.

Энтерогеморрагические кишечные палочкивызывают диарею с примесью крови (геморрагический колит), гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия в сочетании с почечной недостаточностью).

**Эпидемиология.** Основной механизм распространения диареегенных кишечных палочек - фекально-оральный. Заражение может происходить через пищу, воду, при уходе за животными. Поскольку эшерихии обитают в кишечниках многих видов животных, конкретный источник заражения установить сложно. Контактный путь заражения может быть в закрытых заведениях. Энтеропатогенные и энтероинвазивные E.coli - наиболее частые причины внутрибольничных вспышек эшерихиозов.

**Лабораторная диагностика.** Основным подходом является выделение чистой культуры на дифференциально-диагностических средах и ее идентификация по антигенным свойствам. Биохимическая дифференциация имеет дополнительное значение.

**Род Shigella**

Шигеллы - кишечные патогены человека и приматов, которые вызывают бактериальную дизентерию или шигеллезы. В соответствии с антигенной структурой О-антигена и биохимическими свойствами известные серотипы шигелл разделяют на четыре вида: S.dysenteriae (серогруппа А), S.flexneri (серогруппа В), S.boydii (серогруппа С) и S.sonnei (серогруппа Д).

По **морфологическим признакам** шигеллы не отличаются от остальных энтеробактерий. Это неподвижные факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки.

**Биохимические свойства.** Шигеллы по сравнению с другими кишечными бактериями биохимически малоактивны. Не образуют сероводород, не ферментируют мочевину.

Наименьшей ферментативной активностью обладают штаммы S.dysenteriae (серогруппа А), ферментирующие только глюкозу без газообразования, в отличие от других шигелл этот вид является маннитотрицательным.

Шигеллы Флекснера ферментируют маннит, образуют индол, но не ферментируют лактоз. Для шигелл Флекснера более характерен водный путь передачи.

Шигеллы Бойда (серогруппа С) имеют близкую биохимическую активность, однако ферментируют ксилозу и арабинозу.

Шигеллы Зонне (серогруппа Д) способны медленно ферментировать лактозу и сахарозу. Основной путь передачи - пищевой (чаще через молоко и молочные продукты).

**Эпидемиология.** Шигеллы достаточно устойчивы во внешней среде. Источник инфекции - человек с различными формами клинического проявления шигеллезов. Механизм заражения - фекально-оральный. Для различных видов шигелл характерны преобладающие пути передачи (контактно- бытовой - для S.dysenteriae, пищевой - для S.sonnei, водный - для S.flexneri). Более легкое течение имеет дизентерия, вызванная шигеллами Зонне.

**Факторы патогенности и патогенез поражений.** Главная биологическая характеристика шигелл - способность внедряться в эпителиальные клетки, размножаться в них и вызывать их гибель. Формирование очага в слизистой нисходящего отдела толстого кишечника (сигмовидная и прямая кишки) носит циклический характер: адгезия, колонизация, внедрение шигелл в цитоплазму энтероцитов, размножение, разрушение и отторжение эпителиальных клеток, выход шигелл в просвет кишечника, снова адгезия и т.д.

Роль факторов адгезии и колонизациивыполняют пили, белки наружной мембраны, ЛПС, ферменты - нейраминидаза, муциназа, гиалуронидаза (разрушают слизь).

Шигеллы имеют целый ряд факторов инвазии и устойчивости к действию механизмов защиты (К-антиген, ЛПС и др.).

Шигеллы имеют различные токсины*.* Они имеют эндотоксин и шигаподобные цитотоксины. Цитотоксины обусловливают разрушение клеток, энтеротоксин - диарею, эндотоксин - общую интоксикацию. Токсин Шигавызывает нарушение синтеза белка, всасывания ионов натрия и воды, приток жидкости в очаг воспаления.

Наиболее типичные признаки дизентерии - понос, тенезмы (болезненные спазмы прямой кишки) и частые позывы, общая интоксикация. Характер стула определяется степенью поражения толстого кишечника.

Постинфекционный иммунитет - прочный, типоспецифический.

**Лабораторная диагностика.** Основной метод диагностики - бактериологический. Чистые культуры изучают по биохимическим свойствам, идентификацию проводят в РА с поли- и моновалентными сыворотками.

**Контрольные вопросыдля зарепления**

Систематика бактерий кишечной группы.

 Морфологические, культуральные и биохимические свойства.

Пути передачи, патогенез, клиника и профилактика энтероколитов, брюшного тифа, дизентерии.

 Методы м/б диагностики данных инфекций.

**Основная литература по микробиологии:**

1. Воробьев А.А. Медицинская и санитарная микробиология. – МИА, 2003.
2. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. – МИА, 2007.
3. Жукова М.В., Нестеренко Н.В. Курс лекций по микробиологии. Учебное пособие. - КМФК, 2004.
4. Тестовые задания по микробиологии с основами эпидемиологии и методами исследований для студентов отделения «Лабораторная диагностика» - КМФК, 2003.

**Дополнительные источники по микробиологии:**

1. Воробьев А.А. Атлас по медицинской микробиологии. – МИА, 2007.
2. Камышева К.С. Микробиология, основы эпидемиологии и методы микробиологических исследований. – Феникс, 2010.
3. Камышева К.С. Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии. – Феникс, 2009.
4. Мартинчик А.Н. Микробиология, физиология питания, санитария. – Academia, 2010.
5. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. – ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. Питательные среды для медицинской и санитарной микробиологии. – Элби, 2008.
7. Шлегель Г.Г. История микробиологии. – М.: изд-во УРСС, 2002.
8. Микробиология (Электронный ресурс).URL:

<http://window.edu.ru/window/library>

1. Медицинская библиотека (Электронный ресурс).URL:

<http://www.booksmed.com/biologiya/>