

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

**Збудники кишкових бактеріальних
інфекцій. Епідеміологія, принципи
мікробіологічної діагностики та
специфічного лікування.**



Класифікація ентеробактерій

Родина Enterobacteriaceae

Роди

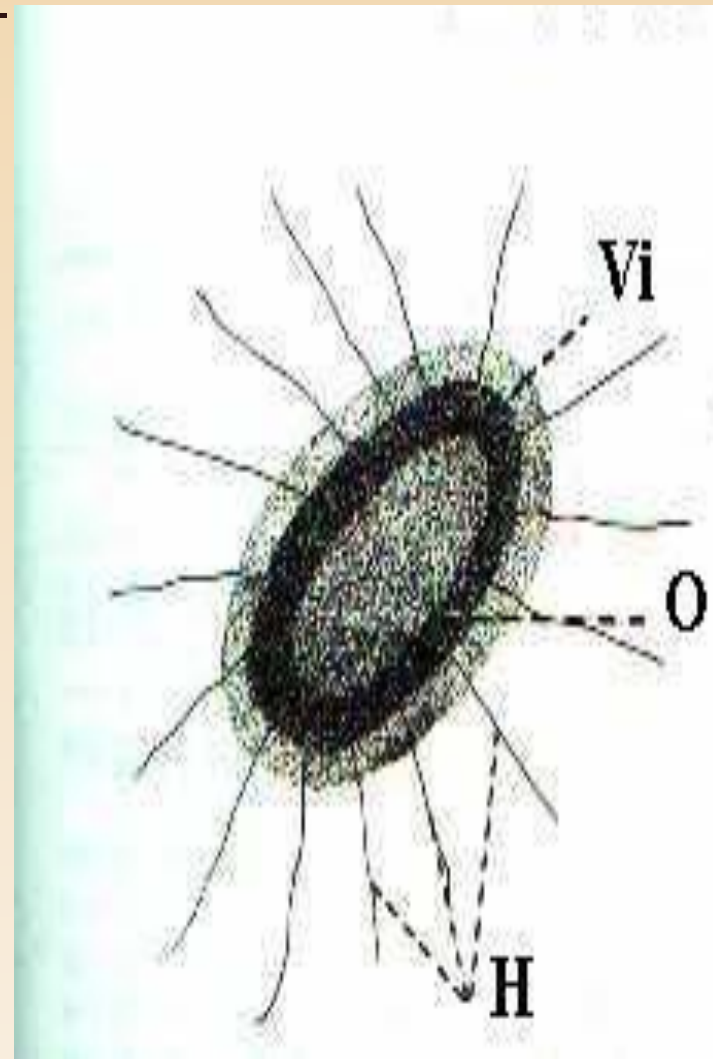
Escherichia	Shigella
Edwardsiella	Salmonella
Citrobacter	Klebsiella
Enterobacter	Hafnia
Serratia	Proteus
Providencia	Morganella
Yersinia	Erwinia

О-антиген: ліпополісахаридо-протеїновий комплекс.

Полісахарид складається:

- основне ядро (R-частина, 5 базальних цукрів: гептоза, кетодеооксиоктулонат, глюкоза, галактоза, глюкозамін;

- бокові ланцюги (S-специфічна частина) – несуть детермінантні групи антигену, відрізняються за складом цукрів

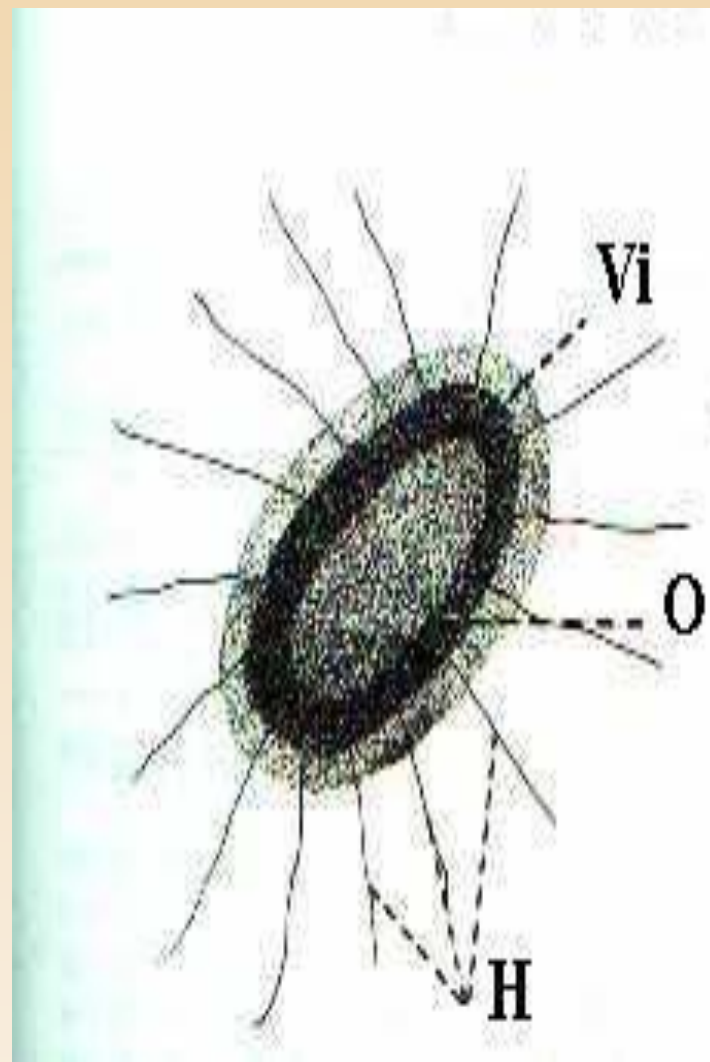


К-антиген: капсульний антиген, кислий ліпополісахарид

Розташовані над О-антигеном, маскують їх.

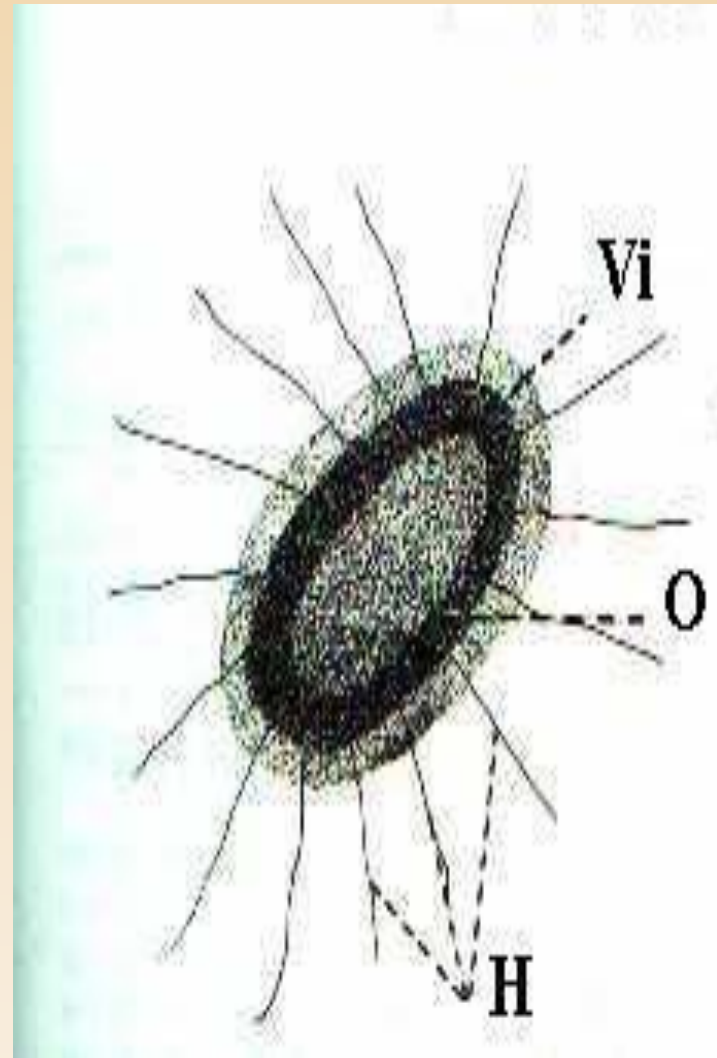
Менш стійкі до дії різних факторів, неоднорідні.

Виділяють А, В, L, М, Vi варіанти



H-антиген: білок (типу флагеліну), розташовується в джгутиках

У H-антигенів сальмонел є фазові варіації



Токсиноутворення

Ендотоксин – складний ліпідополісахаридний комплекс, термостабільний.

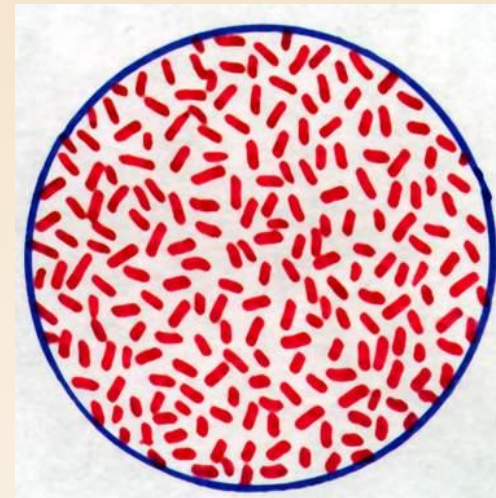
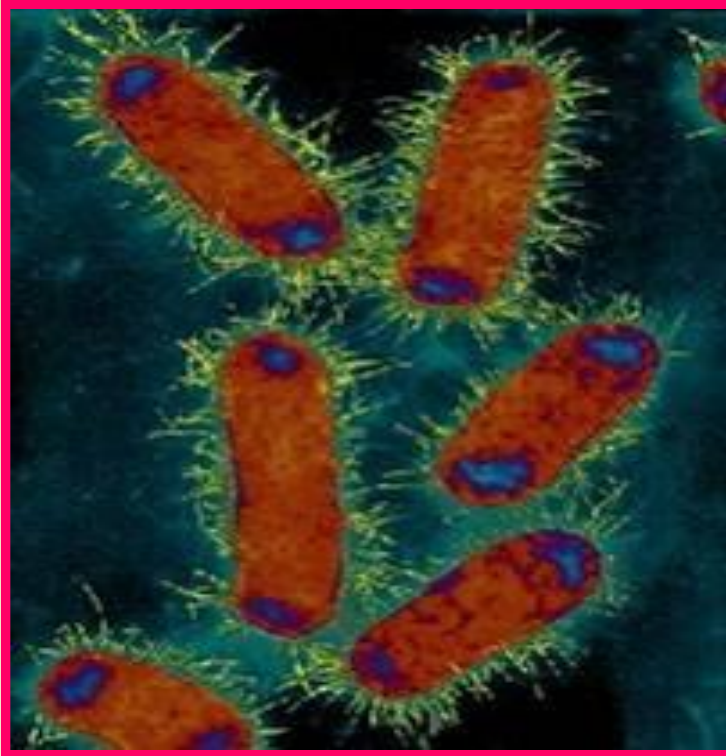
Молекулярна маса - 100000-900000.

Складаються з трьох фрагментів:

- комбінації олігосахаридів, що повторюються (маноза-рамноза-галактоза) і є типоспецифічними гаптенними детермінантами;
- N-ацетилглюкозаміну, глюкози, галактози, гептоза (однакові у всіх грамнегативних бактерій);
- основа з гептоз і фосфатних груп, які чергуються, пов'язана з ліпідом

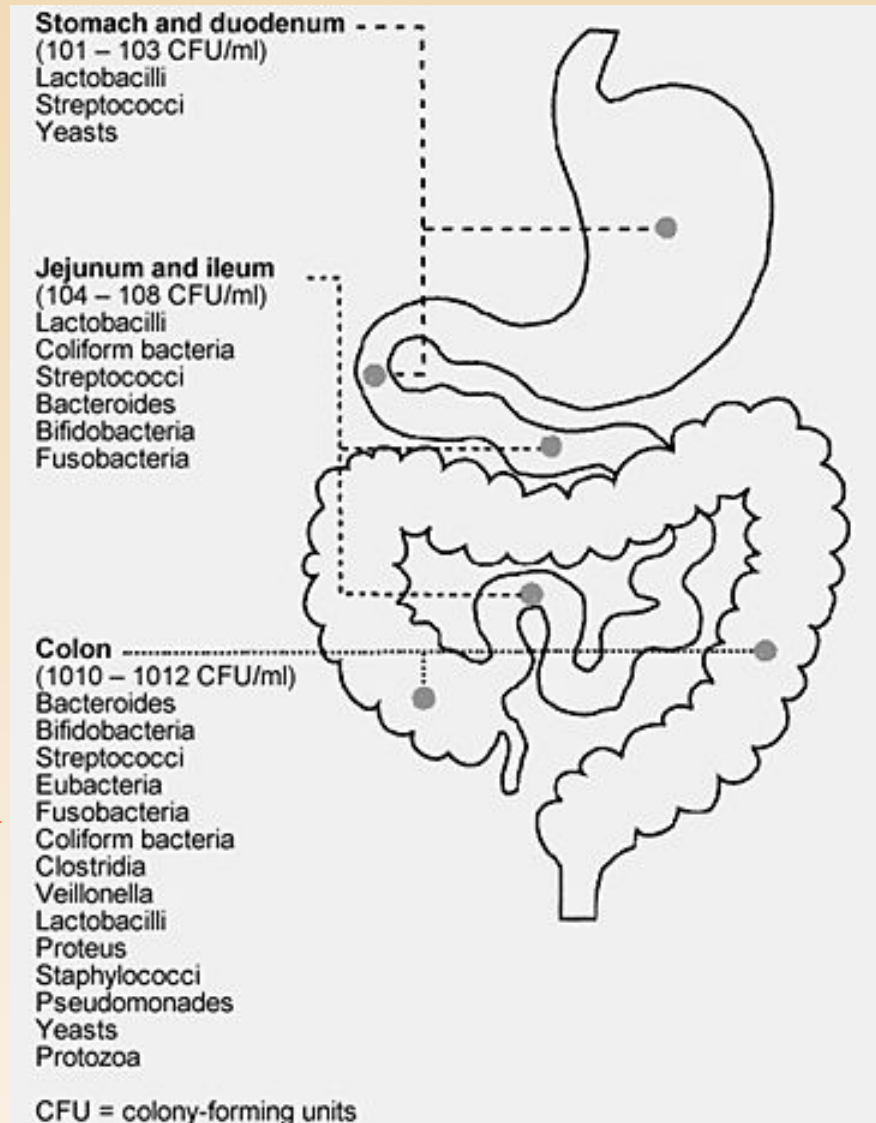
Біологічні ефекти ендотоксину:

- гарячка
- лейкопенія, пізніше лейкоцитоз
- гіпотонія
- порушення кровопостачання органів, ацидоз
- активація С3 фракції комплекменту (підсилення продукції анафілоктоксинів, хемотаксису, пошкодження мембран)
- дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (активація XII фактора Хагемана, приклеювання тромбоцитів до ендотелію судин, закупорка дрібних судин, розвиток некрозу в різних органах)
- смерть



E. coli

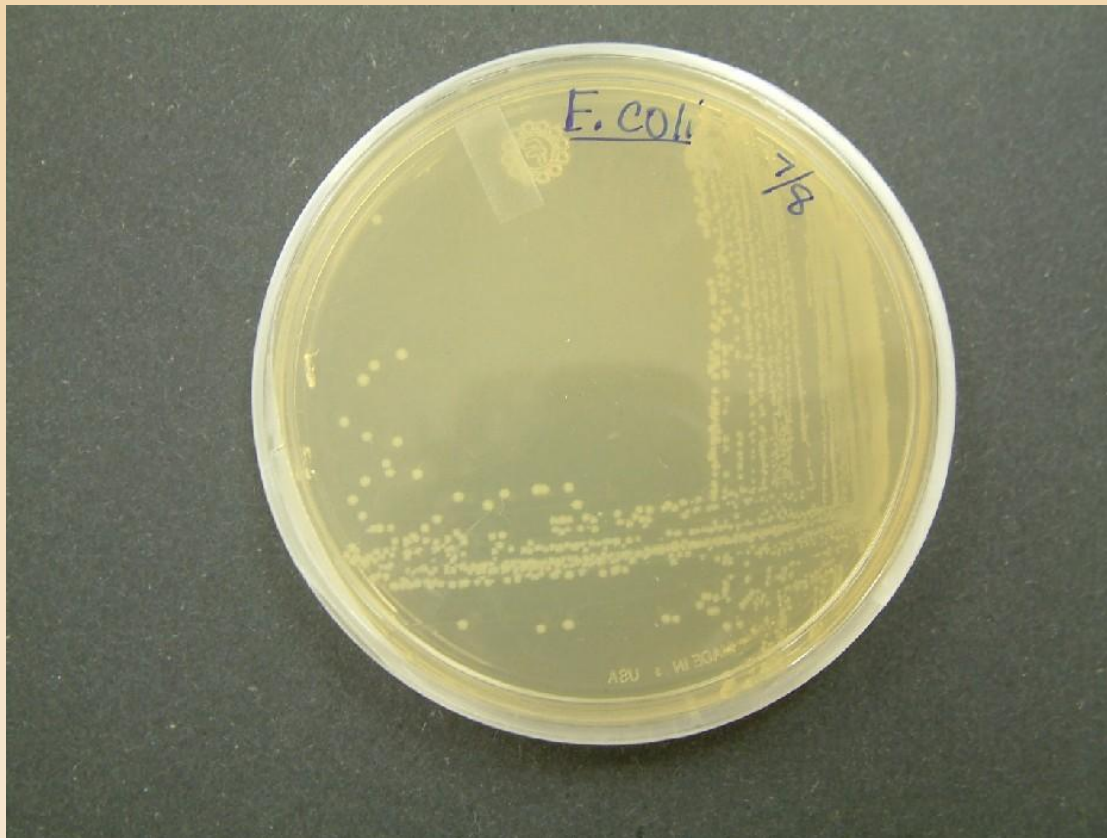
E. coli колонізує кишечник людини (коменсал)



Включає *E. coli*

Екологія E. coli

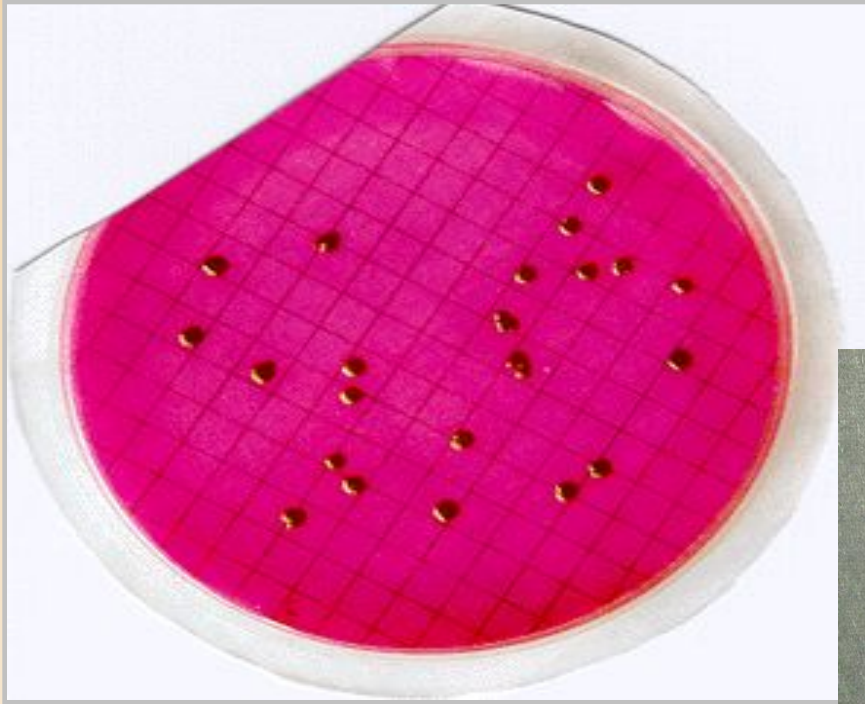
- Біотоп – товстий і тонкий кишківник
 - В воді і ґрунті живуть до 2-3 міс.
 - При 60°C гинуть через 30 хв., при 100 °C – відразу, чутливі до хлорвмісних дезрозчинів
5 % фенол, 3 % хлорамін вбивають їх за кілька хвилин
- В 1 г випорожнень міститься 2-3 млрд. E. coli



Колонії *E. coli*



Picta Escherichia coli В
МПБ

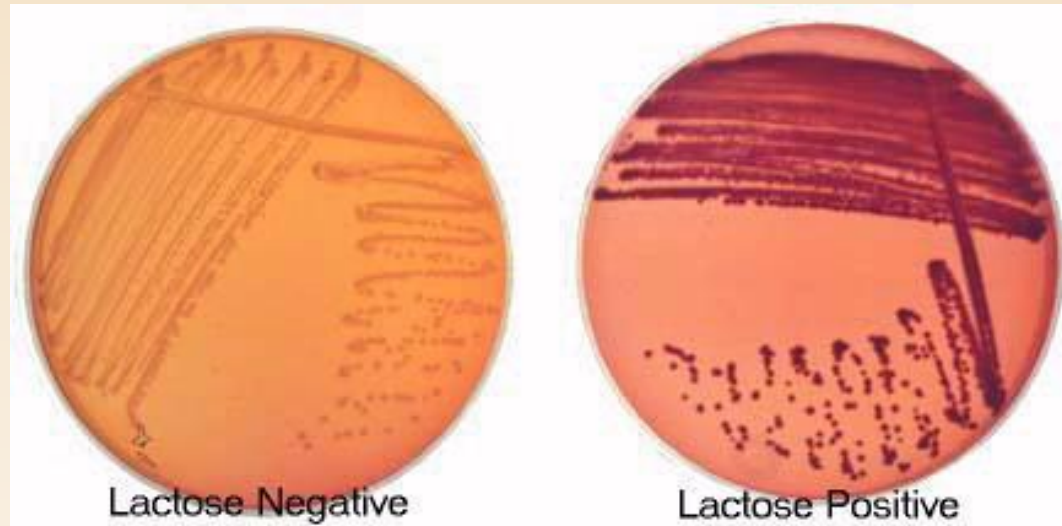


Ріст кишкових паличок на середовищі Ендо



Ріст кишкових паличок на середовищі Левіна

Ріст кишкових паличок на середовищі Плоскирєва



Lactose Negative

Lactose Positive

Ферментативні властивості ешеріхій

Вид	Лак-тоза	Глю-коза	Маль-тоза	Маніт	Саха-роза	Ін-дол	H ₂ S
E. coli	КГ	КГ	КГ	КГ	-	+	<u>±</u>

Ферментативні властивості



Розщеплення
ГЛЮКОЗИ

“+” -тест

“—” -тест

Продукція індолу

A. Salmonella

B. E. coli



A

B



Тест на каталазу (+)

E. coli відновлює нітрати
в нітрити

Антигенна структура *E. coli*

- O
- K (L, B, A)
- H
- CFA/1 (колонізуючі фактори адгезії)
- f⁺ (фімбріальні антигени)
- α, β (подібні до еритроцитарних антигенів)

Фактори вірулентності *Escherichia coli*

Діареєгенні <i>E. coli</i>	Фактори вірулентності
Ентеротоксигенні <i>E. coli</i>	Термолабільний токсин (LT) Термостабільний токсин (ST) Колонізуючий фактор (фімбрії)
Ентерогеморагічні <i>E. coli</i>	Шигаподібний токсин I, II (SLT-I, SLT-II) Колонізуючий фактор (фімбрії)
Ентероінвазивні <i>E. coli</i>	Шигаподібний токсин I, II (SLT-I, SLT-II) Здатність проникати в епітеліальні клітини
Ентеропатогенні <i>E. coli</i>	Адгезивний фактор до епітеліальних клітин
<i>E. coli</i> , що спричиняють ураження сечовивідної системи	P- фімбрії
<i>E. coli</i> , що спричиняють менінгіти	K-1 капсули

Продукція токсинів

- глюколіпідопротеїновий комплекс з токсичною, антигенною та імуногенною активністю
- ендотоксин
- термолабільний нейротропний ендотоксин
- гемотоксин
- пірогенні субстанції
- протеїнази
- дезоксирибонуклеаза, уреаза
- фосфатаза
- гіалуронідаза
- декарбоксилази амінокислот

Групи ешерихій

Ентеропатогенні: (1) колієнтерити дітей до року: O-26, -44, -55, -86, -91, -111, -114, -119, -125, -126, -127, -128, -141, -146

Ентероінвазивні: (2) дизентерієподібні захворювання: O-23, -32, -115, -124, -136, -143, -144, -151

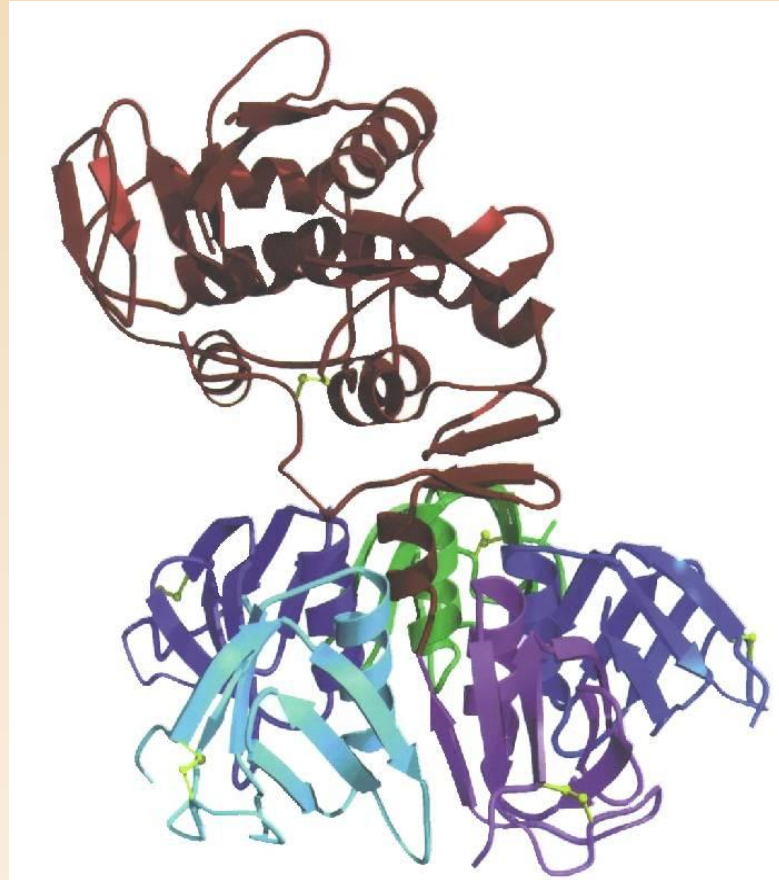
Ентеротоксигенні: (3) холероподібні захворювання: O-6, -15, -78, -148 (термолабільний і термостабільний ентеротоксини)

Ентерогеморагічні: O-157

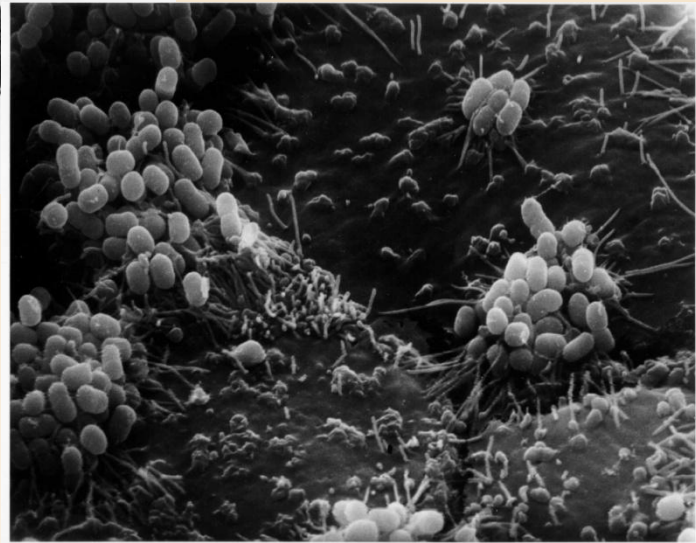
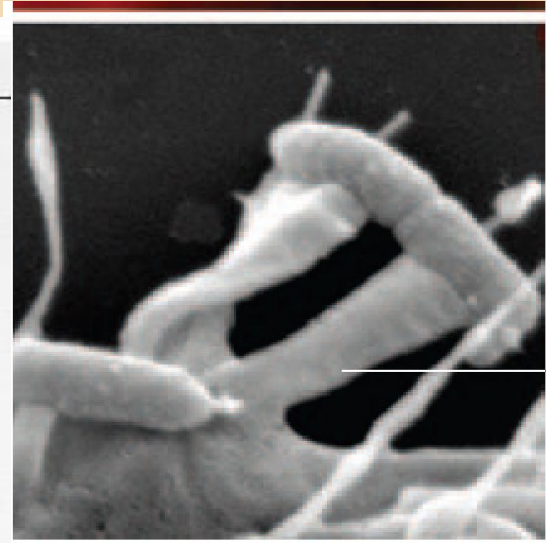
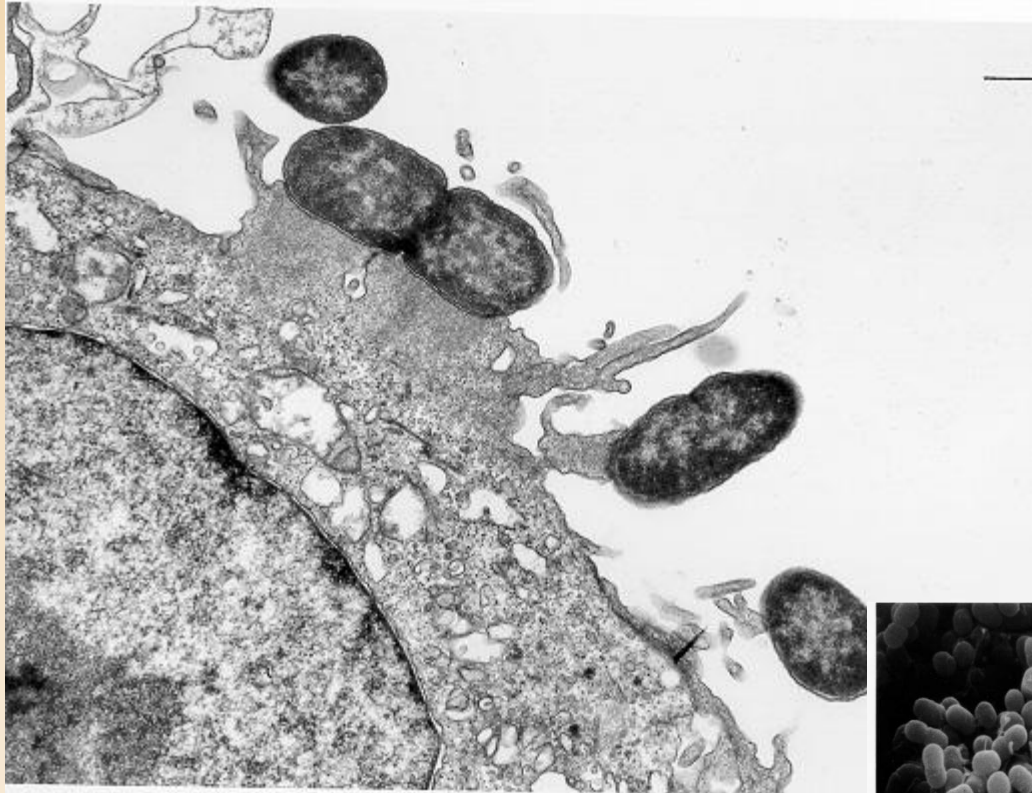
Ентероадгезивні (ентероагрегативні)

Шига-токсин

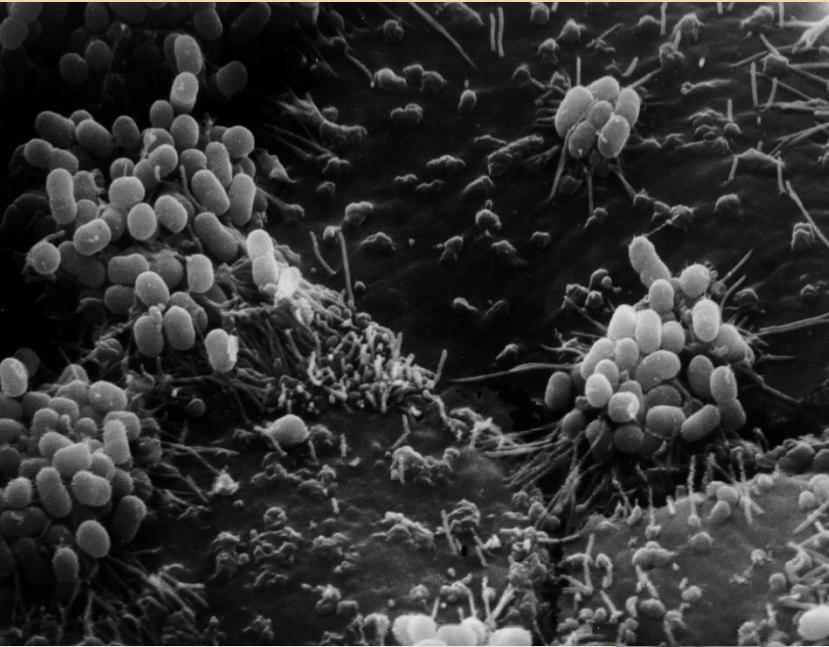
- Субдиниці:
 - А: діє на рибосомальному рівні, інгібує синтез білка
 - В: зв'язується з гліколіпідними рецепторами на клітинах



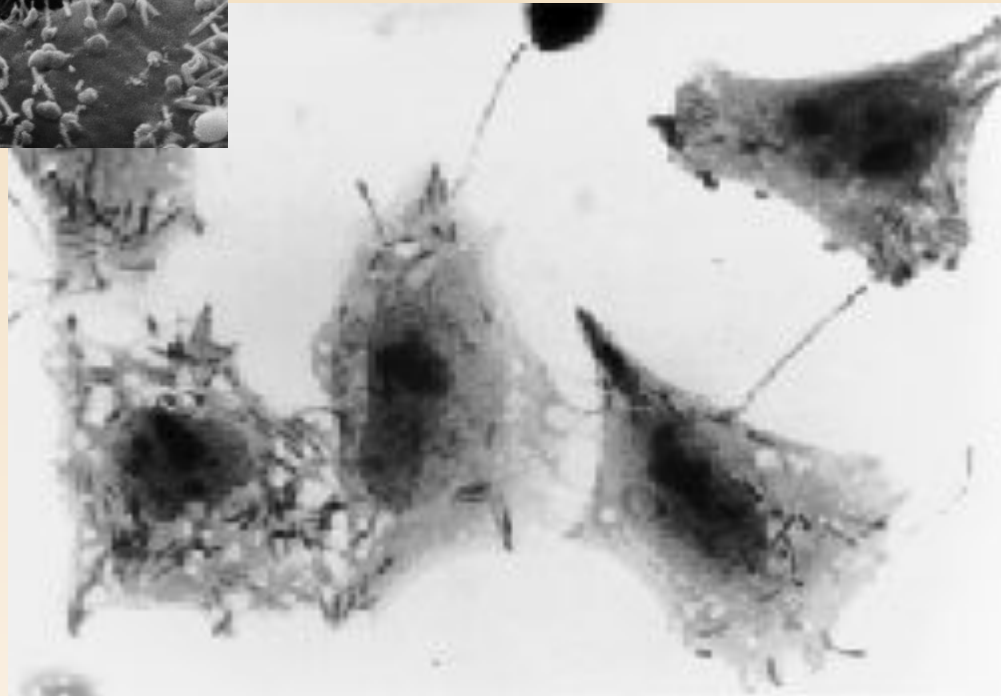
ΕΠΚΠ



E. coli



Ентероінвазивні *E. coli*



Спричиняють хворобу подібну до дизентерії

Епідеміологія ешеріхіозних колієнтеритів

- Джерело інфекції – хвора людина
- Шлях передачі – фекально-оральний
- Сприйнятливість – найчастіше діти перших 2 років життя
- Умовнопатогенні кишкові палички - люди з ослабленим імунітетом – типові ендогенні інфекції







Лабораторна діагностика

- Матеріал: випорожнення блювотні маси, промивні води, дуоденальний вміст, кров, сеча, гній, змиви з рук, продукти харчування, вода → середовище Ендо → орієнтовна реакція аглютинації з ОК- сироватками → скошений агар → ідентифікація → розгорнута реакція аглютинації
- Прискорені методи діагностики – РІФ – результат через 2 год

Лікування діарей, викликаних E. coli

- Етіотропне (антибіотикотерапія)
- Регідратація
- Детоксикація
- У відновному періоді – еубіотики

Специфічна профілактика - відсутня

Лікування діарей, викликаних E. coli

- Нітрофурантоїн
- Налідіксова кислота
- Норфлуксацин
- Ампіцилін
- Котримоксазол

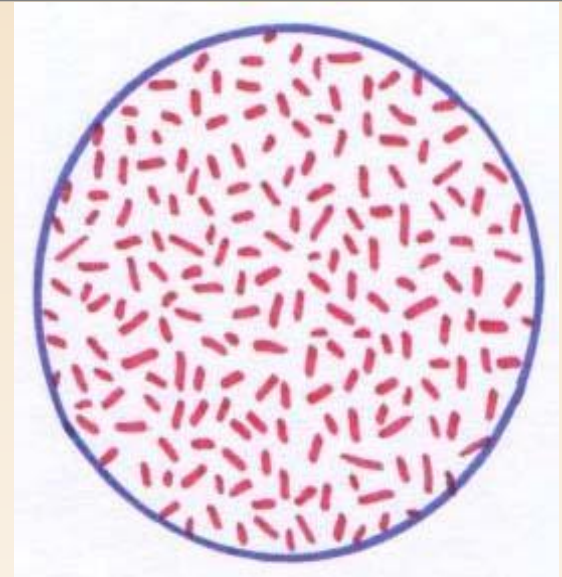
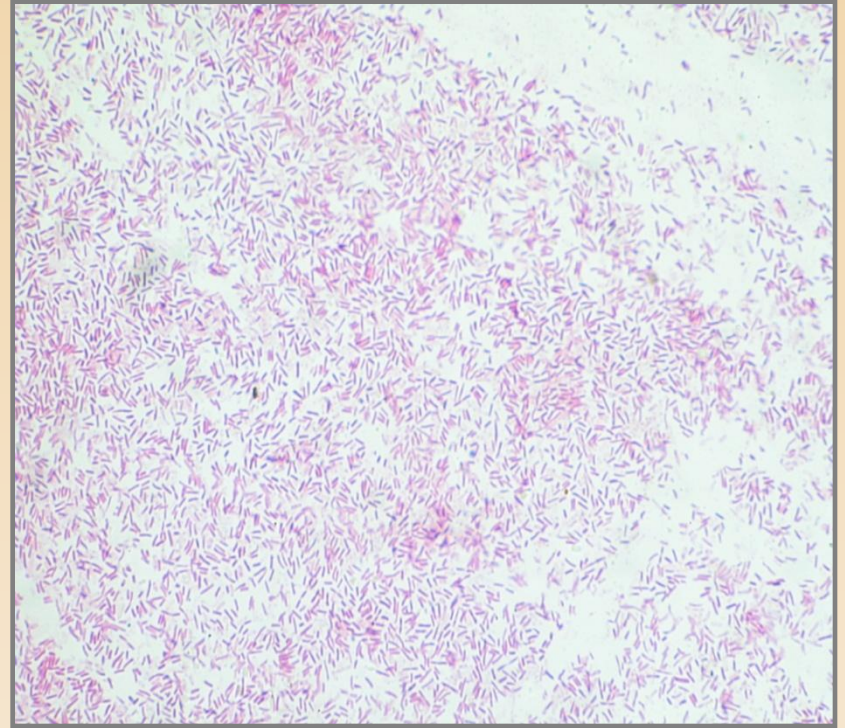
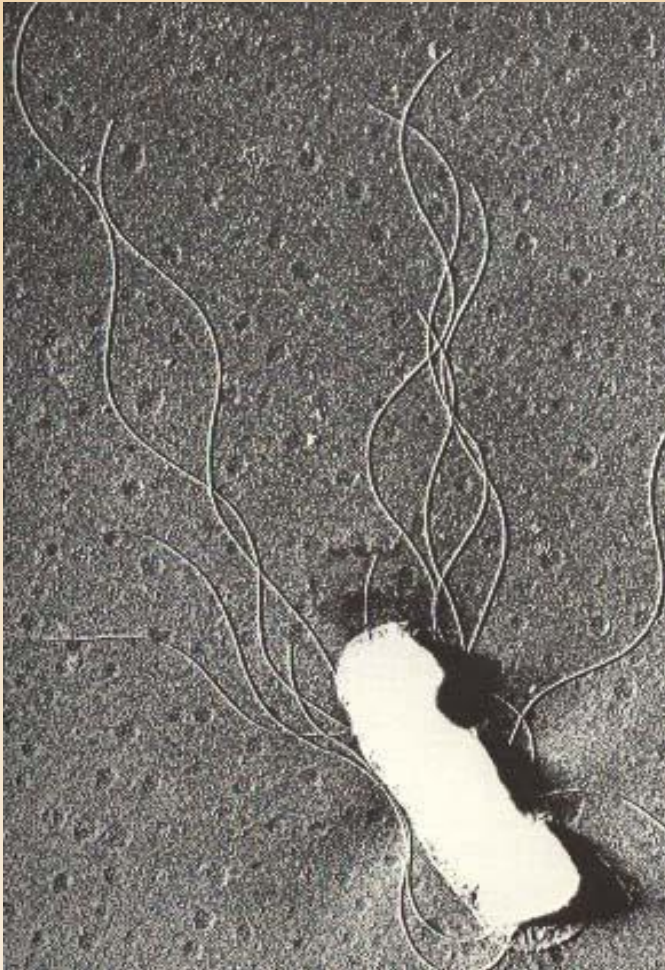
Додатково:

- Ципрофлоксацин/Цефтриаксон/
- Ценфуроксим
- Гентаміцин

САЛЬМОНЕЛИ



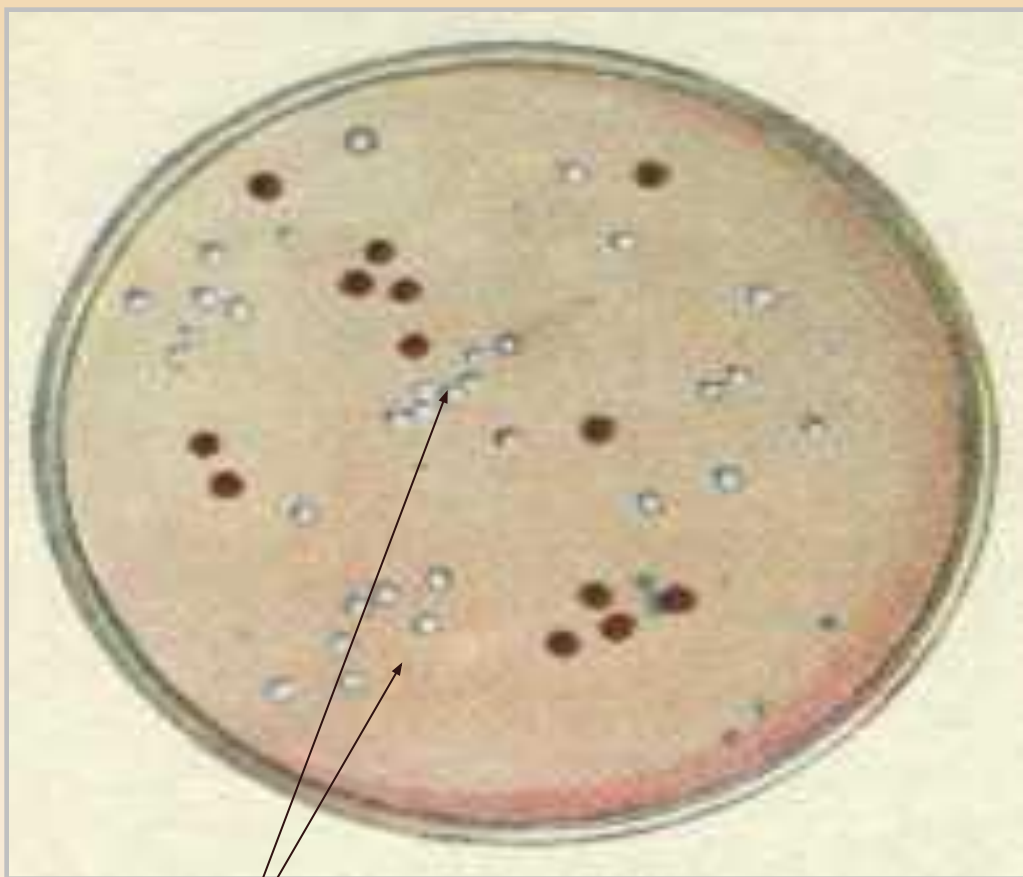
Color-enhanced scanning electron micrograph showing *Salmonella typhimurium* (red) invading cultured human cells



Salmonella



Колонії *S. paratyphi* на середовищі Плоскирева



Колонії *S. typhi* на середовищі Ендо



Salmonella growing on HE agar produces colonies with black centers (produces hydrogen sulfide).

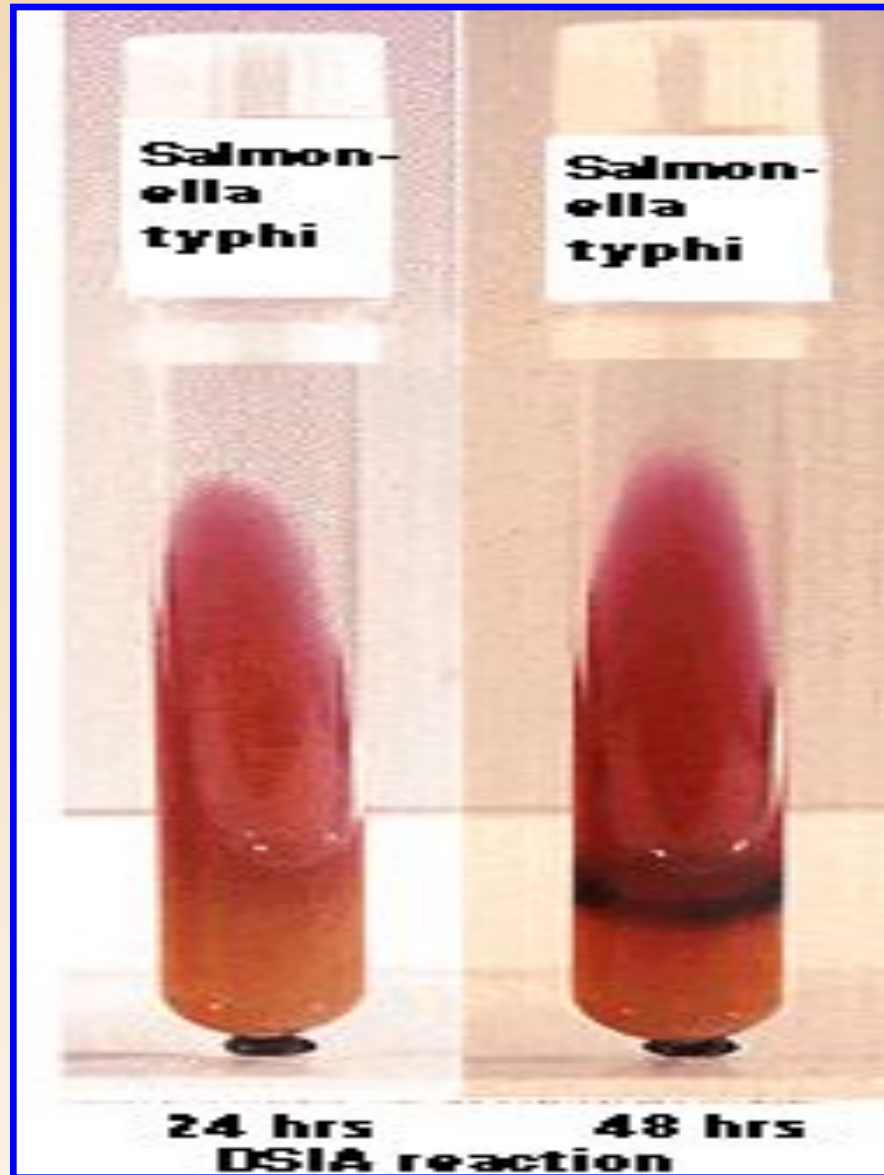
Колонії *S. typhus* на вісмут-сульфіт агарі



Ферментативні властивості сальмонел

Вид	Лак-тоза	Глю-коза	Маль-тоза	Маніт	Саха-роза	Ін-до-л	H ₂ S
Salmonella typhi	-	К	К	К	-	-	+
Salmonella paratyphi A	-	КГ	КГ	КГ	-	-	-
Salmonella schottmulleri	-	КГ	КГ	КГ	-	-	+

Біохімічні властивості



Enterotube Reactions

Salmonella typhi

+/- + - +/- - - - + - -/- - -
 (98%) (97%) (98%)

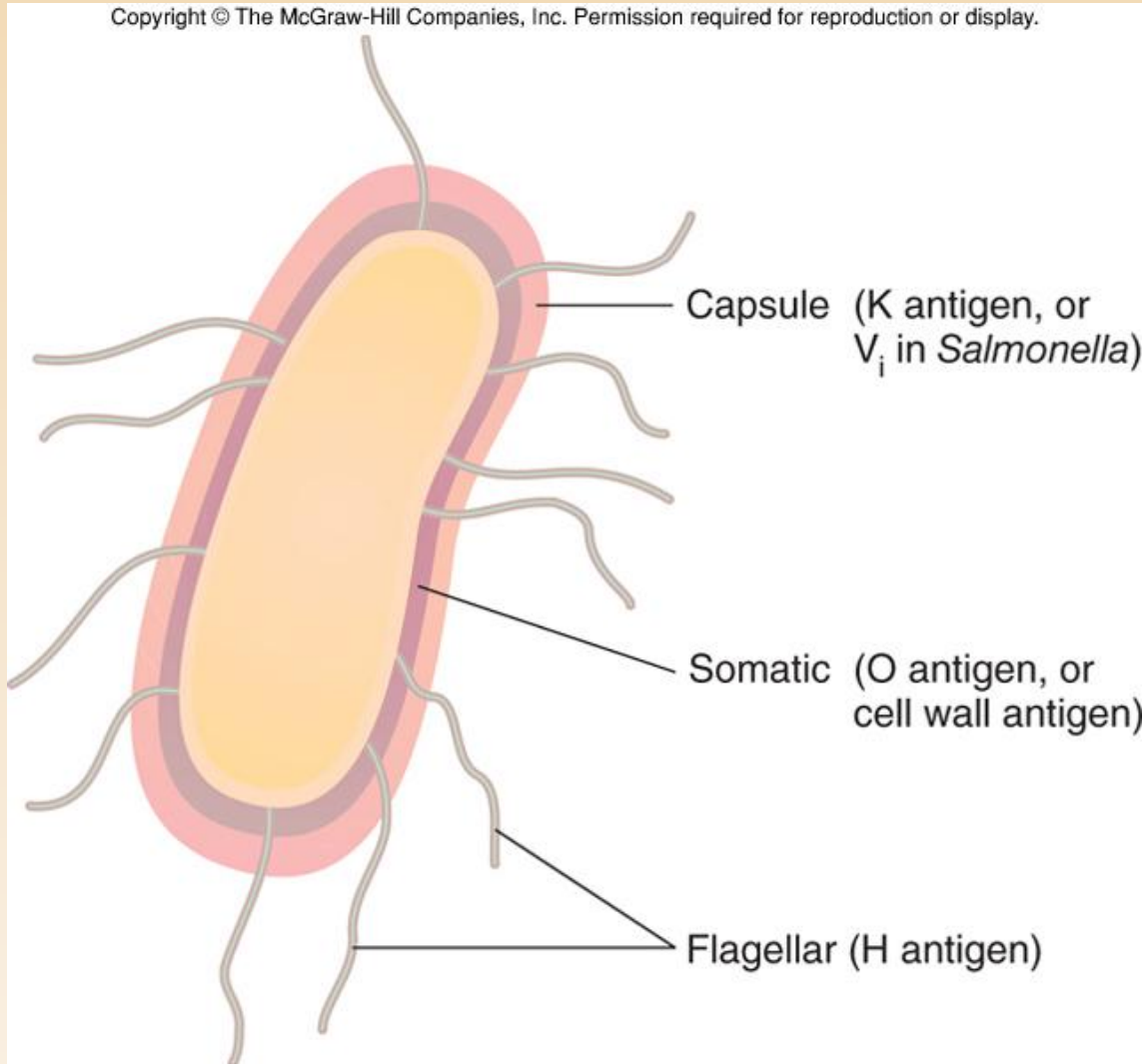


0783 **Enterotube®II** Per. No. 3,506,181 **BIO-MERIEUX DIAGNOSTIC SYSTEMS** D. C. No. 1884
 Gram Negative Enteric Organism Identifier DIVISION OF BIODIAGNOSTICS, BIODIAGNOSTICS INC.

GLU-GAS LYS. ORN. H₂S-IND. ADON. LAC. ARAB. SORB. V.-P. DUL-P.A. UREA CIT.

glucose / gas lysine decarboxylase ornithine decarboxylase H₂S / indole adonitol lactose arabinose sorbitol Voges Proskauer phenylalanine deaminase urea citrate

Антигенна структура: О-, Н-, К-, Vi-антигени



Серологічна класифікація сальмонел (фрагмент)

Група	Вид	O-антиген	H-антиген	
			1 фаза	2 фаза
A	<i>S. paratyphi A</i>	1, 2, 12	a	-
B	<i>S. schottmeulleri</i>	1, 4, 5, 12,	b	1, 2
	<i>S. aboni</i>	1, 4, 5, 12	b	e, n, x
	<i>S. typhimurium</i>	1, 4, 5, 12	i	1, 2
	<i>S. derby</i>	1, 4, 5, 12	f, g	1,2
	<i>S. haifa</i>	1, 4, 5, 12	z	1, 2
	<i>S. heidelberg</i>	1, 4, 5, 12	r	1, 2
C	<i>S. hirschfeldii</i>	6, 7, Vi	c	1, 5
	<i>S. choleraesuis</i>	6, 7	c	1, 5
	<i>S. thomson</i>	6, 7	k	1, 5
	<i>S. newport</i>	6, 8	e, h	1, 2
	<i>S. bonn</i>	6, 7	e,v	e, n, x
Д	<i>S. typhi</i>	9, 12, Vi	d	-
	<i>S. enteritidis</i>	1, 9, 12	g, m	1, 7
	<i>S. dublin</i>	1, 9, 12	g, p	-
	<i>S. rostoc</i>	1, 9, 12	g, p, u	-
	<i>S. moscow</i>	1, 9, 12	g, q	-
	<i>S. gallinarum</i>	1, 9, 12	-	-
E	<i>S. london</i>	3, 10	l, v	1, 6
	<i>S. anatum</i>	3, 10	e, h	1, 6
	<i>S. amsterdam</i>	3, 10	g, m, s	-
	<i>S. zanzibar</i>	3, 10	k	1, 5

Епідеміологія черевного тифу і паратифів

Джерело інфекції при черевному тифі і паратифі А - тільки люди (хворі або бактеріоносії), а при паратифі В - додатково хворі тварини і птахи, отже інфекція антропозоонозна.

Механізм зараження черевними тифом і паратифами - **фекально-оральний (аліментарний).**

Патогенез захворювань

Фази:

- дигестивна
- інвазійна
- бактеріємії
- паренхіматозної дифузії
- видільно-алергічна
- реконвалесценції бактеріоносійство

Методи діагностики

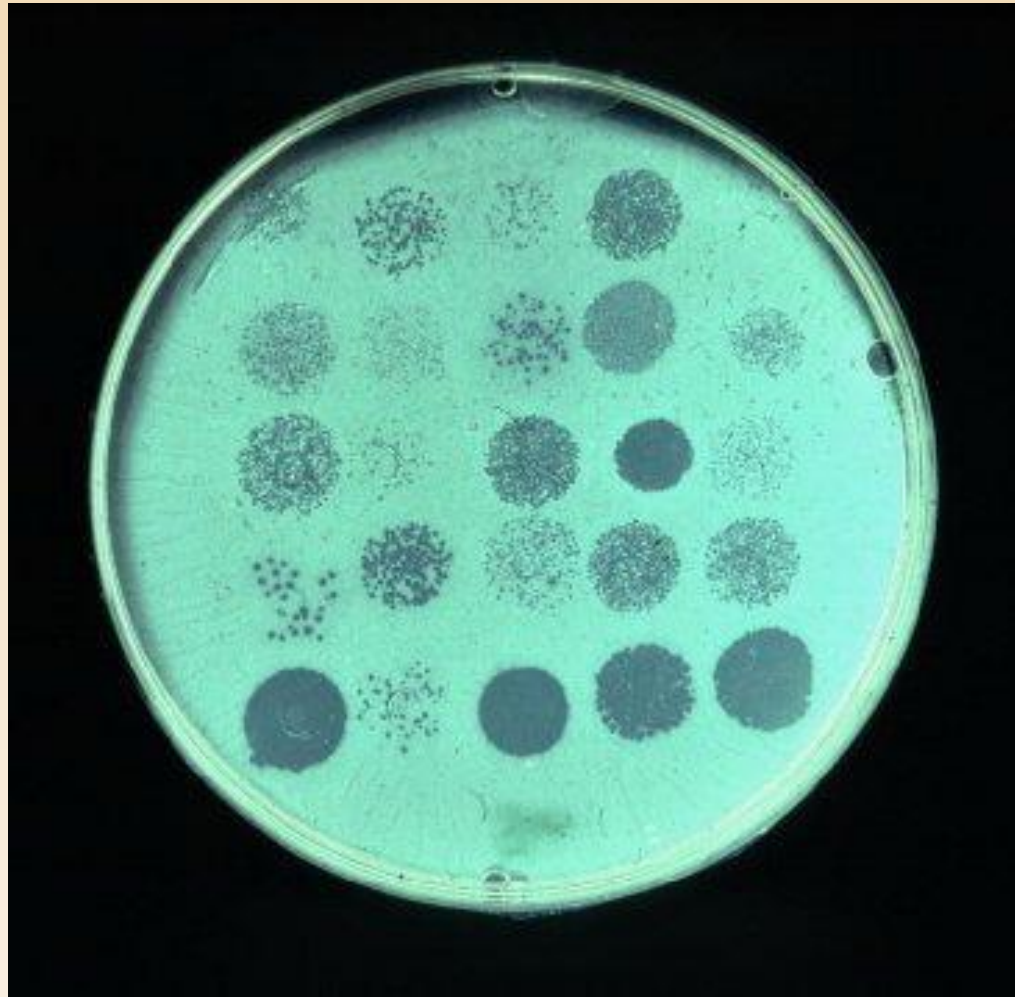
Бактеріологічні та серологічні:

- виділення гемокультури
- виділення розеолокультури
- виділення мієлокультури
- виділення копрокультури
- виділення уринокультури
- виділення білікультури
- реакція Відаля
- реакція непрямой Vi-гемаглютинації

Бактеріологічне дослідження

- Гемокультура, мієлокультура – перші 7 днів і весь гарячковий період
- білікультура з 2 тижня хвороби
- уринокультура, копрокультура з 3 тижня захворювання
- з 8-10 дня – реакція Відаля
- носійство - уринокультура, копрокультура

Фаготипування сальмонел



Специфічна профілактика:

- Хімічна сорбована тифо-паратифозна В вакцина;
- ТАВТе - тифо-паратифозна В і правцева вакцина;
- Черевнотифозна спиртова вакцина, збагачена Vi-антигеном;
- Полівалентний черевнотифозний сухий бактеріофаг (вкритий твердою оболонкою)

Умовно-патогенні ентеробактерії

Поряд із гнійно-септичними та опортуністичними інфекціями часто причиною внутрішньолікарняних захворювань є збудниками запальних процесів різних тканин і органів та гастроентероколітів представники таких родів:

Edwardsiella,

Citrobacter,

Enterobacter,

Hafnia,

Serratia,

Proteus,

Providencia

Захворювання спричинені умовно-патогенними ентеробактеріями

Збудник роду	Захворювання
Edwardsiella	Ураження сечовидільних шляхів, септицемія, менінгіт, інфікування ран, гострий ентероколіт
Citrobacter	Ентерити, уретрит, холецистит, остеомієліт, отит,, ураження дихальних шляхів, септицемії, ендокардити
Enterobacter	Інфікують людей, що довго лікувались у стаціонарі антибіотиками: викликають 15 % всіх внутрішньо лікарняних інфекцій, з них 10 % септицемій
Hafnia	Септицемії, гастроентерити, ентероколіти, цистити, уретрити
Serratia	Внутрішньолікарняні пневмонії, ентерити, інфекції сечовидільних шляхів, нагноєння хірургічних ран та ураження шкіри
Proteus	Харчові токсикоінфекції, цистити, пієліти, плеврити, пневмонії, абсцеси, менінгіти, сепсис, гнійні ускладнення ран і опіків
Providencia	Діареї, інфекції сечовидільних шляхів, септицемії, нагноєння ран і опіків

Enterobacter



Serratia



Колонії серацій



Поширення умовно-патогенних ентеробактерій серед студентів

ТДМУ

- **Лактозонегативні та гемолітичні *E. coli* (49 – 45,3 %)**
- ***Citrobacter spp.* – 5 (4,6 %),**
- ***Enterobacter spp.* – 18 (16,7 %),**
- ***Hafnia spp.* – 7 (6,5 %),**
- ***Klebsiella spp.* - 5 (4,6 %),**
- ***Proteus spp.* - 7 (6,5 %),**
- ***Providencia spp.* – 6 (5,6 %),**
- ***Serratia spp.* – 11 (10,2 %)**

Шигели (*Shigella*)

- Бактерії отримали назву на честь японського бактеріолога Кийосі Шига, котрий вперше описав збудника бактеріальної дизентерії (шигельозу).
- Рід утворюють прямі нерухомі палички, хеморганотрофи, оксидазонегативні, каталазопозитивні. Оптимальна t° для культивування складає 37°C .

ВИДИ ШИГЕЛ

S. dysenteriae

S. flexneri

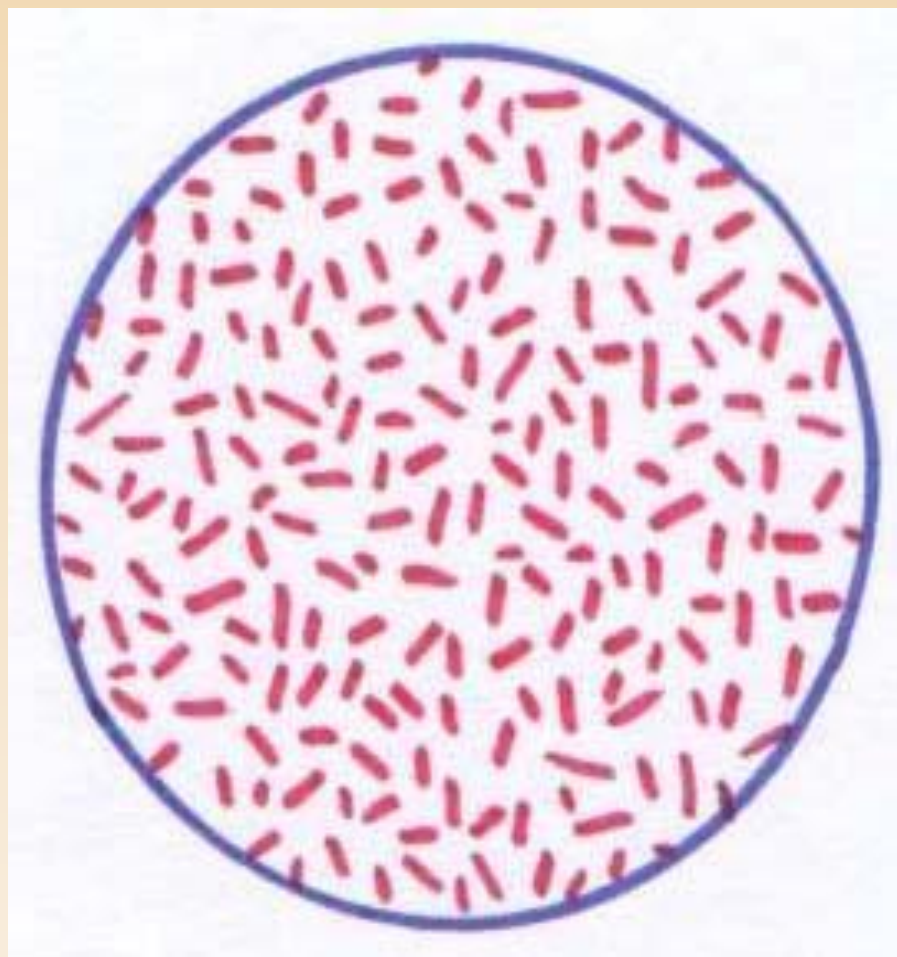
S. boydii

S. sonnei

Класифікація шигел

Підгрупи	Види і серотипи	Підсеротипи
А. Манітнегативні	<i>S. dysenteria</i> 1-12	
В. Манітпозитивні	<i>S. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 5, 6, X variant Y variant	1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b
С. Манітпозитивні	<i>S. boydii</i>, 1-18	
Д. Ферментують маніт і повільно сахарозу і лактозу	<i>S. sonnei</i>	







Біохімічні властивості шигел

Підгрупи	Ферментація вуглеводів					Продукція індолу	Каталаза
	лактоза	глюкоза	маніт	дкцультит	сазароза		
S. dysenteriae – A	—	+	—	—	—	—	—
S. flexneri – B	—	+	+	<u>+</u>	—	—	+
S. boydii – C	—	+	+	+	—	+	—
S. sonnei – D	+	+	+	—	+	—	+
	повільно				повільно		



Тест для визначення рухомості і продукції сірководню: 1. *S. flexneri* – нерухома, H_2S не продукує; 2. *Enterobacter cloacae* – рухомий, H_2S не продукує; 3. *Proteus mirabilis* – рухомий, H_2S продукує.

Антигени

Підгрупа	Штами і серовари	Підсеровари	Антигенна формула	
			типовий антиген	Груповий антиген
A. Не ферментує маніт	S.dysenteria 1-12			
B. Ферментує маніт	S. flexneri 1, 2, 3, 4, 5, 6, X variant Y variant	1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b	I, II, III, IV, V, VI	2, 3, 4, 6, 7, 8
C. Ферментує маніт	S. boydii, 1-18			
D. Ферментує маніт, повільно лактозу і сахарозу	S. sonnei			

Токсиноутворення

При аутолізі всіх шигел виділяється
ендотоксин

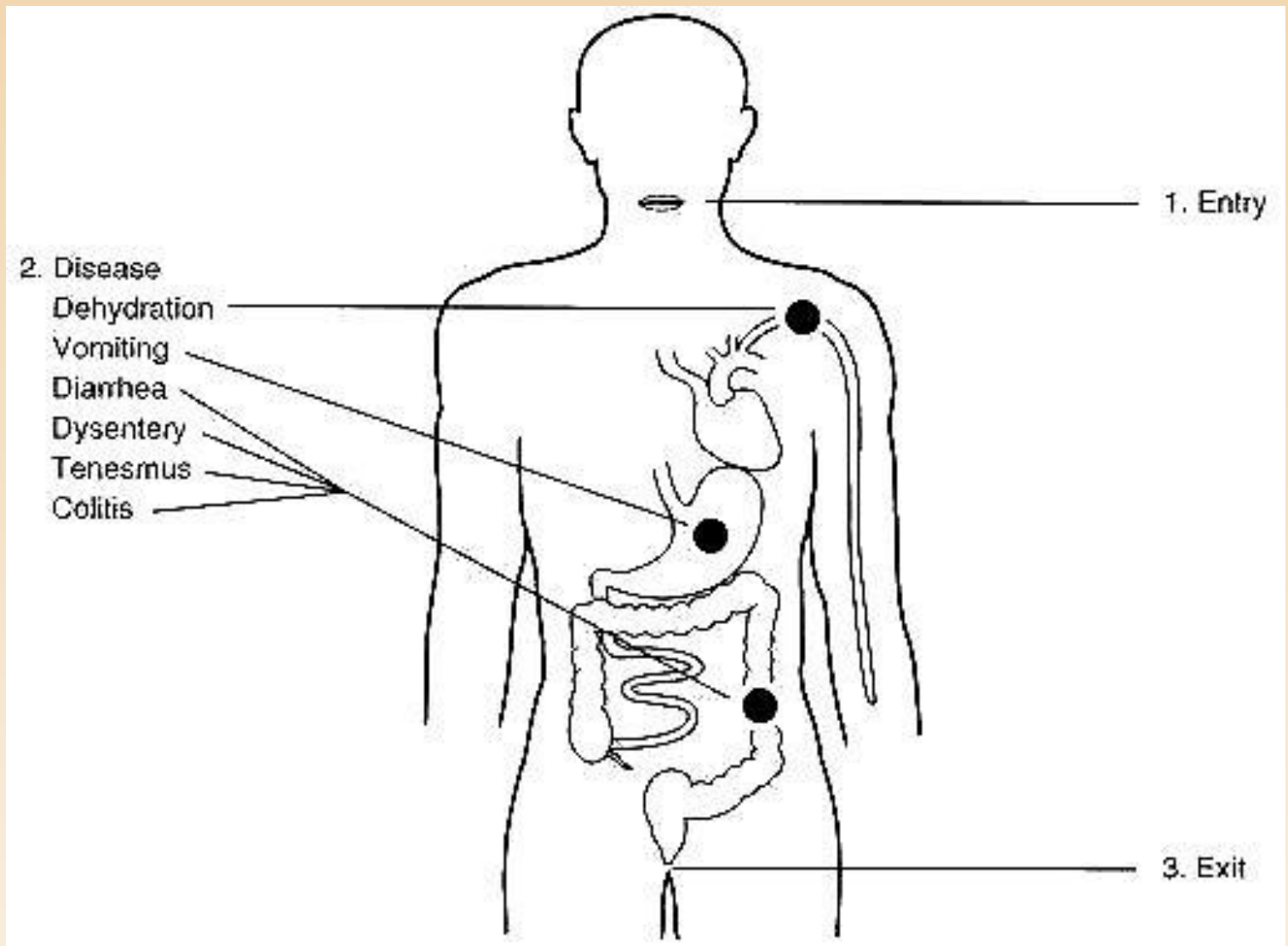
Екзотоксин (Шига-токсин) – цитотоксин –
блокує елонгацію поліпептидного ланцюга

Ентеротоксин - подібний до дії холерогену
(активація аденілатциклази)

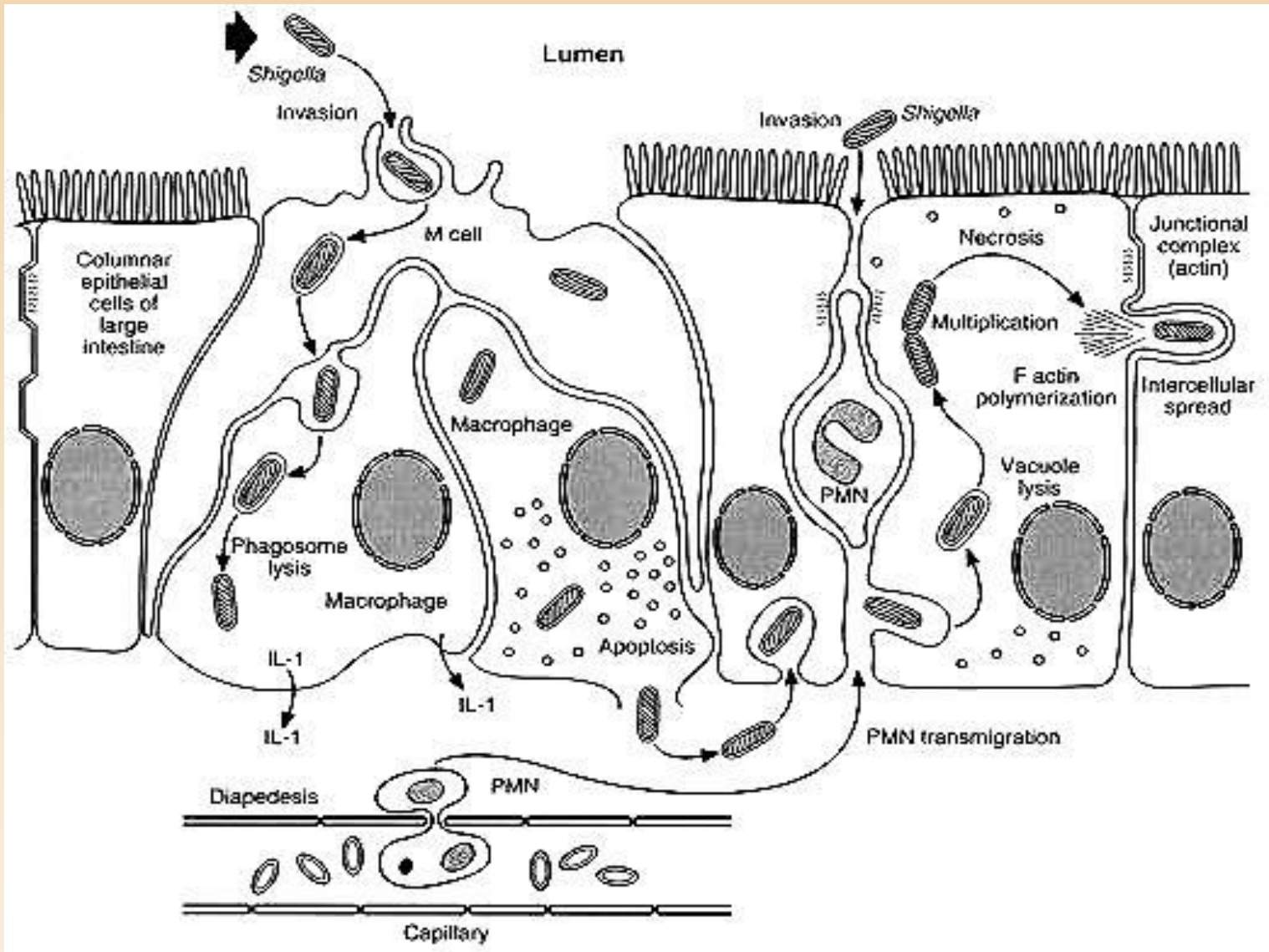
Нейротоксин *S. dysenteriae* - викликає
паралічі задніх кінцівок і сечового міхура у
кроликів і мишей внаслідок пошкодження
ЦНС; пошкоджує ендотелій судин

Патогенез захворювання

Найважливішою здатністю шигел, що обумовлює їх патогенність – здатність проникати в епітелій слизової оболонки товстої кишки і розмножуватися в ньому. Також вона обумовлена факторами адгезії, інвазії, і стійкістю до дії захисних механізмів, а також здатністю до токсиноутворення. Гени, що кодують комплекс вірулентності розташовані у хромосомі і плазмідах.



Патогенез дизентерії



SHIGELLA

Характеристика

- a. Тонкі, грамнегативні палички; не ферментують лактозу (виняток - *S. sonnei*)
- b. На відміну від *E. coli*: не продукують H_2S , не продукують лізиндекарбоксилазу, не утілізують ацетат
- c. Інвазивні (патогенез)
- d. На відміну від *Salmonella*: нерухомі. Не утворюють газ із глюкози, не продукують H_2S

е. Всі мають O антиген – 4 групи (A-D)

f. Диференціація штамів

i. *S. dysenteriae* – не ферментує маніт

ii. *S. boydii* – мають антигени C групи

iii. *S. flexneri* – мають антигени B групи

iv. *S. sonnei* – продукують орнітин декарбоксилазу

2. Епідеміологія

а. Штами

- i. *S. sonnei* найчастіше висівається в США.
 - ii. *S. dysenteriae* і *S. boydii* найчастіше висівається в країнах, що розвиваються.
 - iii. *S. flexneri* найчастіше висівається в Україні та від гомосексуалістів
- b. Людина і вищі примати - природний резервуар.
- c. Низька інфекційна доза (< 200 бактерій можуть спричинити захворювання)
- d. Може передаватись через предмети домашнього вжитку.

3. Клінічні прояви

а. Частий, рідкий, болючий стілець, тенезми, кров і слиз у калі. Поліморфноядерні лейкоцити присутні у фекаліях.

б. Носійство

і. Один – чотири тижні після хвороби.

ii. Може бути довготривалим

Діагностика

Досліджуваний матеріал

- i. Ректальні тампони із виразок – найкращий матеріал для культивування**
- ii. Фекалії - повинні бути чимскоріше засіяні або в транспортне середовище або спеціальне живильне середовище. Чутливі до присутності кислоти у фекаліях.**

Мікробіологічна діагностика

- Метою дослідження є визначення біохімічних ознак і антигенної структури збудника.
- Сіють матеріал на середовище Ендо і Плоскірєва або на рідкі живильні середовища накопичення. Після виділення чистих культур визначають їх видову належність.
- Визначення антигенної структури проводять за здатністю моно- і полівалентних антисироваток аглютинувати бактерії.
- Для виявлення Аг шигел в крові, сечі і випорожненнях використовують ІФА, реакцію коагутинації, ПЛР.

Особливості забору матеріалу при підозрі на дизентерію

- Бактеріологічне дослідження по можливості потрібно починати до початку етіотропної терапії, забір проводять натщесерце;
- Посуд для матеріалу ошпарюють кип'ятком і ні в якому разі не обробляють дезрозчинами;
- Досліджуваний матеріал швидко висівають на середовище збагачення та паралельно на селективний агар.

Терапія і профілактика

- а. Відновлення водно-електролітного балансу
- б. Ампіцилін – зменшує тривалість симптомів і носійство; тетрациклін, триметоприм-сульфаметоксазол
- с. Профілактика через особисту гігієну, знищення сміття, очищення води

Vibrio cholerae



- **Холера - гостра, карантинна, особливо небезпечна інфекційна хвороба з фекально-оральним механізмом передачі, характеризується рясним поносом, блюванням, сильною інтоксикацією та зневодненням організму.**
- Холерний вібріон вперше описав італійський вчений Ф. Пачіні в 1854 р., детально вивчив його властивості і виділив у чистій культурі Р. Кох у 1883 р., Ф. Готшліх у 1906 р. виділив з кишечника прочанина вібріон Ель-Тор, який відрізняється від холерного гемолітичними властивостями й також спричиняє холеру.

Збудники холери

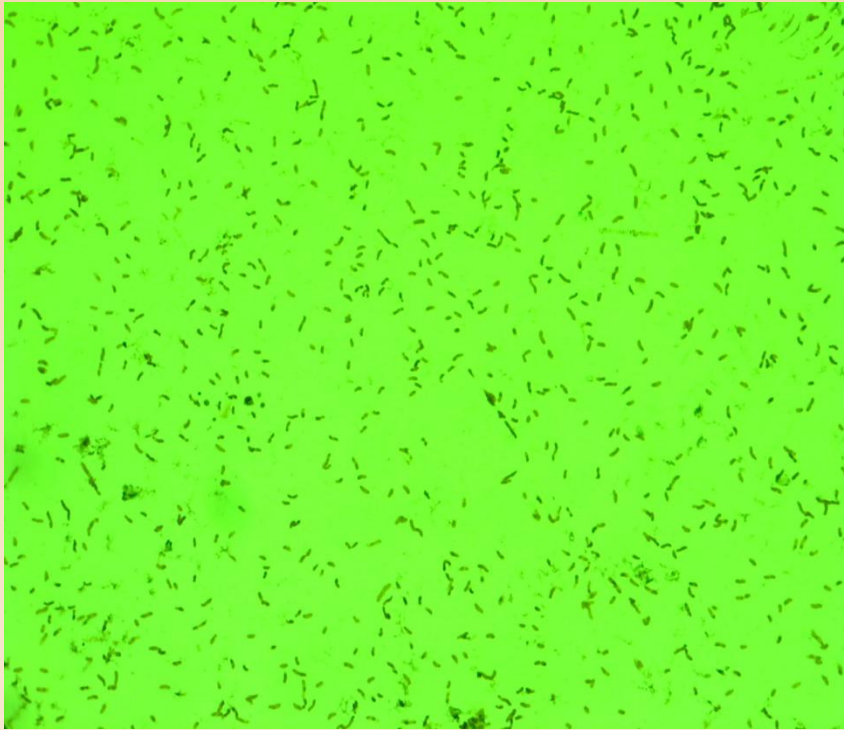
V. cholerae

V. Eltor

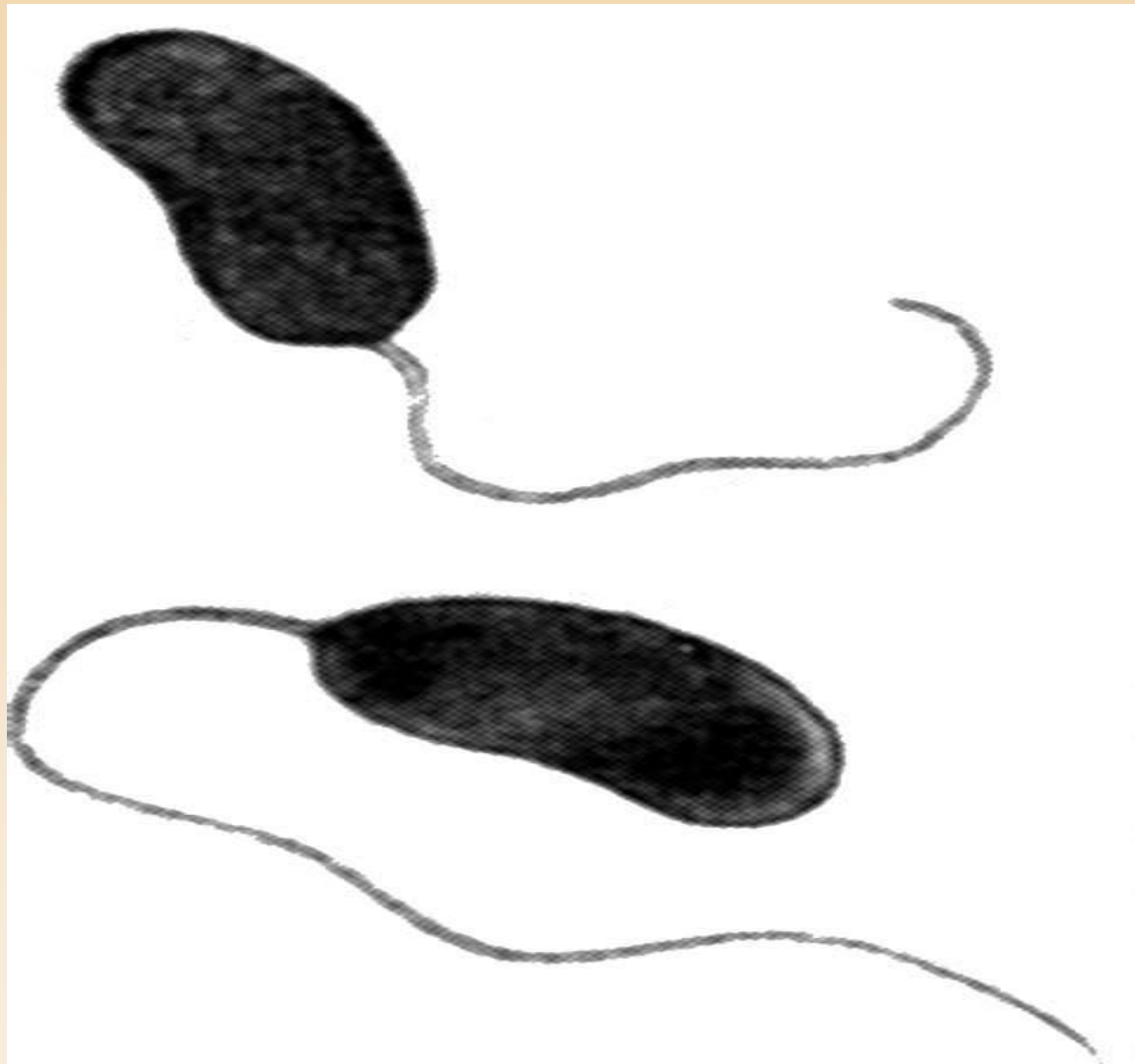
Штами OR, O139

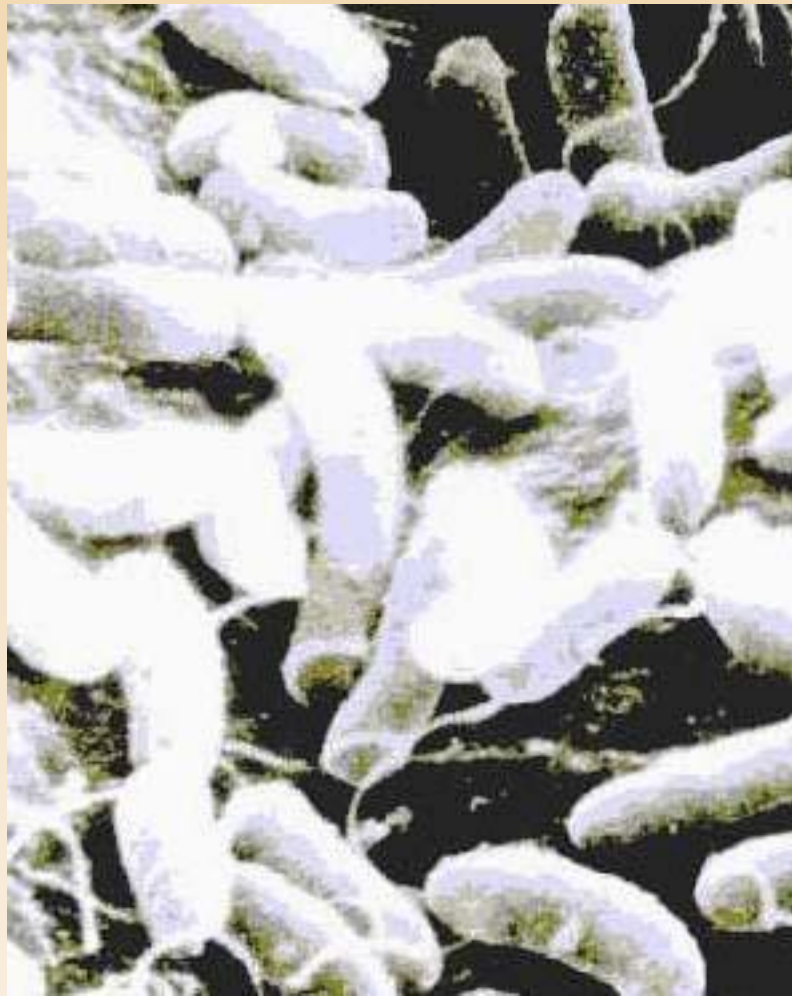
Морфологія і фізіологія.

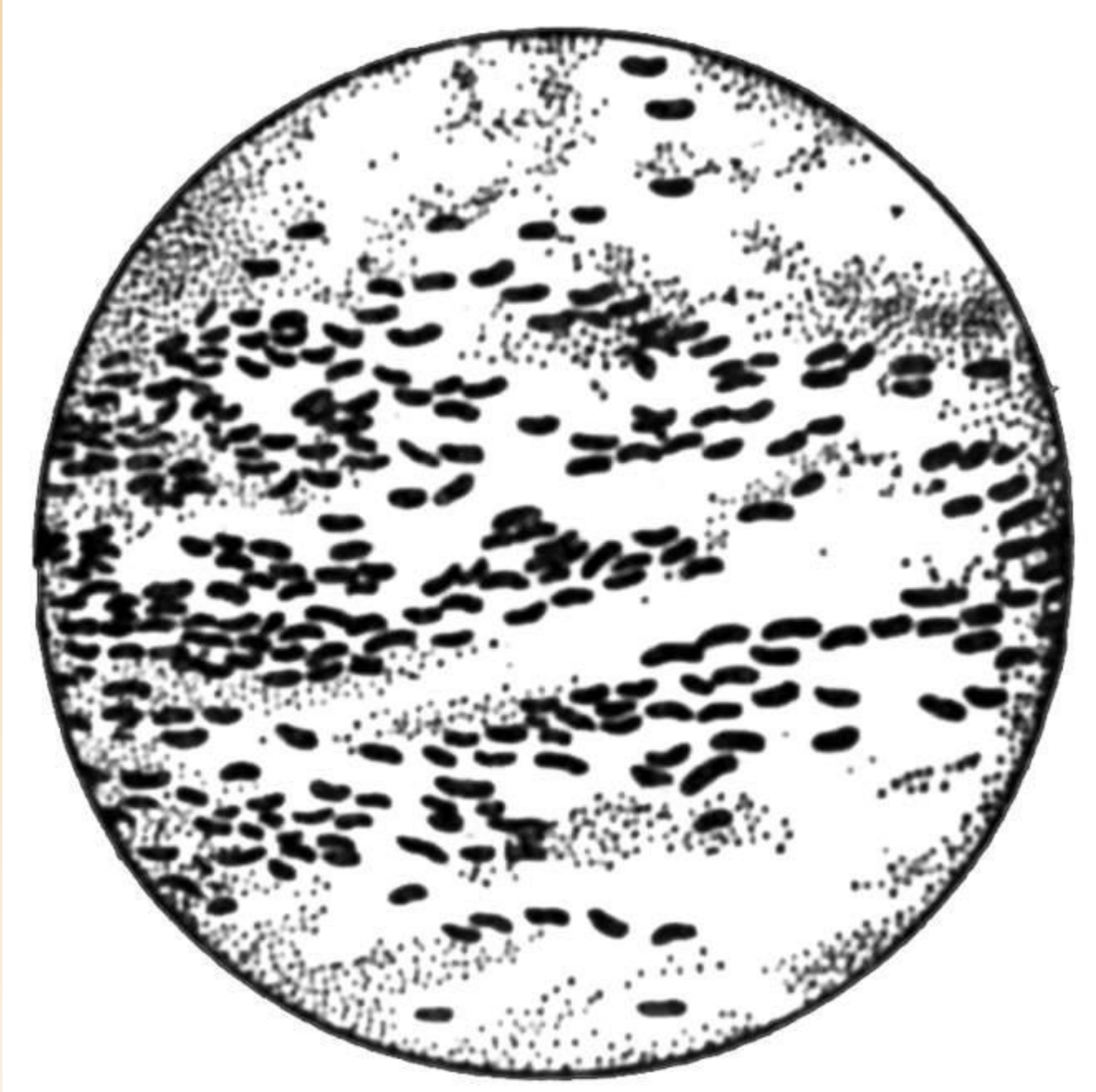
V. cholerae, *V. eltor* мають форму зігнутих (нагадують кому) або прямих поліморфних паличок довжиною 1,5-3 мкм, шириною 0,3-0,6 мкм, спор і капсул не утворюють, мають один, полярно розташований джгуттик (монотрих), завдяки якому дуже активно рухаються. У мазках з чистих культур розташовуються поодинці, а в свіжих препаратах із фекалій хворого мають вигляд табунців рибок.



**Vibrio cholerae: 1- чиста культура;
2 - джгутики**







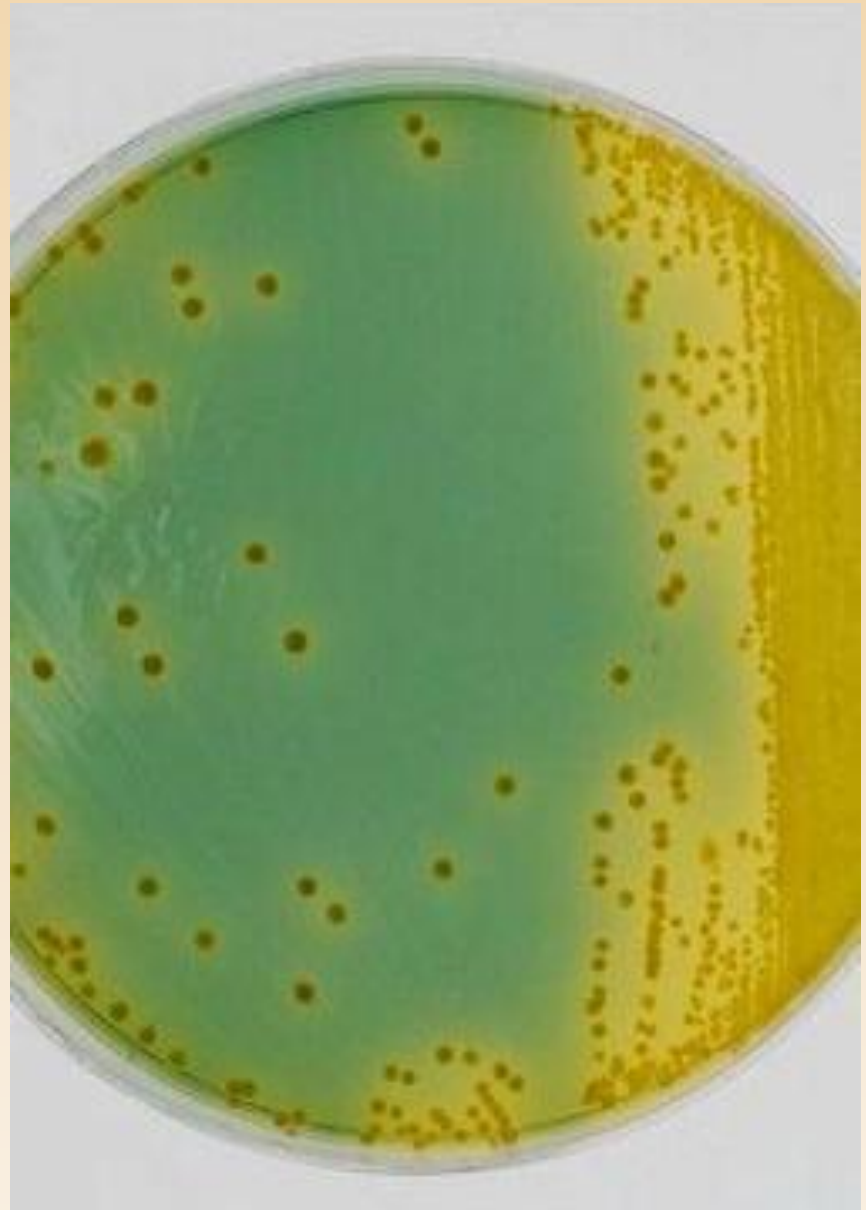
Культуральні властивості

- Холерні вібріони - факультативні анаероби, легко культивуються в аеробних умовах при 37 °С. До живильних середовищ невибагливі, але вимагають лужної реакції (рН 8,5-9,5). Дуже добре й швидко ростуть у 1 % лужній пептонній воді (ПВ), випереджаючи ріст інших бактерій. Вже через 5-6 год на її поверхні виникає ніжна плівка блакитного кольору. На лужному МПА через 10-12 год утворюють середніх розмірів гладенькі круглі прозорі колонії з блакитним відтінком і чітко окресленим краєм.





Ріст *V. cholerae* на
середовищі TCBS



Антигенна будова

Холерні вібріони мають термостабільні специфічні О-антигени і термолабільні джгутикові Н-антигени. За О-антигеном всі вібріони поділені на багато серогруп О1, О2, О3... О160.

Холерний вібріон належить до О1 серогрупи. У свою чергу О1-антиген складається з окремих антигенних фракцій А, В, С. Різні комбінації їх властиві трьом сероварам: Огава (АВ), Інаба (АС) і Гікошима (АВС). Усі три серовари аглютинуються О1 сироваткою. *V. eltor* належить до серогрупи О1. Крім того, є ще серогрупи RO та О139.

Biotype

El Tor

Classical

Serotype

Ogawa

Inaba

(Hikojima)

Ogawa

Inaba

(Hikojima)

Antigens

A, B

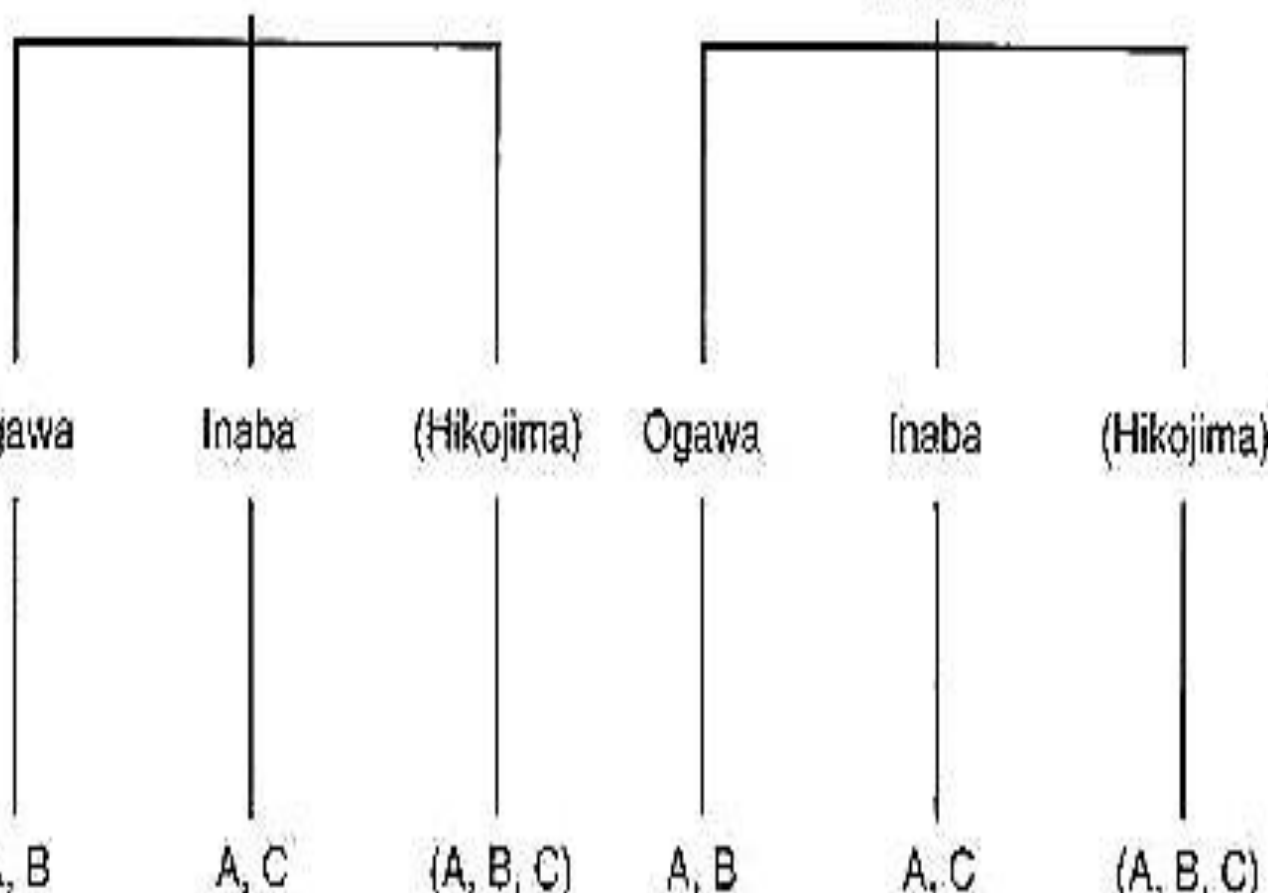
A, C

(A, B, C)

A, B

A, C

(A, B, C)



Токсиноутворення

- Холерні вібріони виділяють два типи токсинів: 1) **білковий екзотоксин** (холероген), який діє на ентероцити тонкого кишечника, спричиняючи ентерит з водянистими випорожненнями і зневоднення організму; 2) **ендотоксин** - ліпополісахаридний комплекс, який звільняється тільки при руйнуванні вібріонів, він також бере участь у механізмі розвитку хвороби.

Токсигенні штами O1, O139 мають ген холерного токсину (vct+) і викликають холеру, схильну до широкого епідемічного розповсюдження.

V. cholerae ingested

V. cholerae sensitive to stomach acid, large dose needed to cause disease in healthy host

Surviving organisms move to small intestine and adhere to mucosa

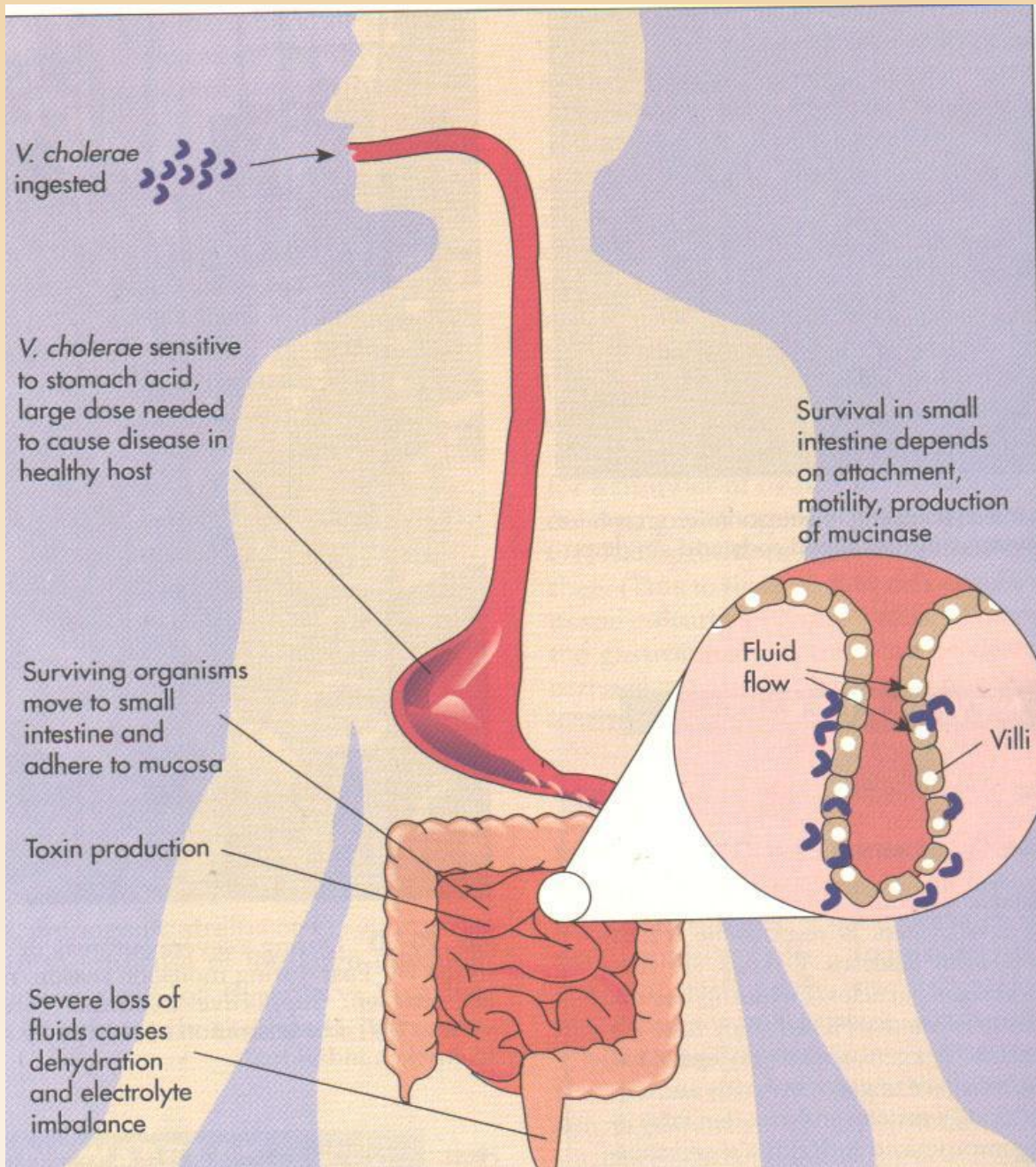
Toxin production

Severe loss of fluids causes dehydration and electrolyte imbalance

Survival in small intestine depends on attachment, motility, production of mucinase

Fluid flow

Villi



**Епідемія
холери на
Близькому
Сході**





***Vibrio cholerae* (у мазку із випорожнень)**



Не дякую за увагу!