

# ВОЗБУДИТЕЛИ ДИЗЕНТЕРИИ

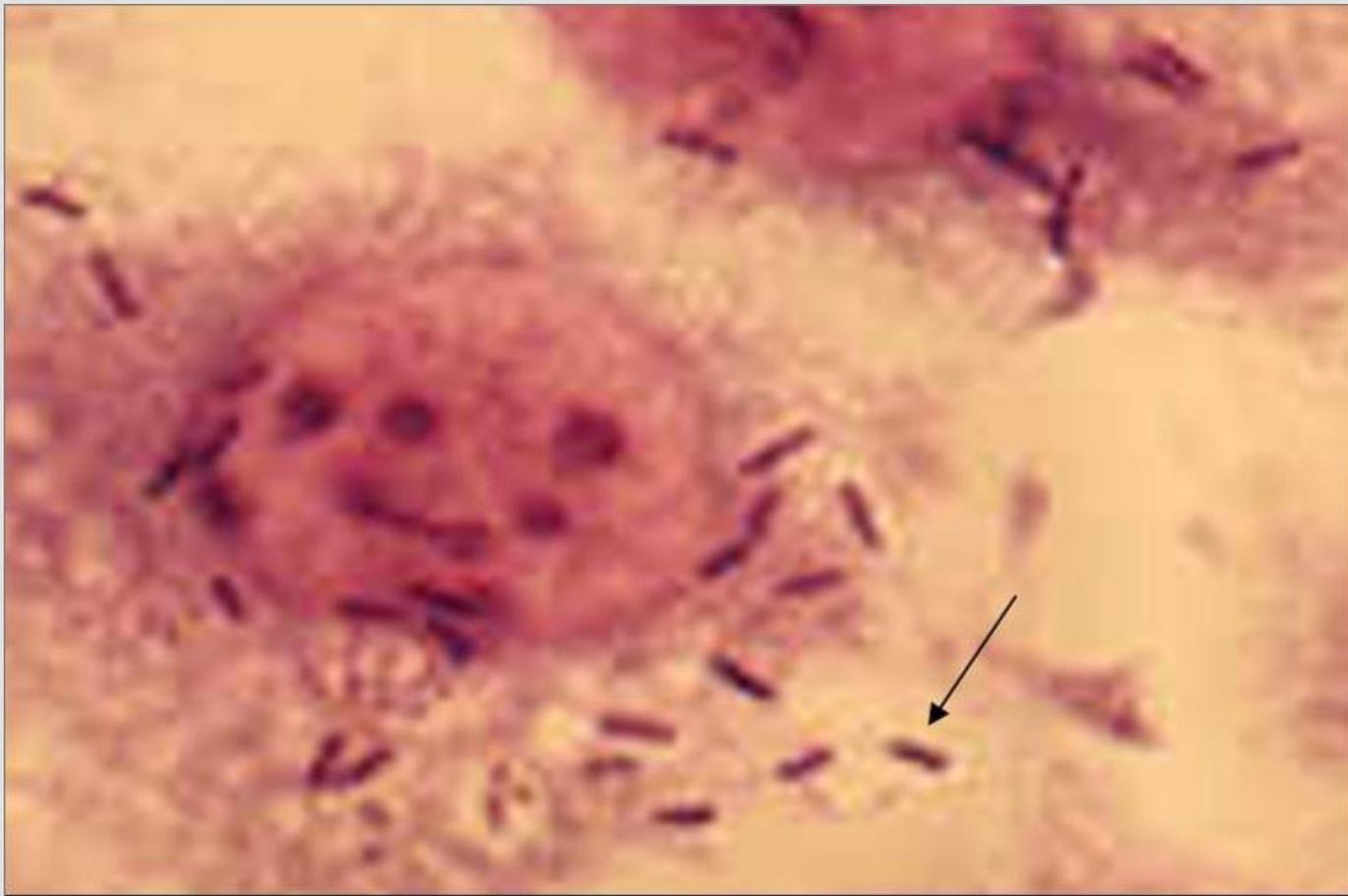
- Семейство *Enterobacteriaceae*
- Род *Shigella*
- ВИДЫ: *Shigella dysenteriae*,
- *S. flexneri*,
- *S. boydii*,
- *S. sonnei*
-

# *МОРФОЛОГИЯ*

Мелкие  
грамотрицательные  
палочки с закругленными  
концами,  
неподвижны

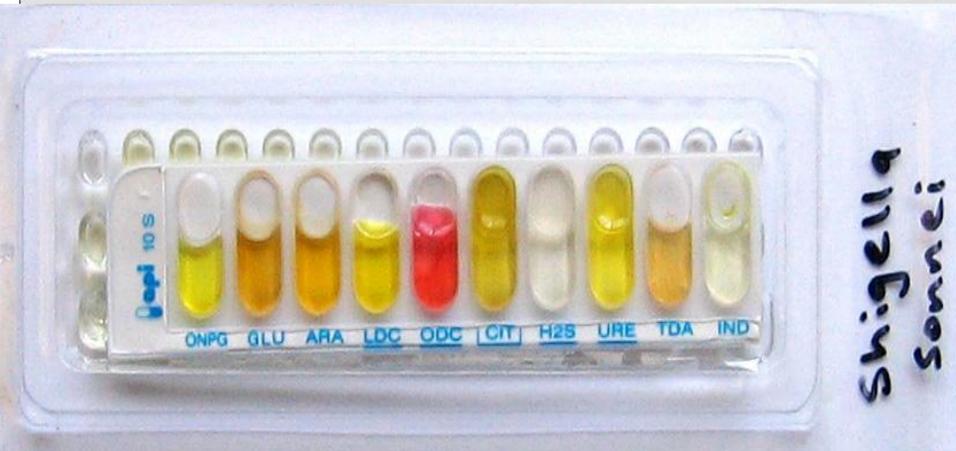


# ШИГЕЛЛЫ, РАСПОЛОЖЕННЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНО





- Факультативные анаэробы
- На среде Эндо – бесцветные лактозонегативные колонии
- Селективные среды- среда Плоскирева, сальмонелла-шигелла агар и др.



- Биохимически малоактивны, расщепляют отдельные углеводы только до кислоты; чувствительны к дезинфектантам

Для дифференциации до рода Shigella  
основные признаки:

- Неподвижность
- Ферментация глюкозы до кислоты (исключение Sh.flexneri серовар 6)
- Отсутствие ферментации лактозы
- Отсутствие продукции сероводорода

# АНТИГЕНЫ

- **O-антиген** - термостабильный, ЛПС наружной мембраны
- **K-антиген** – капсульный антиген= поверхностные полисахариды, термолабильный

По O-антигену выделяют серогруппы и

серотипы

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

\* указаны прежние названия шигелл.

# ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ

- Фимбрии и белки наружной мембраны – факторы адгезии;
- Инъекционные токсины (нарушают цитоскелет)
- Факторы апоптоза
- Эндотоксин (ЛПС);
- Шига и шигаподобные токсины

Микроорганизмы	Обозначение гена	Токсин	Старое название
<i>Shigella dysenteriae</i> , type I и другие шигеллы	stx	Shiga toxin (Stx)	Shiga toxin
Шигеллы, сальмонелы и диареегенные эшерихии	stx1	Shiga toxin 1 (Stx1)	Шигаподобный токсин 1, веротоксин 1
Шигеллы, сальмонелы и диареегенные эшерихии	stx2	Shiga toxin 2 (Stx2)	Shiga-like toxin II, Verotoxin 2

- *S.flexneri*, *S.boydii*, и *S.sonnei* способны продуцировать LT-энтеротоксин

# ШИГА- ТОКСИНЫ

- ❖ Термолабильные токсины с типичной АВ – структурой
- ❖ Субъединица А и пять субъединиц В. Пентамер В взаимодействует с рецепторами на поверхности клетки, субъединица А в цитоплазме распадается на А1 и А2; А1 взаимодействует с большой субъединицей рибосомы, что приводит к прекращению синтеза белка и гибели клетки
- ❖ Может взаимодействовать с рецепторами энтероцитов, макрофагов и нервных клеток
- ❖ **Обладает цитотоксическим, нейротоксическим и энтеротоксическим эффектами**
- ❖ Шига-токсин может вызывать гемолитический уремический синдром с развитием почечной недостаточности
- ❖ Шигаподобные токсины отличаются по антигенным свойствам, имеют сходный механизм действия, менее токсичны

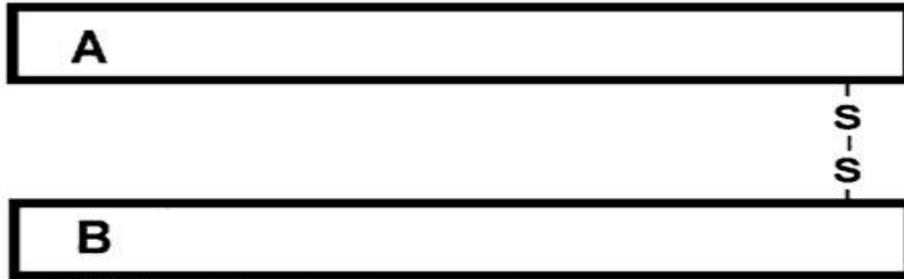
**A-moiety**  
Enzymatically active toxin

**B-moiety**  
Binds to cell surface.  
One or more subunits

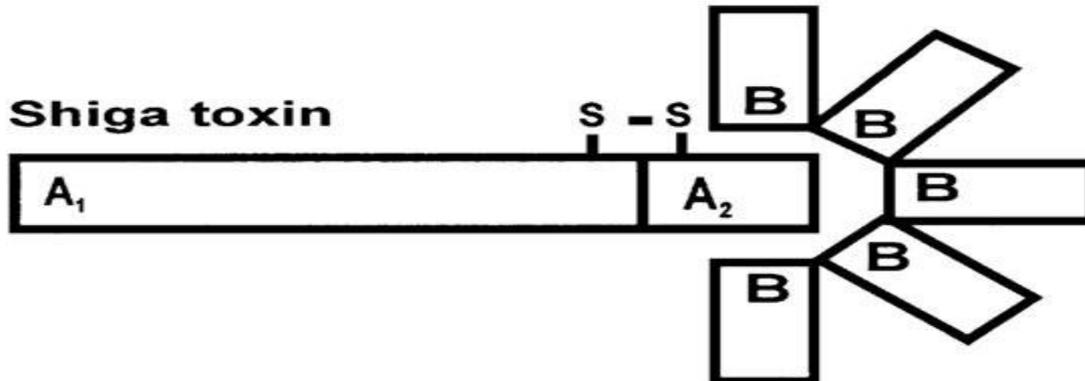


Linkage:  
Covalent (peptide bond or disulfide) or non-covalent interactions

**Ricin**

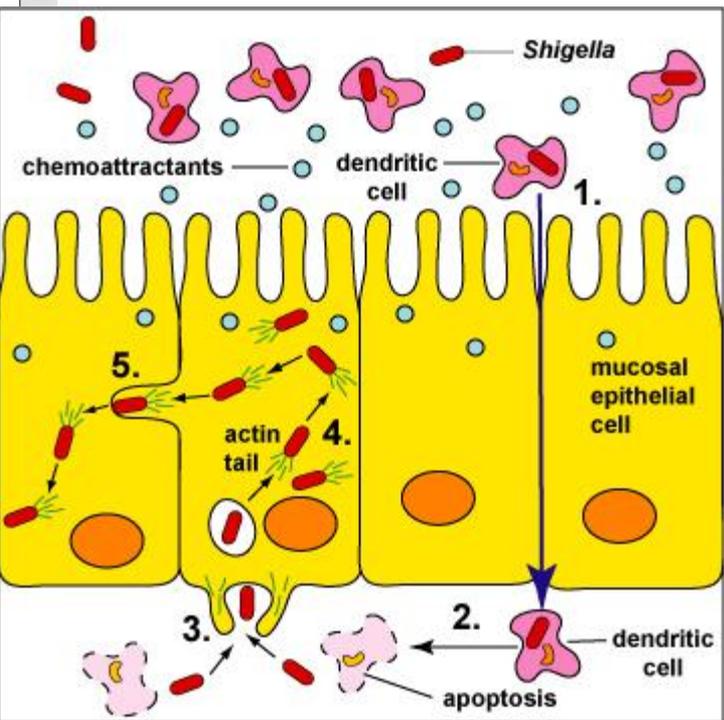


**Shiga toxin**



- Информация о факторах патогенности хранится в гигантской плазмиде
- Продукция LT- энтеротоксина находится под контролем Ent – плазмиды
- R – плазмиды обеспечивают устойчивость к антибиотикам

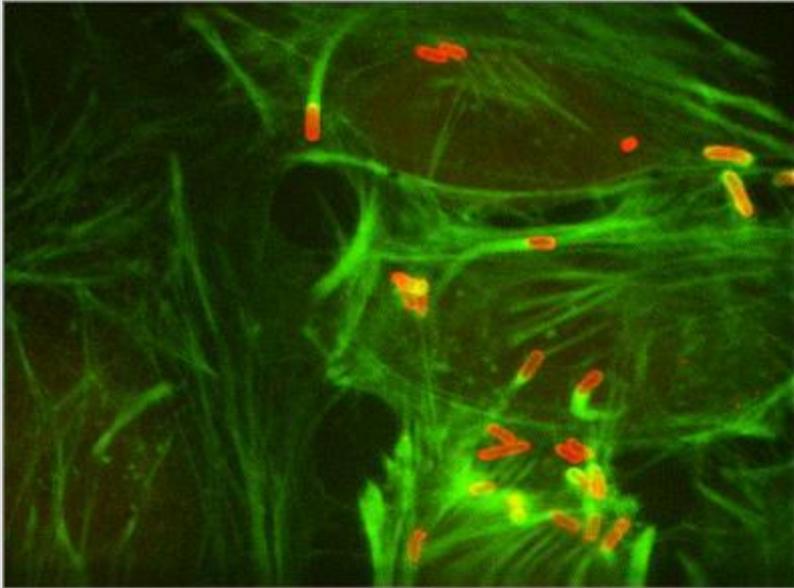
# МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *SHIGELLA* С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА



- 1) *Shigella* стимулирует энтероциты к продукции сигнальных молекул, привлекающих дендритные клетки, проникает в них и использует для транспорта через слизистую
- 2) *Shigella* высвобождается из дендритных клеток, индуцируя их апоптоз.
- 3) *Shigella* использует свои инвазины для проникновения в энтероциты с базальной стороны. Инъекционные белки нарушают цитоскелет энтероцита, в результате чего бактерия поглощается и оказывается внутри эндосомы. После чего шигелла выходит в цитоплазму и размножается.
- 4) *Shigella* способны перемещаться в соседние энтероциты с помощью «пропеллера» из полимеризованного актина.
- 5) Когда бактерия достигает ЦПМ, актиновые филаменты проталкивают ее в соседнюю клетку.

***SHIGELLA FLEXNERI*  
ИНФИЦИРУЕТ КУЛЬТУРУ  
КЛЕТОК HELA**

**Электронная микрофотография  
*Shigella*, окруженная мембраной  
эндосомы в эпителиальной  
клетке**



Флуоресцентная окраска: клетки шигеллы (красные) перемещаются с помощью полимеризованного актина (зеленый)

# Патогенез

- ❑ Распространение шигелл сопровождается развитием *воспалительного процесса* с изъязвлением эпителия:
- ❑ Высвобождение эндотоксина при гибели шигелл сопровождается типичными биологическими эффектами (см. общую характеристику энтеробактерий)
- ❑ *Shigella* индуцирует апоптоз клеток
- ❑ Действие Шига- и Шига-подобных экзотоксинов приводит к местной гиперсекреции и развитию диареи инвазивного типа, блокирует синтез белка

# ПАТОГЕНЕЗ

- ❑ Токсины шигелл оказывают повреждающее действие на все органы и системы организма, прежде всего на ЦНС. Поражение нервной системы происходит как в результате непосредственного действия токсина на интерорецепторы сосудов нервной ткани, так и за счет сложных рефлекторных взаимодействий, возникающих в результате раздражения окончаний нервных волокон, расположенных в слизистой оболочке кишки.
- ❑ Отмечаются изменения в эндокринной, сердечно – сосудистой системе. У большинства больных с шигеллезом нарушается экскреторная функция поджелудочной железы как в острый период, так и в период ранней реконвалесценции.
- ❑ Степень вовлечения в патологический процесс почек зависит от тяжести заболевания. При среднетяжелой форме происходит токсическое поражение почек, в тяжелых случаях возможно развитие острой почечной недостаточности и гемолитико – уремического синдрома.

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- Возбудители дизентерии, особенно шигеллы Зонне, отличаются высокой выживаемостью во внешней среде.
- В зависимости от температурно-влажностных условий они сохраняют свои биологические свойства от 3-4 сут до 1-2 мес, а в ряде случаев до 3-4 мес и даже более.
- При благоприятных условиях шигеллы способны к размножению в пищевых продуктах (салатах, винегретах, вареном мясе, фарше, вареной рыбе, молоке и молочных продуктах, компотах и киселях), особенно шигеллы Зонне.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ



- Источником инфекции при дизентерии являются больные острой и хронической формой, а также бактерионосители, лица с субклинической формой инфекции, которые выделяют шигеллы во внешнюю среду с фекалиями. После перенесенного заболевания могут наблюдаться хронические бактерионосители (носительство в течение нескольких месяцев). Наиболее контагиозны больные острыми, типично протекающими формами заболевания.
- Дизентерия – антропоноз с фекально-оральным механизмом передачи
- Болеют люди всех возрастов, но чаще дети первых лет жизни

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- В начале XX столетия преобладали шигеллы Григорьева-Шига.
- Перед второй мировой войной и в послевоенные годы у больных чаще всего выделяли шигеллы Флекснера.
- В последние 15—20 лет в большинстве стран Европы и Америки, а также почти на всей территории Советского Союза с наибольшей частотой встречается возбудитель вида Зонне.
- Но совсем недавно в ряде стран, например, в Гватемале, в США, вновь появилась дизентерия, вызванная шигеллами Григорьева-Шига
- Дизентерия Зонне отличается более легким течением, преобладанием стертых форм. Характерно для нее поражение желудка и тонкого отдела кишечника. Клиническая картина скорее похожа на сальмонеллез.
- Дизентерия Флекснера протекает обычно тяжелее и часто приводит к развитию затяжных и хронических форм.
- Дизентерия, вызванная шигеллами Григорьева-Шига, протекает очень тяжело.
- Существует в клинике дизентерии одна важная проблема—неполного выздоровления и развития постдизентерийных состояний.
- После дизентерии могут надолго остаться нарушения процессов пищеварения, непереносимость отдельных пищевых продуктов, чаще всего молока, развиться дефекты моторной функции толстой кишки.

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ШИГЕЛЛЕЗОВ

- Инфекционная доза – 100 клеток
- Инкубационный период 2-3 дня
- Опорный симптом – эритроциты в испражнениях
- Заболевание начинается остро и характеризуется лихорадкой, общей интоксикацией, схваткообразными абдоминальными болями, тенезмами, учащенным стулом и диареей
- Выделяют следующие формы и варианты течения инфекции:
  - ❖ **Острая дизентерия:** колитический и гастроэнтероколитический варианты. По тяжести течения они подразделяются на легкие, среднетяжелые, тяжелые и очень тяжелые; по особенностям течения выделяют стертые, субклинические и затяжные.
  - ❖ **Хроническая дизентерия:** рецидивирующая и непрерывная.
  - ❖ **Бактерионосительство шигелл:** реконвалесцентное и транзиторное.

Форма, вариант и тяжесть течения дизентерии зависят от путей и способов заражения, величины инфицирующей дозы шигелл, их вирулентности, уровня резистентности и иммунитета макроорганизма.

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ШИГЕЛЛЕЗОВ

## Клинический материал:

испражнения, ректальный мазок.

## Методы:

1. **Бактериологический (культуральный метод)** – основной;
2. **Экспресс-методы** – обнаружение антигенов шигелл: латексагглютинация, иммунофлуоресцентный прямой, РОНГА; ИФА для обнаружения токсинов
3. **Молекулярно-генетический: ПЦР**
4. **Серологический методы** для выявления антител применяются ограниченно с целью ретроспективной диагностики

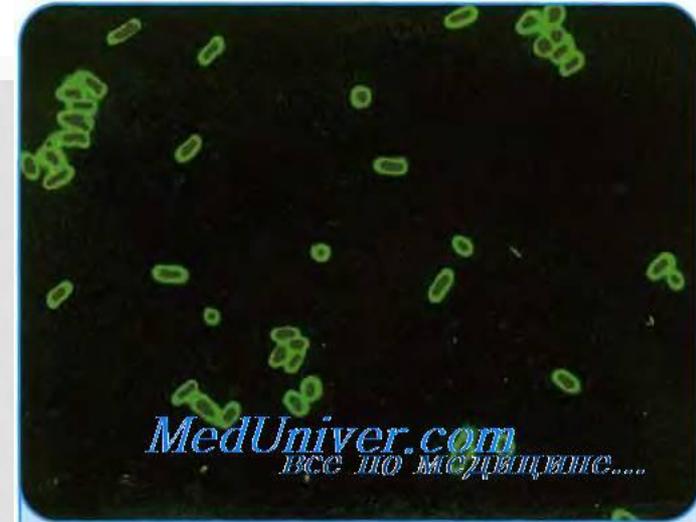


Рис. 3.52. Мазок из чистой культуры *S. flexneri*. РИФ



ELISA для определения Shiga токсинов в испражнениях

# БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Проводят в кратчайшие сроки – «у постели больного»

**Предварительный этап.** Посев в селенитовый бульон

**1 этап:** Посев клинического материала или пробы из селенитового бульона на среды Эндо, Плоскирева и др.

**2 этап:** Макро- и микроскопическое изучение колоний пересев лактозонегативных колоний на среды Ресселя или Клиглера.

**3 этап: Идентификация** по совокупности свойств: культуральных, морфологических, тинкториальных; биохимических по результатам роста на дифференциально-диагностических средах системы API-20E; серологическая (антигенная) идентификация в реакциях агглютинации на стекле (с поливалентной дизентерийной сывороткой и с группоспецифическими сыворотками); определение чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом.

# ЭТАПЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Получение проб биоматериала (испражнения,  
ректальный мазок)



# 1. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП

## Селенитовый бульон



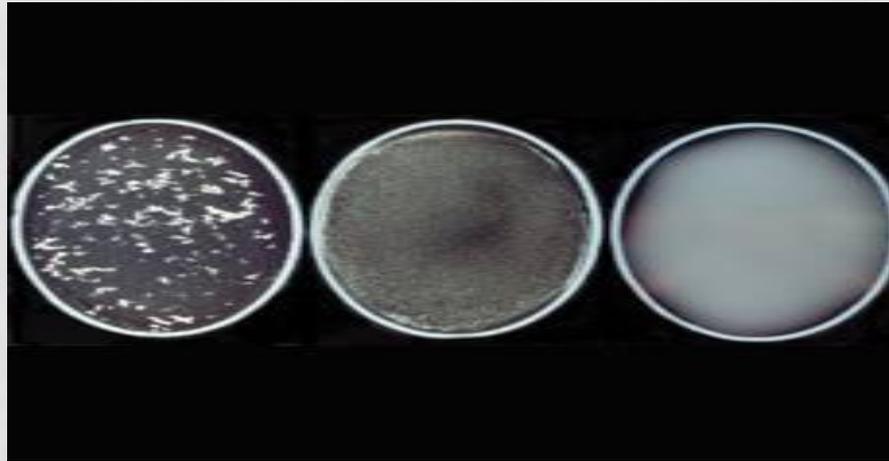
Среда предназначена для накопления и выделения бактерий рода *Salmonella* и *Shigella*

1 ЭТАП. РАССЕВ ПО ПОВЕРХНОСТИ ПЛОТНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ  
СРЕД С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ КОЛОНИЙ.  
2 ЭТАП. А. МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ  
КОЛОНИЙ



Бесцветные лактозонегативные колонии на среде Эндо

## 2 ЭТАП. Б. ОТБОР КОЛОНИЙ ШИГЕЛЛ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РЕАКЦИИ АГГЛЮТИНАЦИИ НА СТЕКЛЕ



Реакция агглютинации бактерий из трех лактозонегативных колоний с поливалентной дизентерийной сывороткой.

Дайте интерпретацию полученным результатам и объясните дальнейшие действия.

# 3 ЭТАП. А. Биохимическая идентификация

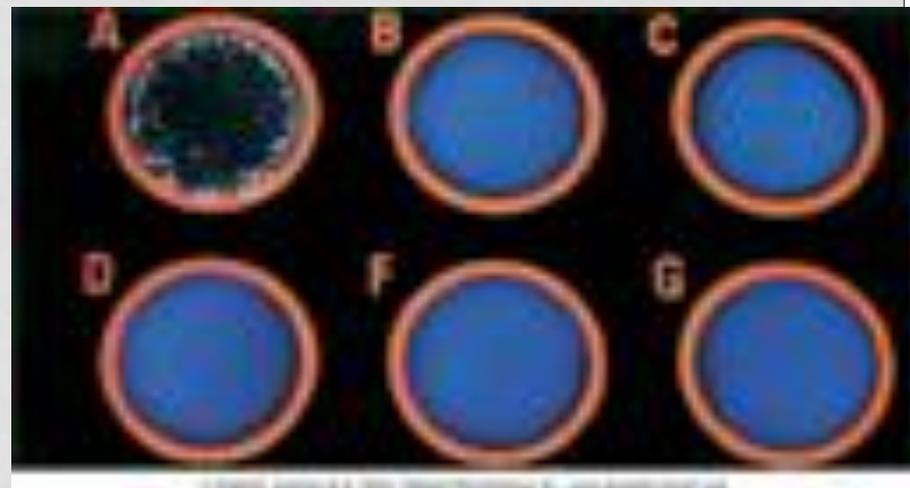
Чистая культура на среде Клиглера: глюкоза+, лактоза-



## Б. Серотипирование

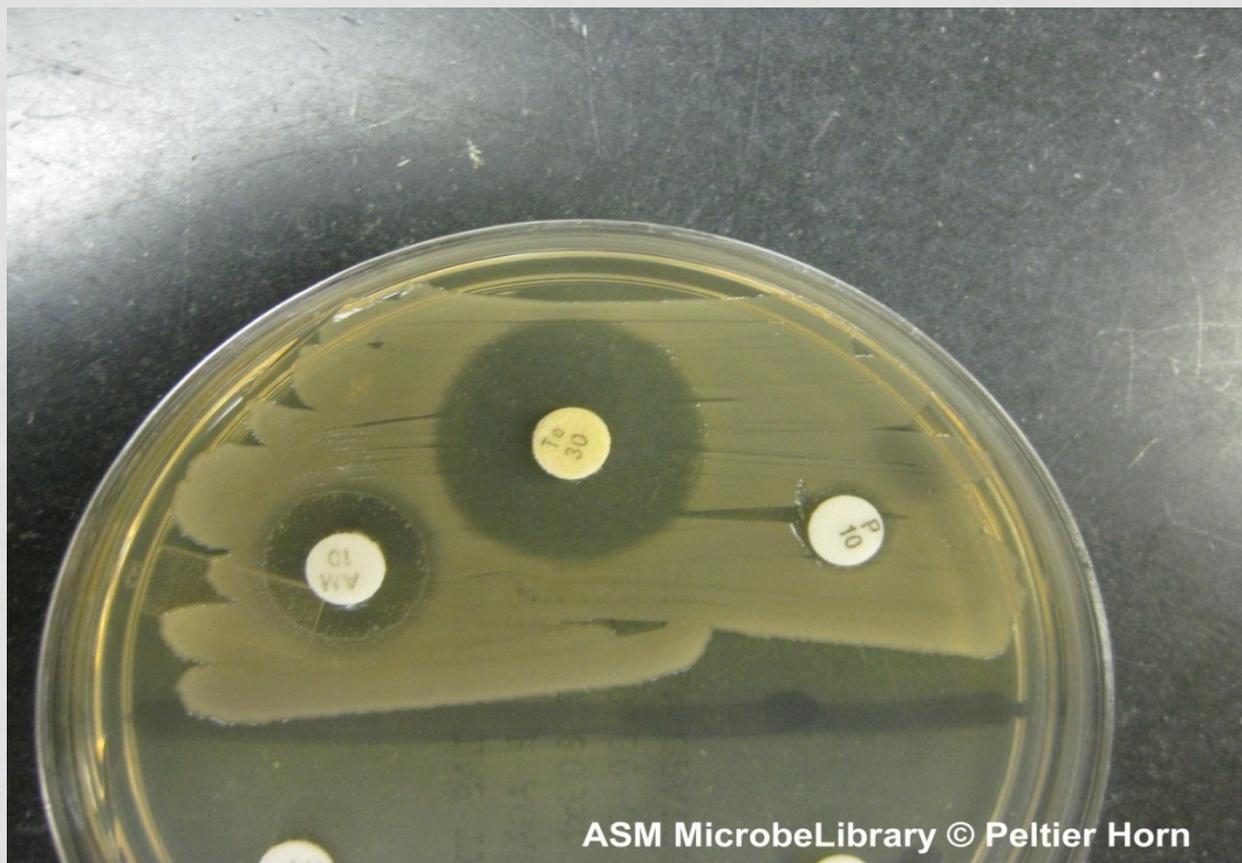
Учет реакции агглютинации чистой культуры с монорецепторными адсорбированными шигеллезными сыворотками, содержащими антитела к:

- A. *S. sonnei*
- B. *S. flexneri* серотип 1-5
- C. *S. flexneri* серотип 6
- D. *Shigella dysenteriae* серотип 1
- E. *Shigella dysenteriae* серотип 2
- G. *Shigella dysenteriae* серотип 3-7



Вывод: Выделена чистая культура *S. sonnei*

# 3 ЭТАП. В. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ



ASM MicrobeLibrary © Peltier Horn

# ЛЕЧЕНИЕ

- **Симптоматическое:** пероральная (в тяжелых случаях внутривенная) регидратация
- **Патогенетическое:**
  - ❖ Антибиотикотерапия (ампициллин, триметоприм, фторхинолоны, ципрофлоксацин)
  - ❖ Лечебные фаги (дизентерийный поливалентный бактериофаг)
  - ❖ Инактивированная дизентерийная вакцина (содержит взвесь убитых шигелл) для лечения хронических форм инфекции
  - ❖ Препараты для коррекции микрофлоры кишечника



# СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА



- Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне липополисахаридная жидкая представляет собой раствор липополисахарида, извлеченного из культуры *Shigella sonnei*, очищенного ферментативными и физико - химическими методами. Консервант - фенол. Бесцветная прозрачная жидкость.
- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
- Введение вакцины приводит к быстрому и интенсивному нарастанию в крови вакцинированных специфических антител, обеспечивающих через 2-3 недели невосприимчивость к инфекции в течение 1 года.