

Патологическая анатомия

Кафедра патологической анатомии
Сеченовский Университет
Москва, Россия

«Острые кишечные инфекции»

Кафедра патологической анатомии
Сеченовский Университет
Москва, Россия

Инфекции, сопровождающиеся поражением кишечника

Бактерии

Campylobacter jejuni

Neisseria gonorrhoea

Yersinia enterocolitica

Aeromonas hydrophila

штаммы сальмонелл

Vibrio parahalmoliticus

штаммы шигелл

Plesiomonas shigellides

Mycobacterium tuberculosis

Treponema pallidum

Staphylococcus aureus

Escherichia coli

Brucella melitensis

Актиномикоз *Chlamidia*

trachomatis

Вирусы

Коксаки

Эпштейна-Барр

Zitomegalie

Herpes simplex

Простейшие

Entamoeba histolitica

Isospora belli

Schistosoma mansoni

Leishmania donovani

Balantidium coli

Strongyloides stercoralis

Cryptosporidium

Giardia lamblia


Грибы

Гистоплазмоз

Кандидоз

Острые кишечные инфекции


Группа инфекционных заболеваний с преимущественным поражением желудочно – кишечного тракта (локализация местных изменений)



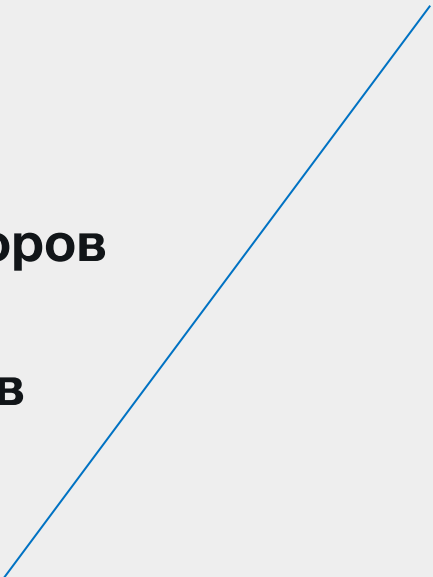
Кишечные инфекции

Особенности	
Входные ворота	Желудочно – кишечный тракт
Механизм передачи	Фекально - оральный
Пути передачи	Водный, пищевой, контактно - бытовой
Источник	Человек (больной, носитель) и\или животные
Возраст	Чаще дети грудного и раннего (до 3-х лет) возраста
Повышенный риск развития	Нарушения защитного барьера желудочно – кишечного тракта, иммунодефициты, антибиотики
Особенности возбудителей	Часто сочетания микроорганизмов
Клинический симптом	Диарея – диарейные болезни

Факторы естественной резистентности (устойчивости к инфекции) желудочно – кишечного тракта

- **Глоточное кольцо**
 - **Слой вязкой слизи, выстилающий слизистую оболочку и защищающий эпителий желудочно – кишечного тракта**
 - **Многослойный плоский эпителий полости рта и пищевода**
 - **Кислый желудочный сок с протеолитическими ферментами**
 - **Компоненты желчи**
 - **Перистальтика кишечника**
 - **Нормальная микрофлора**
 - **Иммунная система кишечника**
- 

Иммунная система и формирование иммунного ответа в кишечнике

- Ассоциированный с лимфоидной тканью кишечника эпителий (М-клетки – микроскладчатые, в вершине купола над пейеровой бляшкой) – эндоцитоз антигенов
 - Лимфоидная ткань кишечника (пейеровы бляшки, солитарные лимфатические фолликулы, диффузно распределенные лимфоидные клетки- распознавание антигена, синтез IgA, синтез цитокинов)
 - Интраэпителиальные лимфоциты (цитокины, модулирующие иммунный ответ, цитотоксичность)
 - Энтероциты – синтез иммуномодулирующих факторов (факторы роста, ИЛ1, 6, 7 и пр.)
 - Клетки Панета - синтез противомикробных пептидов
- 

Пейерова бляшка



Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А.
Иммунология.-Изд. Логосфера.-2007

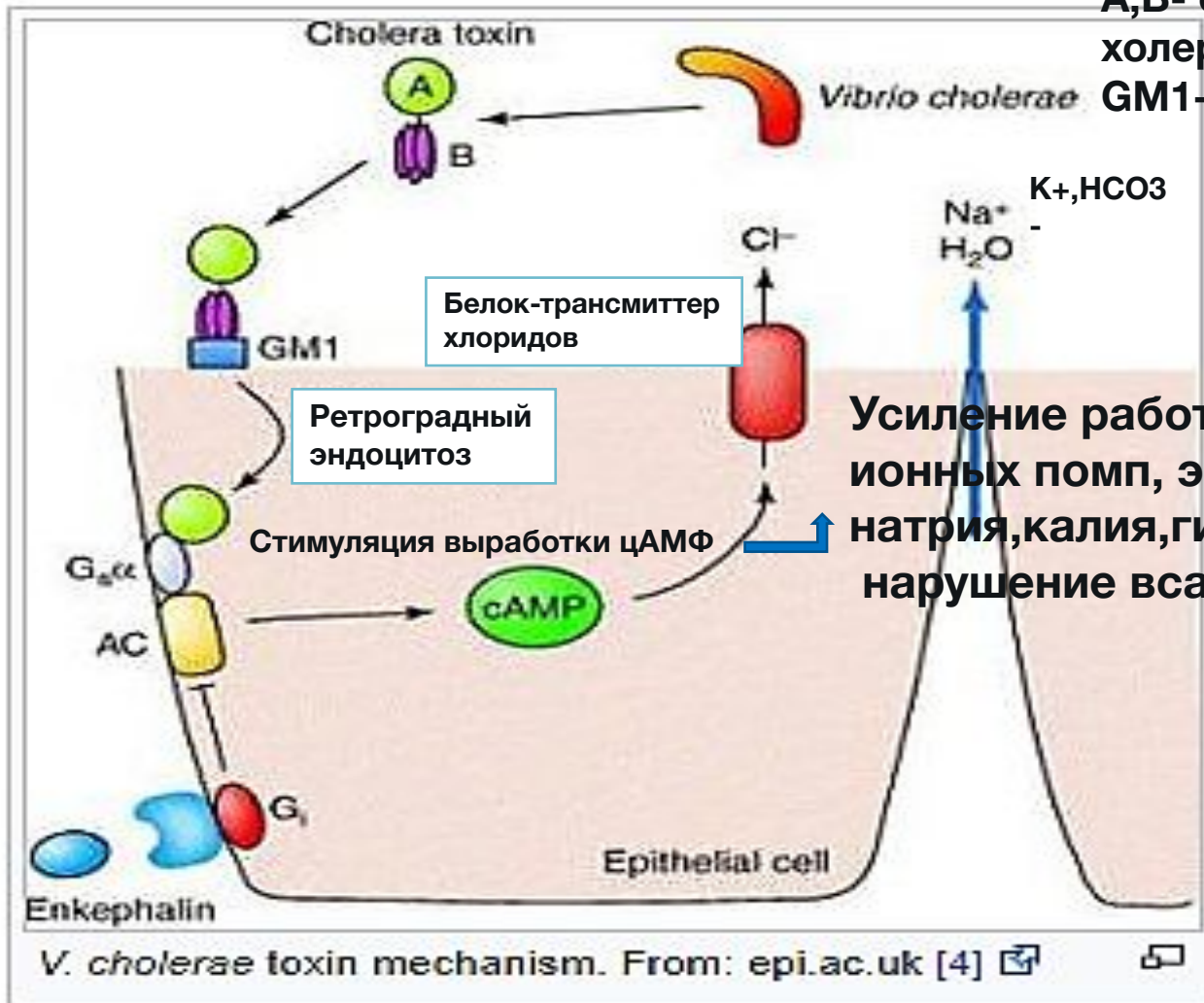
Механизмы патогенности

Фактор защиты	Механизм патогенности	Патоген
Эпителиальный барьер	Адгезия и локальная пролиферация, размножение на поверхности слизистой оболочки, выработка экзотоксинов	V.Cholerae, E. Coli Stafilococcus aureus- только экзотоксин без адгезии инфекта
	Адгезия и инвазия слизистой оболочки, экзоцитоз М клетками	(Shigella, Salmonella, Campylobacter и пр.)
	Экзоцитоз М клетками, Гематогенная генерализация	Salmonella

Механизмы патогенности

Фактор защиты	Механизм патогенности	Патоген
Кислая среда	Устойчивые цисты, яйца, внешняя оболочка	Протозойные организмы, гельминты, бактерии (<i>Shigella</i>)
Желчь и ферменты поджелудочной железы	Устойчивая внешняя оболочка микробов	Вирус гепатита А, Rotavirus, Norovirus
Нормальная кишечная флора	Гибель на фоне терапии антибиотиками	<i>Clostridium difficile</i>

Механизм действия холерного токсина



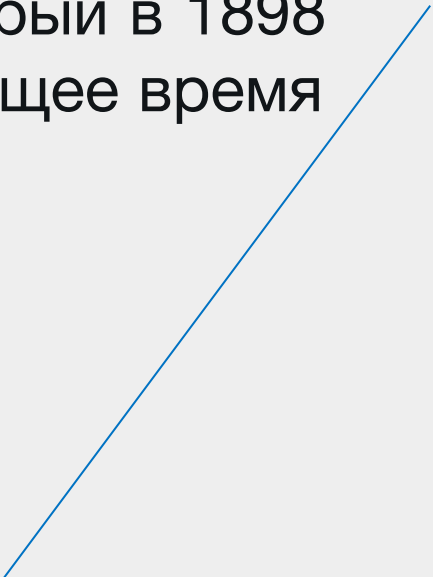
А,В- субъединицы токсина холеры
GM1- рецептор энтероцита

Усиление работы мембранных ионных помп, экскреции воды, хлора, натрия,калия,гидрокарбоната; нарушение всасывания воды

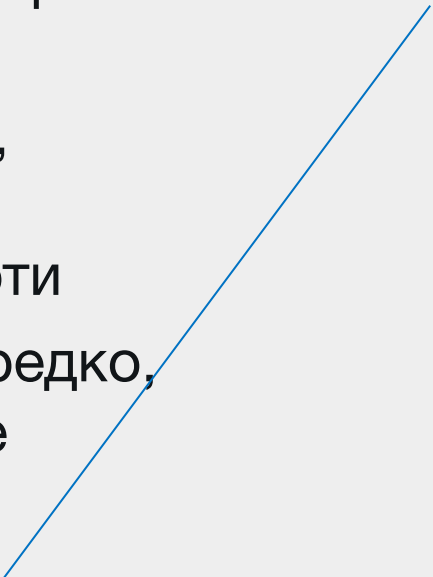
Шигеллез (бактериальная дизентерия)

Острая кишечная инфекция, характеризующаяся интоксикации и желудочно-кишечного преимущественно в отделе толстой кишки развитием поражения тракта дистальном

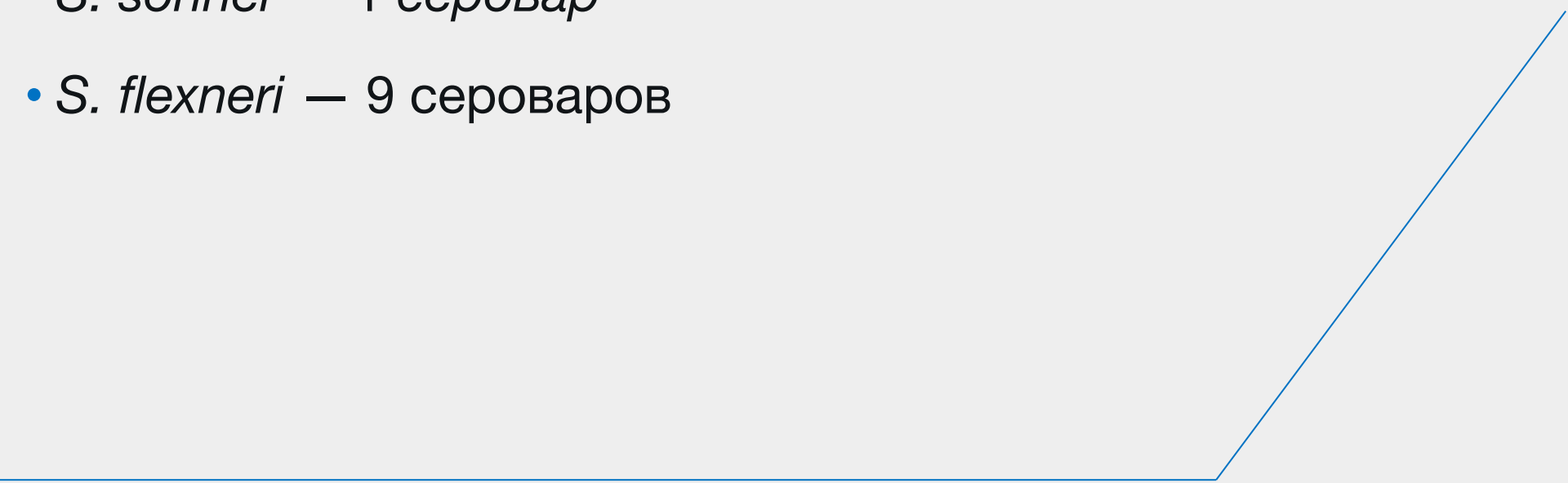
Общая характеристика шигеллеза

- Шигеллы - грамотрицательные, факультативные внутриклеточные патогены, неподвижные не образуют спор и не имеют капсулу
 - Признаны этиологическими возбудителями бациллярной дизентерии или шигеллеза в 1890-х годах
 - Род получил название по имени К. Шига, который в 1898 г. детально изучил микроб, известный в настоящее время под названием *S. dysenteriae* 1 серовара.
- 

Особенности заболеваемости и смертности при шигеллезе

- Во всем мире, заболеваемость шигеллезом составляет 164.7 млн. случаев в год, из них 163,2 млн в развивающихся странах, где шигеллез - причина 1,1 миллиона смертей
 - Около 60% всех эпизодов и 61% всех смертей, связанных с шигеллезом, приходится на детей в возрасте до 5 лет
 - Младенцы, дети без грудного вскармливания, дети, выздоравливающие от кори, недоедающие дети и взрослые старше 50 лет имеют больший риск смерти
 - Шигеллез в первые 6 месяцев жизни встречается редко, вероятно, из-за наличия антител в грудном молоке
- 

Основные бактерии рода Шигелла

- Род *Shigella* включает 4 вида, которые различаются по биохимическим свойствам и антигенной структуре:
 - *S. dysenteriae* — 12 сероваров
 - *S. boydii* — 18 сероваров
 - *S. sonnei* — 1 серовар
 - *S. flexneri* — 9 сероваров
- 
- A decorative blue line graphic consisting of a horizontal line that extends from the left edge of the slide to the right, and then a diagonal line that extends upwards and to the right from the end of the horizontal line.

Шигеллез

Возбудитель	Грамотрицательные палочки рода Shigella
Источник инфекции	Антропоноз - больной человек, бактерионоситель
Механизм и пути передачи	Фекально – оральный, пищевой или водный пути (необработанные болотные бассейны, интерактивный фонтан), контакт с загрязненным неодушевленным предметом и определенный способ полового контакта. Переносчики (мухи), могут распространять болезнь, физически транспортируя зараженные фекалии
Особенности течения	Спорадические случаи, эпидемии; летне – осенняя сезонность, более тяжелое течение у детей
Местные изменения-локализация	Дистальный отдел ободочной кишки, особенно ректосигмоидный переход

Патогенез шигеллеза

Проникновение возбудителя в пищеварительный канал

Присоединение к специализированным эпителиальным клеткам (М-клетки)

Эндоцитоз и транспортировка внутри фагосомы к lamina propria

Высвобождение в lamina propria,

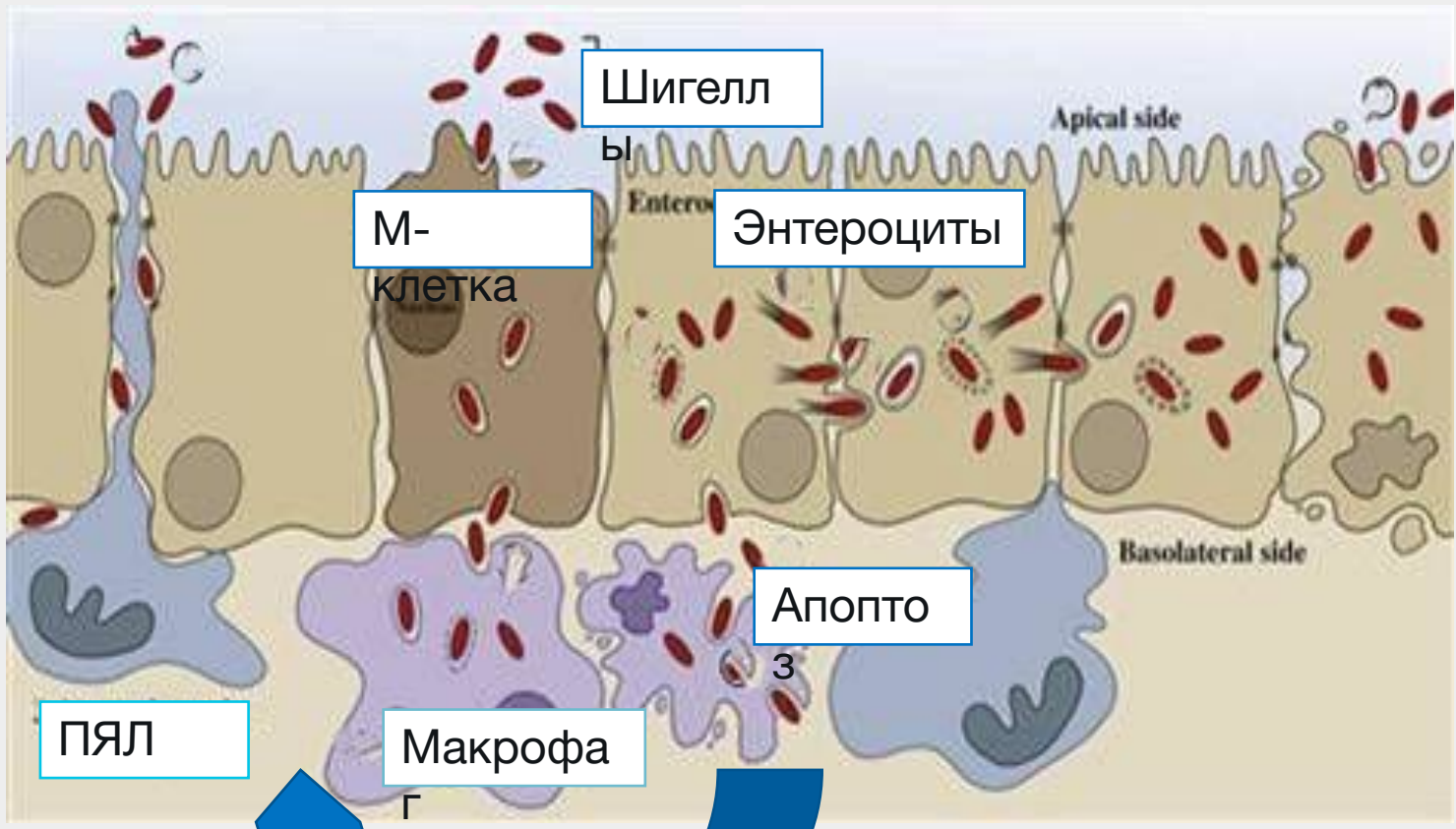
Лейкотаксис, инфильтрация ПЯЛ, активация и апоптоз макрофагов, гибель и выживание части шигелл

Инвазия в кишечный эпителий, проникновение по эпителиальному пласту от клетки к клетке, некроз эпителия

Выброс медиаторов воспаления, выделение эндотоксина, факторов вирулентности (*гемолизин, липополисахарид, гены утилизации железа*)

Местные проявления (разрушение слизистой оболочки толстой кишки, фибринозное дифтеритическое воспаление); общие проявления, включая васкулопатию, ДВС- синдром, гемолитико – уремический синдром, острую почечную недостаточность; диарея с кровью, слизью (ректальный плевок)

Схема патогенеза шигеллеза



Paradigms for pathogen evolution and host-parasite interactions
Anthony T. Maurelli, Uniformed Services University, Bethesda, MD, USA

Выработка цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-8, ИФгамма, ФНО, оксид азота и пр.

Токсин Шига и шигаподобные токсины

- Белковые токсины (накапливаются после гибели шигелл)
- *S. dysenteriae* 1 серовара вырабатывает Шига-токсин, попадает в кровь; остальные шигеллы продуцируют шигаподобные токсины (более слабые, действуют в кишечнике)
- Субъединица А, проникнув в клетку, взаимодействует с 60S-субъединицей рибосом, **необратимо блокируя синтез белка в клетках эукариот, вызывает гибель клеток**
- Субъединица В имеет сродство к рецептору Gb3 (globotriaosylceramide), который **локализуется на мембранах эндотелия капилляров и гломерул, приводит к дисфункции эндотелия, васкулопатии, нарушает синтез белка, всасывание Na⁺ и воды эпителием, вызывает гибель клеток и приток жидкости в очаг поражения**

Местные изменения при шигеллезе

День заболевания	Стадия течения
2 - 3	Катаральный колит
5 - 9	Фибринозный колит(крупозный или дифтеритический)
10 - 12	Образование язв – язвенный колит
3 – 4 неделя	Заживление язв

Стадия катарального колита.

- Просвет кишки сужен, заполнен кашицеобразными или жидкими массами, содержащими слизь, иногда — кровь
- **Макроскопически** - слизистая оболочка гиперемирована, с мелкоточечными кровоизлияниями, набухшая, покрыта белесоватой слизью, с участками некроза эпителия
- **Микроскопически** - некроз и слущивание эпителиальных клеток, диффузная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки; в собственной пластинке и подслизистом слое - нарушения микроциркуляции в виде стаза, плазморрагии, диапедезных кровоизлияний

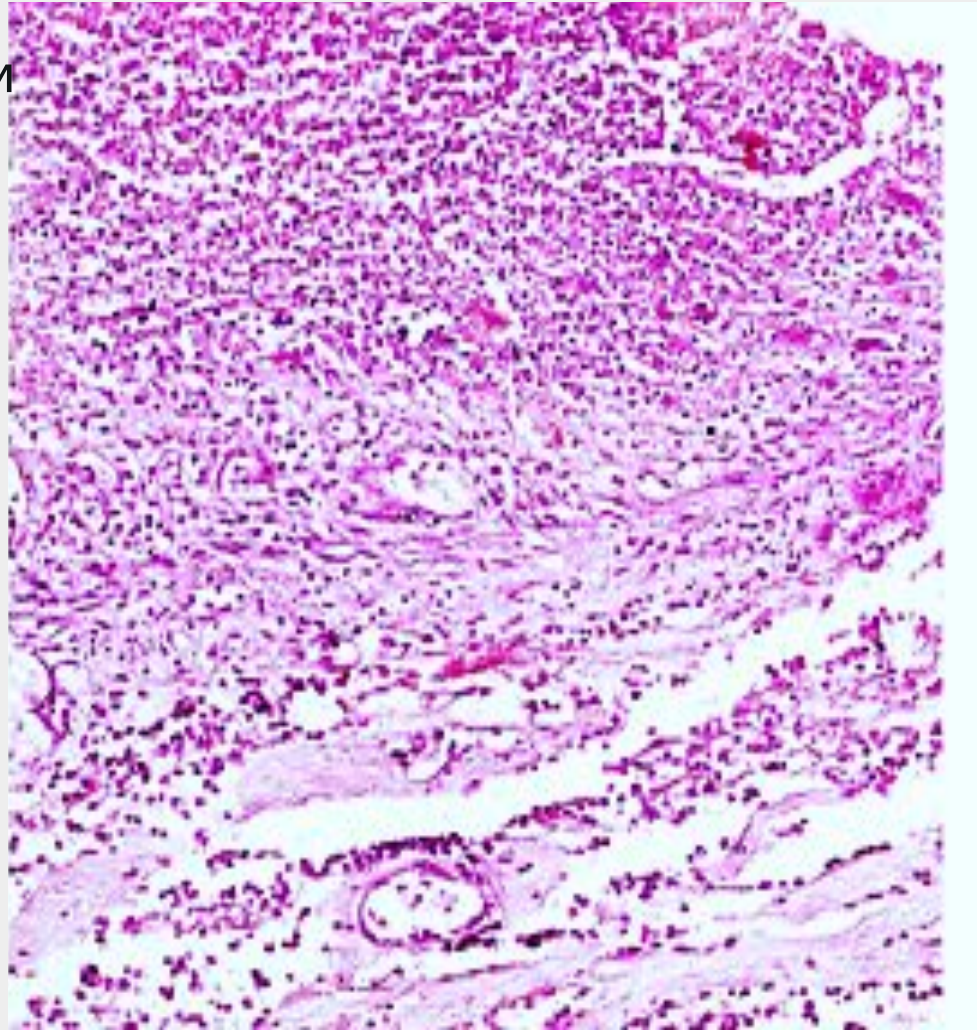
Фибринозный дифтеритический колит при шигеллезе

Слизистая оболочка толстой кишки некротизирована, замещена сероватой пленкой, плотно соединенной с подлежащими тканями; при отделении пленки образуются глубокие язвы с неровным дном



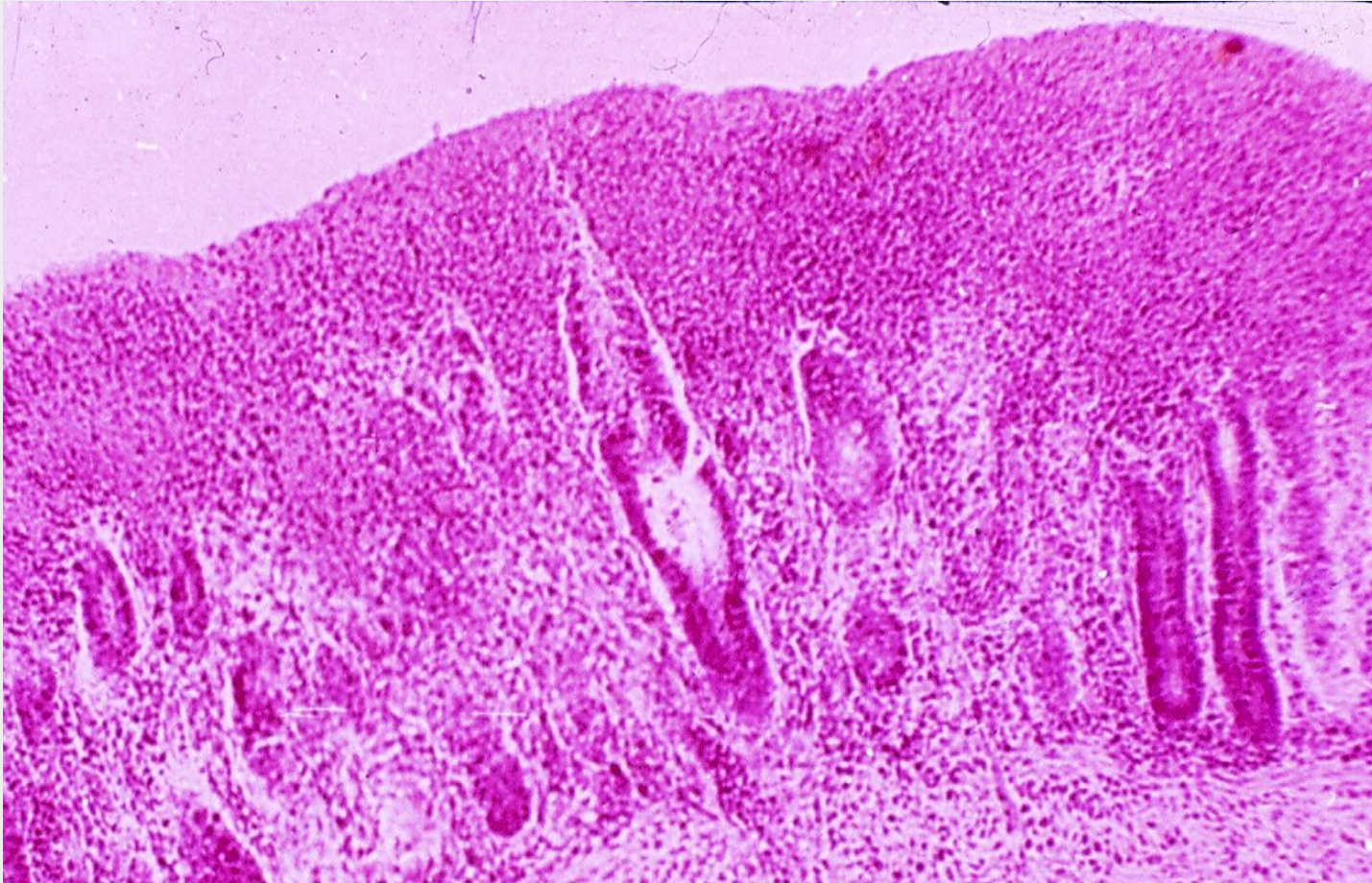
Микропрепарат «Дифтеритический колит при шигеллезе» окраска гематоксилином и эозином

Слизистая оболочка кишки некротизирована и замещена пленкой, состоящей из фибрина, некротизированной ткани, лейкоцитов. Отмечаются мелкие кровоизлияния. Сосуды расширены



Микропрепарат «Дифтеритический колит при шигеллезе»

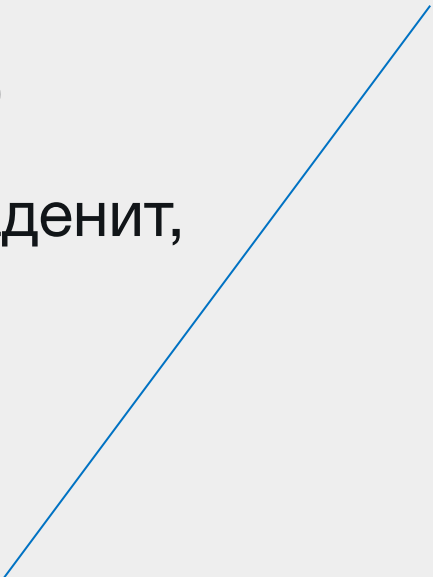
окраска гематоксилином и эозином



Стадия язвенного колита

- Появляется на 10–12-го дня заболевания и
- Длится около 20 суток
- Язвы возникают при отторжении фибринозных плёнок и некротических масс
 - имеют неправильную форму и
 - проникают на различную глубину

Стадия заживления язв

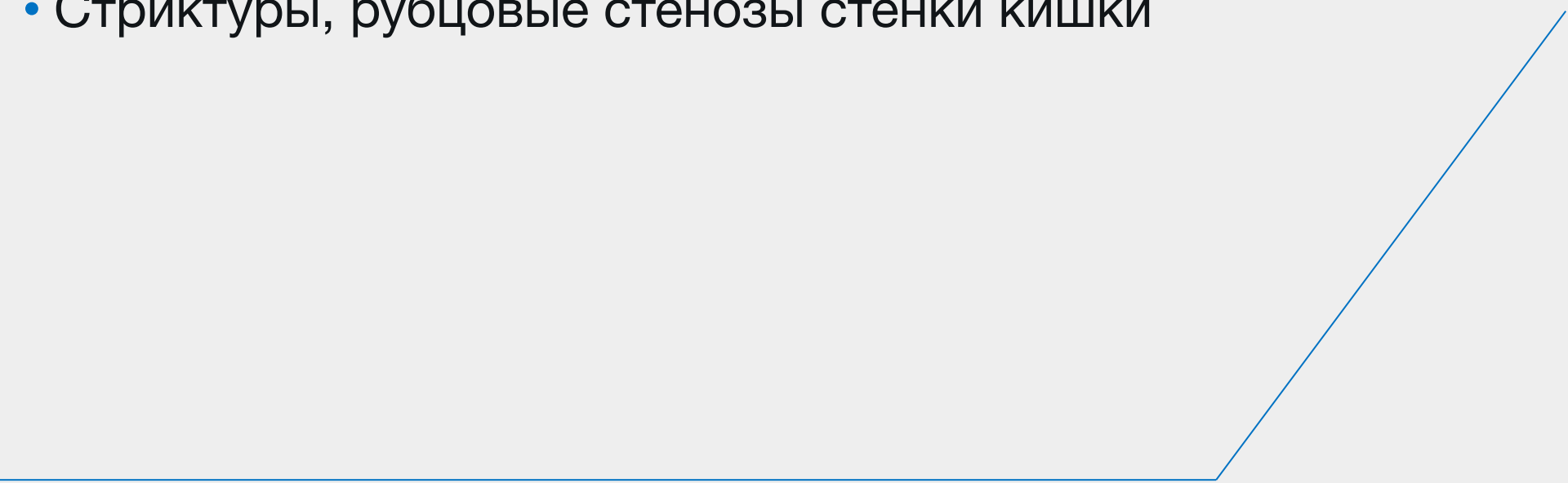
- Начинается с момента образования, продолжается после клинического выздоровления
 - Дефекты стенки кишки заполняются грануляционной тканью, созревая, она превращается в зрелую соединительную ткань
 - Обширные, глубокие язвы оставляют рубцы, суживающие просвет кишки (рубцовый стеноз)
 - В регионарных лимфатических узлах — лимфаденит, явления миелоидной метаплазии
- 

Фолликулярно – язвенный колит при шигеллезе

У детей поражается лимфоидный аппарат кишки. На фоне катарального воспаления за счёт резкой гиперплазии клеток увеличены лимфоидные фолликулы, они выступают над поверхностью слизистой оболочки (*фолликулярный колит*). Возможен некроз, а затем изъязвление центров фолликулов (*фолликулярно-язвенный колит*)



Кишечные осложнения шигеллеза

- Внутрикишечное кровотечение
 - Перфорация язв – перитонит, парапроктит
 - Флегмона стенки кишки
 - Ректальный пролапс
 - Токсический мегаколон
 - Стриктуры, рубцовые стенозы стенки кишки
- 
- A decorative blue line that starts as a horizontal line from the left edge of the slide, then turns diagonally upwards to the right, ending at the top right corner.

Осложнения и внекишечные проявления шигеллеза

- Обезвоживание (эксикоз) и гипогликемия
- Токсический энцефалит (редко приводит к смерти)
- Бронхопневмония
- Холестатический гепатит (нетяжелого течения)
- Триада Рейтера, уретроокулосиноввиальный синдром (артрит+ уретрит + конъюнктивит – воспалительный синдром на фоне инфекции) наблюдается у взрослых – носителей лейкоцитарного антигена гистосовместимости (HLA)-B27
- Миокардит с возможным развитием кардиогенного шока, аритмиями и блокадой сердца
- Пилефлебический абсцесс печени, пиелит, пиелонефрит
- Сепсис (при повреждении слизистой оболочки кишки и присоединении другой инфекции), полиорганная недостаточность
- Васкулопатия
- Кахексия, вторичный амилоидоз

Пилефлебический абсцесс печени



Сальмонеллёз

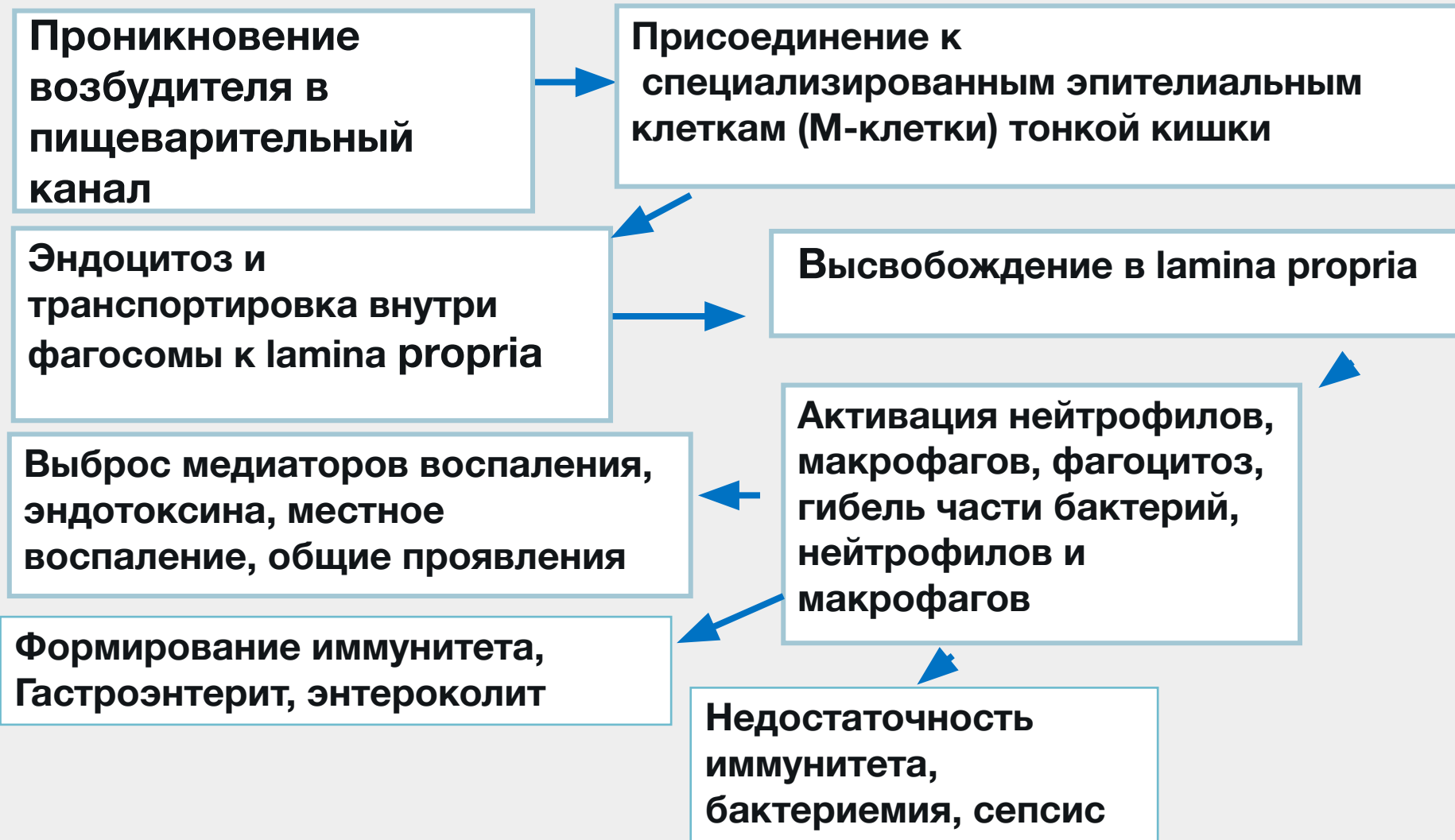
- Острая кишечная инфекция животных и человека (антропоноз или антропозооноз), вызываемая бактериями рода *Salmonella* (более 2000 сероваров, в России – более 500 сероваров)
- Родовое название *Salmonella* для этой группы бактерий (в честь D. Salmon) была утверждена в 1934 г. Международной ассоциацией микробиологов. В это же время был принят термин «сальмонеллез» для болезней, вызванных этими возбудителями
- Возбудители сальмонеллеза - *S enteritidis* (16.9%), *S typhimurium* (16%), *S enteritidis heidelberg* (3.9%), *S enteritidis newport* (10.4%), *S enterica* serotype Javiana (5.5%), *S enterica* serotype I 4,5,12:i: (5.7%), *S enteritidis montevideo* (3.4%)
- Возбудитель брюшного тифа - *S typhi*

Общая характеристика сальмонеллеза

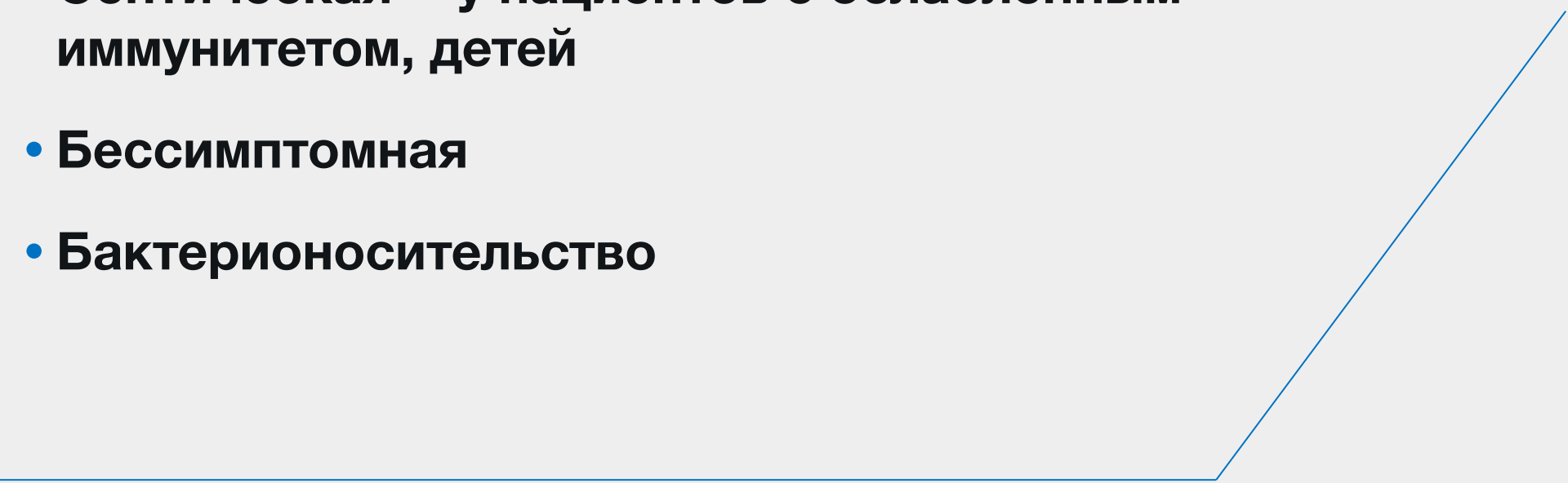
Сальмонеллез

Возбудитель	Грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae
Источник инфекции	Антропозооноз - сельскохозяйственные животные (коровы, телята, свиньи, овцы, лошади и др.), -птицы, (мясо, яйца) -больной человек, бактерионоситель
Механизм передачи	Фекально – оральный
Эпидемиологические особенности	Групповые вспышки и спорадические случаи, летне – осенняя сезонность, более тяжелое течение у детей
Местные изменения	Тонкий кишечник, желудок, толстый кишечник
Особенность патогенеза	Возможна гематогенная диссеминация, сальмонеллезный сепсис

Патогенез сальмонеллеза



Формы сальмонеллеза

- Гастроинтестинальная
 - Тифоподобная
 - Дизентериеподобная (колитная)
 - Септическая - у пациентов с ослабленным иммунитетом, детей
 - Бессимптомная
 - Бактерионосительство
- 

Местные изменения при сальмонеллезе

Локализация воспаления	Вид воспаления, морфологические особенности
Гастрит, Гастроэнтерит, Энтерит, Гастроэнтероколит, Энтероколит	Серозное Фибринозное Геморрагическое Смешанное Тромбозы сосудов и очаговые некрозы слизистой оболочки (острые эрозии)

Общие изменения при сальмонеллёзе

- *Неспецифические*

- Костный мозг, селезенка – гиперплазия
- Миокард, печень, почки – межучточное воспаление, дистрофические изменения

Осложнения сальмонеллезов

- **Обезвоживание (эксикоз)**
- **Присоединение других инфекций с утяжелением течения**
- **Инфекционно – токсический шок при септической форме, полиорганная недостаточность**

Брюшной тиф – от греч. typhos –туман, спутанное сознание

- Острое инфекционное заболевание из группы кишечных инфекций, проявляется общей интоксикацией и поражением лимфатического аппарата тонкой кишки
- Название болезни происходит от греческого слова *typhos* (дымка, туман) - этим термином в древней Греции обозначали любое лихорадочное состояние, при котором происходило помрачение сознания

Брюшной тиф

Возбудитель	Грамотрицательная палочка <i>Salmonella typhi</i> (<i>Salmonella enterica</i> серотип <i>typhi</i>)
Источник инфекции	Антропоноз - больной человек, бактерионоситель
Механизм передачи	Фекально – оральный, как правило водный путь
Особенности эпидемиологические	Групповые вспышки и спорадические случаи, летне – осенняя сезонность, более тяжелое течение у детей
Местные изменения-локализация	Илеотиф (подвздошная кишка), колотиф (толстая кишка), илеоколотиф
Особенность патогенеза	Гематогенная диссеминация, цикличность течения

Патогенез брюшного тифа

Проникновение возбудителя в пищеварительный канал

Присоединение к специализированным эпителиальным клеткам (М-клетки)

Эндоцитоз и транспортировка внутри фагосомы к lamina propria слизистой оболочки

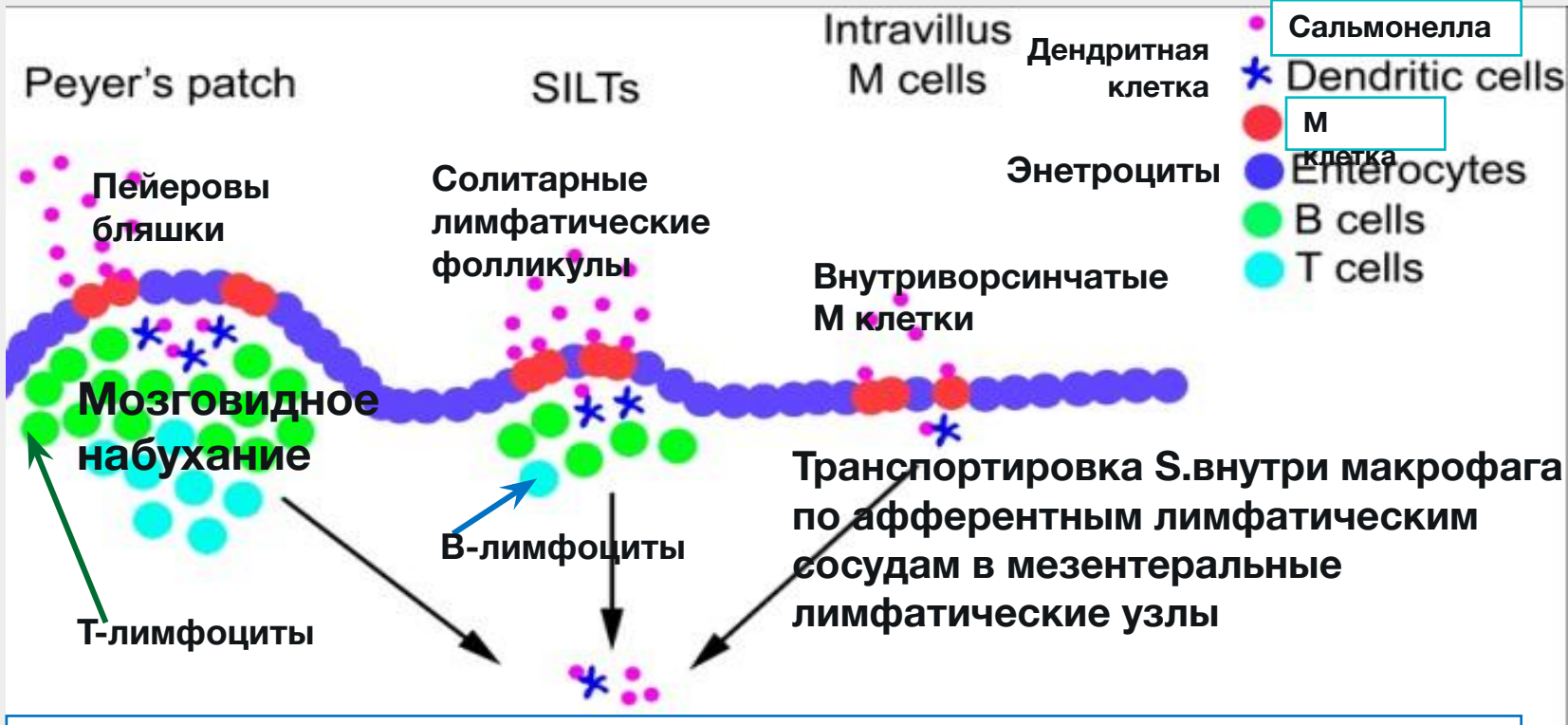
Высвобождение в lamina propria, концентрация в лимфоидной ткани

Выброс медиаторов воспаления, эндотоксина, общие проявления, местное продуктивное воспаление (гранулематоз)

Активация макрофагов, фагоцитоз, становление иммунитета, гибель части бактерий и макрофагов

Поступление возбудителя в фагосомах макрофагов через лимфатические сосуды в брыжеечные лимфатические узлы (инфекционный комплекс), в кровь, желчь, снова в кишечник (цикличность)

Патогенез брюшного тифа(1-я неделя)



Мезентеральные лимфатические узлы (гранулематозное воспаление)

Кровь – бактериемия (гемокультура)

Mucosal Immunology (2011) **4**, 371-382;
doi:10.1038/mi.2011.2

Местные изменения при брюшном тифе (стадии заболевания)

Неделя заболевания	Стадия
1	Мозговидное набухание пейеровых бляшек и солитарных лимфоидных фолликулов тонкой кишки (особенно нижнего отрезка)
2	Некроз лимфоидных образований
3	Стадия изъязвления, образования язв («грязных» язв)
4	Стадия «чистых» язв
5	Заживления язв (регенерации)

Стадия мозговидного набухания групповых и солитарных лимфоидных фолликулов

Лимфоидные фолликулы увеличены, выступают над слизистой оболочкой, их поверхность имеет бороздки и извилины, напоминающие вид сверху головного мозга новорожденного.



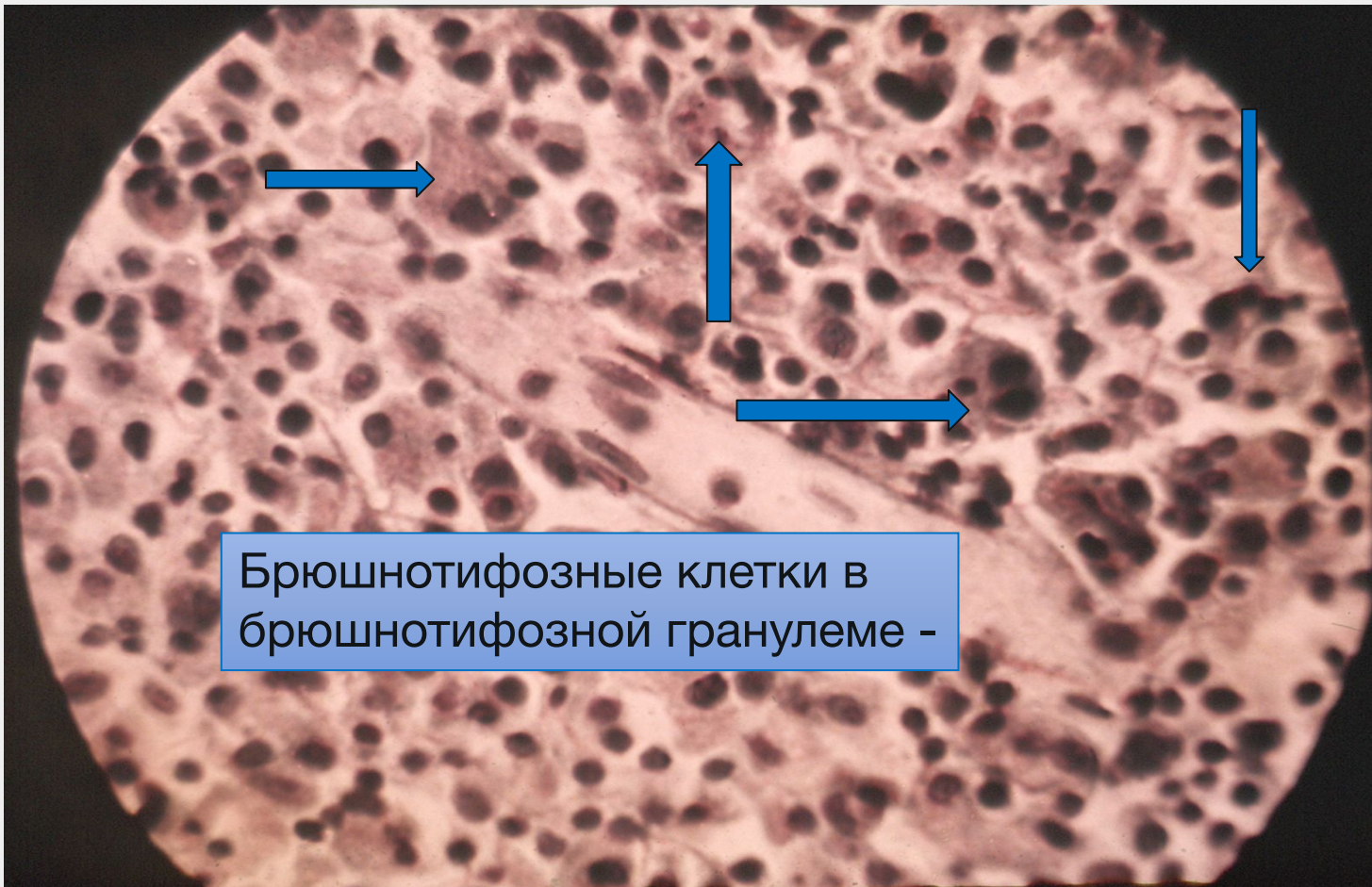
Стадия мозговидного набухания групповых и солитарных лимфоидных фолликулов

окр. гематоксилином и эозином

Лимфоидная ткань фолликулов вытеснена крупными клетками со светлой цитоплазмой (**макрофаги – брюшнотифозные клетки**), которые формируют гранулемы (**брюшнотифозные гранулемы**). По ходу лимфатических сосудов гранулемы проникают в мышечную оболочку

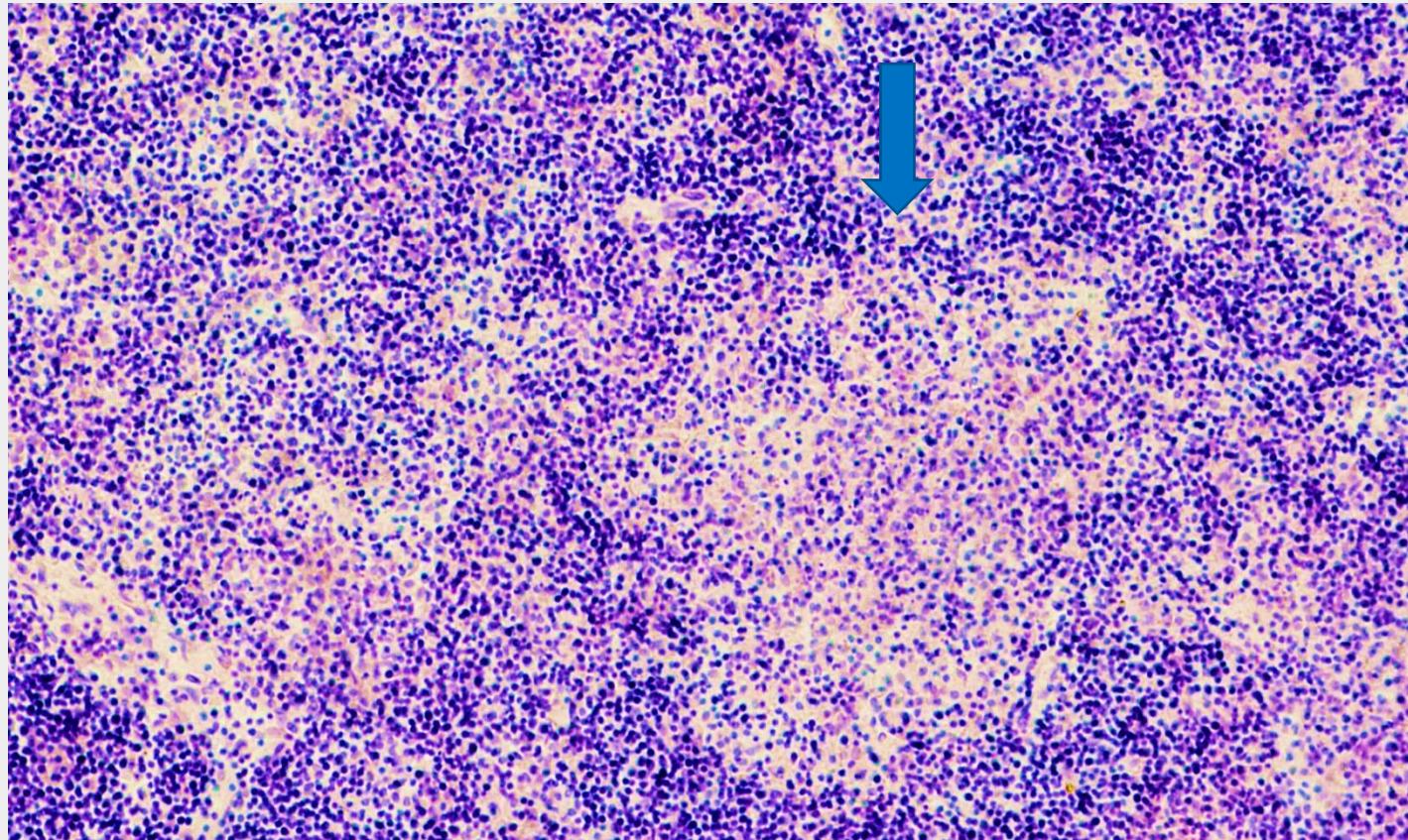


Стадия мозговидного набухания групповых и солитарных лимфоидных фолликулов окр. гематоксилином и эозином



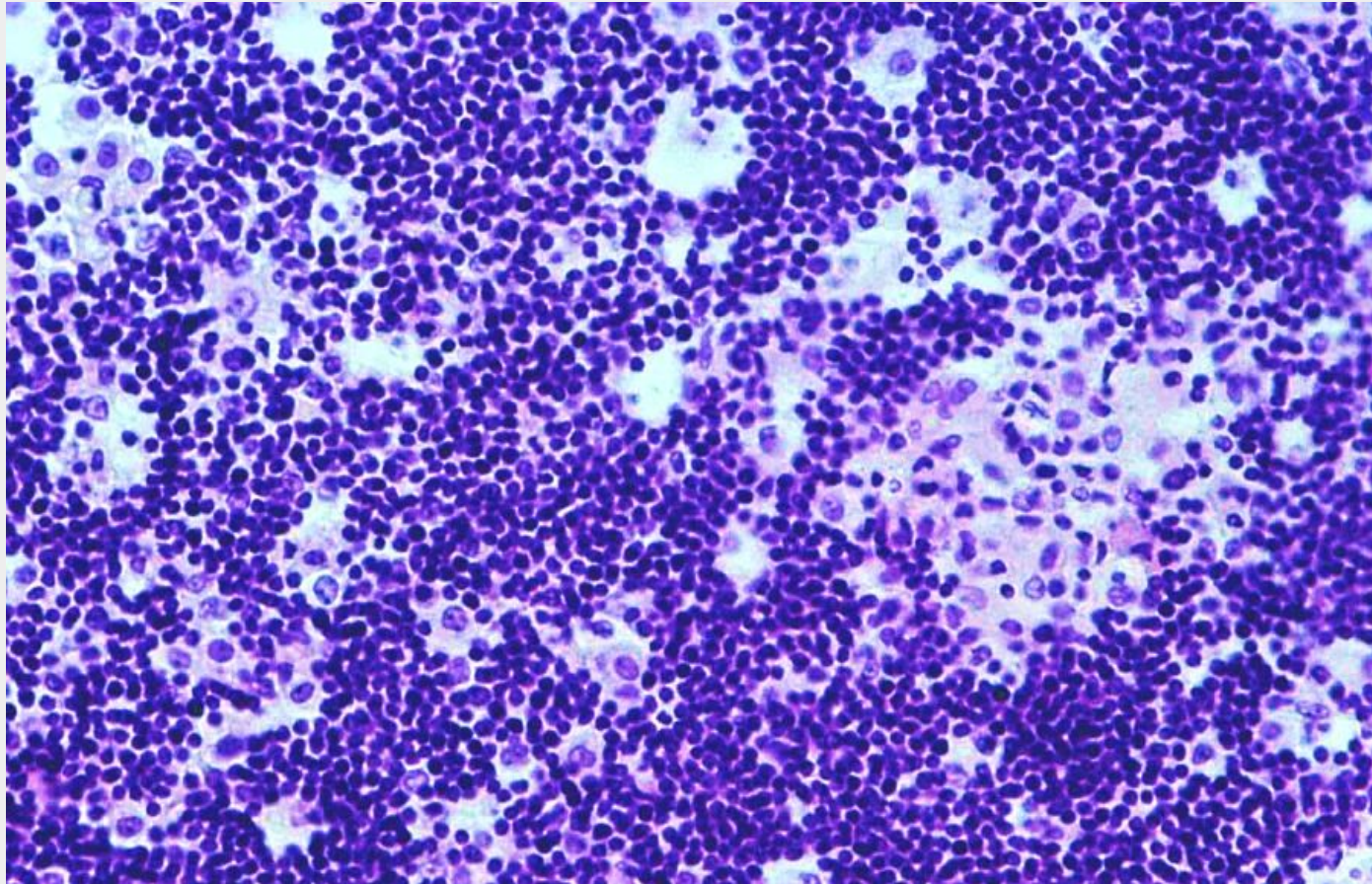
Брюшнотифозные гранулемы в мезентериальных лимфатических узлах

окр. гематоксилином и эозином



Брюшнотифозные гранулемы в мезентериальных лимфатических узлах

окр. гематоксилином и эозином

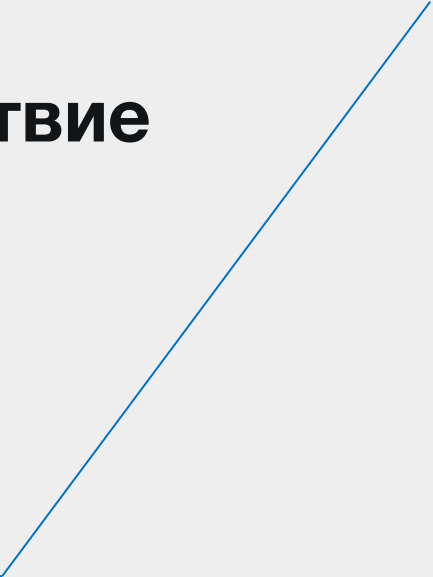


Брюшнотифозный мезаденит



Стадия некроза (лимфоидной ткани кишечника)

Патогенез –

- Некроз как проявление анафилактической реакции в сенсibilизированной лимфоидной ткани
 - Апоптоз, пироптоз и аутофагия инфицированных макрофагов вследствие действия возбудителя инфекции и иммунной системы
- 

Стадия некроза лимфоидных фолликулов кишки -2-я неделя

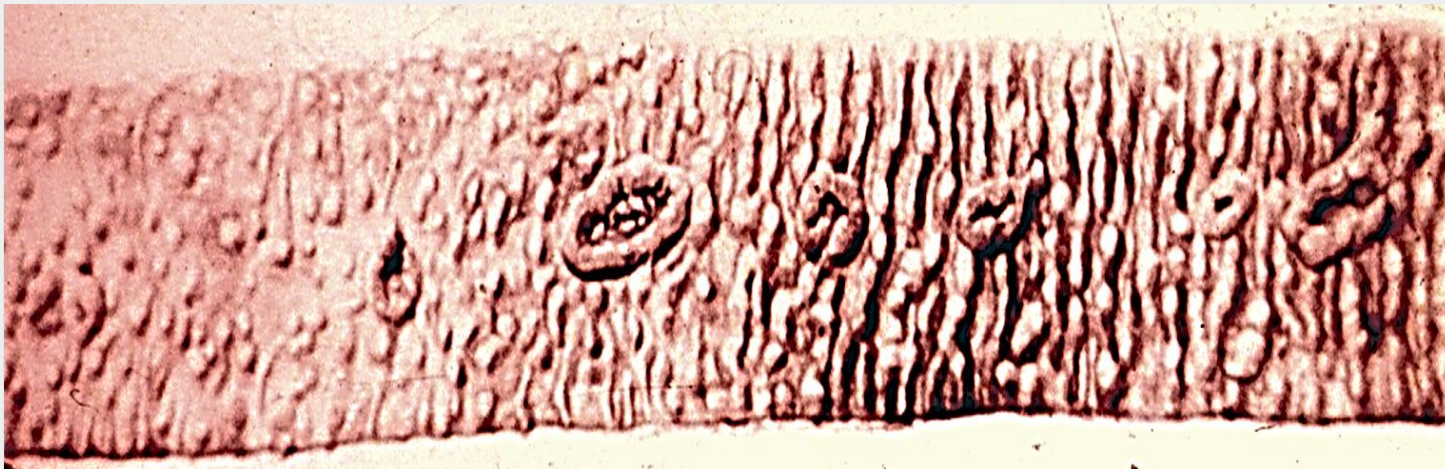
- Возникает вначале поверхностный, а затем более глубокий некроз, достигающий мышечной и даже серозной оболочки
 - Некротические массы приобретают зеленовато-оливковый цвет вследствие пропитывания жёлчью
 - **Микроскопические проявления** - отёк и демаркационное воспаление вокруг очагов некроза в области лимфоидных фолликулов с геморрагическим и жёлчным пропитыванием
 - В интрамуральных нервных сплетениях — дистрофия ганглиозных клеток и волокон
 - Некроз возникает по ходу формирования гранулем на протяжении лимфатических сосудов и в брыжеечных лимфатических узлах, что может привести к перитониту
-

Стадия некроза лимфоидных фолликулов кишки (под лупой, окр. гематоксилином и эозином)



Стадия изъязвления («грязных» язв)- 3-я неделя

- Стадия изъязвления начинается на 3-ей неделе заболевания с отторжения некротических масс
- Образуются «грязные язвы», повторяющие форму фолликулов, с неровной, тусклой поверхностью. Края язв нависают, дно покрыто некротическим детритом
- Язвы возникают вначале в дистальном, затем - в проксимальном отделе подвздошной кишки



Стадии мозговидного набухания, некроза (1) и «грязных язв»(2) – отражение циклического течения заболевания

1

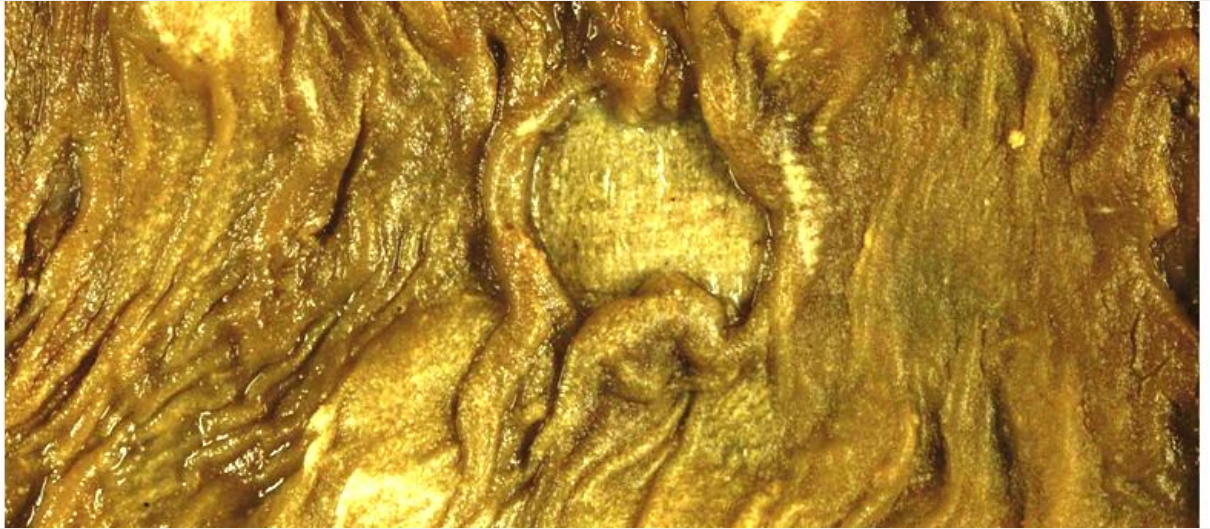


2



Стадия «ЧИСТЫХ» ЯЗВ – 4-я неделя

- Завершение отторжения некротических масс, образование овальных или округлых язв с ровными, слегка закруглёнными краями и гладким дном
- Иногда дном язвы является тонкая серозная оболочка кишки, что может вызвать перфорацию кишки и развитие перитонита



Стадия заживления язв (5-я неделя)

- Формирование небольших рубчиков на месте язв
- Восстановление лимфоидной ткани
- Восстановление слизистой оболочки (реституция)

- **Остается пожизненный иммунитет**

Общие изменения при брюшном тифе

- *Специфические только брюшного тифа* – образование брюшнотифозных гранул с последующим некрозом в селезенке, лимфатических узлах, костном мозге, легких, желчном пузыре, почках.
- *Неспецифические*
 - Костный мозг, селезенка– гиперплазия
 - Миокард, печень, почки – межочечное воспаление, дистрофические изменения

Атипичные формы течения брюшного тифа

- Пневмотиф - очагово – сливная пневмония с гранулематозом
- Ларинготиф – гранулематозное воспаление гортани
- Холангиотиф - гранулематозное воспаление жёлчных путей
- Брюшнотифозный сепсис – без местных изменений (typhus sine typho)

Кишечные осложнения брюшного тифа

- Кровотечение
- Перфорация
- Перитонит

Стадия «чистых» язв, перфорация стенки кишки



Внекишечные осложнения брюшного тифа

- Некроз лимфатических узлов брыжейки
- Надрыв капсулы селезенки
- Гнойный перихондрит гортани
- Артриты
- Восковидные (ценкеровские) некрозы прямых мышц живота
- Бронхопневмония
- Внутримышечные абсцессы
- Цистит, простатит
- Периоститы большеберцовой кости, ребер
- Остеомиелит
- Нефрит или гемолитико-уремический синдром