Микробиология холеры

Холера

- Острое инфекционное заболевание, для которого типичен острая обезвоживающая диарея, имеет тенденцию к эпидемическому распространению, тяжелое течение и высокую летальность.

Историческая родина –Индия первая вспышка заболевания описана за 500 лет до н.э.

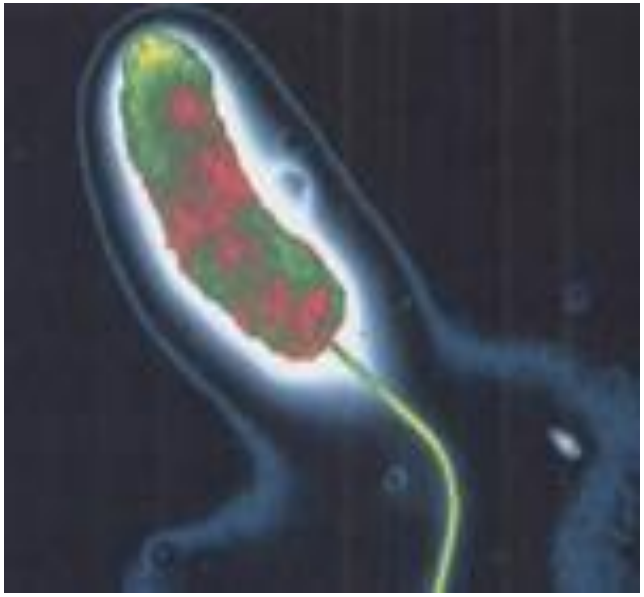
V.cholerae –был открыт в 1883г. Р.Кохом биовар eltor – в 1906г. М. Готшлихом

Систематика

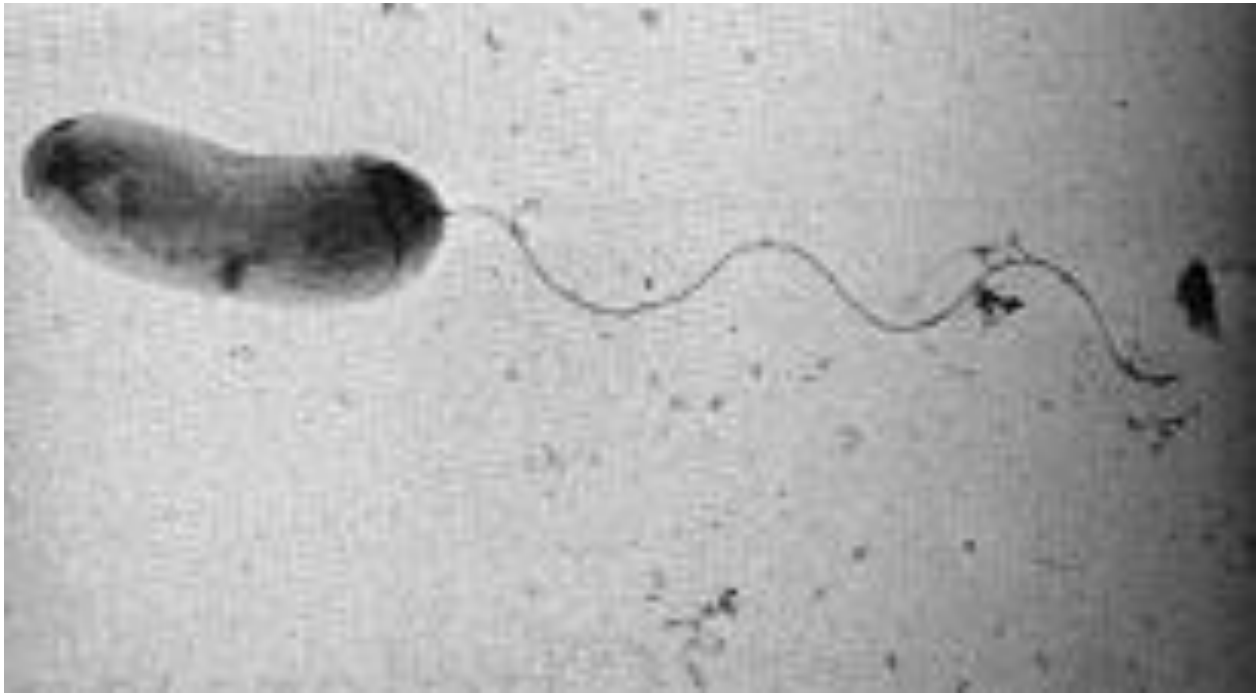
- Семейство - Vibrionaceae
- Род - Vibrio
- Вид – V.cholerae
- Биовары: **cholerae** **proteus**
  eltor **albensis**

истинные холероподобные

МОРФОЛОГИЯ



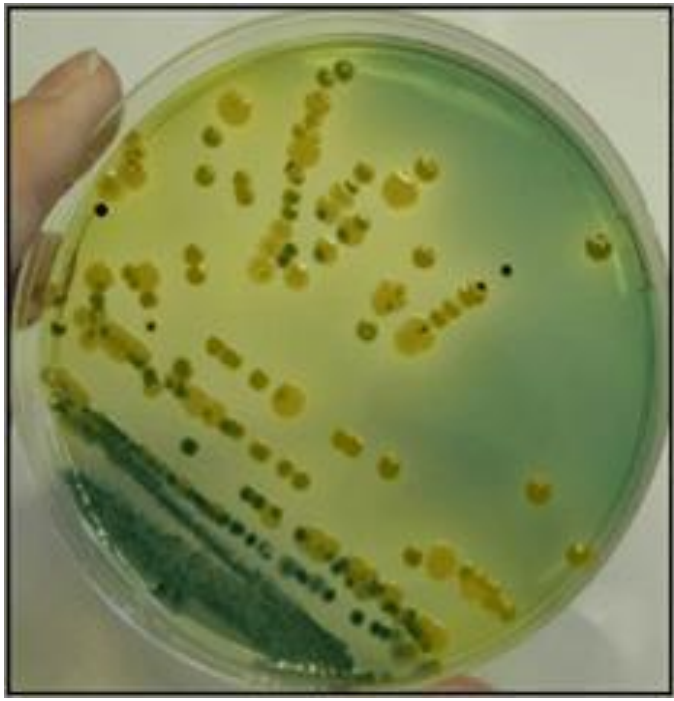
V.cholerae. Electron microscopy.



Культуральные свойства

Строгий аэроб, хемоорганотроф, мезофил.

V.cholerae устойчивы к действию щелочи, убивающей большинство комменсалов ЖКТ, но чувствительны к действию кислот. Растет при температуре от 10 до 40 °С (оптимальная 37 °С) на *щелочных* средах (при pH до 9,2).



Рост на щелочном агаре

Антигенное строение

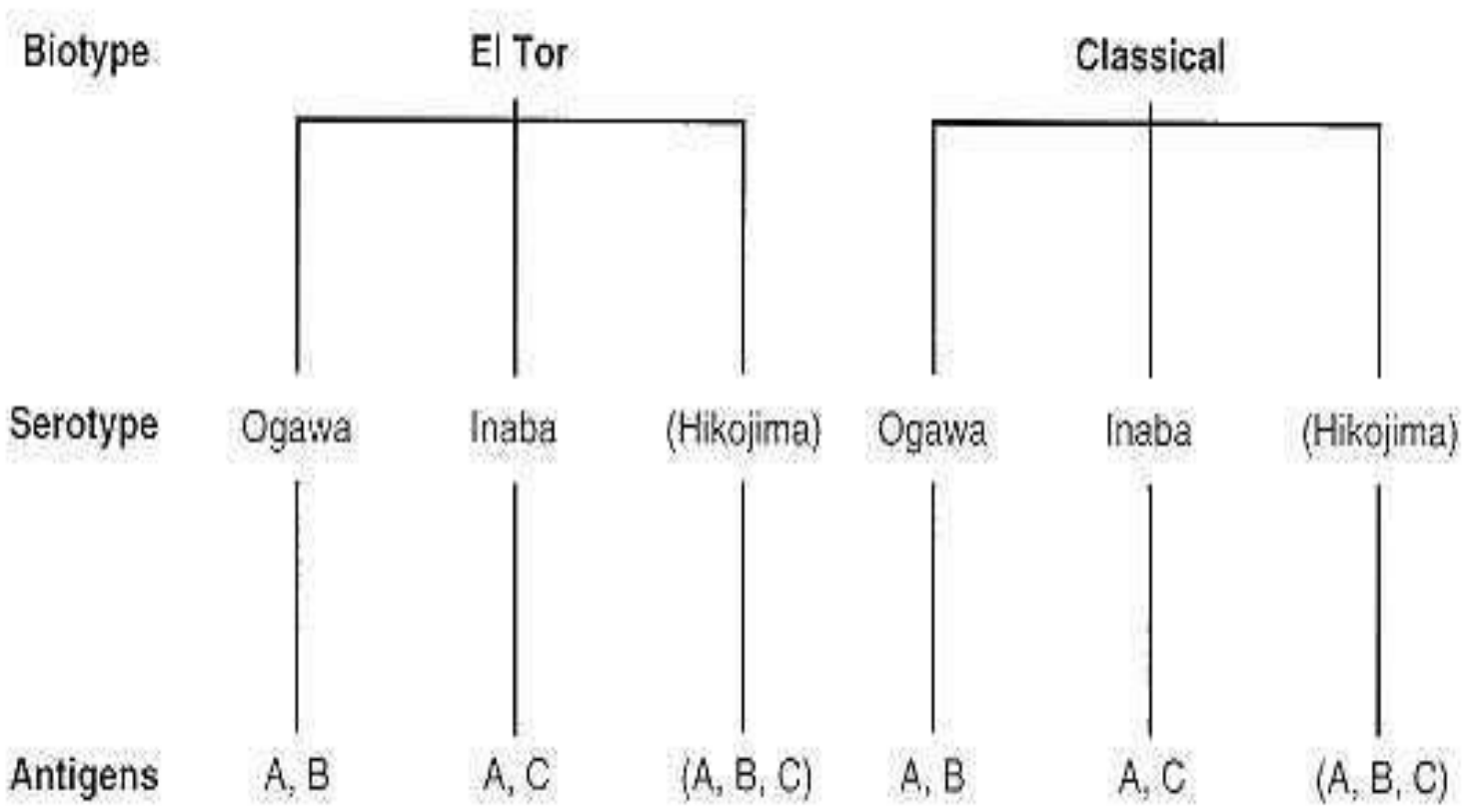
- Н –антиген – общий для всего рода Vibrio
- О-антиген –имеет 139 сероварианов, состоит из 3 субъединиц

Строение О-нтигена

- А- присутствует во всех сероварианта х
- В
- С

ABC	AB	AC
Гикошима	**Огава**	**Инаба**

Серотипы


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)

НАГ-вибрионы

- 1992-1993 годы – в Китае, Индии, Малайзии началась крупная эпидемия холеры.
- Возбудитель не агглютинировал ни с одной сывороткой.
- Серовариант получил название -)-139 (НАГ).
- НАГ- на 90% гомологичен с другими возбудителями

Факторы патогенности

- Высокая подвижность
- Адгезины и факторы колонизации, связанные с фимбриями
- Муциназа (разрушает муцин и открывает доступ к рецептору – ганглиозиду Gm1); нейраминидаза, протеазы, гемагглютинин
- Эндотоксин, высвобождающийся при разрушении вибрионов
- Главный фактор патогенности – **холероген** - термолабильный энтеротоксин.

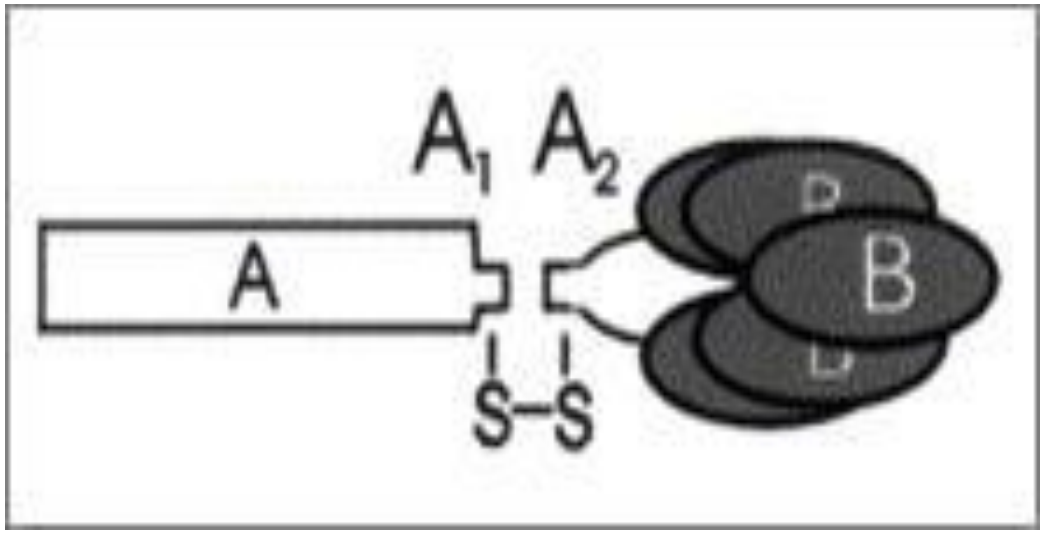
Экзотоксин

Экзотоксин (холероген), М=84 кДа

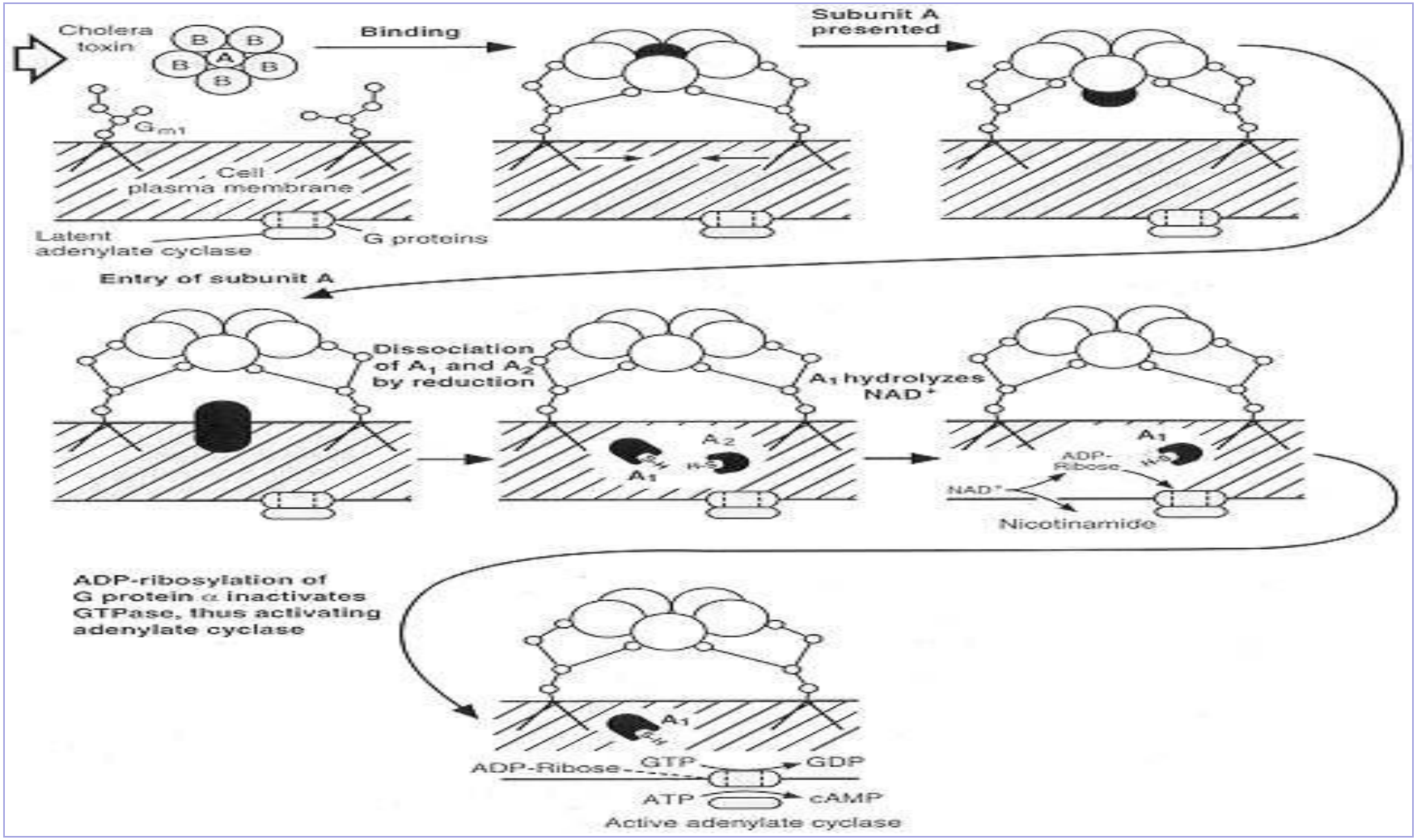
А **В**

А1 А2 В1 В2 В3 В4 В5

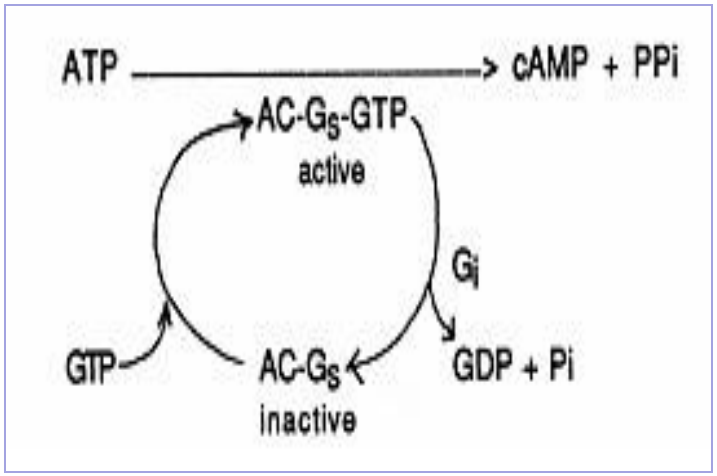
Структура холерогена



Холероген

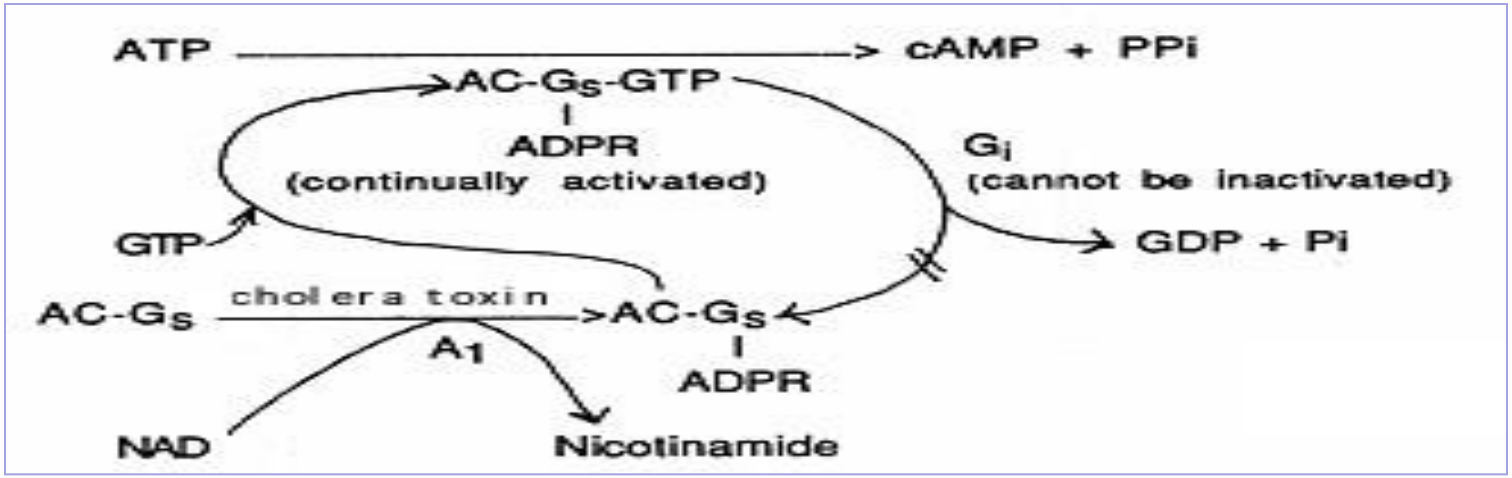

Cholera toxin
B
A
Binding
Subunit A presented
G_{m1}
Cell plasma membrane
Latent adenylate cyclase
G proteins
Entry of subunit A
Dissociation of A_1 and A_2 by reduction
A_1 hydrolyzes NAD^+
A_2
A_1
ADP-Ribose
NAD^+
Nicotinamide
ADP-ribosylation of G protein α inactivates GTPase, thus activating adenylate cyclase
ADP-Ribose
GTP
GDP
ATP
cAMP
Active adenylate cyclase

Холероген

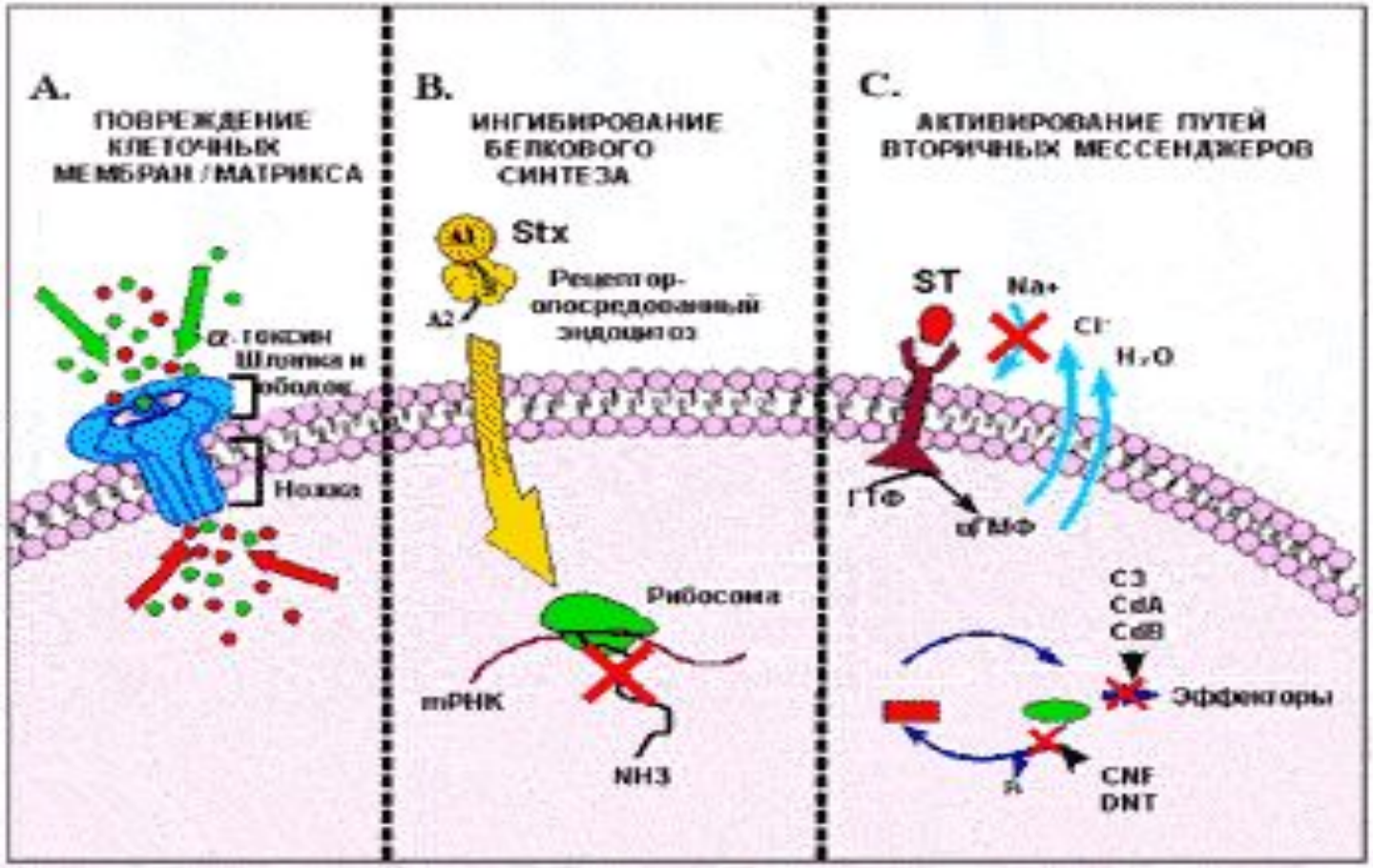


В норме регуляция аденилатциклазы осуществляется регуляторным белком (Gs) и гуанозинтрифосфатом(GTP). Однако, активация подавляется регуляторным белком(Gi) и происходит гидролиз ГТФ.

Холероген



A1 субъединица холерного токсина прикрепляется к белку Gs с образованием комплекса (Gs-ADPR), и гидролиз ГТФ становится невозможен. Поскольку гидролиз ГТФ является ключевым событием для инактивации аденилатциклазы, фермент остается в состоянии постоянной активации.


A.
ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН / МАТРИКСА
α. токсин
Шляпка и ободок
Ножка
B.
ИНГИБИРОВАНИЕ БЕЛКОВОГО СИНТЕЗА
Stx
A1
A2
Рецептор-опосредованный эндоцитоз
Рибосома
mРНК
NH3
C.
АКТИВИРОВАНИЕ ПУТЕЙ ВТОРИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ
ST
Na+
Cl-
H2O
ГТФ
цГМФ
C3
CdA
CdB
Эффекторы
CNF
DNT

Патогенез

- Источники
- Пути передачи
- Входные ворота
- Важность инфицирующей дозы

Стадии патогенеза

- Инкубационный период (6ч-3 суток)
- Холерный гастроэнтерит
- Холерный энтерит
- Холерный алгид
- Холерная кома

Патогенез холеры (продолжение)

Потеря воды и электролитов приводит к обезвоживанию организма:

- Падает артериальное давление
- Нарушается микроциркуляция
- Развивается гипоксия тканей
- Метаболический ацидоз
- Гипокалиемия
- Острая почечная недостаточность
- Сердечная недостаточность
- Возможен гиповолемический шок

Три типа течения заболевания по степени тяжести:

- 1. **тяжелое течение** – сопровождается тяжелой обезвоживающей диареей, может приводить к смерти в течение суток
- 2. **средней тяжести** – сопровождается выраженным обезвоживанием, но потеря массы тела не превышает 3-5% за сутки
- 3. **легкая степень** – 1-3 % потеря веса за счет обезвоживания
- 4.**бактерионосительство** (постинфекционное)

Специфическая профилактика и специфическая терапия

- Вакцина (смесь убитых вибрионов Инаба, Огава) – поствакцинальный иммунитет не стойкий (8-12 месяцев)
- Анатоксин +О-АГ
- Серотерапия не разработана.