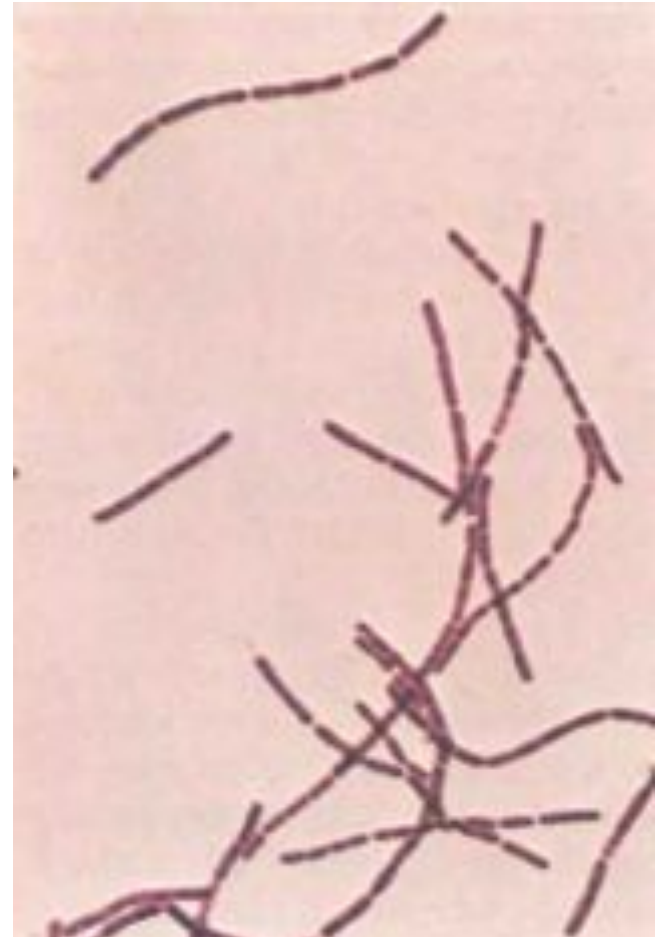


ЗООНОЗЫ

- Сибирская язва
 - Чума
- Туляремия
- Бруцеллёз

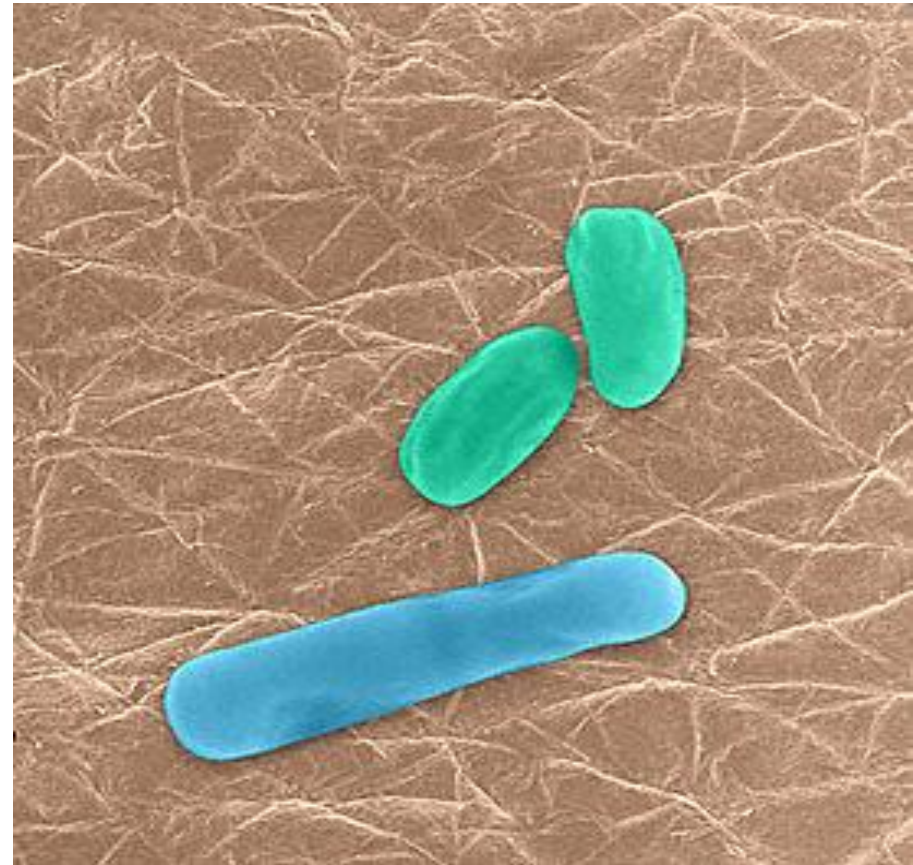
Морфология *Bacillus anthracis*

- **Гр+** крупные (до 10мкм) спороносные бациллы
- прямые, с обрубленными или слегка закругленными концами
- в мазке из чистой культуры располагаются короткими цепочками (**стрептобациллы**)



Bacillus anthracis - споры и вегетативная форма

- в отличие от других бацилл – **неподвижны**
- вне организма образуют центрально расположенные споры
- в клиническом материале имеют капсулу, которая охватывает не одну, а 2-3 клетки
- напоминают **бамбуковую палку**
- могут существовать в 3-х морфологических состояниях: **капсульном, бескапсульном** (вегетативные формы) и **споровом**
- в организме - вегетативные формы
- вне организма (в окружающей среде) – споры



Кожная форма сибирской язвы (ранняя стадия)



сибиреязвенная пустула

Сибирязвенный карбункул на шее



в центре зоны некроза содержится большое количество возбудителей

сибирязвенные карбункулы безболезненны, нагнаиваются редко
(только в случае присоединения вторичной инфекции)

СИБИРСКАЯ ЯЗВА - Кожная форма

- **Сибирязвенный карбункул** с резким воспалительным отеком и геморрагическим пропитыванием окружающих и подлежащих тканей
 - Регионарные узлы увеличены, в состоянии острого геморрагического воспаления, вишнево-красного цвета, сочные, отечные
 - Селезенка увеличена, капсула напряжена, пульпа дает обильный соскоб
 - В легких наблюдают очаговую геморрагическую пневмонию

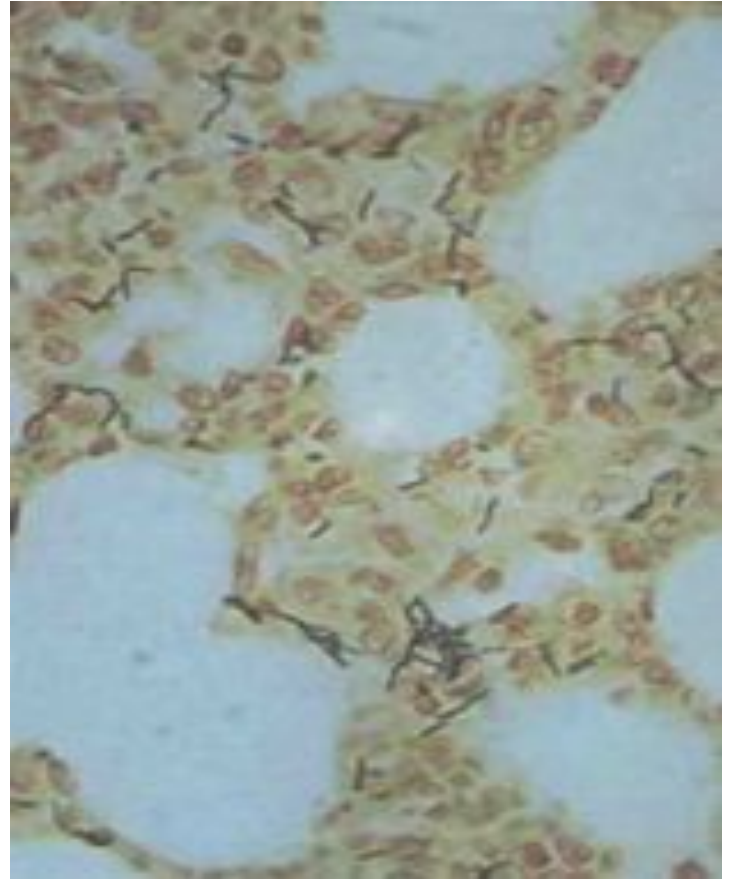


Bacillus anthracis в капиллярах легкого

В препарате, окрашенном по Граму, видно большое количество крупных палочек темно-синего цвета

- генерализованные (легочная и кишечная) формы у сортировщиков шерсти и тряпичников, выражаются геморрагическим и некротическим поражением соответствующих органов

- 100% летальность на 2-4 сутки



(окраска по Граму; x 880)

СИБИРСКАЯ



- **Сибирязвенный сепсис**

- Селезенка увеличенная, дряблая, на разрезе темно-вишневого цвета.
- Возможно появление метастатических очагов в легких, почках, кишечнике, др органах.
- Многочисленные кровоизлияния в коже, слизистых и серозных оболочках, во внутренних органах.
- Нередко возникает сибирязвенный геморрагический менинго-энцефалит. **Мягкие оболочки свода и основания мозга пропитаны кровью, темно-красного цвета - «красный чепец».** В ткани мозга обнаруживают очаги кровоизлияний.

Важный диагностический признак – не свертывающаяся кровь в полостях сердца и крупных сосудов!

Сибирскую язву дифференцируют с фурункулами, карбункулами, отечной формой газовой гангрены, чумой, гриппом, сапом, сепсисом различной этиологии.

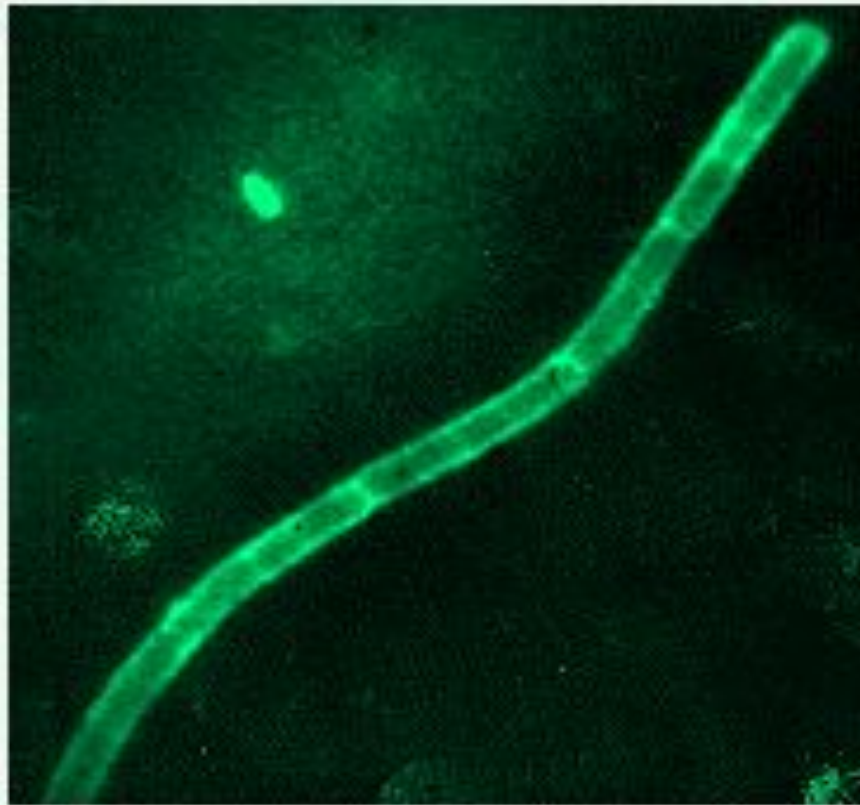
Обнаружение спор - по Ауэске

Споры **B. anthracis**, окраска по Ауэске



Сибиреязвенные антигены определяют в РИФ

B. anthracis (РИФ)



Обнаружение капсул окраска по Романовскому - Гимзе

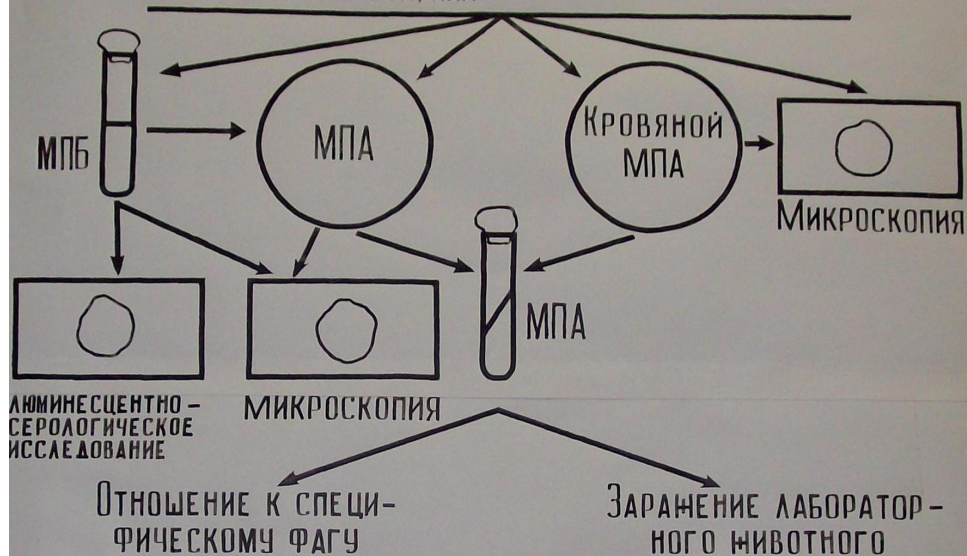
Капсулы ***B. anthracis*** (в органах)



МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

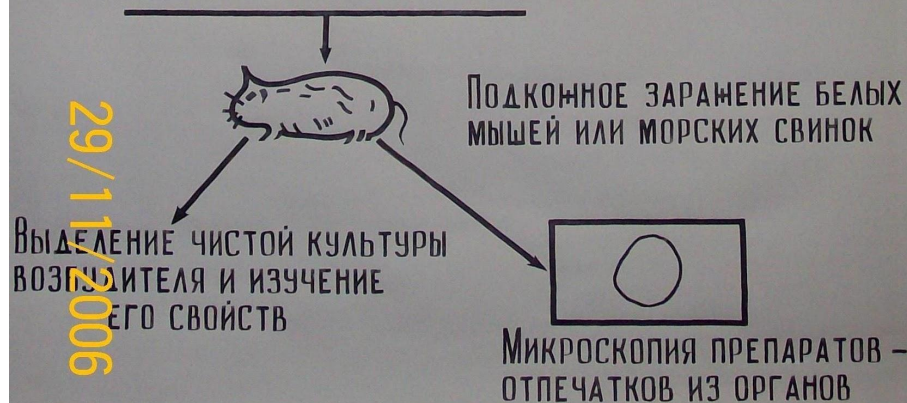
А. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

МАТЕРИАЛ: тканевой выпот из-под струпа и со дна язвы,
КРОВЬ, МОКРОТА, КАЛ



Б. БИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ



29/11/2006

Сибирская язва — профессиональное заболевание



Сибиреязвенный карбункул на предплечье

Подобная локализация процесса встречается у мясников, заразившихся при разделке туш, и садовников, использовавших зараженную костную муку. Отек бывает незначительным.

Сибирская язва — профессиональное заболевание



Сибирезязвенный карбункул на спине

Эта женщина работала на фабрике, выпускающей малярные кисти. Болезнь началась с легкого недомогания, в области левой лопатки появилась папула, окруженная везикулами. Образовался струп, плотно спаянный с подлежащими тканями.

Чума - ООИ

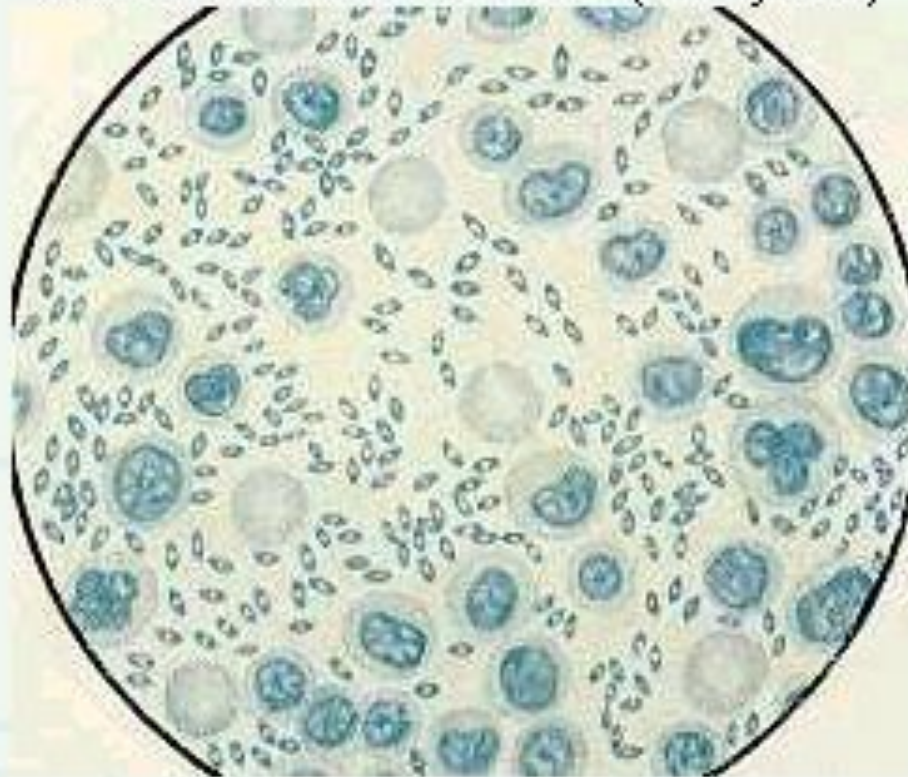
- Природно-очаговая **особо-опасная** **бактериальная** инфекция, вызываемая *Yersinia pestis*,
- характеризуется тяжелым течением с сильной интоксикацией, поражением многих органов и систем (кожи, л. узлов, легких),
- высокой контагиозностью и летальностью.
- **открыта в 1894г Йерсеном и Китазато в Гонконге**
- старое название Пастерелла Пестис

- **Александр Иерсен на карантинной станции в Шанхае (1936 г.)**



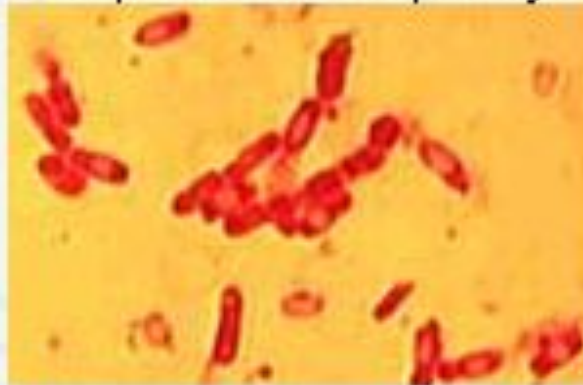
Морфология

Y.pestis в гное из бубона. Окраска метиленовым синим. (Рисунок)

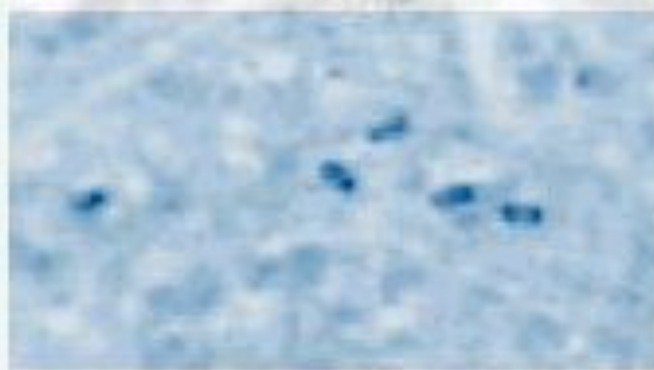


Морфология

Y. pestis. Чистая культура
Окраска по Граму.



Окраска метиленовым синим.



Клинические формы чумы

Кожная. Наблюдается крайне редко

- характеризуется наличием на месте внедрения возбудителя гиперемии, последовательно превращающейся в крайне болезненную папулу, везикулу и пустулу. Обычно переходит в кожно-бубонную форму

Бубонная. Кардинальный симптом -

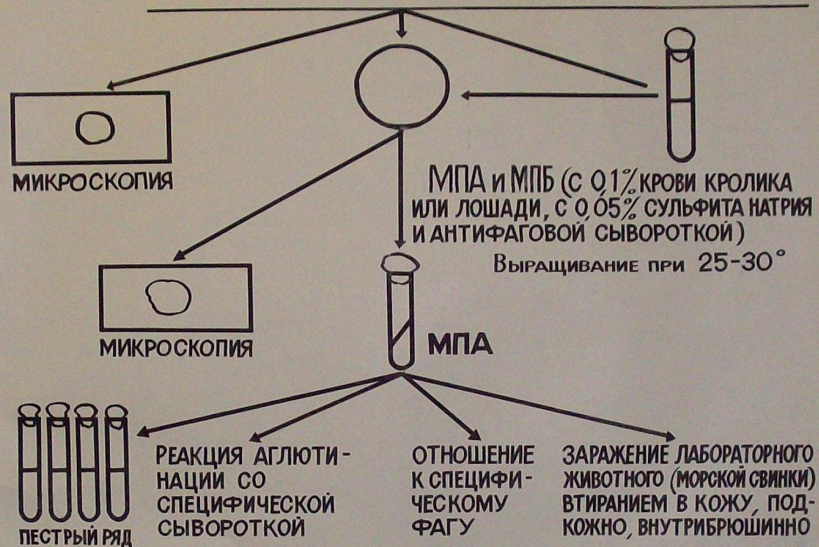
поражение регионарных периферических лимфоузлов с формированием первичных бубонов I и II порядка. Наиболее грозные осложнения - вторичная легочная чума и менингит.



МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЧУМЫ

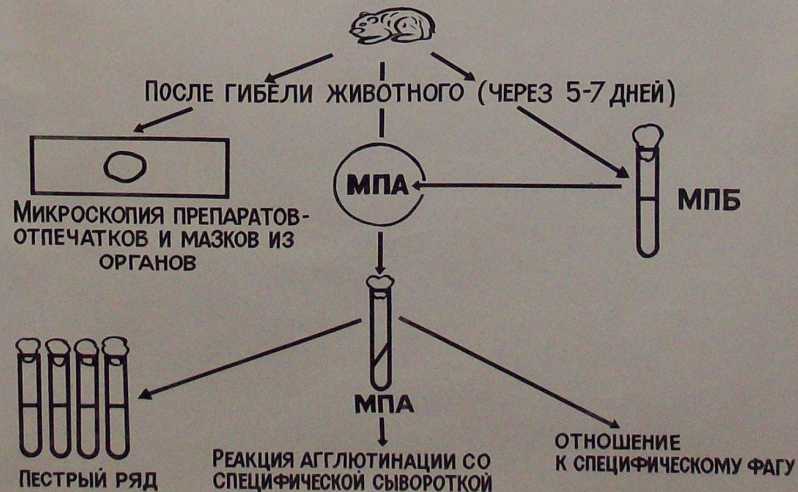
А. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

МАТЕРИАЛ: ОТ БОЛЬНЫХ - ПУНКТАТ ИЗ БУБОНА, ОТДЕЛЯЕМОЕ ЯЗВ,
МОКРОТА, СЛИЗЬ ИЗ ЗЕВА, КРОВЬ ИЗ ВЕНЫ;
ОТ ТРУПОВ - КУСОЧКИ ОРГАНОВ, ЛИМФОУЗЛЫ, КРОВЬ,
КОСТНЫЙ МОЗГ

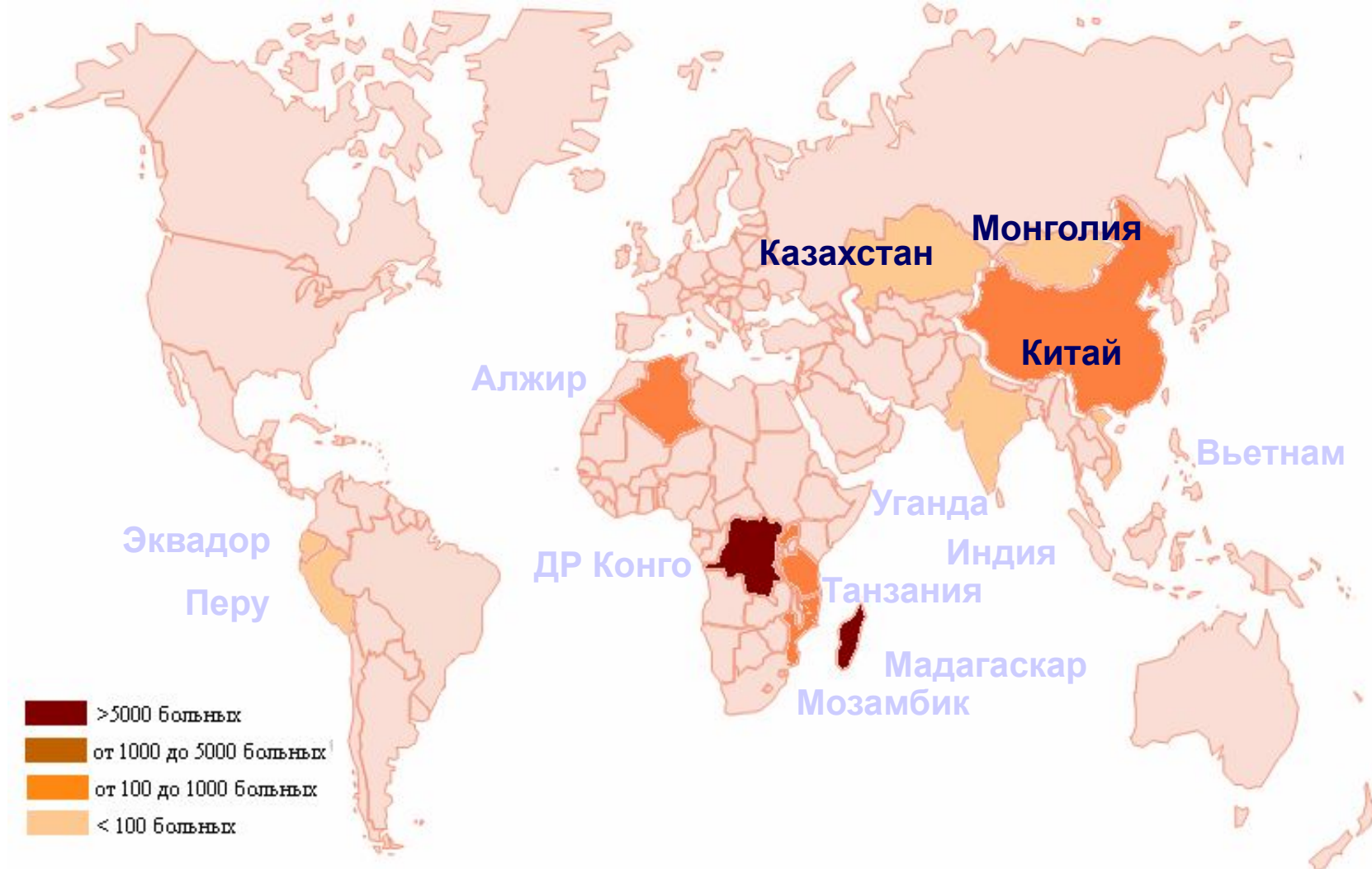


Б. Биологический метод

ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ



ЧУМА В МИРЕ В 2002-2006 ГОДАХ



ПРИРОДНЫЕ ОЧАГИ ЧУМЫ на территориях Российской Федерации и сопредельных государств

Эпизоотическая
активность очага

- - Высокая
- - Средняя
- - Слабая

Дагестанский,
Центрально -
Кавказский,
Терско -
Сунженский

Прикаспийский
северо-западный
и
Прикаспийский
песчаный

Волго-Уральский

Горно-Алтайский

Мангун -
Тайгинский

Забайкальский

Казахстан

Монголия

КИТАЙ



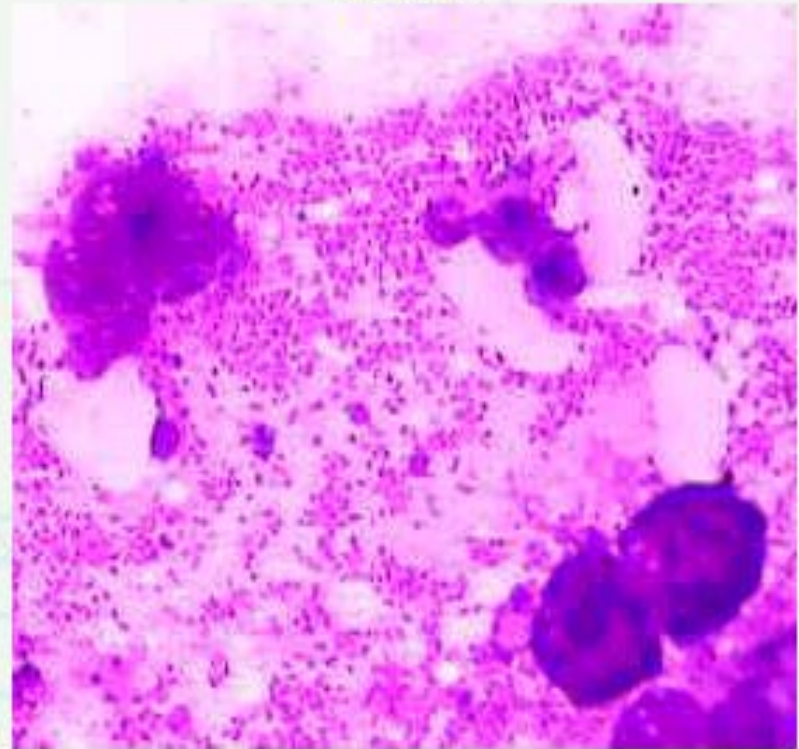
Возбудитель туляремии

- *Туляремия* - зоонозная, природно-очаговая острая инфекция человека и животных, вызываемая *Francisella tularensis*
- *семейство Brucellaceae*
род Francisella:
F. tularensis и *F. Francisuola* (у животных)
- *Туляремия* характеризуется лихорадкой, интоксикацией, поражением л. узлов, дыхательных путей, нарушением целостности покровов

Морфология *Francisella tularensis*

- очень мелкие
- кокковидные или
- эллипсоидные
- полиморфные
- **Гр- палочки**
- **неподвижные**
- спор не образуют, но
- **образуют капсулу**

F.tularensis в отпечатке из селезенки, окраска по Романовскому-Гимзе



Эпидемическая вспышка туляремии 2005 год

| Место вспышки | Число случаев | |
|-----------------------|---------------|-----------|
| | всего | дети |
| Свердловская область | 33 | 5 |
| Воронежская область | 35 | 4 |
| Рязанская область | 135 | 10 |
| Владимирская область | 40 | 12 |
| Нижегородская область | 130 | 27 |
| Московская область | 166 | 21 |
| г.Москва | 237 | 19 |
| Итого | 776 | 98 |

Источник заражения (фактор передачи) – вода, кровососущие двукрылые

Механизм заражения – трансмиссивный, реже контактный

Клинические формы: язвенно-бубонная, бубонная

Тяжесть инфекционного процесса средней тяжести, легкие формы

Особенности эпидемиологии

- Основными источниками заражения человека являются водяные крысы, ондатры, обыкновенные полёвки, домовые мыши.
- Источником инфицирования может быть вода, сено, солома, пищевые продукты и другие субстраты, контаминированные экскрементами больных животных
- Пути передачи - трансмиссивный, аспирационный (аэрозольный), контактно-бытовой и алиментарный (пищевой). Заражение людей происходит в основном в природных очагах этой инфекции.
- Характерной особенностью эпидемиологии туляремии является **множественность механизмов заражения и путей передачи возбудителя инфекции,**
- **почти 100% восприимчивость к ней людей, а также**
- **отсутствие передачи инфекции от человека к человеку (биологический тупик)!**

Патологоанатомические изменения при **ТУЛЯРЕМИИ**

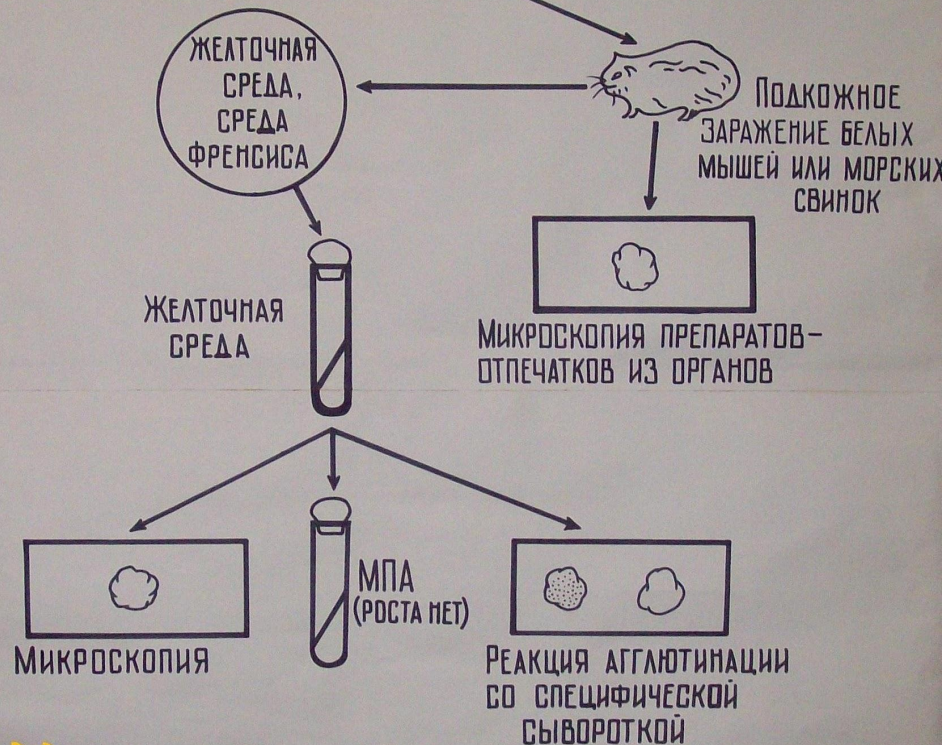
- **Первичный аффект в виде папулы, пустулы, из которых развиваются язвы с неровными краями и сероватым некротическим дном**



МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУЛЯРЕМИИ

А. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОДЫ

МАТЕРИАЛ: ПУНКТАТ ИЗ БУБОНА, ГНОЙ ИЗ КОНЬЮНКТИВЫ, ПЛЕНКА ИЗ ЗЕВА



29/11/2006

Б. СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Реакция агглютинации по типу реакции Видала (с 10-12 дня заболевания).

В. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ МЕТОД

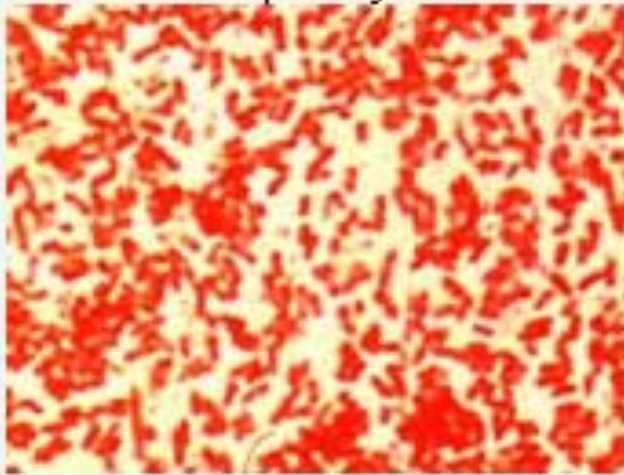
Аллергическая проба с тулярином — кожная и внутрикожная (с 5-7 дня заболевания).

Возбудители бруцеллеза

- это представители рода *Brucella*
- выделены англ. бактериологом Дэвидом Брюсом в 1886 г. из организма погибшего человека
- *Бруцеллез*— инф.болезнь характеризуется длительным течением, лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной и др.систем
- заболевание иногда называют мальтийской лихорадкой, т.к. возбудитель обнаружен D.Bruse в мазках селезенки человека, умершего от мальтийской лихорадки во время вспышки среди солдат на острове Мальта.
- часто заканчиваются инвалидностью

Морфология

Мазок из чистой культуры
V.melitensis. Окраска по
Граму.



Электроннограмма ультратонкого среза
V.melitensis (А.А.Авакян,
Л.Н.Кац,И.Б.Павлова)
Цитоплазматическая Клеточная
мембрана Клеточная
стенка



ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Дифтерия

Коклюш



ВОЗБУДИТЕЛИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

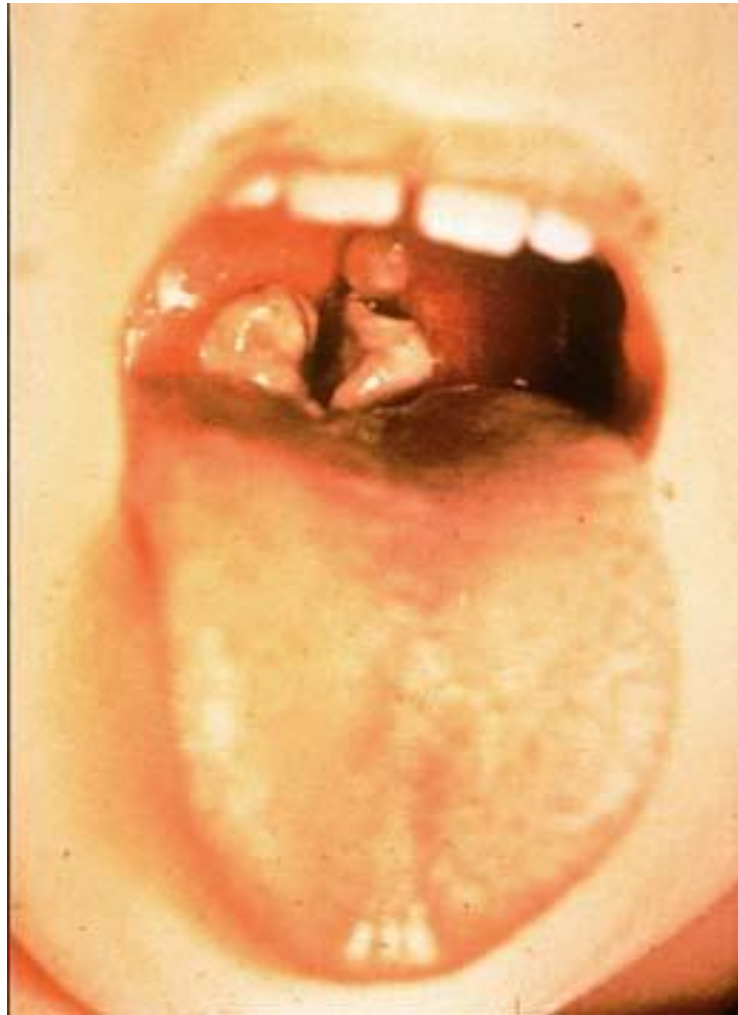
- *распространены так же широко, как и
кишечные*
- *заражение осуществляется через дыхательный
тракт*
- *передаются воздушно-капельным и воздушно-
пылевым путем*

Дифтерия

И. преимущественно детского возраста(4-6лет)

- с характерным *фибринозным (дифтеритическим) воспалением* в месте внедрения и локализации возбудителя
- *phther* - пленка в зеве, гортани, трахее и, реже, в др. органах
- с *интоксикацией* организма *дифтерийным токсином*

Фибринозные пленки в зеве при дифтерии



Токсический отек шеи при дифтерии



Возбудитель дифтерии

- *Corynebacterium diphtheriae*

Изучение возбудителя началось в лаборатории Р.Коха:

- в 1883г **Эдвин Клебс** обнаружил возбудителя в плёнках из зева больных дифтерией
- через год **Фридрих Лёфлер** выделил возбудителя в чистой культуре
- затем **Ру и Йерсен** (сотрудники Пастера) доказали токсичность культур
- в 1888г. **Беринг и Китагато** (в лаборатории Коха) сформулировали понятие об антитоксине
- с 1896г. - название возбудителя "**коринебактерии**"

Род *Corynebacterium* включает:

- по Берджи гр.20– **Гр+** неспорообразующие палочки неправильной формы
- *Corynebacterium diphtheriae* - возбудитель дифтерии и
- коринеформные бактерии или дифтероиды

Коринебактерии - Гр+ неподвижные палочки, чаще с утолщениями на концах, напоминают булаву (*coryne* - булава)

Выделяют **три** экологические группы:

- патогены человека и животных
- патогены растений
- непатогенные коринебактерии

Многие виды - нормальные обитатели кожи, слизистых зева, носоглотки, глаз, дыхат. путей, уретры и половых органов; они широко распространены в почве, воздухе, пищевых продуктах (молоке)

Токсигенная коринебактерия (палочка Лёффлера)

- **Гр+**, неподвижна, **спор не образует**
- имеет микрокапсулу, а также фимбрии, облегчающие адгезию к эпителию слизистых оболочек
- имеет утолщения на концах, напоминает гантелю
- **полиморфна**: наряду с наиболее распространенными, тонкими, слегка изогнутыми палочками встречаются кокковидные и ветвящиеся формы

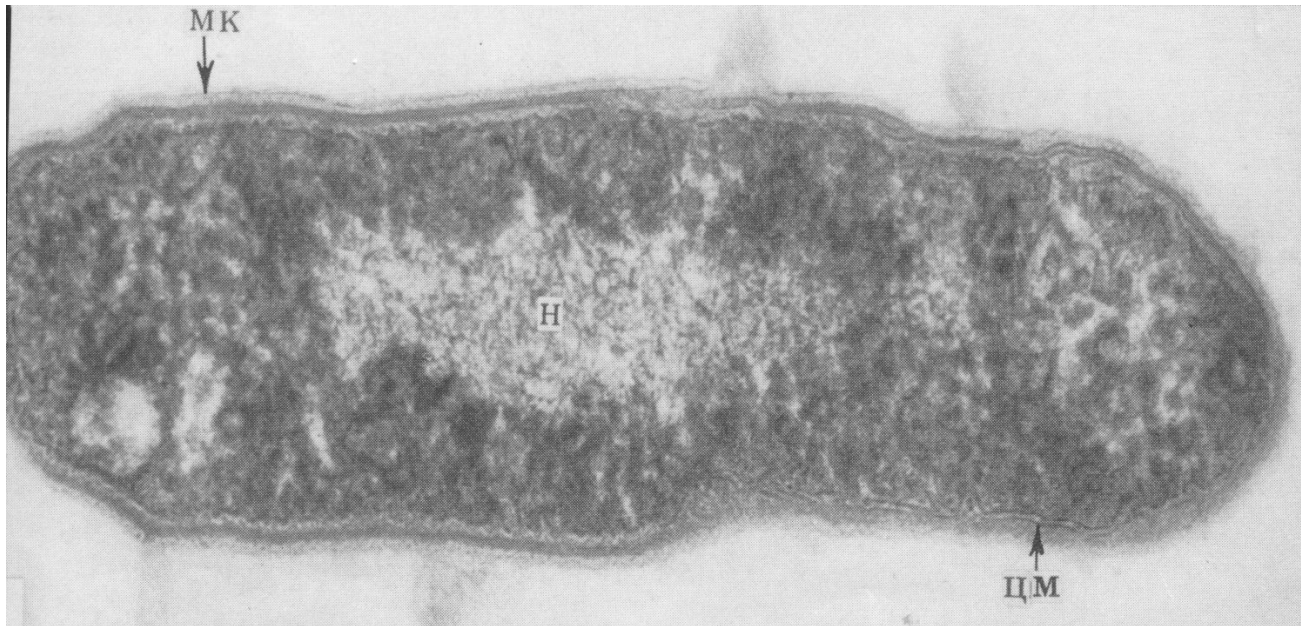
- Отдел Firmicutes
- род *Corynebacterium*
- 3 биовара: *gravis*, *mitis*, *intermedius*
- сейчас 4 биовар: *ulcerans*

Морфологические особенности

- в культурах располагаются под углом друг к другу (особенности деления) образуя фигуры: (V, Y, X, L, растопыренных пальцев "пятёрочки«)
- **характерно:** наличие на концах палочки зерен волютина (2 зерна-биполярно), что обуславливает их булавовидную форму и неравномерное окрашивание (у ложной - 2-3 зерна и в мазке они располагаются параллельно)
- **по Нейссеру** палочки окрашены в желто - соломенный цвет, зерна волютина (полиметафосфата) - в темно - коричневый цвет



Corynebacterium diphtheriae



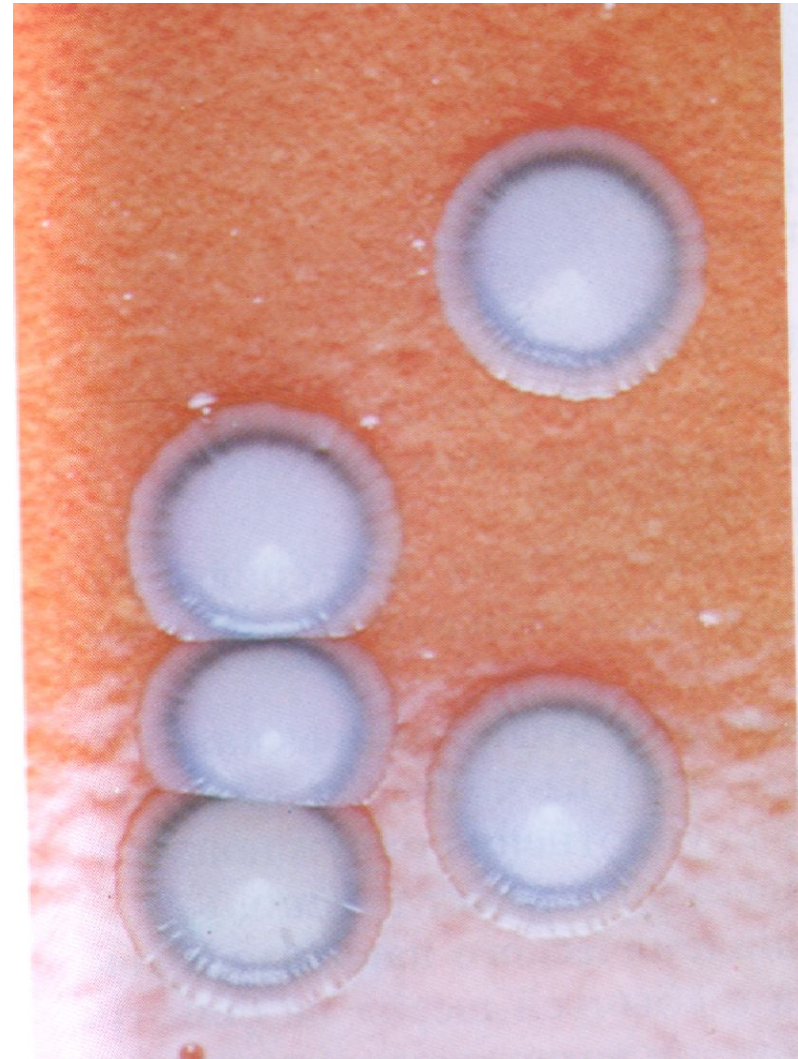
- Хорошо видна клеточная стенка, снаружи её равномерный слой микрокапсулы. ЦММ в виде однослойной волнистой структуры. Ув. х 90000

Культуральные свойства

- факультативный аэроб, $t_{\text{опт}} = 37^{\circ} \text{ C}$
- **на простых средах не растет**
- требует сред с добавлением факторов роста (крови, сыворотки) - Леффлера, Ру
- применяют *теллуритовую среду* и *теллурит - шоколадный агар Маклеода (Мак-Лауда)*
- высокие концентрации теллурита калия подавляют рост посторонней флоры
- на кровяном-теллуритовом агаре колонии трех типов — отличающиеся по морфологии, антигенным, биохимическим свойствам и тяжести вызываемого ими заболевания

Колонии *Corynebacterium diphtheriae* на среде Мак-лауда

- **Тип *gravis*** - крупные (2-3мм) матовые или серые, с выпуклым центром, с волнистыми неровными краями и радиальной исчерченностью колонии похожие на цветок *Маргаритки* (**R- формы**)
- на бульоне растет в виде крошащейся пленки
- чаще вызывает вспышки и более тяжелое течение заболевания



Культуральные свойства

- **Тип mitis** - мелкие (1-2мм), черные, гладкие колонии с ровными краями (**S - формы**)
- на бульоне диффузный рост с осадком
- чаще вызывает легкие спорадические заболевания
- **Тип intermedius** – величиной с булавочную головку, рост точечный - напоминает столбики упавших монет
- колонии еще более мелкие переходные (**RS –формы**)
- на бульоне зернистая мутность, затем осадок
- **Тип ulcerans** - средние (2мм) черные матовые со светлым ободком и радиальной исчерченностью
- на бульоне общее помутнение, на поверхности легко разрушающаяся пленка, затем зернистый осадок

Культуральные и биохимические свойства

Наиболее распространены первые два биовара:

- **gravis –R** форма колоний – сухие с изрезанными краями-самые вирулентные
- **mitis –S** форма колоний –влажные, гладкие, блестящие-слабовирулентные

Биохимические свойства

- Ферментативная активность достаточно высокая
- **расщепляет глюкозу и мальтозу с образованием кислоты: (к+/г-)**
- **gravis** гидролизует крахмал, гликоген до H_2S , содержит цистиназу (расщепляет цистин) «**+проба Пизу**»
(дифференциально – диагностический признак)

Отсутствует активность в отношении *сахарозы и мочевины*
(дифференциальный признак среди дифтероидов)

- **глюкоза (+), мальтоза (+), сахароза (-), мочевина (-), цистин (+) !!!**
- все 3 биовара восстанавливают теллурид К до металлического теллура-колонии **черного цвета**

Антигенная структура

O - и K – антигены

- O- общий у всех коринебактерий
- K- типовой (**58 сероваров**): gravis -14, mitis - 40, intermedius - 4
- Серотипы 1 - 5 и 7 относятся к биовару gravis
- серотипирование проводят в РА с диагностическими сыворотками к соответствующим сероварам и полигрупповой агглютинирующей сывороткой
- чаще применяют РПГА, более чувствительную реакцию, чем РА
- применяют ИФА – т.к. многие штаммы (особенно нетоксигенные) обладают спонтанной и поли- агглютинабельностью

Для биовара gravis – 9 коринефагов - может проводиться фаготипирование

Патогенность

Основным фактором патогенности является **Экзотоксин**, нарушающий синтез белка и поражающий клетки:

- миокарда
- надпочечники
- почки
- нервные ганглии (демиелинизация нервных волокон, и как следствие, возникают парезы, параличи)

Способность вырабатывать токсин связана с наличием в клетке профага, несущего ген tox^+ , ответственный за образование токсина

Механизм вирулентности

- **Способность к адгезии:** фимбрии адгезии
- **пили и микрокапсула** – обеспечивают фиксацию на слизистой
- **ферменты агрессии** и проникновения (гиалуронидаза, фибринолизин, нейраминидаза, гемолизин)
- **КОРД-ФАКТОР** - нарушает процессы фосфорилирования в клетке
- **Токсигенные штаммы** продуцируют сильный **ЭКЗОТОКСИН**
(термолабильный высокотоксичный иммуногенный белок)
- **Нетоксигенные штаммы не вызывают заболевания!**
- Токсин вызывает необратимое блокирование удлинения полипептидной цепи, т.е. нарушение белкового синтеза
- **Дифтерийный экзотоксин** по токсичности приравнивается к ботулиническому токсину!!!

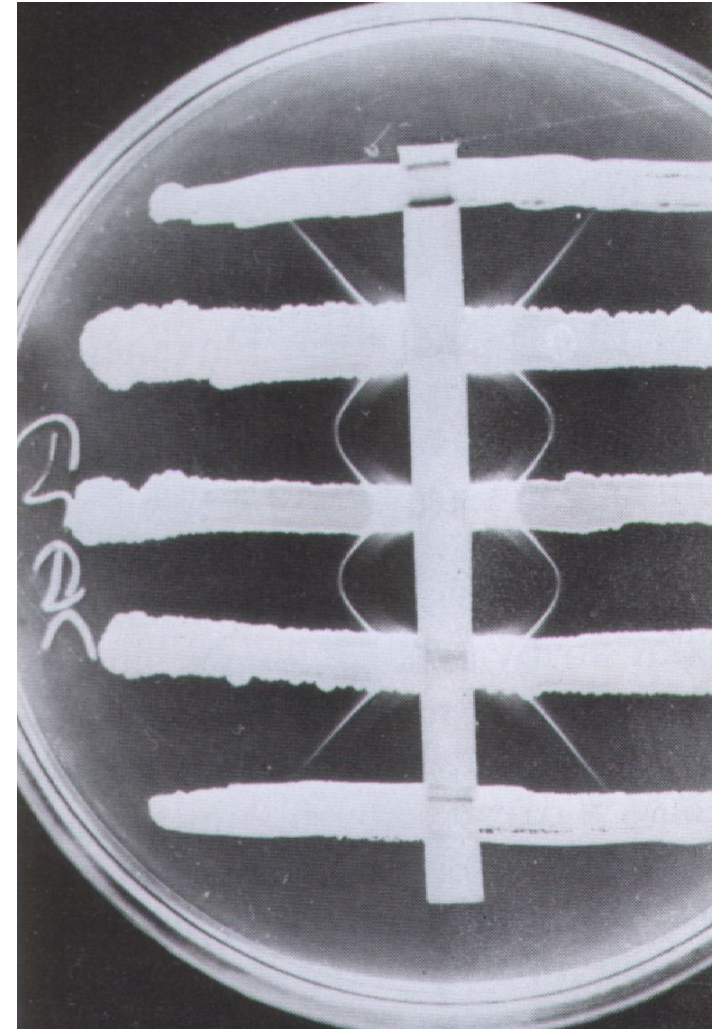
Экзотоксин

- Способность к токсинообразованию проявляют лишь **лизогенные штаммы**, инфицированные бактериофагом, несущим ген *tox*, который кодирует структуру токсина (т.е. штаммы, несущие гены умеренного профага в своей хромосоме)
- Экзотоксин состоит из двух компонентов:
- 1) **комп. А** – ферментоподобный, нарушает синтез белка в клетке, приводит к её гибели. За счет него развивается интоксикация. Информация о синтезе компонента А содержится в геноме клетки
- 2) **комп. Б** – отвечает за транспортировку и проникновение компонента А в клетку
- **Экзотоксин** обладает избирательностью действия, латентным периодом действия, при обработке 0,4% формалина **превращается в анатоксин**

Определение токсигенности возбудителя

дифтерии- реакция преципитации в геле (агаре)

- в чашку Петри на питательную среду помещают **полоску** фильтровальной бумаги, **пропитанную антитоксической противодифтерийной сывороткой**
- затем **засевают испытываемые культуры** перпендикулярно к полоске бумаги, на расстоянии 0,6 – 0,8 см. от её края
- в качестве контроля используют заведомо токсигенную культуру
- чашки инкубируют при 37 °С 24ч.
- при наличии токсигенной культуры **в месте взаимодействия токсина с антитоксином образуются линии преципитации в виде дуг**



Эпидемиология

- **1 звено** - Резервуар и источник инфекции - **человек**
- (больной, реконвалесцент, бактерионоситель)
- (период заразительности – около 2 нед., редко - более 4 нед)
- **Заражение** - чаще **через дыхательные пути**

- **2 звено** - Основной путь передачи - **воздушно - капельный**
- возможен контактно – бытовой (через бельё, посуду, игрушки)
- через загрязненные руки - передача Д. кожи и слизистых

- **3 звено** - восприимчивость - высокая, **наиболее чувствительны - дети** (за исключением новорожденных до 3-4 мес., защищенных а/т, полученными от переболевшей или привитой матери), но
- в последнее время наблюдается **«повзросление» болезни**
- **сезонность** - **осенне-зимняя**, заболевание **чаще встречается осенью**
- возбудитель хорошо сохраняется при низких температурах, в высушенном состоянии (слюна, слизь, пыль)

Бактерионосители - 4 категорий:

- транзиторные- 1-7 дн.
- кратковременные – 7-15 дн.
- средней продолжительности 15-30 дн.
- затяжные - до 6 и более мес. (составляют до 30% носителей, чаще после дифтерии носа)

Носительство в 6 раз чаще возникает у лиц с хроническими заболеваниями носоглотки

Резистентность *Corynebacterium* *diphtheriae*

ДОСТАТОЧНО ВЫСОКАЯ:

- длительно сохраняются на предметах (игрушки, посуда больного) в капельках слюны, дифтерийной пленке - 2-5 нед.
- в пыли - до 5 мес.
- в воде – 6 – 20 дней

Corynebacterium diphtheriae чувствительны:

- к солнечному свету,
- раствору сулемы (1%), фенола (5%), спирта (50-60⁰) - погибают через 1 мин
- под действием лизола погибают в течение 10 минут

Патогенез дифтерии

- **Заражение** через слизистые оболочки зева, носа, дыхательных путей, глаз, половых органов, раневую поверхность
- **Возбудитель** развивается в воротах инфекции. Как правило, **не проникает в кровь!!!**
- На месте входных ворот наблюдается **фибринозное воспаление**, образуется характерная **дифтеритическая плёнка**, которая с трудом отделяется от подлежащих тканей
- **Бактерии размножаются преимущественно на нижней поверхности пленки, выделяют экзотоксин,**
- **Экзотоксин** попадает по л/сосудам - в л/узлы - в кровь (**токсинемия !**)

Патогенез дифтерии

- **Токсин** поражает миокард, почки, надпочечники, нервную систему
- Процесс связывания токсина с рецепторами клеток имеет 2 стадии:
- **обратимую**, длящуюся 30 минут и
- **необратимую**, завершающуюся в течение 30-60 минут

- наиболее частыми **клетками - мишенями для токсина служат миокардиоциты, клетки глии нервных стволов**
- Развивается миокардиодистрофия, в тяж/случаях – миокардит. Процессы демиелинизации лежат в основе развития полинейропатий

- Тяжесть дифтерии обусловлена **цитопатогенным действием токсина**, развитием ДВС-синдрома и полиорганной недостаточностью

Патогенез дифтерии

- **Главный фактор патогенности - экзотоксин** - блокирует синтез белка клеткой
- Местное действие - коагуляционный поверхностный некроз
- **Цитопатогенный эффект токсина определяется скоростью поступления в ткань и токсинфиксирующей способностью клетки**
- При медленной скорости- местное действие, при быстрой скорости - общий эффект
Эффект парадоксальной чувствительности
- **Факторы распространения** - гиалуронидаза, нейроминидаза, некротизирующий и диффузные факторы

Клиническая картина дифтерии

Инкубационный период – от 2 до 12, реже 28 дней (в среднем 5-7дн.)

- Заболевание начинается с повышения температуры тела до 38-39⁰
- появления головной боли, разбитости, боли при глотании
- пленки на миндалинах, увеличения лимфатических узлов

- **В течение заболевания выделяют три фазы:**
- развитие воспалительных явлений в месте поражения
- выраженной интоксикации
- реконвалесценции

Клиника дифтерии

- Период манифестных проявлений
 - фибринозного воспаления и возможных ранних осложнений первые 5 – 10 дней болезни
- Период поздних токсических осложнений с 10 – 12 дня болезни до конца 6 недели заболевания
- Период реконвалесценции – до 2 – 3 месяцев после завершения клинических проявлений

Формы дифтерии

- **Локализованные формы (легкие)**: дифтерия ротоглотки, носоглотки, носа
редкая локализация - дифтерия глаз, гениталий, пищевода и желудка
- **Распространенные формы (средней тяжести)**: дифтерия ротоглотки, носа
редкая локализация —дифтерия глаз, гениталий
- **Токсические формы (тяжелые)**: гипертоксическая и геморрагическая

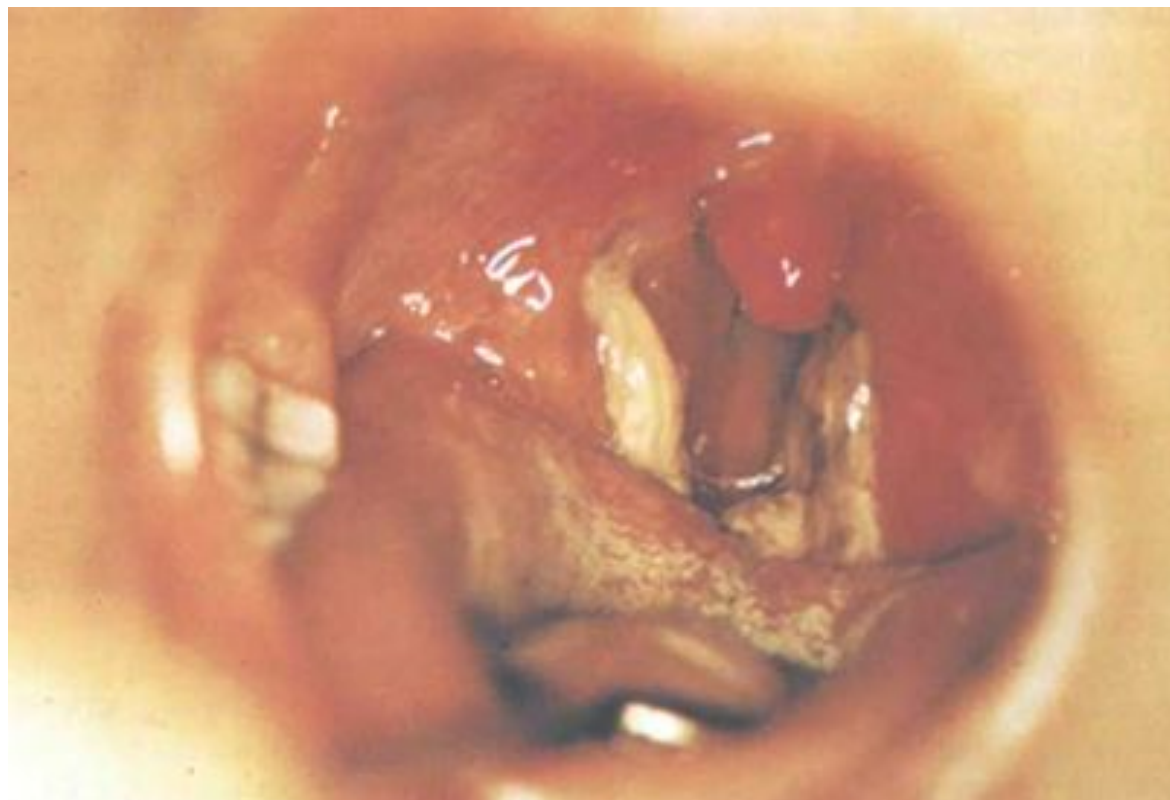
Симптомы дифтерии

- **Гиперемия слизистых**- синюшная с цианотическим оттенком
- **Отек ротоглотки** начинается с миндалин, отек стекловидный
- **Налеты фибринозные**, могут быть односторонними. Локализуются на выпуклой поверхности, «плюс ткань». Однородны, с ровной поверхностью, четкими краями, сероватые, не тонут в в воде, не размазываются предметным стеклом. Параллелизм между отеком и налетом
- Саливация снижена, сладковатый запах изо рта
- **Отек клетчатки** - нарастает в течение 3-5 дней, безболезненный, тестоватой консистенции, при токсической форме 2-3 степени может уплотняться. Кожа над отеком не изменена
- У грудных детей отек клетчатки может распространяться вверх и спускаться на спину

Токсическая форма дифтерии ротоглотки

- **Повышение температуры до 39-40°C** с ознобом,
- продолжительность 3-5 дней
- **Интоксикация** - головная боль, головокружение, рвота, делириозное возбуждение с гиперемией лица
- **Болевой синдром** - соответствует степени тяжести: боль при глотании, боль в области шеи, болезненность лимфатических узлов.

Локализованная дифтерия зева



Фибринозной пленкой покрыты только миндалины

Дифтерия носа



больные обильно выделяют возбудителя и очень заразны

Токсическая дифтерия зева

сопровождается
припухлостью шеи из-за
увеличения лимфоузлов и
отека окружающих тканей
«Бычья шея»



Токсическая дифтерия зева



Распространение пленки

Пленка
быстро распространяется за
пределы миндалин - на мягкое
небо и носоглотку

Токсин интенсивно всасывается

Такое состояние угрожает
смертью от **сердечной**
недостаточности

Токсическая дифтерия зева

Пленка плотно спаяна с тканями и с трудом отделяется, обнажая кровоточащую поверхность



Дифференциальная диагностика эпидемического паротита и токсической дифтерии зева



**При эпидемическом паротите
припухлость шеи
располагается выше, чем при
дифтерии, сглаживая впадину
позади угла нижней челюсти**

Дифтерия гортани



Всасывание токсина незначительное, в клинической картине преобладают симптомы обструкции дыхательных путей (**истинный круп**)

Последовательное появление кашля и осиплости голоса в течение 1-3 дней (**катаральная стадия**)

Затем появление фибринозных налетов в гортани - стенотическое дыхание (**затруднение вдоха**) с постепенным усилением степени стеноза в течение 2-3 дней (**стенотическая стадия**)

Через 5-6 дней развивается **асфиксия**

Дифтерийный круп

- у взрослых дифтерия может протекать как лакунарная ангина
- у детей раннего возраста нередко в патологический процесс вовлекается гортань и
- в результате отека гортани развивается дифтерийный круп, который может привести к асфиксии и смерти

- **Триада классических признаков крупа:**
- **сиплый голос**
- **грубый лающий кашель**
- **шумное стенотическое дыхание**
- *Другие тяжелые осложнения*, которые также могут явиться причиной смерти, - токсический миокардит, острая недостаточность гипофизарно-надпочечниковой системы, паралич дыхательных мышц, присоединение вторичной инфекции (пневмония, сепсис)

Постинфекционный иммунитет

стойкий, преимущественно антитоксический

- достаточно продолжительный - **поствакцинальный иммунитет (до 3 – 5 лет)**
- для количественного определения уровня антитоксического иммунитета **ранее применялась проба Шика** (внутрикожное введение токсина)
- **сейчас используют - РПГА** с эритроцитарным диагностикумом, получаемым сенсibilизацией эритроцитов дифтерийным анатоксином

Постинфекционный иммунитет

реакция Шика:

- 1/40 D_{1m} для морской свинки (в объёме 0,2 мл.)
- вводят в среднюю часть ладонной поверхности предплечья внутрикожно
- при отсутствии антитоксина в крови на месте введения токсина через 24 – 48 – 72 часа появляется положительная реакция в виде инфильтрата и гиперемии диаметром до 2 см
- при наличии в крови антитоксина реакция Шика будет отрицательной

Микробиологическая диагностика

Диагноз должен быть поставлен рано, в первые часы, а

реально- **в первые–вторые сутки** болезни

Когда Д экзотоксин не связан с тканями и противодифтерийная антитоксическая сыворотка способна его нейтрализовать

Во второй стадии – необратимой (2-3сутки) – введение сыворотки уже не предупредит ЦПД токсина

- **Основной метод – бактериологический**
- применяют для выявления больных, бактерионосителей, контактных
- **берут пленку с миндалин** и слизь из зева, носа и др. отдельными тампонами (до еды или ч/з 2 часа после еды, тампон обработан сывороткой, чтобы не погибла палочка) и доставляют в лабораторию не позднее 2-3 часов после взятия
- **для прямой бактериоскопии** берут часть удаленной пленки, растертой между стеклами

Микробиологическая диагностика

- **возбудитель выделяют** посевом на элективные теллуритовые среды и кровяной агар
- на слизистой оболочке глаза часто выявляют *C.xerosis* (возможная причина хронических конъюнктивитов)
- в носоглотке - *C.pseudodiphtheriticum* (палочка Хофманна)
- выявляют и другие дифтероиды
- дифференциацию от дифтероидов проводят по способности восстанавливать теллурит и образовывать темные колонии, учитывают пробу Пизу,
- ферментацию углеводов (глюкоза, мальтоза, сахароза) и мочевины

Микробиологическая диагностика

Обязательным этапом является определение

токсигенности культуры - биопробы на морских свинках

Используют:

- реакцию преципитации в агаре
- иммунопреципитационный тест (миним. время от посева – до результата - 24-48 ч.)
- РНГА- с эритроцитарным диагностикумом
- генетические зонды и ПЦР – выявление фрагмента А гена тох кодирующего продукцию дифтерийного токсина
- Токсигенность можно изучать методом заражения куриных эмбрионов или чувствительных культур клеток

Серологический метод: определение а/тел к дифтерийному токсину - ИФА с антитоксином

- Содержание антитоксинов = 0,01 МЕ/мл – свид-т о восприимчивости к Д. Уровень а/тел = 0,1 МЕ/мл – обеспечивает невосприимчивость

Определение токсигенности культуры

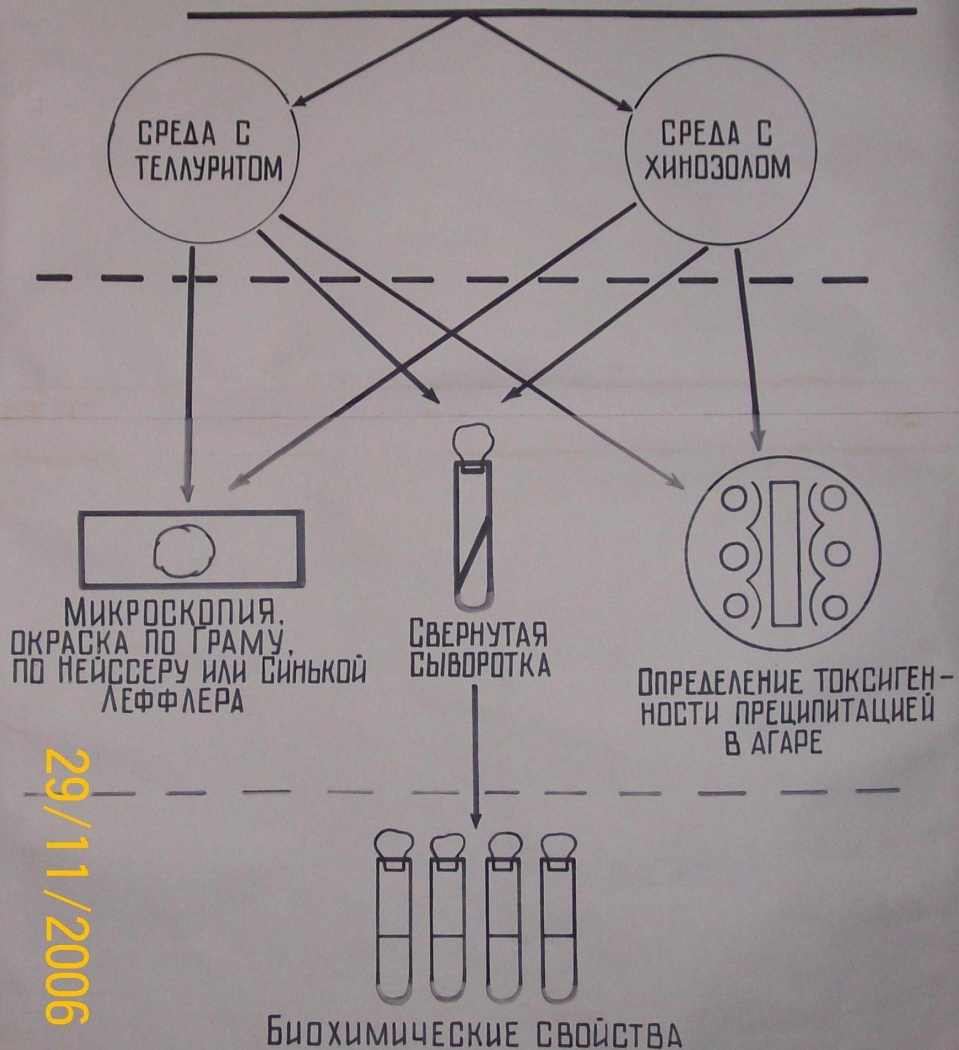
Corynebacterium diphtheriae in vivo

- Кролик через 2 дня после в/к введения образцов токсина:
- четыре пробы положительные, остальные — отрицательные
- Биотипы *Gravis* и *intermedius* токсигенны практически всегда



МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДИФТЕРИИ

МАТЕРИАЛ: СЛИЗЬ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ НАЛЕТ ИЗ ЗЕВА,
НОСА, МИНДАЛИН, НОСОГЛОТКИ И Т.Д.



29/11/2006

Диагностика дифтерии

Стандартное определение подтвержденного случая заболевания дифтерией включает:

- одно или несколько характерных проявлений дифтерии +
- лабораторное подтверждение:
- **бактериологическое**, реже серологическое -
- **4х кратное увеличение антитоксина в парных сыворотках**

Обследование контактных

- Медицинское наблюдение в течение 7 дней
- Бактериологическое обследование в течение 48 ч. с момента установления диагноза
- В течение первых 3 дней - осмотр отоларинголога

Обследование бактерионосителей

- В день поступления в стационар и в течение 2 дней подряд до назначения антибиотиков
- При получении 2 отрицательных результатов обследования при поступлении в стационар выписывают
- Если после 2 курсов санации антибиотиками выделение возбудителя сохраняется

Лечение

- Основной метод (при средней и тяжёлой формах) - **немедленное введение антитоксической противодифтерийной сыворотки** (сыворотка лошадей, гипериммунизированных дифтерийным анатоксином подвергается очистке и концентрации), в дозе от 10-20 до 60-80 тыс.МЕ в/м в зависимости от клинической формы Д. Активность измеряется в международных единицах.
Сыворотка вводится строго по Безредко:
 - в/к 0,1мл, развед. в 100раз сыв-ки на внутреннюю поверхность предплечья и
 - ч/з 20мин, при" –" р-и – п/к 0,1мл цельной сыв-ки под лопатку, и
 - ч/з 30 мин, при "– "р-и вводится в/м вся доза
- кроме сыворотки применяют **антибиотики** (пенициллин, тетрациклины, цефалоспорины) и **сульфаниламидные препараты**
- при лёгкой форме дифтерии проводят общеукрепляющее лечение

Лечение дифтерии - введение антитоксической противодифтерийной сыворотки

- Локализованная форма
 - Островчатая - 20 тыс ЕД
 - Пленчатая - 40-60 тыс ЕД
- Распространенная - 80 тыс ЕД
- Субтоксическая - 80 - 100 тыс ЕД
- Токсическая
 - 1- степени – 100 – 200 тыс ЕД
 - II- степени - 200 – 300 тыс ЕД
 - III- степени – 300 – 400 тыс ЕД
 - Гипертоксическая – 450 тыс ЕД
- Дифтерийный круп – 40 – 120 тыс ЕД

Специфическая профилактика

- **В её основе - массовая иммунизация населения:**
- грудным детям, начиная **с трёхмесячного возраста** (до этого времени у них сохраняется плацентарный иммунитет) вводят дифтерийный анатоксин (входящий в состав препаратов **АКДС и АДС**) - **по 0,5 мл** в/м трёхкратно через 45 дней
- **ревакцинацию** проводят 1) в 1-1,5г.; 2) в 6-7 лет; 3) в 11-14 лет и 4) в 17 лет (с помощью **АДС**) и далее **каждые 5 лет** по инструкции
- людям, ранее иммунизированным, но не имеющим напряжённого антитоксического иммунитета, **при контакте с больным** вводят **АД** (дифтерийный анатоксин)

Специфическая профилактика

- **АКДС** (Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина)- это смесь коклюшной вакцины и очищенных концентрированных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроокиси алюминия. Имеет вид бесцветной прозрачной жидкости с белым или слегка желтоватым осадком, который при встряхивании легко разбивается. Коклюшные микробы выращивают на питательной среде, готовят из них взвесь в изотоническом растворе NaCl и убивают формалином или мертиололатом, добавляют дифтерийный и столбнячный анатоксин, перемешивают и разливают в ампулы
- **АДС** (Адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин)
- **АКДС-М, АДС-М, АД-М**, содержат уменьшенные дозы антигена для иммунизации людей, предрасположенных к аллергии (эти препараты менее иммуногенны)

Профилактические прививки

В очаге инфекции – подлежат вакцинации:

- Не привитые против дифтерии
- Дети и подростки, у которых наступил срок очередной вакцинации или ревакцинации
- Взрослые у которых от последней прививки прошло более 10 лет
- Лица у которых нет защитного титра дифтерийных антител (1 : 20 и более)

Иммунизация лиц с неизвестным прививочным анамнезом

- **Дети** - если имеет титр антител 1:20 и более должны прививаться согласно календарю
- Если титр менее 1:20, проводится дополнительная прививка и через 1-1,5 месяца проверяется титр антител, если он не 1:80 и более, ребенок считается ранее не привитым. Прививается заново.
- **Взрослые**, если нет защитного титра – прививка и через 1-1,5 месяца контроль, если титр менее 1:80, делают прививку и через 6-9 месяцев ревакцинацию

На иммунитет против дифтерии у взрослых прямо влияют

- время, прошедшее после последней вакцинации (чем оно больше, тем ниже уровень антител);
- факт законченной первичной вакцинации (3-х кратный) в первые 3 года жизни
- Пол - у женщин защита ниже, чем у мужчин
- противодифтерийный иммунитет снижен:
у лиц, злоупотребляющих алкоголем, находящихся на гемодиализе, после аллотрансплантации почки

Профилактика антибиотиками (рекомендации ВОЗ)

- **Бензилпенициллин** - в/м, однократно
дети до 6 лет - 600000 ЕД
старше 6 лет и взрослые - 1,2 млн ЕД
- **Эритромицин** - в течение 7-10 дней
дети 40мг/кг в сутки
взрослые 1г/сут

Возбудитель коклюша

Bordetella pertussis

(от лат. *pertussis* - кашель)

вызывает ОИБ, характеризующаяся:

- поражением ВДП
- приступами спазматического кашля
- преимущественно у детей дошкольного возраста

Bordetella pertussis относится к

- отделу *Gracilicutes*
- роду *Bordetella*

Коклюш



Возбудитель - ***Bordetella pertussis***

(от лат. *pertussis* - кашель)

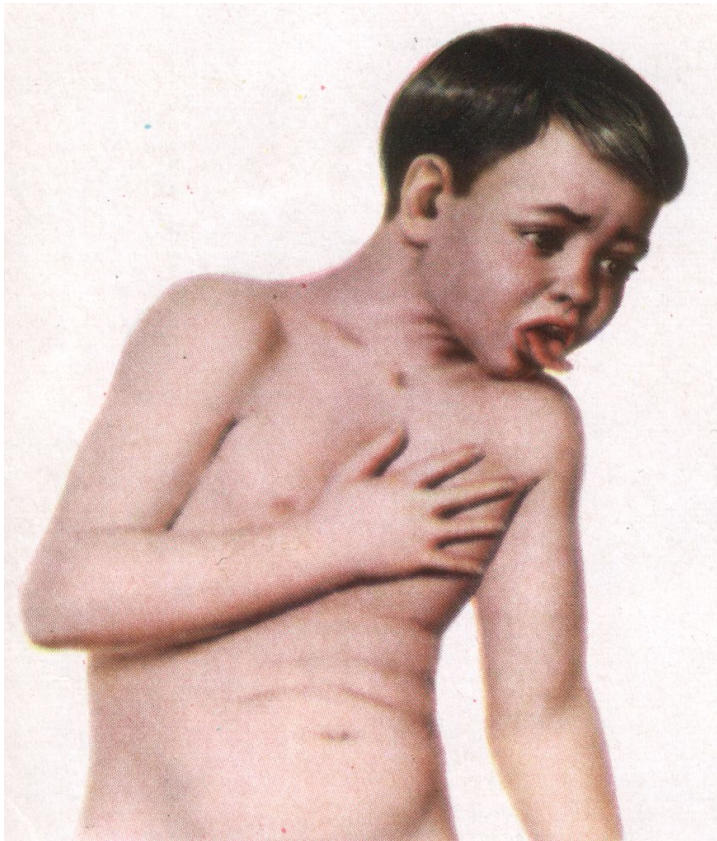
вызывает **ОИБ** преимущественно у
детей дошкольного возраста с

- **характерным поражениемВДП**
- **приступами спазматического
кашля**

Bordetella pertussis относится к

- **отделу Gracilicutes**
- **роду *Bordetella***

КОКЛЮШ



- **Спазматический кашель** – короткие кашлевые толчки следуют на выдохе
- **лицо синеет**, одутловатое
- **глаза наливаются кровью**
- **язык высунут до предела**

Pod Bordetella

включает **Гр- мелкие коккобациллы**, в форме **овоидной палочки**, неустойчивые во внешней среде

Основное значение имеют три вида:

- *B. pertussis* - возбудитель **коклюша**
- *B. parapertussis* - возбудитель паракоклюша
- *B. bronchiseptica* - возбудитель коклюшеподобного заболевания собак, кошек и кроликов, может вызывать у людей респираторные заболевания по типу ОРВИ (относительно редко)

B. Pertussis



Гр- мелкая,

неподвижная

овоидная палочка

с закруглёнными концами
длиной 0,5 – 1,2 мкм

спор не имеет

образует микрокапсулу

имеет пили

Bordetella pertussis



- Видна складчатая поверхность клетки, наружный и внутренний слои клеточной стенки. Ув. х 30000

Культуральные особенности

B. pertussis – строгий аэроб, Топт. 37°C, рН=7,2

- очень требовательна к питательным средам
- **гемофильный микроорганизм** (облигатный паразит)
- растет **на среде Борде – Жангу**
 - картофельно - глицериновом агаре с добавлением крови (**колонии** мелкие, бесцветные, с ровными краями и блестящей поверхностью **похожие на капельки ртути**, имеют **небольшие зоны гемолиза**) и
 - на казеиново - угольном агаре (серовато - кремовые и **буровато - коричневые колонии**)

Фермент. активность - *B. pertussis* биохимически инертна

Колонии *Bordetella pertussis* на среде Борде—Жангу



Основные формы колоний

- **гладкие (S)** - так называемая **I фаза (вирулентные культуры)**
- **шероховатые (R)** – **фаза IV (авирулентные культуры)**
S через промежуточные формы переходят в R с изменением культуральных и антигенных свойств, потерей вирулентности

Антигены

- общие (родовые) и специфические (видовые)
- видоспецифические **О - Аг** (агглютиногены)
выявляют в РА
- состоят из 14 компонентов в зависимости от их сочетания различают **6 сероваров**

Факторы патогенности

- *пили* –
способствуют адгезии на реснитчатом эпителии
- *токсин* –
 - раздражает нервные окончания слизистой трахеи и бронхов - вызывает спазм
 - оказывает дермонекротическое действие – некроз эпителия и образование язв на слизистой бронхов
 - сенсibiliзирующее и
 - аллергическое действие

Факторы патогенности

- **Главный фактор** - термолабильный *экзотоксин* белковой природы, обладающий тропизмом к нервной и сосудистой системе
- имеется **термостабильный эндотоксин**, обладающий токсическими и сенсibiliзирующими свойствами и
- трахеальный *цитотоксин* вызывает повреждение мерцательного эпителия
- имеются: **термолабильная** дермонекротическая субстанция, **гемагглютинин**, протективный (защитный) антиген и гистаминсенсibiliзирующий и лимфоцитостимулирующий фактор (белок, связанный с телом клетки)

Факторы патогенности

Термолабильный токсин

- является токсическим белком, прочно связанным с клеткой
- максимальное его количество обнаруживается в период логарифмической фазы роста
- в отмирающих клетках он не обнаруживается
- при введении мышам токсин вызывает некроз, геморрагии и дегенерацию клеток почек, селезенки и печени

Факторы вирулентности

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ *B. PERTUSIS*

| Фактор вирулентности | Биологический эффект |
|-------------------------------------|--|
| Филаментозный гемагглютинин | Связывается с гликолипидами мембран клеток мерцательного эпителия дыхательных путей, а также связывается с R3 - гликопротеиновым рецептором поверхности полиморфно-ядерных лейкоцитов и инициирует фагоцитоз |
| Коклюшный токсин (токсин пертуссин) | S1 - субъединица пертуссина. АДФ - рибозилирует мембранный белок Gi; токсин подавляет активность фагоцитов и миграцию моноцитов. S2 - субъединица пертуссина связывается с гликолипидом поверхности клеток респираторного тракта; S3 - субъединица пертуссина связывается с ганглиозидами поверхности фагоцитов. |
| Пили | Адгезия к мерцательному эпителию дыхательных путей |
| Пертактин | Адгезия к мерцательному эпителию дыхательных путей |
| Аденилатциклаза | Подавляет киллинг-активность фагоцитов и миграцию моноцитов |
| Дерматонекротоксин | Повреждает кожу и является летальным фактором для лабораторных животных |
| Трахеальный токсин | Пептидогликановый фрагмент, разрушающий реснитчатые клетки дыхательных путей; стимулирует реализацию интерлейкина-1(лихорадка) |
| Эндотоксин (липополисахарид) | Активирует комплемент и стимулирует выработку цитокинов |

Патогенез

В патогенезе выделяют три периода:

катаральный, пароксизмальный, выздоровления

Входные ворота - верхние дыхательные пути

Возбудитель попадает на слизистую дыхательных путей

размножается, выделяет экзо - и эндотоксины

- развивается **катаральное воспаление**, отек и некротизация слизистой
- токсин раздражает кашлевые рецепторы и кашлевой центр продолговатого мозга вызывает **спазматические приступы кашля**
- в дыхательном центре образуется очаг возбуждения
- приступы кашля могут быть вызваны и неспецифическими раздражителями
- имеет значение сенсibilизация организма к токсинам *B. Pertussis*

Эпидемиология

- *1 звено- источник - **больные*** типичными и стертыми формами инфекции, особенно опасные в начальной стадии болезни
- *2 звено - заражение - через дыхательный тракт, **Механизм заражения - воздушно – капельный***
- *3 звено - **Особенно восприимчивы - грудные дети,** для них К. наиболее опасен*
- осенью и зимой - повышение заболеваемости
- болеют чаще дети дошкольного возраста
- возбудитель очень неустойчив в окружающей среде

Клиническая картина

Инкубационный период от 2 до 14 дней

- Появляются недомогание, невысокая температура, небольшой кашель, насморк
- Позднее начинаются **приступы спазматического кашля** - *репризы*,
- заканчивающиеся выделением мокроты (захлебывается)
- Таких **приступов может быть от 5 до 50 в сутки**
- Дети синеют, задыхаются, у них появляется рвота
- Заболевание продолжается до 2 месяцев

Различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы коклюша

Осложнения коклюша

Кровоизлияния под конъюнктиву



Во время приступа кашля резко возрастает внутригрудное давление и нарушается венозный возврат.

Резкие перепады давления могут вызвать разрыв капилляров и кровоизлияния под конъюнктиву

Осложнения коклюша

Кровоизлияние под конъюнктиву

Кровоизлияния под конъюнктиву в отличие от подкожных никогда не меняют цвет и **остаются ярко-красными** до полного рассасывания (1—2 недели). Это связано с тем, что кислород свободно проникает под конъюнктиву и насыщает гемоглобин



Осложнения коклюша

Травматическая язва на уздечке языка



Такие язвы нередко возникают у детей младшего возраста: **во время приступа кашля язык повреждается о нижние зубы**

Иммунитет

После перенесённого заболевания

- стойкий, видоспецифический
- обусловлен гуморальными и клеточными факторами
- сохраняется на протяжении всей жизни

Лабораторная диагностика

на ранней стадии болезни и при атипичных формах наиболее достоверным является

бактериологический метод

в позднем периоде – *серологический метод*

- материал для исследования - *слизь из верхних дыхательных путей* отбирают тампоном, либо
- методом «кашлевых пластинок» (открытую чашку с питательной средой держат перед ртом больного в момент кашля на расстоянии 6 – 8 см)

Лабораторная диагностика

- посевы на агар Борде - Жангу и КУА
- выращивают 2 – 3 суток
- идентификация культур проводится по морфологическим и культуральным свойствам, а также в РА со специфическими сыворотками
- *для экспресс - диагностики* применяют метод флюоресцирующих антител
- *для серологической диагностики* используют – РА, РСК, РПГА с исследованием парных сывороток (с интервалом в 5-7 дней – рост титра антител)

Лечение и профилактика

- антибиотикотерапия (макролиды, гентамицин, ампициллин)
- противокклюшный иммуноглобулин
- антигистаминные препараты, холодный свежий воздух
- **Профилактика специфическая - адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС) -** детям с трехмесячного возраста
- В вакцине АКДС имеется коклюшный компонент (20 млрд. м. тел/ мл - убитых бордетелл I фазы)
- При контакте с больным детям в возрасте до года и неиммунизированным вводят **нормальный человеческий иммуноглобулин**

Возбудитель паракоклюша - Bordetella parapertussis

- вызывает сходное с коклюшем заболевание, но легче протекающее
- возбудитель отличается по культуральным, биохимическим и антигенным свойствам
- паракоклюш распространен повсеместно и составляет примерно 15% от числа заболеваний с диагнозом коклюш
- перекрестный иммунитет при этих болезнях не возникает
- иммунопрофилактика паракоклюша не разработана

Благодарю за внимание

