

Дифтерия

- острое антропонозное инфекционное заболевание

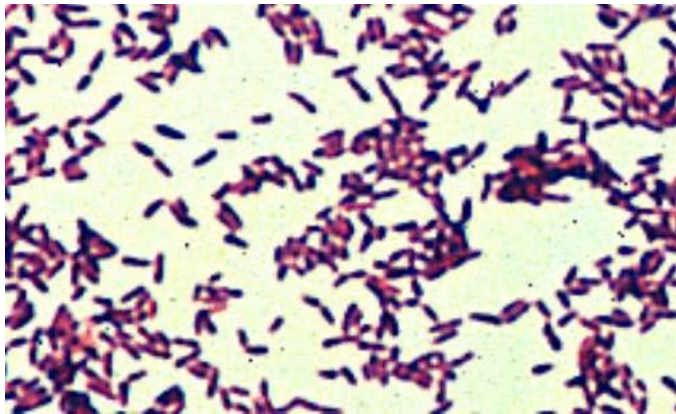
которое характеризуется:

- фибринозным воспалением на месте входных ворот
- тяжелой интоксикацией организма
- токсическим поражением сердца, почек и нервной системы

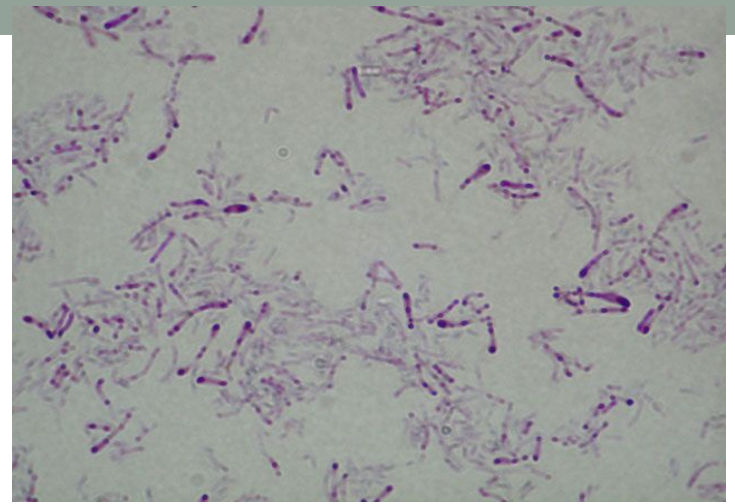
Источник инфекции – больной или бактерионоситель токсигенных *C.diphtheriae*

Морфология

- Грамположительные палочки с утолщениями на концах,
- располагаются в виде V
- неподвижны
- многослойная клеточная стенка содержит миколовую кислоту, корд-фактор
- при окраске по Леффлеру и Нейссеру выявляются включения волютина на полюсах клетки



C.diphtheriae окраска по Граму



C.diphtheriae окраска по Леффлеру



C.diphtheriae окраска по Нейссеру

- Семейство: **Corynebacteriaceae**
- Род *Corynebacterium*
- Виды, патогенные для человека:
 - C.diphtheriae (gravis, mitis, intermedius, belfanti)*
 - C.ulcerans*
 - C.pseudotuberculosis*

Возбудитель дифтерии - токсигенные *C.diphtheriae*

Культуральные свойства

- ❑ Факультативные анаэробы
- ❑ Растут на средах с кровью и сывороткой,
- ❑ на кровяном теллуритовом агаре образуют колонии двух типов
- ❑ По характеру колоний, биохимическим свойствам и способности продуцировать гемолизин выделяют три **биовара**: **gravis, mitis, intermedius**



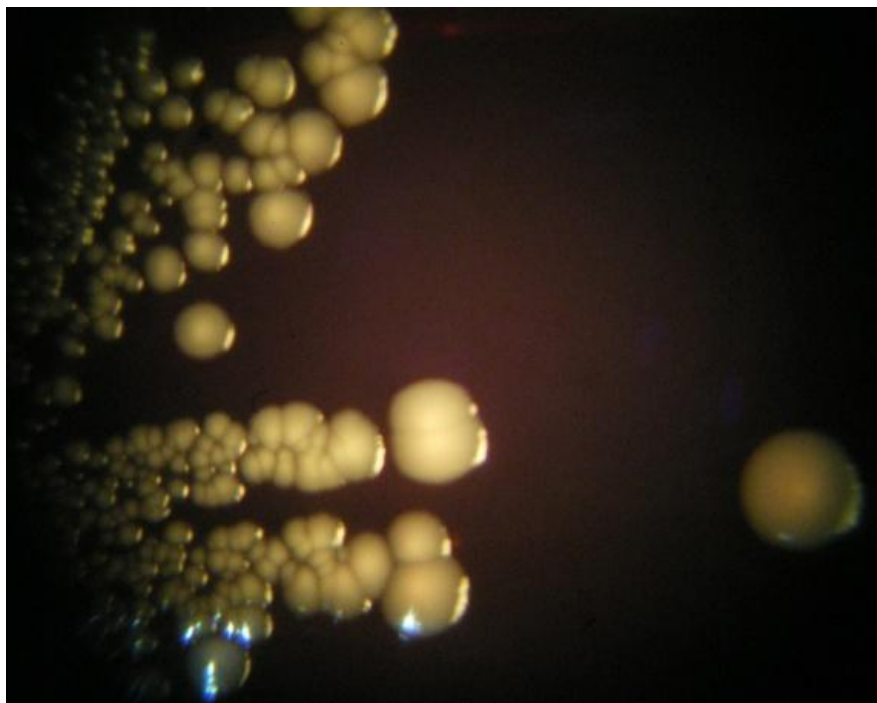
Кровяно-теллуритовый агар (КТА) или
Среда Клауберга II

gravis

mitis



Культуральные свойства



рост на кровяном агаре



рост на сывороточном агаре

Биохимические свойства: биохимическая активность невысокая, но позволяет дифференцировать варианты коринебактерий

Виды	Токсигенность	Проба Пизу (цистиназа)	Ферментация сахаров			Уреаза	Нитраты
			Глюкоза	Сахароза	Крахмал		
<i>C.diphtheriae</i>	+/-	+	+	-	+/-	-	+
<i>C.ulcerans</i>	+/-	+	+	-	+	+	-
<i>C.pseudodiphtheriticum</i>	-	-	-	-	-	+	+

Таблица 32. Биологические свойства дифтерийной палочки и сходных с ней коринебактерий

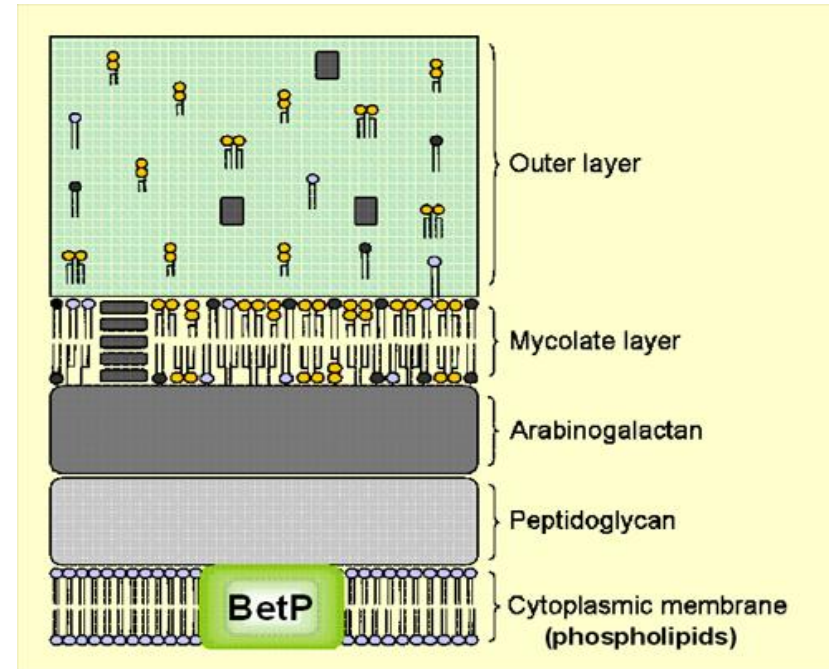
Вид	Зерна волютина	Гемолитиз	Ферментация			Токсигенность	Цистиназа	Уреаза	Агглютинация противодифтерийной сывороткой	Патогенность для человека
			сахарозы	глюкозы	крахмала					
<i>C. diphtheriae:</i> биовар <i>gravis</i> » <i>mitis</i>	+	-	-	+	+	+/-	+	-	+	+
<i>C. xerosis</i>	-/+	-	+	+	-	-	+	-	-	-
<i>C. pseudodiphthericum</i>	-/+	-	-	-	-	-	+/-	+	-	-

Условные обозначения те же, что и в табл. 31

- *C.diphtheriae* ферментирует до образования кислоты (без газа) глюкозу, галактозу, мальтозу.
- Не проявляет протеолитическую активность.

Антигены

- ❑ Наиболее изученным антигеном *C. diphtheriae* является дифтерийный токсин.
- ❑ Термостабильные компоненты клеточной стенки (маннан, поверхностные липиды) обладают **групповой** специфичностью
- ❑ Термолабильные антигены (содержат белковую и небелковую фракции) характеризуются внутривидовой (**ТИПОВОЙ**) специфичностью



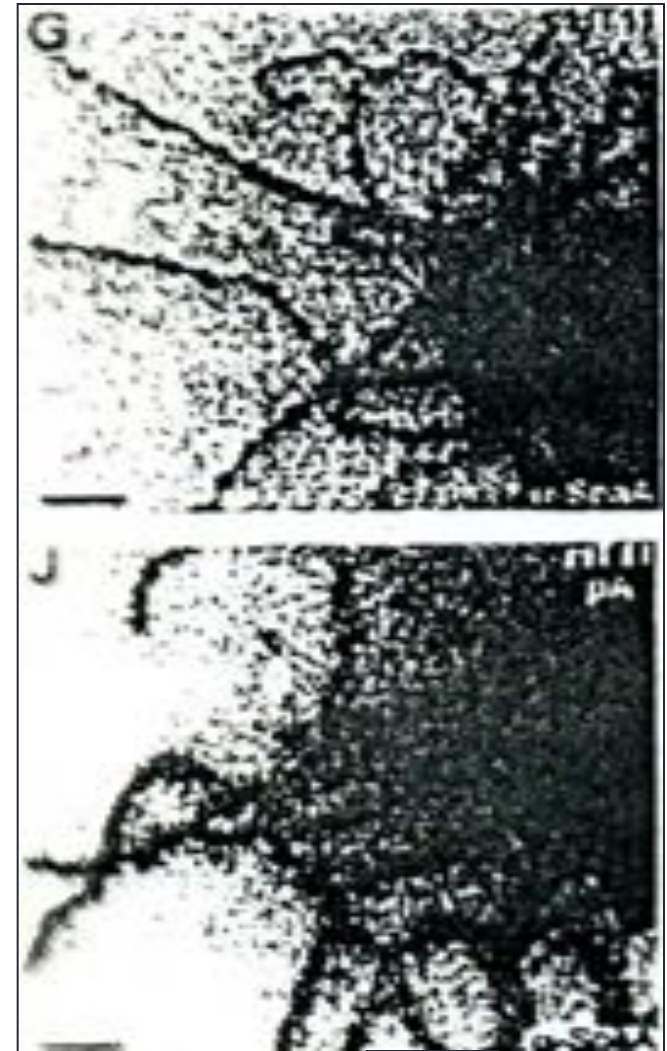
Устойчивость во внешней среде



- ❑ значительно устойчивы во внешней среде;
- ❑ в дифтерийной пленке, в капельках слюны, на ручках дверей, детских игрушках сохраняются до **15 дней**;
- ❑ в пыли, на полу, на предметах в окружении больного дифтерийная палочка сохраняет жизнеспособность до **18-40 дней**;
- ❑ в воде выживают в течение **6-20 дней**;
- ❑ разрушается под действием обычных дезинфектантов при экспозиции 30 мин;
- ❑ до 60°C погибают только через 10 мин; кипячение убивает их моментально.

Факторы патогенности

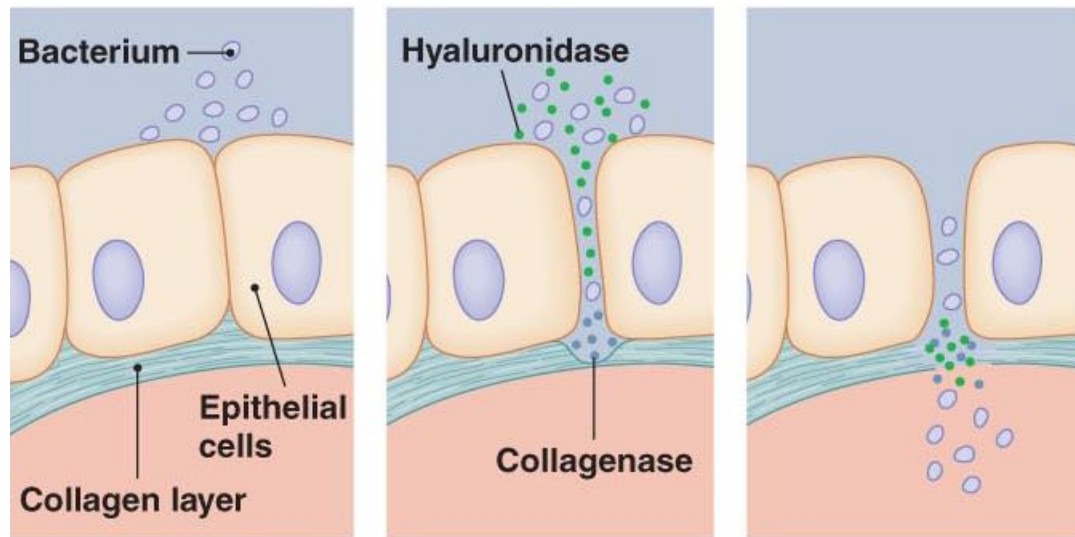
- ❑ Пили и микрокапсула обеспечивают **адгезию** к эпителиоцитам миндалин, реже гортани, трахеи, полости носа, конъюнктивы глаза, вульвы;
- ❑ **Колонизация** эпителиоцитов сопровождается развитием воспалительного процесса, возможно, в этом процессе участвует и дифтерийный токсин



пили

Факторы патогенности

- Гиалуронидаза, нейраминидаза, коллагеназа, гемолизин – факторы инвазии;

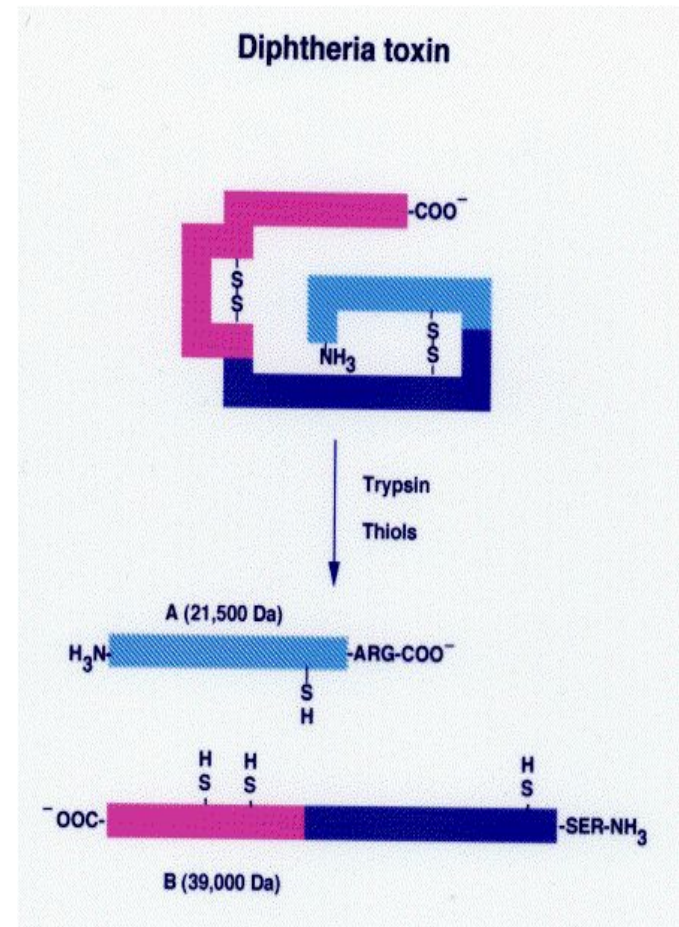


- микрокапсула – антифагоцитарный фактор;

- Корд-фактор – нарушает дыхание в митохондриях и обладает антифагоцитарной активностью;

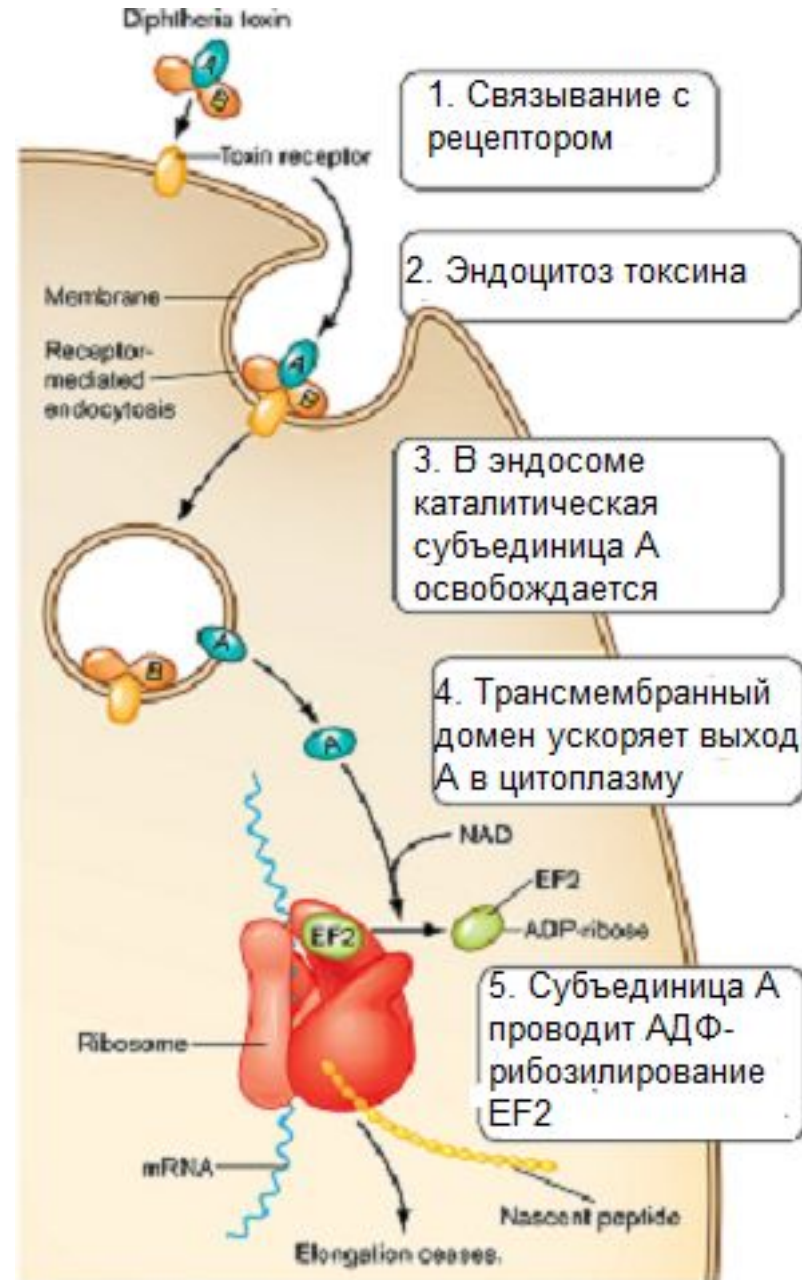
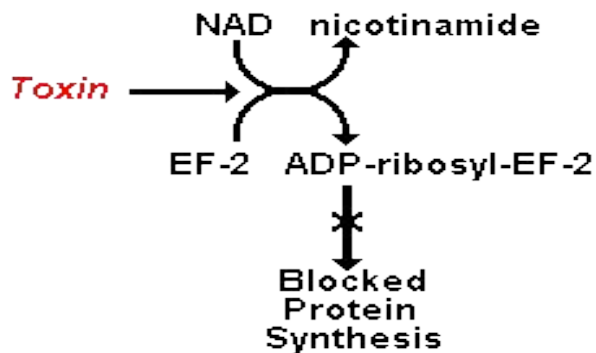
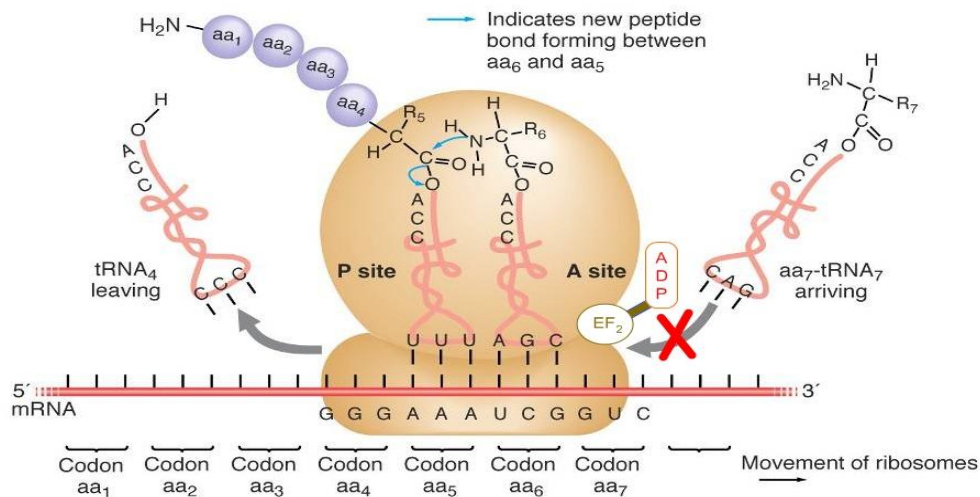
Дифтерийный гистотоксин – главный фактор патогенности

- Гистотоксин состоит из двух субъединиц: токсического полипептида (А) и транспортного полипептида (В), ответственного за доставку токсического компонента к клеткам-«мишеням».
- Образование первого контролируется бактериальными генами, второго - генами фага, лизогенизировавшего бактериальную клетку;
- Только лизогенные бактерии, содержащие tox-ген, полученный в результате фаговой конверсии патогенны
- Фиксация гистотоксина происходит на рецепторах мембран мышечных клеток сердца, паренхимы сердца, почек, надпочечников, нервных ганглиев.
- В качестве рецептора используется белок для связывания фактора роста; паразит использует жизненно важные структуры клетки хозяина

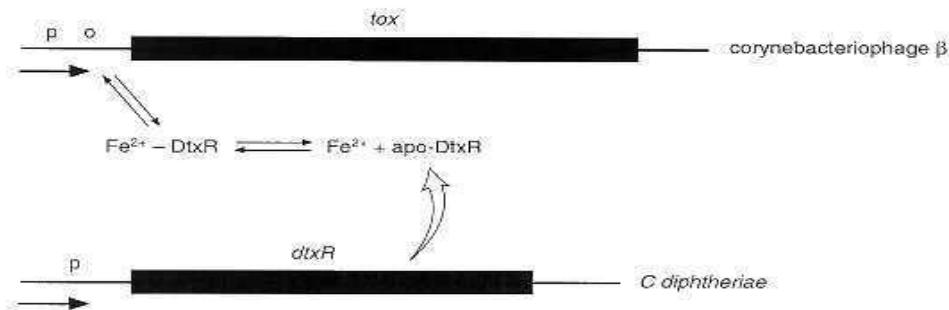


Активация протоксина под действием протеаз хозяина

- После проникновения в клетку субъединица A взаимодействует фактором элонгации EF-2 и осуществляет его АДФ-рибозилирование. При этом блокируется синтез белка на рибосомах, что, в конечном итоге, приводит к гибели



Дифтерийный гистотоксин



- ❑ *tox* ген входит в состав генома бактериофага, и его экспрессия находится под негативным контролем *tox* репрессора (DtxR), активируемого железом.
- ❑ Когда уровень железа в клетке высок комплекс Fe(II)-DtxR специфически связывается с *tox* промотором-оператором (*tox* PO), предотвращая транскрипцию и, соответственно, синтез токсина.
- ❑ Когда уровень железа снижается и становится лимитирующим фактором, комплекс Fe(II)-DtxR- *tox* оператор диссоциирует и начинается транскрипция.
- ❑ Таким образом, синтез токсина происходит в организме хозяина

Патогенез дифтерии



- ❑ После адгезии на клетках слизистой начинается колонизация
- ❑ Под действием гиалуронидазы, нейраминидазы осуществляется разрушение межклеточного вещества,
- ❑ В результате действия гемолизина, корд-фактора и гистотоксина возникают некроз поверхностного эпителия,
- ❑ в результате развития воспалительного процесса повышается проницаемость сосудов, замедляется кровоток, сосуды становятся ломкими.
- ❑ Жидкая часть крови выходит в окружающие ткани.
- ❑ Фибриноген, содержащийся в плазме, при контакте с тромбопластином некротизированного эпителия переходит в фибрин, который выпадает в виде фибриновой пленки.

Патогенез дифтерии

- ❑ В области многослойного плоского эпителия , развивается дифтеритическое воспаление, при котором фибринозный выпот, пронизывая всю слизистую оболочку, плотно спаян с подлежащей тканью.
- ❑ На слизистых оболочках с однослойным эпителием (гортань, трахея, бронхи) развивается крупозное воспаление, при котором пленка легко отделяется.
- ❑ Возбудитель остается в месте входных ворот, а в кровь поступает токсин -**ТОКСИНЕМИЯ**
- ❑ Наиболее чувствительными к действию токсина являются миокард, капилляры и нервные клетки. В кардиомиоцитах развиваются явления миокардиодистрофии с последующим их некрозом, миолизом и развитием инфекционно-токсического миокардита.
- ❑ Поражение капилляров при дифтерии сопровождается инфекционно-токсическим шоком.
- ❑ Повреждение нервных клеток сопровождается дистрофическими изменениями швановских клеток и демиелинизацией нервных волокон.
- ❑ Наряду с отмеченным, общее действие дифтерийного токсина проявляется явлениями общей интоксикации.
- ❑ Таким образом, дифтерийный гистотоксин оказывает местное и общее воздействие на организм

Классификация дифтерии

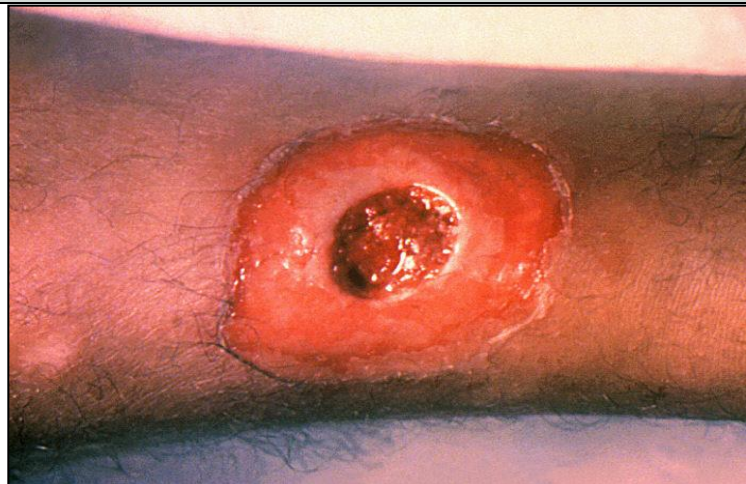
- Дифтерия ротоглотки
- Дифтерия носоглотки
- Дифтерия носа
- Дифтерия дыхательных путей (дифтерийный круп)
- Дифтерия кожи
- Редкие формы: **дифтерия глаза, дифтерия гениталий, дифтерия наружного слухового прохода, дифтерия пищевода и желудка.**
- **Бактерионосительство.** Носительство возникает у лиц, имеющих даже высокий уровень антитоксического иммунитета.

Дифтерия ротоглотки



При дифтерии зева пленки располагаются на миндалинах, небных дужках и других участках мягкого неба. Пленки тесно спаяны с некротизированным плоским эпителием, при их отделении появляются капли крови - «кровяная роса».

Дифтерия кожи



«Шея Цезаря»



Иммунитет

- ❑ После перенесенного заболевания формируется стойкий антитоксический иммунитет – вырабатываются антитоксические антитела
- ❑ Основная роль в профилактике дифтерии принадлежит формированию активного искусственного антитоксического иммунитета в результате плановой вакцинации

Эпидемиология

- ❑ **Источник** – больной или бактерионоситель
- ❑ **Входные ворота инфекции** – **слизистые оболочки ротоглотки, носоглотки, слизистая оболочка глаза, кожа**, в редких случаях местом локализации может быть **наружный слуховой проход, слизистая наружных половых органов, пищевод и желудок**.
- ❑ В подавляющем большинстве случаев входными воротами является слизистая оболочка ротоглотки и носоглотки, поэтому **ведущим механизмом передачи** является **воздушно-капельный**.
- ❑ Учитывая другие входные ворота инфекции **возможен и контактно-бытовой механизм передачи**.
- ❑ Для эпидемий дифтерии характерны периодические подъемы каждые -7 лет



Специфическая профилактика

Действующее начало всех вакцин – дифтерийный анатоксин (дифтерийный гистотоксин, утративший токсичность, но сохранивший антигенные свойства в результате обработки формалином при 37-40С в течение 3 недель:

- **АД** – адсорбированный дифтерийный анатоксин
- **АДС** – адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин
- **АДС-М анатоксин**
-вакцина для профилактики дифтерии и столбняка с уменьшенным содержанием антигенов
- **АД-М анатоксин**
вакцина для профилактики дифтерии с уменьшенным содержанием антигенов
- **Имовакс Д.Т. Адюльт**
вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, аналог А, Pasteur, Франция)
- **ДТ Вакс**
вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, аналог А,
(Aventis Pasteur, Франция)



Специфическая профилактика

- **ТетраАкт-ХИБ**

Адсорбированная вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша и гемофильной инфекции типа b (Франция)

- **Тританрикс**

вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В (СмитКляйн Бичем, Бельгия)

- **Тетракок 05**

вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита (Aventis Pasteur, Франция)

- **Инфанрикс**

бесклеточная вакцина для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка (Бельгия)

- **Пентаксим**

*Вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированная.*

бирванная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина



Лечение

1. Нейтрализация токсина путем введения противодифтерийной сыворотки антитоксической (донорской или лошадиной)
2. Антибиотикотерапия: пенициллины, цефалоспорины, хинолоны и др.



Лабораторная диагностика дифтерии

Клинический материал: мазок из зева, слизь из носоглотки и др.

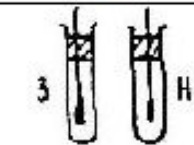

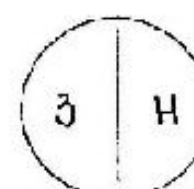
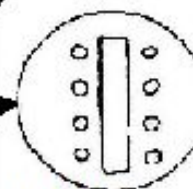
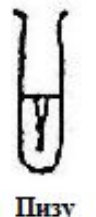


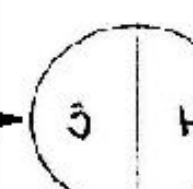
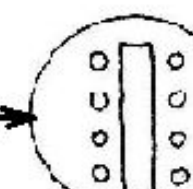

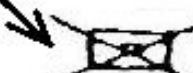
Методы:

1. **Бактериоскопический** (окраска мазка по Леффлеру и Нейссеру – предварительный)
2. **Бактериологический (культуральный)** - основной
3. **Серологический** (ИФА, латексагглютинация, реакция нейтрализации антител, РНГА) для обнаружения антител и/или токсина в сыворотке крови
4. ПЦР
5. **Проба Шика** – реакция нейтрализации токсина *in vivo*

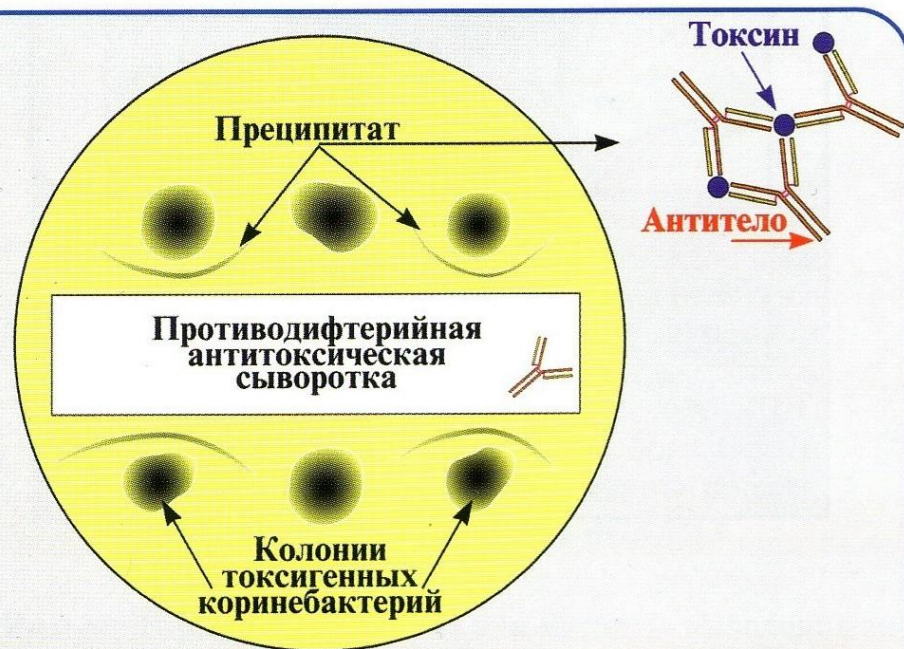
Бактериологический метод

- 1 этап:** посев клинического материала на кровяной теллуритовый агар (среда Клауберга).
- 2 этап:** Макроскопическое изучение колоний, мазок по Леффлеру или Нейсеру; отсев типичной колонии на среды Ру или Леффлера
- 3 этап:** *Идентификация* по совокупности свойств: культуральных, морфологических, тинкториальных, биохимических, обязательно определение токсигенности методом Оухтерлони; чувствительности к антибиотикам.

Схема бактериологической диагностики дифтерии

Время исследования	СУТКИ					
	1	2	3	4	5	6
I	 сухие тампоны	 микроскопия не обязательна	УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ При положительном росте через 24 часа токсигенные (не более 20%) нетоксигенные			
	 посев на КТА	 проба на токсигенность	  Пизу косяк	УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ При положительном росте через 48 часов токсигенные нетоксигенные токсигенные		
II	 посев в транспортную среду	 посев на КТА	 проба на токсигенность	 Пизу косяк	УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ только на 5-е сутки из-за использования транспортной среды токсигенные токсигенные нетоксигенные	
		 микроскопия не обязательна				

Тест Элека и его модифицированные варианты



**Определение токсигенности дифтерийной палочки (преципитация в агаре).
В центре - колонии нетоксигенного штамма.**

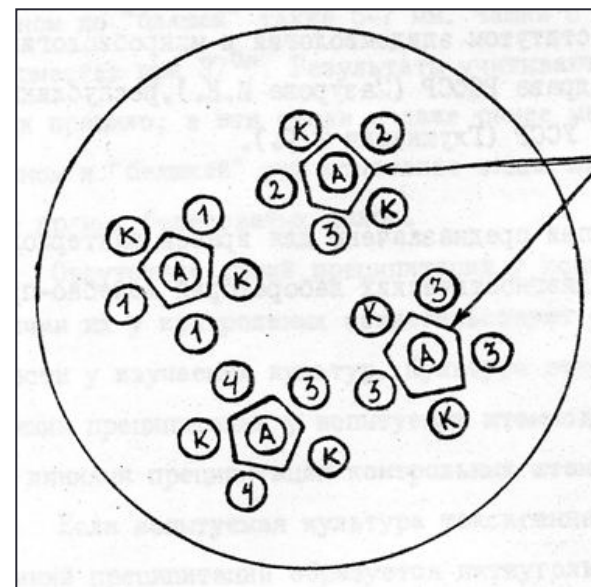
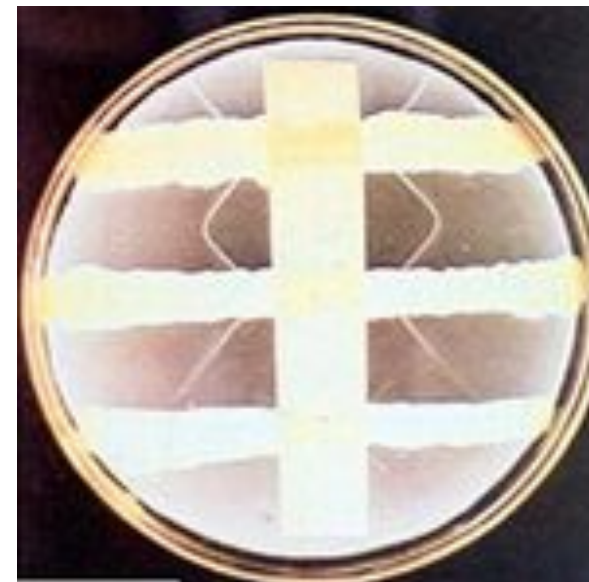


Рис. 7.55. Реакция преципитация в агаре для определения дифтерийного экзотоксина

Двойная диффузия в геле по Оухтерлони (может проводиться без выделения чистой культуры)

Биохимическая диагностическая тест-система НПО «Диагностические системы» (г.Нижний Новгород)



Проба Пизу
(цистиназа)





Проба Шика проводится для оценки состояния антитоксического иммунитета; внутрикожно вводят минимальное количество токсина:

- При наличии антител против дифтерийного токсина видимых изменений не будет
- При отсутствии антитоксического иммунитета наблюдается воспалительная реакция