

Воздушно-капельные инфекции

Заболелвания

- Дифтерия
- Коклюш
- Легионеллез

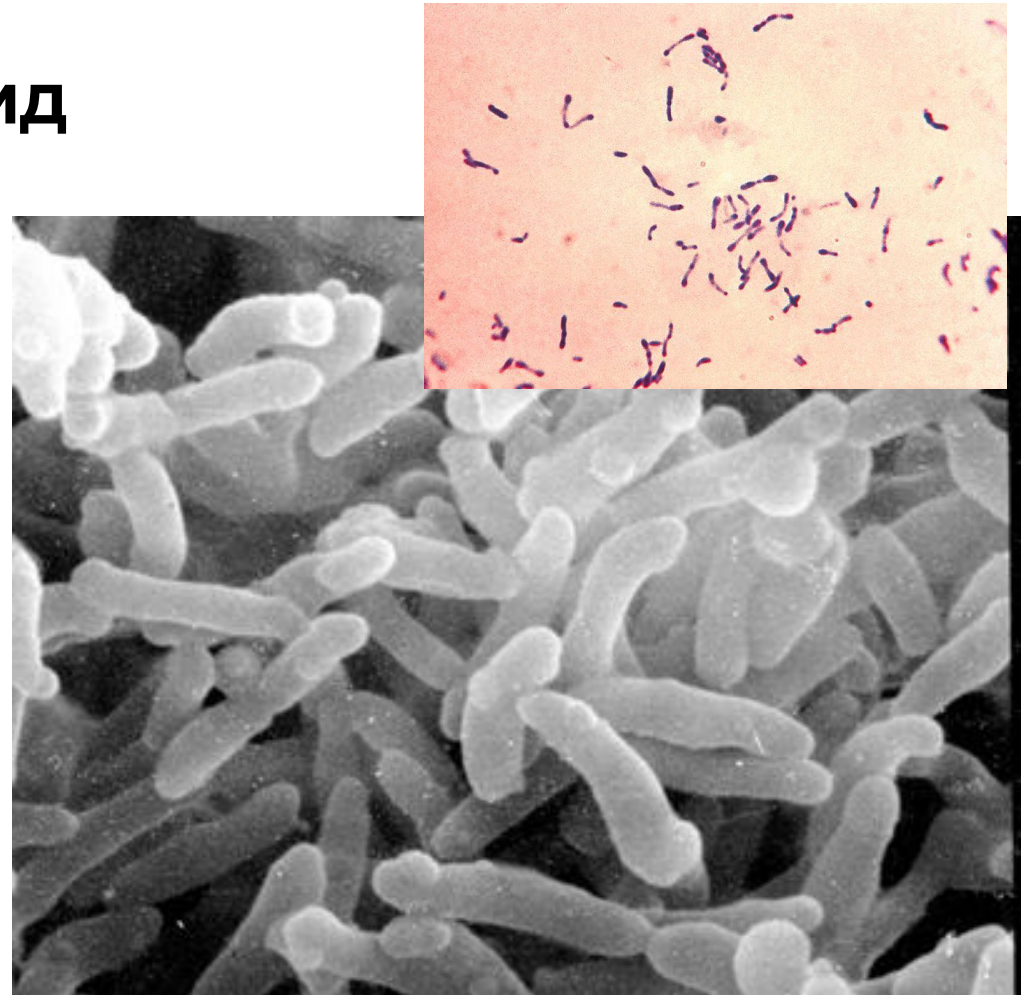
Возбудитель дифтерии

***Corynebacterium
diphtheriae***

Дифтерия – инфекционное заболевание, характеризующееся синдромом общей интоксикации с преимущественным поражением сердечно-сосудистой и кортико-адреналовой систем, периферических нервов, а также развитием фибринозного воспаления во входных воротах инфекции.

Таксономия рода *Corynebacterium*

- 1. *C. diphtheriae* - типовой вид
- 2. *C. ulcerans*
- 3. *C. pseudotuberculosis*
- 4. *C. striatum*
- 5. *C. minutissimum*
- 6. *C. xerosis*
- 7. *C. pseudodiphtheriticum*



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

Процент не привитых от дифтерии

	Количество непривитых
Среди носителей (титр 1/640 – 1/680)	0,6%
При обнаружении первичных локализаций	6%
Среди заболевших субтоксической формой заболевания	41%
Среди заболевших токсической формой заболевания	74%

Факторы патогенности

- Пили и микрокапсула обеспечивают **адгезию** к эпителиоцитам миндалин, реже гортани, трахеи, полости носа, конъюнктивы глаза, вульвы;
- **колонизация** эпителиоцитов сопровождается развитием воспалительного процесса;
- Гиалуронидаза, нейраминидаза, гемолизин – **факторы инвазии**;
- микрокапсула – **антифагоцитарный фактор**;
- **Корд-фактор** – нарушает дыхание в митохондриях и обладает антифагоцитарной активностью;
- **Дифтерийный гистотоксин** – главный фактор патогенности

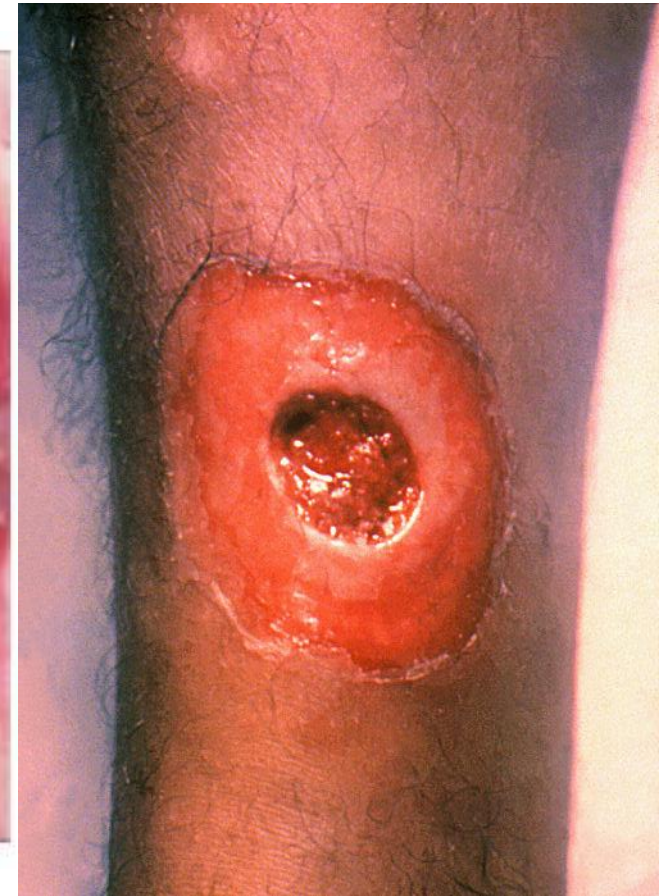
Клинические проявления дифтерии



Дифтерийные
пленки



Дифтерия
гортани

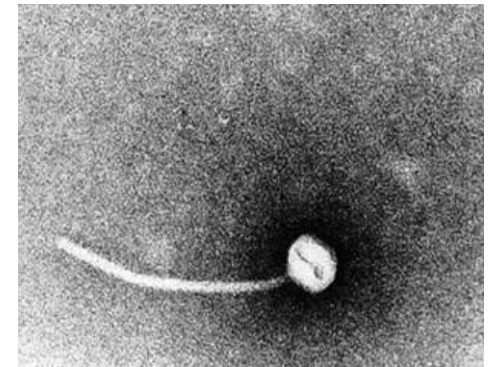


Дифтерийный гистотоксин

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



Эпидемиология

- Источник – больной или бактерионоситель
- Путь передачи – воздушно-капельный, входные ворота – носоглотка;
- Существенно меньшее значение играют больные дифтерией глаз, кожи, раны и других локализаций, способные распространять инфекцию контактным путем (через руки, предметы быта, игрушки);
- Дифтерийные бактерии 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** и молоке выживают в течение 6-20 дней. Хорошо переносят высушивание.
- Неблагоприятно на них действуют прямые солнечные лучи, высокая температура. При кипячении погибают в течение 1 мин, очень чувствительна ко всем дезинфицирующим средствам
- Коринебактерии дифтерии чувствительны к действию многих антибиотиков: пенициллина, **эритромицина**, тетрациклина, рифампицина. Однако в носоглотке больных и носителей, несмотря на **лечение антибиотиками**, бактерии дифтерии могут сохраняться длительное время.

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 фибринозной пленки. 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

Больной дифтерией



Лабораторная диагностика дифтерии

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

Методы:

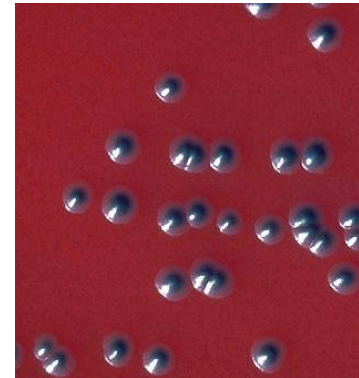
1. **Бактериоскопический** (окраска мазка по Леффлеру и Нейссеру – предварительный)
2. **Бактериологический (культуральный)** - основной
3. **Серологический** (ИФА, латексагглютинация, реакция нейтрализации антител, РНГА) для обнаружения антител и/или токсина в сыворотке крови
4. ПЦР
5. **Проба Шика**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

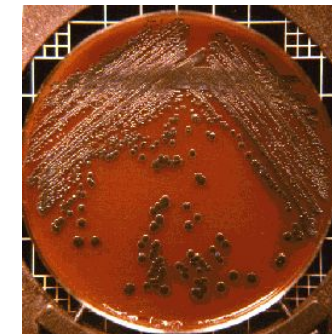
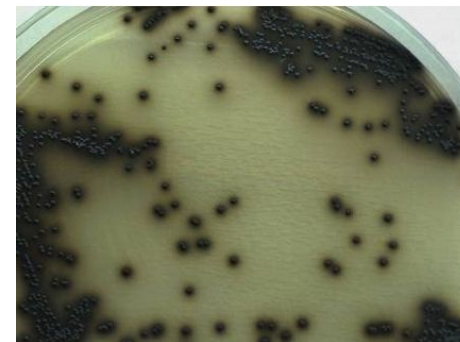
Лабораторная диагностика. Питательные среды для *C. diphtheriae*

- Кровяно-теллуритовый агар

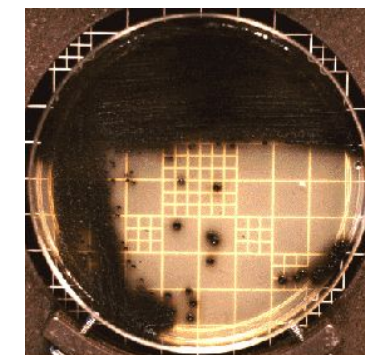


- Хинозольная среда Бучина

- Цистин-теллуритовый агар
Тинсдаля



Corynebacterium diphtheriae, gravis
Chocolate tellurite agar

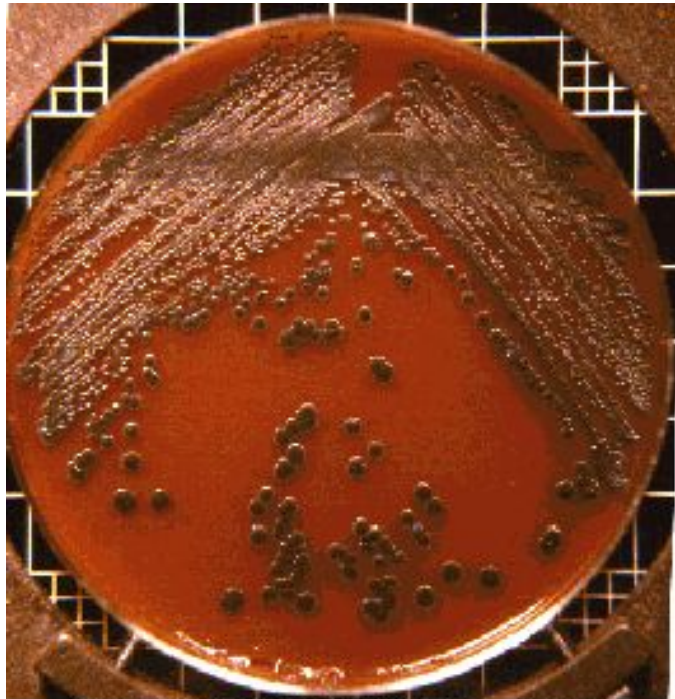


Corynebacterium diphtheriae, mitis
Tinsdale agar

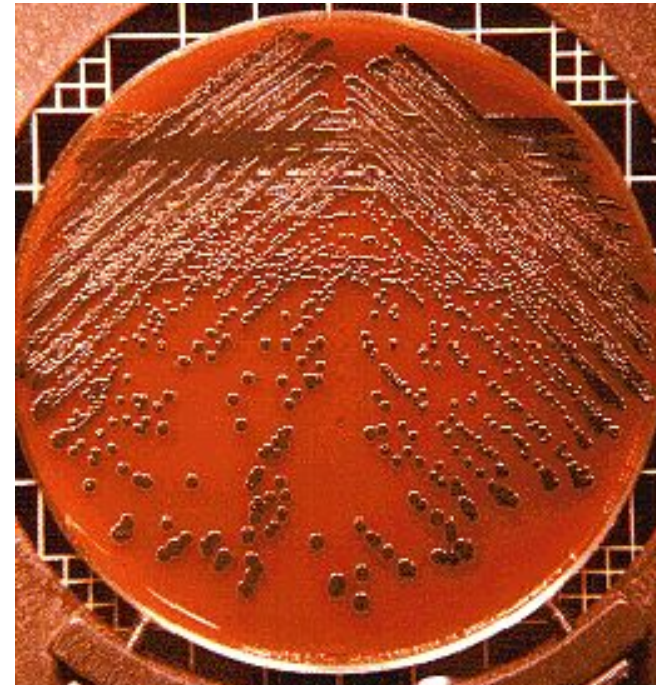
**Биотипы (biotype) =
биоварианты *C. diphtheriae*.
крово-теллуритовый агар**

gravis

mitis



**Corynebacterium diphtheriae, gravis
Chocolate tellurite agar**



**Corynebacterium diphtheriae, mitis
Chocolate tellurite agar**

Чувствительность к АМ препаратам:

- Пенициллин**
- Эритромицин**
- Хлорамфеникол**
- Гентамицин**
- Стрептомицин**
- Тетрациклин**

Лечение:

Введение антитоксической противодифтерийной сыворотки, не дожидаясь результатов микробиологического анализа.



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 4 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 АДС-М (Aventis Pasteur, Франция)
- **ДТ Вакс**
вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, аналог АДС

(Aventis Pasteur, Франция)

Специфическая профилактика

- **ТетрАкт-ХИБ**

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

- **Тританрикс**

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

- **Тетракок 05**

вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита (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.*

- АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина

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

Bordetella pertussis

Коклюш – острое инфекционное высококонтагиозное заболевание, характеризующееся приступами судорожного кашля.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн человек, умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до одного года.

Возбудитель коклюша – был открыт в 1906г. Ж.Борде и О. Жангу



Жюль Борде
Jules Bordet (1870-1961) –
Нобелевская премия по
медицине 1919г.



Octave Gengou (1875-1957)
Нобелевская премия по
физиологии и медицине 1919г.

Таксономия рода *Bordetella*

B. pertussis

B. parapertussis

B. bronchiseptica



Морфология

- *Мелкая, овоидная, грам- палочка с закругленными концами*
- *Неподвижны. Спор нет. Жгутиков нет. Образует капсулу, пили.*

Резистентность

Очень неустойчива во внешней среде. Быстро разрушается под действием дезинфектантов, антисептиков, чувствительны к солнечному излучению. При 50-55°C погибают за 30 мин., при кипячении - мгновенно.

Антигенные свойства

❖ О-Аг

❖ К-Аг, состоящий из 14 компонентов (агглютиногены).

7 компонент - общий для всех бордетелл

Обязательными для *B.pertussis* являются 1 и 7 компоненты.

Факторы патогенности *B.pertussis*

Бактериальные компоненты	функции	В составе ацеллюлярной вакцины
Филаментозный гемагглютинин	Адгезия, иммуносупрессивная активность	да
Пертактин	адгезия	да
Фимбрии	адгезия	да, тип 2 и 3
Коклюшный токсин	Катализирует АДФ-рибозилирование G -белка	да, анатоксин

Аденилатциклаза	Цитотоксин (синтез цАМФ) нарушает функционирование клетки. Противовоспалительный эффект за счет действия на клетки иммунной системы.	нет
Дерматонекротический токсин	Активирует ГТФ-связывающий белок Rho, что ведет к нарушению цитоскелета	нет

Трахеальный фактор колонизации	Адгезия	Нет
Трахеальный цитотоксин	Цитотоксин, участвует в повреждении респираторного эпителия	Нет
Липополисахарид (эндотоксин)	Провоспалительная активность, обеспечивает устойчивость к защитным механизмам	Нет

Адгезия

- ❖ *Филаментозный гемагглютинин* - крупный белок, образующий филаментозные структуры на поверхности бактериальной клетки
- ❖ Обеспечивает адгезию, связываясь с галактозными остатками сульфогликолипида на поверхности ресничного эпителия



- ❖ Агглютиногены тесно связаны с *белками фимбрий*
- ❖ Иммунизация фимбриальными белками защищает от аэрозольного заражения
- ❖ Различия в структуре фимбриальных белков позволяют м/о избежать воздействия АТ
- ❖ Пертактин и ряд других поверхностных белков участвуют в адгезии, взаимодействуя с белками-рецепторами из семейства интегринов на поверхности клеток человека
- ❖ Белок BrkA (*Bordetella resistance to killing*) участвует в адгезии, инвазии и обеспечивает устойчивость бактерии к классическому комплемент-зависимому пути элиминации антигенов

Токсины Bordetella pertussis

- **Аденилатциклаза** – единый полипептид , который может быть связан с клеткой и выделяться в окружающую среду
- Состоит из двух субъединиц: отвечающей за ферментативную активность и за связывание с рецепторами клеток
- Впервые был обнаружен как гемолизин
- Активен только в клетках эукариот
- Накопление цАМФ нарушает структуру и физиологию клетки (аналогичен токсину *B. anthracis*)

- Приводит к накоплению нейтрофилов в жидкости и снижению количества альвеолярных макрофагов в результате их апоптоза
- Играет роль на начальном этапе развития инфекции
- Мутанты по аденилатциклазе могут колонизировать слизистую, но обладают сниженной вирулентностью

Дерматонекротический токсин

- В пораженных клетках развивается ряд характерных явлений: складчатость мембраны, фокальная адгезия и напряженные актиновые волокна, а также ДНК-репликация без клеточного деления
- гомологичен цитотоксину *E.coli*
- Роль в патогенезе коклюша неясна

Трахеальный цитотоксин

- - фрагмент пептидогликана клеточной стенки
- Повреждает ресничный эпителий и вызывает цилиостаз – нарушается отток слизи и создаются условия для персистирования возбудителя
- Стимулирует продукцию ИЛ-1, в ответ на который синтезируется оксид азота
- Обладает таким свойством, как пирогенность

Липополисахарид

- Отличается от ЛПС энтеробактерий
- липид определяет биологическую активность (пирогенность, токсичность, адьювантность, стимуляцию продукции ИЛ-1)
- В целом, ЛПС обладает иммуногенностью
- С ним связывают реактогенность цельноклеточной коклюшной вакцины

Коклюшный токсин

- Опосредует как стадию колонизации, так и токсемическую стадию
- - белок с АВ5 структурой:
 - Участок В – 5 субъединиц S2- S5, отвечает за связывание с рецепторами клеток-мишеней
 - участок А соответствует субъединице S1, обладает ферментативной активностью – осуществляет АДФ-рибозилирование G-белка, ингибирующего в норме аденилатциклазу

- Накопление цАМФ приводит к:
 - ❖ Подавлению всех стадий фагоцитоза,
 - ❖ Нарушению нормального расселения лимфоцитов («хоуминг-эффект»),
 - ❖ Опустошению тимус-зависимых зон лимфоидной ткани,
 - ❖ Действует на клетки поджелудочной железы, вызывая гиперпродукцию инсулина и как следствие-гипогликемию
 - ❖ Усиливает чувствительность к гистамину (в результате - увеличение проницаемости капилляров, гипотензия, шок)

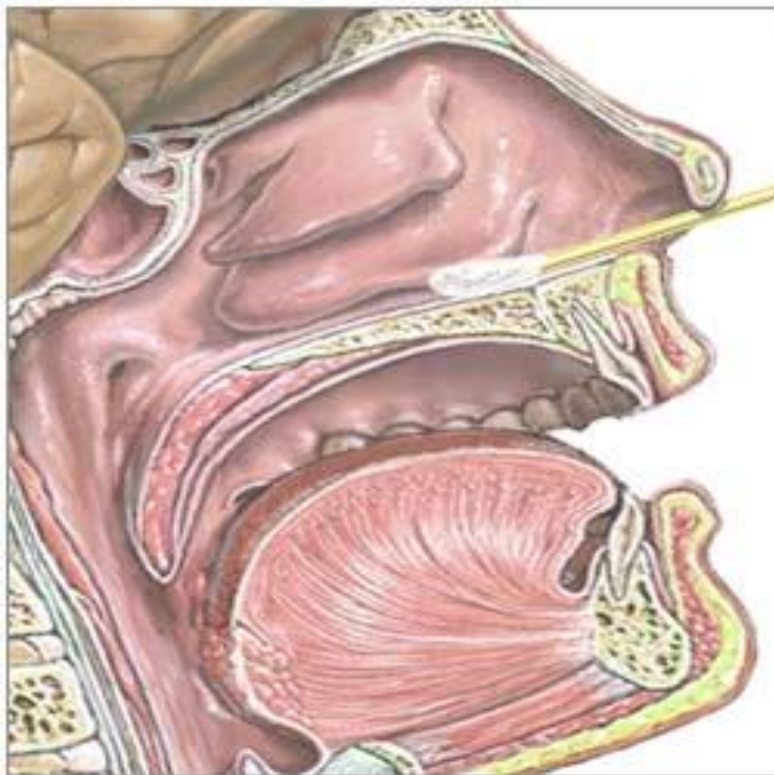
- У современных штаммов *B.pertussis* произошли существенные изменения в структуре *ptxA* гена, кодирующего S1 субъединицу коклюшного токсина, *prn* гена, кодирующего пертактин, и в фимбриальном *fim3* гене, кодирующем Fim3 белок.
- Штаммы *B.pertussis*, характеризующиеся новыми «невакцинными» аллелями генов патогенности, обладают высокой степенью вирулентности
- Эти штаммы полностью вытеснили "старые" штаммы.

- Коклюш - высококонтагиозное заболевание, к которому очень восприимчивы дети (у взрослых вызывает затяжной бронхит)
- *Источник инфекции* – больной (заразен до 25-30дн) или бактерионоситель
- *Путь передачи* - воздушно-капельный
- *Периоды заболевания:*
 - инкубационный(5-8дн, до14)
 - катаральный (5-14дней)
 - судорожный (пароксизмальный) (2-8 недель)
 - период разрешения (2-4 недели)

ЛЕЧЕНИЕ: симптоматическое;

антибиотикотерапия показана до пароксизмального периода

Лабораторная диагностика



A sterile swab is passed gently through the nostril and into the nasopharynx

ADAM.

Клинический материал собирают

- сухим тампоном с задней стенки глотки и делают посев на питательные среды

- методом кашлевых пластинок

Бактериологический метод

Цель бактериологического исследования:

- Выделение чистой культуры и идентификация возбудителя коклюша
- Дифференциальный анализ культуральных свойств возбудителей коклюша (*B.pertussis*) и паракоклюша (*B.parapertussis*)

1 этап: Посев на следующие питательные среды:

- картофельно-глицериновый агар Борде,
- казеиновый-угольный агар, кровяной агар

2 этап:

- Палочки коклюша через 48-72 ч роста образуют мелкие блестящие колонии серого цвета
- Паракоклюшные палочки через 24-48 ч роста образуют колонии несколько крупнее

Питательные среды для культивирования бордетелл

- Оптимальная t культивирования 37°C при pH 7,2.
- Не растет на простых питательных средах, культивируется на картофельно-глицериновом агаре и на полусинтетическом казеиново-угольном агаре без добавления крови.

Среда Борде-Жангу (картофельно-глицериновый агар с кровью)



Среда КУА (казеиново-угольный агар)

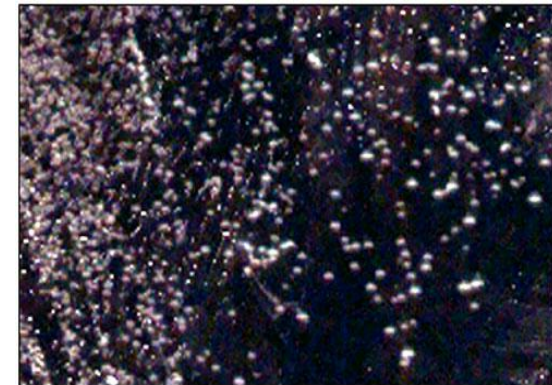


Figura 2. Cultivo de 72 horas de *B. pertussis* en agar Regan-Lowe. (Fotografía MT Ulioa 2007).

Величина колоний через 72 ч

B. pertussis 1-2 мм

B. parapertussis 2-3 мм

B. bronchiseptica 4 мм

Биохимические свойства

Вид бактерий	Оксидаза	Уреаза	Подвижность	Цитратный агар Симмонса
<i>B. pertussis</i>	+	-	-	- нет подщелачивания
<i>B. parapertussis</i>	-	+	-	+ подщелачивание измен. цвета среды
<i>B. bronchiseptica</i>	+	+	+	+ подщелачивание измен. цвета среды

Чувствительность к антимикробным препаратам

- **Эритромицин**
- **Ампициллин**

Профилактика - Вакцинация:

1- 3 мес

2- 4 мес

3 – 5 мес

4- 18 мес

В 6, 11, 16 лет, каждые 10 лет

Вакцина против коклюша

АКДС

А-адсорбированная

К-коклюшно -

Д-дифтерийно -

С - столбнячная

Ацеллюлярные вакцины

Компоненты *B.pertussis* :филаментозный гемагглютинин,
пертактин, фимбрии, анатоксин
коклюшного токсина

- Современная вакцина АКадС включает неклочный коклюшный компонент

- **Инфаринкс** (Бельгия):

3 компонента (против коклюша, дифтерии, столбняка) +
1 компонент (против Хиб-инфекции – «Хиберикс»)

Легионеллез

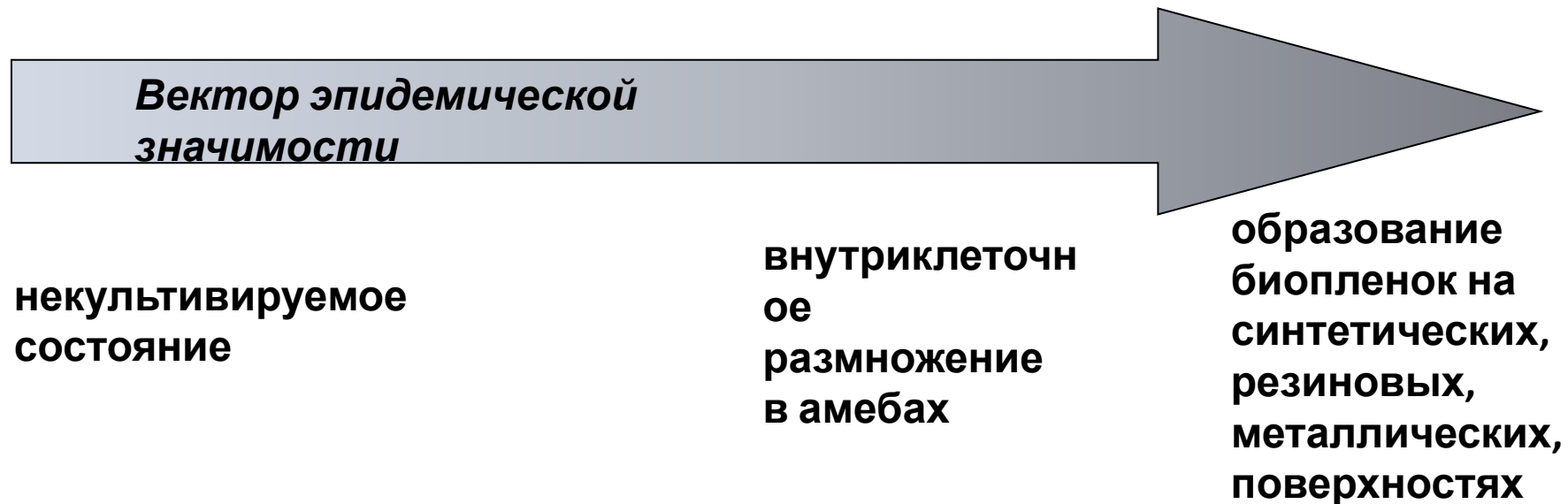
Legionella pneumophila

- Название заболевания связано со вспышкой 1976 г в Филадельфии тяжёлого респираторного заболевания, протекавшего по типу пневмонии. В июле 1976 г более 4000 участников съезда Американского легиона собралось в Филадельфии (штат Пенсильвания, США). Всего же во время этой вспышки заболел 221 человек, из них 34 скончалось.

Особенности экологии легионелл и их роль в

эпидемиологии легионеллеза

- Высокие адаптивные способности микроорганизма
- Широкое распространение и выживание легионелл в природных условиях
- Симбиоз с цианобактериями и сине-зелеными водорослями
- Выживание в трофозоитах и цистах простейших (амебы)
- Способность вызывать сочетанную патологию с другими патогенами респираторного тракта (аденовирусы, вирус гриппа В, микоплазмы)



Классификация по характеру приобретения инфекции:

An empty rounded rectangular box with a blue border, intended for the first classification category. It is positioned above a light blue horizontal bar.

An empty rounded rectangular box with a blue border, intended for the second classification category. It is positioned above a light blue horizontal bar.

An empty rounded rectangular box with a blue border, intended for the third classification category. It is positioned above a light blue horizontal bar.

Наиболее типичные эпидемии легионеллеза

Год	Страна	Заболевшие (умершие)
1999	Голландия	242(25)
1999	Бельгия	93 (5)
2000	Австралия	98 (8)
2001	Норвегия	28 (9)
2002	Испания	470 (9)
2002	Англия	179 (7)
2003	Морской круиз"Ocean Monarch"	9 (2)
2003-04	Франция	86 (17)
2004	Швеция	32(3)
2005	Норвегия	55(10)
2005	Канада	112 (23)
2006	Испания	122(?)
2007	Россия(В. Пышма)	более 100 (5)
2010	Германия	65 (5)
2010	Испания	49 (9)
2012	Испания	41 (9)
2012	Шотландия	90 (3)

Возбудители тяжелых внебольничных пневмоний

Патоген	% случаев
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-60%
<i>Haemophilus influenzae</i>	3-10%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3-5%
Гр- палочки	3-10%
<i>Legionella spp.</i>	2-8%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-6%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4-6%
Вирусы	2-15%
Аспирационные пневмонии	6-10%
Другие причины	3-5%

Факторы риска:

- Лица, старше 60 лет
- Длительно курящие
- Алкоголики
- Иммунодефициты: первичные и вторичные (онкобольные, ВИЧ-инфицированные)
- Предшествующие заболевания: диабет, ОПН на диализе, хронические болезни легких
- Лица, длительно получающие кортикостероиды и иммунодепрессанты
- Интенсивная терапия аэрозолями

Нозокомиальные вспышки легионеллеза

(ИС Тартаковский и др., 2010 г)

Год	Страна	Число случаев/ летальность
1977-1980	США, Лос-Анджелес	220/42%
1977-1978	Великобритания, Ноттингем	122/22%
1979-1981	США, Питтсбург	135/26%
1977-1979	США, Норфолк	34/38%
1982-1983	Франция, Париж	47/18%
1985	Великобритания, Стаффорд	101/28%

Клинические особенности вспышек болезни легионеров (%)

Признак, симптом	Понтиакская лихорадка (1968 г.), 144 больных	Болезнь легионеров (Филадельфия, 1976 г.), 123 больных	Госпитальный легионеллез (Лос-Анжелес, 1977-1978 гг.), 65 больных
Инкубационный период	5-66 часов	2-11 дней	1-28 дней
Острое начало	95	6	0,4
Постепенное (скрытое) начало	-	61	94
Лихорадка	86	97	100
Недомогание	97	89	-
Кашель	46	86	92
Боль в груди	55	52	33
Одышка	-	59	36
Миалгии	97	55	20
Головная боль	88	53	28

Экстрапульмональные проявления легионеллеза

- Синуситы
- Целлюлиты
- Перитониты
- Пиелонефриты
- Панкреотиты
- Раневые инфекции
- Лимфааденопатии
- Миокардиты
- Перикардиты
- Эндокардиты искусственных клапанов
- Посткардиотомический синдром

Предупреждение госпитального инфицирования

- Использование стерильной воды для небулайзеров и оборудования для неинвазивной вентиляции легких
- Стоматологи должны использовать стерильную воду в процессе работы
- Не использовать увлажнители воздуха, создающие аэрозоли, без их стерилизации, ежедневной дезинфекции и заполнять их стерильной водой
- Ограничивать пациентов с иммунодефицитами от приема душа
- Использовать стерильную воду для питья и приема лекарств
- При необходимости принятия душа ежемесячно чистить и дезинфицировать душевую установку

Концентрации легионелл, которые представляют эпидемическую опасность

(ИС Тартаковский и др., 2010 г)

Водные объекты	Пограничные концентрации, КОЕ/л
Система охлаждения промышленных предприятий и кондиционирования воздуха (cooling towers) в зданиях общественного назначения	10 000
Системы водоснабжения	1 000
Джакузи массового назначения	100
Системы горячего водоснабжения в ЛПУ в отделениях групп риска (трансплантация, онкология, хирургия, реанимация, интенсивной терапии...)	20

Спасибо за внимание!