ОБРАЗОВАНИЕ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МОСКОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОТЕХНОЛОГИЙ им. К.И. СКРЯБИНА

Реферат

Сибирская язва.

Выполнил:

студент 3 курса ФВМ 2 группы

Калин Сергей Владимирович

Москва 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Этиология

Эпидемиология

B.anthracis как агент биологического оружия

Токсины

Патогенез

Клиническая картина

Клиническая диагностика различных форм сибирской язвы

Лечение

Инфекционный контроль

Вакцинопрофилактика

Заключение

Список литературы

ВВЕДЕНИЕ

В качестве введения я решила представить краткие исторические сведения. А также краткую характеристику сибирской язвы.

Под различными названиями сибирская язва известна еще со времен Гиппократа. Русский врач Н. Ножевщиков в 1762 г. описал кожную форму болезни. Современное название «сибирская язва» предложено С.С. Андриевским, который в 1788 г. опытом самозаражения доказал идентичность этой болезни у животных и человека.

Возбудитель сибирской язвы впервые был обнаружен в 1849-1850 гг. одновременно в России, Франции и Германии, а чистую его культуру впервые выделил Р. Кох в 1876 г.

Сибирская язва — острая инфекционная болезнь, протекающая преимущественно в виде кожной формы, значительно реже — в легочной и кишечной формах. Название происходит от характерных изъязвлений, возникающих на коже заболевших. Название в западной литературе — anthrax (углевик) — происходит от латинского наименования инфекции и характеризует черный налет, покрывающий те самые характерные изъязвления.

Сибирская язва широко распространена во многих странах Азии, Африки и Южной Америки. Есть ее очаги и на территории России — в скотомогильниках в Ставропольском крае, Белгородской, Воронежской, Курской, Самарской, Кировской, Ростовской, Курганской и Орловской областях, республиках Северной Осетии, Чувашии, Бурятии, Чечне и Татарстане.

Эта инфекция относится к зоонозам — то есть человек заболевает или от самого зараженного животного, или от его шкуры и шерсти. В начале века заболеваемость сибирской язвой в России носила массовый характер. В период с 1901 по 1910 годы эта тяжелая инфекция ежегодно поражала более 16 тысяч человек и 75 тысяч сельскохозяйственных животных.

В России ежегодно регистрируется от 15 до 50 случаев сибирской язвы. Следует отметить, что большинство из них носит профессиональный характер. Ежегодно заболевания людей регистрируются в 11-13 административных регионах. Среди заболевших людей были смертельные исходы. Доля взрослых в общей структуре заболевших составила 94%.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Заболеваемость | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 |
| по России, всего | 16 | 26 | 35 | 55 | 55 | 41 | 34 | 42 | 26 |

Среди животных заболевания сибирской язвой регистрировались в 1995 г. в Ставропольском крае, Белгородской, Воронежской, Курской, Самарской, Кировской, Ростовской, Курганской и Орловской областях, республиках Северной Осетии, Чувашии, Бурятии, Чечне и Татарстане.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель сибирской язвы – Bacillus anthracis - принадлежит к семейству Bacillaceae и представляет собой аэробную грамположительную палочку длиной 6-10 мкм и шириной 1-2 мкм, неподвижную, образующую споры и капсулу. Образование капсулы кодируется плазмидой 60 kDa.

B.anthracis хорошо растет на простых питательных средах и кровяном агаре, не требует использования специальных культуральных методик и образует характерные колонии в виде «головы медузы». На агаре Мак-Конки и других селективных питательных средах, содержащих соли желчных кислот, микроорганизм не растет. Культуры возбудителя не обладают гемолитическими свойствами.

Вегетативные формы B.anthracis быстро погибают в анаэробных условиях, при нагревании и действии дезинфицирующих средств. Споры B.anthracis имеют центральное расположение в клетке и являются термостабильными. Как и у многих других представителей рода Bacillus, они обладают высокой устойчивостью к действию факторов внешней среды и могут сохраняться в почве многие десятки лет.

Капсула B.anthracis состоит из поли-g-D-глутаминовой кислоты и может быть легко обнаружена при соответствующем окрашивании препаратов.

B.anthracis продуцирует 3 термолабильных белка: отечный фактор (EF), летальный фактор (LF) и протективный антиген (PA), каждый из которых в отдельности не обладает патогенными свойствами; токсический эффект возникает лишь в комбинации друг с другом. К капсуле, отечному и летальному токсинам и протективному антигену в организме человека и животных вырабатываются специфические антитела.

Лабораторная идентификация B.anthracis основана на следующих критериях: наличие капсулы, отсутствие подвижности, каталазная активность, чувствительность к пенициллину, способность к образованию эндоспор в аэробных условиях. Для дифференциальной диагностики микроорганизмов рода Bacillus существуют различные коммерческие тест-системы, например API 20Е и автоматический биохимический анализатор Vitek (bioMerieux, Франция).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основным резервуаром возбудителя сибирской язвы является почва. Споры B.anthracis могут годами персистировать в ней, сохраняя жизнеспособность и патогенные свойства. В течение этого времени они представляют собой потенциальный источник инфекции для крупного рогатого скота, но в то же время для человека не представляют непосредственного риска развития заболевания даже в регионах с высокой контаминацией почвы данным возбудителем. Это, в частности, связано с образованием крупных агрегатов спор размером более 6 мкм с компонентами почвы, неспособных проникать в терминальные отделы дыхательных путей, а также с высокой минимальной инфицирующей дозой, составляющей 8000-10000 спор. Споры попадают в организм преимущественно травоядных животных, где превращаются в вегетативные формы, которые способны вызвать болезнь.

Источником инфекции чаще всего являются домашние животные - крупный рогатый скот, овцы, козы, верблюды, свиньи. Человек может заразиться при уходе за инфицированными животными, забое скота, обработке мяса и при контакте с контаминированными продуктами животноводства (шкура, кожа, меховые изделия, шерсть, щетина). Заражение носит преимущественно профессиональный характер. Споры проникают в кожу через микротравмы и ссадины, что приводит к развитию кожной формы болезни. При алиментарном пути поступления возбудителя, например при употреблении сырого или недостаточно термически обработанного мяса инфицированных животных, возникает орофарингеальная или кишечная (гастроинтестинальная) форма сибирской язвы.

От животного к человеку инфекция может передаваться и аэрогенным путем, в частности при вдыхании инфицированной пыли, костной муки, что наблюдается в настоящее время крайне редко. В этих случаях возникает ингаляционная форма сибирской язвы. Согласно данным Лабораторной службы системы здравоохранения Великобритании, не исключается возможность передачи инфекции от человека к человеку путем непосредственного контакта с участками поражения у пациента с кожной формой сибирской язвы. В то же время подчеркивается, что пока не зарегистрированы случаи передачи инфекции от человека к человеку аэрогенным путем.

B.ANTHRACIS КАК АГЕНТ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Применение спор сибирской язвы в качестве биологического оружия обусловлено относительной легкостью получения большого количества биологического материала, возможностью его скрытного применения, высокой эффективностью. Наиболее вероятный способ применения сибирской язвы в виде бактериологического оружия - распыление аэрозоля, содержащего жизнеспособные споры возбудителя. В связи с этим среди пораженных будут преобладать пациенты с легочной формой болезни, сопровождающейся высокой летальностью.

По официальным данным, возбудителем сибирской язвы как агентом бактериологического оружия обладают Великобритания, Япония, Ирак, Россия и США. Однако, по оценкам экспертов, на сегодняшний день как минимум 17 стран или уже располагают готовым биологическим оружием, или завершают разработки в этой области.

Экспертами ВОЗ вычислено, что через 3 дня после применения 50 кг спор возбудителя на протяжении двухкилометровой зоны по направлению ветра в сторону города с населением 500000 человек будут поражены 125000 (25%) из них 95000 (76%) летальных исходов.

Заражение людей сибирской язвой, связанное с ингаляционным путем поступления возбудителя в организм, описано также как результат аварийных ситуаций в специальных лабораториях, занимающихся разработкой биологического оружия.

С помощью генной инженерии возможно встраивание генов, кодирующих синтез токсинов у B.anthracis, в геном других микроорганизмов рода Bacillus, например B. сereus. В то же время пока не разработано эффективных вакцин, способных защитить от инфекции. Более того, возможна селекция штаммов B.anthracis, обладающих устойчивостью к различным антимикробным препаратам.

ТОКСИНЫ

Для того чтобы штамм B.anthracis был достаточно вирулентным, он должен продуцировать оба токсина (летальный и отечный) и обладать способностью к образованию капсулы. Такие штаммы имеют в своем составе две плазмиды патогенности:

pXO1 - кодирует синтез токсинов;

pXO2 - отвечает за образование антифагоцитарной капсулы, позволяющей возбудителю избежать воздействия иммунной системы.

Выработка этих факторов патогенности зависит от ряда условий: концентрации в окружающей среде гидрокарбонатов, определенного температурного режима и др. Как указывалось, B.anthracis вырабатывает три термолабильных белка:

протективный антиген;

летальный фактор;

отечный фактор.

Последние 2 белка попарно соединяются с протективным антигеном и образуют 2 экзотоксина, известных как летальный и отечный токсины. Отечный токсин состоит из отечного фактора и протективного антигена. Летальный токсин, в свою очередь, также состоит из двух компонентов - летального фактора и протективного антигена. Протективный антиген, выполняя роль молекулы-переносчика, является необходимым компонентом при реализации токсических эффектов, обусловленных обоими токсинами.

Основная функция протективного антигена - формирование в мембране клетки каналов. Через них внутрь проникают остальные компоненты токсина - отечный и летальный факторы. На первом этапе протективный антиген связывается со специфическими рецепторами на поверхности мембраны клеток млекопитающих - главным образом макрофагов. Они называются ATX-рецепторами (anthrax toxin receptor) и относятся к мембранным белкам I типа. После закрепления на мембране клетки-мишени под действием мембранной протеазы происходит олигомеризация протективного антигена с образованием гептамера, который последовательно связывается с отечным или летальным фактором. Образовавшийся комплекс проникает в цитоплазму клетки посредством рецепторопосредованного эндоцитоза.

В настоящее время с помощью генно-инженерных методов получен дефектный протективный антиген. Введение экспериментальным животным такого антигена предотвращает развитие болезни из-за нарушения встраивания собственного протективного антигена B.anthracis в мембрану клетки-мишени.

Летальный токсин - основной фактор патогенности B.anthracis - является одной из ведущих причин смерти инфицированных животных. Внутривенное введение его крысам в эксперименте приводит к гибели животных менее чем через 38 минут. Обладая выраженной протеолитической активностью, летальный токсин в сочетании с отечным индуцирует лизис макрофагов, вызывает отек и ингибирует рост клеток в культуре тканей.

После связывания с рецепторами на поверхности макрофагов летальный токсин индуцирует поглощение клеткой кальция и нарушает внутриклеточный синтез макромолекул. Воздействуя на протеинфосфатазы, летальный токсин вызывает апоптоз и некроз клеток, что в конечном итоге приводит к быстрому, в течение 2 часов, лизису макрофагов.

Летальный фактор является цинкзависимой протеазой, имеет сложную химическую структуру и состоит из 4 доменов, каждый из которых выполняет специфическую функцию.

Отечный фактор представляет собой кальций- и кальмодулинзависимую аденилатциклазу, при участии которой синтезируется цАМФ в цитоплазме эукариотических клеток.

Компоненты токсинов B.anthracis обладают способностью блокировать фагоцитоз опсонизированных бактерий. Наряду с подавлением фагоцитоза оба токсина в комбинации ингибируют кислородозависимые бактерицидные системы полиморфно-ядерных лейкоцитов (нейтрофилов).

Эффекты летального токсина реализуются через активацию ряда цитокинов, в том числе интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, выделяемых из поврежденных макрофагов и приводящих к нарушению свертывающей системы крови, а также способствующих развитию септического шока и распространенного отека тканей.

Применение антагонистов рецепторов интерлейкина-1 позволяет частично блокировать эффекты летального токсина. Антагонистической активностью в отношении летального токсина обладают и некоторые другие препараты, такие, как каптоприл и хлорохин, а также синтетические белковые структуры, например Bcl-XL-протеин. Более того, в недавних экспериментах на мышах был обнаружен ген Ltxs1, кодирующий синтез особого белка (kinesin-like motor protein), ответственного за устойчивость макрофагов к летальному фактору B.anthracis.

ПАТОГЕНЕЗ

Входными воротами инфекции при кожной форме сибирской язвы чаще всего являются микротравмы и повреждения кожи верхних конечностей (50%) и головы (до 30%), реже туловища (3-8%) и нижних конечностей (1-2%). Поражаются в основном открытые участки кожи, имеющие наибольшую вероятность контакта с инфицированным материалом.

Уже через несколько часов после инфицирования начинаются прорастание спор в вегетативные формы и размножение возбудителя в области входных ворот. Лимфогенным путем возбудитель достигает регионарных лимфатических узлов. В них также микроорганизм размножается и продуцирует летальный и отечный токсины, вызывающие соответственно местный некроз и распространенный отек тканей, являющиеся основными характеристиками кожной формы болезни. По мере размножения возбудителя в лимфатических узлах нарастает токсемия, а в ряде случаев развивается бактериемия, сопровождающаяся гематогенным его распространением в различные органы и системы.

При ингаляционном поступлении спор возбудителя сибирской язвы в организм не происходит их немедленного прорастания в вегетативные формы. В экспериментах на приматах установлено, что споры могут находиться в альвеолах в неактивном состоянии в течение нескольких недель до тех пор, пока не будут захвачены альвеолярными макрофагами.

Лейкоциты и макрофаги, фагоцитировавшие споры, переносят их в трахеобронхиальные и медиастинальные лимфатические узлы. Здесь споры B.anthracis находят благоприятные условия для прорастания в вегетативные формы и размножения возбудителя. Микроорганизмы начинают продуцировать токсины, в результате действия которых возникают отек и характерные для сибирской язвы некротические изменения. Развиваются выраженный медиастинит, геморрагические и некротические изменения плевры с образованием геморрагического выпота. Нарастает отек средостения. Отек может быть значительно выраженным и распространяться по клетчаточным пространствам на шею. Вторичным является поражение трахеи, приводящее к появлению мучительного кашля и стридора.

В результате некроза лимфатической ткани под действием токсинов возбудитель попадает в кровеносное русло. Развивается септическое состояние, сопровождающегося генерализованным поражением различных органов и систем. На аутопсии обнаруживаются распространенные геморрагические и некротические изменения во многих органах и тканях.

Распространяясь гематогенным путем, B.anthracis поражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта: возникают язвы с развитием желудочно-кишечных кровотечений и образованием мелены. В некоторых случаях развиваются отек и некроз мезентериальных лимфатических узлов.

Гематогенное распространение инфекции в мозговые оболочки приводит к развитию гнойного менингита, который как осложнение наблюдается у 50% пациентов с ингаляционной формой сибирской язвы. Выброс из поврежденных макрофагов большого количества медиаторов воспаления обусловливает развитие септического шока и ДВС-синдрома.

При алиментарном пути заражения (употребление инфицированного мяса, содержащего большое количество спор), развивается гастроинтестинальная форма сибирской язвы, при которой возбудитель размножается в области входных ворот инфекции и в регионарных лимфатических узлах, что сопровождается воспалительными изменениями в пищеводе или кишечнике. В ряде случаев возбудитель проникает в системный кровоток, и болезнь прогрессирует в генерализованную септическую форму, заканчивающуюся у большинства больных летальным исходом.

После перенесенной сибирской язвы образуется стойкий иммунитет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при сибирской язве зависит от пути передачи инфекции, инфицирующей дозы возбудителя и колеблется от 1 до 6-7 дней (чаще 2-3 дня). Однако иногда при ингаляционном пути поступления возбудителя в организм инкубационный период может удлиняться до 8 недель. Так, данные, полученные в исследованиях на лабораторных животных, свидетельствуют о том, что длительность инкубационного периода при ингаляционной форме сибирской язвы обратно пропорциональна количеству поступившего в организм возбудителя. Более того, споры B.anthracis могут вегетировать в альвеолах организма хозяина еще несколько недель после инфицирования, а назначение антибактериальных препаратов способно увеличивать продолжительность инкубационного периода.

Различают кожную, ингаляционную (легочную) и гастроинтестинальную (кишечную) формы сибирской язвы. Около 95% всех спорадических случаев заболеваний сибирской язвой приходится на кожную форму и лишь 5% - на ингаляционную. Гастроинтестинальная (кишечная) форма сибирской язвы встречается в развивающихся странах. В настоящее время она регистрируется крайне редко: около 1% случаев.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

Предварительный диагноз кожной формы сибирской язвы может быть поставлен на основании данных эпидемиологического анамнеза, типичной клинической картины болезни и динамики развития кожных изменений.

Для подтверждения диагноза используются традиционные микробиологические методы. Предварительные результаты могут быть получены при окрашивании по Граму мазков клинического материала, взятого с пораженного участка, в которых обнаруживаются крупные грамположительные палочки. Исследуют содержимое везикул или мазки, взятые со дна язвенного дефекта или из-под некротического струпа.

Для окончательного подтверждения диагноза проводят культуральное исследование полученного материала. Вероятность получения положительных результатов при культуральном исследовании невысока и составляет от 10 до 40% в первые 3 недели болезни. На результаты культурального исследования неблагоприятно влияет предшествующая антибактериальная терапия, которая уже в течение первых 24 ч приводит к эрадикации вегетативных форм B.anthracis. В связи с этим у пациентов, получающих антимикробные препараты, а также при отрицательных результатах микроскопии и культурального исследования для диагностики кожной формы сибирской язвы используют серологические методы.

Диагностические титры специфических антител более чем у 90% пациентов с кожной формой сибирской язвы начинают выявляться с 3-й недели и определяются на протяжении 6 месяцев от начала болезни. Более того, в данной ситуации можно выполнить пункционную биопсию кожи в центре первичного аффекта с последующим иммуногистохимическим исследованием полученного материала или окраской его серебром.

ЛЕЧЕНИЕ

Природные штаммы B.anthracis, в том числе и штаммы чувствительны ко многим антибиотикам, включая пенициллин, амоксициллин, доксициклин, тетрациклин, кларитромицин, клиндамицин, рифампицин, ванкомицин, хлорамфеникол и ципрофлоксацин.

Несмотря на то что долгое время пенициллин был препаратом выбора для лечения сибирской язвы, встречаются, хотя и в редких случаях, природные штаммы B.anthracis, резистентные к пенициллину. В связи с этим пенициллин уже не может считаться препаратом выбора для лечения различных форм сибирской язвы. Более того, уже описаны случаи развития резистентности у штаммов B.anthracis при культивировании ее на средах, содержащих субингибирующие концентрации некоторых антибиотиков (доксициклин, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин, алатрофлоксацин, гатифлоксацин).

Так, в одном исследовании после нескольких пассажей возбудителя на среде с каким-либо фторхинолоном наблюдалось повышение МПК для всех антибиотиков этой группы, также были получены штаммы, резистентные к доксициклину. Устойчивые к доксициклину штаммы, хотя и редко, но встречаются в естественных условиях.

В ветеринарной практике лечение не проводиться. При обнаружении больных животных на фермах и сельскохозяйственных предприятиях их отправляют на убой.

ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ

В предотвращении распространения болезни важное значение имеет соблюдение соответствующих правил погребения и кремирования людей и животных, умерших от сибирской язвы. Особое внимание должно быть уделено процедуре кремирования. Риск передачи инфекции от умершего животного сохраняется до тех пор, пока оно не будет захоронено или кремировано.

При аутопсии лиц, умерших от сибирской язвы, все инструменты и материалы должны быть обработаны автоклавированием или уничтожены термическим способом.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Первая вакцина против сибирской язвы была создана в 1881 г., всего через 5 лет после открытия возбудителя болезни. В настоящее время для вакцинации людей против сибирской язвы используются живая аттенуированная и инактивированная адсорбированная сибиреязвенные вакцины. В последние годы начались исследования по созданию новых генно-инженерных вакцин на основе рекомбинантного летального токсина.

Противопоказаниями для введения вакцины являются: перенесенная в анамнезе инфекция, вызванная B.anthracis, и аллергические реакции на введение предыдущей дозы сибиреязвенной вакцины или на любой ее компонент. Исследований по применению вакцины у беременных пока не проводилось. Кормление грудью не является противопоказанием для введения инактивированных вакцин, к которым и относится адсорбированная сибиреязвенная вакцина.

Вакцинация инактивированной сибиреязвенной вакциной показана персоналу лабораторий, работающих с B.anthracis, а также лицам, чья профессиональная деятельность связана с высокой вероятностью образования бактериального аэрозоля. Вакцинация лиц, занимающихся обработкой продуктов животноводства.

В эндемичных регионах с высокой распространенностью сибирской язвы среди животных вакцинация может проводиться работникам ветеринарной службы, а также другим контингентам группы высокого риска, контактирующим с потенциально инфицированными животными. Плановая вакцинация показана также военнослужащим и некоторым специальным контингентам, риск инфицирования которых возбудителем сибирской язвы можно точно оценить.

В России лицам, представляющим группу риска заражения сибирской язвой (работники предприятий по обработке продуктов животноводства), проводят плановую вакцинацию живой аттенуированной сибиреязвенной вакциной СТИ. В то же время в других странах живые вакцины не используются, что связано с их низкой безопасностью для человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сибирской язвой заболевают многие сельскохозяйственные животные - лошади, северные олени, крупный и мелкий рогатый скот, свиньи. Одной из главных причин заболевания сельскохозяйственных животных служит низкий уровень иммунизации животных в частных хозяйствах, бесконтрольный убой больных животных и свободная реализация продуктов животноводства без ветеринарного освидетельствования.

В настоящее время, с развитием санитарно-эпидемиологической службы, с появлением антибиотиков заболеваемость носит лишь спорадический характер, проявляясь лишь иногда и отдельными вспышками. Но все же ветеринарная и санитарно-эпидемиологическая службы оценивают эпизоотологическую и эпидемиологическую ситуацию по сибирской язве как напряженную.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Микробиологическая диагностика бактериальных болезней животных. Справочник., Д.И. Скородумов., Москва 2005 г.
2. Микробиология., И.Л. Дикий, И.Ю. Холупяк, И.Е. Шевелева, М.Ю. Стегний., Киев 2007 г.
3. Ветеринарная микробиология и иммунология: Часть 1: Общая микробиология: учебник для вузов., В.Н. Кисленко, Н.М. Колычев., Москва 2006 г.
4. Ветеринарная микробиология и иммунология., Н.М. Колычев, Р.Г Госманов., Москва 2006 г.
5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология изд.4., Борисов Л. Б., Москва 2005 г.