

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
“Уральская государственная медицинская академия”
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии**

Литусов Н.В.

ВОЗБУДИТЕЛЬ СТОЛБНЯКА

Иллюстрированное учебное пособие

Екатеринбург, 2013

УДК 612

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМА Борзунов В.М.

Литусов Н.В. Возбудитель столбняка. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: Изд-во ГБОУ ВПО УГМА, 2013. - 27 с.

В иллюстрированном учебном пособии рассматриваются вопросы истории открытия и изучения возбудителя столбняка, его морфологические, тинкториальные, культуральные, биохимические и антигенные свойства, факторы патогенности, эпидемиология, патогенез и клинические симптомы заболевания, основы профилактики и лечения столбняка.

Учебное пособие предназначено для внеаудиторной подготовки студентов, обучающихся по специальностям 060101 (лечебное дело), 060103 (педиатрия), 060105 (медико-профилактическое дело), 060201 (стоматология) и 060301 (фармация).

© Литусов Н.В.

© УГМА, 2013

Содержание

Историческая справка	4
Классификация	6
Морфологические и тинкториальные свойства	6
Культуральные, биохимические и антигенные свойства.....	8
Резистентность.....	10
Эпидемиология	10
Факторы патогенности возбудителя и патогенез заболевания.....	12
Клиника	15
Лабораторная диагностика	17
Лечение.....	19
Профилактика	19
Характеристика препаратов, применяемых для диагностики, профилактики и лечения столбняка	21
Вопросы для контроля усвоения материала	23
Тренировочные тесты	23
Литература для самоподготовки.....	25

Историческая справка

Столбняк (греч. *tetanus* – оцепенение, отвердение, судорога) – остро протекающая неконтагиозная раневая инфекция с поражением нервной системы, напряжением скелетной мускулатуры и генерализованными судорогами. Название болезни принадлежит Гиппократу (рисунок 1).

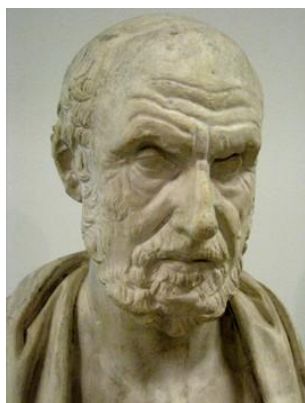


Рисунок 1 – Гиппократ (Hippocrates, 460 г. до н. э. - между 377 и 356 гг. до н. э.).

Считается, что сын Гиппократа умер от столбняка. Гиппократ впервые описал клиническую картину этой болезни, выделив три основных клинических симптома столбняка: тризм (судорожное сжатие челюстей в результате спазма жевательной мускулатуры), “сардоническую улыбку” (презрительно-ироническое выражение лица в результате спазма мимической мускулатуры) и дисфагию (затрудненное глотание в результате сокращения мышц глотки). Эти симптомы столбняка до сих пор известны под названием **триады Гиппократа**. Им было отмечено, что столбняк в большинстве случаев возникает среди мужчин во время военных действий (“бич войны”) и у женщин после родов или абортов в антисанитарных условиях.

Возбудитель заболевания обнаружил в экссудате раны умершего от столбняка человека в 1883 г. русский ученый Н.Д. Монастырский (рисунок 2).



Рисунок 2 – Нестор Дмитриевич Монастырский (1847-1888 гг.).

В 1884 г. немецкий терапевт А. Николайер (рисунок 3) подробно описал возбудителя заболевания и экспериментально воспроизвел столбняк на белых мышцах и морских свинках.



Рисунок 3 – Артур Николайер (Arthur Nicolaier, 1862-1942 гг.).

Чистую культуру возбудителя выделил в 1887 г. японский микробиолог Ш. Китазато (рисунок 4). Он установил, что введение чистой культуры возбудителя вызывает у лабораторных животных развитие типичного заболевания.



Рисунок 4 – Шибасабуро Китазато (1852-1931 гг.).

В 1890 г. датский терапевт К. Фабер (рисунок 5) обнаружил столбнячный токсин.



Рисунок 5 – Кнуд Хельге Фабер (Knud Helge Faber, 1862-1956 гг.).

В 1890 г. Ш. Китагато совместно с немецким бактериологом Э. Берингом (рисунок 6) приготовил противостолбнячную сыворотку.



Рисунок 6 – Эмиль Адольф фон Беринг (Emil Adolf von Behring, 1854-1917 гг.).

В 1923 г. французский ветеринарный врач Г. Рамон (рисунок 7) для профилактики столбняка приготовил столбнячный анатоксин.



Рисунок 7 – Гастон Рамон (Gaston Ramon, 1886-1963 гг.).

Большой вклад в изучение столбняка внесли отечественные ученые Матвеев К.И. и Сергеева Т.И.

Классификация

Возбудитель столбняка по современной классификации относится к царству бактерии, типу *Firmicutes*, порядку *Clostridiales*, семейству *Clostridiaceae*, роду *Clostridium*, виду *Clostridium tetani*. По структуре Н-антигена выделяют 10 сероваров возбудителя, не отличающихся по другим свойствам друг от друга.

Морфологические и тинкториальные свойства

Возбудитель столбняка может существовать в виде вегетативных клеток или спор. Вегетативная клетка *C. tetani* представляет собой крупную палочку с закругленными концами размером 4-8x0,3-0,8 мкм (рисунок 8).



Рисунок 8 – Vegetативные клетки *C. tetani*, компьютерное изображение.

По Граму вегетативные клетки *C. tetani* окрашиваются положительно (рисунок 9).

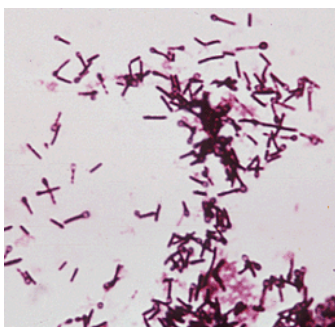


Рисунок 9 – Vegetативные клетки возбудителя столбняка, окраска по Граму.

При неблагоприятных условиях внешней среды возбудитель столбняка образует споры круглой формы, располагающиеся терминально. Диаметр споры превышает поперечник вегетативной клетки, поэтому клетка со спорой имеет вид барабанной палочки (рисунок 10).

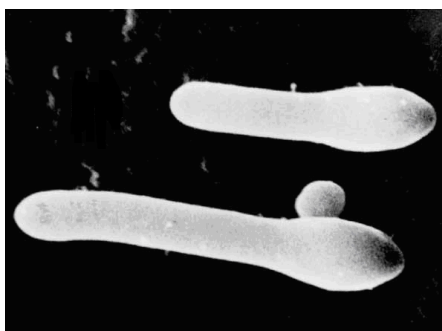


Рисунок 10 – Споры возбудителя столбняка внутри вегетативной клетки, электронная микроскопия.

Вегетативные клетки *C. tetani* обладают подвижностью за счет наличия жгутиков. Одна клетка имеет до 20 жгутиков и более (рисунок 11).

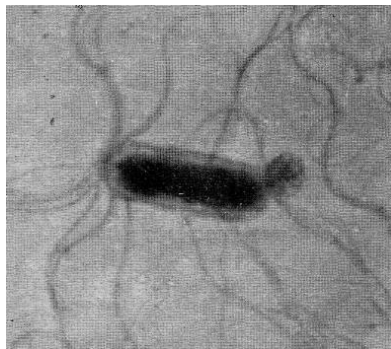


Рисунок 11 – Жгутики *C. tetani*, электронная микрофотография.

Столбнячная палочка капсул не образует.

Культуральные, биохимические и антигенные свойства

Возбудитель столбняка является облигатным анаэробом, поэтому не продуцирует ферменты, необходимые для аэробного дыхания (цитохромоксидаза, пероксидаза, каталаза). Столбнячная палочка растет при температуре от 14 до 45°C. В качестве жидких питательных сред для выращивания возбудителя столбняка используют среду Китта-Тароцци, бульон Мартена, среду Вейнберга. Для создания анаэробных условий среды разливают высоким столбиком, помещают в них адсорбенты кислорода (кусочки печени или мяса), сверху наносят слой вазелинового масла. Перед посевом среды дополнительно кипятят на водяной бане с целью удаления растворенного кислорода. В жидких питательных средах столбнячная палочка вызывает равномерное помутнение (рисунок 12).



а б

Рисунок 12 - Рост клостридий в среде Китта-Тароцци: а - рост культуры; б – контроль.

В плотные питательные среды для культивирования *C. tetani* добавляют кровь, сыворотку крови, молоко, яичный желток. Для обеспечения анаэробных условий культивирование на плотных питательных средах осуществляют в

анаэростатах или в герметизируемых специальных контейнерах с использованием газогенерирующих пакетов типа Gas Pack (рисунок 13).



Рисунок 13 – Анаэростат (а), контейнеры для культивирования и газогенерирующие пакеты Gas Pack (б).

На поверхности агаровых сред в анаэробных условиях образуются прозрачные со стекляннным блеском сливающиеся паукообразные шероховатые колонии R-формы с отростками. На средах с кровью выявляется зона гемолиза (рисунок 14).

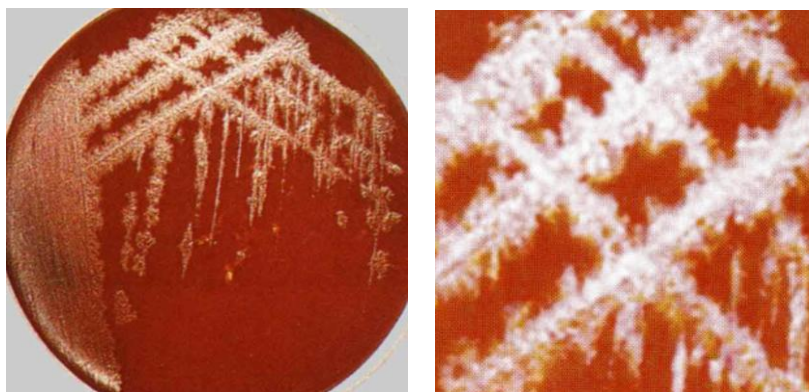


Рисунок 14 – Рост *C. tetani* на кровяном агаре.

При посеве уколом в столбик агара образуются мелкие колонии, похожие на кусочки ваты.

C. tetani не обладает сахаролитической и протеолитической активностью. Не образует индола. Некоторые штаммы ферментируют глюкозу, медленно пептонизируют молоко и разжижают желатин с образованием газа. Обладает фибринолитической активностью.

Возбудитель столбняка обладает групповым специфическим термостабильным О-антигеном и типоспецифическим термолабильным Н-антигеном.

Резистентность

Вегетативные клетки возбудителя столбняка малоустойчивы к воздействию температуры и химических веществ.

Споры *C. tetani* обладают высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам. Они выдерживают нагревание до 80°C в течение 4-6 часов, до 90°C - в течение 2 часов, при кипячении споры погибают через 40-50 минут. Полное обезвреживание спор возбудителя столбняка отмечается при автоклавировании при 130°C в течение 20 минут. В сухом состоянии споры выдерживают нагревание до 115°C в течение 20 минут. В почве они сохраняются более 10 лет. При благоприятной температуре наблюдается прорастание спор в почве с образованием вегетативных клеток. В последующем цикл спорообразования повторяется, в результате чего происходит накопление возбудителя во внешней среде. В 5%-ном растворе фенола споры сохраняют жизнеспособность в течение 24 часов, в 1%-ном растворе сулемы – в течение 10-12 часов, в 10%-ном растворе хлорной извести – в течение 10 минут. Споры образуются в присутствии кислорода при температуре не ниже 4°C.

Столбнячный токсин инактивируется при 65°C в течение 5 минут, легко разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта.

Эпидемиология

Столбняк встречается повсеместно. Наибольшее распространение он имеет в странах с жарким и влажным климатом. Естественным **резервуаром возбудителя и источником инфекции** является **почва**. Возбудитель столбняка обнаруживается в 20-100% проб почвы. Кроме того, столбнячная палочка относится к постоянным обитателям кишечника травоядных животных и обнаруживается в кишечнике 5-40% здоровых людей. Попадая с фекалиями в почву, палочка превращается в споровую форму. Споры столбнячной палочки из почвы попадают на растения и овощи, с которыми вновь проникают в кишечник животных и человека.

Из внешней среды возбудитель заболевания попадает в организм человека при ранениях, ожогах, обморожениях, при родах и абортах, протекающих в антисанитарных условиях. Развитию столбняка способствует не только загрязнение ран почвой, но и наличие нежизнеспособных тканей и инородных тел в ране, запоздалая первичная обработка раны, отсутствие у больного иммунитета. Например, до введения в практику специфической профилактики во время Первой мировой войны 1914-1919 гг. столбняк развивался у 2,4-8 человек из 1000 раненых. После введения обязательной иммунизации против столбняка во время Второй мировой войны 1939-1945 гг. заболеваемость столбняком составила 0,1-0,6 человек на 1000 раненых.

В глубокой ране, имеющей размозженные ткани и обеспечивающей анаэробные условия, благоприятные для развития возбудителя, споры трансформируются в вегетативные клетки, продуцирующие столбнячный токсин (рисунк 15).

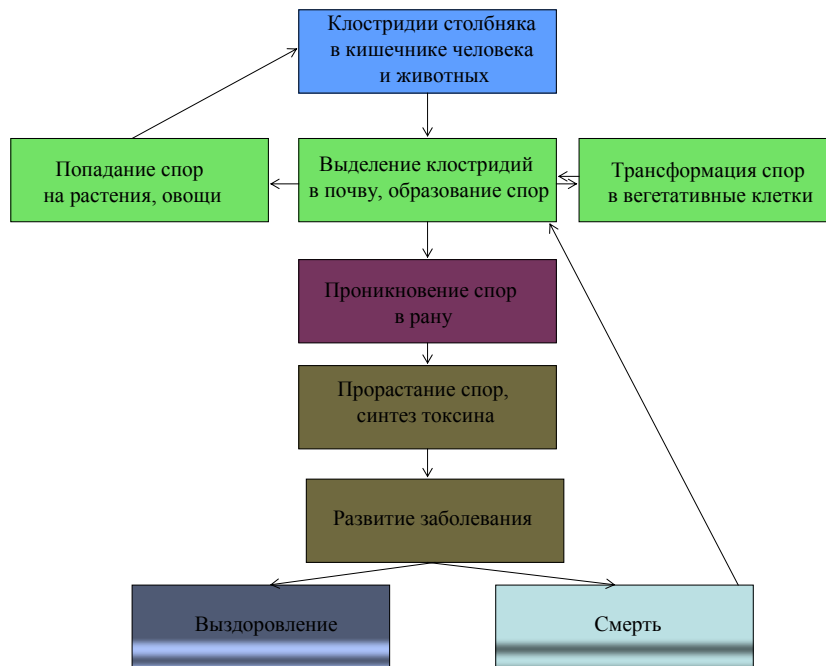


Рисунок 15 - Схема циркуляции столбнячной палочки в природе.

Для столбняка характерен контактный **механизм передачи** возбудителя. **Путь передачи** - раневой: бытовые и производственные травмы, ранения, ожоги, обморожения, операционные и инъекционные раны (рисунок 16).



Рисунок 16 - Входные ворота возбудителя при столбняке.

Основную группу риска составляют работники сельского хозяйства и дорожные рабочие. Больной человек для окружающих не опасен. В летние месяцы заболеваемость столбняком выше. Чаще болеют мужчины. В странах, где отсутствует плановая вакцинация, часто заболевают новорожденные и дети младшего возраста. При этом смертность у новорожденных достигает 95%. Например, во всем мире в 1993 г. от столбняка умерло 515000 новорожденных. Частота заболеваемости в развивающихся странах составляет 10-50 случаев на 100 тысяч населения, а в странах с обязательной иммунопрофилактикой - 0,1-0,6 случая на 100 тысяч населения.

В Российской Федерации в 2000 г. было зарегистрировано 33 случая заболевания столбняком, в 2001 г. - 42 случая, в 2002 г. - 40 случаев (2 случая -

дети до 14 лет), в 2003 г. – 25 случаев, в 2004 г. – 35 случаев, в 2005-2012 гг. – по 30-35 случаев ежегодно.

Летальность при столбняке достигает 40%, несмотря на применение лечебных препаратов.

Факторы патогенности возбудителя и патогенез заболевания

Возбудитель столбняка, проникнув в рану, размножается в месте входных ворот инфекции. Внутри вегетативных клеток в процессе размножения накапливается токсин, который высвобождается при лизисе микробных клеток. **Столбнячный токсин** является основным фактором патогенности возбудителя. Он состоит из двух фракций - тетаноспазмина (нейротоксина, TeNT) и тетанолизина (гемолизина). Летальная доза столбнячного токсина для человека составляет 2 нг/кг массы тела.

Ведущая роль в развитии заболевания принадлежит тетаноспазмину. **Тетаноспазмин** относится к группе частично секретлируемых экзотоксинов (частично секретруется во внешнюю среду, а частично ассоциирован с бактериальной клеткой). Тетаноспазмин вызывает длительное напряжение мышц (мышечную ригидность) и их болезненное сокращение (тетанус). Между одиночными сокращениями полного расслабления мышцы не происходит, поэтому мышца находится в максимально сокращенном состоянии. **Тетанолизин** обладает гемолитическим и кардиотоксическим действием, вызывая развитие метаболического ацидоза.

При добавлении к столбнячному токсину формалина и выдерживании смеси при повышенной температуре экзотоксин превращается в **анатоксин** или **токсоид** (рисунок 17), который применяют для специфической профилактики столбняка у человека или для гипериммунизации животных с целью получения антитоксина.

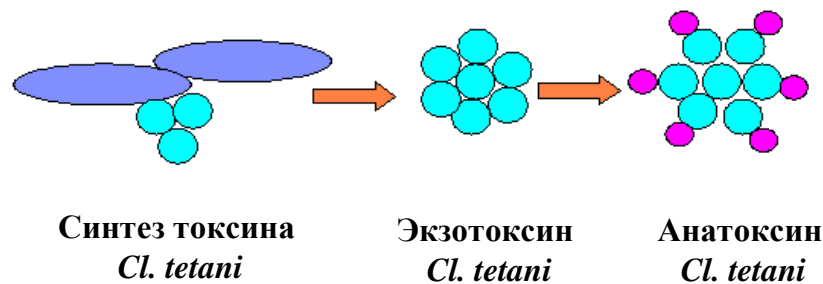


Рисунок 17 - Схема получения столбнячного анатоксина.

Синтез тетаноспазмина кодируется генами, расположенными на плазмиде pE88 (рисунок 18).

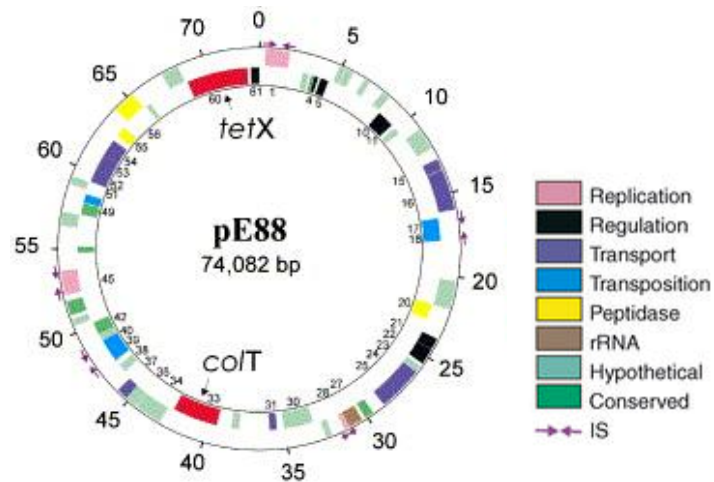


Рисунок 18 - Плазмида pE88 *Clostridium tetani*.

Тетаноспазмин представляет собой одноцепочечный пептид молекулярной массы 150 кД (рисунок 19).



Рисунок 19 - Структура тетаноспазмина.

Под воздействием собственных и тканевых протеаз столбнячный токсин превращается в димер, состоящий из тяжелой (молекулярная масса 100 кД) и легкой (молекулярная масса 50 кД) цепей, соединенных дисульфидной связью (рисунок 20).

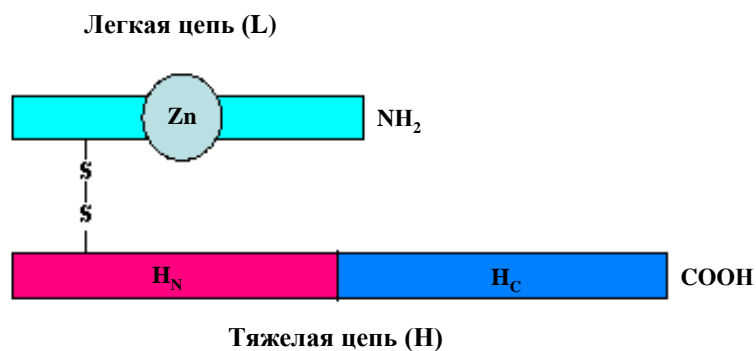


Рисунок 20 – Структура тетаноспазмина.

Легкая (L) цепь содержит цинк-связывающий участок, необходимый для проявления протеазной активности токсина. Тяжелая (H) цепь состоит из домена связывания с ганглиозидными рецепторами нервной клетки (С-концевой домен, С-терминальная последовательность, H_C) и домена трансмембранного перемещения (N-концевой домен, N-терминальная последовательность, H_N).

Тетаноспазмин из входных ворот инфекции по лимфатическим и кровеносным путям достигает нервно-мышечного синапса. Тяжелая цепь посредством H_C-домена взаимодействует с дисиаialogанглиозидами отростка нервной клетки и внедряется H_N-участком в мембрану. После этого происходит транспортировка L-цепи в отросток нервной клетки путем эндоцитоза (рисунок 21).

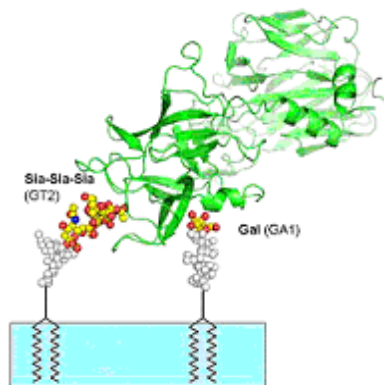


Рисунок 21 - Связывание тетаноспазмина с мембраной клетки.

Одновременно путем ретроградного транспорта по периневральному пространству с током внутринеуральной жидкости и с участием белков динеинов токсин переносится в тела мотонейронов, расположенных в центральной нервной системе (спинном и продолговатом мозге). Легкая цепь токсина разрушает в нервной клетке **синаптобrevин** (один из везикуло-ассоциированных белков, VAMP) и блокирует высвобождение тормозных нейромедиаторов (глицина и ГАМК) из нервных окончаний в синаптическую щель. В результате этого на мышечное волокно поступают только возбуждающие импульсы (рисунок 22).

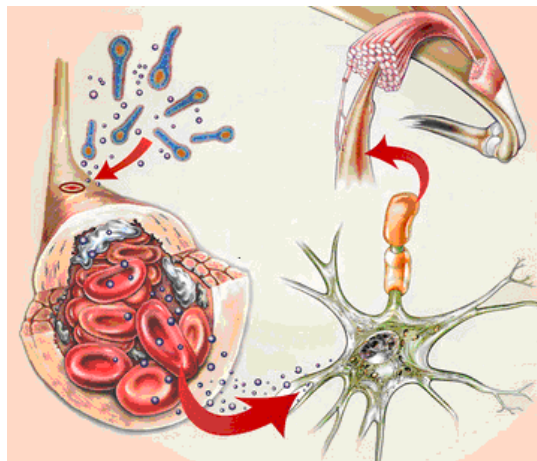


Рисунок 22 - Схема действия тетаноспазмина.

Устранение тормозного воздействия на мышечное волокно приводит к резкому повышению мышечного тонуса (гипертонусу) и гиперрефлексии. При этом малейшие внешние раздражители вызывают тетанические судороги.

При местном столбняке поражаются нервные окончания и развиваются судороги мышц непосредственно в области раны.

При генерализованном процессе образовавшийся в ране тетаноспазмин с кровью разносится по организму, связывается с нервными окончаниями и по соответствующим аксонам переносится в спинной и продолговатый мозг. Поэтому при генерализованном столбняке в процесс последовательно вовлекаются мышцы головы, туловища и конечностей.

Клиника

Основной формой заболевания является травматический столбняк, который в зависимости от способа заражения может быть раневым, послеоперационным, послеродовым, постинъекционным. Летальность при посттравматическом столбняке составляет 45-50%, при постабортальном и послеоперационном – до 70%, при столбняке новорожденных – до 90%.

По распространенности в организме выделяют **местный** (ограниченный) столбняк и **общий** (распространенный или генерализованный) столбняк. Местный столбняк характеризуется спазмами и подергиваниями мышц в месте ранения. При генерализованном столбняке наблюдаются общие судороги.

Выделяют следующие **периоды заболевания**.

Инкубационный период при столбняке составляет 6-14 дней. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает болезнь.

Начальный (продромальный) период продолжается до 2 дней. Наиболее ранним симптомом этого периода являются тупые тянущие боли в области раны (в месте входных ворот инфекции). Причем ко времени появления первых симптомов может наблюдаться полное заживление раны. Через 1-2 дня развивается **тризм** – напряжение и судорожное сокращение жевательных мышц (рисунок 23).

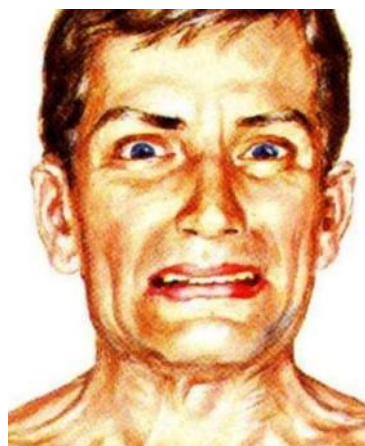


Рисунок 23 – Тризм при столбняке.

Период разгара (судорожный период) продолжается в среднем 8-12 дней, в тяжелых случаях до 2-3 недель. Основное проявление столбняка - **судорожный**

синдром: болезненные сокращения мышц (**тетанус**) и длительное напряжение мышц (**мышечная ригидность**).

В период разгара заболевания наблюдаются ригидность затылочных мышц и “сардоническая улыбка” или оскал (*Risus sardonius* или *risus caninus*): брови подняты, рот растянут, углы рта опущены, лицо одновременно выражает улыбку и плач (рисунок 24). Название этого симптома связывают с островом Сардиния. По преданию, на острове росла особая трава, при употреблении которой в пищу люди умирали, а их лица искажались судорогами, похожими на смех.



Рисунок 24 – “Сардоническая улыбка” при столбняке.

В этот период отмечается также затрудненное глотание в результате спазма мышц глотки, болезненное напряжение (**ригидность**) мышц затылка. В результате спазма глотательных мышц развивается **дисфагия** (затрудненное глотание), что сопровождается обильным слюнотечением без возможности сглатывания. Тризм, “сардоническая улыбка” и дисфагия являются классической триадой симптомов, характерных для столбняка (**триада Гиппократа**).

В последующем ригидность распространяется в нисходящем порядке (**нисходящий столбняк**) на мышцы шеи, спины, живота, конечностей. Напряжение отдельных групп мышц приводит к тому, что тело больного принимает дугообразное положение (**опистотонус** – судорожное выгибание позвоночника связанное с тоническим сокращением мускулатуры спины), ноги вытягиваются в струну, руки согнуты в локтях, четко выявляются контуры мышц. Судороги не распространяются на мышцы кистей и стоп. Опистотонус развивается в результате гипертонуса мышц разгибателей туловища (рисунок 25).



Рисунок 25 – Опистотонус при столбняке.

Судороги могут быть очень сильными и приводить к перелому X-XII грудных позвонков. Болезненные судороги вначале бывают редкими, а затем продолжаются почти непрерывно. Судороги возникают спонтанно или под влиянием внешних раздражителей (свет, звук). Между судорогами расслабления мышц не происходит. Спазмы мышц приводят к нарушению дыхания, глотания, дефекации, мочеиспускания, развитию застойных явлений во внутренних органах. Больной находится в полном сознании. Смерть наступает от паралича сердца или от асфиксии вследствие поражения мышц гортани, межреберных мышц и диафрагмы.

Период выздоровления продолжается до 2 месяцев и характеризуется постепенным снижением силы и количества судорог и напряжения мышц.

Столбняк новорожденных представляет собой особую форму заболевания. Вначале у ребенка нарушается глотание и сосание, затем развиваются судороги, сопровождающиеся цианозом, спазмом век. Тело ребенка приобретает “позу лягушонка”: положение на спине с запрокинутой головой, согнутыми и поджатыми к туловищу конечностями, на лице – страдальческое выражение. В последующем развивается тетанический спазм мышц всего тела (рисунок 26).



Рисунок 26 - Столбняк новорожденных.

После тяжелой формы столбняка остаются парезы, параличи, токсический миокардит, поражения суставов.

Естественный иммунитет против столбняка слабый. Иммунитет после заболевания не формируется. Выраженный противостолбнячный иммунитет обеспечивается путем иммунизации столбнячным анатоксином.

Лабораторная диагностика

Поскольку клиническая картина столбняка очень характерна, лабораторную диагностику обычно не проводят. К лабораторным исследованиям прибегают лишь в спорных, неясных случаях, а также при обследовании перевязочного и шовного материала или образцов почвы.

Исследуемым материалом при столбняке служат кусочки тканей из ран, отделяемое ран, кровь, секционный материал, перевязочный материал, почва.

Исследование проводится в двух направлениях:

- обнаружение токсина путем постановки биопробы;
- выделение возбудителя.

Для обнаружения токсина проводят реакцию биологической нейтрализации (**РБН**) на лабораторных животных. Для нейтрализации токсина используют антитоксическую сыворотку. Подкожное введение мышам фильтрата исследуемого материала при наличии токсина приводит к спазму мышц и искривлению тела в сторону места введения токсина (рисунок 27).



Рисунок 27 – Биологическая проба на белых мышах при столбняке.

Для обнаружения токсина разработаны также серологические реакции: реакция непрямой гемагглютинации (**РНГА**), иммуноферментный анализ (**ИФА**), реакция латекс-агглютинации и реакция коаггутинации.

Обнаружение возбудителя производится путем бактериоскопического и бактериологического исследования материала с места входных ворот инфекции.

Бактериоскопическое исследование направлено на обнаружение в мазках или мазках-отпечатках микробных клеток в виде “барабанных палочек”.

Бактериологическое исследование производится путем посева материала на среду Китта-Тароцци с последующим пересевом на плотные среды для выделения чистой культуры и изучения ее свойств.

В качестве экспрессного метода диагностики используют реакцию иммунофлюоресценции (**РИФ**) мазков и мазков-отпечатков из раны.

Для определения уровня антител к столбнячному анатоксину в сыворотке крови человека используют реакцию пассивной гемагглютинации (**РПГА**), проводимую микро- или макрометодом. РПГА осуществляется с помощью столбнячного эритроцитарного диагностикума (рисунок 28).



Рисунок 28 – Столбнячный эритроцитарный диагностикум для РПГА.

Лечение

Основными принципами лечения столбняка являются:

- хирургическая обработка раны (вскрытие, санация, аэрация);
- нейтрализация столбнячного токсина;
- тотальная миорелаксация;
- поддержание дыхательной и сердечно-сосудистой систем;
- профилактика и лечение осложнений;
- полноценное питание и уход.

Лечение больных столбняком проводится в стационаре. Больной помещается в отдельную затемненную палату, где исключается возможность воздействия внешних раздражителей (шум, свет и т. д.).

Для специфического (этиотропного) лечения применяют **противостолбнячную антитоксическую очищенную концентрированную сыворотку (антитоксин)**, полученную путем гипериммунизации лошадей столбнячным анатоксином. Используют также донорский **противостолбнячный иммуноглобулин** (рисунок 29).



Рисунок 29 – Противостолбнячный иммуноглобулин.

Специфическую серотерапию начинают как можно раньше, так как через 2-3 дня токсин проникает в нервные клетки и исчезает из крови. Сыворотку вводят однократно внутримышечно новорожденным 10000-20000 МЕ, детям более старшего возраста 20000-80000 МЕ, взрослым – 100000-150000 МЕ в течение 2-3 дней. Сыворотку вводят по методу Безредки. Противостолбнячный иммуноглобулин вводят внутримышечно в дозе 20000-50000 МЕ.

К сывороточным препаратам добавляют антибиотики, симптоматические средства (миорелаксанты, противосудорожные средства, анальгетики). Несмотря на лечение, летальность при столбняке превышает 30%.

Профилактика

Неспецифическая профилактика столбняка включает в себя профилактику травматизма в быту и на производстве и тщательную хирургическую обработку ран.

Специфическая профилактика столбняка может быть плановой (активная иммунизация детей и взрослых) и экстренной (посттравматической).

Плановая специфическая профилактика столбняка у детей начинается с 3-месячного возраста с последующей введением вакцины в 4,5 месяца и в 6 месяцев.

Ревакцинация проводится в 18 месяцев, в 7 и 14 лет. Плановая вакцинация проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

Плановая активная иммунизация осуществляется с помощью препаратов, разрешенных к применению. Для профилактики используют столбнячный анатоксин, входящий в состав АКДС-вакцины (против коклюша, дифтерии и столбняка), АДС-анатоксина (против дифтерии и столбняка), АС-анатоксина (против столбняка), секстанатоксина (против ботулизма, столбняка, анаэробной инфекции), вакцин Инфанрикс (против дифтерии, коклюша, столбняка), ДТ Вакс (против дифтерии и столбняка), Имовакс ДТ (против дифтерии и столбняка), Тетракок 05 (против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита) и других препаратов (рисунок 30).



Рисунок 30 – Препараты для специфической профилактики столбняка.

Плановую профилактику проводят также военнослужащим, механизаторам, строителям с помощью вакцины ТАВте (против брюшного тифа, паратифов А и В и столбняка) или адсорбированного столбнячного анатоксина (АС-анатоксина). Анатоксин вводят дважды с интервалом в 1 месяц, ревакцинацию проводят через год, а повторные ревакцинации – через 5 лет.

Экстренная иммунопрофилактика проводится при травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек (особенно при загрязненных и обширных ранах), обморожениях и ожогах II, III и IV степеней, внебольничных абортах, родах вне медицинских учреждений. В соответствии с действующими нормативными документами экстренную профилактику столбняка проводят до 20 дня с момента получения травмы. При этом используются следующие **схемы**:

- пассивная иммунизация с помощью антитоксической противостолбнячной сыворотки;
- активно-пассивная иммунизация с использованием столбнячного анатоксина и противостолбнячной сыворотки или иммуноглобулина;
- экстренная ревакцинация столбнячным анатоксином.

Для экстренной профилактики столбняка применяют следующие препараты:

- противостолбнячный человеческий иммуноглобулин;
- противостолбнячная лошадиная сыворотка (рисунок 31);
- адсорбированный столбнячный анатоксин.



Рисунок 31 - Сыворотка противостолбнячная лошадиная.

Иммунопрофилактика столбняка проводится в соответствии с действующими нормативными документами: приказ МЗ РФ №174 от 17.05.1999 г., СП 3.1.1381-03 “Профилактика столбняка”, МУ 3.1.2436-09 “Эпидемиологический надзор за столбняком”, МУ 3.1.1760-03 “Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета против управляемых инфекций (дифтерия, столбняк, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит)”.

Характеристика препаратов, применяемых для диагностики, профилактики и лечения столбняка

Питательная среда Китта-Тароцци.

Жидкая питательная среда для культивирования анаэробов. Представляет собой печеночный (или мясо-пептонный) бульон с кусочками печени (или мяса) на дне пробирки, хлоридом натрия и глюкозой. Поверх среды заливают слой вазелинового масла (0,5-2 см). Стерилизуют при 110-120⁰С в течение 30-40 минут. Перед употреблением среду прогревают на кипящей водяной бане для удаления растворенного кислорода.

Питательная среда Вейнберга.

Полужидкая питательная среда на основе МПБ. Содержит 1% агара и 0,2% глюкозы. Предназначена для культивирования анаэробов.

Бульон Мартена.

Жидкая питательная среда, состоящая из гидролизата желудков животных (свиней, рогатого скота), мясного настоя и хлорида натрия. Готовая среда стерилизуется дробно в течение 2 дней текущим паром.

Сахарный кровяной агар по Цейсслеру.

Представляет собой МПА с глюкозой и дефибринированной кровью крупного рогатого скота, лошадей или овец. К 3%-ному МПА добавляют глюкозу (0,1%) и стерилизуют при 80⁰С в течение 30 минут. Перед употреблением к

расплавленному и охлажденному до 45°C агару добавляют 20% дефибринированной крови и разливают в чашки Петри.

Столбнячный эритроцитарный диагностикум.

Столбнячный эритроцитарный диагностикум представляет собой 30% взвесь эритроцитов барана, обработанных танином и сенсibiliзирoванных очищенным концентрированным столбнячным анатоксином. В качестве консерванта применяется формалин. Представляет собой гомогенную взвесь коричневого цвета. Препарат предназначен для определения *in vitro* наличия и концентрации антител к столбнячному анатоксину (токсину) в сыворотках крови человека в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА). РПГА осуществляется микрометодом или макрометодом.

Столбнячный анатоксин.

Для плановой специфической профилактики столбняка выпускается очищенный сорбированный столбнячный анатоксин. Для его изготовления используется столбнячный токсин, представляющий собой фильтрат бульонной культуры возбудителя столбняка. Выращивание культуры осуществляется в жидкой питательной среде при 35°C в течение 7 дней. К стерильному токсину добавляют 0,35-0,4% формалина (40%-ный раствор формальдегида), смесь выдерживают при температуре 37-38°C в течение 21-25 дней для обезвреживания токсина. Полученный анатоксин проверяется на стерильность, безвредность, антигенность и иммуногенность. Стерильность устанавливают путем посева препарата на питательные среды. Безвредность проверяют путем введения анатоксина подкожно морским свинкам. В течение 20 дней у животных не должно быть явлений столбняка и местной реакции. Антигенные свойства анатоксина изучают по его антитоксинсвязывающей способности. Анатоксин разрешается к применению при содержании в 1 мл не менее 20 ЕС. Иммуногенные свойства определяют путем введения анатоксина морским свинкам. Через месяц животным подкожно вводят 100 DLM столбнячного токсина. Анатоксин разрешается к использованию при выживании не менее 50% морских свинок.

Проверенный анатоксин очищают от балластных веществ методом осаждения в изоэлектрической зоне соляной кислотой и фильтрования. К готовому препарату добавляют карболовую кислоту или мертиолят. Анатоксин сорбируется гидроокисью алюминия. В 1 мл сорбированного препарата содержится не менее 20 ЕС анатоксина.

Для изготовления столбнячного анатоксина используются штаммы столбнячной палочки Колле №154, Лондонский №228 и Копенгаген №471. Культивирование проводят на казеиново-растительной среде.

Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС-вакцина).

Представляет собой гомогенную взвесь, состоящую из убитых формалином или мертиолятом коклюшных палочек, дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроокиси алюминия. Применяется для плановой иммунизации одновременно против коклюша, дифтерии и столбняка. Первая вакцинация проводится в 3 месяца, вторая в 4,5 месяца, третья – в 6 месяцев, ревакцинация – в 18 месяцев, 6 и 14 лет. Препарат вводится внутримышечно или подкожно.

Адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин (АДС-анатоксин).

АДС-анатоксин состоит из смеси дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроокиси алюминия. Применяется для плановой иммунизации против дифтерии и столбняка детей, переболевших коклюшем или привитых против коклюша.

Противостолбнячная анитоксическая сыворотка.

Для экстренной профилактики и лечения столбняка выпускается жидкая и сухая очищенная концентрированная сыворотка. Для получения противостолбнячной сыворотки проводится гипериммунизация лошадей столбнячным анатоксином. Для получения сыворотки с высоким титром антител проводят 3-4 и более циклов иммунизации. Нативную сыворотку очищают, концентрируют и проверяют на стерильность, безвредность и апиrogenность. Обязательно проверяют титр противостолбнячной сыворотки на белых мышах. Титр сыворотки выражается анитоксическими единицами.

Сухая сыворотка перед применением разводится стерильным физиологическим раствором.

Очищенный концентрированный адсорбированный септаанатоксин.

Предназначен для профилактики анаэробной газовой гангрены, столбняка и ботулизма. Содержит анатоксины перфрингенс, эдематигенс, столбнячный, ботулинические типов А, В, С, Е. В качестве сорбента используется гидроокись алюминия. Вводится подкожно двукратно в дозе 1 мл с интервалом в 21 день. Ревакцинация (1 мл) – через 6 месяцев.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. История изучения возбудителя столбняка.
2. Морфологические и тинкториальные свойства возбудителя столбняка.
3. Культуральные свойства и биохимическая активность *Cl. tetani*.
4. Эпидемиология столбняка.
5. Факторы патогенности возбудителя столбняка и патогенез заболевания.
6. Клинические симптомы столбняка.
7. Лабораторная диагностика столбняка.
8. Профилактика столбняка.
9. Принципы лечения столбняка.

Тренировочные тесты

1. Возбудитель столбняка обнаружил:
 - Л. Пастер
 - Р. Кох
 - + Н.Д. Монастырский
 - Д.И. Ивановский
 - И.И. Мечников
2. Возбудитель столбняка относится к роду:

- *Bacillus*
- *Escherichia*
- *Shigella*
- + *Clostridium*
- *Proteus*

3. Для возбудителя столбняка характерно:

- грамотрицательные палочки
- + крупные грамположительные палочки
- + образуют споры
- не образуют спор
- образуют капсулу

4. Характерные свойства столбнячной палочки:

- строгий аэроб
- + облигатный анаэроб
- наличие эндотоксина
- кислотоустойчивость
- + синтез тетаноспазмина

5. Главный фактор патогенности возбудителя столбняка:

- высокая протеолитическая активность
- капсула
- + экзотоксин
- эндотоксин
- плазмокоагулаза

6. Пути передачи возбудителя столбняка:

- половой
- трансплацентарный
- + раневой
- трансмиссивный
- водный

7. Столбнячный экзотоксин содержит:

- гемагглютинин
- + тетаноспазмин
- нейраминидазу
- + тетанолизин
- фибринолизин

8. Ведущее звено патогенеза столбняка:

- некроз мягких тканей
- эндотоксический шок
- обезвоживание организма
- бактериемия

+ спастический паралич поперечнополосатых мышц

9. У человека возбудитель столбняка вызывает:

- пневмонию
- восходящий столбняк
- + нисходящий столбняк
- вялые параличи мышц
- пищевую токсикоинфекцию

10. Лабораторная диагностика столбняка предусматривает:

- выявление специфических антител
- проведение кожно-аллергической пробы
- выявление сенсibilизации организма
- + обнаружение токсина в исследуемом материале
- + обнаружение возбудителя в исследуемом материале

11. Для активной специфической профилактики столбняка используют:

- + анатоксин
- антитоксические сыворотки
- иммуноглобулины
- антибиотики
- бактериофаги

12. Для пассивной иммунопрофилактики столбняка используют:

- бактериофаги
- + иммуноглобулин
- антибиотики
- + антитоксическая сыворотка
- нормальная лошадиная сыворотка

13. Для специфического лечения столбняка используют:

- анатоксин
- + антитоксическая сыворотка
- + иммуноглобулин
- сульфаниламиды
- бактериофаги

Примечание: Знаком “+” отмечены правильные ответы.

Литература для самоподготовки

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.

2. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: М: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2002. – 736 с.
3. Воробьев А.А. Медицинская и санитарная микробиология: учеб. пособие для студ. высш. мед. учеб. заведений / А.А. Воробьев, Ю.С. Кривошеин, В.П. Ширококов. – 2-е изд., стер. – М.: Издательский центр “Академия”, 2006. – 464 с.
4. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для мед. вузов. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 591 с.: ил.
5. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. – 520 с.
6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2006. – 704 с.; ил., табл.
7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 448 с.: ил.
8. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.: ил.
9. Микробиология: учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060301.65 “Фармация” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 608 с.: ил.
10. МУ 3.1.2436-09. Эпидемиологический надзор за столбняком.
11. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред В.И. Покровского. – 3-е изд., стереотип. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 768 с.: ил.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 17.05.1999 г. №174 “О мерах по дальнейшему совершенствованию профилактики столбняка”.
13. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.1381-03. Профилактика столбняка.
14. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований: Учебное пособие / Под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной. – М.: ОАО “Издательство “Медицина”, 2005. – 600 с.: ил.
15. Информационные ресурсы (Интернет – сайты):
 - <http://www.microbiology.ru>
 - <http://ru.wikipedia.org>
 - <http://immunology.ru>
 - <http://www.molbiol.ru>
 - www.yandex.ru
 - www.Google.ru
 - www.Rambler.ru

Иллюстрированное учебное пособие

Литусов Николай Васильевич

Возбудитель столбняка