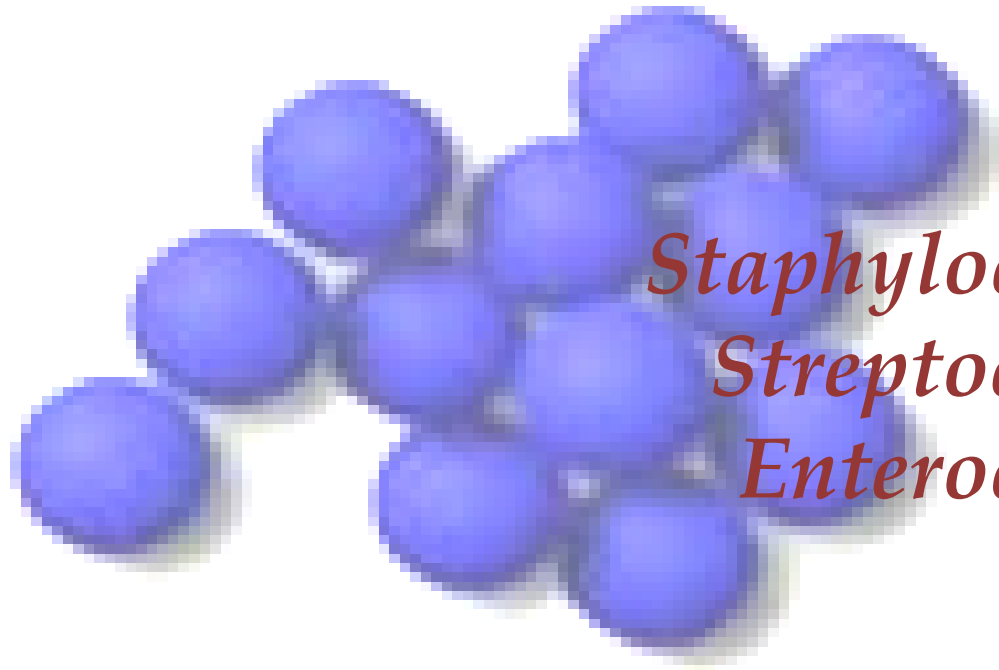


НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 8

Gram-позитивне и *Gram*-негативне коке

Хемофилни и други пробирљиви *Gram*-
негативни бацили

Gram-позитивне коке



Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

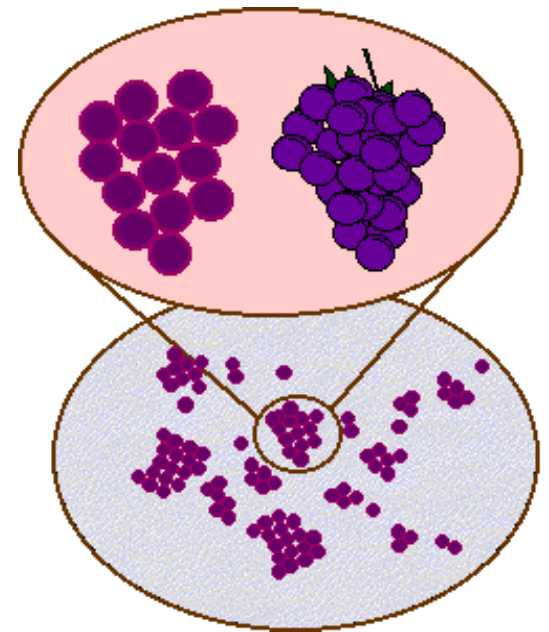
Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

-опште карактеристике-

Стафилококе су *Gram*-позитивне бактерије лоптастог облика (**коке**), груписане у виду **гроздова**

Staphylo- потиче од грчке речи што означава "грозд"



Патогене и условно патогене стафилококе



Staphylococcus aureus је један од најзначајнијих узрочника пиогених инфекција код људи. Колонизује слузницу носа 30-40% људи. Изазива веома тешка обољења



Staphylococcus epidermidis -најчешћа убикуитарна бактерија која насељава кожу већине људи и ретко изазива обољења код здравих људи. Изазива бројне инфекције у болничкој средини и то код пацијената са различитим имплантатима.

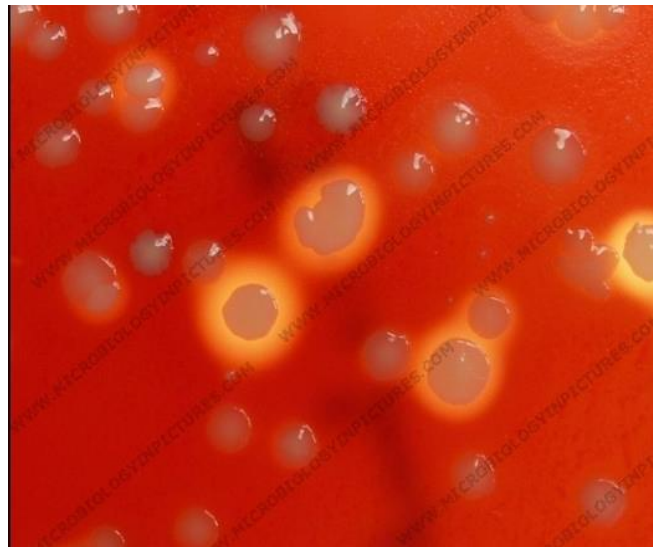
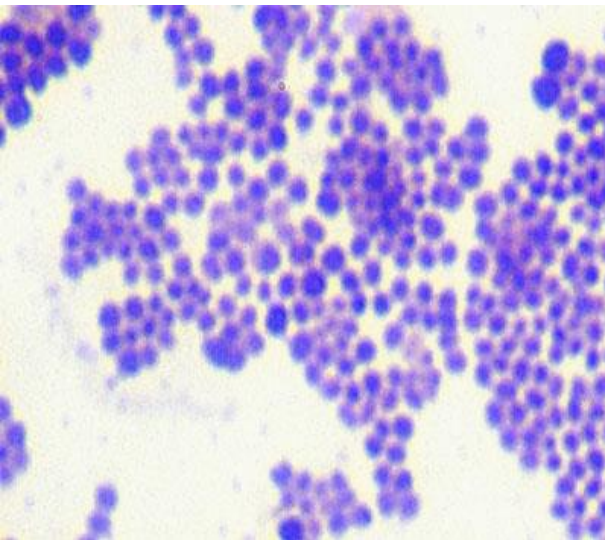
Staphylococcus saprophyticus искључиво изазива уринарне инфекције. *Staphylococcus lungdunensis* може да изазове агресивни ендокардитис.

Staphylococcus spp. -идентификација-

Све стафилококе формирају колоније на вештачким хранљивим подлогама и боје се по *Gram*-у.

S. aureus је добио назив по карактеристичном пигменту који колонијама даје златножуту боју (колоније других врста стафилокока су беле боје).

Све стафилококе производе [каталазу](#), ензим који разлаже [водоник пероксид](#).

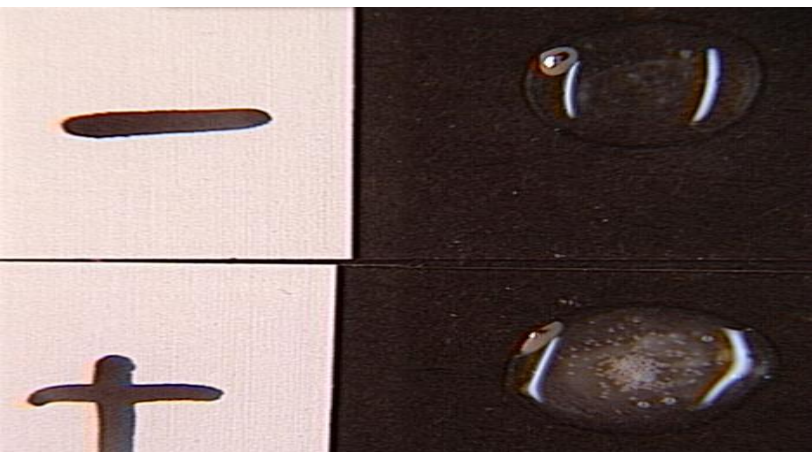


β -хемолитички *S. aureus*

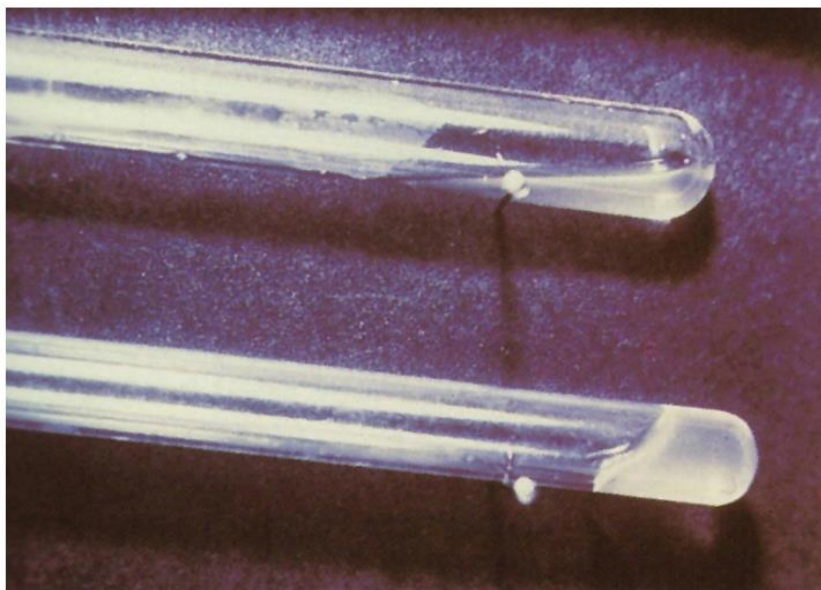
Коагулаза тест се користи за разликовање *S. aureus*-а од осталих врста стафилокока.

Врсте	Коагулаза	Боја колонија	Резистенција на новобиоцин
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	Бела и златно жута	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	Бела	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	Бела	+
<i>Staphylococcus lungdunensis</i>	-	Бела	-

...



S. aureus ослобађа слободну коагулазу, ензим, који коагулише плазму због чега је *S. aureus* **коагулаза- позитивна стафилокока**. Друге врсте стафилокока не продукују слободну коагулазу и то су коагулазе- негативе стафилококе.



S. aureus поседује клампинг фактор (везану коагулазу) који у плазми индукује формирање коагулума око бактерија.

Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

Коагулаза тест

(на плочици и у епрувети)

Staphylococcus spp.

-епидемиолошке карактеристике-



- ✓ Стафилококе преживљавају у живој а и у неживој средини (постељина, квака и одећа). Отпорне су на сушење и на високу температуру.
- ✓ Људи су главни резервоар *S. aureus*-а. Ова бактерија колонизује слuzницу носа. Транзиторно колонизује кожу, орофаринкс, вагину и фецес.

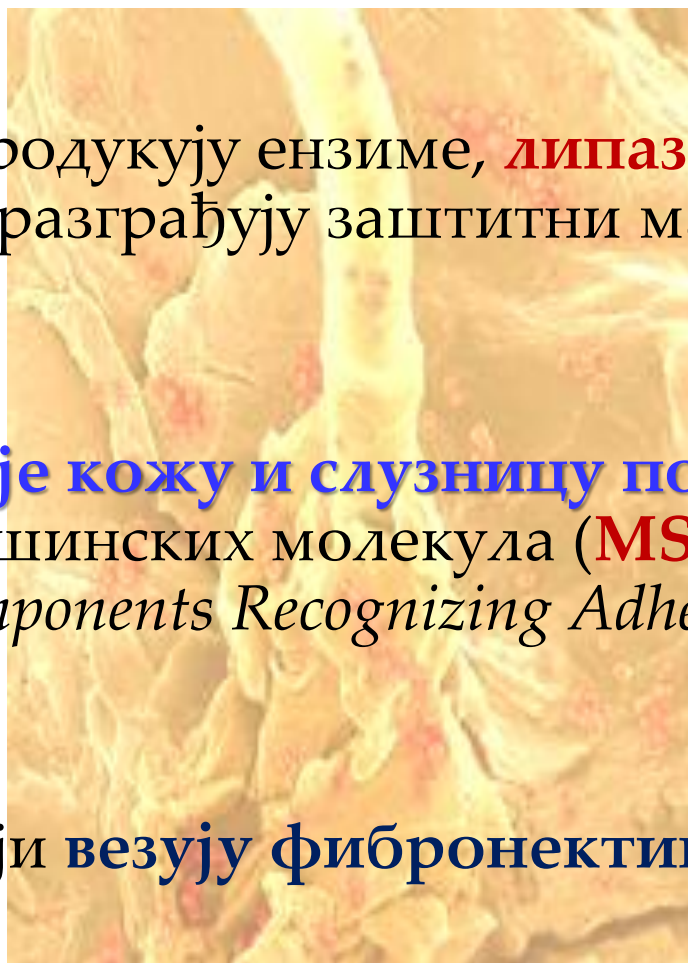
...

Стафилококе успешно колонизују кожу јер могу да расту у условима високе концентрације соли и липида.

Стафилококе продукују ензиме, **липазе** и **хидролазе**, којима разграђују заштитни масни слој коже.

S. aureus **колонизује кожу и слузницу помоћу** бактеријских површинских молекула (**MSCRAMMs**, *Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules*):

✗ протеини који **везују фибронектин** (FnbpA и FnbpB)





Клицоноштво...



Стафилококе се преносе директним контактом или путем аеросола.

Неки људи су клицоноше дужи временски период, док су други само повремено.

Људи одређене професије (лекари, медицинске сестре и друго болничко особље) су склони колонизацији *S. aureus*-ом.

Код дијабетичара, пацијената на хемодијализи, као и код оних којима се дужи временски период интравенски апликују лекови постоји већи ризик за клицоноштво.

Стафилококна обољења

Инвазивна:

интензивна супурација
и локална некроза

- локална: површинска и дубока
- генерализована

Токсигена:

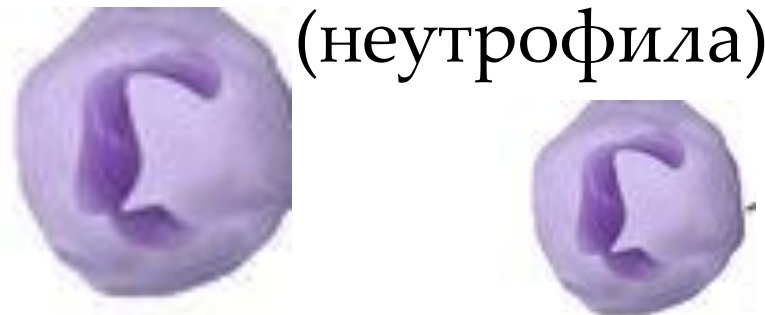
системска оштећења
(стафилококни токсини)

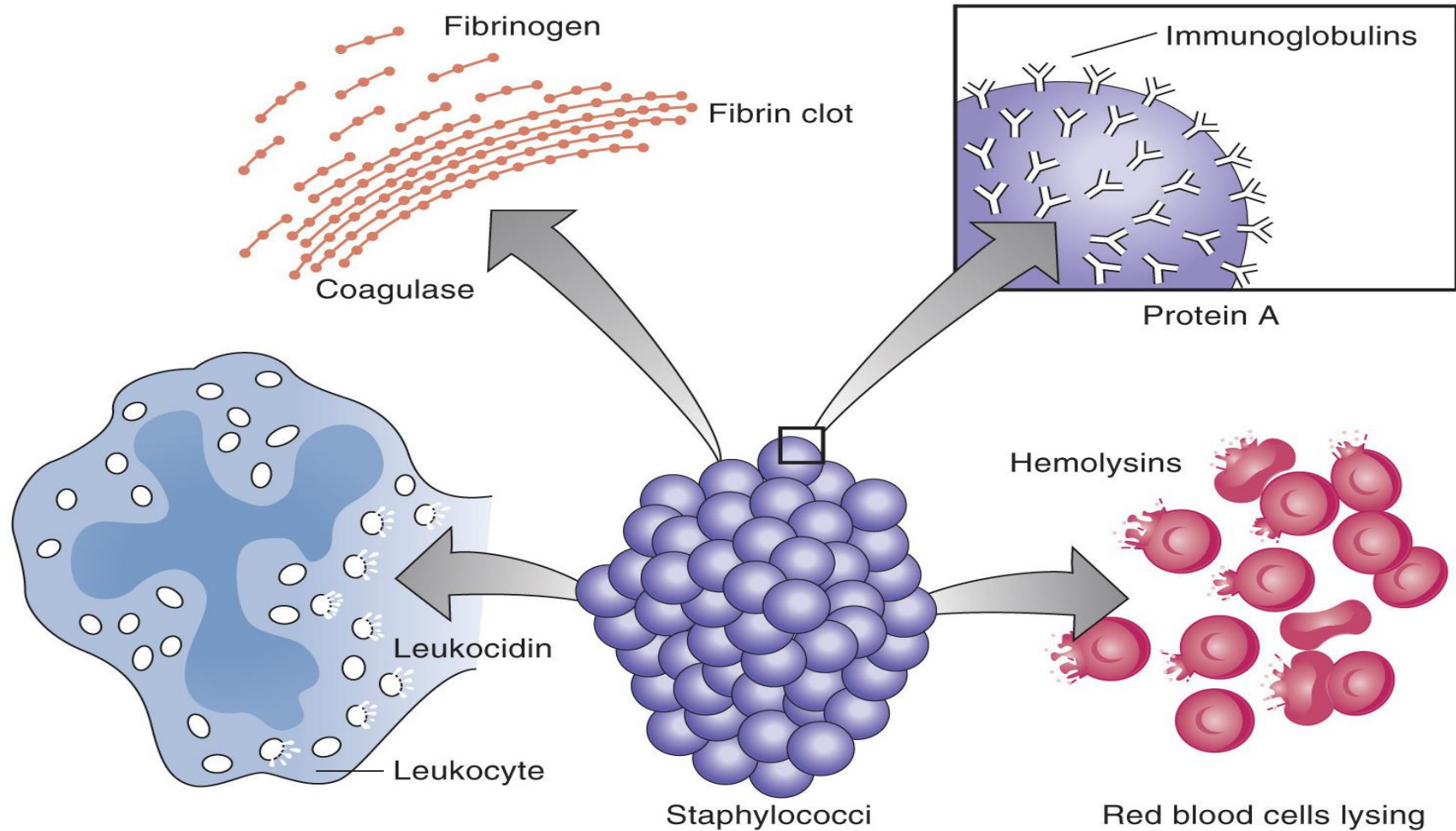
- токсични ефекти
удаљени од места
инфекције

Патогенеза гнојних стафилококних инфекција



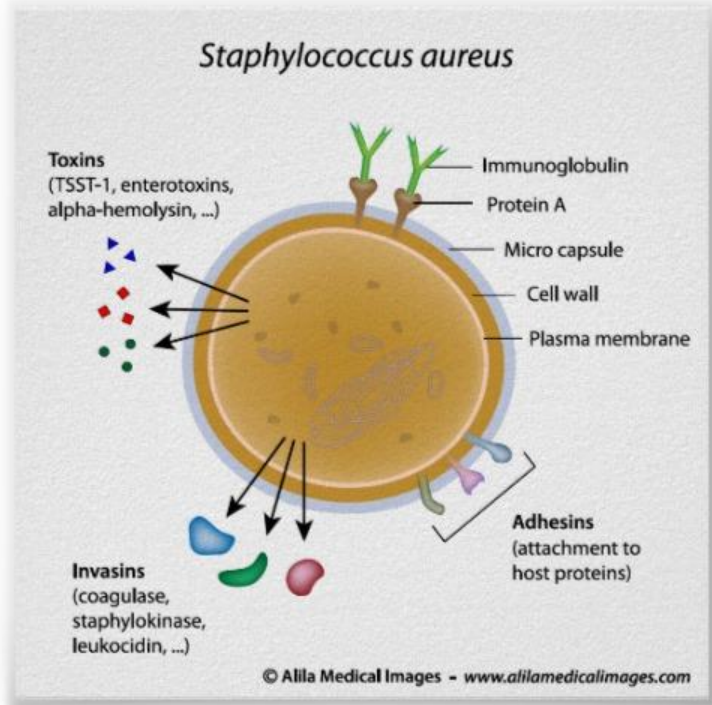
Најпре се развија **акутна запаљенска реакција** са брзим и екстензивним инфлуksом леукоцита (неутрофила)





Развој гноја и апсцеса. Инфекција *S. aureus*-ом индукује брз и обиман инфлукс леукоцита. Хемотактички фактори, пореклом из бактерија, као и компоненте комплемента се ослобађају у великој количини. *S. aureus* лучи коагулазу која изазива стварање угрушака. Ослобођени протеин А се везује за антитела и на тај начин смањује опсонизацију. *S. aureus* секретује цитолизине (леукоцидине и хемолизине) којима лизира неутрофиле и еритроците на месту инфекције. Из лизираних неутрофила ослобађају се велике количине ензима лизозома одговорних за оштећења околног ткива.

Остали фактори вируленције *S. aureus*-а



Структурне компоненте:

- Више од 90% сојева *S. aureus*-а који узрокују обољења поседују **капсулу** која инхибира фагоцитозу;
- **Пептидогликан** -активира алтернативни пут активације комплемента и на тај начин доприноси у запаљенској реакцији;
- **Липотеихоична киселина** и **теихоична киселина** -укључени у активацију комплемента, као и у адhezији бактерија за површину слузница;
- **Протеин А** - смањује опсонизацију бактерија.

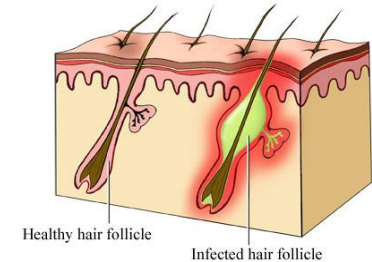
Ензими и токсини:

- **Каталазе**- ометају убилачку способност неутрофила;
- **Panton-Valentine леукоцидини** -ефикасни у оштећењу неутрофила;
- **Токсини који формирају поре**- α -, γ - и δ -токсини;
- **Хијалуронидаза** хидролизује матрикс везивног ткива. Већина сојева ослобађа и липазе, протеазе дезоксирибонуклеазе (DNA-азе).

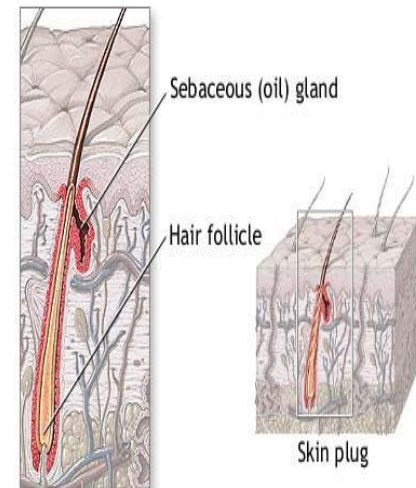
1. Инвазивна обољења изазвана *S. aureus*-ом

Инфекције коже и меког ткива:

- Већина локалних стафилококних инфекција индукује формирање гнојне колекције тј. **апсцеса**. Апсцес у кожи се назива **чир** или **фурункул**. Фурункул је површинска инфекција коже која се развија у фоликулу длаке или у пределу знојних и лојних жлезда (затворени изводни канали су предиспозиција за развој ове инфекције).
- Више удружених фурункула чине **карбункул**. Стафилококе са коже могу да се шире у поткожно ткиво што за последицу има дифузну инфламацију тј. **целулитис**.

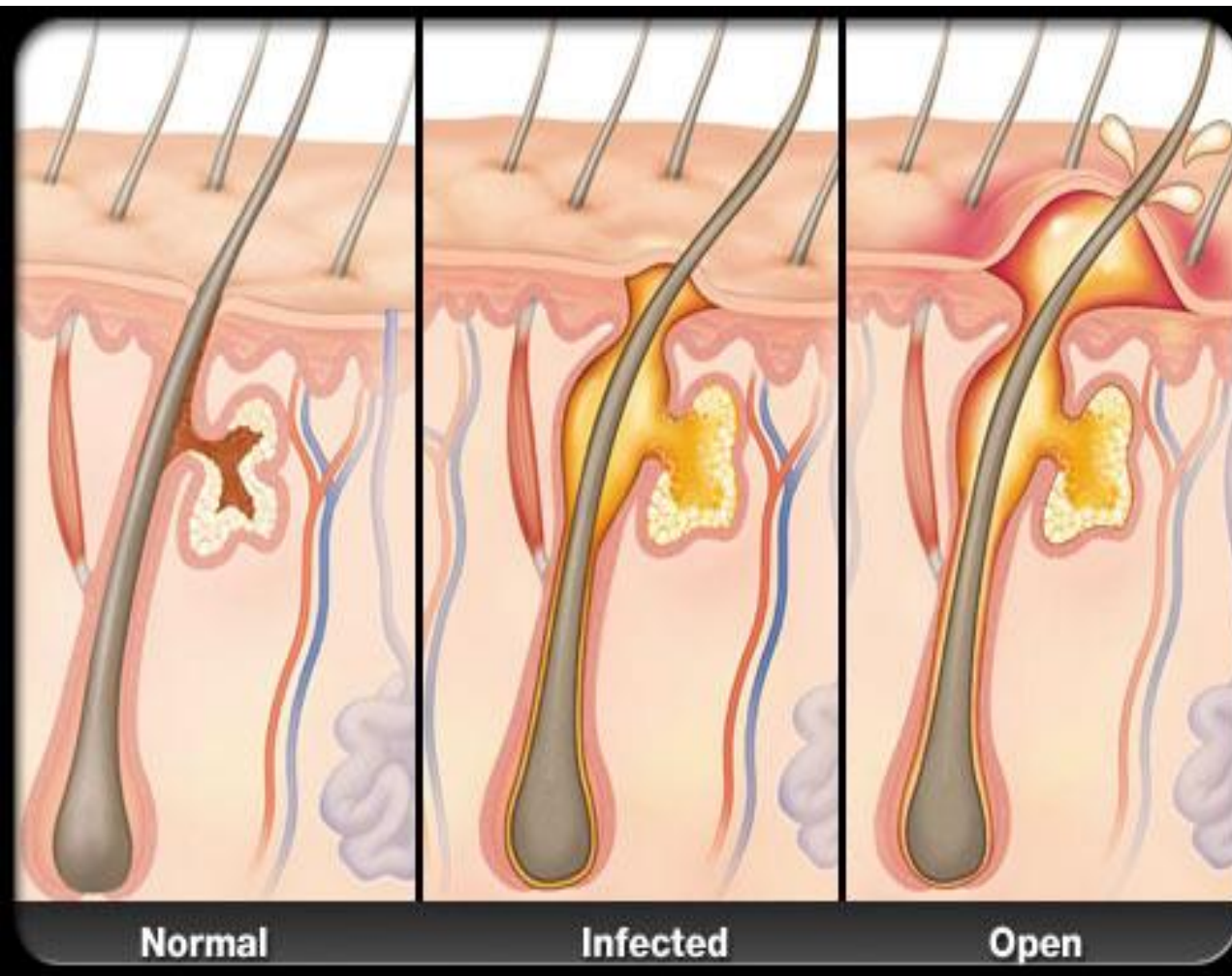


© 2004 Dennis Kunkel Microscopy, Inc.

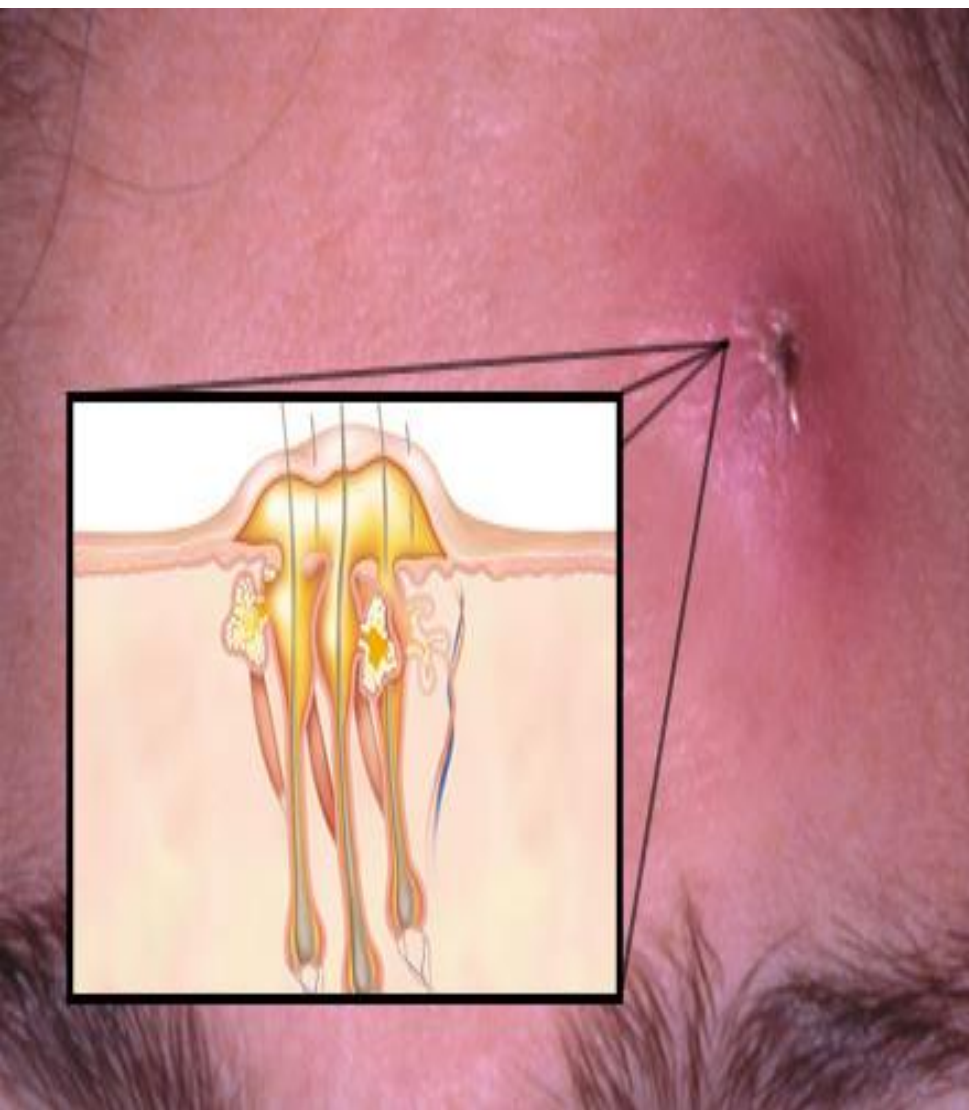


ЧМИЧАК ADAM.





Фурункул



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Карбункул

Hidradenitis Suppurativa



Стафилококна инфекција знојних
жлезда

Cellulitis



Стафилококкне инфекције дубљих ткива

Када доспе у дубља ткива, *S. aureus* успева да преживи и да покрене запаљенску реакцију која настаје на сличан начин као и она у току развоја апсцеса на кожи.

Главна места: **кости, плућа и срце.**

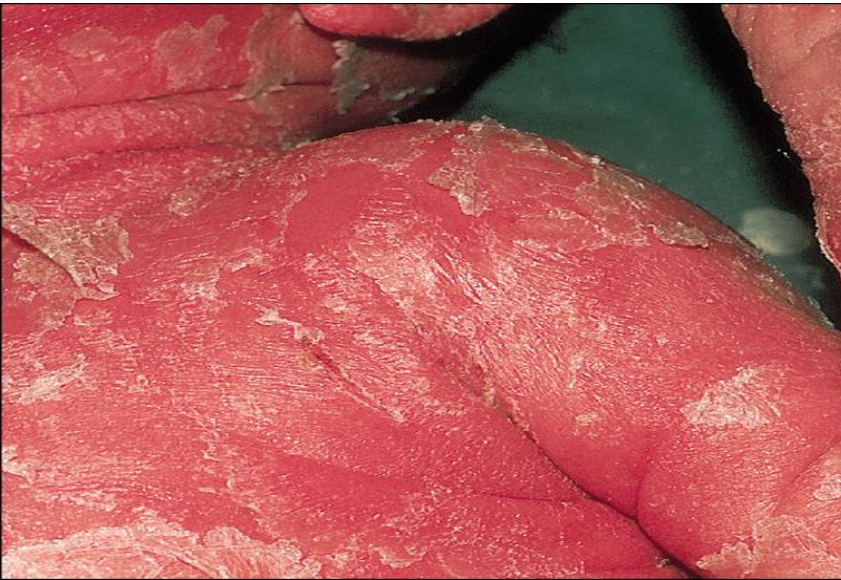


2. Токсигена обољења изазвана *S. aureus*-ом

-Стафилококни синдром опарене коже-

Обољење карактерише екстензивно љуштење коже и углавном се јавља код новорођенчади. Посредовано је егзотоксинима **ексфолијатин-А** и **-В**. Ови токсини су високо ткивно-специфичне серин протеазе који делују на нивоу дезмозома што резултира раздвајање слојева епидерма.

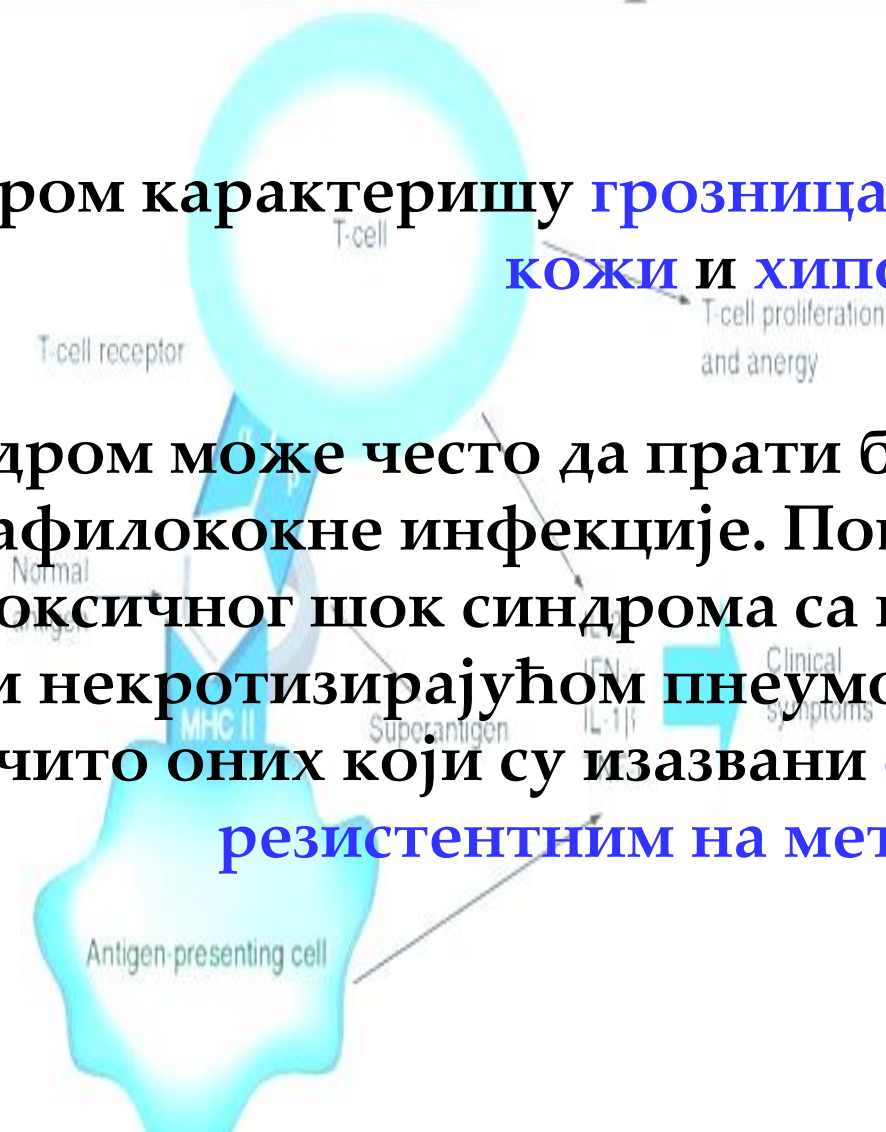
Испод епидерма се ствара слој **серозне** течности која одваја епидерм. Епидерм се **љушти** на најмањи додир (као опсежне опекотине).



- Токсични шок синдром -

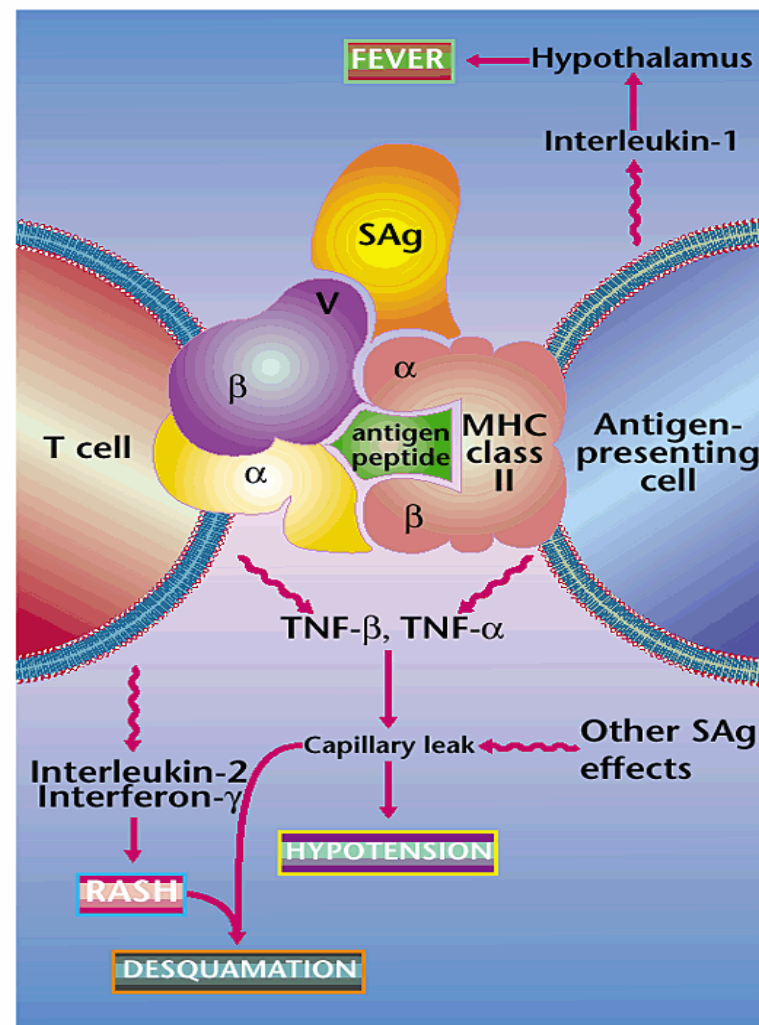
Токсични шок синдром карактеришу **грозница, оспа по кожи и хипотензија.**

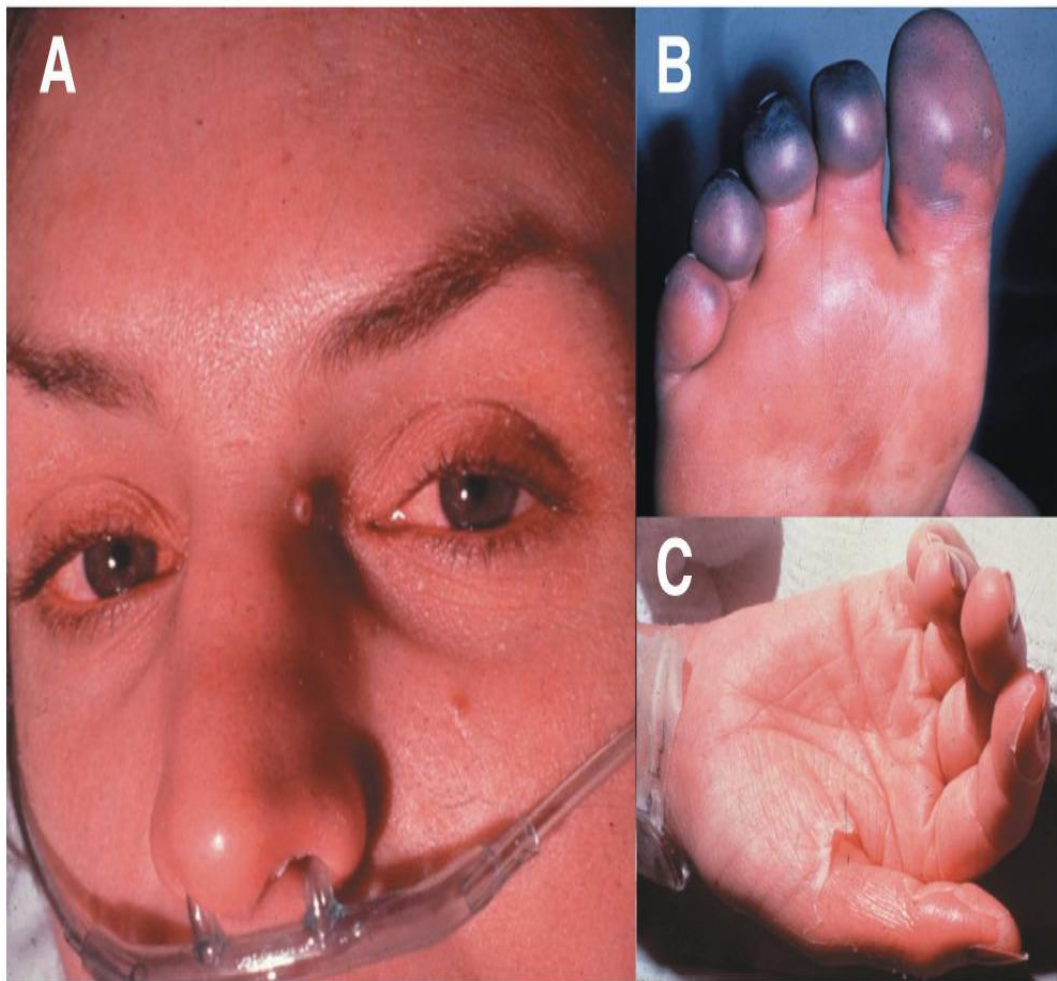
Токсични шок синдром може често да прати било коју врсту стафилококне инфекције. Повећана је удруженост токсичног шок синдрома са плућним инфекцијама и некротизирајућом пнеумонијом, а нарочито оних који су изазвани **сојевима резистентним на метицилин.**



Патогенеза токсичног шок синдрома

Егзотоксини, кључни у развоју токсичног шок синдрома, су **TSST-1**, стафилококни ентеротоксини, а нарочито **ентеротоксин серотипа -В и -С**. Бактерије их ослобађају у високим концентрацијама, што индукује развој TSS (енгл. *Toxic Shock Syndrom*). Ови токсини функционишу као **суперантигени**.





Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Токсични шок синдром

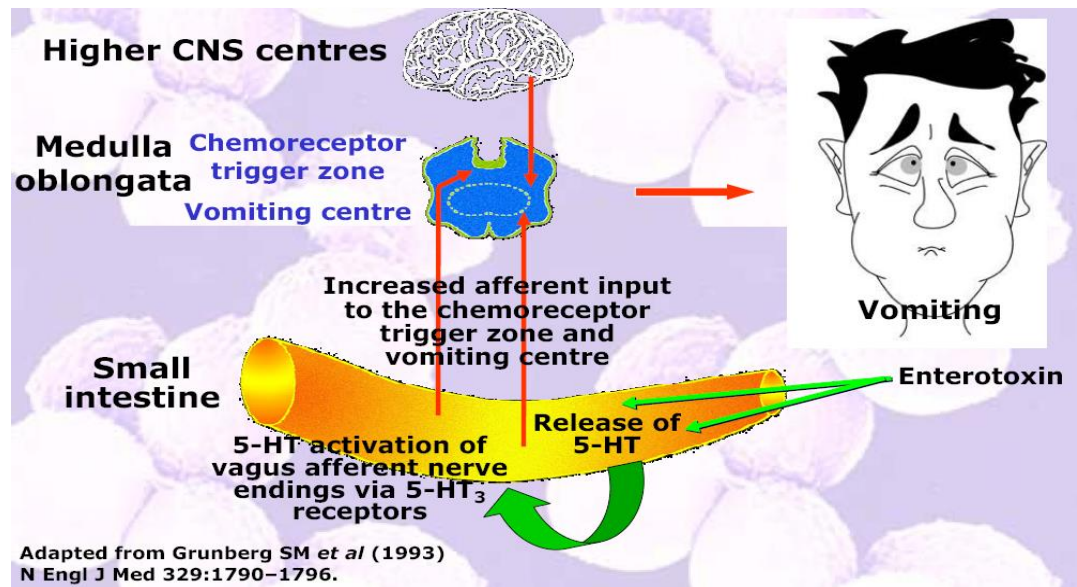
-Тровање храном-



Стафилококни ентеротоксини серотипа -А, -Е и -І су главни узрок тровања храном. Ради се о алиментарној интоксикацији која настаје уношењем контаминираних хране.

Токсини су термостабилни и отпорни на дејство протеаза. Стафилококе које производе ове токсине су убијене кувањем.

Токсини убрзавају цревну перисталтику и директно делују на центар повраћања, у мозгу.



Терапија стафилококних обољења

Избор антибиотске терапије на основу антибиограма

За лечење инфекција изазваних *S. aureus*-ом користе се антибиотици који делују на различите процесе који су од суштинског значаја за њихов опстанак као што су синтеза бактеријског ћелијског зида (нпр. β -лактами), метаболизам фолне киселине (сулфонамиди), и синтеза бактеријских протеина (нпр. макролиди, линкозамиди и аминогликозиди)

Резистенција на антибиотици



- *S. aureus* продукује - **β -лактамазе** и **протеин 2А који везује пеницилин (PBP2A)**, енгл. Penicillin-Binding Protein 2A). β -лактамазе су снажни ензими који разграђују бета-лактаме. PBP2A чини бактерије резистентним на све пеницилине и цефалоспорине.
- Бактерије које поседују PBP2A су означене као **метицилин-резистентни *S. aureus* (MRSA)**, енгл. *Meticillin-Resistant S. aureus*).
- Више од 70% сојева *S. aureus*-а који изазивају интрахоспиталне инфекције и 30% сојева који изазивају ванболничке инфекције су метицилин резистентни, услед присуства PBP2A.
- Идентификован је **и ванкомицин-резистентни *S. aureus* (VRSA)**, енгл. *Vancomycin-Resistant S. aureus*).

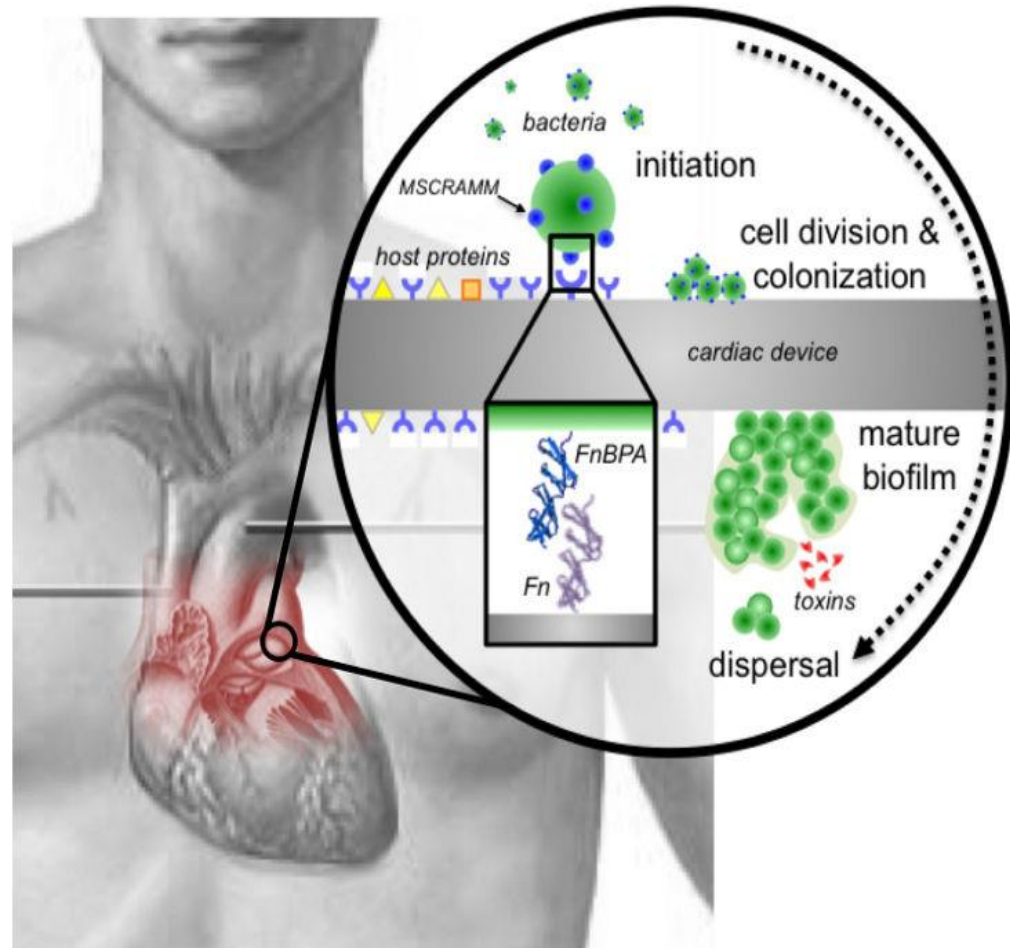
Staphylococcus epidermidis

S. epidermidis насељава кожу и ретко изазива обољења. Учесталост инфекција изазваних *S. epidermidis*-ом је у порасту код пацијената са имплантатима (може да формира **биофилм** на вештачким срчаним залисцима или катетерима).

S. epidermidis може да изазове тешке инфекције: **септикемију** и **ендокардитис**.

Потенцијални фактор вируленције је **пептидогликан** и неки егзополисахариди **слизавог омотача**, а присутни су у више од 80% изолата *S. epidermidis*-а који изазива обољења.

Слизави омотач, овим бактеријама омогућава да се вежу за глатку површину имплантата.



Staphylococcus saprophyticus

Узрочник је **опортунистичких инфекција урогениталног система**

S. saprophyticus је високо специјализована бактерија и изазива инфекције уринарног система, а нарочито циститис код младих жена.

Staphylococcus epidermidis

сензитиван

Staphylococcus saprophyticus

резистентан





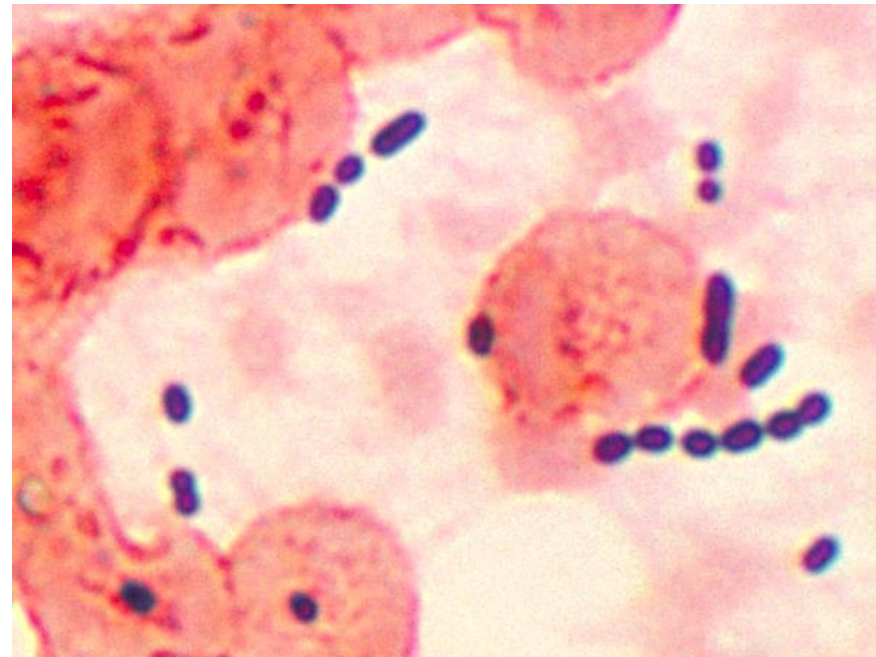
Streptococcus spp.
Enterococcus spp.

A microscopic image showing Gram-positive cocci. The bacteria are stained purple and appear in various arrangements: long chains, pairs, and single cells. The chains are composed of spherical cells, some of which show a distinct transverse line across the middle, characteristic of a cell wall structure. The background is a light, slightly textured surface.

Стрептококе су *Gram+* коке, груписане у ланце.



Ентерококе су *Gram+* коке распоређене у виду парова (диплококе) или кратких ланаца



Класификација стрептокока и ентерокока

- **На основу хемолизе:** стрептококе и ентерококе на крвном агару формирају колоније које могу бити окружене зоном хемолизе.
- **На основу групно-специфичних антигена:** различите стрептококе/ентерококе су сврстане у групе од А до U.
- **На основу врсте:** разне врсте стрептокока могу се идентификовати коришћењем **биохемијских тестова** којима се анализира метаболизам и присуство ензима у бактеријама. Новије молекуларне технике могу разликовати врсте стрептокока на основу **ДНК секвенци**.



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Хемолитичка класификација стрептокока. α -хемолиза (вириданс стрептококе). γ -хемолиза (*E. faecalis*). β -хемолиза (*S. piogenes*)

Стрептококе групе А (*Streptococcus pyogenes*)

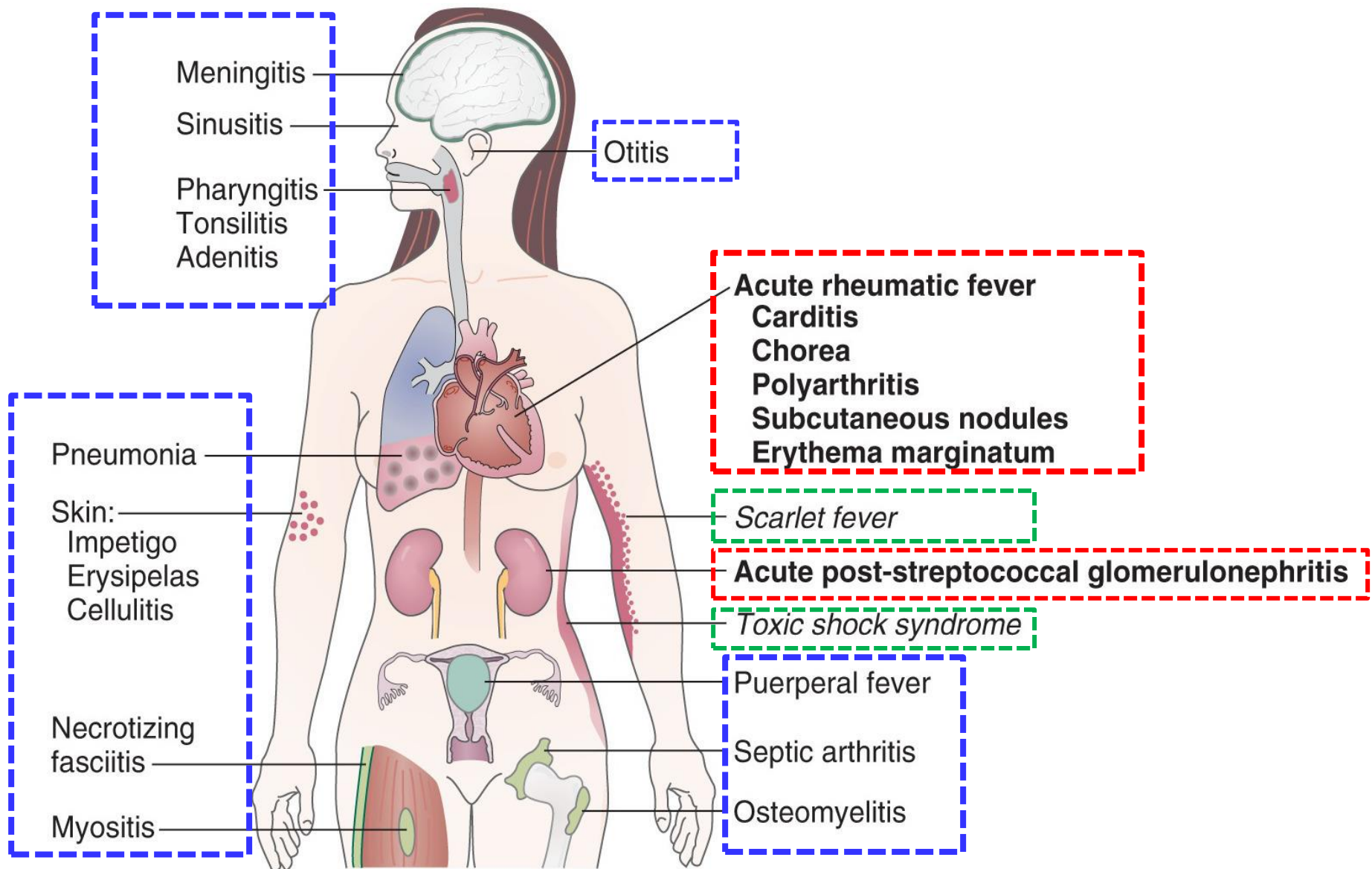
-епидемиолошке карактеристике-

S. pyogenes је убикувитаран у људској популацији и дистрибуиран је широм света.

Стрептококе групе А су обично присутне у назофаринксу и на кожи човека. У зимским месецима, чак 20% деце школског узраста су **клицоноше** (ове стрептококе су присутне у ждрелу), од којих многи немају симптоме инфекције.

Инфекција се **преноси** респираторним капљицама, или директним контактом у случају кожных инфекција.

Честе су рекурентне, **пинг - понг** инфекције у фамилијама



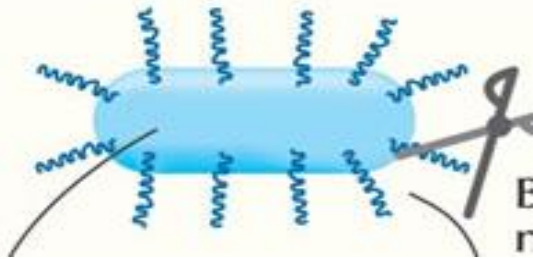
Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Обољења изазвана *Streptococcus pyogenes*-ом

Streptococcus pyogenes

-КОЛОНИЗАЦИЈА УЛАЗНОГ МЕСТА-

Streptococcal M protein

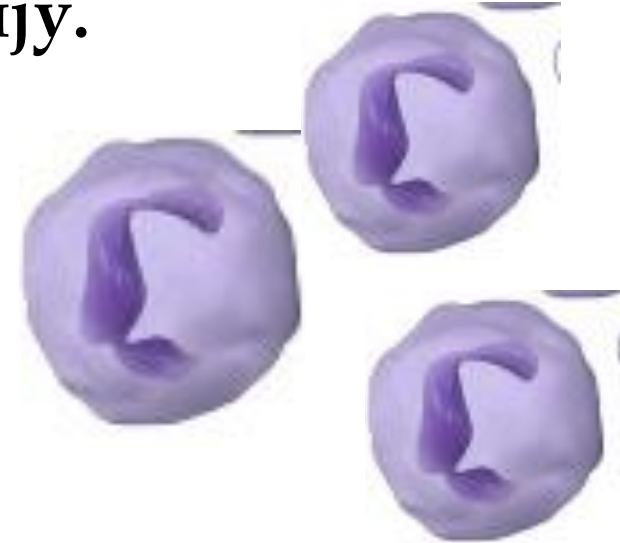


Бактерије се везују за различите структуре помоћу адхезина:

- У случају стрептококне пиодермије, бактерије доспевају у дубље слојеве коже кроз лезије на кожи.
 - **М протеин** и **хијалуронска киселина капсуле** стрептокока се везује за кератиноците.
- У случају стрептококне инфекције ждрела:
 - **Хијалуронска киселина капсуле** се везује за CD44 рецептор на епителним ћелијама ждрела а и на кератиноцитима.
- Стрептококе се везују и за молекуле екстраћелијског матрикса помоћу адхезина (**липотеихоична киселина и стрептококни протеини који везују фибронектин**).

Када стрептококе групе А уђу у домаћина, оне најпре морају да избегну фагоцитозу и имунски одговор, а затим је потребно да се умноже и да успоставе инфекцију.

Избегавају фагоцитозу помоћу...



...М протеина и хијалуронске киселине капсуле

...протеина који разграђују хемотаксине

...протеина који инактивирају или разграђују антитела

...протеина који блокирају антимикробну функцију пептида.

1. **Инвазивна** обољења изазвана *S. pyogenes*-ом

-Tonsillopharyngitis (гнојна ангина)-

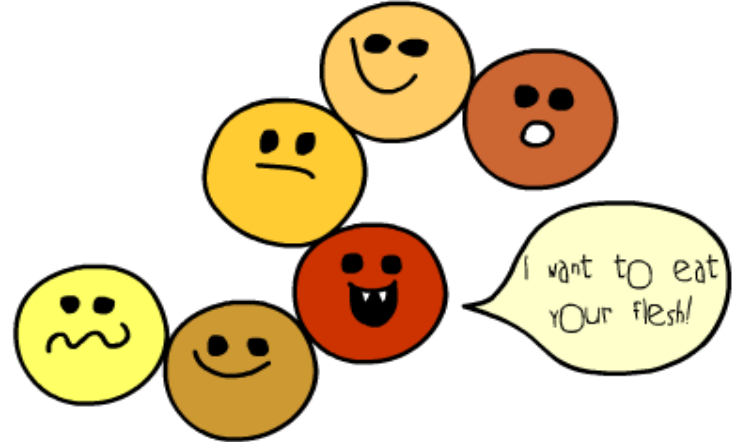
Стрептококе групе А индукују интензивну упалну реакцију у ткивима и обично остају локализоване на месту почетне инфекције.



-Булозни импетиго (пиодермија)-



-Cellulitis-



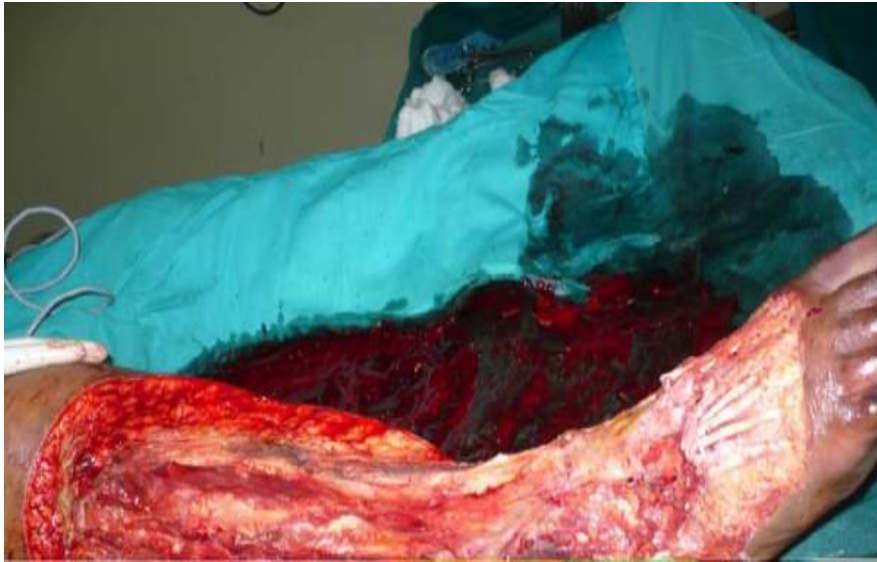
"flesh eating" бактерија

streptococcus pyogenes

S. pyogenes лучи ензиме који промовишу његово ширење дуж фасција а то су **протеазе, хиалуронидазе, дезоксирибонуклеазе (ДНазе)** и **стрептокиназе**. Стрептокиназе могу да се вежу за плазминоген са којим формира каталитички комплекс одговоран за разградњу плазминоген на плазмин који се затим везује за површину стрептокока групе А. Овакве стрептококе обложене плазмином могу да разграђују и да се шире кроз фибрин.

S. pyogenes лучи и **стрептолизин- S** и **-O**, тј. хемолизине који лизирају мембрану различитих ћелија домаћина.

-Некротизирајући фасцитис и миозитис-



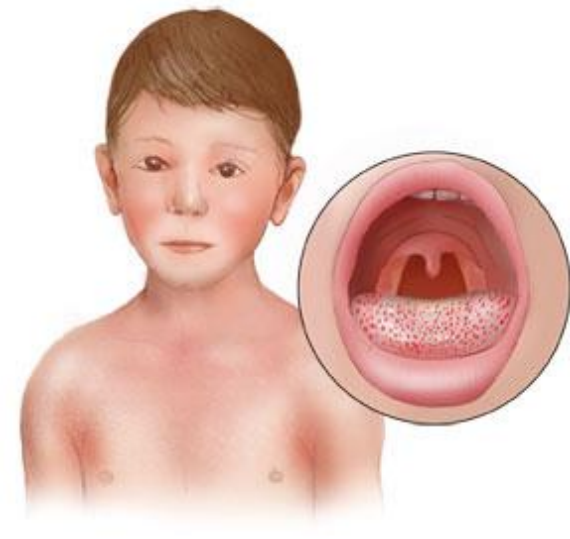
2. Токсоинфекције изазване *S. pyogenes*-ом

-*Erysipelas* (Црвени ветар)-



-Шарлах-

- Шарлах (scarlatina) је **локална инфекција (гнојна ангина)** са **општом интоксикацијом**.
- Три токсина одговорна у патогенези шарлаха су **стрептококни пирогени егзотоксини -А, -В и -С**. Поред тога што изазивају осип који је карактеристичан за шарлах, SPE-A и SPE-C функционишу и као бактеријски суперантигени.



3. Постстрептококне стерилне секвеле - Акутна реуматска грозница-

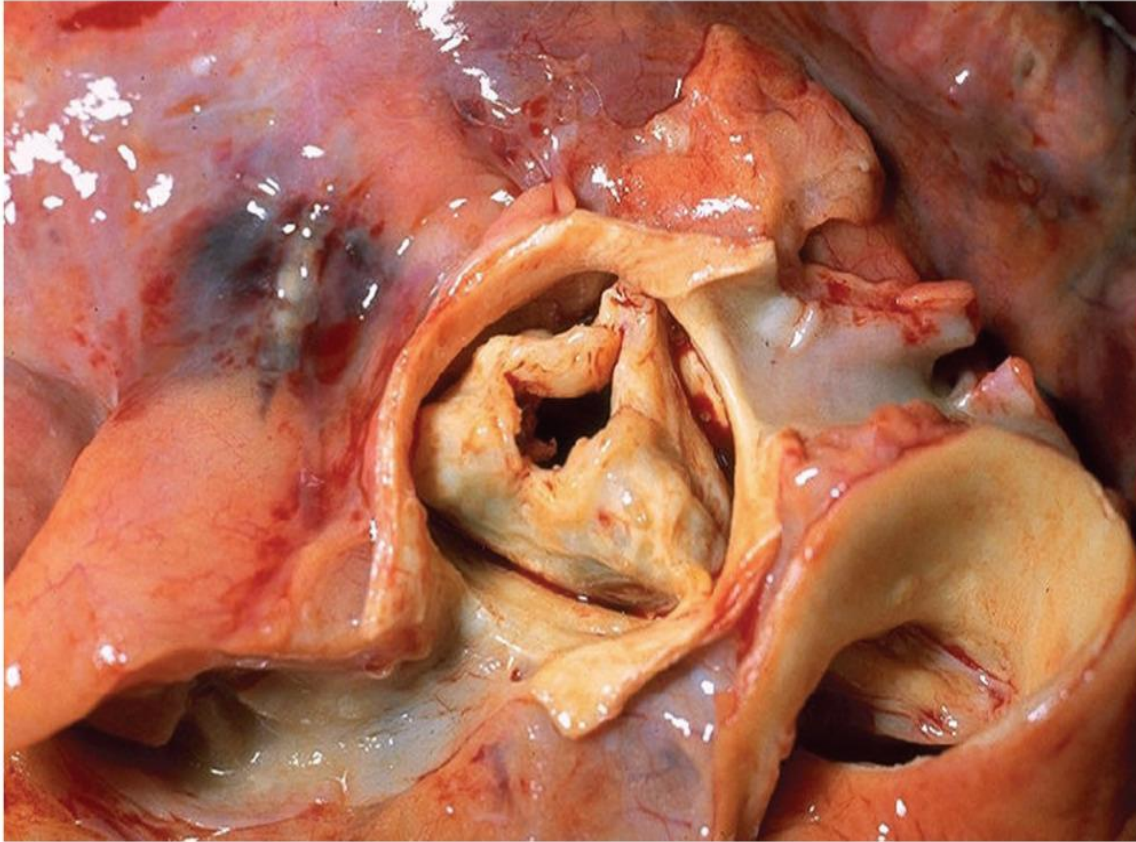


Тонзилофарингитис је једини тип стрептококне инфекције који може да индукује акутну реуматску грозницу.

Клиничке манифестације се јављају 1. до 4. недеље након упале ждрела а то су **кардитис, полиартритис, хореа, поткожни нодули** и *erythema marginatum*.

Реуматска грозница





Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

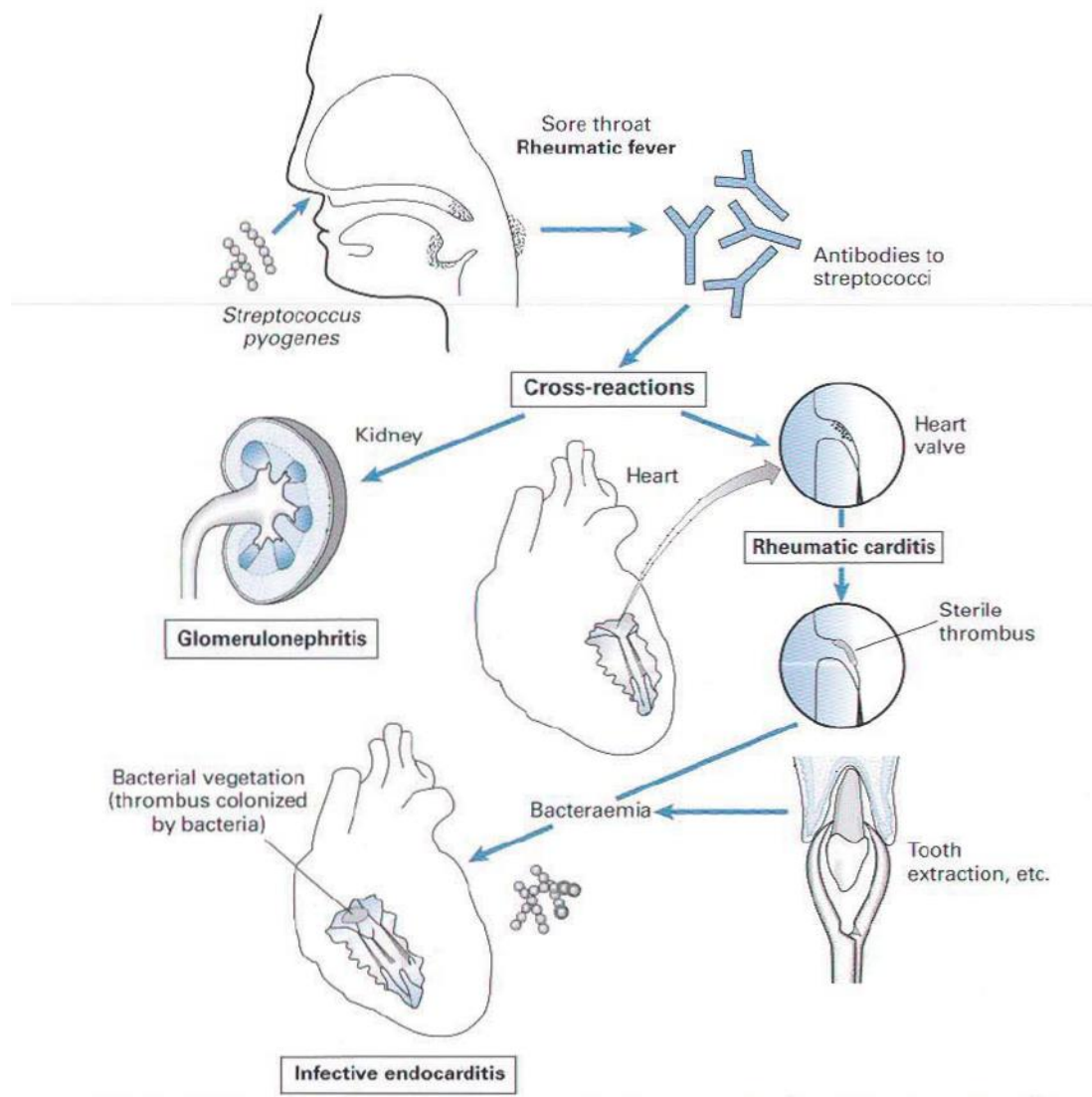
Велики ожиљци на митралном и/или аортном залистку и стеноза. Ова манифестација, позната под називом "**реуматско обољење срца**" индукује функционални поремећај срца.

-Акутни постстрептококни гломерулонефритис-

- Ова секвела се може јавити или после **фарингитиса** или после **пиодермије**.
- Акутни постстрептококни гломерулонефритис се обично јавља од 1. до 4. недеље после инфекције. Код оболелих се развија бубрежна инсуфицијенција.

Постстрептококне стерилне секвеле

-Имунски механизми -



- Унакрсна реакција

- Имунски комплекси

Лечење стрептококних обољења

Пеницилин је лек избора. Због могућности развоја стерилних секвела лечење не сме да буде краће од 10 дана.

Еритромицин или неки други макролидни
антибиотици.

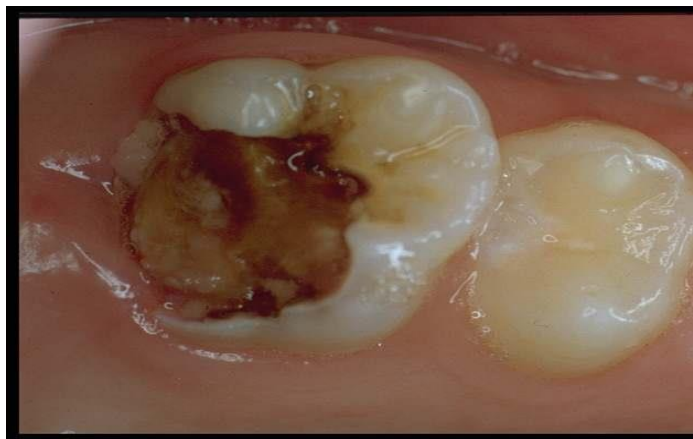
Стрептококе групе В (*S. agalactiae*)

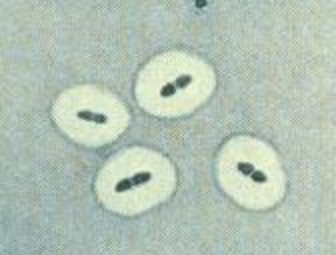


- Насељавају ниже регије гастроинтестиналног система, а код жена и генитални систем.
- Стрептококе групе В су и даље водећи узрок **неонаталне сепсе** и **менингитиса**.
- Стопа колонизације код трудница се креће од 15 до 40%, па се код трудница скрининг ових инфекција обавља од **35. до 37. недеље трудноће**.
- Код трудница, стрептококе групе В могу изазвати **инфекцију уринарног тракта**, **ендометриозу** и **амнионитис**.
- Стрептококе групе В су осетљиве на пеницилин.

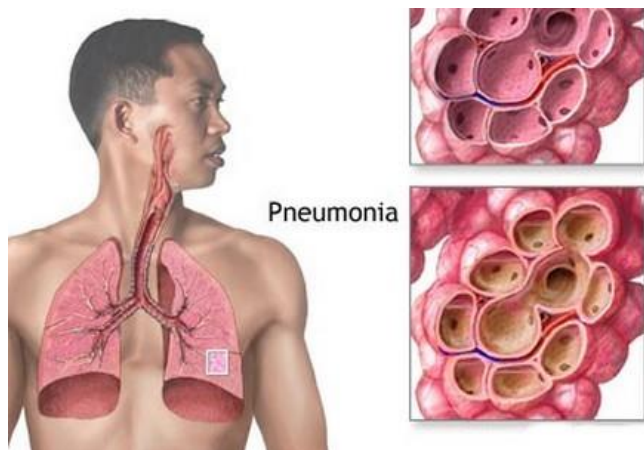
Друге патогене стрептококе

- ✗ **Стрептококе групе С и групе G (*S. disgalactiae*)** - изазивају респираторне инфекције, инфекције дубоких ткива и несупуративну стерилну секвелу тј. акутни гломерулонефитис.
- ✗ **Вириданс стрептококе** - бактерије усне дупље. На крвном агару око колонија индукују зеленкасту пребојеност ("*viridis*" на латинском значи зелено).
 - *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. mutans* и *S. sobrinus* (ендокардитис).
 - *S. milleri* (апсцес у мозгу, јетри и трбушној дупљи).





Streptococcus pneumoniae (пнеумокок)



... је водећи узрок тешких инфекција,
а нарочито бактеријске упале плућа,
широм света

Опште карактеристике пнеумокока

Пнеумокок

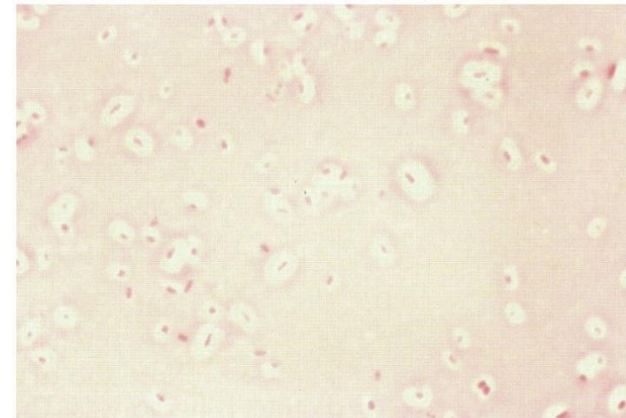
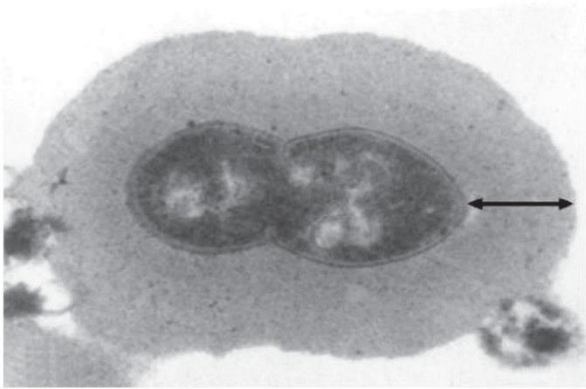
...је **аеробна** стрептокока.

... **нема** ензим **каталазу** тако да се у току метаболизма ове бактерије ствара велика количина **водоник пероксида**.

...синтетише **пнеумолизин** који заједно са водоник пероксидом инхибира раст конкурентних чланова микрофлоре и такође узрокује оштећења ткива и инхибира ефикасну одбрану домаћина.

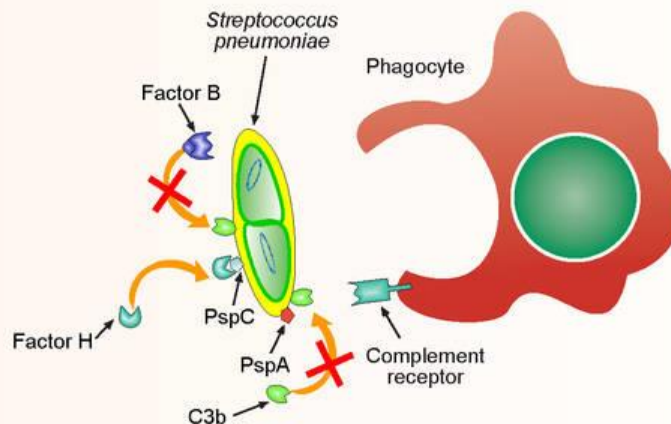
...у стационарној фази раста, експримира ензим **аутолизин**, којима разграђује сопствени ћелијски зид.

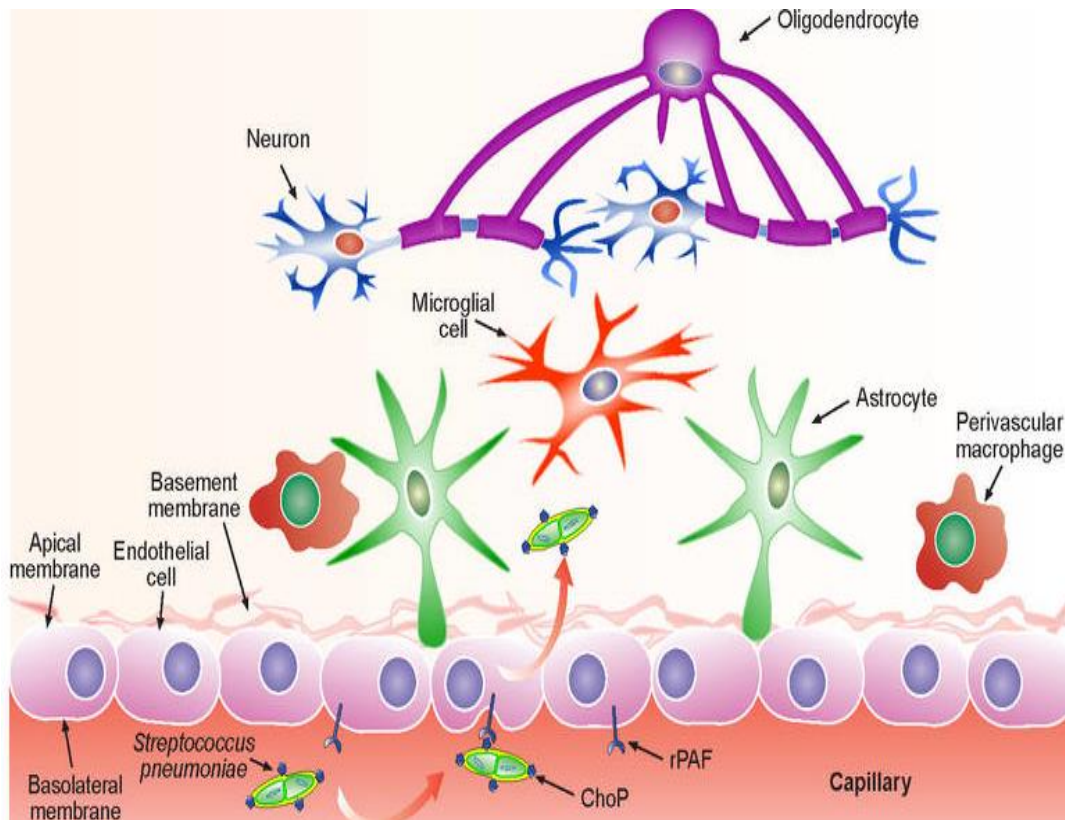
.... је окружен **дебелим ћелијским зидом** чије површинске молекуле препознају компоненте урођене имуности и које стимулишу снажну запаљенску реакцију.



Пнеумокок поседује **слузаву**" или **"глатку"** **капсулу** састављену од **полисахарида**. Ова дебела полисахаридна капсула игра важну заштитну улогу јер смањује активацију **КОМПЛЕМЕНТА...**

Complement evasion and inhibition of phagocytosis

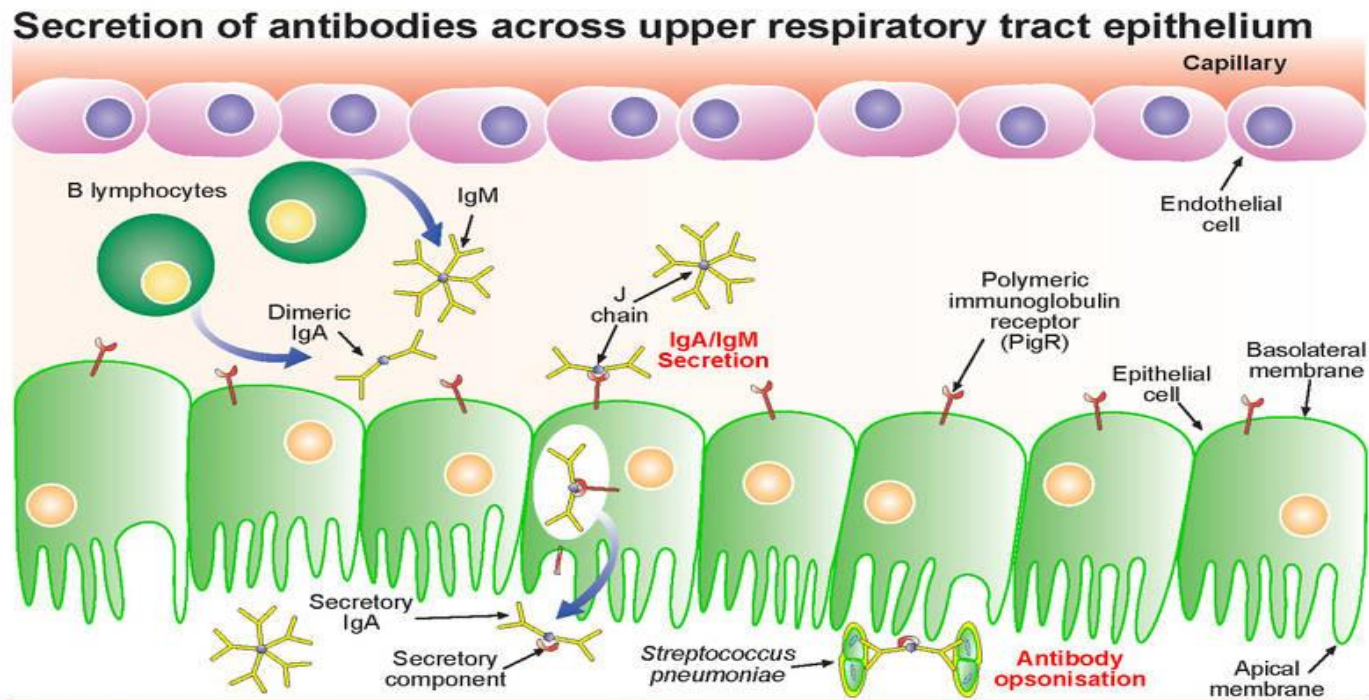




.... Капсула је нарочито важна за пнеумококе јер им омогућава да **опстану у крвотоку**, где је активност комплемента најефикаснија. Углавном **инкапсулиране пнеумококе** инвадирају у крв и индукују **бактеријемију** у току које **пролазе кроз крвно-моздану баријеру** и доспевају у централни нервни систем где узрокују **менингитис**.

Капсуларни полисахариди су изузетно **имуногени**. Због тога што су мета имунског система, капсуларни полисахариди пнеумокока су нарочито подложни **антигенској варијацији** (резултује више од 90 серотипова).

Антитела специфична за ове капсуларне полисахариде неутралишу бактерије или служе као опсонини. Ова антитела играју важну улогу у заштити од оних инфекција које су изазване пнеумококама истог серотипа, а имају минималан утицај у заштити од других серотипова.

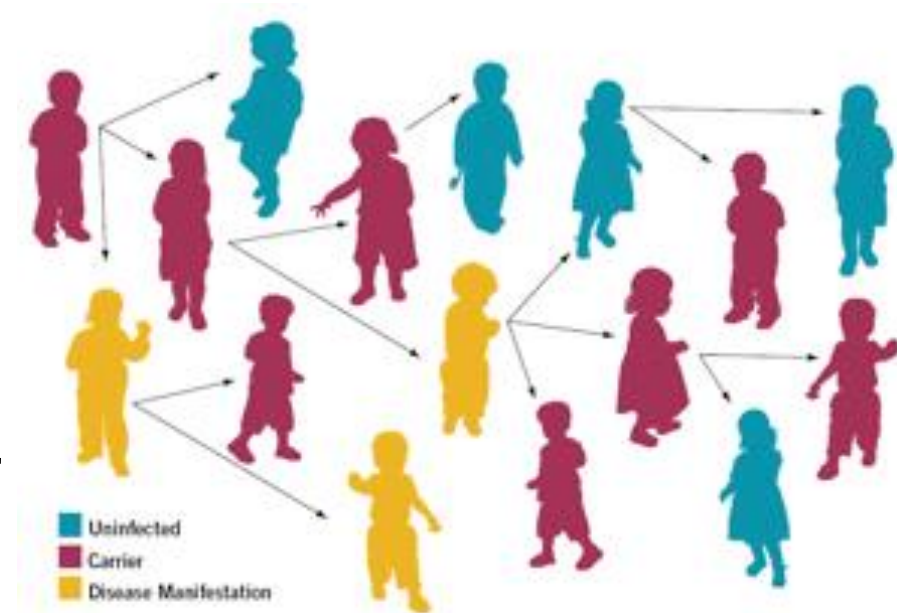


Епидемиолошке карактеристике пнеумокока

Резервоар *S. pneumoniae* је човек.

Колонизује слузницу **назофаринкса**.
Исход ове колонизације зависи од
вирулентности соја пнеумокока и
ефикасности одбрамбених механизма
домаћина.

Пнеумококе су присутне у две трећине
деце, предшколског узраста. Учесталост
колонизације са смањује са старењем.



Трансмисија пнеумокока са болесне особе, или много чешће са здраве
клицоноше, се остварује **капљицама** респираторног секрета. Преноси се
и **контаминираним рукама**. Трансмисија се дешава директно са особе (у
породицама и у колективима).

Обољења изазвана пнеумококом

Пнеумококна пнеумонија је најчешћи облик бактеријског запаљења плућа и један од водећих узрока смртности, код људи.

Пнеумокок је водећи узрок и других инфекција као што су **запаљење средњег уха, акутни синуситис и хронични бронхитис.**

У току бактеријемije, пнеумококе могу да доспеју и у друге нормално стерилне регије и да изазову пнеумококну инфекцију перитонеалне шупљине (**перитонитис**), зглобова (**септички артритис**) или срчаних залистака (**ендокардитис**).

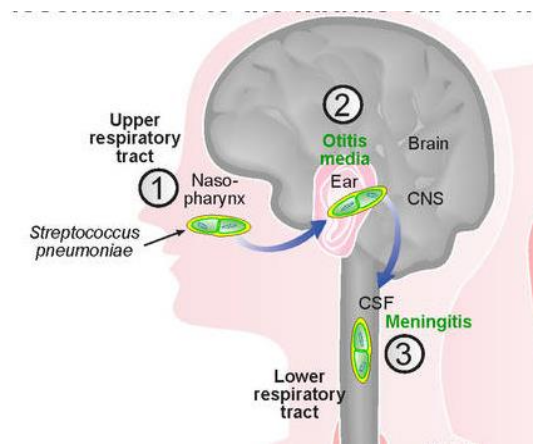
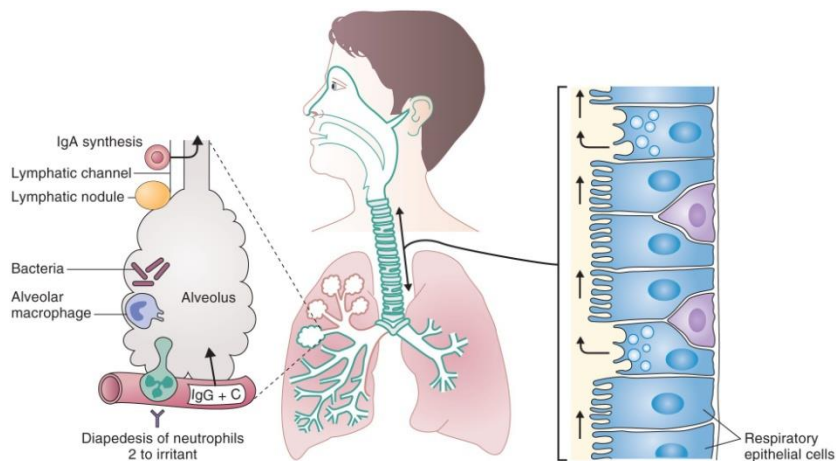
Инкапсулирани сојеви пнеумокока изазивају **менингитис**. После *N. meningitidis* и *H. influenzae*, пнеумокок је најчешћи узрочник бактеријског менингитиса.

Улазно место пнеумокока

Одбрамбени механизми домаћина су:

- ✓ епиглотис;
- ✓ рефлекс кашља;
- ✓ слој лепљивог секрета;
- ✓ цилије респираторног епитела;
- ✓ алвеоларни макрофаги.

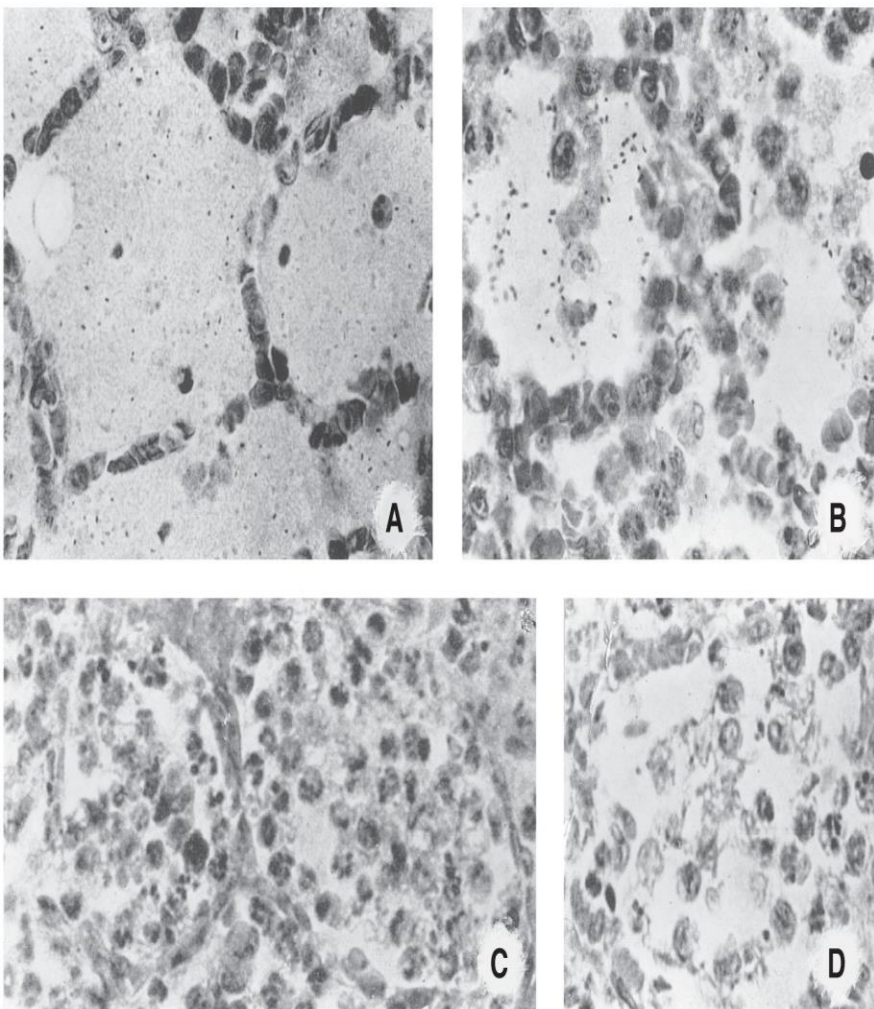
Болест се јавља када се бактерија шири, из назофаринкса до нормално стерилних регија дисајних путева, а на ово ширење обично утичу бројни фактори домаћина.



Ширење и умножавање бактерија као и оштећења ткива

У првој фази пнеумококне пнеумоније, **алвеоле бивају испуњене серозном течношћу** која садржи велики број бактерија, али мало инфламаторних ћелија. Ово истицање течности може да угрози основну функцију плућа тј. размену гасова.

У другој фази, која се зове рана консолидација, алвеоле су инфилтрисане неутрофилима и еритроцитима. Јаки **хемотактички сигнали**, које индукује пнеумокок као и алтернативно активиран **систем комплемента**, стимулишу регрутовање великог броја неутрофила и **акутни инфламаторни процес**. Због присуства капсуле, пнеумококе избегавају фагоцитозу. **Обим успешне фагоцитозе одређује исход инфекције.**



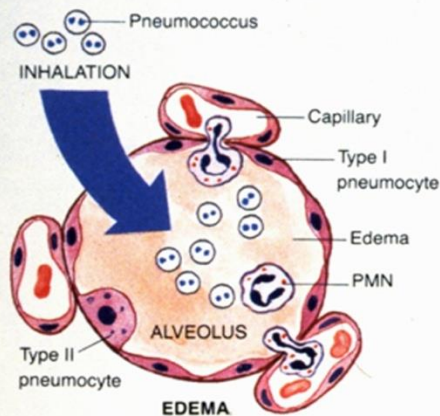
... Иmunски систем ангажује различите механизме како би инкапулиране пнеумококе постале осетљивије на фагоцитозу неутрофила а то су...

.

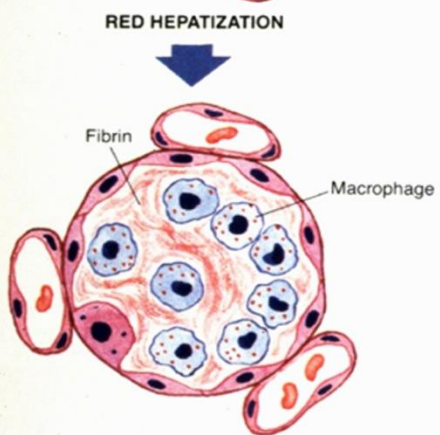
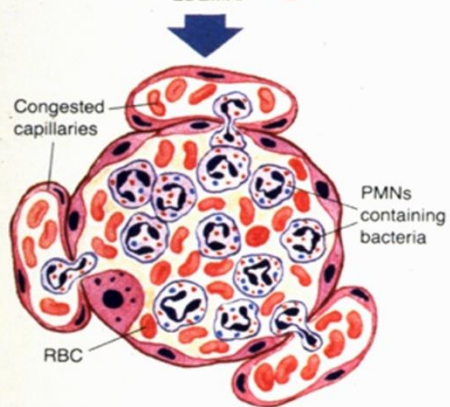
... специфична-антикапсуларна антитела

... компоненте комплемента

... С-реактивни протеин (CRP, енгл. *C-Reactive Protein*)

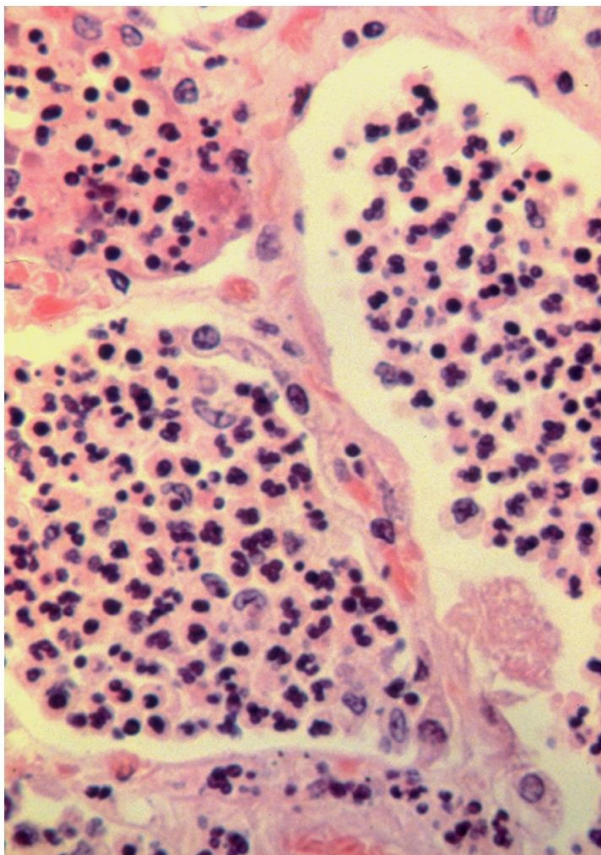


Трећа фаза пнеумококне пнеумоније зове се касна консолидација. Алвеоле су испуњене неутрофилима и са неколико преосталих пнеумокока. Макроскопски, оштећене регије плућа по изгледу подсећају на јетру (овај феномен се зове **хепатизација**).



RESOLUTION

У четвртој финалној фази, или фази резолуције, неутрофили бивају замењени макрофагима "чистачима", који уклањају дебрис настао у току запаљенских процеса. У већини случајева, архитектура плућа се углавном враћа у нормално стање.



Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

Плућа обојена Н&Е



Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

**Консолидација лобуса
плућа са црвеном
хепатизацијом**



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

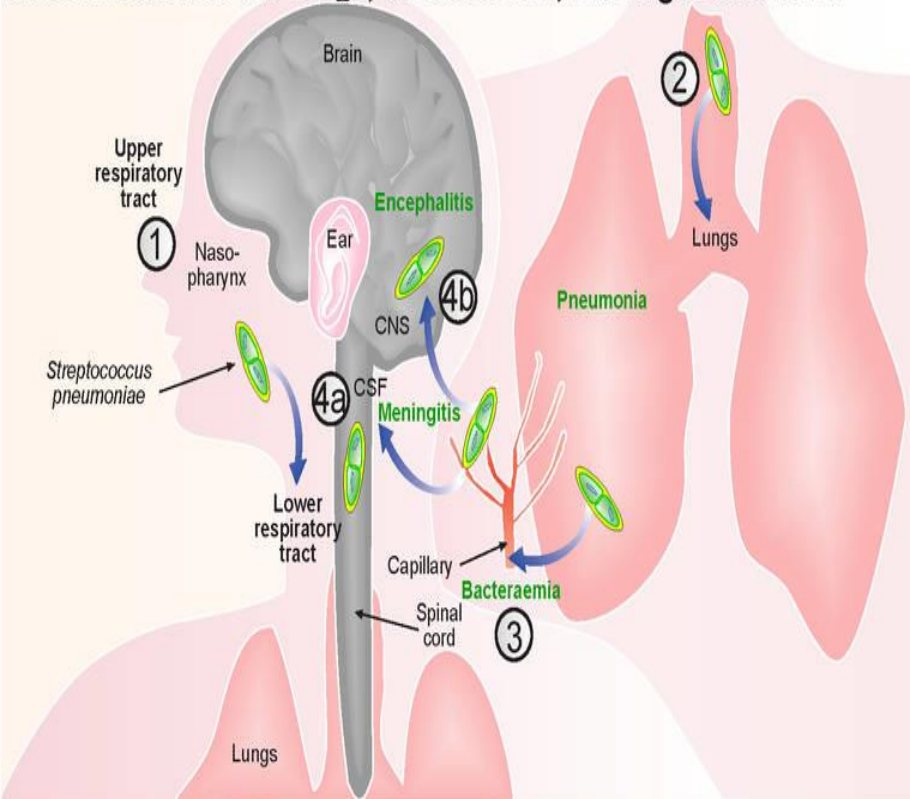
Пнеумококна пнеумонија може да
узрокује локалне компликације:

плеурални излив
емпијем

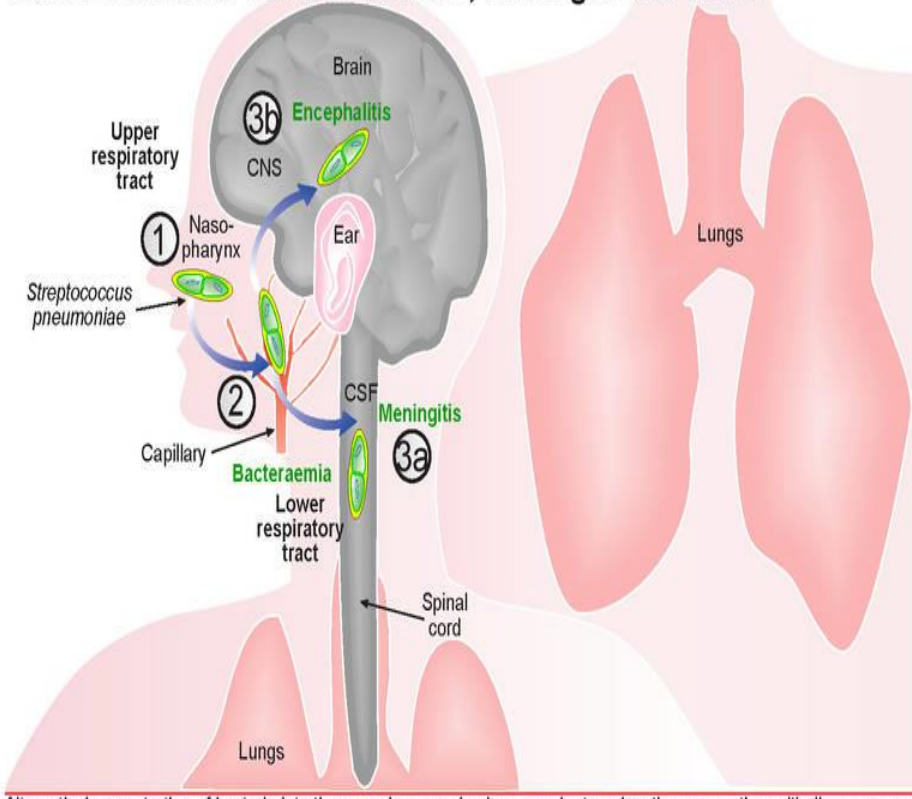
или удаљене компликације:

секундарна метастастка жаришта
(инфекцију меких можданица мозга).

Dissemination to the lungs, bloodstream, meninges and brain



Dissemination to the bloodstream, meninges and brain



Фулминатна прогресивна
пнеумококна бактеријемија може да се
јави код особа након **спленектомије**.

Лечење и превенција пнеумококне инфекције

Пеницилин је лек избора у лечењу пнеумококне инфекције.

Макролиди или селектовани флуорохинолони (у случају алергије на пеницилин).

Механизам **резистенције пнеумокока на пеницилин**-резистентне пнеумококе имају измењене протеине за које се везује пеницилин.

Пнеумококе преузимају и интегришу ДНК бактерија из свог окружења процесом познатим као трансформација.

Вакцинација је нарочито важна код људи са највишим ризиком за настанак пнеумококне болести, а то су млађа деца, старе особе, као и особе са предиспонирајућим факторима.

Вакцина садржи **капсуларне полисахариде** (23 најчешћих серотипова)- стимулише синтезу заштитних антитела.

Конјугована вакцина -садржи и до 13 серотипова, најчешће присутних код деце, који су конјуговани са протеином (носачем) што резултира ефикаснију продукцију антитела. Ова конјугована вакцина смањује клицоноштво и показало се да је веома ефикасна у борби против инвазивних пнеумококних болести, а у извесној мери, и у спречавању пнеумоније и запаљења средњег уха.

Ентерококе

Ентерококе су део нормалне флоре гастроинтестиналног и урогениталног система.

Један су од најважнијих узрочника **нозокомијалних (интахоспиталних) инфекција** које су развиле резистенцију и на ванкомицин

E. faecalis и ***E. faecium*** -изазивају инфекције уринарног тракта, инфекције рана, ендокардитис, интраабдоминалне апсцесе и бактеријемију

Карактеристично за ентерококе је да имају...

... способност формирања **биофилма** и продукције **ЦИТОЛИЗИНА**

.... **урођену (унутрашњу) резистенцију** на неколико класа антибиотика (пеницилин, цефалоспорин, аминогликозиди).

.... способност трансфера гена конјугацијом (помоћу транспозона и плазида) и помоћу бактериофага и на тај начин преузимају нове гене резистенције и тиме стичу **спољашњу (стечену) резистенцију**.

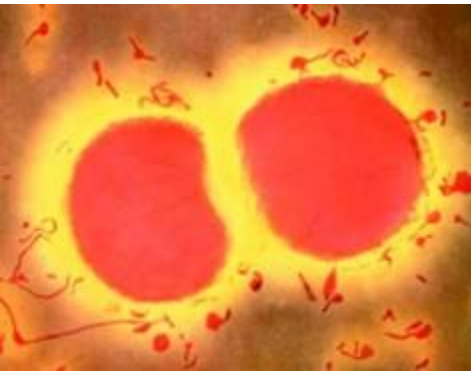
.... гене резистенције на ванкомицин које преузимају из егзогено стечених плазида и транспозона (**ванкомицин-резистентне ентерококе**).



Gram-негативне коке

Neisseria gonorrhoeae (гонококк)

Neisseria meningitidis
(менингококк)



Опште карактеристике *Neisseria*

Neisseria-е имају ћелијски зид, типичан за Gram-негативне бактерије и садрже **протеине спољашње мембране** и ендотоксин. Овај **ендотоксин** или **липополисахарид (LPS,** енгл. *LipoPolySaccharide*) **нема понављајуће О-антигенске субјединице** и стога је класификован као **липоолигосахарид (LOS,** енгл. *LipoOligoSaccharide*) .

Род *Neisseria* обухвата бројне непатогене бактерије које често насељавају слузнице здравих људи, а нарочито назофаринкса.

Neisseria-е су **осетљиве** и не могу дуго да преживе у спољашњој средини.

Једини **извор инфекције** је инфицирана особа.



Гонокок и менингокок припадају роду *Neisseria* и изазивају обољења код људи.

Гонококе и менингококе су таксономски блиске, ове две бактерије показују око 90% сличности у својим ДНК секвенцама, обе имају сличне факторе вируленције (пиле, протеине спољашње мембране и липоолигосахарид). И гонококе и менингококе узрокују гнојне инфекције.

Док су гонококне инфекције најчешће локалне и ретко леталне (чак и у случају ширења у крвоток), менингококна инфекција крвотока индукује системско и фатално обољење.

Епидемиолошке карактеристике гонокока

- Човек је једини познати **резервоар** гонокока.
- Гонокок се преноси **сексуалним контактом**.
- И мушкарци и жене могу да буду **клицоноше** гонокока без видљивих симптома, мада је преваленција асимптоматских клицоноша већа код **жена**.

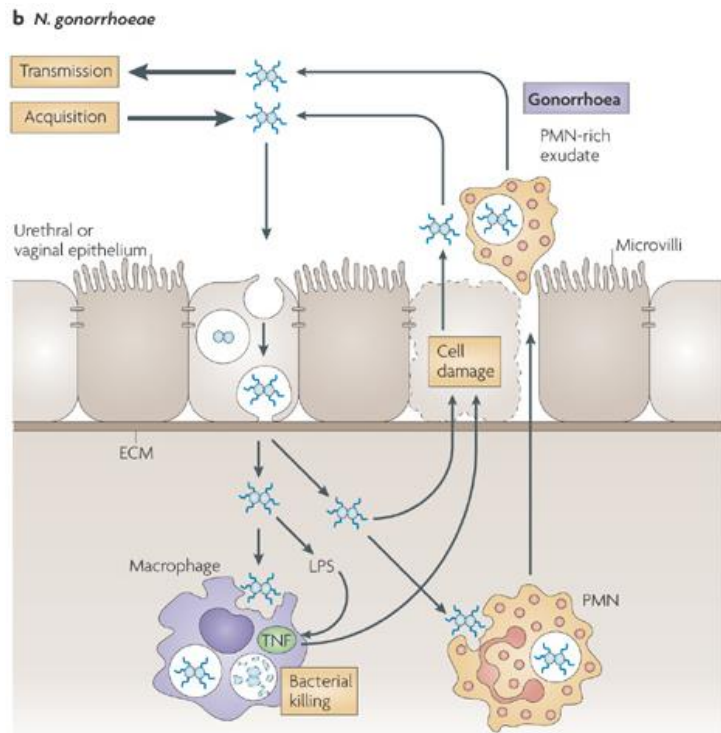
Важно је да се тестирају и лече све особе које су биле у сексуалном контакту са оболелим од гонореје.



Улазно место....

Гонококе се **везују** за **епителне ћелије дисталног дела уретре** или **грлића материце** и **умножавају се**. Поседују пиле, површинске протеине и липоолигосахариде што све заједно помаже гонококама да се вежу за ћелије домаћина.

Пили и **површински протеини** су имунодоминанти. Али, ове структуре су веома **променљиве**, па су због тога лоше мете имунског система.

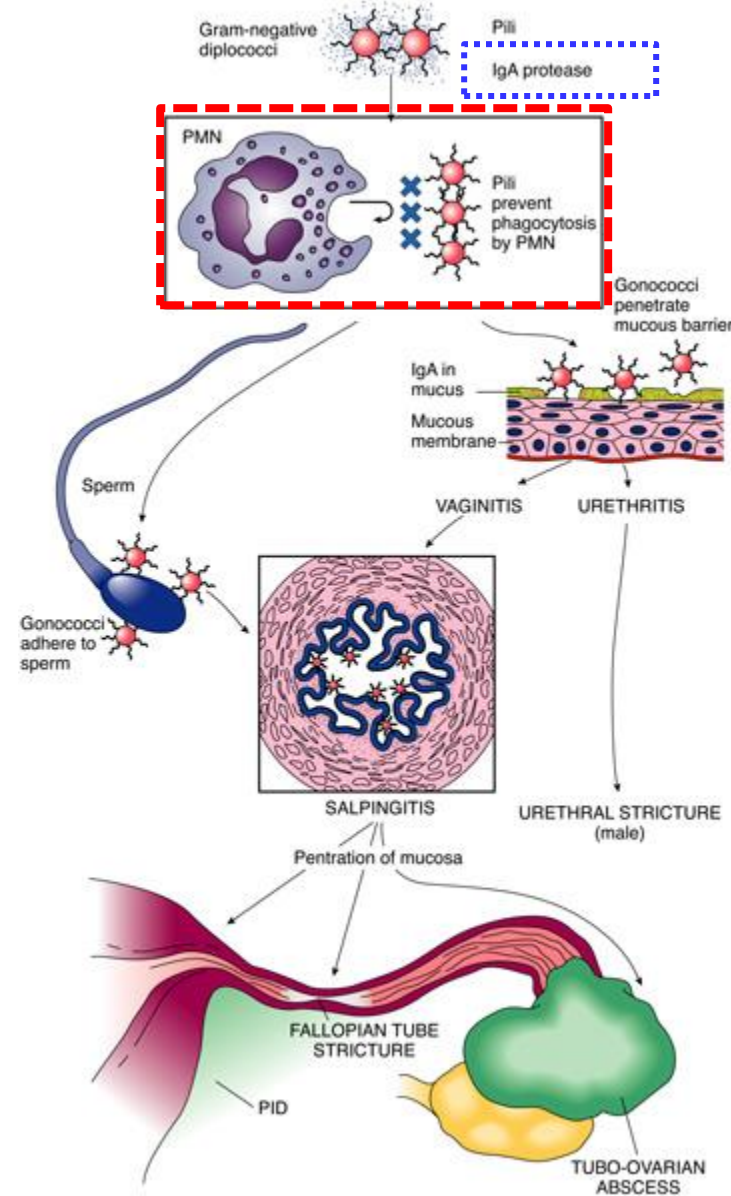


Nature Reviews | Microbiology

Неутрофили не могу да вежу оне гонококе које немају **Ора протеине** (енгл. *colonin opacity-associated proteins*). Гонококе које немају Ора протеине су најчешће удружене са **пелвичном инфламаторном болешћу, дисеминованом гонококном инфекцијом и артритисом.**

Ширење и умножавање....

- Након колонизације слузница, гонококе се брзо умножавају и **излучују се** у великом броју у **гениталним секретима** инфицираних мушкараца и жена.
- Генитални секретари садрже IgG, као и **IgA1** и IgA2.
- Гонококе производе екстрацелуларне **протеазе** које специфично **разграђују IgA1**. Ове протеазе помажу гонококама да избегну фагоцитозу и то уклањањем Fc фрагмента IgA молекула што **смањује фагоцитозу гонокока**.



Гонококне инфекције: локализација и врсте

Инфекције доњих делова гениталног система

цервицитис

уретритис (мушкарци и жене)

формирање апсцеса у жлездама у близини вагине (нпр. Бартолинијеве жлезде)

Инфекције горњих делова гениталног система

ендометритис

епидидимитис

пелвична инфламаторна болест (инфекција јајовода, јајника или аднекса ткива)

Друге локализоване инфекције

ректална гонореја (проктитис)

фарингитис

ophthalmia neonatorum (билатерални конјунктивитис)

Дисеминована гонококна инфекција

дерматитис-артритис-теносиновитис синдром: грозница, полиартритис и теносинодерматитис

моноартикуларни септички артритис (један инфицирани зглоб)

ретко, ендокардитис (инфекција захвата срчани залистак) или менингитис (инфекција централног нервног система)

Оштећење ткива...

...је највероватније изазвано **LOS** и другим компонентама бактеријског ћелијског зида (**пептидогликан**). И LOS и пептидогликан подстичу **синтезу TNF- α** у различитим ћелијама домаћина. Цилијарне и нецилијарне ћелије, инфициране гонококама, лизирају при чему ослобађају ткивне факторе који посредују даље упалне процесе.

Инфламацијски одговор у уретри мушараца је одговоран за локалне симптоме гонореје а то су бол при мокрењу (**дизурија**) и **цурење гноја** из уретре. Код жена, **гонококни цервицитис** се чешће јавља **без симптома**.



Генитална гонореја
(трипер или капавац)



Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

Ophthalmia neonatorum

Исход гонококкне инфекције

Благовремено лечење смањује ризик од дисеминованих инфекција и компликација.

Локалне урогениталне инфекције су асимптоматске у око 30% жена и често резултирају компликацијама. **Хронична упала јајовода** индукује формирање **ожиљака** и **стриктура**, што за последицу има дуготрајне секвеле, а то су хронични пелвични бол; ванматерична трудноћа; рекурентна пелвична инфламаторна болест изазвана *Chlamydia*-јама, анаеробима и другим бактеријама; и стерилитет.

Терапија гонококне инфекције

Релативно висок проценат гонокока поседује плазмид који кодира β -лактамазу, ензим који разграђује пеницилин.

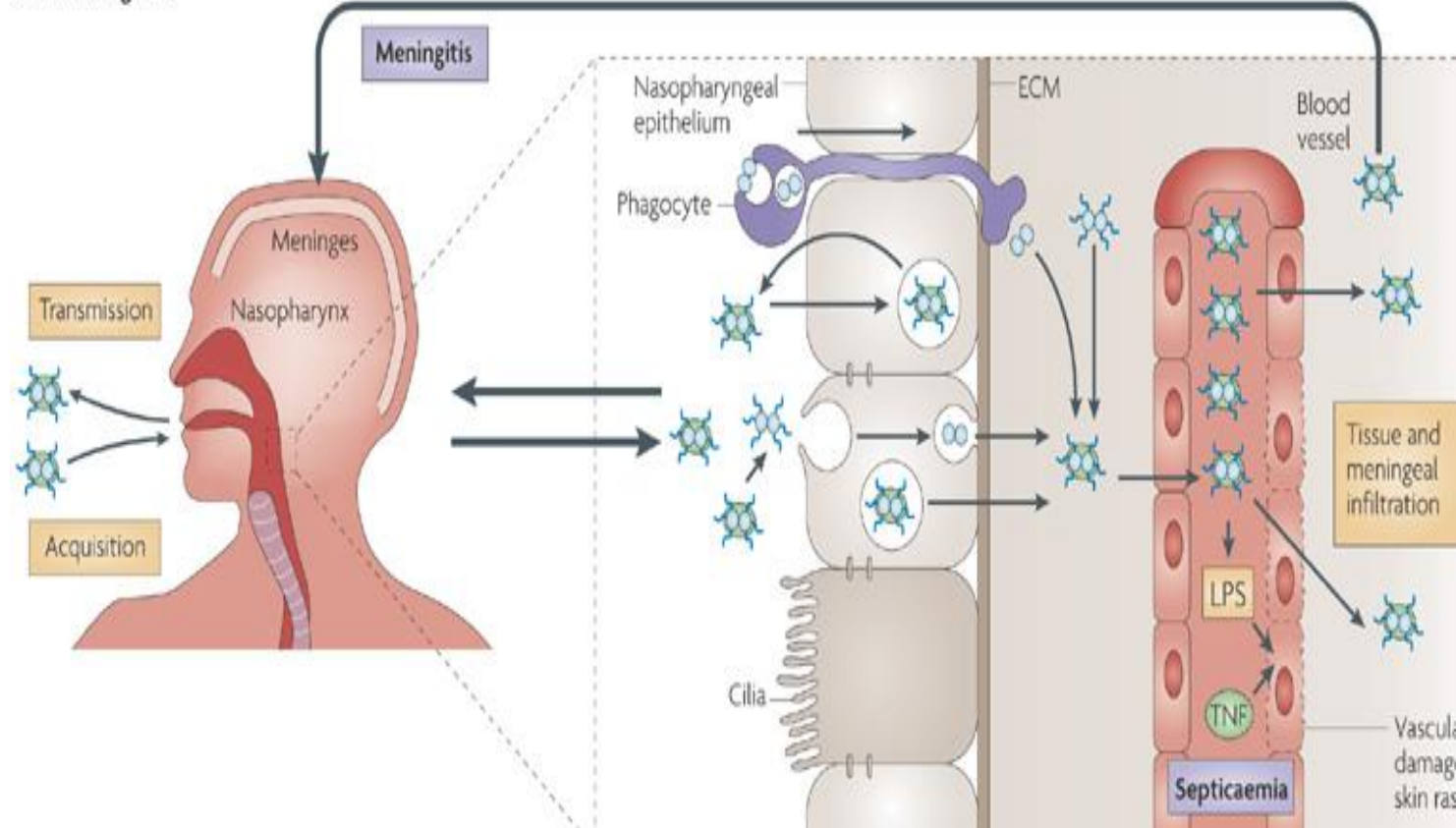
Користе се β -лактамаза резистентни антибиотици (цефалоспорин-цефиксим или цефтриаксон).

Због изолације сојева отпорних на продужени спектар цефалоспориноста постоји забринутост да је гонокок постигао статус "**супербактерије**".

Особе инфициране *N. gonorrhoeae* често су коинфициране *Chlamydia-om trachomatis*. Зато се препоручује да особе које се лече од гонококне инфекције, такође, узимају азитромицин или доксициклин (лекове на које су хламидије осетљиве).

Менингокок...

a *N. meningitidis*



Главни фактор вируленције менингокока је **капсула**. Менингококе колонизују **назофаринкс**, најчешће, без локалних симптома или системских последица.

Ако су менингококе успеле да избегну одбрамбене механизме у крвотоку, оне се брзо умножавају и достижу изузетно висок титар у крви. Пут ширења менингокока до менингеа - могу да се шире директно преко ламине криброзе дуж олфакторног нерва до субарахноидалног простора. Много чешће, менингококе напуштају назофаринкс и улазе у крвоток а затим пролазе крвно možдану баријеру и доспевају у цереброспиналну течност

...

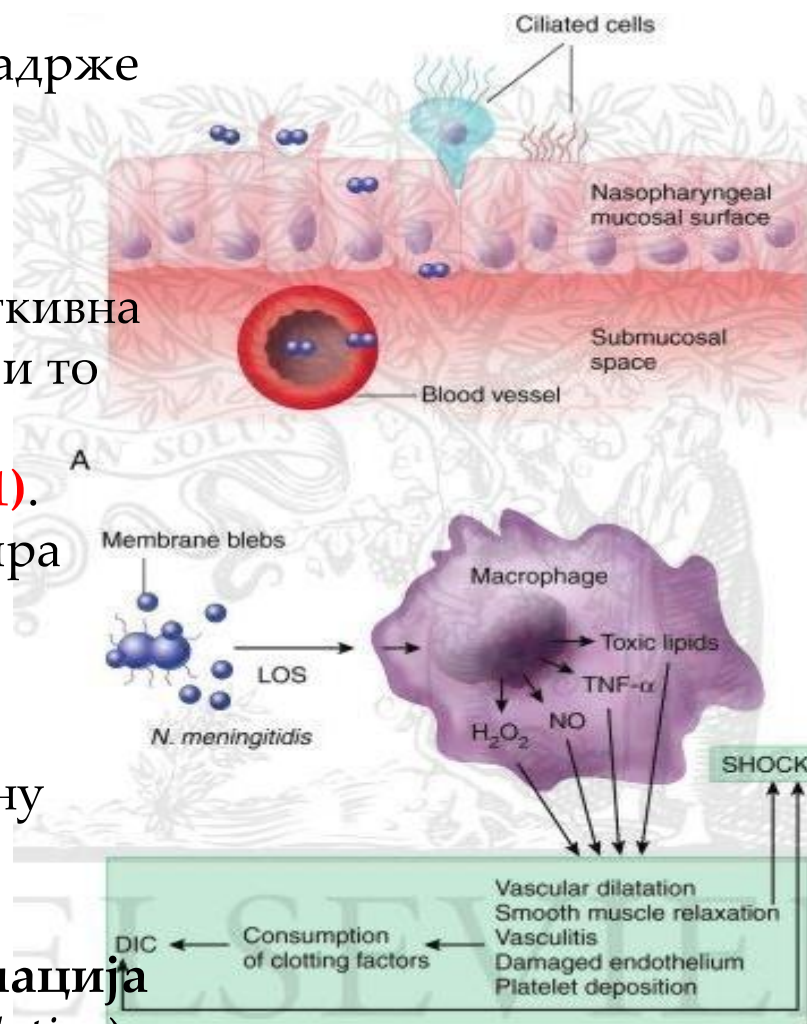
Током **менингококне сепсе** јављају се симптоми и знаци циркулаторног колапса, мултиорганске дисфункције и коагулопатије. Повећана пропустљивост крвних судова и вазодилатација резултују синдром капиларне пропустљивости са периферним едемом.

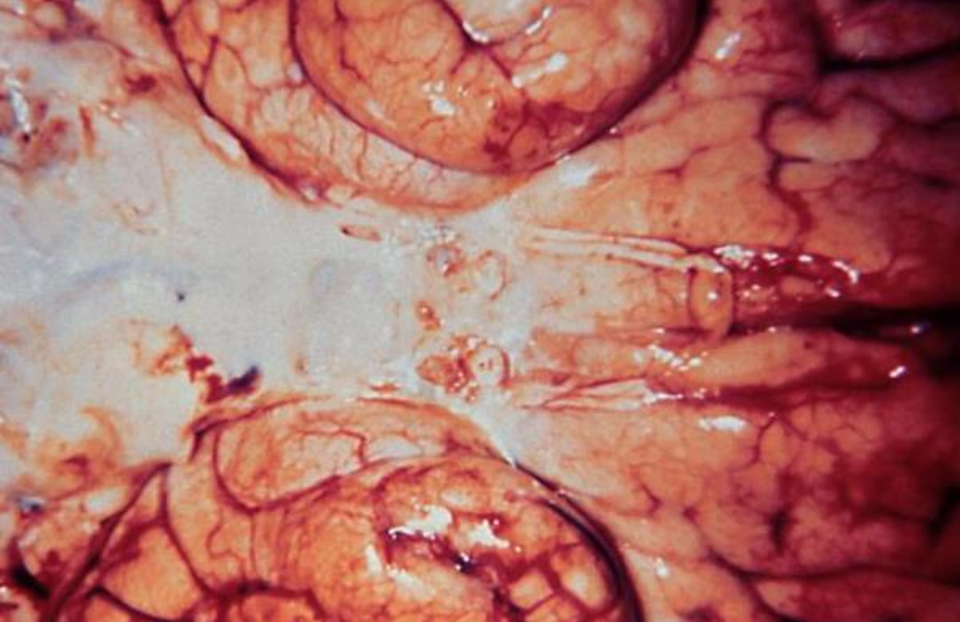
Издазак течности и протеина плазме из крвних судова за последицу има хиповолемију и смањен прилив венске крви у срце, хипотензију и редуквану перфузију у виталним органима.

Живе менингококе могу да активно отпуштају ендотоксин у великој количини помоћу спољашњих мембранских везикула које садрже и друге површинске протеине.

Ендотоксин менингокока је примарно одговоран за септички шок, екстензивна ткивна оштећења и мултиорганску дисфункцију и то тако што стимулише ослобађање инфламаторних медијатора (**TNF- α** и **IL-1**). Додатно, ендотоксин менингокока активира **коагулациони систем и систем комплемента**.

На тај начин менингококе узрокују разорну системску болест коју карактеришу **фулминантни септички шок и дисеминована интраваскуларна коагулација (DIC, енгл. *Disseminated Intravascular Coagulation*)** са генерализованим кожним манифестацијама (петехијима и екхимозом)





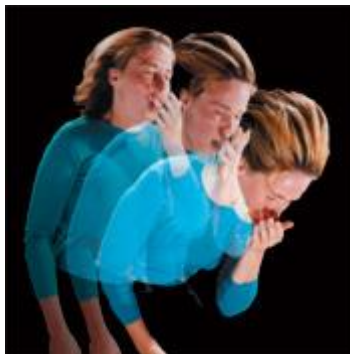
... Менингококе изазивају широк спектар клиничких манифестација: менингококну сепсу са или без менингитиса, бактеријемију са или без сепсе, менингокцемију (фулминантну пурпуру и *Waterhouse-Friderichsen* синдром), пнеумонију, септички артритис...

Менингитис и сепса су најчешће клиничке манифестације менингококне инфекције

Терапија менингококне инфекције

Лечење менингококне инфекције интравенским антибиотцима,
(цефтриаксон или пеницилин).

Менингококно обољење може да се ефикасно спречи вакцинама које садрже капсуларни полисахарид. Изузетак је обољење изазвано менингококама серогрупе В. Капсула сојева серогрупе В је слабо имуногена, и обично не индукује синтезу заштитних антитела.



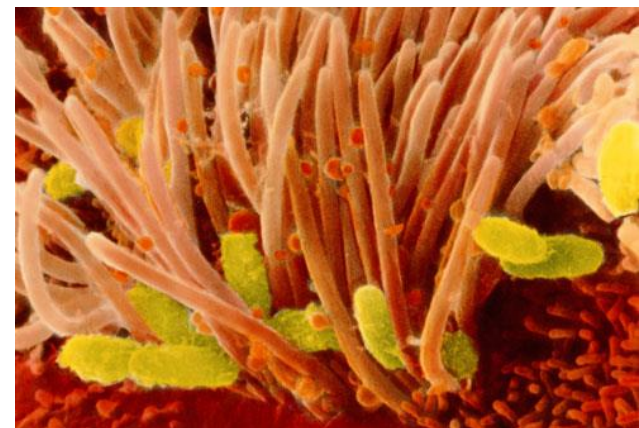
Gram-негативни кокобацили

Bordetella pertussis

Bordetella parapertussis

Узрочници **ВЕЛИКОГ КАШЉА**

Опште карактеристике *Bordetella*



B. pertussis и *B. parapertussis* могу да инфицирају **искључиво људе** и не могу дуго да преживе изван организма

На својој површини *Bordetella*-е поседују специфичне протеине (**адхезине**) којима се **везују за цилијарне епителне ћелије** респираторног система. Ове бактерије, **луче** и **токсине** који **продиру у ћелије домаћина** што на крају узрокује знаке и симптоме болести.

Bordetella-е садрже **ендотоксин** (липополисахарид) који **идукује инфламаторни одговор** и последично симптоме болести, укључујући и грозницу.

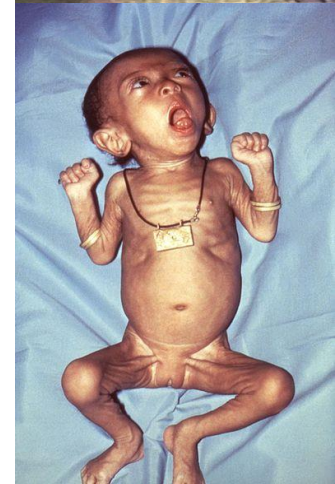
Епидемиолошке карактеристике *B. pertussis* и *B. parapertussis*

B. pertussis и *B. parapertussis* изазивају обољења искључиво код људи.

Код одојчади и мале деце обично се јавља
"класични" велики кашаљ (пертусис).

Катарална фаза је слична прехлади. **Пароксизмалну фазу** карактеришу напади кашља. Пароксизме одликују 10 или више силовитих спазма кашља током једног експиријума, који су праћени снажним инспиријумом кроз затворени епиглотис што резултира класичну "магарећу рику".

Током **рековаленсцентне фазе** учесталост и интензитет пароксизама се смањује.



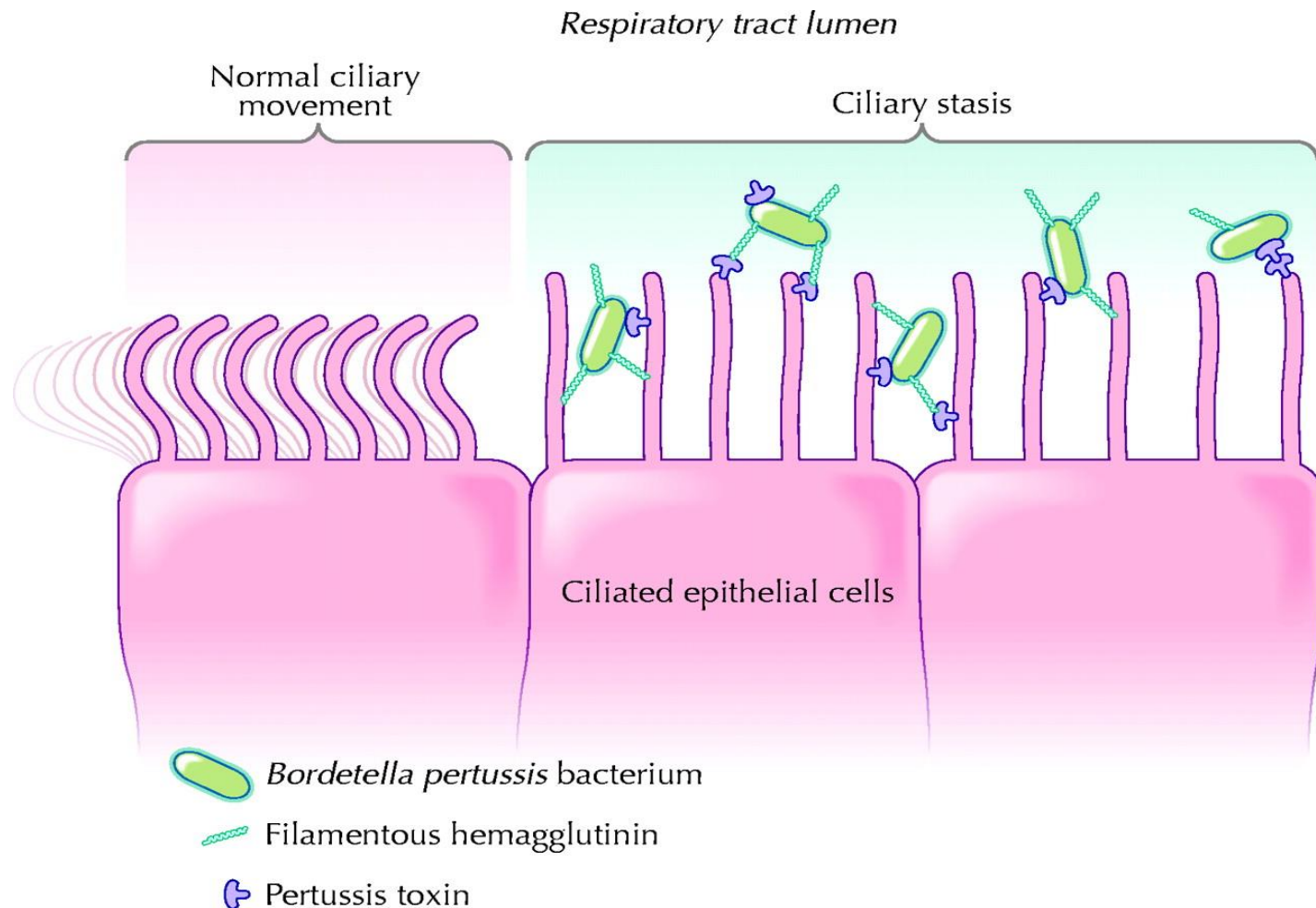
... Код старијих адолесцената, одраслих особа, млађе деце која су некомплетно имунизована, новорођенчади и одојчади која су делимично заштићена мајчиним антителима обично се развија **блага болест** или **асимптоматска инфекција**...

...Нити имунизација нити претходна инфекција не пружају доживотни имунитет. Важно је упозорити све чланове породице оболеле деце да могу да оболе или да већ имају велики кашаљ.

Улазно место *B. pertussis* и *B. parapertussis*

B. pertussis и *B. parapertussis* најчешће улазе у **трахеју** и **bronхије** **инхалацијом**. Бактерије се специфично везују за **цилије епителних ћелија дисајних путева**.

Велики кашаљ је **површинска инфекција** у којој бактерије остају на површини слузница и не инвадирају ткива, већ **излучују токсине** који имају драматичне ефекте на ћелије домаћина и одговорни су за већину манифестација болести.



Површински протеини *B. pertussis* и *B. parapertussis* функционишу као **адхезини**: **фимбрије (Fim)**, **филаментозни хемаглуторинин (FHA**, енгл. *Filamentous HemAgglutinin*) и **пертактин (Prn)**.

Протеини фамилије интегрина на ћелијама домаћина служе као рецептори за које се ови бактеријски протеини везују.

Ширење и умножавање *B. pertussis* и *B. parapertussis*

Током првих неколико недеља инфекције, *Bordetella* се драстично умножава и може **брзо да се шири** из назофаринкса у душник, бронхије и бронхиоле.

Маса бактерија бива заробљена у цилијама и у густој слузи. Бактерије секрецијом **егзополисахаридног матрикса** доприносе у формирању биофилма.

Субмукоза испод бактерија бива све више упаљена, а **перибронхијални лимфни чворови су увећани.**

Локалне манифестације великог кашља су трахеитис и бронхитис, са акумулацијом слузи, инфламацијских ћелија, бактерија и мртвих епителних ћелија у лумену дисајних путева.

B. pertussis и *B. parapertussis* поседују широк спектар фактора вируленције који су одговорни за ткивна оштећења

Главни токсини и фактори вируленције *B. pertussis* и *B. Parapertussis*

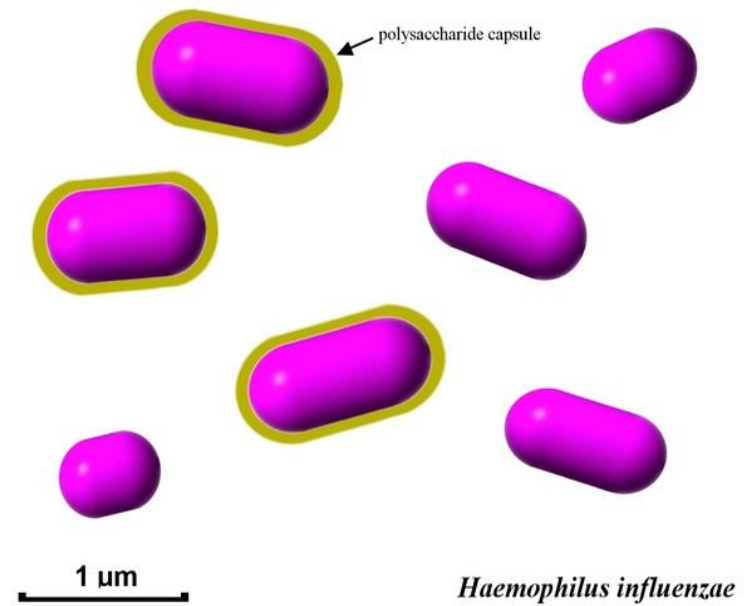
Назив	Хемијски састав	Место деловања	Биохемијска активност	Физиолошки ефекти
Пертусис токсин	Протеин	Локално и системско	ADP-риболизација G протеина	Оштећује хемотаксу неутрофила, фагоцитозу, бактриоцидну активност; лимфоцитозу
Токсин аденилат циклазе	Протеин	Локално	Конвертује АТФ у cAMP Инсерција мембране	Повећава пропустљивост капилара утиче на формирање едема; Хемолитичка активност
Трахеални цитотоксин	Муреин	Локално	Стимулише синтезу азот монооксида	Цитопатогено оштећење трахеалног епитела; Убија цилијарне епителне ћелије; Адјуванс

Лечење и превенција великог кашља

Макролиди и тетрациклини су ефикасни против *B. pertussis* (најефикаснији ако се дају што раније у току болести).

Di-Te-Per вакцина садржи суспензију целих убијених ћелија *B. Pertussis* заједно са токсонидима дифтерије и тетануса.

Ацелуларна вакцина садржи инактивисане токсине и адхезине.



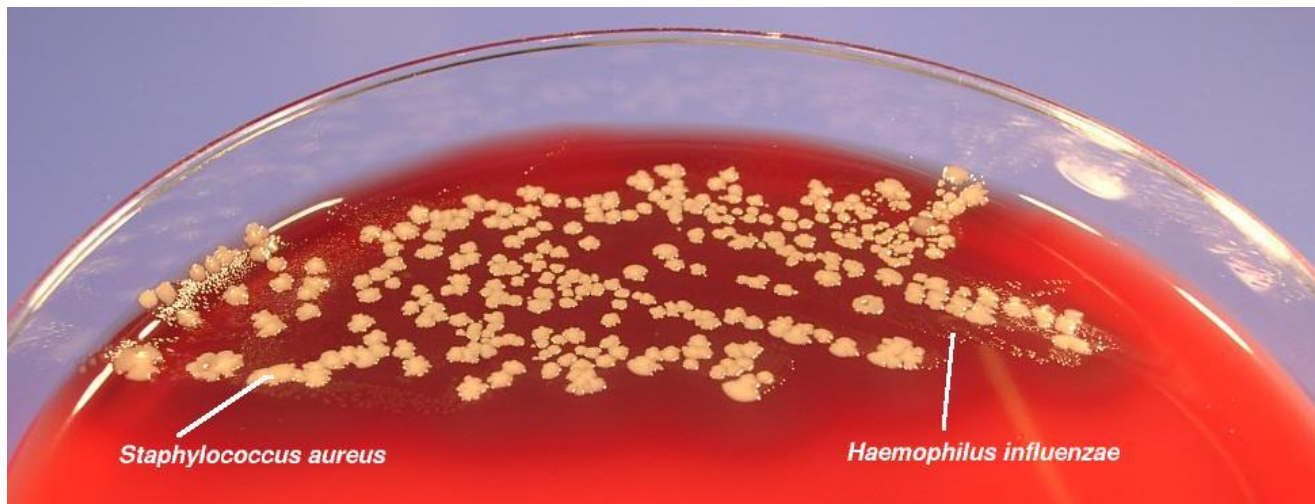
Хемофилни *Gram*-негативни бацил

Haemophilus influenzae

Haemophilus- потиче од грчке речи "*haema*"
- крв и "*philos*" – воли

- За култивацију бактерија рода *Haemophilus* неопходна је хранљива подлога која садржи крв или крвне продукте.
- Фактори раста су **фактор X (хематин)** и **фактор V (NAD)** и присутни су у еритроцитима.

феномен "сателитизма"



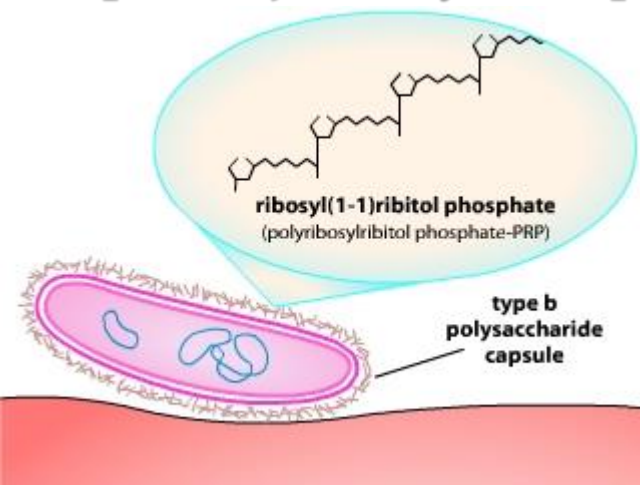
Опште карактеристике *H. influenzae*

H. influenzae поседује или не поседује **капсулу**.

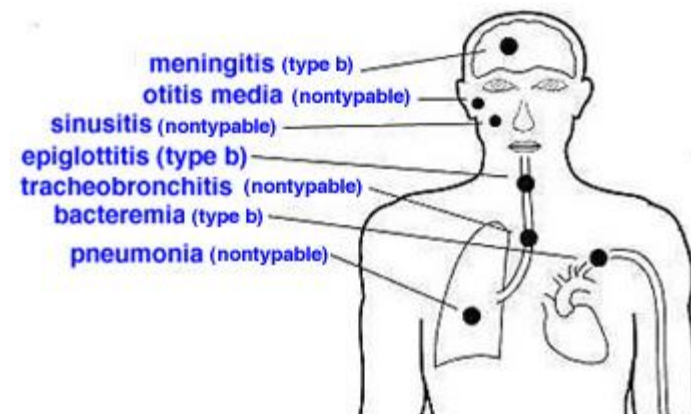
Капсула *H. influenzae* типа b садржи полимер рибозе, рибитола и фосфата који се зове **PRP** (енгл. *PolyRibitol Phosphate*).

H. influenzae типа b изазива акутне инфекције **централног нервног система, епиглотитис**, као и инфекције меких ткива, нарочито код **деце**.

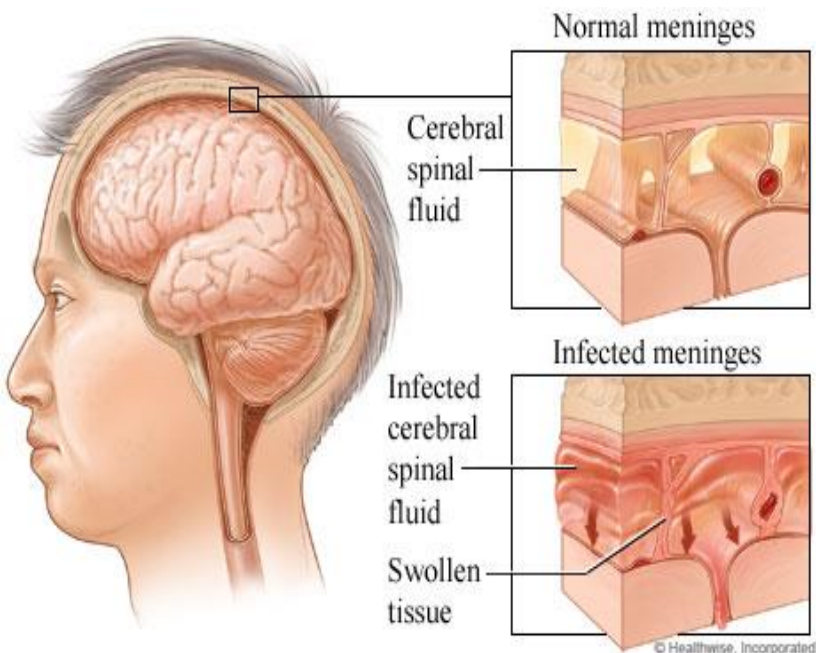
Неинкапсулирани сојеви најчешће изазивају инфекције **bronхија, синуса** и **средњег уха**.



Haemophilus influenzae infections



Епидемиолошке карактеристике *H. influenzae*



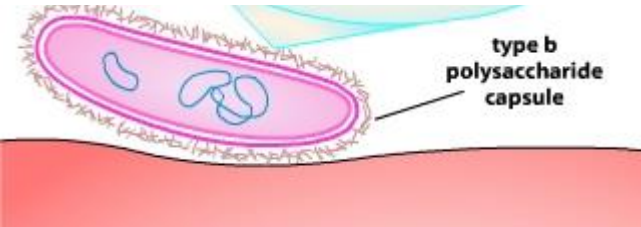
H. influenzae је присутан у нормалној флори **назофаринкса** код 20-80% здравих особа.

Инфекција изазвана овом бактеријом се преноси **капљично**.

Менингитис је најчешћа форма инвазивног обољења (у прве 2. године живота). **Епиглотитис** и **пнеумонија** показују највећи пик од 2. до 5. године живота. Више од 90% ових случајева је изазвано ***H. influenzae* тип b**.



Патогенеза **ИНВАЗИВНИХ** обољења

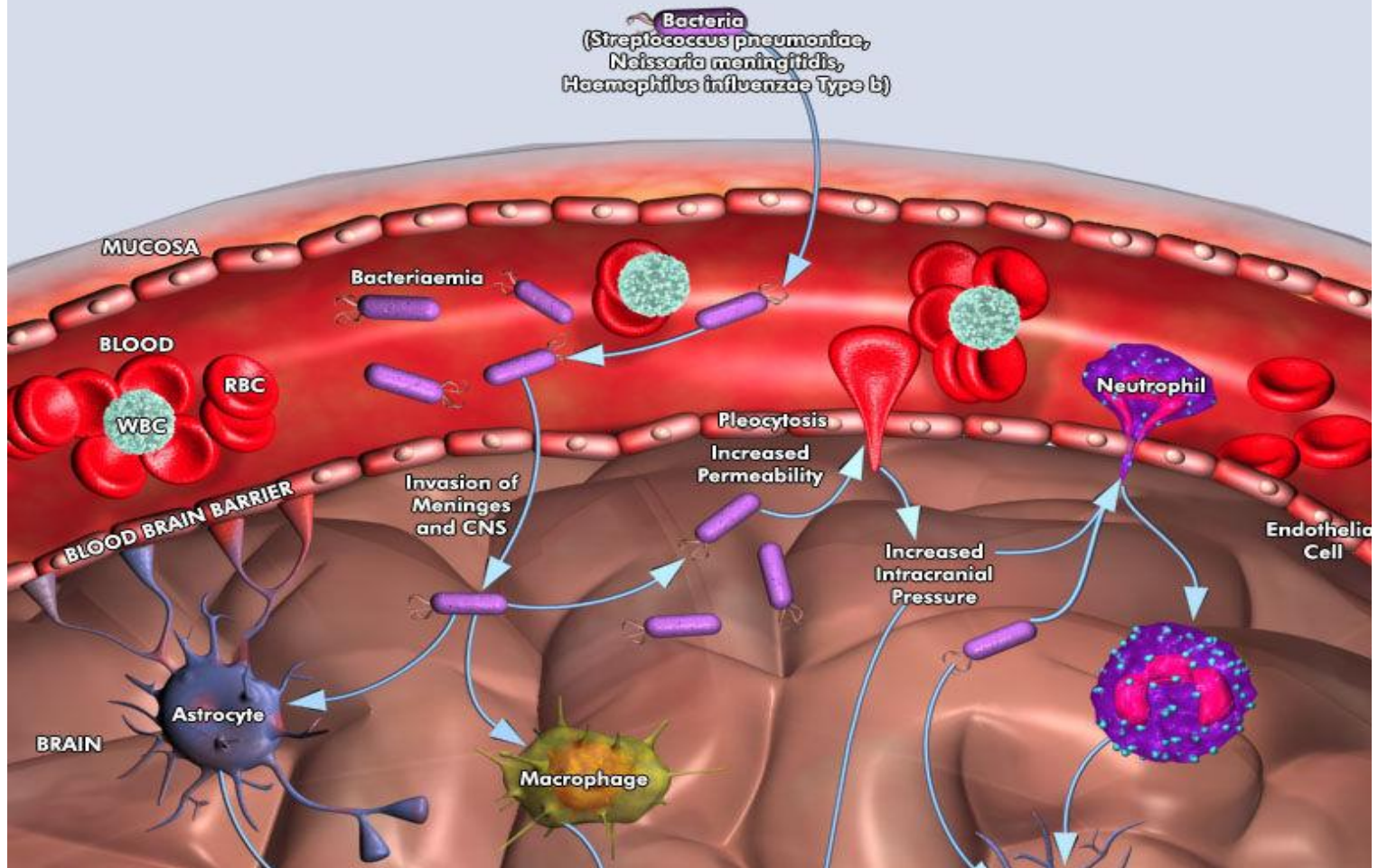


Сојеви *H. influenzae* који су у саставу нормалне флоре назофарингса повремено **инвадирају у дубља ткива**.

Везивање за ћелије респираторног епитела је посредовано **пилама**.

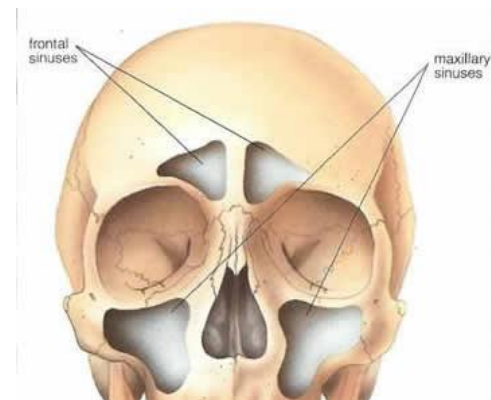
Бактеријемија омогућује ширење *H. influenzae* до **централног нервног система** и развој **метастатских инфекција** (кости и зглобови). Системско ширење је типично за **инкапсулиране сојеве *H. influenzae***, више од 90% инвазивних сојева је **тип b**.

Bacterial Meningitis



Када прођу кроз баријеру слузница, **капсула** *H. influenzae* их штити од опсонизације и фагоцитозе на исти начин као и друге инкапсулиране бактерије (*S. pneumoniae* и *N. meningitidis*). Имуност на инфекцију изазвану *H. influenzae* типа b је посредована **антикапсуларним (PRP) антителима**. **Пик инциденце инфекције** изазване *H. influenzae* типа b је између **6. и 18. месеца живота** када је ниво ових антитела у серуму најнижи.

Патогенеза **локализованих** обољења



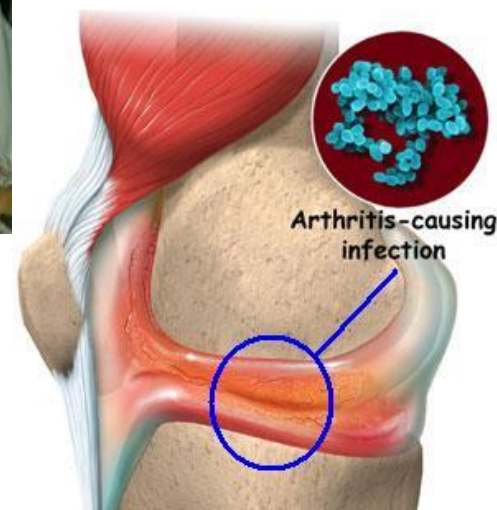
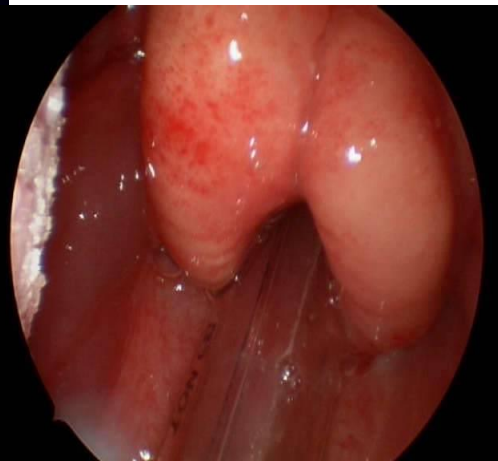
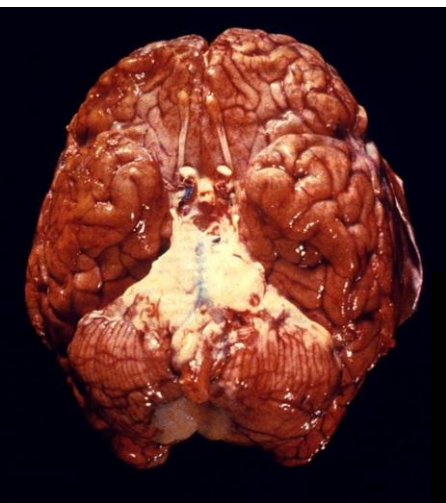
Неинкапсулирани сојеви *H. influenzae* изазивају обољења под одређеним условима када на пример из горњих делова дисајних путева доспеју у средње ухо, синусе или бронхије. Ово се дешава када услед вирусне инфекције или структурног оштећења постоји поремећај у укањању *H. influenzae*.

Најчешћа изазива **локализована обољења**.

Неинкспсулирани сојеви *H. influenzae* поседују **површинске протеине** велике молекулске тежине (**НМW1и НМW2**) који посредују у везивању бактерија за епителне ћелије.

Обољења изазвана *H. influenzae*

- **Менингитис** изазван *H. influenzae* типа b је акутно пурулентно обољење.
- **Акутни епиглотитис** је тешка инфекција у којој се развија упала епиглотиса и околног ткива што за последицу има опструкцију дисајних путева (*H. influenzae* тип b)
- **Целулитис** изазван *H. influenzae* типа b.
- **Артритис** најчешће једног великог зглоба.



H. influenzae је важан узрочник **конјунктивитиса, запаљења средњег уха, синуситиса**. Такође ова бактерија узрокује и **егзацербацију хроничног бронхитиса....**

...Већина ових обољења су изазвана **неинкапсулираним сојевима** и обично остају **локализована без** настанка **бактеријемije.**

Пнеумонију изазивају и **инкапсулирани** и **неинкапсулирани сојеви** *H. influenzae*.

Лечење и превенција обољења изазвана *H. influenzae*

- *H. influenzae* је осетљив на ампицилин, цефалоспорине, тетрациклине, аминогликозиде и сулфонамиде.
- Мање је осетљив на пеницилин и еритромицин.
- Вакцина која садржи пречишћен PRP
- Конјугована вакцина садржи PRP који је конјугован са протеинима пореклом из *Corynebacterium diphtheriae* или *N. meningitidis*.



Legionella spp.

Паразит амеба и макрофага



Епидемиолошке карактеристике *L. pneumophila*-e

- *Legionellae* су разноврсни род аеробних Gram-негативних бацила.
- Паразитирају у амебама (у води и земљишту), а **повремено колонизује** климатске уређаје и системе за водоснабдевање.

Legionella је нарочито прилагођена на топле водоводне системе у зградама. Бактерија расте на температури од 46°C, а толерише и много веће температуре. *Legionella* је релативно резистентна на хлор. Формира и бактеријски биофилм је отпоран на биоциде.



Људи се инфицирају **инхалацијом**. *L. pneumophila* је опортунистички патоген који паразитира у **макрофагима људи...**

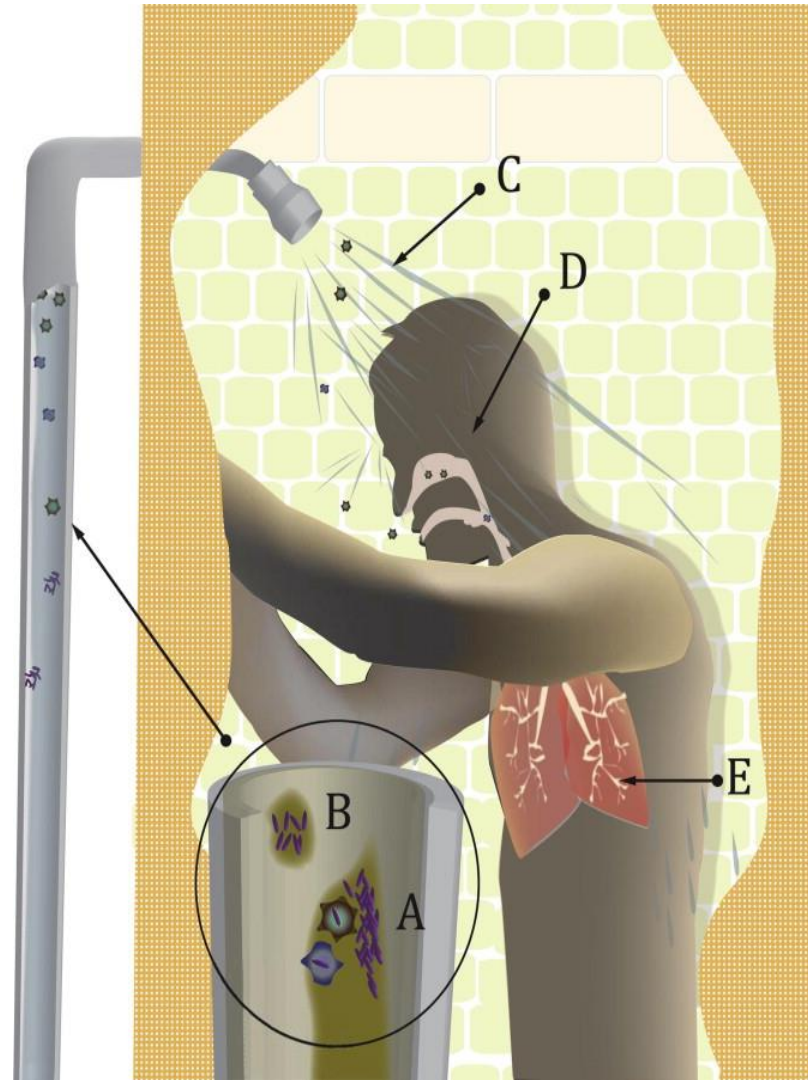
...Код особа са имунодефицијенцијом може да се јави **тежи облик пнеумоније** који се зове **Легионарска болест...**

...Бројне епидемије Легионарске болести у болницама или хотелима, и другим великим зградама су последица **колонизације водоводних система** *L. pneumophila*-ом.

Легионарска болест се јавља услед **примарне инфекције плућа**

Патоген се **никада не преноси са особе на особу**, већ се људи инфицирају из **спољашње средине**, обично при контакту са системима за водоснабдевање који су колонизовани овим микроорганизмом.

Тушеви, фонтане, опрема за инхалацију, централни системи за климатизацију ослобађају **инфективне аеросоле**.

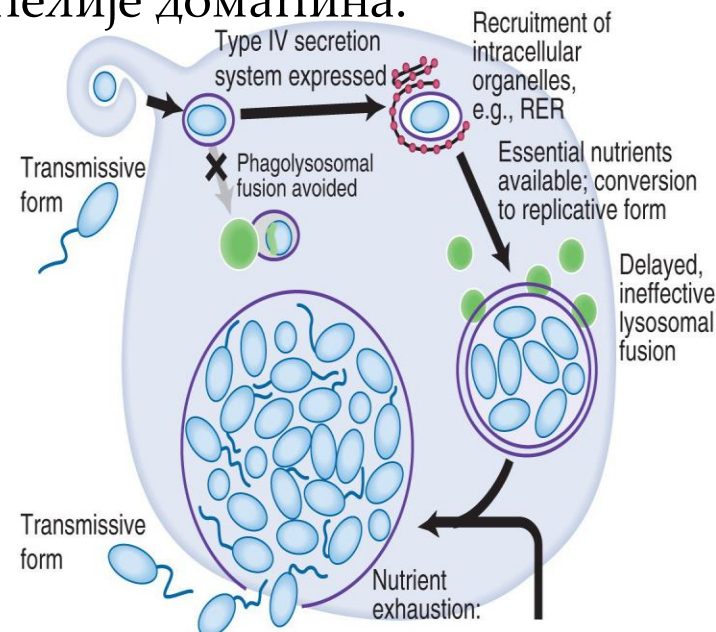


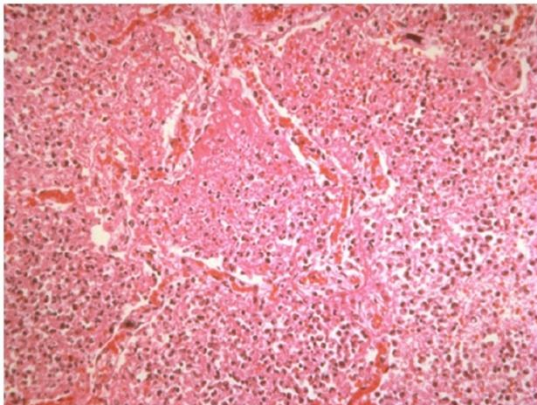
Интрамакрофагно преживљавање

У ваздушним просторима плућа, *Legionella* је ингестирана у **резидентне алвеоларне макрофаге**. Фагоцити не успевају да убију *L. pneumophila*-е у плућима.

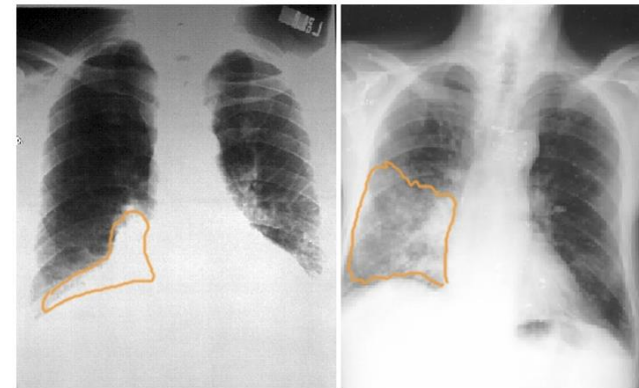
Фагозом са *L. pneumophila*-ом је удружен са ендоплазматским ретикулумом. Ако су нутритивне материје доступне у овом простору, *L. pneumophila* диферентује у **репликативну форму**. Када је количина хранљивих материја смањена, бактерије прекидају репликацију и прелазе у **трансмисивну (инфективну) форму**. *L. pneumophila* експримира факторе који лизирају мембрану еукариота и на тај начин ослобађа потомство бактерија из инфициране ћелије домаћина.

Инфективна форма је **резистентна на осмотски шок** што бактеријама омогућава екстрацелуларно преживљавање. Од кључног значаја за трансмисију су фактори који **блокирају фузију фагозома са лизозомом** након ингестије у следећу ћелију домаћина.





Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.



Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

Оштећења ткива

Макрофаги, заражени *L. pneumophila*-ом, **ослобађају цитокине** који повећавају инфлукс моноцита и неутрофила из крви у ваздушне просторе плућа.

Нодуларна жаришта инфекције се увећавају и обично се развијају у микроапсцесе који се затим спајају и формирају шупљину.

Већина локалних оштећења су последица снажног запаљенског одговора у присуству инфекције.

Лечење и превенција

- Лекови који могу да продру у инфициране ћелије, у којима бактерије расту, а то су **макролиди/кетолиди, флуорохинолони и тетрациклини.**
- Пеницилин или цефалоспорици слабо пенетрирају у еукариотску ћелију.
- Превенција Легионарске болести подразумева **мониторинг** система воде и клинички надзор случајева легионелозе.