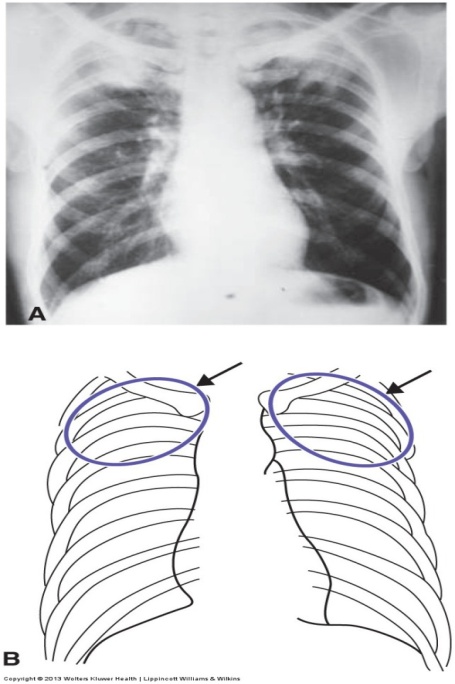
**НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 10**

**СПОРОГЕНИ АНАЕРОБНИ GRAM- ПОЗИТИВНИ БАЦИЛИ. МИКОБАКТЕРИЈЕ**

***MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***

Туберкулоза је болест узрокована бактеријом *Mycobacterium tuberculosis* (назива се и бацил туберкулозе Кохов бацил). *M. tuberculosis* је инфицирана трећина светске популације. Њено брзо ширење захтева густу насељеност и популацију са слабом природном отпорношћу. Одређени фактори ризика као што је неконтролисана употреба лекова, претерано уношење алкохола, живот бескућника и инфекција HIV-ом су међусобно повезани и узрокују повећан ризик од реактивације и трансмисије туберкулозе. Међу најчешћим узрочницима смрти која је последица инфекције само једним микроорганизмом, туберкулоза је на другом месту после AIDS-a. Туберкулоза може да захвати било који орган али је најзначајнија инфекција плућа. Најмање 90% особа које се инфицирају *M. tuberculosis* се никада не разболе. Међутим микроорганизам може дa преживи у макрофагима и да перзитира у ткивима годинама.

Код неких особа претходно латентна бактеријска инфекција може да изазове болест после више месеци, или година а оштећење ткива настаје услед реакција преосетљивости домаћина сензибилисаног на бактеријске продукте. Насупрот, скоро сви оболели од AIDS-a који имају коинфекцију са *M. tuberculosis* развијају активну туберкулозу. Вероватно најзначајнија инфективна болест на свету је постала још значајнија са појавом пандемије AIDS-a и ширењем мултирезистентних сојева.

****

**Слика 1. Плућна туберкулоза. А**. Радиографија грудног коша одрасле младе особе која има туберкулозу која зхвата оба апекса. **В**. Заокружене су регије које су највише зхваћене процесом.

**ПАТОГЕН**

Род *Mycobacterium* обухвата веома блиске врсте облигатних аероба (табела 1). Све врсте осим *M. tuberculosis* се обично називају атипичне микобактерије. Ове врсте се на човека обично преносе из окружења, а не у директном контакту са другим особама и обично изазивају болести које се разликују од туберкулозе.

Овај род укључује и изазивача лепре, *Mycobacterium leprae.* Многе микобактерије су безопасне и неке од њих живе на човековом телу без изазивања болести (на пример *M. smegmatis*), док се друге налазе у земљишту и другим нишама у природи. Микобактерије су ацидорезистентне, резистентне на исушивање, и расту споро у поређењу са већином других бактерија.

**Обележја микобактерија**

**Ацидорезистентност.** Микобактерије имају необичну карактеристику да задржавају базне боје кад се третирају киселим растворима. Ова особина је последица специфичне грађе зида микобактерија који садржи воскове. Ови воскови садрже разгранате угљене хидрате са дугим ланцима. Најзаступљенији восак, миколична киселина, је α-алкил-хидрокси масна киселина ковалентно везана за ћелијски зид. Име микобактерија означава присуство миколичне киселине у микроорганизму. Воштана баријера редукује пермеабилност за многе молекуле укључујући и оне који се користе за бојење по Gram-у, па микобактерије нису ни Gram- позитивне ни Gram- негативне. Боје се специјалним техникама као што је краткотрајно загревање у присуству базне црвене боје фуксина. Микобактерије се уочавају као танки црвени бацили.

Омотач од воска чини *M. tuberculosis* резистентним на исушивање и хемикалије што им олакшава преживљавање, како у организму домаћина, тако и ван њега. Оне су изузетно резистентне на убијање фагоцитима. Резистенција микобактерија на исушивање олакшава трансмисију ваздухом. Омотач од воска их ипак не штити од топлоте. На пример у млеку бактерије се убијају пастеризацијом (загревање на 60оС 30 минута).

**Спори раст.** Микобатерије расту спорије од већине других патогених бактерија. Време генерације је 15 до 20 сати у поређењу са мање од једног сата за већину других патогених бактерија. Због веома дугог времена генерације, колоније постају видљиве на чврстим подлогама за око 6 недеља. Неке микобактерије расту брже од *M. tuberculosis* али опет спорије од већине других бактерија. Спор раст може да успори постављање дијагнозе уколико се дијагностикује самом методом култивације. Тестирање осетљивости на лекове може да захтева додатно време након пораста колонија у култури. Тако пацијент ком је започета одговарајућа терапија на основу позитивног размаза спутума у ком су детектовани ацидорезистентни микроорагнизми може да чека недељама да би се сазнало да ли је микоорганизам осетљив на прописане антибиотике.

**РАСПРОСТРАЊЕНОСТ**

Туберкулоза је древна болест. Изазивачи туберкулозе су детектовани у костима неолитских, преколумбијских и рано-египатских остатка. Постала је главни здравстевни проблем у време индустријске револуције, када је пренасељеност олакшала ширење ваздухом. У 18. веку туберкулоза је убила четвртину одраслог становништва Европе. Најзначајнија побољшања су осварена четрдесетих година 20. века увођењем туберкулостатика.

*Mycobacterium tuberculosis*-ом је инфицирана трећина светске популације. Њено брзо ширење захтева густу насељеност и популацију са слабом природном отпорношћу. Одређени фактори ризика као што је неконтролисана употреба лекова, претерано уношење алкохола, живот бескућника и инфекција HIV-ом су међусобно повезани и узрокују повећан ризик од и реактивације и трансмисије туберкулозе.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ТАБЕЛА 1. Карактеристике клинички важних врста из рода *Mycobacterium*** | | | | | | |
| **Врста** | **Резервоар** | **Вирулентност** | **Главне болести које изазива** | **Трансмисија** | **Брзина раста *in vitro*** | **Оптимална температура за раста (оС)** |
| *Mycobacterium*  *tuberculosis* | Људи | +++ | Tуберкулоза | Да | споро | 37 |
| *Mycobacterium*  *bovis* | Животиње | +++ | Tуберкулоза | Ретко | споро | 37 |
| *Bacillus*  *Calmette-Guerin*  (BCG) | Култура | ± | Локалне лезије | Врло ретко | споро | 37 |
| *Mycobacterium*  *kansasii* | Околина | ++ | Личи на туберкулозу | Не | споро | 37 |
| *Mycobacterium*  *scrofulaceum* | Околина | + | Лимфаденитис | Не | споро | 37 |
| *Mycobacterium*  *avium-intracellulare* | Околина, птице | + | Дисеминована болест која личи на туберкулозу код оболелих од AIDS-a | Не | споро | 37 |
| *Mycobacterium*  *fortuitum* | Околина | ± | Апсцес коже | Не | брзо | 37 |
| *Mycobacterium*  *marinum* | Вода, рибе | ± | Гранулом коже | Не | споро | 30 |
| *Mycobacterium ulcerans* | Вероватно окружење, тропско | + | Улцерације коже | Не | споро | 30 |
| *Mycobacterium leprae* | Људи | +++ | Лепра | Да | споро | / |

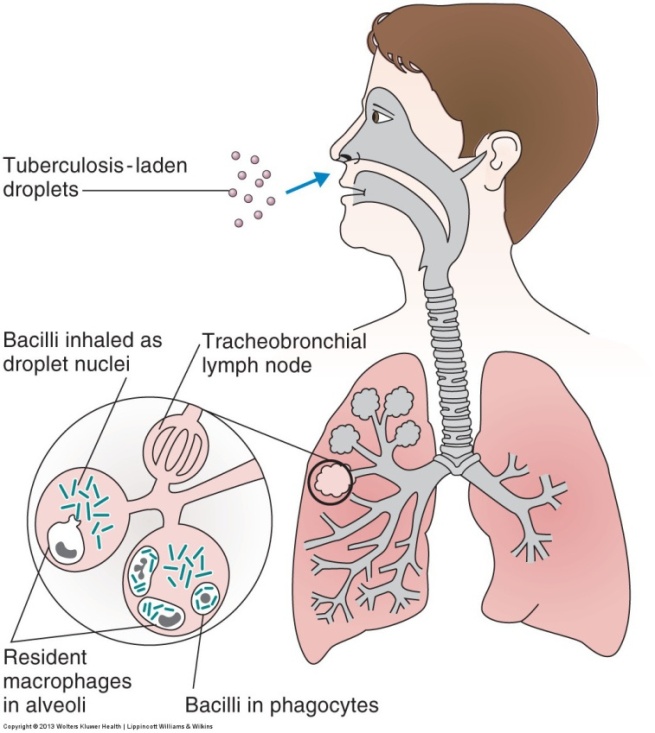
**УЛАЗАК**

Скоро све инфекције *M. tuberculosis* настају инхалацијом инфективних партикула које су аеросолизоване кашљањем, кијањем или говором. Иницијални извор

инфекције су плућа у већини случајева. Ова такозвана капљична језгра се суше у ваздуху и могу тако да опстану сатима, а када се инхалирају могу да доспеју до терминалних ваздушних путева (слика 2). Кашљањем или кијањем могу да настану хиљаде капљичних језгара, као и говором који траје неколико минута. Према томе, ваздух у просторији у којој је боравила особа са плућном туберкулозом може да остане инфективан и када та особа напусти просторију. На срећу, да би се развила инфекција потребно је пролонгирано излагање и велики инокулум. Кратак контакт није ризичан и инфекција се ретко дешава у отвореном простору јер ултравиолетни зраци убијају *M. tuberculosis.*

У прошлости је туберкулоза црева или тонзила била честа после ингестије контаминираног млека. Овај облик болести је изазиван *M. bovis* микроорганизмом који је генетски сличан *M. tuberculosis* и узрокује инфекцијустоке.

Капљично ширење туберкулозе је ефикасно из неколико разлога. У изворним случајевима инфламацијски одговор на *M. tuberculosis* утиче на формирање отворених лезија у плућима (плућне каверне) које садрже огроман број микроорганизама. Кашљем се микроорганизми преносе из каверни у ваздух. Мала величина капљичних језгара је такође идеална за превазилажење мукоцилијарне одбране великих респираторних путева и за достизање у алвеоле.



**Слика 2. Трансмисија *Mycobacterium tuberculosis* капљичним путем**

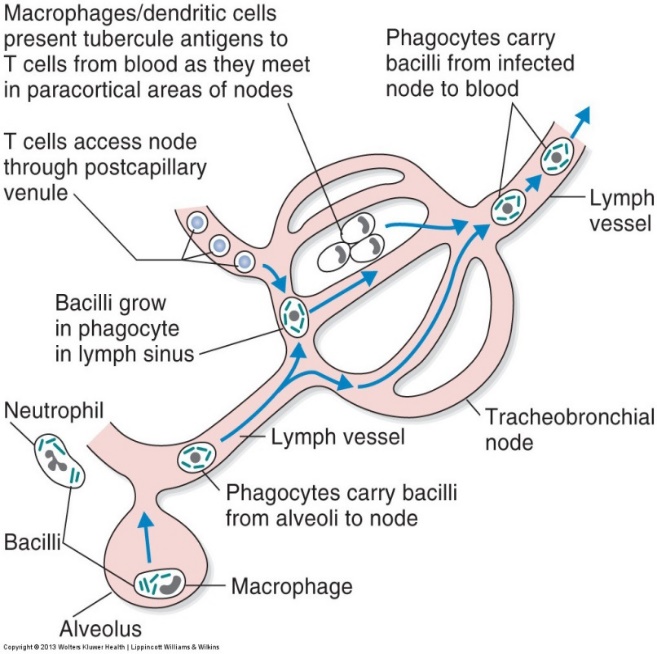
**ШИРЕЊЕ, РАЗМНОЖАВАЊЕ И ОШТЕЋЕЊЕ**

Бацили туберкулозе не производе никакве егзотоксине нити ендототксин. Уместо тога клиничке манифестације туберкулозе су углавном резултат имунског одговора домаћина. Оштећење је узроковано хроничном инфаламацијом и преживљавањем микроорганизама у макрофагима.

**Примарна туберкулоза**

У примарној инфекцији која се дешава у раном детињству, капљична језгра ваздухом доспевају до алвеола где почиње мултипликација. Ова примоинфекција углавном захвата средњу трећину плућа где је проток ваздуха највећи. Тамо бактерије ингестирају алвеоларни макрофаги који могу да елиминишу мали број бацила. Али *M. tuberculosis* се скоро несметано мултиплицира и уништава макрофаге. Способност *M. tuberculosis* да се мултиплцира подједнако и у ћелијама и ван њих чини их факултативно интрацелуларним патогенима. Инфицирани макрофаги се лимфним судовима преносе до хилусних регионалних лимфних чворова. Формира се такозвани Гонов (примарни) комплекс у ком је поље инфламираног плућа удружено са увећаним дренирајућим лимфним чвором у хилусу. Другим речима, на месту уласка бацила формира се **примарни афект** који заједно са запаљеним лимфни путем (**limfangitis**) и запаљеним лимфним жлездама хилуса (**limfadenitis**) чине **примарни комплекс** (Слика 3).

У особа са имунодефицијецијом, бацили могу да се шире и хематогено. У току ове ране лимфохематогене дисеминације микроорганизми се првенствено локализују у одређеним ткивима: лимфним чворовима, кичменим пршљеновима и менингеама, али најзначајнији је одлазак у апексе (горње делове) плућа. Данима и недељама пре развоја адекватног целуларног имунског одговора микроорганизам несметано расте у иницијалном плућном фокусу и местима где се расејао у току ране дисеминације.



**Слика 3. Размножавање *M. tuberculosis* у алвеоларним макрофагима и шиерење у лимфне чворове**

Могуће је неколико исхода у току примарне инфекције: 1) промене фиброзирају и или калцификују а унутар макрофага остане мали број живих бацила; 2) настаје примарна фиброказеозна туберкулоза; 3) настаје примарна милијарна плућна или генерализована туберкулоза. Целуларна имуност и рекација ткивне преостељивости се развијају за 3-8 недеља по инфекцији и карактеришу се позитивним туберкулинским кожним тестом. Код већине особа овај одговор контролише инфекцију (иако живи микроорганизми перзистирају у ткивима), не развијају се симптоми болести, једини доказ инфекције је позитивни туберкулински тест. Промене у примарном комплексу фиброзирају и/или калцификују а унутар макрофага остаје мали број живих бацила. У неким случајевима може да се развије Th2 имунски одговор који не контролише примарну инфекцију и настаје **примарна милијарна туберкулоза**. Код особа код којих се развија неконтролисан и јак Th1 имунски одговор, јавља се **примарна фиброказеозна туберкулоза.**

**Постпримарна и секундарна туберкулоза**

Постпримарна туберкулоза која се развија код претходно инфицираних особа је скоро увек последица реактивације ендогеног жаришта. Ендогена реактивација се обично јавља унутар једне године од иницијалне инфекције али може да се јави и било када после. Ако се током живота из неких разлога појача синтеза IFN-γ настаје **постпримарна фиброказеозна туберкулоза**. Ради се о реактивацији ендогеног жаришта и зато се зове постпримарна фиброказеозна туберкулоза. Карактеришу је некроза ткива (казеозна или сираста некроза) и замена уништеног племенитог плућног ткива фиброзним везивом (ефекти TNF-α). Макрофаги, хиперактивирани IFN-γ, окружују ове зоне запаљенског инфилтрата и настају грануломи (туберкулуми). Услед дејства IFN-γ макрофаги се увећавају и почињу да личе на епителне ћелије које се зову епителоидне ћелије. У некима од њих дешава се ендомитоза тј. узастопне поделе једара којима не следи подела цитоплазме. Тако настају џиновски мултиједарни макрофаги (*Langhans*-ове ћелије).

Реактивација код старијих се јавља због слабљења имуности која се јавља са годинама и није сасвим јасна. Поред тога локалне промене које се јављају на месту латентне инфекције могу да наруше баланс између домаћина и патогена. На пример, операција плућа може да поремети плућне фокусе који су у стању мировања и тако узрокује активну туберкулозу. Најчешће место реактивације је апекс плућа (Слика 1). Лезије постепено постају некротичне, јавља се казеозна некроза и могуће је спајање у веће лезије. Временом се у казеозним лезијама развија ликвефакција и ослобађање садржаја у бронхије. Настају добро аерисане каверне у којима се микроорганизми размножавају. Ослобађање казеума такође разноси микроорганизме у друге делове плућа што може да узрокује настанак рапидно прогресивне туберкулозне пнеумоније. Уз то, казеозне лезије које садрже бактерије могу да се кашљањем избаце у спољну средину у виду капљичних језгара.

Код особа код којих доминира Th2 имунски одговор или кад у току фиброказеозне туберкулозе попусти синтеза IFN-γ и почне да доминира IL-10 тј. Th2 одговор настаје **постпримарна милијарна туберкулоза**. Настаје реактивацијом ендогеног жаришта и хематогеним ширењем. Карaктеришу је мултипла жаришта посута попут проса (milum) расејана по плућима (плућна милијарна туберкулоза) или по многим органима (генерализована милијарна туберкулоза).

Када је величина инокулума огромна (суперинфекција) и или када су у питању изузетно имунодефицијентне особе (пр. AIDS) може да се јави секундарна туберкулоза. Свако оштећење целуларне имуности чини особу осетљивом на микобактерије. Блага депресија имунског система узрокована стресом или хормонима може да остане непримећена. Други фактори укључују малнутрицију, терапију кортикостероидима или другим имуносупресивним лековима, туморе и терминалне стадијуме бубрежних болести. Широм света главни узрок секундарне туберкулозе је коинфекција HIV-ом. Већа фреквенција одређених HLA алела код особа које развијају активну туберкулозу указује на генетску предиспозицију.

**ИМУНСКИ ОДГОВОР**

Туберкулозу контролише целуларни имунски одговор, док антитела немају значајну улогу. У првим недељама по излагању домаћин скоро да нема никакав имунски одговор на *M. tuberculosis* и мала количина инхалираног инокулума се слободно мултиплицира у алвеоларном простору или унутар алвеоларних макрофага. Када се нађу унутар ћелије микобактерије онемогућавају ацидификацију фаголизозома и тиме повећавају шансу за преживљавање. Неконтролисана репликација траје недељама и у инцијалним и у метастатским фокусима док је реакција ткивне преосетљивости и целуларни имунски одговор не супримирају.

Ова реакција преостељивости је комплексна у поређењу са рекацијама које се јављају у другим инфекцијама интрацелуларним микроорганизмима. CD4+ T лимфоцити препознају антигене микобактерија уколико су обрађени и приказани на макрифагима у склопу протеина главног комплекса ткивне подударности класе 2. Када лимфоцити препознају антиген, они се активирају и пролиферишу и настају клонови лимфоцита одређене специфичности. Они са друге стране продукују различите цитокине којима привлаче, задржавају и активирају макрофаге на месту уласка антигена. Активирани макрофаги акумулирају литичке ензиме и активирају метаболите којима се повећава њихов капацитет да убију микобактерије. Уколико се продукти макрофага ослободе у околно ткиво ови продукти макрофага могу да узрокују некрозу ткива.

***MYCOBACTERIUM* И AIDS**

**Интеракција између *M. tuberculosis* и HIV-а изазива тешка оштећења. Скоро све особе коинфициране HIV-ом и *M. tuberculosis* уколико не лече обе инфекције*,* развиће пре или касније активну туберкулозу. Особе са AIDS-ом су предиспониране на реактивацију латентних инфекција и на развијање прогресивне форме нових инфекција. Туберкулоза је донекле јединствена међу опортунистичким инфекцијама код оболелих од AIDS-а због начина трансмисије, са особе на особу, капљичним путем. Оболели од AIDS-а са удруженом туберкулозом углавном развијају екстрапулмоналне форме болести јер је деплеција CD4+ T лифоцита праћена атенуираним целуларним имунским одговором. Срећом, оболели од AIDS-а добро реагују на терапију антитуберкулостатицима.**

**Пацијенти са узнапредовалим AIDS-ом су веома осетљиви на болести изазване *Mycobacterium avium-*ом. Овај микроорганизам се често налаи у води и земљишту, углавном је безопасан за имунокомпетентне особе. Пре епидемије AIDS-а *M. avium* је повремено изазивао хроничну пнеумонију код особа које имају основну болест плућа. *M. avium* често колонизује гастроинтестинални тракт пацијената са узнапредовалим AIDS-ом пре инвазије у дубље ткиво и изазивања дисеминоване болести.**

Када популација активираних лимфоцита достигне одређену величину, реакција кожне преосетљивости на туберкулин постаје манифестна. За овакав одговор треба отприлике 3-8 недеља. Патолошке промене које се јављају у туберкулози су резултат преосетљивости на анигене микобактерија. Класични ткивни одговор подразумева организацију макофага, Лангхансових џиновских ћелија и лимфоцита што резултује формирањем гранулома (који се називају и туберкули). Оваква реакција ткива је успешна у сузбијању инфекције, зарастању са евентуалном фиброзом, инкапсулацији и формирању ожиљка. Међутим временом централни делови туберкулума могу да постану некротични. Некроза у туберкулози је углавном некомплетна са стварањем получврстог казеума. Казеозна некроза је нестабилна, нарочито у плућима где има тенденцију да се претвори у течни садржај и да се ипсразни кроз дисајне путеве остављајући каверну и тако обезбеђујући услове за веома интензивну мултипликацију бактерија.

Имуност на нову инфекцију која настаје после примарне инфекције је вероватно резултат присутних вијабилних бацила туберкулозе у антиген-презентујућим ћелијама. Неки макрофаги убијају микобактерије, други макрофаги умиру и ослобађају микобактерије, а неки опет задржавају успаване микобактерије веома дуго. Протеолитича разградња убијених бактерија омогућава континуирану имунску стимулацију. Код оних особа код којих доминира Th2 имунски одговор, микроорганизми могу да уђу у циркулацију, дисеминују се и изазову инфекцију опасну по живот, милијарну туберкулозу. Карактеристике ове болести су туберкулуми у многим органима укључујући јетру, слезину, бубреге, мозак и менингее.

Улога макрофага у контроли инфекције се огледа у томе што ове ћелије продукују IL-1 и TNF-α који учествују у развоју симптома болести. Ова два цитокина одговорна су за развој грознице, губитак тежине и ноћно знојење. Крајњи резултат ових комплексних догађаја су локалне патолошке манифестације туберкулозе које укључују казеозну некрозу и фиброзу са калцификацијом. У одговору на угљене хидрате, липиде и преотеине бацила туберкулозе макрофаги продукују и многе друге цитокине који модулирају имунски одговор. На пример повећана продукција IL-10 може да супримира имунски одговор и да омогући прогресију болести (милијарну форму).

**РЕАКЦИЈА КАСНЕ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ И ТУБЕРКУЛИНСКИ КОЖНИ ТЕСТ**

Имунска реакција на *M. tuberculosis* може да се покаже туберкулинским кожним тестом. Овај тест подразумева интрадермалну инјекцију протеина или туберкулина бацила туберкулозе. Материјал који се користи је слабо дефинисана мешавина позната као пречишћени деривати протеина (PPD). Позитивна реакција се карактерише задебљањем (индурацијом) коже, неколико дана по инокулацији што је последица инфилтрације мононуклеарним фагоцитима и Т лимфоцитима. Ова реакција касне пресетљицости одражава догађаје који се дешавају локално у плућима и другим инфицираним ткивима.

Туберкулински тест је најкориснији за дијагностиковање латентне инфекције бацилом туберкулозе. Нарочито је погодан у подручјима као што је САД где туберкулоза није тако честа. Мање је користан у подручјима где је већина популације позитивна на туберкулин или су примили BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) вакцину.

Постоје и упозорења када је у питању туберкулински тест. Око 15% особа са активном туберкулозом има негативан туберкулински тест. У неким случајевима овај негативни тест је изгледа специфичан за *M. tuberculosis* јер је реактивност на остале антигене (кандида, мумпс, тетанус) којима се испитује кожна осетљивост очувана. Убрзо по започињању адекватне туберкулостатске терапије, како се опште здравствено стање побољшава туберкулински тест постаје позитиван. Важно је да се напомене да већина имунодефицијентних особа са инфекцијом бацилом туберкулозе (нарочито оболели од AIDS-a) имају негативан туберкулински тест. Ове особе имају негативан и кожни тест на остале антигене. Значи негативни туберкулински тест не искључује постојање активне туберкулозе. Обрнуто, лажно позитиван туберкулински тест може да буде последица излагању атипичним микобактеријама мада је у овим случајевима дијаметар индурације обично мањи.

**ОШТЕЋЕЊА, КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ**

Туберкулоза је подмукла болест. Већина особа није свесна тренутка инцијалног контакта са бацилом. Најчешћа манифестација туберкулозе код одраслих је хронична пнеумонија која је карактеристично праћена формирањем каверни у апексима плућа. Перзистентна температура, губитак тежине, ноћно знојење уобичајена појава у туберкулози. *M. tuberculosis* може такође да захвати кичмене пршљенове (Потова болест) када оболели имају хронични бол у леђима. Неадекватно дијагностиковање и лечење Потове болести може да резултира деструкцијом кичменог пршљена и трајним инвалидитетом. Безболно увећање лимфних чворова које настаје услед инфекције *M. tuberculosis* може да се јави у било ком делу тела. Ређе манифестације су хронична инфламација менингеа, перикардијума, перитонеума или надбубрежних жлезда.

Пошто је оштећење ткива узроковано имунским одговором питање је шта је горе: снажан целуларни имунски одговор или изостанак одговора. Ефикасна имунска контрола туберкулозе је ствар баланса. Без целуларне имуности и рекације касне преосетљивости казеозна некроза се не развија, али би бацили туберкулозе неконтролисано пролиферисали. Резултат би била милијарна туберкулоза, болест која убија много брже него хронична плућна туберкулоза. На пример смањење броја CD4+ T лимфоцита услед инфекције HIV-ом узрокује рапидну прогресију туберкулозе и смрт. Значи имунски одговор контролише болест чак иако може да изазива оштећења. У ствари организам се ослања на 2. одбрамбене стратегије: прва укључује антимикробну активност активираних макрофага, а друга се састоји од ограничавања и контролисања оштећења механизмима фиброзе и калцификације. Укратко, одбрамбени механизми обезбеђују доживотну контролу инфекције код већине особа.

**ДИЈАГНОЗА**

Дијагностиковање асимптоматске инфекције бацилом туберкулозе се углавном ослања на резултате туберкулинског кожног теста. Активна болест се насупрот дијагностикује бојењем и култивацијом спутума или узорка захваћеног ткива.

Иницијални дијагностички поступак укључује директни преглед спутума или ексудата и радиографију грудног коша. Директни преглед спутума може брзо да укаже на прелиминарну дијагнозу. Важно је да конатагиозност корелира са позитивним налазом у спутуму. Позитивност налаза се повећава са анализириањем спутума који се узима у два одвојена дана. Проценат добијања позитивног налаза је највећи када се прегледа јутарњи спутум јер се плућни секрет акумулира у току ноћи.

Златни стандард за дијагностиковање туберкулозе је култивација. Спутум оболелих од активне туберкулозе може да има врло мали број бацила који се не моду детектовати директним микроскопским прегледом али култивацијом дају позитиван налаз. За детекцију колонија на чврстим подлогама потребно је 6–8 недеља. Сензитивније методе, амплификација нуклеинских киселина за брзу дијагнозу се понекад користе у пракси али нису замениле директни микроскопирање и култивацију.

Које друге инфекције личе на туберкулозу? То су болести узроковане атипичним микобактеријама као што су *Mycobacterium avium complex (MAC)* и *M kansasi.* Болест узрокована овим микроорганизмима је лакша и споријег тока. МАС узрокује дисеминовану болест код оболелих од AIDS-a. У дифернцијалној дијагнози туберколозе треба да се разматрају и болести узроковане актиномцетама, нокардиом и системским гљивицама.

**ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА**

Лекови који се користе за лечење туберкулозе су изониазид, рифампицин, пиразинамид и етамбутол. Оболели од плућног облика туберкулозе постају неконтагиозни у року од 2. недеље од почетка терапије, уколико су микроорганизми осетљиви на примењену терапију. За разлику од већине осталих инфективних болести које се лече применом једног лека, лечење активне туберкулозе захтева примену комбинације лекова због невероватне способности бацила туберкулозе да развију резистенцију. У популацији бацила туберкулозе хромозомске аберације удружене са резистенцијом на појединачни лек су већ присутне у око 1 на сваких 106 до 107 бактерија, чак и уколико нису биле никада излагане том антибиотику. На срећу шанса да један бацил буде резистентан на 2 лека симултано је врло мала. Према томе, примена комбинације лекова превенира настанак резистенције. Надзор над терапијом туберкулозе је постао стандард, свака доза лека се примењује под надзором здравственог радника.

Историја туберкулозе указује да је побољшање услова живота смањило инциденцу болести. У многим мање развијеним земљама то није случај.

*Bacillus Calmete-Guerin* (BCG) вакцина садржи сој *M. bovis* који је скоро авирулентан (атенуисан) услед мултиплог пасажирања у култури. Рутински се примењује бебама и деци у многим земљама укључујући и слабије развијене земље. Примена BCG вакцине изазива позитиван туберкулински кожни тест који служи као критеријум о успешности вакцинације. Дуготрајаност позитиваног туберкулинског теста зависи од узраста у време BCG вакцинације, ранија вакцинација је повезана са краћим трајањем позитивног туберкулинског теста. Пошто позитиван туберкулински тест узрокован BCG вакцинацијом умањује значај овог теста у дијагностковању нове инфекције BCG вакцина се не користи у САД. Безбедност и имуногеност BCG вакцине је чине потенцијалним вектором за пренос протективних антигена других микроорганизама.

***MYCOBACTERIUM LEPRAE***

Лепра је болест коју изазива *M. leprae.* Ова болест има сличности са туберкулозом ако се посматрају патофизиолошки механизми, али се разликују у клиничким манифестацијама. У прошлости је страх од лепре био много већи него страх од осталих заразних болести што је резултовало најизраженијом стигматизацијом. Пошто су промене на кожи код оболелих од лепре често очигледне, оболели су некада строго изоловани иако је контагиозност у овој болести мање него у туберкулози. Лепра је и даље распрострањена широм света. Отприлике 6 милиона људи има лепру и то углавном у тропским сиромашнијим земљама где болест изазива економске губитке и људску патњу.

Начин преношења лепре није сасвим јасан. Јасно је да је лепра заразна болест а за преношење је потребан пролонгиран контакт са инфицираним особама. Пошто су промене на кожи главна карактеристика болести некада се сматрало да се лепра преноси контактом са кожним лезијама. Међутим, оболели од лепре имају *M. leprae* у носном секрету и данас се сматра да се болест преноси респираторним путем. Пошто је лепра карактеристична за рурална подручја, а слабије је изражена у урбаној средини, претпоставља се да може да се пренесе и контактом са земљиштем.

Проучавање *M. leprae* је тешко јер овај микроорганизма не расте *in vitro*. *M. leprae* је један од првих микроорганизама који је повезани са хуманим болестима. Хенсен је 1873. открио *M. leprae* у лезијама оболелих од лепре. Лепра се често назива и Хенсенова болест. Уочено је 1960. да *M. leprae* може да расте у шапи миша. Чак и ту *M. leprae* расте веома споро (време удвостручавања је 14 дана) и принос је врло слаб. Године 1970. је откривена природна инфекција армадиља овом бактеријом, где се интензивно размножава тако да грам ткива садржи и 1010 бацила. Ово откриће је изазвало револуцију у истраживању микобактеријума лепре јер је омогућено добијање довољне количине бацила за истраживања.

*M. leprae,* као и *M. tuberculosis,* опстаје и репликује се у макрофагима. Овај микобактеријум има читав арсенал одбрамбених механизма којима избегава убијање у фагоцитима. Например, фенол гликолипид је површински липид који обезбеђује заштиту од оксидативног убијања. Да би испољили максимални потенцијал за убијање макрофаги треба да се активирају цитокинима које продукују CD4+ Т лимфоцити. Бацили лепре најбоље расту на нижим температурама. Према томе, најбрже се размножавају у кожи, носу и другим површинским ткивима. Клиничка слика лепре се креће између две супротне форме туберкулоидне и лепроматозне лепре. Прогноза лепре је значајно побољшана увођењем лекова као што су дапсон, рифампин и клофазимин.

**Туберкулоидна лепра**

Туберкулоидна лепра се карактерише црвеним мрљастим лезијама са локализованим пољима анестезије (губитак сензибилитета) на лицу, трупу и екстремитетима. Микроорганизми се размножавају и узрокују задебљање нервних омотача. Ови пацијенти обично испољавају касну реакцију преосетљивости на лепромин (*M. lepreae* еквивалент туберкулину) изолованог из инфицираног ткива. Оболели од туберкулоидне лепре имају изражен Тh1 целуларни имунски одговор на *M. lepreae* што изазива оштећење нерава, али у тим туберкулоидним лезијама може да се нађе тек по неки бацил.

Туберкулоидна лепра је аналогна фиброказеозној туберкулози по томе што је удружена са снажним целуларним имунским одговором и реакцијом ткивне преосетљивости. Прогноза туберкулоидне лепре је боља него лепроматозне лепре и у неким случајевима туберкулоидна лепра је самоограничавајућа болест.

**Лепроматозна лепра**

*M. lepreae* редукује или супримира активност специфичних Т лимфоцита који активирају инфициране макрофаге. У лепроматозној лепри доминира Тh2 имунски одговор. Одсуство целуларне имуности је удружено са великим бројем *M. lepreae* у кожи и суперфицијалним нервима. Број бацила које обично има лепроматозни болесник (1015) је много већи него у другим инфективним болестима. И кожа и нерви могу да буду захваћени. Временом губитак локалног сензибилитета узрокује нехотичне трауматске лезије лица и екстремитета. Ове промене могу да се секундарно инфицирају што резултује додатном унакаженошћу.

Лепроматозна лепра је много тежа форма болести. Патофизиолошки слична је системској милијарној тубркулози коју карактерише интензивно размножавање микроорганизама. У обе болести целуларни имунски одговор је слаб. Није познато зашто је у лепри целуларна имуност ослабљена. Инфективни агенс може да има улогу у имуносупресији а и генетска основа домаћина може да има улогу.

***CLOSTRIDIUM:* ДИЈАРЕЈЕ, ИНФЕКЦИЈЕ ТКИВА, БОТУЛИЗАМ И ТЕТАНУС**

Различите врсте клостридија су стриктно анаеробни Gram-позитивни бацили који изазивају неколико болести. Ове болести укључују псеудомембранозни колитис (инфламацијска болест колона), инфекције меких ткива и захватање мишића (гасна гангрена) и целулитис (инфекција субкутаног везивног ткива), тетанус, ботулизам и тровање храном. Неке од инфекција изазваних клостридијама су озбиљне и опасне по живот. Све ове болести су узроковане егзотоксинима које секретују клостридије. Ботулизам настаје уношењем хране контаминиране токсинима, клиничке манифестације су узроковане токсином без колонизације или инвазије микроорганизма.

Токсини који изазивају тетанус и ботулизам су неуротоксини, док су они који изазивају гасну гангрену и интестиналне инфекције цитотоксини, што значи да они директно оштећују ћелије. Ботулизам изазива преформирани токсин ботулизма из контаминиране хране, тако да *Clostridum botulinum* не мора да се изолује из узорка оболелог. У тетанусу и псеудомембранозном колитису, микроорганизми су присутни у или у ранамa (у случају тетануса) или у лумену црева (ПМК). У сваком случају микроорганизам не инвадира ткиво већ продукује токсине којима изазива болест. Микроорганизам који изазива гасну гангрену, *Clostridum perfringes,* продукује више фактора вируленције и има изразит потенцијал за инвазију ткива. Клостридије такође могу да узрокује гнојење рана и ткивне апсцесе када је микроорганизам присутан само локално где оштећује ткиво без системских знакова продукције токсина.

***CLOSTRIDUM DIFFICILE* И ДИЈАРЕЈА**

Анаеробни, Gram-позитивни бацил који ствара спору, *Clostridum difficile* је откривен 1935. године. Као што и само име каже овом бацилу су неопходни захтевни услови за раст. Иако се повремено изолује из рана и хемокултура није био познат као изазивач дијареја све до 1977. године, када је идентификован као микроорганизам који изазива тешку улцеративну болест дебелог црева познату као псеудомембранозни колитис (ПМК, псеудомембранозни се односи на жућкасте наслаге које се састоје од фибрина и целуларног дебрија које прекривају улцерозну слузницу колона). Од тада је овај микоорганизам познат као узрочник бројних интестиналних болести удружених са применом антибиотика, од асимптоматских стања до благе или умерене дијареје и фулминантног ПМК који угрожава живот.

**СУСРЕТ, УЛАЗАК, ШИРЕЊЕ И РАМНОЖАВАЊЕ**

*Clostridum difficile* се код малог процента здравих људи налази у дебелом цреву где се одржава у малом броју. Може да се нађе и у околини нарочито у болничкој средини у облику високо резистентних спора. Споре могу да се нађу на поду, кревету и тоалету болничких соба са болесником који *Clostridum difficile* клицоноша, као и на рукама и одећи болничког особља. Трансмисија се одвија у форми спора које је екстремно тешко ерадицирају из околине и обично се налазе на рукама болничког особља које се брине о више пацијената. Најчешћи изазивач болничких дијареја је *Clostridum difficile*. У домовима где пацијенти остају релативно дуго код 20-30% корисника су *Clostridum difficile* асимптоматске клицоноше.

Значајана карактеристика дијареје узроковане *Clostridum difficile* је удруженост са антибиотском терапијом. Теоријски сви антибиотици би могли да узрокују клостридијалну дијареју, међутим лек који је најчешће удружен са појавом дијереје узроковане *Clostridum difficile* су цефалоспорини, ампицилин и клиндамицин (редослед указује на учесталост употребе ових лекова у клиничкој пракси, у ствари клиндамицин је удружен са већом инциденцом болести по примени).

Ризик удружен са употребом одређеног антибиотика није обавезно повезан са *in vitro* ефектом *Clostridum difficile* већ је пре повезан са релативном резистенцијом спора *Clostridum-а difficile* на скоро све антибиотике. У дијареји удруженој са применом антибиотика и узрокованој *Clostridum difficile* почетни догађај је супресија нормалне микрофлоре антибиотиком и перзистенција спора *Clostridum difficile*. Клиндамицин делује на анаеробне бактерије, најчешће заступљене бактерије у микрофлори црева, што објашњава јаку корелацију употребе овог лека и дијареје изазване *Clostridum difficile*. *Clostridum difficile* је или присутан као део нормалне микрофлоре или се пренеси из болничког окружења у току терапије антибиотиком.

У неком тренутку, за време или после антибиотске терапије, споре герминирају и вегетативна форма *Clostridum difficile* се интензивно размножава и продукује токсине. Када продукција токсина достичне критични ниво у колону, јавља се дијареја. Како болест напредује може да се развије ПМК. Сигмоидоскопија колона је најпоузданији начин дијагностиковања ПМК пошто су лезије видљиве сигмоидоскопом.

**ОШТЕЋЕЊЕ**

Као и остале гастроинтестиналне инфекције у којима токсин има улогу у патогенези бактеријска инвазија зида црева није карактеристика дијареје узроковане *Clostridum difficile*. Микроорганизам продукује токсине у лумен црева и токсини изазивају оштећење епитела колона. Главни токсини су означени као А и В. Токсин А изазива и секрецију течности и оштећење слузнице колона. Токсин В је цитотоксин који изазива бубрење ћелија ткива у култури. Токсин В сматра се да делује заједнички са токсином А и узрокује клиничке симптоме болести. Токсини А и В су ензими који делују у цитоплазми ћелија домаћина где гликозилирају Rho- GTP-азе као што су Rho, Rac и Cdc42 користећи UDP-глукозу као супстрат. Гликозилацијом се инактивирају ови регулаторни протеини и ћелија губи нормалну структуру цитоскелета услед чега умире. Стандардна лабораторуијска дијагноза болести детектује токсин А или токсин В, или оба у фецесу пацијената користећи ELISA (енг. *enzyme*-*linked* *immunosorbent* *assay*) тест.

**ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА**

У неким случајевима примена антибиотика који је и био узрочник дијареје узроковане *Clostridum difficile* може да скрати трајање и симптоме инфекције. Антибиотици метронидазол и ванкомицин могу да се успешно користе за ограничавање претераног раста *Clostridum difficile* у цревима. Ванкомицин би требало да се употребљава разумно да би се спречило настајање ванкомицин резстентних сојева интестиналних патогена (*Enterococcus species*).

Превенција дијареје узроковане *Clostridum difficile* и ПМК може да се постигне на неколико начина. Антибиотици који су најчешће удружени са болешћу (цефалоспорини, ампицилин и клиндамицин) не би требало да се прописују потенцијално осетљивим пацијентима (у домовима) уколико је могућа примена других антибиотика. Пренос болести је најчешће преко руку и инструмента здравственог особља који преносе споре резистентне на топлоту од пацијента до пацијента. Одговарајућа едукација о начинима преношења болести и често мењање рукавица и одеће може да смањи пренос спора. Дезинфекција болесничких соба може да утиче на смањење броја спора у окружењу а у неким случајевима је потребна и изолација инфицираних пацијената.

***CLOSTRIDIUM PERFRINGENS* И ИНФЕКЦИЈЕ ТКИВА**

Трауматске ране су обично контаминиране спорама и клостридијама и то клостридијама које нису *C. tetani* и *C. botulinum*. Споре ових клостридија су широко распрострањене у земљишту. Насупрот *C. tetani* и *C. botulinum* који имају минималне, или уопште немају спосбност инвазије, друге клостридије у инфицираним ранама узрокују локално оштећење поред системских ефеката. Главни патоген у инфицираним ранама *C. perfringes*, продукује различите токсине који делују локално и системски. Уобичајена форма инфекције рана је локализовани целулитис који обично може да се излечи хируршким третманом и антибиотицима. Теже трауме могу да буду удружене са гасном гангреном, некротизујућом инфекцијом мишића коју карактерише стварање гаса удружене са системским знацима шока.

**СУСРЕТ, УЛАЗАК, ШИРЕЊЕ И МУЛТИПЛИКАЦИЈА**

*C. perfringens* и многе друге клостридије се налазе у земљишту и интестиналном тракту многих животиња. У рату је 20-30% рана инфицирано овим микроорганизмима. Физиолошко стање ране је критично за успостављање услова који омогућавају герминацију спора и каснију продукцију токсина. Одговарајући услови подразумевају низак редокс потенцијал (анаеробни услови), поремећено снабдевање крвљу, ниво калцијумових јона и доступност различитих пептида и аминокислеина. Сви ови услови су карактеристике оштећеног ткива.

**ОШТЕЋЕЊЕ**

*C. perfringens* продукује 12 токсина, али α токсин, лецитиназа која оштећује ћелијску мембрану је токсин који је најодговорнији за симптоме гасне гангрене. Фосфолипаза тип С, интерагује са ћелијском мембраном еукариотских ћелија и хидролизује фосфатидилхолин и сфингомијелин, узрокујући смрт ћелије. Пошто је мишићно ткиво оштећено (мионекроза), не реагује више на стимулусе. Мишићно ткиво постаје црвено-плаво или црно. Велики број Gram- позитивних бактерија може да се детектује у инфицираном подручју, а леукоцита скоро да уоште нема. Микроорганизми продукују велику количину гаса и настају крепитације које могу да се палпирају као мали мехурићи гаса испод коже. Од системских манифестација јављају се грозница, знојење, низак крвни притисак и смањена је бубрежна функција. Стопа морталитета у нелеченој гасној гангрени је 100%, оболели умиру од шока и бубрежне инсуфицијенције у року од неколико дана од почетка болести.

Тровање храном нема везе са гасном гангреном a узроковано је оним бацилима *C. perfringens* који ствaрају спору и продукују ентеротоксине у цревима особа које су конзумирале контаминирану храну, најчешће месо. Ентеротоксин узрокује дијаrеју око 12-24 сата после конзумирања контаминиране хране. Болест је самоограничавајућа и симптоми престају после 1-3 дана. Тровање храном узроковано *C. perfringens* је један од најчешћих типова тровања храном у САД-у са 10 000 случајева годишње.

**ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА**

Са лечењем гасне гангрене мора да се започне одмах јер се микроорганизам врло брзо шири. Лечење подразумева хируршко уклањање оштећеног мишића, што може да подразумева екстензивну ресекцију и чак ампутацију захваћеног екстремитета. Антибиотици као што је пеницилин се примењују да би се контролисала инфекција ране али немају ефекта без адекватног хируршког дебридмана и дренаже. Блаже форме инфекција ране, без знакова мионекрозе или системских ефеката, могу да се лече конзервативнијим хируршким интервенцијама и одговарајућим антибиотицима.

Превенција гасне гангрене и других клостридијалних инфекција ране укључује брзо и одговарајуће збрињавање трауматских повреда. У ратним условима, болнице најближе линији фронта и објекти за евакуацију доприносе ублажавању оштећења узрокованог шрапнелима и мецима. Јединице за трауму имају смањену инциденцу инфекцина меких ткива клостридијама због брзог адекватног збрињавања ране. Успостављање адекватног дотока артеријске крви у захваћено подручје је најефикаснија мера превенције гангрене која настеје због инфицраних рана.

***CLOSTRIDIUM BOTULINUM* ИБОТУЛИЗАМ**

Ботулизам је једна од најзастршујућих болести због невероватне токсичности ботулинског токсина. Токсин је често означаван као потенцијално оружје у биотероризму због јачине и начина уношења путем контаминиране хране или воде.

**СУСРЕТ, УЛАЗАК, ШИРЕЊЕ И МУЛТИПЛИКАЦИЈА**

Споре *Clostridium botulinum* које се налазе у земљишту или морским седиментима контаминирају месо, поврће и рибе. Пошто су споре релативно резистентне на топлоту преживљавају обраду хране и конзервирање уколико су температуре које се користе недеовољно високе. У анаеробним условима као што је случај са конзервираном храном споре герминирају и ослобађају моћне токсине. Протеолитички ензими које продукују неки сојеви изазивају кварење хране, међутим у већини случајева храна има нормалан изглед и укус. Чак и узорак хране који се користи за експериментално испитивање може да садржи довољно токсина да узрокује леталну болест.

**ОШТЕЋЕЊЕ**

*Clostridium botulinum* продукује 8 различитих неуротоксина (типове од A до G). Случајеви ботулизма су већином удружени са типовима -А и -В и понекад са типом -Е који се налази у рибљим продуктима. Међу најмоћнијим познатим отровима токсини ботулизма су протеински неуротоксини. Један микрограм је довољан да убије велику породицу а 0,4 kg би могло да убије све људе на Земљи.

**Ботулизам** је интоксикација изазвана ингестијом преформираних токсина. Токсин онемогућава ослобађање неуротрансмитера ацетилхолина интерферирајући тако са неуротрансмисијом у периферним холинергичким синапсама. Токсин је цинк-металопротеиназа која разлаже протеине укључене у усидравање везикула са неуротраснимтером у цитоплазматску мембрану неурона онемогућавајући тако трансмисију нервних сигнала на мишиће и њихову контракцију. Овим се објашњавају клинички симптоми болести, флаксидна парализа мишића, која се јавља 12-36 сати после ингестије токсина. Прво су захваћени кранијални нерви, нарочито они укључени у контролу очних јабучица услед чега се јавља диплопија (дупле слике) и замагљен вид. Тешкоће у гутању су рани знак. Парализа се спушта и групе попречно пругастих мишића слабе, нарочито у врату и екстремитетима са следстевним захаватањем респираторне мускулатуре. Токсин не узрокује системске знаке грознице или сепсе. Оболели углавном умиру због парализе и респираторне инсуфицијенције.

**Ботулизам деце** је паралитичка болест која се јавља код деце у узрасту између 3. и 20. недеље. Настаје генерализовано хипотонично (млитаво, *floppy*) стање. Плач детета постаје немоћан и слаби рефлекс сисања. *C. botulinum* колонизује дебело црево где продукује токсин. Ботулизам деце се разликује од класичног ботулизма у 3 карактеристике: 1) токсин се не налази у храни већ се продукује у цревима деце; 2) болест се споро развија вероватно зато што се токсин много спорије апсорбује из дебелог црева; 3) болест има углавном добар исход у већини случајева и без специјалног лечења.

**Ботулизам ране** је веома ретка форма болести која се јавља када се трауматска рана контаминира спорама *C. botulinum-*а које може да се мултипликује у рани уколико су услови у ткиву анаеробни. Токсини се продукују у рани и апсорбују у ткиво узрокујући тешку неуролошку болест сличну ботулизму насталом уносом контаминиране хране.

**Токсин ботулизма**

Токсин ботулизма који продукују анаеробни спорулишући бацили *Clostridium bolulinum*-a је најмоћнији познати хумани отров. Смртоносна доза токсина ботулизма за човека од 70kg је 0,09-0,15μg интравенски; 0,70-0,90μg инхалацијом; а 70μg орално. Терапијски ботокс садржи само 0,3% од смртоносне инхалационе дозе и 0,005% од смртоносне оралне дозе. Токсин ботулизма не пролази кроз интактну кожу. Токсин ботулизма делује на неуромишићне синапсе и спречава ослобађање неуротрансмитера ацетил-холина који стимулише мишићне контракције. Симптоми болести се обично јављају 12-72 сата после уношења токсина, али ако се токсин унесе инхалацијом симптоми се пре јављају у року од неколико сати.

Класична тријада ботулизма је: 1) десцедентна млитава парализа са истакнутим булбарним знацима, 2) нормална телесна температура; 3) нормални ментални статус. У булбарне знаке спадају "4Д": диплопија (дупле слике), дизартрија (отежан говор), дисфонија (тешкоћа у интонирању речи) и дисфагија (тешкоће у гутању). Парализа може да прогредира и да захвати дисајне мишиће, а у том случају смрт настаје због гушења или секундарне инфекције (аспирациона пнеумонија).

**ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА**

Постоји хептавалентни антитоксин који се користи за лечење интоксикација (изузев дечјег ботулизма) изазваних главним токсинима од А до G. Требало би да се примене што раније како би везали све циркулишуће токсине. Пошто је овај антитоксин коњског порекла са његовом употребом је повезана висока инциденца реакција преосетљивости. Нaјважнији вид лечења ботулизма је потпорни, укључујући вештачку респирацију која је неопходна за одржавање дисања и других виталних функција. Оболели би требало да имају парентералну исхрану. Болeст може да траје недељама и појединачни мишићи могу да буду парализовани месецима или чак трајно.

Ботулизам може да се превенира адекватним методама конзервирања. Иако су споре резистентне на топлоту, токсин је термолабилан и крајње излагање топлоти контаминиране хране може да убије споре *C. botulinum.* Као резултат побољшања метода у индустрији конзервирања епидемије удружене са употребом купљене хране су ретке и већина случајева ботулизма се јавља после конзумирања хране конзервиране у кућним условима.

***CLOSTRIDIUM TETANI* И ТЕТАНУС**

Тетанус који изазива *Clostridium tetani* је трагична болест не само због своје тежине него и због тога што може у потпуности да се превенира одговарајућом имунизацијом. У ствари превенција тетануса активном имунизацијом је један од тријумфа модерне бактериологије. Искуства са тетнусом у два светска рат у прошлом веку су несумњиво показала користи од вакцине која садржи тетанусни токсоид. У земљама у развоју у којима се имунизација не спроводи систематски тетанус остаје озбиљан здравствени проблем.

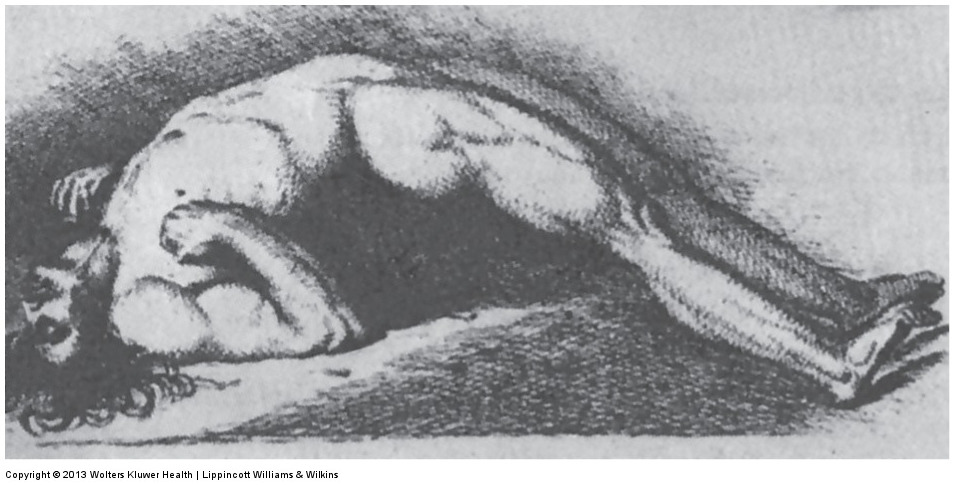
**СУСРЕТ, УЛАЗАК, ШИРЕЊЕ И РАМНОЖАВАЊЕ**

*C. tetani* је убиквитаран у гастроинтестиналном тракту људи и животиња и у узорцима земљишта. Због отпорности у спољној средини споре тетануса могу да контаминирају ране.

Већина случајева тетануса је вези са трауматским повредама. Некроза ткива, аноксија и контаминација ране другим бактеријама обезбеђује оптималне услове за герминацију спора тетнауса и продукцију токсина. Неонатални тетанус настаје контаминацијом пупчане врпце на рођењу или нехигијенским процедурама или због локалних обичаја прекидања врпце у ђубришту или блату.

**ОШТЕЋЕЊЕ**

Главни токсин познат као тетаноспазмин је одговоран за све симптоме тетануса. Комплетни токсин се везује за периферне нерве у подручју ране одакле се преноси до једара кранијалних живаца или интраспиналном трансмисијом дуж укључених моторних неурона, или се крвотоком преноси до других неуромускуларних плоча. Најважнија активност токсина тетануса је инхибиција ослобађања неуротрансмитера и нормалног инхибиторног утицаја узрокујући тако повећање базалног тонуса доњег моторног неурона што изазива карактеристичне рефлексне спазме. Блокира се неколико типова неуротрансмитера укључујући γ- аминобутерну киселина (GABA). Клинички, болест карактерише спастична парализа. Као и токсин ботулизма, тетанусни токсин је цинк-металопротеиназа али делује на другу групу неурона резултујући спастичну парализу.



**Слика 4. Тежак тетанус може да буде праћен опистотонусом, извијањем тела у лук услед спастичне парализе снажних екстензора леђа.** Овај класични цртеж британског војника повређеног 1809. у Наполеоновом рату осликава описано стање као и саркастични осмех и зли грч узроковане спазмом фацијалне мускулатуре.

**Генерализовани тетанус** који се јавља у око 80% случајева, обично почиње тризмусом. Трисмус настаје услед тетаничког спазма масетера што онемогућава отварање уста. Болест се обично шири на доле прво захватајући мускулатуру врата и леђа, па абдоминалну мускулатуру која постаје чврста као даска и понекад изазивајући укоченост екстремитета. Спазам једне групе мишића за којим следи генерализовани спазам који карактерише тонички напад, аддукција руку, извијање у лук врата и леђа, екстензија ногу и ослањањем на пете (Слика 4). Смрт обично настаје услед респираторне инсуфијенције узроковане парализом респираторне мускулатуре.

**ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА**

Доступни су антитоксини (хумани и коњски) и требало би да се дају што раније. Антибиотиски третман првенствено пеницилином G је усмерен на микроорганизме јер они могу да наставе да продукују токсин у рани. Поред тога требало би да се обави хируршки дебридман ране како би се елиминисала ниша погодна за микроорганизам.

Превенција тетануса се постиже активном имунизацијом. Активна имунизација би требало да се спроводи код све деце, новорђенчади и трудница које нису претходно имунизовани. Вакцина се састоји од тетанусног токсоида, облика токсина који је инактивиран формалином али је задржао антигеност. Токсоид тетануса означава Т у DTP вакцини која се даје новорђенчићима и деци. Пасивна имунизација у форми хуманог имуноглобулина се даје особама које имају тетаничне ране. Како се у болести не продукује довољно антитела која би омогућила заштиту неопходна је имунизација токсоидом и оболелих од тетануса. Антитела се продукују у недовољној количини, у току болести, јер је количина токсина присутна код оболелих исувише мала да би изазвала довољан имунски одговор.

**БИОЛОШКИ АГЕНСИ У РАТОВАЊУ И ТЕРОРИЗМУ**

Биотероризам је злоупотреба бактерија, вируса и токсина усмерена на људе, животиње и биље у покушају да се изазове штета и да се створи страх. Иако је концепт биотероризма одувек постојао (бокс: биотероризам у историји). Године 2001. је антракс у САД-у убио петоро људи због чега је више од 10 000 људи затражило превентивни третман, што је усмерило пажњу на биотероризам као на непосредну опасност по националну безбедност.

Биолошко оружје је за разлику од другог оружја за масовна уништења веома јефтино. Патогени су релативно доступни а материјал и опрема који се користе за производњу биолошког оружја су исти као и они који се иначе користе у раду са микроорганизмима. На пример микроорганизми који изазивају антракс су присутни у земљишту у многим земљама и могу да расту у стандардним лабораторијским културама. Неопходни медијуми за култивацију и опрема лако су доступни а информације о култивацији микроорганизма и добијању сојева резистентних на антибиотике доступни су у стручној литератури и на интернету.

**АНТРАКС**

Антракс је болест уско повезана са стоком која пасе. Верује се да је то била једна од куга у Египту у време Мојсија и детаљно ју је описао римски песник Вергилије. Бациле антракса је користио Роберт Кох да би доказао своју теорију да микроорганизми изазивају болести а Луј Пастер је први показао да атенуисана вакцина штити животиње са фарми од антракса.

*Bacillus anthracis* је Gram- позитивна бактерија која формира стабилне ендоспоре у недотатку хранљивих материја. Ове споре су изузетно отпорне и способне да остану у успаваном стању у земљишту деценијама и дуже. Природна стабилност спора антракса, њихова дуговечност и резистенција на деструкцију и способност да изазову леталне инфекције су главни разлози због чега су и изабране за биолошко оружје. Конверзија спора у оружје подразумева сушење и уситњавање до величине која може да доспе у плућа. Поред тога споре настале на овај начин се лакше диспергују у аеросол и дуже су доступне за пренос капљичним путем. Није познато да се антракс преноси са човека на човека.

Бактерија поседује плазмид који садржи ген за синтезу два бинарна егзотоксина који делују као снажни ензими у цитоплазми ћелија домаћина. Едема токсин садржи едема фактор, калмодулин зависну аденилат циклазу која повећава ниво целуларног цикло-аденозим-монофосфата и ремети уравнотежено присуство воде у ћелијама. Едема токсин вероватно изазива генерализоване едеме који се јављају у антраксу. Летални токсин садржи летални фактор, цинк металопротеиназу која разграђује неколико супстрата из цитоплазме и инактивира МАР киназу. Поред едема фактора и леталног фактора сваки токсин има и другу заједничку субјединицу која се назива протективни антиген. Протективни антиген је субјединица која омогућава везивање за мембрану ћелија домаћина. Токсин није активан без протективног антигена а протективни антиген је главни конституент антраксне субјединичне вакцине, што наглашава значај егзотоксина у развоју манифестација болести.

Три главне клиничке форме антракса су класификоване на основу места уласка спора у организам, преко коже, гастроинтетсиналног тракта или инхалацијом. Кожни антракс је до сада најчешћа и најблажа форма болести. Кожни случајеви антракса који настају природним путем се јављају после контакта са инфицраним животињама или њиховим продуктима. Међутим у току напада спорама антракса поштом 2001. године половина људи је развила кутану форму болести.

У кожном облику болести споре улазе у кожу кроз минималне абразије и оштећења, герминирају у вегетатитивне бациле и узрокују локалне улцерације коже. Примарна кожна лезија је углавном безболна папула која сврби и јавља се од 3 до 5 дана након контакта. За 24 до 36 сати, лезија прелази у везикулу у којој се јавља централна некроза и исушивање, остављајући типичну безболну црну крусту са типичним глатким ивицама, или есхару, коју окружује едем и бројне љубичасте везикуле. Уколико се лечи, кожни антракс пролази у потпуности, без ожиљака.

Гастроинтестинални антракс је изузетно ретка болест у развијеним земљама. Симптоми се јављују 2 до 5 дана по конзумирању меса контаминираног спорама. Симптоми укључују грозницу и дифузни бол и осетљивост у трбуху, а пацијенти се често жале на затвор или пролив и црне или крваве столице или повраћање. Улцерације и запаљење гастроинтестиналног тракта је обично праћено значајним отоком, некрозом слузокоже и ширењем на мезентеричне лимфне чворове. Смртност од гастроинтестиналног антракса је веома висока и повезана је са губитком крви и развојем шока, перфорацијом црева, или ширењем микроорганизама у крвоток.

Плућни облик антракса настаје када се удахну споре које се шире аеросолом удахну и због тога има највећу опасност ако се употреби као биолошко оружје. Иако се природно ова болест веома ретко јавља, плућни антракс је пријављен код особа које раде са крзном или вуном која може да буде загађена спорама (зато се зове болест сортирача вуне). Иако су дисајни путеви место иницијалног контакта, плућни антракс није права пнеумонија, а у већини случајева се бактерије и не налазе у плућима. Уместо тога, споре које доспеју до алвеола преузимају фагоцити и преносе их до медијастиналних и перибронхијалних лимфних чворова, герминирајући на том путу. Када се бацили намноже, хеморагични медијастинитис и проширање медијастинума постају видљиви на радиограму грудног коша, или компјутеризованој томографији. Симптоми као што су кратак дах, кашаљ пиштање и дрхтавица се развијају у том тренутку и за њима брзо следи развој масивних плеуралних ефузија, сепсе, шока и смрти када се бацили у великом броју прошире по целом орагнизму.

Антраксни менингитис се јавља у око 50% случајева инхалације спора и скоро је увек фаталан и поред интензивне антибиотске терапије. Антраксни менингитис карактерише интензивно крварење у лептоменингеама, па на обдукцији имају тамно-црвену боју, што се саркастично означава као кардиналска капа.

Антракс може да се успешно лечи антибиотицима уколико се антибиотици примене профилактички, одмах након излагања спорама или у раној фази инфекције. Бацил антракса је природно осетљив на флуорохинолоне, тетрациклине, и већину других антибиотика. Постоји и вакцина против антракса која се тренутно примењује код војника, истраживача, и особа које су професионално изложене ризику (који воде рачуна о животињама или раде са животињским продуктима), међутим, још увек није јасно колико вакцина штити од плућног облика антракса.

**Историја биотероризма**

Употреба биолошких агенаса за ратовање има вековима дугу историју, претходи чак и теорији невидљивих организама. Први документовани случај је из 1346. када су Татари, фрустрирани због година опсаде града Кафа на Црном мору, катапултирали жртве куге преко неосвојивих зидина града. Настала је епидемија Црне Смрти која се од града Кафа проширила на готово пола Европе. *Sir Jeffrey Amherst*, командант британских трупа у Америци, је 1763. санкционисао употребу ћебади контаминиране великим богињама која су се користила као биолошки оружје против Индијанаца који су били веома осетљиви на овај смртоносни вирус.

Током Првог светског рата, Немци су стоку намењену за савезничке снаге инфицирали антраксом и сакагијом. Овај поступак је иницирао доношење Женевског протокола 1925, који забрањује употребу биолошког оружја. Упркос том споразуму и Конвенције о биолошком и хемијском оружју из 1972, неколико народа је наставило да производи биолошко оружје. Биопрепарат, руски програм развоја биолошког оружја, био је највећи у свету, са 10.000 научника који су радили у 50 лабораторија. Случајно ослобађање антракса у виду биолошког оружја 1979. из погона у Свердловску изазвало је 66 смртних случајева изван објекта. Програм је демонтиран 1992. након што је Борис Јељцин признао његово постојање.

Јапанска секта Aum Shinrikyo, је покушала неколико неуспешних биолошких напада антраксом и токсином ботулизма пре пуштања гаса сарин у Токијском метроу 1995. Најуспешнији биолошки напад у Сједињеним Државама је извршила верска секта Rajneeshees. Покушали су да утичу на изборе у малом граду у Орегону 1984 и отровали су 10 ресторана који служе салате *Salmonella*-ом *typhimurium* од чега је оболело више од 700 људи.

Током напада антраксом 2001. у Сједињеним Америчким Државама, 22 људи је заражено антраксом, који је стављен у коверте послате поштом, а петоро је умрло од плућног антракса. Већина жртава су радници у пошти у Вашингтону, али је било случајева и у Флориди, Њујорку и Конектикату. 19. фебруара 2010, Министарство правде САД-а је оптужило истраживача антракса у Медицинском истраживачком институту за инфективне болести војске САД-а, др *Bruce Ivins*-а, као јединог извршиоца напада антраксом 2001. године. Коверте коришћене у нападима били су послате са неколико места, између осталог, из поште у *Frederick*, MD која јe само неколико блокова удаљена од куће др *Ivins*-а где је имао *post-office* кутију. Jезик који је коришћен у писмима са антраксом је сличан језику који је др *Ivins* користио е-мејловима које је слао колегама у септембру 2001 пре него што се први случај антракса догодио. Др *Ivins* је показао грижу савести. Предао је сумњиве узорке RMR -1029 соја антракса у FBI. Др *Ivins* je имао историју замене сопственог идентитета и сталних писања мејлова. Познато је да је користио псеудониме у комуникацији са другима. Др *Ivins* је имао историју опсесивног понашања према одређеном сестринству и возио je сатима да би стајао испред зграде сестринства неколико минута. Једно од писама са антраксом је послато из поштанског сандучета испред сестринства. Др *Ivins* није могао да објасни шта је радио неколико сати пре напада антраксом, а ни зашто је дао спорне узорке антракса узорке FBI-у. Др *Ivins* је извршио самоубиство пре него што је истрага била завршена.

**СПИРАЛНЕ БАКТЕРИЈЕ. ОБЛИГАТНО ИНТРАЦЕЛУЛАРНЕ БАКТЕРИЈЕ. БАКТЕРИЈЕ КОЈЕ НЕМАЈУ ЋЕЛИЈСКИ ЗИД**

***TREPONEMA PALLIDUM* ИСИФИЛИС**

Узрочник сифилиса, *Treponema pallidum*, најчешће се преноси сексуалним контактом, а може и са заражене мајке на фетус када изазива конгенитални сифилис. Сифилис је болест која пролази кроз више стадијума при чему сваки стадијум карактеришу различите клиничке манифестације. Прва два стадијума (примарни и секундарни) манифестују се као акутна и субакутна болест, док је терцијарни сифилис хронична болест која траје много година.

*T. pallidum* је спирохета која не може да се гаји у вештачким медијумима и не синтетише токсине. Срећом, *T. pallidum* осетљива је на пеницилин па се данас ова болест и даље лако лечи. Узрочник сифилиса припада роду *Treponema* и **спирохета**, врсти бактерија са карактеристичним изгледом. Спирохете су спирално увијене, танке и релативно дуге бактерије. Широко су распрострањене у природи, али само неколицина бактерија ове врсте изазива болести код људи и животиња.

*T. pallidum* је толико танка (0.1-0.2mm) да се не може видети стандардним микроскопским техникама. Визуализује се специјалним бојењем (импрегнацијом сребром или имунофлуоресценцијом) или са посебним микроскопирањем (микроскопија у тамном пољу). Микроскопирањем нативног препарата у тамном пољу уочава се карактеристично спирално кретање и флексија спирохета. Структура ове бактерије је слична Gram-негативним бактеријама и поседује унутрашњу цитоплазматску мембрану, танак слој пептидогликана у ћелијском зиду и спољашњу мембрану. Спољашња мембрана се разликује од већине Gram-негативних бактерија по томе што не садржи липополисахарид. Поседује релативно мали број површинских антигена. За разлику од флагела других бактерија код којих ова структура проминира споља, оне су код спирохета унутар периплазме. Оваква локација флагеле је одговорна за карактеристично кретање *T. pallidum*.

*T. pallidum* је осетљива на сушење, на средства за дезинфекцију и на топлоту. Због наведене осетљивости, *T. pallidum* се искључиво преноси директним контактом, а два главна пута преноса су **сексуални** и **трансплацентални**.

Бактерије се углавном уносе у осетљивог домаћина преко минималне огреботине на површини слузнице или коже која настаје у току сексуалног односа. Када доспеју у субепителна ткива, бактерије се локално умножавају у екстрацелуларном простору. Сифилис је системска болест са иницијалном манифестацијом у виду кожних лезија. Трепонеме из крвотока инфициране мајке могу да прођу плаценталну баријеру и да изазову болест фетуса (конгенитални сифилис).

**ОШТЕЋЕЊА ТКИВА**

**Примарни и секундарни сифилис.** Најпре неутрофили мигрирају у подручје инокулације и касније бивају замењени лимфоцитима и макрофагима. Током примарног сифилиса, борба између трепонема који се локално репликују и ћелијских одбрамбених механизама домаћина резултује развојем лезије тј. **тврдог шанкра**. Овај шанкр је обично безболан. Време између иницијалног уласка бактерија и појаве улцерација зависи од величине инокулума. Тако, ако је величина инокулума већа раније ће се јавити шанкр. Ова лезија се спонтано провлачи у року од 26 недеља, али за то време спирохете се шире путем крви и могу изазвати оштећења у другим деловима тела. Тврди шанкр и друге полне болести са гениталним улцерацијама су повезане са повећаним ризиком од трансмисије HIV-а. Код особа које имају гениталне улцерације процењује се да имају три до пет пута већи ризик да се успостави инфекција HIV-ом.

Три до шест недеља након што шанкр зацели, секундарни облик болести се јавља у око 50% инфицираних особа. **Секундарни сифилис** је резултат систематског ширења инфекције, када се трепонеме репликују у лимфним чворовима, јетри, зглобовима, мишићима, као и у кожи и слузници на местима удаљеним од примарног шанкра. Осип и друге манифестације секундарног сифилиса се повлаче у току неколико недеља и месеци, али код једне четвртине оболелих поново се јавља секундарни стадијум (рецидив) у року од 1. године или дуже.

Новије студије су показале да *T. pallidum* садржи 100 пута мање интегралних мембранских протеина у односу на спољашњу мембрану класичних Gram-негативних бактерија. Овај налаз указује на то да, у случају *T. pallidum*, антитела усмерена на површинске протеине немају уобичајену заштитну улогу. Поред тога, када се ова бактерија изолује из ткива, уочено је да је обложена протеинима плазме који је штите од одбрамбених механизама домаћина.

**Терцијални сифилис.** У око једне трећине оболелих са секундарним стадијумом сифилиса, бактерије нестају и особе спонтано оздраве. У преостале две трећине оболелих, трепонеме перзистирају годинама без клиничких знакова или симптома (**латентни сифилис**). У око половине оболелих у латенцији, евентуално се развијају манифестације терцијалног сифилиса, понекад година или чак деценијама после примарне инфекције.

Терцијарни сифилис је одговоран за већину морбидитета и морталитета оболелих. Срећом, терцијални сифилис је редак захваљујући рутинској примени серолошких скрининг тестова којима се идентификује већина случајева пре развоја ове фазе. Обележје терцијалног сифилиса је деструкција ткива изазвано имунским одговором у присуству антигена трепонеме. Овe промене се манифестују као **васкулитис** и **хронична упала**. Карактеристичне гуме, које садрже неколико трепонема и инфламацијских ћелија, су лезије које разарују кости и мека ткива **("касни бенигни сифилис"**). Међутим, ове **гуме** захватају и виталне органе као што је јетра. Код кардиоваскуларног сифилиса, васкулитис захвата артерије које се уливају у аорту. Уништавање еластичног ткива у медији аорте узрокује дилатацију зида и **инсуфицијенцију аортног залистка**, или формирање **аортне анеуризме** са последичном **руптуром аорте**.

Централни нервни систем, такође, може бити захваћен. Трепонеме директно инвадирају паренхим и узрокују васкулитис што за последицу има развој можданог удара.

Клинички налази **неуросифилиса** могу да буду дискретни. Тежина симптома и знакова зависи од локације лезија. Захватање дорзалних делова кичмене мождине индукује **tabes dorsalis** које се манифестује посртањем или **атаксијом хода**. Генерализација процеса у мозгу узрокује поремећај моторне функције (парезе), постепени губитак виших интегративних функција и поремећај личности. Физички знак неуросифилиса је ***Argyl Robertson*-ова зеница**; када зеница не реагује на светлост, али реагује при акомодацији тј. када фиксира објекат у непосредној близини. Ако се не лечи, неуросифилис може да буде фаталан.

**Конгенитални сифилис.** Манифестације конгениталног сифилиса су различите и подразумевају оштећења органа која угрожавају живот, конгениталне аномалије и поремећај у развоју. Конгениталне аномалије обухватају **превремени порођај**, **интраутерини застој раста** и **бројна органска оштећења** (на пример, инфекције централног нервног система, упала плућа и увећање јетре и слезине). Најчешће манифестације сифилиса постају видљиве у току прве 2 године живота, а то су **деформитети лица и зуба.** Остале ређе манифестације су **глувоћа, артритис** и **"сабљасте" кости**. Појава конгениталног сифилиса је посебно трагична, с обзиром на чињеницу да се у потпуности може спречити давањем пеницилина рано у трудноћи код жена са позитивним серолошким тестом.

**ДИЈАГНОЗА И ЛЕЧЕЊЕ**

Почетком 20. века, у серуму оболелих од сифилиса откривена су антитела која реагују са ткивом. Ткивна компонента са којом ова антитела реагују је липид, присутан у мембрани митохондрија и зове се **кардиолипин.** Зашто оболели од сифилиса формирају ова антитела није познато. Ова антитела су присутна и код пацијената са другим болестима. Тако, биолошки "лажно позитивни" тестови за сифилис се региструју код особа са хемолитичком анемијом, системским еритемским лупусом, лепром, код злоупотребе наркотика и старења. Иако су **неспецифични,** ови тестови су јефтини и лако се изводе што их чини погодним за почетни скрининг великог броја узорака серума. Међутим, због неспецифичности ових тестова неопходно је да се тестирају сви позитивни узорци специфичним и скупим тестовима усмерених на детекцију антигена трепонеме. Један такав **специфични -трепонема тест** је FTA (енгл. *Fluorescent Treponemal Antibody*).

Лечење свих фаза сифилиса се ослања на осетљивости *T. pallidum* на **пеницилин**. Пацијенти са примарним и секундарним сифилисом се третирају инјекцијама пеницилина, док се пацијенти у касној латенцији или са терцијалним сифилисом лече инјекцијама и то са понављајућим третманом. Неуросифилис треба лечити са високим дозама пеницилина, интравенски 10 дана.

***BORRELIA BURGDORFERI* И ЛАЈМСКА БОЛЕСТ**

Лајмска болест, или **Лајмска борелиоза**, је водећa бактеријска болест која се преноси векторима. Лајмска болест је изазвана спирохетом, ***Borrelia-*ом *burgdorferi****.* Инфективни циклус *B. burgdorferi* подразумева пренос са вектора, крпеља (Ixodes sp.) на сисаре. Људи не служе као природни резервоар *B. burgdorferi*. Oва спирохета се може пренети на људе уједом зараженог крпеља што резултира Лајмском болешћу. Дијагноза и лечење Лајмске болести је сложено због мултисистемске природе болести, ово обољење се јавља у фазама и имитира друге болести. Лајмска болест обично започиње локализованом инфекцијом коже на месту уједа вектора што за последицу има развој карактеристичне кожне лезије која се зове **еrythema migrans** (ово је прва фаза болести). У року од неколико дана до неколико недеља, спирохета може да уђе у крв, одакле се шири у друга ткива (друга фаза болести), а нарочито у друга места на кожи, у нервном систему, зглобовима, срцу и/или очима. После неколико месеци до неколико година следи дуг период латентне инфекције, а затим спирохете могу изазвати касне манифестације болести (трећу фазу болести) најчешће у зглобовима, нервном систему или кожи, у зависности од ткива у којима спирохете бораве.

Врста *Borrelia*, заједно са лептоспирама и трепонемама, представља **спирохету**. *Borrelia* садржи унутрашњу (цитоплазматску) мембрану, а споља, танки слој пептидогликана и на крају спољашњу мембрану која је лабаво везана за основне структуре. Флагела, која спирохетама обезбеђује да брзо пливају кроз вискозне средине као што су ткива домаћина, смештена је између две мембране и одређује спирални облик бактеријске ћелије. До недавно, било је познато да само три врсте бактерија изазивају Лајмску болест код људи: *B. burgdorferi, B. garinii* и *B. afzelii*. Новооткривене врсте бактерија за које је утврђено да изазивају болест код људи су *B. valaisiana, B. lusitaniae, B. bissettii* и *B. spielmanii*. Спољашња мембрана *B. burgdorferi* нема липополисахарид већ поседује велики низ липопротеина.

**ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ**

Људи су "акцидентални" домаћини *B. burgdorferi* и ове спирохете са инфицираних људи се не преносе на друге домаћине. У већини случајева, мали кичмењаци као што су **мишеви** (природни резервоар*B. burgdorferi*), заједно са **крпељима јелена *Ixodes sp*.,** доприносе у одржавању резервора *B. burgdorferi* у природи. Додатни потенцијални резервоари су пацови, веверице, па чак и птице. Не постоји вертикална трансмисија спирохета са женки крпеља на потомство, већ заражени глодари омогућују индиректни пренос спирохета са једне на следећу генерацију крпеља јелена. Код глодара, крпељи јелена у стадијуму нимфе се хране неколико дана, а при томе *B. burgdorferi* успоставља хроничну инфекцију, нарочито коже. На тај начин глодари, месецима касније, омогућују ефикасан пренос спирохета назад на неинфициране ларве нове генерације крпеља. Јелен је најчешћи домаћин одраслих облика крпеља, а трансмисија спирохета помоћу ларви и нимфи крпеља између малих кичмењака је важна за одржавање *B. burgdorferi* у природи. Нимфа крпеља је главни вектор преноса *B. burgdorferi* на људе.

Географски региони, ендемични за Лајмску болест, су ограничени на она подручја у којима сви битни елементи природног циклуса коегзистирају, укључујући популацију крпеља *Ixodes*, популацију малих кичмењака, одговарајућу вегетацију и оптималне климатске услове. Уз то, способност спирохета да успостави хронични инфекцију код глодара са нарочито ефикасном колонизацијом коже представља изазов за њихову ерадикацију. Већина инфекција код људи јавља се у пролеће и летњим месецима када због активности на отвореном људи долазе у контакт са зараженим нимфама крпеља.

**УЛАЗНО МЕСТО, ШИРЕЊЕ И УМНОЖАВАЊЕ**

Пренос спирохета на домаћина се обично дешава 3. дана исхране крпеља. Стога, ако домаћин уклони крпеља са коже пре трећег дана, вероватно да се тада особа није заразила *B. burgdorferi* и да неће оболети од Лајмске болести.

У крпељу *Ixodes,* између периода исхране, спирохете *B. burgdorferi* су везане за епителне ћелије и у стању су мировања и не репликују се. Експримирају главни површински протеин (OspA). Овај протеин, поред тога што игра кључну улогу у заштити бактерија од антитела у крви домаћинима, подстиче и колонизацију алиментарног система крпеља. Спирохете подлежу фенотипским променама у наредних 2 или 3 дана. Пре свега, експресија OspA се смањује и истовремено се повећава експресија другог површинског протеина OspС. Прецизна функција OspС није у потпуности јасна, претпоставља се да је овај протеин неопходан за успешно успостављање инфекције код сисара.

У току крвног оброка, спирохете се умножавају и инвадирају зид црева, одакле се шире и доспевају до пљувачних жлезда крпеља. Из пљувачних жлезда крпеља, спирохете се убризгавају у кожу сисара. У току храњења крпеља дешава се промена у генској експресији спирохета и одликује се променом ескпресије OspA у OspС која је од суштинског значаја. Ако се крпељи уклоне у првих 2 дана, пре него што се у спирохетама догоди ова промена у генској експресији, трансмисија спирохета са крпеља на сисара је онемогућена. Поред тога, пренос *B. burgdorferi* са крпеља на сисара је олакшано и повећањем експресије неких гена крпеља који кодирају протеине са имуносупресивним дејством.

*B. burgdorferi* се умножава и успоставља инфекцију коже сисара што за последицу има развој кожне промене, еrythema migrans која је карактеристични знак **локализоване инфекције** или **1. стадијума** Лајмске болести код људи. Спирохете су веома покретљиве и још увек обложене протеазама плазмина домаћина тако да су способне да се данима шире кроз кожу што резултира експанзијом кожних лезија (кружно црвенило које се концентрично шири). Неки сојеви *B. burgdorferi* су способни да се даље размножавају и шире данима или недељама у бројна ткива, укључујући нервни систем, мишићно ткиво и срце. Ова фаза је позната као **рана дисеминовна инфекција** или **2. стадијум** Лајмске болести. У **касној фази** односно **3. стадијуму** Лајмске болести, стопа бактеријског умножавања је значајно смањена или је под контролом одбрамбених снага домаћина тако да је веома мали број бактерија присутно у ткивима. Међутим, ове бактерије нису у попуности уклоњене имунским механизмима домаћина.

Када се код човека успостави инфекција, спирохете могу да преживе годинама и поред развоја снажног имунског одговора. Постоји неколико механизама који омогућују ово дуготрајно преживљавање спирохета. Прво, у току перзистентних инфекција ткива *B. burgdorferi* се везују за регулаторне протеине система комплемента и на тај начин постају отпорне на лизу и опсонизацију која је посредована комплементом. Друго, бактерије су способне да укључују и искључују експресију многих гена који кодирају површинске протеине или да мењају њихову структуру које су заправо "покретне" мете и на тај начин, избегавају имунски систем.

Главни површински протеин OspС који *B. burgdorferi* исказује у току исхране крпеља је неопходан за покретање инфекције код сисара. После 8 дана од инфекције, OspС протеин више није потребан па се његова експресија убрзо смањује. Смањивање експресије гена за OspС је од суштинског значаја за перзистенцију *B. burgdorferi* у сисарима. Уз то, спирохете могу да мењају антигенску природу још једног површинског протеина. Продукција **VlsE** се повећава истовремено са смањењем синтезе OspС. VlsE поседује неке структурне карактеристике које су заједничке и за OspС протеин. За разлику од OspС, VlsE подлеже сталним антигенским варијацијама у току активне инфекције што представља механизам избегавања имунског одговора. У теорији, у *vls* локусу може да се генерише 1030 варијанти протеина.

**ОШТЕЋЕЊА ТКИВА**

***Први и други стадијум Лајмске болести: рана и дисеминована инфекција***

Локална инфекција коже (1. стадијум болести) на месту уједа крпеља индукује развој erythema migrans и то услед инфилтрације лимфоцита и макрофага. Дисеминована инфекција (2. стадијум) настаје услед пролазне инвазије крвотока спирохетама. У овом стадијуму, известан степен васкуларног оштећења, укључујући благи васкулитис или васкуларна оклузија могу се видети на различитим локацијима што сугерише на то да спирохете колонизују зид крвног суда. Показано је да се *B. burgdorferi* везује за зид крвног суда, при чему је ова веза на почетку слаба, затим стабилна, а онда спирохете пенетрирају кроз ендотел и насељавају околно ткиво. Други стадијум болести је често праћен знацима и симптомима који су последица колонизације коже, нервног система, срца, мишића и кости а то су: секундарна erythema migrans, интензивне главобоље, блага укоченост у врату и миграторни бол у зглобовима, тетивама, мишићима или костима. Неуролошки поремећаји су менингитис и запаљење нерава. Манифестације инфекције ока су конјунктивитис, иритис, хороидитис или панофталмитис. Срчане манифестације су флуктуирајући степен АV блока или миоперикардитис.

Геном *B. burgdorferi* кодира **липопротеине** који су моћни стимулатори производње проинфламацијских цитокина и то тако што се везују за Toll-like рецепторе. Недавно је показано да интрацелуларни **NOD2** рецептор препознаје **мурамил дипептид (MDP**, енгл. *Muramyl DiPeptide*), компоненту ћелијског зида Gram- негативних и Gram-позитивних бактерија. Овај рецептор је важан и за препознавање *B. burgdorferi* и индукцију производње цитокина у мононуклеарним ћелијама периферне крви људи. Резултат синтезе проинфламацијских цитокина је инфилтрација лимфоцита и макрофага, а понекад и плазмоцита и/или неутрофила у инфицираним ткивима.

***Трећи стадијум: касна фаза инфекције***

Код нелечених пацијената, различите манифестације касне фазе Лајмске болести (3. стадијум) могу се јавити неколико месеци и година након почетка болести, а последица су хроничне инфекције у многим ткивима. Услед хроничне инфекције зглобова могуће су и поновљајуће епизоде артритиса (неколико зглобова) које су најчешћа манифестација касне Лајмске болести.

Захватање периферног или централног нервног система може да се јави у поодмаклој фази Лајмске болести, понекад годинама након латентне инфекције. Тако, DNK *B. burgdorferi* је откривена у цереброспиналној течности пацијената са **Лајмском енцефалопатијом** много година после појаве болести. Хронична инфекција централног нервног система утиче на меморију, расположење или сан.

Други клинички знаци перзистентне инфекције код Лајмске болести је касна кожна манифестација под називом **acrodermatitis chronica atrophicans** која се првенствено среће у Европи и то код инфекције изазване *B. afzelii*. Ова кожна лезија обично почиње са плавкасто-црвеним пребојеношћу и отоком коже на екстремитетима. Запаљенска фаза лезије може да перзистира дуги низ година или деценија и постепено узрокује атрофију коже.

Лајмска болест се успешно лечи антибиотицима. У ретким случајевима, неке особе и поред адекватне антибиотске терапије и даље могу да пате од **синдрома пост-Лајмске болести** при чему се жале на симптоме као што су умор, мишићни бол и губитак когнитивних функција. Узроци овог синдрома нису познати. Изгледа да синдром пост-Лајмске болести корелира са тежом клиничком сликом болести и са закаснелим лечењем антибиотицима. Симптоми синдрома пост-Лајмске болести такође могу бити последица аутоимунске реакције која је иницијално покренута инфекцијом *B. burgdorferi*. Овај синдром може да се јави код особа са одређеним HLA-DR алелима који су уз то подложни реуматоидном артритису. Претпоставља се да код генетски осетљивих особа *B. burgdorferi* индукује аутоимунску реакцију која се наставља и након елиминације спирохета из зглоба, вероватно због присуства бактеријских антигена који су унакрсно реактивни са хуманим протеинима. Међутим, нема доказа да су ови симптоми последица перзистентне инфекције *B. burgdorferi*. Тако, продужена антибиотска терапија је медицински неоправдана, и у ствари, ове пацијенте може да изложи ризику који прати свако продужено лечење антибиотицима.

**ДИЈАГНОЗА И ЛЕЧЕЊЕ**

Обично је тешко визуализовати спирохете у хистолошким исечцима због малог броја спирохета присутних у току активне инфекције. Иако је могуће открити DNK *B. burgdorferi* у ткиву биоптата на неким захваћеним местима (зглобовима), ови тестови из техничких разлога имају ограничену осетљивост и специфичност. Уместо тога, дијагноза Лајмска болести се заснива пре свега на идентификацији клиничких карактеристика, а нарочито erythema migrans. У случајевима када присуство клиничких манифестација указује на Лајмску болест серолошки тест (**ELISA)** којим се открива анти- *B. burgdorferi* антитела може да послужи за потврду дијагнозе. После првих неколико недеља од инфекције, посебно ако се спирохета шири, већина оболелих особа је серопозитивна. Међутим, чак и ови серолошки тестови имају своја ограничења па тумачење захтева одређено искуство и вештину.

Доксициклин се најчешће користи у лечењу одраслих, док амоксицилин је примарно лек избора у лечењу деце. Пацијенти са артритисом, у касној фази Лајмске болести, обично добро реагују на оралну терапију доксициклином или амоксицилином у трајању више од 4 недеље. Две до четири недеље интравенске терапије је генерално потребно за лечење оболелих од Лајмског менингитиса и у ову сврху се најчешће користе лекови треће генерације цефалоспорина (нпр. цефтриаксон или цефотаксим). Цефтриаксон се користи и за лечење оболелих од миокардитиса. Када симптоми почну да се повлаче, лечење се завршава са оралним антибиотицима.

С обзиром на потенцијалне потешкоће у постављању ране дијагнозе Лајмске болести превенција инфекције је нарочито важна. Тренутно, најбољи савет за спречавање болести је понашање људи: потребно је да се минимализује шанса уједа крпеља и зато се саветује ношење дугих панталона које треба увући у чарапе, као и коришћење репелената у ендемским подручјима, нарочито у пролеће и лето. Као што је описано, уклањањем *Ixodes* крпеља, у прва 2 дана исхране, могуће је да се спречи преношење спирохета.

***CHLAMYDIAE*: ГЕНИТАЛНЕ И ОКУЛАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ**

Род Хламидија обухвата облигатно интрацелуларне Gram-негативне бактерије које не могу да се гаје на вештачким подлогама већ искључиво у еукариотским ћелијама. Хламидије су распрострањене код људи, животиња и птица и у уравнотеженом су односу са својим домаћином. Ове бактерије се често називају "притајени" патогени. Иако изазивају бројна тешка обољења са компликацијама која су вероватно посредована имунским механизмима, ове бактерије имају изузетну способност да избегну имунски одговор домаћина.

*Chlamydia-*eсуGram-негативне бактерије и поседују спољашњу мембрану која садржи липополисахарид. Иако присуство пептидогликана (муреина) у ћелијском зиду није потврђено приликом изолације и идентификације, *Chlamydiae* су осетљиве на β-лактамске антибиотике и поседују све гене за синтезу муреина и протеина који везују пеницилин. *Chlamydia-*e су **облигатно интрацелуларне бактерије** које паразитирају у епителним ћелијама и користе хранљиве материје домаћина.

**ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ**

*C. trachomatis* је један од најчешћих изазивача бактеријских болести код људи, и то у развијеним земљама и у земљама у развоју. *C. trachomatis* сероваријантаD-Kје водећи узрочник **полно преносивих болести**. Процењује се да је *C. trachomatis* је одговорна за око једну половину свих случајева **пелвичне инфламацијске болести**.

**Lymphogranuloma venereum** биотип (LGV, сероваријанте L1-L3) генетски сличан *C. trachomatis* сероваријантама D-K, такође изазива полно преносиву болест али са различитим клиничким манифестацијама. LGV изазива инвазивну болест првенствено лимфних чворова и то у Африци, Азији, Индији и Јужној Америци. Ова болест се јављала спорадично у Северној Америци и Европи до 2004. године када је регистрована епидемија LGV код мушкараца који су били у сексуалном контакту са мушкарцима у Холандији. Већина оболелих је била коинфицирана са HIV-ом, а код готово половине је претходно дијагностикован сифилис.

**Трахом**, изазван *C. trachomatis* серовараријантом А-С, је очна болест која је водећи узрок оштећења вида на глобалном нивоу. Дистрибуција је широм света, а болест се углавном јавља у сиромашним заједницама у тропским крајевима. Области без чистих извора воде, лошом хигијеном и са повећаном пренасељеношћу су у највећем ризику од обољевања.

Најчешћа **хламидијална зооноза** код људи је изазвана случајним преносом ***C. psittaci.*** **Пситакоза** је откривена још 1879. године и примарно ова болест је се јавља код власника или оних који се баве негом егзотичних птица, као што су папагаји. Могуће су и инфекције пореклом из других пернатих животиња, као што су ћурке и голубови. Пситакоза је професионална болест запослених у зоолошким вртовима и зоо-бутицима, као и узгајивача живине и фармера. Пренос са човека на човека је редак, али је могућ.

**УЛАЗНО МЕСТО, ШИРЕЊЕ И УМНОЖАВАЊЕ**

*Chlamydia* *spp*. се преноси директним контактом са слузницом или кроз абразије на кожи, сексуалним контактом или директном инокулацијом у око, у случају трахома или неонаталног конјуктивитиса.

Раст хламидија у циљним епителним ћелијама се одликује јединственим развојним циклусом. Хламидије су присутне у два облика: инфективна, екстрацелуларна форма која се зове **елементарно тело** (**EB**, енгл. Elementary Body) и неинфективна али метаболички активна, интрацелуларна форма која се зове **ретикуларно тело (RB**, енгл*. Reticulate Body*). Инфекција се покреће адхезијом EBs за апикалну површину епителних ћелија конјунктива, респираторног, гастроинтестиналног, или урогениталног система, а затим следи њихов улазак процесом **ендоцитозе која је посредована рецептором**. EBs брзо модификују мембрану и напуштају ендозом и тако избегавају фузију са лизозомом. Затим мигрирају кроз микротубуле до пери-Голџијевог региона. Ендозоми који садрже EB *C. trachomatis* се затим међусобно спајају и формирају једну насцентну микроколонију која се зове **инклузија**.

EBs се затим трансформишу у RBs, форму која је метаболички активна и бинарном физијом ствара потомство. RBs су осмотски осетљиви и не могу да преживе изван инклузија нити се могу везати за епителне ћелије. Дакле, да би окончале инфективни процес, RBs пре напуштања инфициране ћелије треба да се конвертују у инфективна EBs.

**ОШТЕЋЕЊА ТКИВА**

*C. trachomatis* сероваријанте А-К иницијално инфицирају и расту у епителним ћелијама слузнице ока и гениталног система. Инфламацијски медијатори и хемокини синтетисани у инфицираним епителним ћелијама служе као почетни окидач за инфлукс леукоцита. Хронични инфламацијски процес узрокује некрозу епителних ћелија, пролиферацију фибробласта и последично формирање ожиљног ткива. Тешке секвеле инфекција изазваних *C. trachomatis* су посредоване имунским одговором домаћина.

Клинички, рана фаза гениталних инфекција изазваних *C. trachomatis,* сероваријантама D-K, је или веома дискретна или је потпуно асимптоматска. Стога, већина оболелих се не лечи што утиче на високу преваленцу инфекције. Код жена, ендоцервикс је црвен са мукоидним ексудатом који је мање пурулентан у односу на ексудат који се уочава код гонококне инфекције. Код мушкараца, може да се јави оскудан мукоидни ексудат из уретре. *C. trachomatis,* сероваријанте D-K, нису инвазивне, и не пенетрирају нити инвадирају субмукозу већ остају на луминалној површини епитела одакле се шире асцедентно у урогениталном систему. Код жена, инфекција се шири из цервикса (**цервицитис**) на ендометријум (**ендометритис**), а затим на јајовод (**салпингитис**), и евентуално у перитонеум. Код мушкараца, бактерије са уретре (у току уретритиса) могу да колонизују епидимис (и да изазову **епидидимитис**) и простату (и да изазову **простатитис**), а ретко тестисе.

Хроничне инфекције, као и понављане реинфекције, могу да узрокују тешке секвеле болести, као што су **стерилитет** и пелвична инфаламацијска болест. Ова оштећења ткива су генерално иреверзибилана и код жене постоји ризик за развој **ектопичне трудноће**.

У току рођења, новорођенчад при проласку кроз инфицирани вагинални канал мајке могу да се инфицирају тако што EBs доспевају у очи, уши, нос и у уста и код њих се јављају **конјунктивитис** и **пнеумонија** са хроничним и упорним кашаље без визинга. Симптоми упале плућа се развијају између 4. и 11. недеље старости. Већина новорођенчади је са благим симптомима и афебрилна су. У око 50% оболеле новорођенчади јавља се конјуктивитис.

Инвазивне LGV сероваријанте *C. trachomatis* могу да уђу кроз микролезије у кожи и индикују дискретну гениталну папулу или улцерацију која подсећа на херпетични улкус. Особе са овим ретким примарним лезијама су обично без симптома. LGV могу да узрокују улцерације ректума, крварење и бол. Компликације нелеченог LGV су улцерације спољашњих гениталија и **лимфна опструкција** која узрокује елефантијазу гениталија.

*C. pneumoniae* је чест узрочник атипичне пнеумоније која је праћена хроничном инфламацијом. EBs *C. pneumoniae* су присутна у респираторном секрету. Код здравих, ове респираторне инфекције су обично благе или асимптоматске и симптоми се често клинички не разликују од оних који су изазвани *Mycoplasma*-ом *pneumoniae.* Клиничке манифестације су фарингитис, ларингитис, бронхитис, синузитис, запаљење средњег уха или пнеумонија које трају неколико недеља. Велики број епидемиолошких и клиничких студија указују на повезаност инфекције *C. pneumoniae* са развојем и егзацербацијама астме. *C. pneumoniae* инфицира и умножава се у бројним ћелијама домаћина, укључујући епителне и ендотелне ћелије, моноците, макрофаге, лимфоците и ћелије које учествују у атерогенези.

*C. trachomatis* сероваријанте К-С и *C. pneumoniae* су сличне и изазивају почетну инфекцију која је често блага или асимптоматска. Ове хламидије могу да индукују и дуготрајне хроничне инфекције. Супротно, инвазивни, лимфотропни полно преносиви LGV биотип *C. trachomatis* и узрочници хламидијалне зоонозе животиња генерално изазивају акутне болести, понекад и са смртним исходом.

Код људи, удисањем C*. psittaci* присутне у фекалним екскретима заражених птица развија се болест слична грипу, која брзо напредује до тешке упале плућа. Ретко, ова инфекција може узроковати хепатитис, ендокардитис и/или енцефалитис.

**ДИЈАГНОЗА И ЛЕЧЕЊЕ**

Методе антигенске детекције, било **директном флуоресценцијом** или **ензимоимунохемијском техником** се још увек користе у неким клиничким студијама. **Технике амплификације нуклеинских киселина**, као што је PCR користе се за детекцију и скрининг *C. trachomatis*. Предност ових тестова је то што се узорци (нпр. урин у коме су инфициране епителне ћелије) могу добити неинвазивном процедуром. Код сумње на гениталну инфекцију *C. trachomatis,* код жена, цервикални ексудат се добија брисом ендоцервикса на сквамоцелуларном споју. Овако добијени узорак се тестира на присуство и хламидија и *N. gonorrhoeae*.

Особама са инфекцијом *C. trachomatis* серовараријантом А- К се прописују азитромицин и доксициклин; код трудница и деце код којих је контраиндикован доксициклин, еритромицин је алтернативни лек. Тестирају се и сексуални партнери оболелих, а лече се само они који су имали сексуални контакт са оболелим током 60 дана пре постављања дијагнозе инфекције или појаве симптома код оболелих. Данас се сматра да треба лечити сексуалне партнере чак и ако је време последњег сексуалног контакта био дужи од 60 дана пре постављања дијагнозе.

***MYCOPLASMA*-Е И *UREAPLASMA*-E**

Микоплазме имају неколико карактеристика:

* за разлику од других бактерија, микоплазме немају ригидан ћелијски зид (немају муреин) и због тога могу да имају разне облике. Ова карактеристика има важне импликације у антибиотској терапији јер најчешће коришћени антибиотици (посебно β-лактамски) који делују тако што инхибирају синтезу муреина у ћелијском зиду су неефикасни против микоплазми
* њихова ћелијска мембрана садржи **стероле**. Током култивације да би се стимулисао њихов раст потребан је стерол у медијуму који се обезбеђује додавањем серума.

*M. pneumoniae* је чест узрочник респираторних инфекција, а *M. genitalium* генитоуринарних инфекција, док *M. hominis* изазива различите инфекције урогениталног система и зглобова, као и менингитис код новорођенчади. *Ureaplasma urealiticum* и *U. parvum* такође инфицирају генитоуринарни систем и могу бити укључени у превремени порођај, као и у инфекције респираторног и централног нервног система код новорођенчади.

***MYCOPLASMA PNEUMONIAE***

**ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И УЛАЗНО МЕСТО**

Инфицирани људи представљају једини познати резервоар *M. pneumoniae*. Људи се инфицирају у контакту са респираторним секретима инфициране особе. Инфекција изазвана *M. pneumoniae* започиње везивањем бактерије за респираторни епител. *M. pneumoniae* поседује јединствену терминалну структуру која служи за везивање. Специјализовани адхезин и акцесорни протеини адхеренције су део органела које посредују у везивању и локализоване су на врху бактерије. Ове структуре помажу бактерији да се веже за угљенохидратне рецепторе на респираторном епителу.

**ШИРЕЊЕ, УМНОЖАВАЊЕ И ОШТЕЋЕЊА ТКИВА**

Патогенеза инфекције *M. pneumoniae* се значајно разликује од других облика пнеумоније изазваних пнеумококом или *L.pneumophila* јер је њихово деловање углавном ограничено на слузницу дисајних путева.

Протеин CARDS (енгл. *Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome*) је недавно идентификован и показује сличности са пертусис токсином. Претпоставља се да игра улогу у оштећењу респираторног епитела и ремети цилијарну активност. Показано је да CARDS токсин самостално изазива вакуолизацију и цитотоксичност бронхијалног епитела у анималним моделима. CARDS токсин и друге микоплазматске компоненте могу да индукују синтезу цитокина и других проинфламацијских медијатора.

Клиничке манифестације инфекција изазваних *M. pneumoniae* генерално су ограничене на респираторни систем, али и други системи могу повремено да буду захваћени. **Хемолитичка** **анемија** је изазвана антителима чија је синтеза стимулисана микоплазматском инфекцијом. IgМ се везују за еритроците, а на смањеној температури она аглутинирају. Ова антитела се зову **хладни хемаглутинини** и детектују се у 50% тешких микоплазматских инфекција. Разлог што инфекција *M. pneumoniae* стимулише производњу хладних хемаглутинина је резултат молекулске мимикрије и сличности између антигена микоплазме и протеина сисара што покреће аутоимунску реакцију. Најкарактеристичније клиничке манифестације инфекције су упаљено ждрело и упоран кашаљ који су резултат оштећења епитела бактеријама. Дуже време, болест се манифестује као трахеобронхитис, запаљење великих дисајних путева, а код неких особа прогредира у пнеумонију. **Бронхопнеумонија** је чешћа него у лобарном процесу пнеумоније који се обично среће код пнеумококне инфекције. Екстрапулмонална компликација инфекције *M. pneumoniae* је **енцефалитис**. Код неких особа се развија осип познат као eritema multiforme, бубрежна и срчана обољења или артритис.

**ДИЈАГНОЗА И ЛЕЧЕЊЕ**

Култивација *M. pneumoniae* из узорака траје неколико недеља и захтева посебне медијуме, а често је и неуспешна. Сходно томе, на микоплазматску пнеумонију обично се сумња на основу клиничких карактеристика, а дијагноза се потврђује серолошким тестовима и/или PCR тестом. Повећање концентрације IgМспецифичнихза *M. pneumoniae* може да се јави након 1. недеље што сугерише на присуство инфекције. За разлику од пнеумококне пнеумоније, продукција спутума код *M. pneumoniae* инфекције је ретка и испљувак је непурулентан. У периферној крви обично не постоји леукоцитоза и значајно повећање незрелих леукоцита што је својствено пнеумококној инфекцији.

Лечење макролидима, тетрациклинима или хинолонима је обично ефикасно, мада је код неких регистрована перзистенција микоплазми по завршетку антибиотске терапије.

**ГЕНИТАЛНЕ МИКОПЛАЗМЕ**

*M. genitalium* је важан узрок хламидија-негативног, негонококног уретритиса код мушкараца и директно је удружен са цервицитисом, ендометритисом и пелвичном инфламацијском болешћу код жена.

*U. urealiticum, U. parvum* и *M. hominis* су део флоре урогениталног тракта нарочито код сексуално активних људи, а инфекције код многих особа су асимптоматске. Преносе се сексуалним контактом и вертикално са мајке на новорођенче у току трудноће и приликом порођаја. Врста *Ureaplasma* изазива уретритис код мушкараца, док је за *M. hominis* доказано да изазива пелвичну инфламацијску болест. Обе бактерије могу изазвати хориоамнионитис (упалу мембране фетуса) и постпартални ендометритис. Интраутерина инфекција изазвана уреаплазмама је удружена са превременим порођајем. *M. hominis* и врста *Ureaplasma* су изоловани из ликвора новорођенчади са менингитисом.

Антибиотске опције у лечењу гениталних микоплазми укључују макролиде, линкозамиде, тетрациклине и хинолоне.

***RICKETTSIAE* ИПЕГАВИ ТИФУС**

Род *Rickettsia* обухвата велики број бактерија које могу да расту само унутар еукариотских ћелија. Поред хламидија, рикеције су главне медицински важне **облигатно интрацелуларне бактерије**. Већина рикециоза су **зоонозе** и преносе се са животиња на људе, а шире се углавном путем вектора (крпеља, гриња, бува, ваши и гњида). **Пегави тифус Стеновитих планина** је тешко и по живот опасно обољење. Као и многе друге врсте рикеција, узрочник инвадира ћелије васкуларног ендотела што за последицу има генерализовано оштећење крвних судова.

Класична рикециоза, **епидемијски** **тифус**, је у историји био један од најзначајнијих заразних обољења због разарајућих ефеката на здравље људи, а и због утицаја на исход већине европских ратова. Током и непосредно после Другог светског рата и руске револуције, 30 милиона људи је оболело од тифуса од којих је 3 милиона умрло. Вашка тела преноси *Rickettsia*-у *provazekii* на људе, при чему се узрочних депонује у измету вашке на кожи човека. Са открићем ефикасних инсектицида, трансмисија епидемијског тифуса је прекинута и увелико је смањена учесталост овог обољења.

Најчешћа рикециоза у САД-у је пегави тифус Стеновитих планина. Ова болест може да буде изузетно тешка и ако се не лечи стопа смртности је око 20%. Група шарених грозница и група пегавог тифуса се одликују дисеминованом васкуларном инфекцијом. Оштећење у плућима, централном нервном систему, као и у другим локацијама за последицу има неуролошке знаке, нападе, кому, акутну респираторну инсуфицијенцију, шок и акутну бубрежну инсуфицијенцију.

**ПАТОГЕНИ: *RICKETTSIAЕ***

*Rickettsiae* су мале Gram-негативне бактерије које имају спољашњу мембрану и танак слој муреина. Међутим, оне се не боје по Gram-у. Рикеције пегавог тифуса и шарених грозница имају липополисахарид који је антигенски различит за сваку групу. *Ehrlichia* и *Orientiа* немају ни липополисахарид нити пептидогликан.

За разлику од хламидија, *Rickettsiae* нису строго енергетски паразити, оне су такође у стању да синтетишу барем извесну количину потребног ATP. Рикеције не могу да се култивишу на вештачкој подлози, већ се гаје у животињама, ембрионираним јајима или ћелијским културама.

***RICKETTSIA RICKETTSII:* ПЕГАВИ ТИФУС СТЕНОВИТИХ ПЛАНИНА**

*R. rickettsii* се преноси са крпеља на крпеља трансоваријално и обично у њима узрокује мала оштећења. Крпељи (врста *Dermacentor*) су укључени у преношењу узрочника пегавог тифуса Стеновитих планина. Када неке дивље животиње уједу крпељи *Dermacentor*, ове животиње су пролазно инфициране и постају пролазни резервоар рикеција.

Знаци и симптоми пегавог тифуса Стеновитих планина почињу просечно прве недеље након што инфицирани крпељ (одрасла јединка) приликом узимања крвног оброка убаци *R. rickettsii* у кожу. Ризик од трансмисије може бити редукован употребом репелената и заштитне одеће. Особе могу спречити ову болест уклањањем крпеља са коже пре него што су бактерије инокулисане, обично између 6 и 24 сати након везивања крпеља за кожу.

**ШИРЕЊЕ И УМНОЖАВАЊЕ**

После инокулације, рикеције се шире путем крви по читавом организму. Када сусретну васкуларне ендотелне ћелије, рикеције се везују за ћелијску мембрану и индукују сопствену ендоцитозу у ове ћелије. Унутар ћелија, рикеције брзо беже из фагозома у цитоплазму тако што фаголипазом лизирају мембрану фагозома. У цитоплазми, *R. rickettsii* се умножавају и крећу се као пропелер кроз цитоплазму и то тако што индукују полимеризацију актина ћелије домаћина на једном полу бактерија. Бактерије се затим преко дугих продужетака на ћелијској мембрани шире на друге ендотелне ћелије.

**ОШТЕЋЕЊА ТКИВА**

Оштећење ћелија домаћина корелира са бројем бактерија које се акумулирају интрацелуларно. Мета оштећења је ћелијска мембрана и механизам оштећења ове структуре је резултат деловања слободних радикала индукованих липидном пероксидацијом мембране. Ефекти оштећења фокуса суседних ендотелних ћелија су видљиви на кожи, где услед дилатације крвних судова прво настаје ружичасти осип. Касније, излазак еритроцита резултира тачкастим крварењем (**петехијама**) због чега је болест и добила име. У крвним судовима мозга, плућа, срца, јетре и других унутрашњих органа ово тачкасто крварење узрокује енцефалитис, пнеумонитис, срчану аритмију, мучнину, повраћање и бол у трбуху. Чак и пре увођења ефикасне антимикробне терапије, 75% оболелих од пегавог тифуса Стеновитих планина је преживело.

***RICKETTSIA PROWAZEKII* И *R. TYPHI***: **ГРУПА ПЕГАВОГ ТИФУСА**

Класична епидемијска болест, **тифусна грозница (пегави тифус)** се преноси **вашима** **тела** (*Pediculus humanus corporis,* зове се још *Pediculus humanus vestimenti*) међу људима и удружена је са високом стопом смртности и драматичним епидемијама. Епидемије започињу са једним случајем **касног рецидива тифуса (*Brill-Zinsser*-ова болест),** који је узрокован реактивацијом *R. prowazekii*. Овај узрочник може остати латентан у телу годинама или чак деценијама после епидемије пегавог тифуса или зоонозног тифуса који се преноси бувама са летећих веверица. Претпоставља се да епидемију тифуса покрећу особе са касним рецидивом тифуса, као и ваши тела које шире ову инфекцију на друге особе. Одсуство епидемије тифуса у развијеним земљама данас је резултат добрих социоекономских услова и ниске преваленце хуманих вашки тела. Епидемија тифуса често прати ратове, природне катастрофе и глад. Дакле, ова болест је удружена са пренасељеношћу, сиромаштвом и лошим хигијенским условима. Не треба веровати да се епидемија тифуса никада не би могла поново јавити.

Инфекција изазвана рикецијама групе пегавог тифуса се развија када човек чешањем утрља фецес инфициране ваши који садржи рикеције. Рикеције се онда путем крви дисеминују и везују се за ендотелне ћелије малих крвних судова помоћу протеина спољашње мембране, а затим се у њима умножавају. Патолошке манифестације пегавог тифуса су чешће резултат директног оштећења рикецијама него имунских механизама који укључују цитотоксичке Т лимфоците, инфламацију, интраваскуларну коагулацију или ендотоксин. Ометање нормалне циркулације и повећана васкуларна пропустљивост који прате оштећење крвних судова изазивају енцефалитис и плућни едем са фаталним исходом.

Резервоар рикеција епидемијског тифуса нису само људи, већ и летеће веверице, као и њихове буве и вашке. Инфекција се преноси са овог извора на људе у источним Сједињеним Државама.

Чешћа и широко распрострањена рикециоза је **мурини тифус**. Ова ендемска болест је изазвана *R. tiphi* која се преноси у природном циклусу између пацова и пацовске буве. Људи се инфицирају депоновањем измета инфицираних бува на њиховој кожи. Мурини тифус се јавља у тропским и субтропским крајевима. Развој инсектицида и интензивна контрола пацова редуковали су учесталост ове болести.

***ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI:* ПЕГАВАЦ ШИПРАЖЈА**

Пегавац шипражја је болест од велике важности са милион случајева годишње у деловима света који су далеко од Европе и Америке. Међутим, током Другог светског рата и Вијетнамског рата, Европљани и Американци су дошли у контакт у Јужном Пацифику, Бурми и Кини. Као резултат тога, *Orientia tsutsugamushi* је инфицирала 18.000 војника у Првом светском рату и била је један од главних узрока недијагностиковане фебрилне болести војника у Вијетнаму. Староседеоци ендемских подручја у многим земљама Азије су непрекидно изложени узрочнику ове инфекције. Пегавац шипражја је занемарена болест, а опасна је по живот. С времена на време, окупира пажњу мисионара, војске, као и медицинских организација.

***COXIELLA BURNETII*: Q ГРОЗНИЦА**

Q грозница је скраћеница за "упит грозница" а овај назив се односи на непознату етиологију када је болест први пут описана. Етиолошки агенс, *C. burnetii*, се издваја од осталих рикеција, а болест се такође разликује од других рикециоза по клиничким манифестацијама, патолошким лезијама и епидемиологији. Ектрацелуларно, ове бактерије су изузетно отпорније на бројне штетне ефекте спољашње средине у односу на друге рикеције. Ова резистенција је вероватно резултат формирања структура које подсећају на споре које се уочавају електронским микроскопирањем. Сходно томе, овом агенсу није потребна заштита коју пружа живи вектор, већ се пренеси путем аеросола. Q грозница је типична зооноза и главни резервоар су заражене овце, говеда, мачке, зечеви и друге животиње. Бактерије су присутне у великој количини у постељици и феталној мембрани и шире се у великом броју када се овце јагње. Болест се најчешће јавља код фармера оваца, ветеринара и радника у лабораторијама који у експериментима користе овце. Акутна инфекција може бити асимптоматска или је удружена са неспецифичним фебрилним обољењима, атипичном пнеумонијом или грануломатозним хепатитисом.

***EHRLICHIAE:* ЕРЛИХИОЗЕ И АНАПЛАЗМОЗЕ**

У Европи *Ehrlichiae* преноси крпељ рода *Ixodes*. Оне углавном инфицирају моноците и макрофаге или неутрофиле. Други интрацелуларни патоген неутрофила, *Anaplasma phagocitophilum*, такође инфицира глодаре, преживаре и јелене, а преносе је исти крпељи рода *Ixodes* који преносе и Лајмску болест. Већина случајева ерлихиоза и анаплазмоза су клинички слични пегавом тифусу Стеновитих планина, а карактеришу их грозница, главобоља и често тешка мултисистемска оштећења али са нижом инциденцом оспе. Спектар тежине болести је веома широк и креће се од благе до фаталне форме. Многи пацијенти имају смањен број леукоцита, као и тромбоцита.

**ДИЈАГНОЗА И ЛЕЧЕЊЕ**

Постављање клиничке дијагнозе рикециоза је тешко. Веома мали број лабораторија покушава да изолује рикеције због техничких захтева за инокулацију ћелијској култури без антибиотика. Уз то, руковање са овим агенсима је изузетно опасно. Лабораторијска потврда рикециоза се обично постиже у стадијуму рековалесценције када постоји четвороструко или веће повећање титра антитела специфичних за антигене рикеција. Серолошке методе које се најчешће користе су индиректна флуоресценција или ензимоимунохистохемија.

Већина ових болести реагује на оралну или интравенску примену доксициклина (лек избора), тетрациклина или хлорамфеникола; од којих сваки има своје предности и мане под одређеним околностима. Антимикробни лекови, кетолид и флуорохинолон постају све више "популарни" у лечењу неких блажих рикециоза.