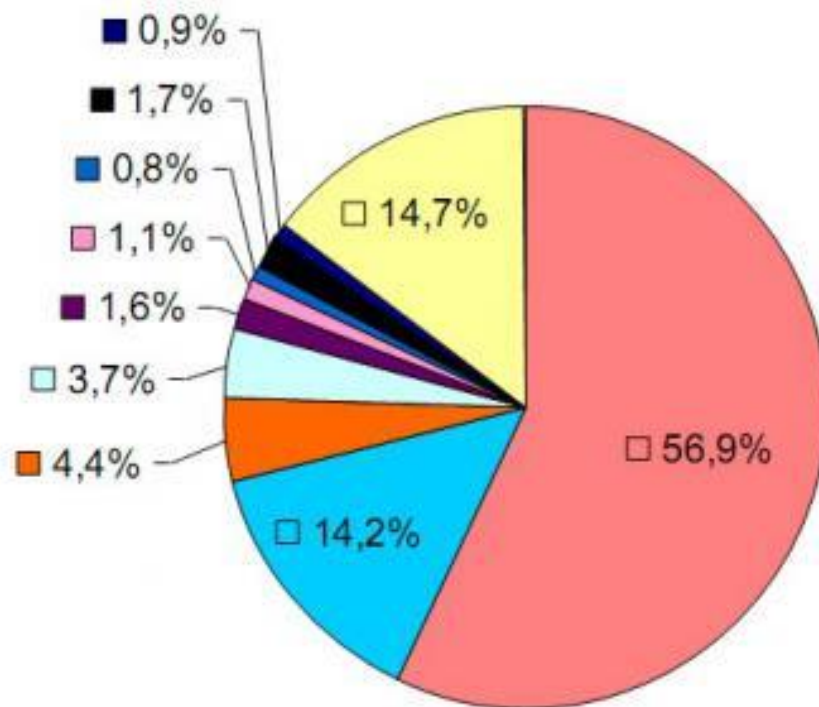


Возбудители оппортунистических инфекций и их роль при сердечно- сосудистых заболеваниях.

Тартаковский И.С.

Федеральный научно-исследовательский
центр эпидемиологии и микробиологии
им.Н.Ф.Гамалеи Минздрава России



- Сердечно-сосудистые заболевания
- Онкология
- Болезни органов пищеварения
- Болезни органов дыхания
- Инфекционные и паразитарные болезни
- Дорожно-транспортные аварии
- Случайное отравление алкоголем
- Самоубийства
- Убийства
- Другие причины

- ▶ **Расширение круга патогенных для человека микроорганизмов**
- ▶ ***Глобализация проблемы антибиотико-резистентности***

- ▶ ***Персистенция : хронические и атипичные формы инфекционного процесса***
- ▶ ***Возвращающиеся и вновь проявляющиеся инфекции***

Изменение структуры инфекционной патологии человека на рубеже XX–XXI веков

Неизвестные ранее возбудители:	Возбудители оппортунистических инфекций:
Возбудитель ВИЧ–инфекции Возбудители гепатита В и С <i>Helicobacter pylori</i> Возбудитель болезни Лайма Легионеллы <i>Возбудитель болезни Эбола</i> <i>Возбудитель ГЛПС</i> <i>S.pneumoniae</i>	Пневмоцисты Цитомегаловирус Токсоплазмы Синегнойная палочка Стафилококки Грибы

Возбудителей оппортунистических инфекций можно охарактеризовать со следующих позиций:

- 2♥ как правило, это микроорганизмы со слабовыраженной патогенностью;***
- 2♥ при нарушении механизмов защиты хозяина такие возбудители способны вызывать развитие тяжелого, часто смертельного инфекционного процесса;***
- 2♥ развитие инфекционного процесса нередко сопровождается необычными клиническими проявлениями и поражениями органов.***

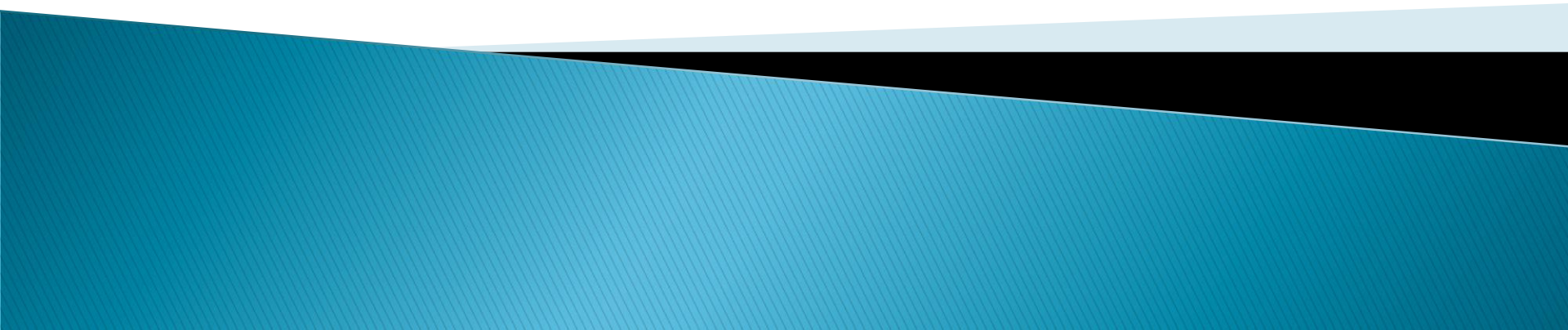
*Для возникновения и развития
оппортунистических инфекций
необходимы соответствующие
условия, то есть наличие в
макроорганизме таких факторов
эндогенного или экзогенного
происхождения, которые позволили
бы микробу-оппортунисту проявить
слабовыраженные патогенные
свойства.*

Оппортунистическую инфекцию могут
вызвать широкий спектр
микроорганизмов :

бактерии, вирусы, хламидии,
микоплазмы, простейшие, грибы

Оппортунистические инфекции у больных на фоне ВИЧ–инфекции

Пневмоцисты, цитомегаловирус, возбудитель
туберкулеза, иные микобактерии, токсоплазмы,
грибы



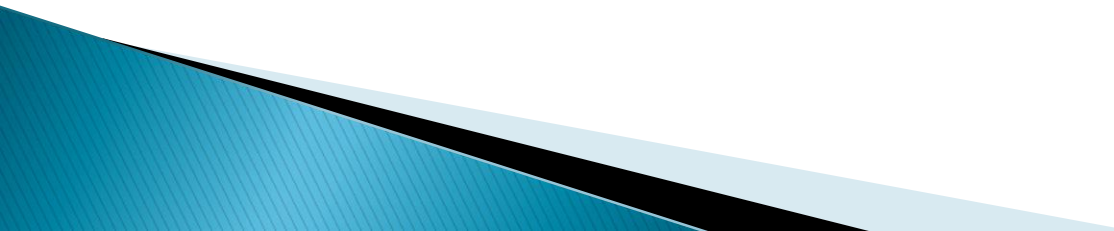
Оппортунистические инфекции у
иммунокомпрометированных больных;

Оппортунистические инфекции в перинатальной
и неонатальной патологии;

Оппортунистические инфекции и проблема
инфекций, связанных с оказанием медицинской
помощи;

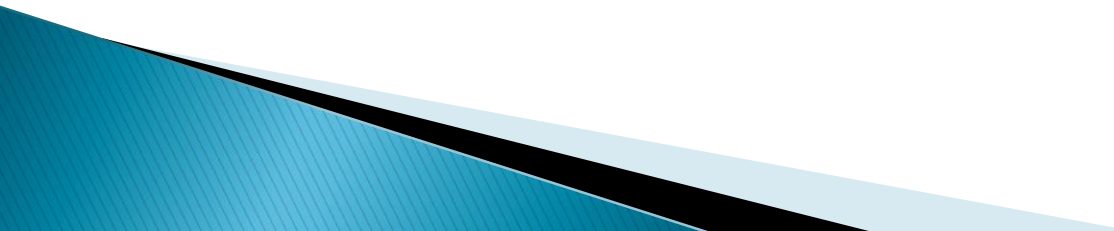
Оппортунистические инфекции и не
инфекционные заболевания.

Практически не опасные для здорового человека возбудители, которые приводят к развитию инфекции только у иммунокомпрометированных больных :

- ПНЕВМОЦИСТЫ
 - ЦИТОМЕГАЛОВИРУС
 - МИКОБАКТЕРИИ, отличные от *Mycobacterium tuberculosis*
 - ТОКСОПЛАЗМЫ
 - ГРИБЫ
- 

Возбудители, способные вызвать инфекцию не только у лиц с нарушением иммунной системы и сопутствующими заболеваниями, но и у здоровых людей.

На фоне сопутствующих заболеваний частота и тяжесть течения заболевания, вызванного оппортунистической инфекцией более выражена, а клинические проявления разнообразны (возбудители туберкулеза, листериоза, легионеллеза, вирусы группы герпеса, паротита, коксаки, хламидии, микоплазмы и др.)



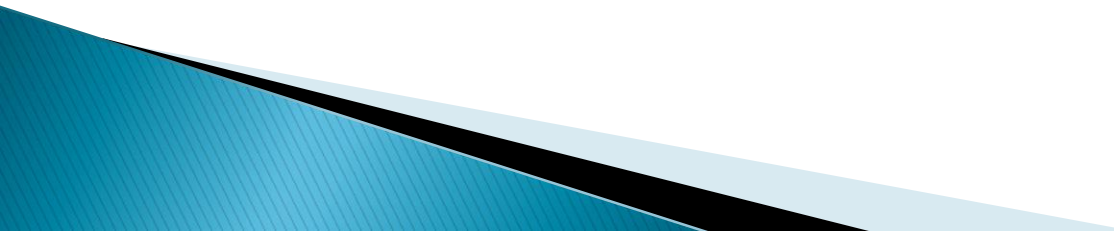
Условно-патогенные бактерии

```
graph TD; A[Условно-патогенные бактерии] --> B[Устойчивость к антимикробным препаратам]; A --> C[Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи];
```

Устойчивость к
антимикробным
препаратам

Инфекции, связанные с
оказанием медицинской
помощи

Нарушения иммунитета, как факторы развития оппортунистических инфекций, связаны:

- с возрастом (новорожденные и пожилые люди)
 - с сопутствующими заболеваниями (ВИЧ, онкология, гематология, трансплантология, перинатальная и неонатальная патология и др.)
 - иммуносупрессивная и радиационная терапия
- 

Помимо нарушений иммунитета, развитию оппортунистических инфекций, прежде всего внутрибольничных способствуют:

- 2» оперативные вмешательства, медицинские процедуры (внутривенные инъекции, введение катетеров и др.);***
- 2» применение антибиотиков широкого спектра действия благоприятствует инфицированию штаммами таких оппортунистических бактерий, как Serratia, Pseudomonas, Klebsiella, или такими грибами, как Candida;***
- 2» структурные повреждения органов или систем макроорганизма в результате первичной инфекции способствуют развитию в этом же органе вторичной инфекции, вызванной микробом-оппортунистом;***
- 2» используемые в медицинской практике, протезы, сосуды, шунты из металла и синтетических материалов представляют собой среду для колонизации бактериями-оппортунистами.***

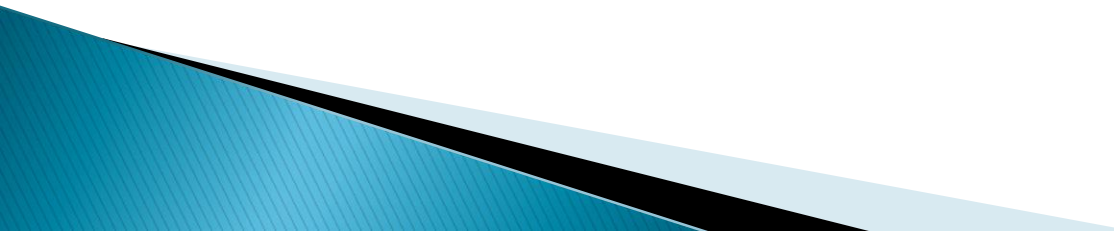
Внереспираторные поражения, вызываемые *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila*

Внереспираторные поражения, вызываемые:	
<i>M. pneumoniae</i>	<i>L. pneumophila</i>
• Полиморфная эритема • Мирингит • Эрозивный эктодермоз (синдром • Стивенсона-Джонсона) • Тромбопеническая пурпура • Миокардиты • Перикардиты • Эндокардиты • Менингит • Менингоэнцефалит • Мозжечковая атаксия • Полиневрит • Гастроэнтерит • Полиартрит	• Перитонит • Панкреатит • Локальные внутренние абсцессы • Перикардит • Миокардит • Миозит • Пурпура Хенока-Шонлейна • Апластическая анемия • Эндокардит • Инфекция ран • Синусит

Клинические проявления листериоза:

Основные		Сопутствующие заболевания	
менингит		опухоли (около 40%)	
менингоэнцефалит		диабет (около 30%)	
сепсис		сердечнососудистые заболевания(25%)	
Необычные клинические проявления на фоне сопутствующих заболеваний		цирроз печени (18%)	
		почечная недостаточность (15%)	
абсцессы головного или спинного мозга		хронические заболевания легких (14%)	
эндокардит		ВИЧ–инфекция (6%)	
кератоконъюнктивит		Болезни, лечение которых включает интенсивную иммуносупрессивную терапию	
остеомиелит			
септический артрит			
холецистит		другие факторы (проникающие травмы, постхирургические осложнения и т.д.) (около 60%)	
пневмония			
воспаление кожных покровов			
абсцессы печени			

Проблема лабораторной диагностики оппортунистических инфекций.

- Выявление культуры бактерии-«оппортуниста» не всегда может рассматриваться, как доказательство их этиологической роли.
 - Серологическая ретроспективная диагностика, основанная на определении Ig G, имеет ряд ограничений при подтверждении диагноза.
 - Количественное определение антигена или ДНК возбудителя с помощью различных модификаций ИФА или ПЦР в реальном времени приобретает всё большее значение для диагностики хронических или атипичных форм инфекционного процесса, вызванного микробами-оппортунистами.
- 

Органы сердечно-сосудистой системы являются мишенью для вирусов и бактерий, что влияет на течение и исход инфекционного процесса.

Инфекционное заболевание может играть роль декомпенсирующего фактора при наличии сердечной патологии или предрасположенности к ней.

Этиология инфекционного эндокардита

Возбудитель	Частота обнаружения, %
Стрептококки	55-62
Зеленящие стрептококки	30-40
Другие стрептококки	15-25
Энтерококки	5-18
Стафилококки	20-35
<i>S.aureus</i>	10-27
КНС	1-3
Грибы	2-4
Микроорганизмы других групп	менее 5
Смешанная инфекция	1-2
Возбудитель не обнаружен	5-24

ИНФЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Классификация

В зависимости от основных возбудителей и связанных с этим особенностей антибактериальной терапии инфекционные эндокардиты подразделяют на следующие основные категории:

- инфекционный эндокардит естественных клапанов;
- инфекционный эндокардит у наркоманов, использующих в/в путь введения наркотических веществ;
- инфекционный эндокардит искусственных (протезированных) клапанов:
- ранний (развивающийся в течение 60 дней после операции) - чаще вследствие контаминации клапанов или в результате периоперационной bacterиeмии;
- поздний (развивающийся более чем через 2 мес после операции) - может иметь одинаковый патогенез с ранним инфекционным эндокардитом, но более продолжительный инкубационный период; может также развиваться в результате транзиторной bacterиeмии.

В зависимости от характера течения заболевания выделяют *острый* и *подострый инфекционный эндокардит*. Однако наиболее существенным является подразделение по бактериальной этиологии, так как это определяет выбор АМП и продолжительность терапии.

Для излечения инфекционного эндокардита необходимо добиться эрадикации микроорганизмов из вегетаций, что возможно только при соблюдении следующих основных положений:

- использовать АМП, активные в отношении потенциальных и установленных возбудителей;
- применять бактерицидные АМП, так как в вегетациях микроорганизмы находятся в состоянии низкой метаболической активности;
- использовать комбинации АМП, обладающих синергизмом;
- вводить АМП парентерально для получения более высоких и предсказуемых сывороточных концентраций;
- антимикробная терапия должна быть длительной для обеспечения стерилизации вегетаций клапанов.

Эмпирическая антимикробная терапия инфекционного эндокардита

Режимы дозирования	Курс	Особенности
Подострый инфекционный эндокардит		
<u>Бензилпенициллин</u> 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч <i>или</i>	4 нед	
<u>Ампициллин</u> 175 мг/кг/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч	4 нед	
+	2 нед	
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах		
<u>Цефтриаксон</u> 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки	4 нед	
<u>Цефтриаксон</u> 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки	2 нед	
+		
<u>Нетилмицин</u> 4 мг/кг в/в 1 раз в сутки <i>или</i>	2 нед	
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед	
<u>Ванкомицин</u> 15 мг/кг в/в каждые 12 ч	4-6 нед	При аллергии на β-лактамы
+		
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед	
Острый инфекционный эндокардит		
<u>Оксациллин</u> 2 г в/в каждые 4 ч <i>или</i>	4-6 нед	Применение <u>цефазолина</u> возможно у
<u>Цефазолин</u> 2 г в/в каждые 8 ч	4-6 нед	пациентов с не IgE-опосредованной
±		аллергией
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед	на <u>пенициллины</u> (макулопапулезная экзантема и др.)
<u>Ванкомицин</u> 15 мг/кг в/в каждые 12 ч	4-6 нед	При аллергии на β-лактамы
±		
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед	
Инфекционный эндокардит у "в/в наркоманов"		
<u>Оксациллин</u> 2 г в/в каждые 4 ч <i>или</i>	4-6 нед	Применение <u>цефазолина</u> возможно у
<u>Цефазолин</u> 2 г в/в каждые 8 ч	4-6 нед	пациентов с не IgE-опосредованной
±		аллергией на <u>пенициллины</u> (макулопапулезная экзантема и др.)
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед	
<u>Ванкомицин</u> 15 мг/кг в/в каждые 12 ч	4-6 нед	При аллергии на β-лактамы
±		
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед	
Инфекционный эндокардит искусственных клапанов		
<u>Оксациллин</u> 2 г в/в каждые 4 ч <i>или</i>	6-8 нед	<u>Ванкомицин</u> (15 мг/кг в/в каждые 12 ч) -
<u>Цефазолин</u> 2 г в/в каждые 8 ч		при аллергии на β-лактамы и высоком
±		риске МРСА

Антимикробная терапия инфекционных эндокардитов установленной этиологии (в соответствии с рекомендациями Международного общества по химиотерапии)

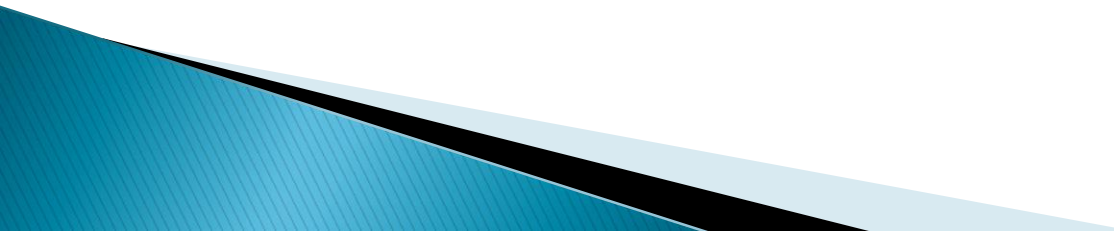
Режим дозирования	Курс	Особенности
Зеленящие стрептококки и <i>S.bovis</i> с МПК пенициллина < 0,1 мг/л		
<u>Бензилпенициллин</u> 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч или <u>Цефтриаксон</u> 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки	4 нед	Эффективность - 98 % Предпочтительнее у пациентов с высоким риском развития НР
<u>Бензилпенициллин</u> 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч +	2 нед	на <u>аминогликозиды</u> (почечная недостаточность, заболевания VIII пары черепно-мозговых нервов, пациенты старше 65 лет)
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах или <u>Тобрамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах <u>Цефтриаксон</u> 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки +	2 нед 2 нед 2 нед	Эффективность - 98 % Нельзя использовать у пациентов с осложнениями (метастатическими абсцессами и др.)
<u>Нетилмицин</u> 4 мг/кг в/в 1 раз/сут или <u>Гентамицин</u> 3 мг/кг в/в или в/м 1 раз в сутки <u>Ванкомицин</u> 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или <u>Тейкопланин</u> 10 мг/кг в/в или в/м каждые 12 ч (9 доз), затем 10 мг/кг/сут	2 нед 2 нед 4 нед 4 нед	При аллергии на β-лактамы
Зеленящие стрептококки и <i>S.bovis</i> с МПК пенициллина 0,1 - 0,5 мг/мл		
<u>Бензилпенициллин</u> 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч или <u>Цефтриаксон</u> 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки +	4 нед 4 нед	При аллергии на <u>пенициллин</u> - <u>ванкомицин</u> или <u>тейкопланин</u> (см. выше)
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах или <u>Тобрамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах или <u>Нетилмицин</u> 4 мг/кг в/в 1 раз в сутки	2 нед 2 нед 2 нед	
Зеленящие стрептококки и <i>S.bovis</i> с МПК более 0,5 мг/л или энтерококки		
<u>Бензилпенициллин</u> 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч или <u>Ампициллин</u> 175 мг/кг/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч +	4-6 нед 4-6 нед	
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах <u>Ванкомицин</u> 15 мг/кг в/в каждые 12 ч +	2 нед 4-6 нед	При аллергии на β-лактамы
<u>Гентамицин</u> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед	

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ДЕТЕЙ

Существенных различий между этиологией инфекционных эндокардитов у детей и взрослых нет. Данные об оптимальной антимикробной терапии у детей ограничены, при этом большинство режимов антимикробной терапии было заимствовано у взрослых. В целом, указанные режимы были в равной степени эффективными и менее токсичными при использовании у детей.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

У пациентов старше 60 лет отмечается несколько большая частота развития инфекционных эндокардитов, что связано с наличием осложняющих факторов (заболевания сердечно-сосудистой системы). При этом у людей пожилого возраста наблюдается понижение функции почек, что может потребовать изменения доз и/или интервала дозирования при использовании пенициллинов и цефалоспоринов, ванкомицина и аминогликозидов.



Новообразования, ассоциируемые с инфекцией микроорганизмами

Локализация новообразования	Ассоциируемый патоген	Доля (%) *
Желудок: аденокарцинома лимфома	<i>Helicobacter pylori</i>	55
Наружные половые органы	Вирус папилломы человека (типы 16,18,31,45)	65 ** 87 ***
Печень: гепатокарцинома	Вирус гепатита В Вирус гепатита С	73 27
* Опухолей, ассоциированных с патогенами ** В развитых странах *** В развивающихся странах		

Табл. 2

Хронические соматические болезни, для которых доказана ассоциация с микроорганизмами

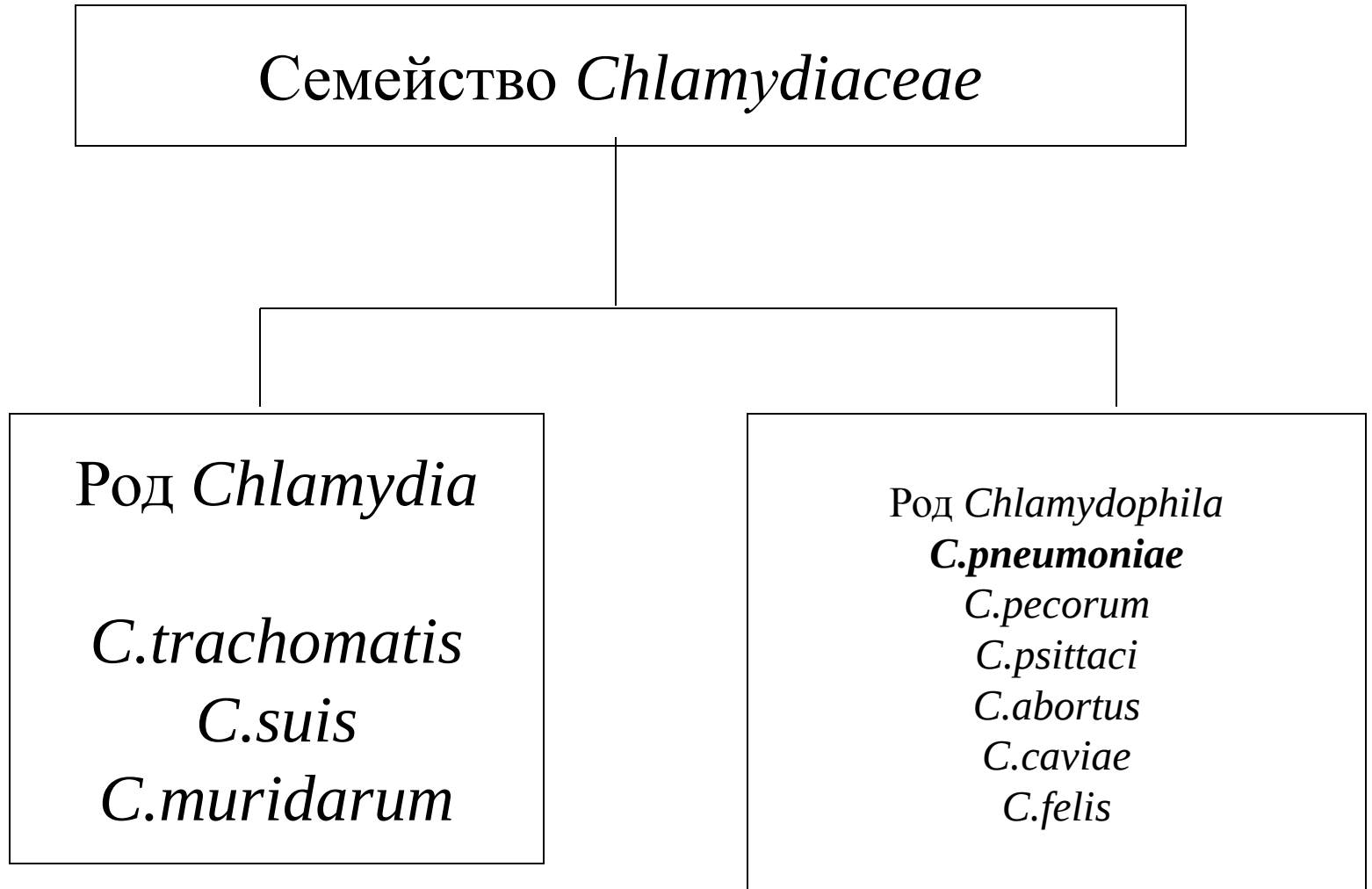
Патология	Болезнь	Микроорганизм
Сердечно-сосудистая	инфаркт	вирус гриппа
	инсульт	вирус гриппа
	миокардит	вирус Коксаки В вирус гепатита С
	атеросклероз	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Желудочно-кишечная	гастриты язва желудка язва двенадцати- перстной кишки	<i>Helicobacter pylori</i>
Обмена	диабет I типа (инсулинзависимый)	вирус краснухи вирус паротита вирус Коксаки В
Репродукции	орхит	вирус паротита

Табл. 1

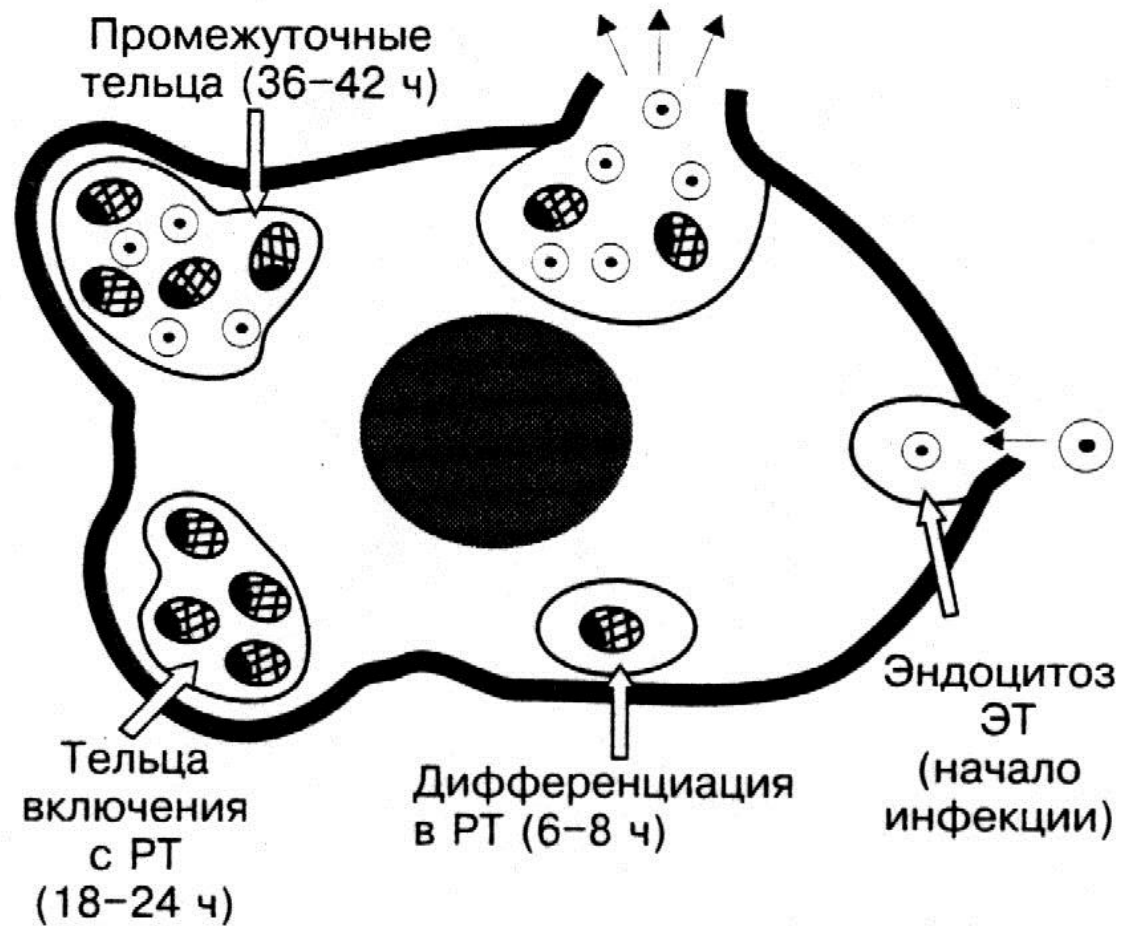
Постулаты Коха об инфекционных болезнях:
Chlamydia pneumoniae при атеросклерозе в сравнении
с *Helicobacter pylori* при язвенной болезни

Постулат Коха	<i>C. pneumoniae</i> и атеросклероз	<i>H.pylori</i> и язвенная болезнь
Микроорганизм всегда присутствует в пораженной ткани	Не всегда	Не всегда
Из пораженной ткани может быть выделен жизнеспособный возбудитель	Да (не всегда)	Да
Инокуляция микроорганизма в организм чувствительного животного приводит к развитию болезни	Да (не всегда)	Да
Микроорганизм может быть найден в поврежденной ткани зараженного животного	Да	Да

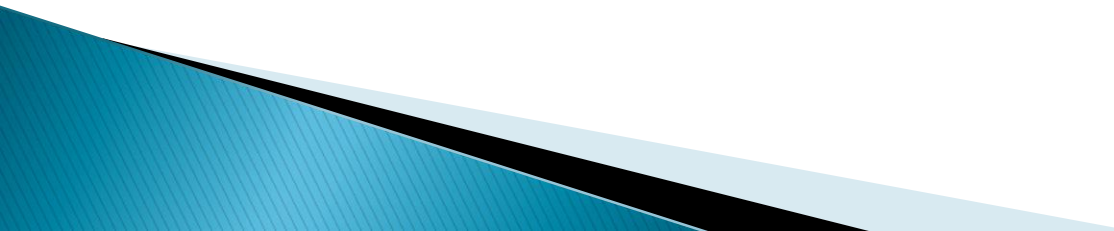
Классификация хламидий



Особенности внутриклеточного паразитизма хламидий



Особенности *S.pneumoniae*

- Колонизирует, размножается и персистирует в моноцитах/макрофагах и диссеминирует в организме
 - **Персистирует в эндотелиальных клетках сосудов и гладких мышечных клетках артерий**
 - **Выявляется в составе атеросклеротических бляшек**
 - Стимулирует продукцию провоспалительных и проатерогенных цитокинов
 - Обладает ярко выраженным патогенным потенциалом
 - Постинфекционный иммунитет кратковременный и нестойкий
 - **Высокая степень риска развития хронических инфекций и осложнений**
- 

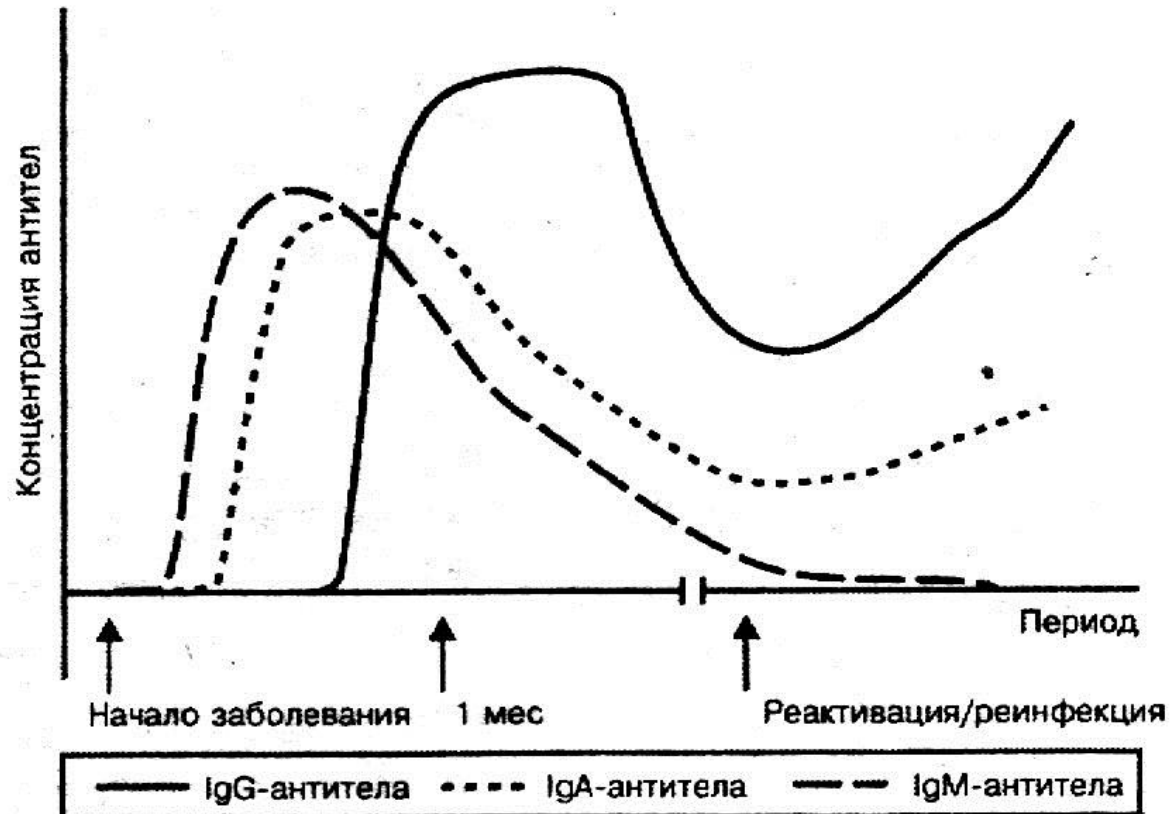
Заболевания, вызываемые *S.pneumoniae*

Острая форма	Осложнение или хроническая форма	Выявление специфических антител
Пневмония 10% Бронхит, синусит, фарингит 5%	Респираторные инфекции Сердечно-сосудистые болезни Астма Заболевания центральной нервной системы	5-20 лет – до 30% старше - 50-75% 60% взрослого населения земного шара имеет антитела к <i>S.pneumoniae</i>

Методы лабораторной диагностики хламидийной инфекции

- ▶ Морфологические, основанные на выявлении характерных морфологических структур возбудителя непосредственно в клиническом материале
- ▶ Культуральные, основанные на выделении возбудителя на питательной среде, культуре клеток или куриных эмбрионах
- ▶ Иммунологические, основанные на выявлении антигенов возбудителя и антител к ним
- ▶ Молекулярно-генетические, основанные на определении специфичных нуклеотидных последовательностей (ПЦР)

Диагностические возможности определения концентрации антител при хламидийной инфекции



Серологическая диагностика хламидийной инфекции у детей

Фаза заболевания	Диагностический диапазон антител		
	IgG	IgA	IgM
Первичная/острая	↓ Через 2–3 нед ↑	↑↑	↑↑
Хроническая	↑	↑	↓
Реактивация/реинфекция	↑↑	↑↑	↓
Остаточная серология	>100–400 ↑	<50 ↓ или 0	<50 ↓ или 0

Примечание: серологический диагноз специфических хламидийных IgG, IgA, IgM r-ELISA позволяет определить 4 фазы заболевания: острую первичную, хроническую, реактивации/реинфекции, остаточной серологии.

Сравнительная эффективность применения различных методов для выявления *S.pneumoniae* в образцах ткани (2679 образцов)

(Bomanr Hammershlag, 2008)

метод	Иммунохимический, антитела, видоспецифический	Иммунохимический, антитела, родоспецифический	ПЦР	Выделение культуры	Электронная микроскопия	Гибридизация In situ
Количество исследований	676	443	2294	451	97	60
Количество положительных образцов	336	202	558	33	38	1
Процент положительных образцов	49,7	45,6	24,3	7,3	3,9	1,7

Количество исследований в которых использовались два взаимодополняющих метода

- 502 %

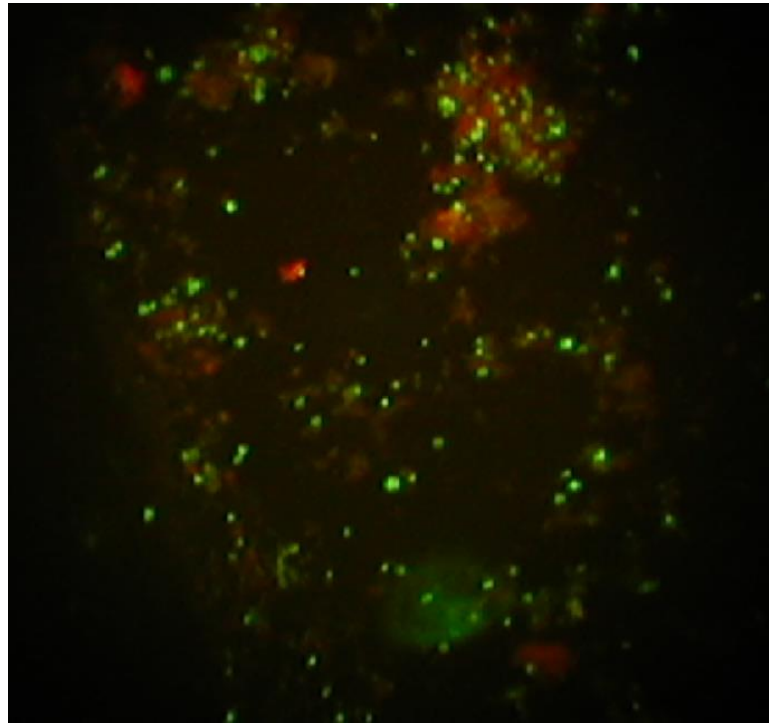
Количество положительных образцов

- 76 %

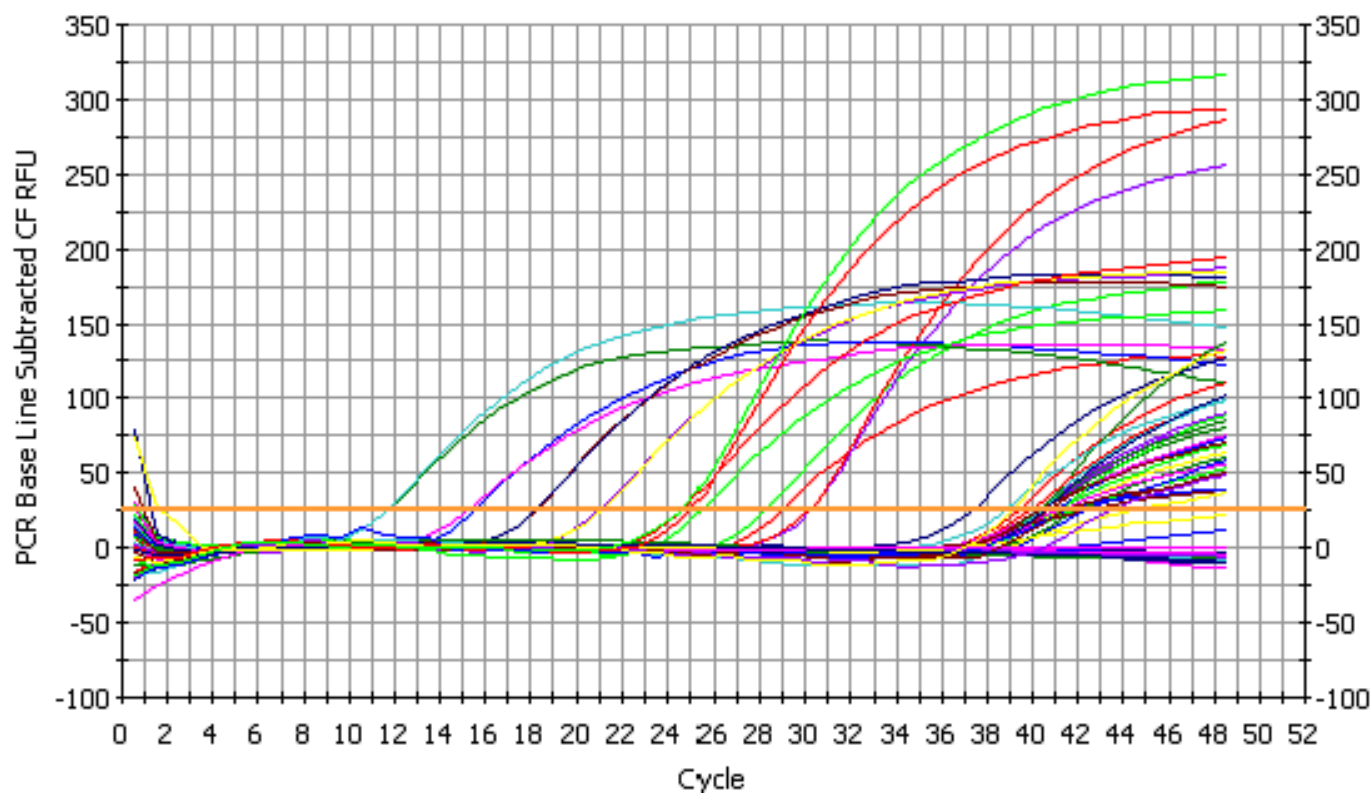
Процент положительных образцов

- 15 %

Выявление *S.pneumoniae* в легочной ткани методом прямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител к видоспецифическому 16 S рибосомальному белку



Количественное определение *S.pneumoniae* с помощью ПЦР
в реальном времени с видоспецифическими праймерами на белок 54 КДа



S.pneumoniae

- сохраняет заметное место среди атипичных возбудителей пневмоний; **активно изучается роль в этиологии неинфекционных заболеваний**

Микробиологическая диагностика

- на стадии активной разработки и сравнительного изучения эффективности различных методов

Основные задачи

- стандартизация и разработка четких алгоритмов **количественной диагностики с использованием моноклональных антител и ПЦР в реальном времени**

Люди будьте бдительны.

Юлиус Фучек



**БЛАГОДАРЮ
ЗА
ВНИМАНИЕ**

