**НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 9**

**Цревне бактерије које изазивају секреторну дијареjу**

**Инвазивне гастроинтестиналне инфекције**

**Неинвазивне гастроинтестиналне и интраабдоминалне инфекције**

**Зоонозе**

**ЦРЕВНЕ БАКТЕРИЈЕ КОЈЕ ИЗАЗИВАЈУ СЕКРЕТОРНУ ДИЈАРЕJУ**

***(ENTEROBACTERIACEAE* И *VIBRIONACEAE)***

Према подацима Светске здравтсвене организације, дијареја, иако углавном само узнемиравајућа и пролазна болест у развијеним земљама, представља водећи узрок смртности одојчади и деце у неразвијеним и у земљама у развоју. Ови подаци указују на то да је дијареја, одмах иза пнеумоније, водећи узрок смрти деце млађе од 5 година и одговорна је за смрт преко милион деце годишње. Уз то, деца након тешке и учестале дијареје могу да болују или од малнутриције или имају успорен раст и развој.

Секреторна или воденаста дијареја настаје услед губитка течности и електролита у танком цреву. Најбољи пример је колера која за неколико сати може узроковати фаталну дехидрацију, најчешће код деце. Дијареја путника, је умерена, блага дијареја, која се чешће јавља код одраслих.

Бактерије, вируси и протозое који узрокују дијареју се заједнички називају цревни патогени. Механизми којима изазивају дијареју су различити и детерминишу клиничку слику, а зависе од фактора вируленције узрочника. Међу бактеријама, најчешћи узрочник воденастих дијареја су: *Escherichia coli, Shigella sonnei* и *Salmonella*, међу вирусима *Rotavirus*, а међу протозоама *Giardia, Cryptosporidium* и *Cyclospora*.

**Опште карактеристике узрочника дијареје**

Иако је могуће изоловати узрочника сваке дијареје, рутински се то не ради. Као изазивач дијареја, најчешће изолована бактерија у аеробним условима је *E. coli*, за коју се пак, стандардним лабораторијским тестовима не може утврдити да ли је патогена или не. Међу децом млађом од 2 године, у око 40% пацијената, изолован је *Rotavirus,* а као веома чести узрочници дијареје изоловани су и *S. sonnei* и протозое.

Учесталост дијареје код деце у развијеним земаљама је 1-2 случаја годишње, док је у неразвијеним земљама учесталост дијареја око 10 случајева годишње, од којих многи, због неразвијеног система здравствене заштите, завршавају тешком дехидратацијом и леталним исходом.

Највећи број цревних бактерија које изазивају секреторну дијареjу су Gram-негативне бактерије из породице ***Enterobacteriaceae* и *Vibrionaceae*** (Табела 1 и Табела 2).

Бактерије породице *Enterobacteriaceae* су углавном условно патогене бактерије од којих многе насељавају микрофлору црева. Ипак, и мећу њима постоје стриктно патогене бактерије. Важни су узрочници дијареја, уринарних инфекција, сепсе и менингитиса. Чланови ове породице се међусобно разликују по серолошким и метаболичким карактеристикама. Међу бактеријама породице *Vibrionaceae* такође постоје условно патогене бактерије које могу узроковати епидемијску колеру, спорадичне дијареје и инфекције коже.

**Табела 1.** Најзначајније патогене врсте бактерија породица *Enterobacteriaceae* и *Vibrionaceae*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Врста | Резервоар | Обољење |
| ***Enterobacteriaceae*** | | |
| *Escherichia* | Танко и дебело црево кичмењака | Дијареја, дизентерија, уринарне инфекције, сепса и менингитис новорођенчади |
| *Shigella* | Дебело црево људи | Дијареја, дизентерија |
| *Salmonella* | Дигестивни систем људи и животиња | Дијареја, хеморагична дијареја, тифусна грозница, аортитис, остеомијелитис и друге локалне инфекције |
| *Proteus* | Дебело црево кичмењака, вода и земља | Уринарне инфекције, септикемија и пнеумонија |
| *Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter* | Дебело црево кичмењака, вода и канализација | Пнеумонија, септикемија и инфекције имунодефицијентних особа |
| *Yersinia* | Глодари, свиње и вода | Куга, хеморагична дијареја, дијареја, псеудоапендицитис и синдром мезентеричног аденитиса |
| ***Vibrionaceae*** | | |
| *Vibrio (alginolyticus, vulnifcus)* | Екосистеми морских вода и сливова | Воденасте столице (врсте повезане са планктонима), могући узрочник инфекција коже или септикемија |
| *Campylobacter* | Дигестивни систем животиња | Дијареја, воденаста дијареја и септикемија (само неке бактерије) |

**Табела 2.** Gram- негативне бактеријекоје узрокују воденасту дијареју, хеморагичну дијареју и дизентерију

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Род | Воденаста дијареја | Хеморагична дијареја | Инфламацијска дијареја или дизентерија | |
| *Илеитис* | *Колитис* |
| ***Enterobacteriaceae*** | | | | |
| *ETEC* | + |  |  |  |
| *EPEC* | + |  | + |  |
| *EAggEC* | + |  |  |  |
| *EIEC* |  | + |  | + |
| *EHEC* |  | + |  | + |
| *Shigella* |  | + | + | + |
| Нетифоидна *Salmonella* | + | + | + | + |
| *Salmonella typhi* |  |  | + |  |
| *Yersinia enterocolitica* | + | + | + |  |
| ***Vibrionaceae*** | | | | |
| *Vibrio cholerae* | + |  |  |  |
| *Vibrio parahaemolyticus* | + | + | + | + |
| *Campylobacter jejuni* | + | + | + | + |

Скраћенице: EaggEC: ентероагрегативна *E. coli*; EHEC: ентерохеморагична *E. coli*; EIEC: ентероинвазивна *E. coli*; EPEC: ентеропатогена *E. coli*; ETEC: ентеротоксична *E. coli*

Колера је пример секреторне дијарејe. Узрокована је бактеријом *Vibrio choleraе,* чланом породице *Vibrionaceaе.* Посебан субтип *Vibrio choleraе О1* је већ вековима одговоран за годишње епидемије колере на Индијском полуострву, односно уназад два века се сматра одговорним за епидемије колере у свету. Ознака О1 указује на присуство липополисахарида (*LPS, Lipopolysaccharide*). Постоје два типа: класичан и "El Tor" тип. Дуго се за "El Tor" тип *Vibrio choleraе* сматрало да је коменсална бактерија, односно нормални становник микрофлоре црева.

Све до 70-тих година 20. века ,,El Tor“ тип *Vibrio choleraе* је био одговоран за настанак епидемије која се најпре јавила у Индонезији, затим у целој Азији, па у Европи и Африци, а у Латинској Америци 1991. године. Иако је болест убрзо ишчезла из Европе, ендемије су и даље биле присутне у Африци и Латинској Америци. Крајем 2010. и почетком 2011. године јавила се епидемија на Хаитију, који је претходно био погођен разорним земљотресом. Анализом ДНК је утврђено да је епидемија настала као последица доласка особе инфициране *Vibrio choleraе-*омиз ендемских жаришта, а који је био укључен у неку од мисија помоћи народу Хаитија.

Супротно од *Vibrio choleraе* која се никада не може наћи у цревима здравих људи, *E. coli* је најбројнија факултативно анаеробна бактерија која се налази у фецесу здравих људи. Ипак, њено присуство је и 1000 пута мање у поређењу са стриктно анаеробним бактеријама породице *Bacteroides*. Највећи број *E. coli* је апатоген и не може узроковати обољења људи;неке бактерије, као нпр. *E. coli К12* која је изгубила могућност колонизације људских црева.

*E. coli* обухвата већи број различитих патогених и апатогених бактерија. Постоји најмање 5 различитих група *E. coli* које узрокују обољења црева (Табела 3).Изузев једног серотипа O157:H7 *E. coli* која не ферментује сорбитол, стандардним лабораторијским техникама немогуће је разликовати остале патогене и апатогене *E. coli.* Било да су "добре" или "лоше" за човека, иако поседују различите факторе вируленције, због истих таксономских и биохемијских карактеристика, рутинским техникама их је немогуће разликовати. Како је онда могуће разликовати ове бактерије међусобом? Најчешће се анализира присуство **О антигена** липополисахарида. Постоји 173 различитих О антигена *E. coli* који се могу спајати са 60 различитих **Н антигена** што умногоме повећава могућност постојања различитих серотипова. Уз то, неке бактерије имају и полисахаридну капсулу, као и полисахаридни капсуларни **К антиген***.* Анализом О и Н антигена могуће је идентификовати и разликовати патогене од апатогених типова *E. coli*. Сличан приступ користи се и за идентификацију појединих серотипова *Vibrio choleraе* и *Salmonellaе.*

**Табела 3.** Класификација патогене *E. coli*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Група** | **Симптоми** | **Епидемиологија** |
| ETEC  **ентеротоксична *E. coli*** | Воденаста дијареја (дијареја путника) | Широм света, деца и одрасли |
| EPEC  **ентеропатогена *E. coli*** | Воденаста дијареја | Деца млађа од 1 године |
| EaggEC  **ентероагрегативна *E. coli*** | Воденаста дијареја, перзистентна дијареја | Одојчад млађа од 6 месеци и пацијенти оболели од AIDS |
| EIEC  **ентероинвазивна *E. coli*** | Хеморагична дијареја | Нема правила, након конзумирања контаминиране хране |
| EHEC  **ентерохеморагична *E. coli*** | Хеморагична дијареја, хеморагични колитис, хеморагично-уремијски сидром и тромботична тромбоцитопенична пурпура | Западне земље |

Припадници врста ***Escherichia*** су Gram- негативни, покретни, факултативно анаеробни бацили, који поседују O, H и K антигене. Иако чине најбројнију врсту факултативно анаеробне флоре дигестивног тракта човека, неки сојеви узрокују различите екстраинтестиналне инфекције. Најчешће су инфекције уринарног тракта, сепса и менингитис новорођенчади. Могу изазвати и инфекције жучне кесе, *appendicitis*, *peritonitis* и др.

***Инфекције уринарног тракта***. 80% циститиса младих жена изазвано је овом бактеријом. То је ендогена инфекција јер *E. coli* из колона, преко perineum-а контаминира уретру, изазива *cystitis*, а потом и *pyelitis* и *pyelonephritis*. Сојеви са специфичним адхезинима-Р фимбријама имају способност адхезије за уроепител.

***Сепса*** се може јавити као компликација уринарне инфекције или инфекције дигестивног система (нпр. услед перфорације зида црева). Посебно су осетљива новорођенчад и имунодефицијентне особе.

***Менингитис новорођенчади***. Најчешћи узрочници су *E. coli* и *Streptococcus agalactiae*. Код 75% *E. coli* које изазивају менингитис детектован је К1 антиген.

**Природно станиште и начин преношења**

Неки цревни патогени су добро прилагођени факторима окружења, а само понекад узрокују болести. *Vibrio choleraе* је нормалан становник приобалних вода, где живи у кохабитацији са фитопланктонима. Људи се случајно заразе када уђу у овај екосистем или када бактерије контаминирају пијаћу воду или храну. Постоје сезонске варијације у броју *Vibrio choleraе*, највероватније као последица деловања вибриофага који живе у истој води као и бактерије. Високе температуре, цветање алги, или промене у броју и активности вибриофага може да резултира већим присуством *Vibrio choleraе*, чиме се повећава вероватноћа инфицирања људи. Ако *Vibrio choleraе* контаминира пијаћу воду и храну, може се јавити епидемија. Тако дијареја, карактеристична за колеру, са еволутивне тачке гледишта, може да се посматра као еволуциони механизам који олакшава ширење болести и трансмисију бактерија на нове домаћине.

Неке цревне бактерије (као нпр. *Salmonella и Campylobacter*) су ретко присутне слободно у природи, већ углавном живе у домаћину (животињи или човеку). Углавном изазивају обољења животиња (**зоонозе)** које се преносе и на људе.

Цревни патогени се уносе феко-оралним путем. Међутим, постоји бар 7 "фактора" од којих зависи исход инфекције. На енглеском језику ови фактори су означени као "7 F": "*feces, food, fluids, fingers, flies, fomites, fornication*" (фецес, храна, течност, прсти, муве, вектор и блуд). Број потребних микроорганизама да изазове болест **(величина инокулума**) је вероватно познатија за цревне бактерије него за већину других микрорганизама.

Експерименти су рађени на добровољцима који су пристали да пију растворе који садрже познати број живих бактерија. Неколико стотина *Shigella dysenteriae* типа 1 је било довољно да изазове болест многих волонтера. Насупрот томе, од 1.000 до 10.000 *Shigella flexneri* и више од 100 милиона ентеротоксичне *Е. colli* су били потребни да изазове исту клиничку слику. Директна последица мале инфективне дозе је да се, под истим условима, *Shigella dysenteriae* углавном преноси директним контактом и прљавим рукама, после контакта са столицом, запрљаним пеленама или другим стварима на којима је била ова бактерија. Велики број ентеротоксичних *Е. colli* се уноси конзумацијом загађене хране и воде.

Данас, упркос високим стандардима хигијене, ми смо у сталном контакту са цревним бактеријама. Фецес чини приближно око 20% суспензије бактерија у води. Сваки дан смо у контакту са овим бактеријама и уносимо их у већој или мањој мери, у зависности од старости или хигијенских навика (личних и навика друштва). Поставља се питање: с обзиром да су потенцијални патогени толико распрострањени, зашто не добијају дијареју сваки дан? Одговор на ово питање захтева разумевање механизама патогенезе ових болести и активности стеченог и урођеног имунитета домаћина.

**Улазак бактерије у организам**

Након уласка у усну дупљу, микроорганизми путују дигестивним системом до свог одредишта. Дуж дигестивног система налазе се диференциране епителне ћелија са задатком да спрече продор бактерија односно да их "испоруче" кроз анус у спољашњу средину. "Путовање" кроз дигестивни систем је опасно по микроорганизам, јер се на овом путу суочавају са одбрамбеним системом домаћина. Најпре се микроорганизми сусрећу са ниским рН желуца. Киселост желудачног сока је смртоносна за већину микроорганизама. Нешто касније на свом путу, у дуоденуму, у близини Ватерове ампуле, микроорганизми се "купају" у панкреасном соку богатим бикарбонатима и високе базности, чији рН може бити и 9.

У танком цреву, микроорганизми "заробљени" у слузи, а захваљујући перисталтичким покретима црева крећу се ка анусу, осим ако не нађу начин да се задрже за зид црева. Током свог путовања кроз црева, они наилазе на ензиме: лизозим, протеазу, липазу и секреторни IgA, као и жучне соли и фагоците. Уколико се зауставе у дебелом цреву, сусрећу се са микроорганизмима који нормално насељавају дебело црево. Ови становници нормалне микрофлоре се супростављају новопридошлим бактеријама или тако што блокирају места за адхезију на зиду црева или тако што продукују антимикробне субстанце (бактерицидине).

Ефикасност наведених одбрамбених механизама домаћина је разлог зашто је инфективна доза већине неинвазивних цревних микроорганизама висока и зашто они у обичајеним околностима не узрокују болест. Промена ових околности, може бити корисна за патогена. На пример, микроорганизми помешани са храном су заштићени од желудачне киселине и инфективна доза је стога умањена. Код неких пацијената, лучење желудачне киселине је значајно смањено услед неког обољења (пернициозне анемије), инфекције (нпр. *Helicobacter pylori* или гастритиса), после операције (ресекције желуца и трансекције вагуса), или након примене антиулкусних лекова који спречавају или смањују киселост желудачног сока. Ови пацијенти су у већем ризику од инфекције изазване бактеријама осетљивим на желудачну киселину, а то су *V. cholerae* или *Salmonella.*

Из непознатих разлога, особе које имају О крвну групу имају генетске предиспозиције за развој тежег облика колере, вероватно због тога што неки олигосахариди на ћелији или у секрету побољшавају везивање микроорганизма или поспешују продукцију токсина колере, или узрокују друге промене у реакцији слузокоже.

**Ширење инфекције и умножавање патогена**

Вибриони колере имају неколико карактеристика које им помажу да дођу до епитела танког црева. Флагела им служи за кретање, а продукцијом протеаза хидролизују слуз. Колонизују црева тако што адхерирају за површину епитела, што није једноставно с обзиром да су површине и микроба и домаћина негативно наелектрисане (за оптималну адхеренцију, површине не треба да су истог наелектрисања јер се међусобно одбијају). Вибриони колере и други патогени црева имају специфичне **пиле** или **фимбрије** које служе за повећање растојања између површине ћелије домаћина и бактерије и умањују електростатичко одбијање. Механизми одговорни за настанак фимбрија и њихово присуство на површини бактерија варирају међу бактеријама, али је процес увек сложен и укључује активност многих протеине са специфичним улогама у синтези, транспорту, односно груписању субјединица које граде пиле.

Практично све Gram- негативне бактерије поседују **тип 1** или тзв. **"заједничке" пиле (енгл. *common pili*),** протеине који помажу у адхеренцији бактерија за слузницу дигестивног система. Заједнички пили имају посебан афинитет за протеине и липиде који садрже манозу. Упркос њиховој учесталости, заједнички пили су ретко одговорни за адхезију патогених микроорганизама, с обзиром да су они развили друге, специфичније адхезине. На пример, бацили колере се међусобно држе и групишу помоћу специфичних пила: **"пиле корегулисане токсином"** (енгл. ***toxin-coregulated pilus,* TCP**), тако названих јер је њихова синтеза регулисана истим системом који контролише производњу токсина колере. Ова способност да се међусобно повезују ТСР пилима је важан механизам који вибриони колере користе за колонизацију танког црева.

**Фактори вируленције *V. cholerae* и ентеротоксигене *E. coli* и механизам изазивања дијереје**

Уколико би се дијагностички испитала слузница танког црева пацијента оболелог од колере, никаква оштећења се не би приметила. Уместо тога, поремећај се јавља на биохемијском нивоу, односно региструје се повећање активности аденилат циклазе која је резултат деловања токсина колере. У танком цреву, вибриони колере продукују токсин колере и ТСР, и уз то, експримирају још неколико гена одговорних за њихову вируленцију.

Како вибриони колере "знају" да су у танком цреву? Експресија гена одговорних за њихову вируленцију, укључујући гене за токсин колере и ТСР, регулисани су активношћу сложене, али логично регулаторне каскаде која реагује на одбрамбене механизме домаћина. Ове бактерије укључују гене за факторе вируленције само када је то потребно и на тај начин штеде енергију. Активација ових гена настаје нагло, у цревима, резултирајући најпре синтезом ТСР, а затим и синтезом токсина колере. Овакви и слични механизми одговорни за регулацију вирулентности су често присутни у патогеним бактеријама.

Након стварања, токсин колере се везује за рецепторе на површини ћелије (**GM1 ганглиозид**) и бива интернализован у ћелију. Активна субјединица А токсина се усмерава ка базолатералној мембрани епителних ћелија црева где се налази специфична мета токсина колере односно **GS регулаторни протеин** **аденилат циклазног комплекса**. Токсин колере може да модификује **GS регулаторни протеин** и то **аденозин дифосфат (ADP)-рибозилацијом** (преносом ADP-рибозил групе никотинамид аденин динуклеотида на протеин). Модификација GS протеина резултатира сталном активацијом аденилат циклазног комплекса што за последицу има повећавану концентрацију **цикличног аденозин монофосфата (*сAMP*, енгл. *cyclic adenosine monophosphate***) у ћелији. Повећана концентрација сАМР инхибира абсорпцију натријума у трепљастим ћелијама танког црева и повећава лучење хлорида у пехарастим ћелијама. Због повећане концентрације натријум-хлорида у лумену црева, покреће се пасивно лучење воде (због осмотске регулације) услед чега настају воденасте столице.

У ендемских регионима Азије, Африке и Латинске Америке, колера се јавља првенствено код деце млађе од 10 година, јер су старији адолесценти и одрасли обично заштићени активношћу стеченог имунског одговора. Све старосне групе су осетљиве током епидемије у областима у којима се колера претходно није јављала. Овај узраст-специфичан образац је типичан за ендемије, али не и за епидемије. Смртност од колере је узрокована губицима воде и електролита, дакле, уз одговарајућу надокнаду течности, пацијент не би требао да умре од колере. Без терапије, смртност је око 50%.

Инфекције сличне колери изазивају **ентеротоксичне *E. coli***(***ETEC***), које продукују један или два ентеротоксина, **термолабилан LT** и **термостабилан токсин ST, (**LT, од енгл. ***heat-Labile Toxin*** и **ST,** енгл. ***heat-Stable Toxin***). Ови токсини делују тако што мењају промет течности у цревима од апсорпције до секреције. LT је структурно идентичан токсину колере и активира аденилат циклазни систем на исти начин као и токсин колере.

Колера је обично озбиљнија болест у односу на инфекције изазване ентеротоксичном *E. coli*, јер узрокује већи број течних столица. За разлику од ETEC, *V. cholerae* има ефикасније механизме за излучивање токсина у својој околини, што може да објасни различиту тежину клиничке слике две болести изазваних врло сличним токсинима. Ни у једном случају цревна слузница није видно оштећена, водене столице не садрже леукоците ни еритроците и није присутна инфламација зида црева.

ST токсин интерагује и активира **гуанилат циклазу (*GC,* енгл. *guanylate cyclase***) у ћелијама црева. Ова интеракција повећава стварање **цикличног гуанозин монофосфата** (***cGMP*,** енгл. ***cyclic*** ***guanosine monophosphate***) и мења транспорт натријума и хлора, механизам сличан LT и токсину колере. Други патогени који изазивају дијареју, нпр. *Salmonella* и *Yersinia* продукују токсине, сличне грађе и функције као токсин колере или ST токсин *.*

**Фактори вируленције ентеропатогене *E. coli* и механизам настанка дијереје**

У најранијој фази инфекције, ентеропатогене *E. coli* (ЕРЕС) се слабије везују за циљне епителне ћелије. Везивање настаје посредством тзв. " **формирани пакет пила"** (енгл. ***bundle-forming pilus****)*, који су структурно слични ТСР *V. cholerae*. Након тога, ентеропатогене *E. coli* испоручује ефекторске молекуле у ћелије домаћина. Један од ових молекула, **Tir**, игра кључну улогу у следећем кораку, који се одликује интимним везивањем бактерије за ћелију и оштећењем ентероцита. Tir служи као рецептор за бактерију и омогућава непосредан контакт бактерије са ентероцитима. У суштини, ЕРЕС ексримира, односно "испоручује" своје рецепторе и групише их у мембрану ћелија домаћина. Бактерије такође на својој површини експримирају и протеин интимин, којим интерагујући са Tir-ом што омогућава чврсто везивање бактерије за циљну ћелију. Након тога, започиње реорганизација цитоскелета циљне ћелије домаћина и формирање "постоља" од актинских филамената на површини ентероцита, непосредно испод ЕРЕС. Ова "постоља" су важна за адхезију бактерија и за дисфункцију цитоскелета и последично оштећење функције ентероцита. Поставља се питање како је овај механизам важан за настанак дијареје? Иако је још увек предмет истраживања, сматра се да је у основи малапсорпција настала након преуређења ресица (микровила) и прекид интерепителних веза што узрокује већу пропустљивост у цревима. Механизам изазивања дијареје ентеропатогене *E. coli* изгледа не укључује продукцију класичног ентеротоксина налик LT или токсину колере.

**Остале инфекције изазване *E. coli***

EPEC и ETEC су, међу сојевима *E. coli*, најраније описани узрочници дијареје. Репертоар узрочника је сада већ велики и састоји се од неколико патогених група - EPEC, ETEC, EIEC (ентероинвазивне), EHEC (ентерохеморагичне) и EAggEC (ентероагрегативне). Свака група има посебне генетске и епидемиолошке особине и узрокује различиту клиничку слику. EAggEC је бактерија која сама аглутинира (формира агрегате) у култури ткива и узрочник је дијареје деце млађе од 6 месеци старости, која често упорно траје недељама и узрокује малнутрицију. EAggEC може бити и узрочник упорне дијареје код неких одраслих пацијената оболелих од HIV.

**Дијагноза**

На уобичајеним медијима који се користе за идентификацију бактерија узрочника дијареја, *V. cholerae*је сличан коменсалима у погледу ферментације и стога се не уочава. На специјалним медијима, међутим, колоније *V. cholerae*се лако идентификују. Све описане патогене групе *E. coli* личе и на агару и под микроскопом на већину других цревних *Gram-* негативних бактерија. Оне се даље класификују испитивањем биохемијских и нутритивних карактеристика, као што је нпр. ферментација угљених хидрата. Неке од класичних цревних патогена, посебно *Salmonella* и *Shigella*, не ферментују лактозу. Укључивање лактозе у медијум, заједно са обојеним рН индикаторима, омогућава брзу селекцију бактерија које не ферментују лактозу у односу на оне које је ферментују (лактоза- позитивне) јер настаје киселина којом се мења боја индикатора и медијума. Лактоза- негативне бактерије се узимају за даљу идентификацију. Друге дијагностичке технике се користе за идентификацију осталих патогених бактерија које се не могу разликовати овом методом. PCR пробе и прајмери за идентификацију ​​компоненти важних за адхезију бактерија представљају златни стандард за дијагнозу. Међутим, они се практично никада не користи у клиничкој пракси, јер ови тестови нису доступни у већини лабораторија.

**Терапија**

Неопходна је надокнада електролита и течности, односно кориговање метаболичког дизбаланса. Све док је пацијент рехидриран неће настати шок, секреторне дијареје су обично самолимитирајуће и обично спонтано пролазе без употребе антибиотика.

**Превенција**

За највећи број цревних болести, најбоље превентивне мере су оне које прекидају фекално-орални пут преноса. То се може остварити бољим радом јавних санитарних служби, пречишћавањем воде, или обраћањем пажње на правилну припрему хране. Ипак, инфективне дијареје се јављају и у друштвеним заједницама у којима су ови стандарди остварени. Због тога, у обзир треба узети и примену других начина личне заштите, као што је нпр. вакцинација.

Направљени су значајни напори у циљу прављења вакцине против колере, као прототипу цревне инфекције. Изазов је двострук: идентификовати и припремити антигене, и наћи начин да се њиховом применом активира локални имунски одговор у цревима. Делимичан успех је постигнут коришћењем живих оралних вакцина са атенуираним генетски модификованим бактеријама или убијеним вибрионима колере датим оралним путем. Атенуиране живе вакцине највише обећавају, јер најближе опонашају природан ток инфекције и могу да узрокују дуготрајан имунитет. Вакцине за патогене који узрокују секреторне дијареје, као што је нпр. вибрион колере се не препоручују за контролу инфекције у ендемским подручјима, али се понекад могу користити у циљу заштите појединих угрожених популација, као што су деца и труднице. Вакцина против колере се користи за заштиту путника и садржи, убијене, целе вибрионе колере. Ипак, побољшане живе вакцине за заштиту од колере се испитују и можда ће бити доступне за примену у ендемским подручјима.

**ИНВАЗИВНЕ ЦРЕВНЕ БАКТЕРИЈЕ**

Ово поглавље описује групу цревних патогена који изазивају oштећење структуре дисталних делова црева, најчешће дебелог црева. Ови микроорганизми оштећују слузницу, што за последицу има настанак хеморагичне дијареје или дизентерије. Дизентерију карактеришу честе столице (често више од 30 дневно), које обично садрже малу количину крви, слузи и гноја. Остали симптоми укључују грчеве и болове при дефекацији.

**Шигелa (*Shigella spp.*)**

Узрочник дизентерије најчешће су бактерије из рода *Shigella*. Дизентерија може настати услед инфекције коју изазива амеба *Entamoeba histolytica* (амебна дизентерија). Род *Shigella* чине четири врсте, које се серолошки **разликују по О антигену** њиховог липополисахарида. Врсте су назване ***Shigella dysenteriae* (серогрупа А), *Shigella flexneri* (група В), *Shigella boydii* (група С) и *Shigella sonnei* (група D).** Свака група је даље подељена на подгрупе. *S. dysenteriae* тип 1 (која се сада најчешће изолује у земљама у развоју) изазива најозбиљнију болест (класичну бациларну дизентерију), док *S. sonnei*, која се углавном изолује у индустријализованим земљама, изазива најблажу форму болести (водене дијареје).

**Природно станиште и начин преношења**

Шигеле су стриктно патогени за људе и ретко могу да инфицирају друге више примате. Преносе се најчешће директним контактом, иако је такође могућ пренос путем хране или воде контаминиране изметом. За разлику од *V. cholerae,* EPEC и ETEC, инокулум потребан за настанак инфекције коју изазива шигела је врло мали: неколико стотина до неколико хиљада бактерија. Мала количина инокулума омогућава лако ширење инфекције са једне особе на другу.

**Улазак, колонизација и умножавање**

Како шигелепреживљавају у желуцу, у условима ниског рН? У неким фазама њиховог раста, шигеле су релативно резистентне на киселину, значајно више него многе друге ентеропатогене бактерије. Оне региструју да су у киселој средини и прилагођавају се захваљујући комплексној контроли експресије различитих гена. Када су изложене киселој средини, преживљавају, али су мање способне да изазову инфекцију. Када стигну до танког црева (алкалне или неутралне средине) и почну поново да расту, у бактеријама се супримирају гени одговорни за њихову отпорност на киселине и експримира се инвазивни фенотип. Отпорност на киселине је поново активна у анаеробним условима који владају у дебелом цреву. Отпорност на киселу средину је корисна особина шигела јер су оне спремне да по уносу у организам прођу кроз киселу средину желуца.

Након проласка кроз желудац, шигеле пролазе кроз танко црева и улазе у дебело црево. Умножавање бактерија се углавном одвија интрацелуларно у ћелијама цревног епитела. Инвазија и опстанак шигела унутар ћелија црева је сложен процес који обухвата неколико корака:

1. Иако су непокретнешигеле непознатим механизмом доспевају до површине слузокоже. Интестиналне епителне ћелије отпорне су на инвазију шигела на својој луминалној страни, али су на својој базалној површини осетљиве на инвазију.
2. Како шигела дође до базалне површине цревне ћелије? Неприметно, прво инвадирају уско специјализоване **М ћелије**, одговорне за преузимање антигена, које су присутне изнад лимфних фоликула. Такође, шигеле могу да поремете цревну функцију и да прођу између епителних ћелија црева (тзв. парацелуларни пролаз кроз епителну баријеру). Дакле, способност шигела да регулишу чврсте везе епителних ћелија омогућава њихов директан улазак са базолатералне површине. Инвазија и М ћелија и епителних ћелија одвија се посредством плазмидима кодираних протеина (тзв. ***Iра* протеини**, енгл. *invasion plasmid antigens*).
3. Ако шигела инвадира М ћелије, бактерије брзо долазе до ламине проприје, где их фагоцитују макрофаги. Макрофаги продукују интерлеукин- 1, који привлачи неутрофиле и последично узрокује снажну инфламацију. Овај иницијални инфламацијски одговор усмерен ка малом броју шигела значајно подстиче инвазију бактерија што даље последично стимулише ослобађање проинфламацијских цитокина и еикосаноида, важних за клиничке манифестације болести. Имунски одговор домаћина је стога кључни део патогенезе инфекције. У овој фази инфекције, бактерије се налазе у близини осетљиве базалне површине епителних ћелија црева.
4. Слично многим другим патогенима, шигеле могу да подстичу свој улазак у епителне ћелије. За разлику од М ћелија, епителне ћелије слузнице црева нису "фагоцити" и обично не ингестирају велике честице. Да би индуковала сопствени унос у епителну ћелију, шигела реорганизује цитоскелет у циљној ћелији и опонаша механизам фагоцитозе.
5. Унутар епителних ћелија, шигеле посредством два *Iра* протеина напушта фагоцитну везикулу и улази у цитоплазму где се дели.
6. Пошто је успешно инвадирала једну епителну ћелију, како шигела инфицира остале епителне ћелије? Уместо да поново започну инвазију из лумена црева, бактерије користе механизам молекулског паразитизма који укључује коришћење елемената цитоскелета ћелије домаћина. Док се умножава, шигела на свом једном крају ствара **протеин *IcsA***(од енгл. "***intracellular spread***" што у преводу значи **протеин важан за унутарћелијско ширење бактерије**). *IcsA* изазива полимеризацију актина ћелије домаћина. Брза полимеризација и деполимеризација актинских филамената на једном крају бактерије као "пропелер" покреће бактерију унапред. Енергија "пропелера" је довољно снажна да угура бактерију у ћелијску мембрану при чему се формира "прстолика" формацију која ураста у суседну ћелију. Бактерија је сада окружена двема ћелијским мембранама: мембране инфициране ћелије и мембране суседне неинфициране ћелије. Лизирањем ових мембрана, шигела се ослобађа у цитоплазму нове ћелије домаћина, и процес може поново да почне. На овај начин, шигеле инвадирају ћелије без потребе да поново улазе у екстрацелуларни простор.

**Механизам настанка оштећења ткива**

Када је већи број инфицираних ентероцита оштећен, ове ћелије се одљубљују са површине цревног епитела што узрокује настанак лезија, односно улцерација. Неутрофили, присутни у великом броју у слузници, се налазе и у столици где се лако детектују под светлосним микроскопом. Присуство крви и гноја у столици праћено болним пражњењем црева (**тенезмама**) су карактеристични за дизентерију коју изазива шигела. Упркос улцерацијама и инфламацији, бактеријемија је ретка, осим у инфекцији чији је изазивач *S. dysenteriae* тип 1. Бактеријемија се најчешће среће код потхрањене деце у земљама у развоју и настаје услед поремећаја одбрамбених механизама домаћина.

Једна врсташигеле, *S. dysenteriae* тип 1 продукује **Шига токсин**, цитотоксин који убија епителне и ендотелне ћелије црева. Шига токсин разграђује 60S субјединицу рибозома, чиме спречава синтезу протеина. Шига токсин такође изазива апоптозу циљне ћелије. Шига токсин има два ефекта: прво, делује на трепљасте ћелије чиме смањује апсорпцију натријума, што узрокује повећани губитак течности фецесом; друго, делује на ендотелне ћелије црева чиме доприноси настанку хеморагичних дијареја. Сојеви који не продукују Шига токсин такође изазивају дијареју, али са много мање оштећења слузнице и уз мање крварење. Дакле, и инвазија и продукција токсина су важни у патогенези дизентерије, што може да објасни зашто токсичне *S. dysenteriae* тип 1, у поређењу са другим врстама шигеле, изазивају најтежи клинички облик ове болести. *S. flexneri* такође изазива тешку болест, дизентерију и крваве дијареје упркос недостатку гена за Шига токсин. Занимљиво је да иако *S. sonnei* користи исте механизме инвазије као и *S. dysenteriae* типа 1 и *S. flexneri*, само понекад изазива дизентерију. Најчешће узрокује пролазне водене дијареје. Разлог томе је вероватно повезан са чињеницом да *S. sonnei* не изазива снажан имунски одговор и не продукује Шига токсин.

**Дијагноза**

Уколико се пацијент жали на појаву крвавих дијареја, шигела се обавезно мора разматрати као могући узрок. Присуство леукоцита у столици је јасан показатељ инвазивности патогена и представља важну информацију у дијагностици. Специфична дијагноза ослања се изолацију шигеле из болесничког материјала и њихову идентификацију у култури. С обзиром да шигеле умиру убрзо након дефекације, успешна изолација ових бактерија зависи од брзог засејавања узорка фецеса. Као и за друге цревне бактерије, медијуми и подлоге су направљени да детектују лактозе- негативне бактерије, као што су и шигеле. Брза дијагноза може да се постави уколико се суспензија сумњива на присуство колонија шигеле раствори и изведе реакција аглутинације са антисерумом на групне антигене шигеле. Тестирање биохемијских реакција и реакција ферментације омогућава идентификацију рода и врсте шигела. PCR је могуће брзо идентификовати и шигеле и сојеве EIEC. Ове методе могу се користити на узорку фецеса или на узорцима хране или воде за брзу дијагнозу или за анализу путева трансмисије.

**Терапија и превенција**

Инфекција коју изазива шигела најчешће није праћена значајном дехидрацијом, тако да је орални унос течности обично довољан за корекцију благог до умереног степена дехидрације и поремећаја електролита. У тежим случајевима (крвава дијареја или дизентерија и висока температура), употреба антибиотика ефикасно смањује трајање болести и период инфективности. Скраћење периода инфективности је посебно важно, јер је мали инокулум потребан да се инфекција пренесе на друге чланове домаћинства. Употреба антибиотика се може компликовати уколико шигеле развију резистенцију на антибиотик (разменом гена за резистенцију). Проблем је највише изражен у земљама у развоју где је највише распрострањен мултирезистентни сој *S. dysenteriae* тип 1, а лимитирајући фактор за успешну терапију је и недостатак новца потребног за набавку најновијих антибиотика. Најефикаснији лекови су тренутно **флуорохинолони**, иако је примећена резистенција и на ове лекове. Неки β-лактамски антибиотици и цефалоспорини су такође ефикасни.

Иако се раде бројна истраживања, још увек нема ефикасне вакцине против шигела. За припрему вакцина користе се *Ipa* и О антигени шигела. Главни циљ је да се произведу живе, атенуисане вакцине које могу да се дају орално и да покрену имунски одговор у цревима. Субјединичне вакцине за парентералну примену се такође испитују.

**Ентерохеморагична *E. coli***

Постоји неколико серотипова ентерохеморагичне *E. coli* (ЕНЕС) који могу узроковати карактеристичне афебриле крваве дијареје познате као **хеморагијски колитис**. Међу њима, најчешће идентификован серотип је О157:Н7. Тешка компликација хеморагијског колитиса изазваног овом бактеријом је **хемолитичко-уремијски синдром** (***HUS,* енгл. *hemolytic-uremic syndrome***), који се манифестује хемолитичком анемијом, тромбоцитопенијом и бубрежном инсуфицијенцијом. Смрт се јавља најчешће код мале деце, а болест је и најчешћи узрок акутног оштећења бубрега код деце у САД. ЕНЕС продукују један или два сродна, али антигенски различита, токсина који деле исту ензимску специфичност и везујућа места на циљним ћелијама као Шига токсин *S. dysenteriae* тип 1. Стога су познати као Шига токсини- 1 и- 2 (такође се називају и Шига-слични токсини (енгл. *shiga-like*) или **истинити токсини** (енгл. *vero toxins*)). Знатно ређе, узрочници хеморагијског колитиса могу бити друге бактерије као што су *Shigellae*, *Salmonellae*, *Campylobacter jejuni*, или *Yersinia enterocolitica*.

**Природно станиште и начин преношења**

Најбоље је проучен серотип ентерохеморагичне *E. coli* је О157:Н7, јер се може лако идентификовати у клиничкој лабораторији. О157: Н7 изазива и епидемије и спорадичне болести, а представља пре свега зоонозу која се преноси са животиња на људе. Болест настаје углавном након уноса недовољно термички обрађене пљескавице контаминиране узрочником, али се може догодити и након конзумације неке друге хране. Кнтаминиране подземне воде, које се налазе у близини сточне фарме, могу такође преносити заразу. Бактерија је највероватније отпорна на киселине, а инфективна доза је веома мала, око 50 бактерија по граму хамбургера. Као и код инфекције коју изазива *Shigella,* уочен је директан пренос *E. coli* О157: Н7 са особе на особу.

**Улазак, умножавање и механизам оштећења ткива**

Након проласка кроз желудац, ЕНЕС колонизују завршне делове црева, где остају везане за површину слузнице црева и где се локално умножавају. Не улазе у крвоток. ЕНЕС продукују токсин- сличан Шига токсину који може да буде одговоран за локалну продукцију цитокина у слузници колона. Данас се верује да је за настанак профузног крварења одговорна интеракција инфламацијских цитокина и токсина, који оштећују крвне судове у ламини проприји.

Главна компликација инфекције изазване ЕНЕС, која се јавља у око 5% тешких клиничких случајева, је оштећење малих крвних судова које, уколико се деси у бубрежним гломерулима или код мале деце, најчешће резултира настанком HUS. Уколико су оштећени крвни судови мозга, најчешће код старијих особа, настаје тромботична тромбоцитопенијска пурпура. За ове промене одговорни су токсини које продукује ЕНЕС. Шига-сличани токсини су цитотоксични, што указује да директно оштећење ендотелних ћелија гломерула може бити иницирајући фактор за настанак болести. Продукти ендотелних ћелија (укључујући вон Вилебрандов фактор, инхибитор активатора плазминогена, простациклин, азот моноксид и други) могу да посредују у локалним променама као што су накупљање тромбоцита и формирање тромба, што представља важну карактеристику ове болести.

**Дијагноза**

Класичан синдром хеморагијског колитиса је довољно карактеристичан и лако клинички препознатљив. Уколико се болест манифестује блажим обликом хеморагичне дијареје, неопходна је идентификација микроорганизма у фецесу (засејавањем на хранљивој подлози; серотип О157:Н7 се може разликовати од осталих на основу особине да не ферментује сорбитол). Комерцијално је доступан веома осетљив и специфичан ензимски имуноесеј за детекцију Шига токсина- 1 и -2 у фецесу или бактерија које их продукује. Такође, PCR за детекцију специфичне ДНК је користан у дијагностици.

**Терапија**

Терапија инфекције коју изазива ЕНЕС је контроверзна. Неки клиничари сматрају да примена антибиотика повећава вероватноћу за развој HUS тако што повећавају ослобађање токсина након оштећења ДНК, али епидемиолошки подаци то оповргавају. Рехидрациона терапија се релативно једноставно примењује, јер сојеви ЕНЕС обично не узрокују велики губитак течности и озбиљну дехидрацију. Главни изазов у лечењу оболелих је терапија насталих компликација, рецимо правовремена дијализа, уколико је потребна. Тромботична тромбоцитопенијска пурпура, из непознатих разлога, се обично добро лечи трансфузијом.

**Тифусна грозница и друге болести које изазива *Salmonella:***

**опште карактеристике узрочника**

Салмонелемогу узроковати клицоноштво и 4 клиничка синдрома:

* **гастроентеритис**: мучнину, повраћање и дијареју, чији је изазивач *Salmonellа enterica* подврста *enterica*
* **фокалну инфекцију васкуларног ендотела** чији су изазивачи *Salmonellа choleraesuis* и *Salmonellа typhimurium*
* **инфекцију појединих система органа**: остеомијелитис код пацијената са анемијом српастих ћелија, чији је изазивач *Salmonellа typhimurium*
* **тифусну грозницу** чији су изазивачи *Salmonellа typhi* и *Salmonellа paratyphi* A и B

Неке салмонеле су специфичне за животиње и не изазивају обољења људи, док друге, попут *S. typhi* и *S. paratyphi* A и B инфицирају само људе и узрочници су тифуса. Велики број *Salmonella* може да инфицира различите врсте домаћина. Оне су једни од најчешћих узрочника дијарејалног синдрома.

Род салмонела је огроман и обухвата више од 2.300 различитих серолошких типова или варијетета. Главни антигени *Salmonella*, који се користе за разликовање серотипова су: **соматски (О), флагеларни (Н) и капсуларни (К)**. Појединачни изолати истовремено експримирају више од једног О и Н антигена, а сваки тип карактерише одређена комбинација. Огромна разноликост рода потиче од способности салмонела да мења своје антигене рекомбинацијом, дуплирањем, променама у дужини или тачкастим мутацијама гена. Само две врсте салмонела су до сада познате: *S. enterica* и *S. bongori*. Врста *S. enterica* има шест подврста, од којих сваки садржи више серотипова. Већина хуманих патогена су груписани у оквиру врсте *S. enterica* подврсте *enterica*. Међутим, још увек је корисно за клинички рад сортирање у серотипове који се означавају одређеним словима А, B, C, и тако даље. Идентификација серотипа салмонеле је једна од првих и важних информација која се добија из лабораторије након изолације бактерија из овог рода.

**Природно станиште и начин преношења**

Салмонеле су чести становници физиолошке флоре многих животиња, укључујући пилиће, говеда и гмизавце (нпр. корњаче). Сојеви који изазивају гастроентеритис се обично уносе конзумацијом контаминираног пилећег меса, јаја и млечних производа. Уколико се не посвећује пажња епидемиолошким условима рада фарме живина, салмонеле се често могу наћи на или у кокошијим јајима. Епидемије су најчешће у летњим месецима, а често су у вези са уношењем контаминираних јаја или пилећих салата. Са друге стране, људи преносе тифусну грозницу, (попут злогласно познате тифусне Марије), иако начин преношења често укључује контаминирану воду или храну.

**Улазак у организам домаћина**

Салмонеле су осетљивије у односу на шигеле на киселину желуца. Стога су нарочито подложни овим инфекцијама појединци који секретују мало или нимало желудачне киселине (стање звано хипохлорхидрија или ахлорхидрија). Релативно велики инокулум (од 10 до 100 милиона бактерија) је потребан да инфицира људе са нормалним лучењем желудачне киселине. Салмонеле такође реагују на киселу средину желуца тако што експримирају протеине важне за њихову патогеност.

Бактерије које су преживеле пролазак кроз желудац, настављају свој пут кроз танко црево, све до дисталног илеума и дебелог црева. Тамо, као шигеле, продиру кроз слузницу. Бактерије могу да уђу у М ћелије или преко апикалне мембране епителних ћелија црева. У року од 30 минута након контакта са епителним ћелијама *in vitro*, настаје реаранжирање цитоскелета ћелије, набирање мембране и преузимање бактерије унутар фагоцитне везикуле током процеса који се назива **ендоцитоза посредована бактеријама**.

Насупрот шигелама, које беже у цитоплазму и умножавају се интрацелуларно, салмонеле остају унутар фагоцитних везикула. Салмонеле су неуобичајено отпорне на ензиме лизозома и на антибактеријске пептиде, **криптине,** које продукују епителне ћелије црева. Фагоцитне везикуле унутар којих су бактерије, транспортују кроз ћелију до базалне мембране одакле бактерије одлазе у ламину проприју. Дакле, салмонеле се не деле у епителним ћелијама црева, већ само кроз њих пролазе. Временом, након што се обнове оштећене трепље, епителне ћелије црева изгледају нетакнуто.

Након што салмонеле стигну у ламина проприју, често улазе у крвоток и могу се уочити у култури крви у раној фази болести. Нормално, се не јавља стална бактеријемија јер их фагоцити брзо убијају. Изузетак, су инфекције изазване неким серотиповима које се системски чешће шире од других, узрокујући фокалне системске инфекције. Клиничка стања која слабе функцију мононуклеарних ћелија, повећавају склоност за настанак бактеријемија изазваних салмонелама. На пример, пацијенти који болују од анемије српастих ћелија имају десетоструко већу учесталост обољевања од инвазивне салмонелозе. Значајно повећање учесталости и тежине клиничке слике инфекције је такође примећено код пацијената који болују од AIDS, леукемије, дијабетеса, лимфома, као и од хроничне грануломатозне болести.

Системско ширење бактерија током тифуса је клинички неприметно и одвија се брзо. Како се бактерије размножавају у макрофагима јетре, слезине и мезентеричних лимфних чворова, пацијенти немају симптоме болести. Када број интрацелуларних организама достигне праг, они улазе у крвоток узрокујући континуирану бактеријемију, карактеристику тифуса. Овај догађај означава почетак клинички манифестне болести, коју карактеришу високе температуре које трају и 4 до 8 недеља уколико се не лече. Током ове фазе секундарне бактеријемије, бактерије инвадирају у жучну кесу и бубреге и поново у слузницу црева, нарочито Пајерових плоча. У овој фази болести, бактерије се могу изоловази, не само из крви, већ и из фецеса и урина. С обзиром да моноцити и макрофаги костне сржи фагоцитују бактерије, костна срж представља користан извор за изолацију бактерија уколико бактерије нису нађене у култури других ткива.

То што салмонеле улазе кроз М ћелије, макрофагима олакшава фагоцитозу, а салмонелама дисеминацију. Међутим, салмонеле могу да доспеју до удаљених органа активношћу интестиналних дендритских ћелија. Ове ћелије урођеног имунског система могу, коришћењем својих продужетака, да фагоцитују састојке из лумена црева, без оштећења "чврстих веза" ентероцита. Уколико је салмонела фагоцитована на овај начин, може да се дистрибуира крвотоком до удаљених ткива.

**Механизам оштећења ткива**

Интеракција епителних ћелија црева и салмонела које узрокују гастроентеритис активира инфламацију што резултира оштећењем слузнице црева. У епителним ћелијама активирају се разни сигнали током инвазије бактерије. Први сигнал може да буде активација **митогенима-активиране протеин (МАР) киназе (*МАР*, енгл. *mitogen-activated protein***). МАР киназа је везана за рецептор на површини ћелије. Везивање бактерије узрокује активацију фосфолипазе А2, ослобађање арахидонске киселине, продукцију простагландина, леукотриена и хепоксилина, као и значајан пораст концентрације калцијума у ћелији. До сада, није утврђен механизам којим салмонеле узрокују повећану секрецију течности у цревима. Инвазија индукује продукцију инфламацијских цитокина и липида, као што су IL-8 и хепоксилин А3, што индукује локалну инфилтрацију леукоцита, нарочито миграцију неутрофила кроз епител црева. Ова способност салмонела да инвадирају интестиналне ћелије и да изазову инфламацију јесте неопходна, али не и довољна да изазове дијареју. Дакле, неопходно је да и додатни механизми буду ангажовани. Болест зависи од сигнала епителних ћелија, (тзв. "трансепителних сигнала"), вероватно цитокина, индукованих инвазијом бактерија, што иницира регрутовање неутрофила.

Механизми који одређују да ли ће салмонела узроковати гастроентеритис или тифусну грозницу нису познати. Гастроентеритис је повезан са продукцијом инфламацијских медијатора и инфлуксом неутрофила у лумен црева, а бактерије се обично налазе у фоликулима унутар епитела. Бактерије изгледа да донекле профитирају од инфламације, обзиром да се током инфламације ослобађаују реактивни медијатори кисеоника, које салмонеле, као прималац електрона, користе за свој метаболизам и "такмичење" са резидентним бактеријама за хранљиве материје и следствени раст. Насупрот томе, тифусну грозницу карактерише слаба инфламација у цревима и ширење бактерија из црева у ћелије моноцитно-макрофагног система. Експериментални докази указују на то да салмонеле које узрокују тифусну грозницу експримирају **антифагоцитну капсулу**, тзв. **Vi антиген** који им омогућава да избегну инфламацијски одговор у цревима и да продру у дубља ткива. Гени за синтезу и експресију Vi антигена се налазе искључиво у хромозомима салмонела које узрокују тифус, а нема их у сојевима који узрокују само гастроентеритис.

Инвазија жучне кесе бацилима тифуса може бити привремена и пролазна или може узроковати дугорочну колонизацију коју карактерише појава **клицоноштва**, нарочито уколико су и калкулуси присутни у жучној кеси. Понекад се може јавити и акутни некротизирајући холециститис. Бацили тифуса могу да опстану и живе унутар жучних калкулуса, нарочито у њиховом централном делу, тако да се чак и вијабилни бацили могу изоловати из инфицираних жучних калкулуса. Жучни калкулуси представљају извор бацила код дуготрајног асимптоматског клицоноштва и екскреције бактерија столицом.

Секундарне инфекције црева могу настати инвазијом бактерија из крвотока у току продужене секундарне бактеријемије или када бактерије из жучи продру у М ћелије. Таква секундарна, поновна инвазија црева узрокује тешко крварење и/или перфорацију услед снажног инфламацијског одговора индукованог у Пајеровим плочама. Инвазија јетре, слезине и бубрега може да узрокује хепатитис, спленитис (слезина је склона руптури) или гломерулонефритис. У овим случајевима, клиничка прогноза је лошија. **Ендокардитис и васкуларне инфекције** су изазване специфичним серотиповима салмонела способним да адхерирају за површину ендотела (*S. choleraesuis* и *S. typhimurium*).

**Дијагноза**

Инфекцијаизазвана салмонеламасе углавном дијагностикује у лабораторији, засејавањем узорка на селективне подлоге и комбинацијама серолошких и биохемијских тестова за идентификацију неких серотипова. Салмонеле су лактоза- негативне (не ферментују лактозу). Већина клиничких лабораторија могу да идентификују *S. typhi* и да идентификују најчешће серотипове, али обично нису опремљене за детаљнију дијагностику. Даља идентификација је пре свега важна у епидемиолошке сврхе и обично захтева помоћ лабораторије Института јавног здравља.

Тифусна грозница се не може уочити током асимптоматског периода инкубације. Дијагноза се обично може поставити анализом културе крви, која постаје позитивна у раним фазама болести. Изолација *S. typhi* је олакшана захваљујући њиховој отпорности на жучне соли (бактерије могу опстати у жучи, унутар жучне кесе). Тифусна грозница се може дијагностиковати серолошким методама. Изузетно висок титар антитела на О-антиген сугерише на могућност инфекције *S. typhi*. Иако **Vi** антиген узрокује пораст анти **Vi-**специфичних антитела, с обзиром да и други микроорганизми имају тај антиген, налаз ових антитела указује, али није довољан за постављање дијагнозе инфекције.

**Лечење и превенција**

Системске инфекције "нетифусним салмонелама" захтевају антибиотску терапију. Бројни лекови се могу користити, према антибиограму, односно зависно од резистенције бактерије на антибиотике. Превенција подразумева избегавање уноса потенцијално контаминиране воде или намирница које садрже сирова јаја, непастеризовано млеко и млечне производе, или кување ових намирница довољно дуго да се елиминишу бактерије. Превентивне мере су посебно важне за људе који имају умањену секрецију желудачне киселине или неку имунодефицијенцију. Вакцина која је на располагању је Vi полисахаридна вакцина, која не садржи микроорганизме и индукује заштиту старије деце и одраслих као и Vi протеин-конјугована вакцина која је развијена за имунизацију новорођенчади превише младих да одговоре само на полисахариде, и чија примена обећава.

Клицоноше тифуса су здравствени проблем, јер су они често асимптоматски пацијенти, који не само да носе бактерију у себи, већ и шире инфекцију путем фецеса. Данас се препоручује продужена примена антибиотика (нови флуорохинолони могу бити најефикаснији) уз уклањање жучне кесе, уколико су у њој присутни калкулуси.

***Campylobacter*** ***jejuni***

*Campilobacter* *spp.* је Gram*-* негативна бактерија, савијена као запета или има облик латиничног слова S и изгледа као галебова крила. Ова бактерија поседује поларну флагелу и покретна је. Резервоар инфекције су најчешће домаће животиње, ретко људи. Извор инфекције је фецес. Узрочник се преноси индиректно недовољно термички обрађеним контаминираним месом (најчешће пилећим), сировим млеком, контаминираном водом, док се пренос директним контактом ретко јавља. *Campilobacter jejuni* је један од најчешћих узрочника дијареје, а учесталост дијареја чији je изазивач ова бактерија је већа од комбиноване учесталости дијареја изазваних салмонелом и шигелом.

Могућа су три механизма којима *Campylobacter* *jejuni* може да изазове болест људи:

1. адхезија и продукција токсина који узрокује дијареални синдром манифестован воденим столицама (слично колери)
2. инвазија и умножавање у ентероцитима, након чега настаје инфламација, дијареални синдром који се манифестује крваво-слузавим столицама (налик клиничкој слици инфекције изазване шигелама)
3. трансцитоза епитела, бактерије се репликују у лимфном ткиву дигестивног система, затим следи дисеминација узрочника и генерализација инфекције и јавља се тзв. ентерична грозница (слично инфекцији коју изазивају салмонеле).

*Campylobacter spp.* може да изазове различите болести код људи:

* **ентеритис** или **акутни дијареални синдром** који се најчешће манифестује абдоминалним болом и високом телесном температуром (личи на апендицитис), а затим се јавља повраћање и дијареја. Фецес је воден, непријатног мириса, често садржи доста жучи, а може бити присутна и слуз и крв
* **бактеријемија**, која се често јавља без предходне гастроинтестиналне симптоматологије. Последица бактеријемије може бити **ширење инфекције у друга ткива и органе**, па је могућа појава ендокардитиса, апсцеса јетре, менингитиса, акутног холесцистиса, циститиса и панкреатитиса. Као компликације су регистровани и хемолитичко-уремијски синдром и интерстицијални нефритис
* **менингитис** који се најчешће јавља код новорођенчади
* **интраутерина смрт плода и абортус** (након инфекције трудница)
* ***Guillain-Barré* синдром** (акутна инфламацијска демијелинизирајућа полинеуропатија). Асимтоматска или манифестна инфекција чији је изазивач *C. jejuni* у више од 40% случајева предходи синдрому *Guillain-Barré*. Могући патогенетски механизам је молекулска мимикрија, односно стварање антигликозидних антитела;
* **обољење периодонцијума и гингива** - инфекција овим бактеријама стимулише фибробласте гингива да продукују IL-6 и IL-8 што узрокује инфламацију у периодонцијуму. Најчешћи узрочник је *C. rectus*, док је као најчешћи узрочник гингивитиса уочен *C. sputorum*.

**Дијагноза и терапија**

Дијагноза ентеритиса и колитиса чији је узрочник *Campylobacter spp.* се поставља на основу изолације бактерије из фецеса. У случају бактеријемије микроорганизам се може изоловати и из крви или садржаја пунктата апсцеса.

Код ентеритиса или колитиса примарна терапија је надокнада течности и електролита. Антибиотска терапија је резервисана за теже случајеве, када се примењује еритромицин или ципрофлоксацин у трајању од 7 дана.

***Helicobacter pylori*: патогенеза перзистентне бактеријске инфекције**

*Helicobacter pylori* је *Gram-*негативна бактерија која селективно колонизује желудац људи. Насељава желудац деценијама, а не неколико дана или недеља, као што је обично случај са другим бактеријама. Дуготрајна колонизација и хронични ток инфекције праћен ниским степеном инфламације желуца и постепеном прогресијом болести, сугеришу на то да је *Helicobacter pylori* прототип перзистентне, односно упорне бактерије као што су *Treponema* *pallidum*, *Borrelia* *burgdorferi* и *Mycobacterium* *leprae*. *Helicobacter pylori* настањује око половине светске популације, а изазива клинички манифестну болест само у 10 до 15% инфицираних појединаца.

Године 1983. Бери Маршал и Робин Ворен су први идентификовали *Helicobacter pylori* у епителу желуца пацијената са хроничним гастритисом. За откриће ове патогене бактерије и њене улоге у патогенези пептичког улкуса су 2005. године добили Нобелову награду за медицину. Од тог открића до данас потврђена је јака повезаност између инфекције чији је изазивач *Helicobacter pylori* и различитог спектра гастроинтестиналних болести, укључујући улкусе желуца и дванаестопалачног црева, аденокарцином желуца, лимфом лимфног ткива слузнице црева (енгл. *mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) и Нон-Хоџкинов лимфом желуца. Због свега тога, Светска здравствена организација је 1994. године означила *Helicobacter pylori*, као канцероген првог реда за настанак карцинома желуца.

**Начин преношења, природно станиште и колонизација**

Сматра се да се већина инфекција стиче у детињству феко-оралним или орално-оралним начином преноса.

Након уласка у организам, једна од првих препрека са којима се *Helicobacter pylori* суочава је кисела средина желуца (рН од 1 до 2). Да би савладао ову препреку, *Helicobacter pylori* масовно продукује **уреазу**, ензим који катализује хидролизу урее на амонијак и угљендиоксид и на тај начин неутралише околну киселу средину. Друга важна препрека успешне колонизације желуца је перисталтика желуца. *Helicobacter pylori* користи неколико механизама да превазиђе ову препреку, укључујући ефикасну покретљивост, хемотаксу и адхеренцију за епител желуца. *Helicobacter pylori* поседује већи број поларних флагела којима продире и колонизује слој мукуса у желуцу, а његов спирални облик олакшава хидродинамичке покрете у овом слоју. Поред кретања које је посредовано флагелама, хемотакса игра важну улогу у колонизацији и опстанку *H.* *pylori* у желуцу.

Иако већина *H.pylori* слободно живи у мукусу желудачног епитела, око 20% адхерира за епителне ћелије желуца. Адхезија за епителне ћелије желуца је кључни корак у успостављању хроничне инфекције. Идентификовани су бројни бактеријски адхезини и рецептори ћелија домаћина који олакшавају ову колонизацију желудачног епитела. *Helicobacter pylori* експримира бројне протеине спољашње мембране који су важни за адхезију и перзистентну колонизацију желудачног епитела. Неки од најбоље проучених су: адхезин који везује антигене крвних група (енгл. ***blood-group antigen-binding adhesin*, BabA**) и адхезин који везује сијаличну киселину (енгл. ***sialic acid–binding adhesin*, SabA**). Експресија оба ова адхезина на *H.pylori* је у вези са повећаним ризиком од настанка карцинома желуца, што указује на значај колонизације желуца овом бактеријом за прогресију болести и настанак карцинома.

**Умножавање, преживљавање и опстанак**

Имунски систем домаћина је значајна препрека коју *Helicobacter pylori* мора да савлада да би се колонизовао желудац и да би на овом месту изазвао болест. *Helicobacter pylori* има неколико механизама које користи са циљем да избегне или модулира имунски одговор. Делове бактерија као што су флагела и липополисахарид (LPS, енгл. *lipopolysaccharide*), обично лако откривају ћелије имунског система домаћина и покрећу имунски одговор против патогена. Међутим, флагела и липополисахарид *H. pylori* су много мање имуногени у поређењу са другим патогенима. Типично, LPS изазива снажан инфламацијски одговор домаћина, међутим, LPS *H. pylori* је релативно анергичан, показује 103 пута мању активност него LPS других Gram-негативних бактерија. Штавише, *Helicobacter pylori* експримира репертоар људских антигена на LPS који могу да варирају, тако да механизмом **молекулске мимикрије** може да избегне имунски одговор домаћина и на тај начин спречи стварање антитела против заједничких епитопа бактерије и домаћина. Други фактор *H. pylori*, вакуолизорајући цитотоксин (**VacA)**, такође може да модулише имунски одговор домаћина тако што директно супримира одговор Т лимфоцита, што вероватно доприноси перзистенцији инфекције.

**Механизам оштећења ткива**

Поред тога што *Helicobacter pylori* избегава имунски систем домаћина, ова бактерија узрокује и слабу инфламацију слузнице желуца. Као резултат тога, у суштини све особе инфициране *H.* *pylori* развијају **суперфицијални гастритис**, који перзистира целог живота. Дугорочне последице хроничне инфекције *H.pylori* варирају међу инфицираним особама. Иако већина инфицираних особа нема друге симптоме сем хроничног гастритиса, око 10% инфицираних развија улкус желуца или дуоденума. Код других, инфламација узрокује губитак епителних жлезда, односно **атрофични гастритис**, чији ток траје деценијама и познат је фактор ризика за развој **аденокарцинома желуца**. Карцином желуца се развија у око 1 до 3% инфицираних, док се MALT лимфом желуца јавља у мање од 0,1% инфицираних особа. Упркос ниској учесталости, карцином желуца је други водећи узрок смртности од карцинома широм света, а *Helicobacter pylori* је најпознатији фактор ризика за ову болест.

Патогенеза инфекције изазване *H. pylori* је сложена, у складу са способношћу овог патогена да изазове различите клиничке манифестације. Изолати *H.* *pylori* показују значајну генетску разноликост и неколико фактора вируленције је удружено са настанком пептичког улкуса и канцерогенезом Један такав фактор је кодиран **"геном А који је удружен са цитотоксином"** (енгл. ***cytotoxin-associated gene*, CagA**). Након адхеренције *H.* *pylori,* ефекторски протеин **CagA** се транспортује у епителне ћелије домаћина, где активира неколико унутарћелијских сигналних путева што на крају резултира морфолошким променама ћелије, укључујући поремећај међућелијских веза, повећање ћелијског мотилитета и пролиферацију. CagA је присутан у око 70% сојева *H.* *pylori* у САД. Антитела специфична за CagA су присутна у серуму и на слузницама у око 90% пацијената са улкусом дуоденума, а експресија CagA *in vivo* високо корелира са инфламацијом желуца и дуоденума, као и са улкусном болешћу. Сојеви *H.* *pylori* који кодирају CagA (CagA+ сојеви) индукују теже оштећење слузнице желуца и јачу инфламацију у поређењу са сојевима који не продукују CagA (CagA- сојеви). Поред тога, концентрација снажног проинфлмацијског цитокина, IL-8, на слузницама је значајно већа код особа инфицираних CagA+сојевима *H.* *pylori*, што може да објасни повезаност између инфекције CagA+ сојевима и настанка пептичког улкуса.

Други саставни део *H.* *pylori*, удружен са развојем болести је **вакуолизирајући цитотоксин (енгл. *vacuolating cytotoxin*,** **VacA**). Иако је присутан у готово свим сојевима *H.* *pylori*, ген за VacA има различите алеле који кодирају протеине са различитом вакуолизирајућом активношћу. Изолати *H. pylori* који продукују функционалан и потентан VacA цитотоксин су чешће удружени са настанком пептичког улкуса и повећаном инфламацијом у антруму желуца. Поред вакуолизације, VacA испољава друге ефекте који могу утицати на клинички исход болести. У експериментима је показано да VacA узрокује оштећење епителних ћелија, док *in vitro* изазива **апоптозу** епителних ћелија желуца. VacA такође функционише преко трансмембранских пора, пермеабилизирајући епителне ћелије домаћина за уреју, што омогућава *H.* *pylori* да манипулише рН свог окружења стварањем амонијака својом уреазом. VacA, такође, повећава интерцелуларну пропустљивост за важне хранљиве материје. Све заједно, ови налази указују да VacA изазива више последица које могу допринети оштећењу епитела желуца и патогенези болести.

Вероватно је да сложена интеракција између фактора бактерије и домаћина утиче на различите манифестације болести. Перзистентна инфламација слузнице желуца је узрок настанка оштећења слузокоже, ерозивног гастритиса, и на крају улкуса желуца. Инфекција изазвана *H.* *pylori* резултира смањеним присуством ћелија које секретују хормон соматостатин, што заузврат индукује повећану концентрацију хормона гастрина и следствено повећану секрецију желудачне киселине чиме се повећава ризик за настанак улкуса дуоденума. Поред тога, ткиво дуоденума се често замењује желудачним ткивом код пацијената са хиперацидитетом. *Helicobacter pylori* затим насељава регионе желудачне метаплазије у дуоденуму, где узрокује инфекцију, инфламацију, и услед повећане концентрације желудачне киселине, настаје улцерација на овом дисталном месту.

Инфекција узрокована *H. pylori* је такође у вези са развојем аденокарцинома желуца. Прогресија болести од хроничног суперфицијалног гастритиса до хроничног атрофичног гастритиса, преко интестиналне метаплазије до дисплазије и коначно, до инвазивног аденокарцинома желуца је дуга и може да потраје деценијама. Инфекција изазвана *H.* *pylori* подстиче пролиферацију ћелија, док истовремено смањује апоптозу, што узрокује боље преживљавање ћелија у средини богатој инфламацијским медијаторима. Ова инфламација желуца праћена је повећањем пролиферације ћелија, а оба процеса повећавају вероватноћу за настанак оксидативног оштећења ДНК услед ослобађања слободних радикала кисеоника или азота. Повећана пролиферација у комбинацији са оштећењем ДНК повећава ризик за акумулацију генетских мутација и следствено малигну трансформацију ћелије.

Фактори ћелије домаћина, такође, доприносе канцерогенези. Један од фактора домаћина који може да утиче на развој аденокарцинома желуца је **гастрин**. Хипергастринемија се јавља рано у току инфекције *H. pylori*, претходи развоју атрофичног гастритиса, а често ишчезава после елиминације *H. pylori*. Гастрин стимулише пролиферацију епителних ћелија желуца. Полиморфизам гена за IL-1β и TNF-α, је удружен са повећаном експресијом ових проинфламацијских цитокина, што такође повећава ризик за настанак атрофичног гастритиса и аденокарцинома желуца код особа инфицираних *H. pylori*. Дакле, наизглед различити исходи пептичког и дуоденалног улкуса и аденокарциномома желуца могу да зависе од инфекције изазване *H.*  *pylori*. У раним фазама, инфекција индукује инфламацију довољну да оштети интегритет слузнице, поремети хомеостазу киселине у желуцу, што потенцијално може да индукује развој улцерације, док у својој каснијој фази, може подстаћи развој атрофичног гастритиса и последично малигну трансформације ћелије.

Поред улкусне болести и желудачног аденокарцинома, особе инфициране *H.* *pylori* имају повећан ризик за развој MALT лимфома и нон-Хоџкиновог лимфома желуца. Т лимфоцити које учествују у хроничном инфламацијском процесу могу да реагују са антигенима *H.* *pylori* и продукују проинфламацијске цитокине и на тај начин узрокују неконтролисан раст и пролиферацију В лимфоцита. Иако су MALT лимфоми ретки, елиминација *H.* *pylori* узрокује регресију ових тумора у више од 80% случајева, што представља значајан доказ да ова бактерија игра важну улогу у патогенези овог малигнома.

**Дијагноза**

Неколико дијагностичких техника, које се могу класификовати као инвазивне и неинвазивне, се тренутно користе за дијагнозу инфекције чији је изазивач *Helicobacter* *pylori* (Табела 4). Инвазивне методе подразумевају биопсију ткива желуца ендоскопијом и укључују **брзи тест уреазе**, **патохистолошку анлизу, као и микробиолошку култивацију**. Детекција *H.* *pylori* у култури је мање поуздан метод, у поређењу са другим расположивим методама, због пробирљивог раста карактеристичног за ову бактерију. Биохемијска потврда *H.* *pylori* укључује коришћење тестова за детекцију **уреазе, каталазе и оксидазе**. Брз уреаза тест детектује активност уреазе у узорку биоптата желуца. Када се биоптат у коме се налази *Helicobacter pylori* стави у медијум са индикатором за уреју, из уреје настаје амонијак, рН се повећава при чему се индикатор боји у црвено. Брз уреаза тест је јефтинији од патохистолошке анализе или култивације и често је метод избора након урађене ендоскопије.

Неинвазивне дијагностичке методе укључују серологију, тестове уреје у издахнутом ваздуху и тестирање присуства антигена у столици. Серолошки тестови мере ниво циркулишућих IgG специфичних за различите антигене *H.* *pylori*. Међутим, серолошке методе имају ограничену употребу за процену статуса лечених пацијената, јер серолошки титар постепено пада, тако да и 6 месеци може бити потребно пре него што се уочи пад титра антитела. Тестови уреје у издахнутом ваздуху подразумевају ингестију радиоактивног угљеника у уреји, тако да, ако је *Helicobacter pylori* присутан, уреа се метаболише до амонијака и угљен диоксида, и радиоактивни С се региструје у издахнутом ваздуху. Овај тест је погодан метод да потврди елиминацију бактерије јер не захтева ендоскопију и једноставно се изводи. Ензимским имуноесејом се може детектовати присуство бактеријских антигена у фецесу. Након успешног лечења, ниво антигена у столици брзо опада и, у већини пацијената, се не може детектовати 5 дана након завршеног лечења.

**Табела 4.** Дијагноза инфекције изазване *H. pylori*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метод** | **Узорак** | **Сензитивност** |
| **Инвазивни тестови** | | |
| *Уреаза тест* | Биоптат слузнице желуца | Велика |
| *Патохистолошка*  *анализа* | Биоптат слузнице желуца | Изузетно велика |
| *Култивација* | Биоптат слузнице желуца | Изузетно велика |
| **Неинвазивни тестови** | | |
| *Серологија* | Серум | Велика |
| *Тест уреје у издахнутом ваздуху* | Издахнути ваздух | Изузетно велика |
| *Тестирање антигена у столици* | Столица | Изузетно велика |
| **Тестови који се користе и истраживању** | | |
| *Polymerase chain reaction (PCR)* | Столица, желудачни сок, биоптат желуца | Велика |

**Терапија и превенција**

Лекар треба да покуша да дијагностикује инфекцију изазвану *H. pylori* само ако се недвосмислено залаже за лечење инфекције. Данас се препоручује да се појединци који болују од улкуса желуца или MALT лимфома или имају диспепсију без присуства улкуса, тестирају на присуство *H. pylori* и да се обавезно лече ако налаз буде позитиван. Мање јасне индикације постоје за блиске рођаке пацијената оболелих од карцинома желуца или за појединце која су мигрирали из региона где је преваленца карцинома желуца висока. Идеална терапија за *Helicobacter pylori* треба да буде јефтина, безбедна, са минималним нежељеним ефектима, једноставна, ефикасна и да кратко траје (Табела 5). Поред тога, терапија не треба да индукује значајну резистенцију на антибиотике. Сви терапијски протоколи који се користе данас, не успевају да испуне све ове параметре. Неколико фактора који ограничавају ефикасност лечења укључују: (1) резистенцију бактерија на антибиотике, (2) смањену ефикасност неких лекова (кларитромицина и амоксицилина) у киселој средини, (3) нелагодност коју осећа пацијент због нежељених ефеката или напорног конзумирања већег броја лекова 7 до 14 дана.

Циљ лечења инфекције изазване *H. pylori* је елиминација бактерије из желуца, а успешна терапија подразумева негативан тест на њено присуство 4 или више недеља после завршетка терапије. У принципу, антисекреторни лекови, као што су **инхибитори протонске пумпе (PPI, енгл. *proton pump inhibitor***), ублажавају симптоме улкуса и поспешују исцељење. Поред тога, ови лекови повећавају желудачни рН, што заузврат повећава ефикасност неких антибиотика као што су амоксицилин и кларитромицин. Елиминација ове бактерије у више од 85% пацијената се може постићи **троструком терапијом** у трајању од 7 до 10 дана, а која се састоји од **PPI** и два антибиотика (обично **кларитромицин уз амоксицилин или метронидазол)**. Други приступи лечења се користе ако прва линија лечења не успе да елиминише *Helicobacter pylori*. Један ефикасан режим је четворострука терапија која комбинује PPI, бизмут субсалицилат, метронидазол и тетрациклин током 14 дана. Још једна нова, иновативна стратегија за лечење је секвенцијална терапија. Овај 10-дневни режим лечења састоји се од примене PPI и амоксицилина два пута дневно током прва 5 дана, после чега се пацијент лечи троструком терапијом: комбинацијом PPI, кларитромицина и метронидазола два пута дневно преостала 5 дана. Овај нови режим је остварио високу стопу елиминације *H. pylori* и често је ефикасан код пацијената заражених сојевима *H. pylori* који су резистентни на кларитромицин.

**Табела 5.** Оптимални протоколи за лечење инфекције изазване *H. pylori*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Протокол** | **Лек** | **Доза** | **Трајање** |
| **Трострука терапија** | | | |
|  | Инхибитор протонске пумпе (PPI) | Два пута дневно | 7-10 дана |
|  | и амоксицилин | 1 g два пута дневно | 7-10 дана |
|  | и кларитромицин | 500 mg два пута дневно | 7-10 дана |
| **Четворострука терапија** | | | |
|  | PPI | Два пута дневно | 14 дана |
|  | и бизмут субсалицилат | 120 mg четири пута дневно | 14 дана |
|  | и тетрациклин | 500 mg два пута дневно | 14 дана |
|  | и метронидазол | 250 mg четири пута дневно | 14 дана |
| **Секвенционална терапија** | | | |
|  | PPI | Два пута дневно | 1-10 дана |
|  | и амоксицилин | 1 g два пута дневно | 1-5 дана |
|  | онда кларитромицин | 500 mg два пута дневно | 6-10 дана |
|  | и метронидазол | 250 mg два пута дневно | 6-10 дана |

Превенција болести удружених са инфекцијом изазваном *H. pylori* заснована на вакцинацији је значајна. Међутим, ова стратегија ће вероватно бити највише примењивана у ендемским подручјима у којима се инфекција дешава у детињству.

**НЕИНВАЗИВНЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНЕ И ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ИНФЕКЦИЈЕ**

***Pseudomonas aeruginosa***

Бактерије из рода *Pseudomonas* су Gram-негативне бактерије које насељавају земљу и воду. Често су у контакту са здравим људима, али је то обично безначајно са медицинског аспекта. Ове бактерије се лако прилагођавају условима спољашње средине јер могу да користе широк спектар извора угљеника и азота из свог окружења. Међу овом групом, *Pseudomonas aeruginosa* је најчешћи **опортунистички патоген** који узрокује разне инфекције (уринарне инфекције, инфекције опекотина и рана, пнеумонију и сепсу) најчешће код имунодефицијентних особа, као што су пацијенти са опекотинама, оболели од канцера или особе које болују од цистичне фиброзе.

Због своје прилагодљивости, као и урођене и стечене отпорности на многе уобичајене антибиотике, *Pseudomonas aeruginosa* се лако прилагођава условима болничке средине. Медицинска опрема која захтева влажност и температуру тела, као што су цеви за дијализу и опрема за респирацију, је посебно подложна за колонизацију овом бактеријом. У болници, *Pseudomonas aeruginosa* се може изоловати чак и из судопере за прање руку, креме за руке, па и неких средстава за чишћење. Иако је мало здравих људи које инфицира *Pseudomonas aeruginosa*, ова бактерија често колонизује хоспитализоване пацијенте.

*Pseudomonas aeruginosa* углавном изазива болест код оних људи са локалним лезијама (огреботине рожњаче, опекотине и хирушке ране) или системским поремећајем у функционисању имунског система (Табела 6). Убодне ране у пределу стопала, као оне које су изазване убодом на ексер, могу бити улазно место за настанак остеомијелитиса и целулитиса чији је изазивач *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa* инфицира хроничне улцерације на кожи код особа са поремећајем локалне циркулације, као што оболели од дијабетеса. Када бактерија продре у организам, могућа је њена дисеминација крвотоком и развој сепсе. Имунодефицијентни пацијенти, као што су пацијенти оболели од малигних болести, пацијенти на хемиотерапији или на терапији имуносупресивним лековима, имају највећи ризик за настанак системских инфекција изазваних овом бактеријом. Због тога, присуство ове и других Gram*-* негативних бактерија у болници представља значајан медицински проблем.

Чланови рода *Pseudomonas*, су велика група аеробних неферментирајућих, активно покретних Gram- негативних бацила. Углавном су позитивни на тест оксидазе, који се често користи у дијагностичке сврхе да их издвоји од осталих Gram- негативних бактерија. Често продукују пигменте растворљиве у води, што им даје карактеристичну обојеност у чврстим медијумима. Ове бактерије су покретне захваљујући присуству једне или више поларних флагела. Као брзорастући, могу опстати у средини сиромашној хранљивим материјама. Сходно томе, тешко их је искоренити из контаминираних средина као што су болничке собе, клинике, сале за операције и медицинска опрема. Ове бактерије чак могу да опстану и у неким антисептичним растворима који се користе за дезинфекцију инструмената и ендоскопа. Многи сојеви псеудомонаса могу да расту у анаеробним условима. Имају минималне нутритивне потребе, треба им само ацетат и амонијак као извор угљеника и азота, тако да ове бактерије добро расту на релативно једноставним и минимално хранљивим подлогама.

**Табела 6.** Веза између предиспонирајућих фактора и инфекције које изазива *P. aeruginosa*

|  |  |
| --- | --- |
| **Место инфекције** | **Предиспонирајући фактори** |
| **Респираторни систем** | Имунодефицијенција, укључујући неутропенију и AIDS  Хемотерапија, употреба вентилатора за дисање  Хроничне болести плућа, конгестивна срчана инсуфицијенција  Цистична фиброза |
| **Кардиоваскуларни систем** | Вештачки залисци  Интравенска примена лекова |
| **Централни нервни систем** | Повреда, операција |
| **Ухо** | Дијабетес и године старости  Повреда, мацерација, инфламација  Услови повећане влажности |
| **Рожњача и око** | Повреда  Продужено коришћење контактних сочива |
| **Кост и зглобови** | Пунктура, повреда  Интравенска примена лекова |
| **Бактеријемија и септикемија** | Имунокомпримитовани пацијенти: дијабетичари, имунодефицијентне особе, пацијенти са неутропенијом и опекотинама  Катетеризација |
| **Уринарни тракт** | Обструкција, катетеризација, операција |
| **Гастроинтестинални тракт** | Имунокомпримитовани пацијенти, улазна врата за бактеријемију |
| **Кожа и меко ткиво** | Опекотине, убодне ране, повреда  Повезано са контаминираним базенима и кадама |

Медицински, најзначајнији врста овог рода је *P. aeruginosa*. Колоније *P. aeruginosa* се разликују од других бактерија овог рода по производњи хидросолубилних пигмената **пиоцијанина и пиовердина**, дајући им карактеристичну плаво-зелену или жуто-зелену боју на агар подлози. На агару, колоније ове бактерије имају карактеристичан мирис налик воћу, грожђу или кукурузним тортиљама, што се понекад може приметити код инфицираних рана или других места масовно инфицираних овим бактеријама. *P. aeruginosa* може да расте на температури између 20°С и 43°С. Раст на вишој температури може да га разликује од осталих *Pseudomona*s-а. Неки сојеви *P. aeruginosa* који узрокују инфекције плућа пацијената оболелих од цистичне фиброзе формирају капсулу састављену од полисахарида **алгината** која њиховим колонијама даје препознатљив мукоидан фенотип.

**Природно станиште и улазак у организам**

С обзиром да *Pseudomonas aeruginosa* живи у води и земљишту, може се наћи на поврћу и биљкама као и у славинама, канализацији и другим влажним површинама одакле их људи могу унети у свој организам. До ширења инфекције може доћи уносом капљица воде из контаминиране судопере, током туширања или након инхалације капљице из колонизоване ендотрахеалне цеви. То углавном није разлог за забринутост, јер углавном, *Pseudomonas aeruginosa* изазива инфекцију тек након слома одбрамбених механизама домаћина. У ствари, иако се може наћи у микрофлори црева и на кожи, *Pseudomonas aeruginosa* добро не адхерира за интактан епител. Међутим, ако је присутан у довољно великом броју, *Pseudomonas aeruginosa* може да уђе у кожу и кроз микролезије. Инфекције које захватају фоликул длаке могу изазвати фоликулитис, а настају као последица купања у загађеним кадама. Температура у кадама фаворизује размножавање *Pseudomonas aeruginosaе*: ђакузи може да садржи и до 100 милиона бактерија по милилитру. Тако велики инокулум може да савлада одбрамбене механизме домаћина и узрокује настанак инфекције, чак и код имунодефицијентних особа. *Pseudomonas aeruginosa* може да изазове упалу спољашњег уха (лат. *otitis externa*) пливача, инфекцију која може бити бенигна или озбиљна са честим рецидивима. У случају имуносупресије или код имунодефицијентних особа, *Pseudomonas aeruginosa* може да изазове инфекцију. Локализована инфекција код хоспитализованих пацијената може да прогредира у тежу инфекцију. На пример, инхалација ове бактерије може узроковати **озбиљну пнеумонију**. Слично томе, **колонизација дигестивног система или катетера** овом бактеријом може узроковати бактеријемију. Значајно је то да дигестивни систем може бити улазно место за бактерију *Pseudomonas aeruginosa* код неутропеничних пацијената који су на хемотерапији, обзиром да се ови лекови дистрибуирају преко слузнице дигестивног система.

**Ширење инфекције**

*Pseudomonas aeruginosa* се креће најмање на три различита начина. Поседује **флагелу** којом се креће **налик пливању**, а има и поларно постављене **пиле** који се контрахују и релаксирају па покрети личе на **трзање**. *Pseudomonas aeruginosa* се такође може кретати у виду **,,ројења“** које зависи од покрета и флагеле и пила.

**Адхезија и колонизација**

Поред важне улоге коју имају за кретање, флагеле и пили су важни и у адхезији за епителне ћелије тако што интерагују са гликолипидима на површини ћелије домаћина. Флагела интерагује и са рецептором на ћелијама урођене имуности **TLR-5** (енгл. ***toll-like receptor-5)*** и на тај начин може да активира имунски одговор. **Тип 4** **пила** су важни за **формирање биофилма**, изграђеног од полисахарида и других полимера и протеина. Полисахарид **алгинат** такође може да делује као адхезин. Алгинат је један од главних компоненти биофилма у изолатима из плућа пацијената оболелих од цистичне фиброзе. **Липополисахарид** (LPS) може такође деловати као адхезин ове бактерије. **Дуги бочни ланци О-антигена** LPSодговорни су за отпорност бактерије на серум, детерџенте и антибиотике.

**Умножавање**

*Pseudomonas aeruginosa* је типично екстрацелуларни патоген. Његов раст у ткиву у великој мери зависи од способности да избегне фагоцитозу неутрофила. Ниска учесталост инфекција које изазива *Pseudomonas aeruginosa* код здравих особа указују на то да фагоцити и епителне ћелије обично успевају да спрече успостављање инфекције. Пацијенти са смањеним бројем циркулишућих неутрофила имају велики ризик за инфекцију изазвану овом бактеријом.

*Pseudomonas aeruginosa* користи неколико стратегија да себи обезбеди хранљиве материје током инфекције. Обезбеђивање гвожђе је од виталног значаја и тешко оствариво, јер је готово све гвожђе у серуму људи чврсто везано за трансферин. *Pseudomonas aeruginosa* продукује **сидерофоре** за везивање гвожђа, које се за гвожђе ",такмиче" са трансферином. Недостатак гвожђа повећава производњу сидерофора, егзотоксина А и протеаза у бактерији. Заузврат, ови молекули могу да оштете ткиво, чиме гвожђе постаје приступачно за бактерију. У недостатки другог неопходног нутритијента, фосфата, *Pseudomonas aeruginosa* повећава производњу фосфолипазе С. Овај ензим може да хидролизује фосфолипиде мембране ћелије домаћина чиме се фосфат ослобађа у слободној форми доступној за бактерије. *Pseudomonas aeruginosa* продукује широк спектар егзотоксина којима могу да изазову локалну инфламацију и оштећење ткива. Ово оштећење ткива омогућава бактерији да добије хранљиве материје које су јој потребне за опстанак. Сојеви којима недостају егзотоксини и еластазе су присутни локално, у опекотинама и ранама, али не успевају да се дисеминују.

Да би преживео у домаћину, *Pseudomonas aeruginosa* не само да мора да узме хранљиве материје, већ мора бити и у стању да избегне механизме одбране домаћина. У крвотоку, бактерије обично не опстају и могу да изазову бактеријемију и сепсу само код имундефицијентних пацијената. Неутрофили су укључени у сузбијање ширења инфекције, што се огледа у повећаној учесталости сепсе коју изазива *Pseudomonas aeruginos*, код особа са тешком неутропенијом.

*Pseudomonas aeruginosa* специфично колонизује плућа пацијената са цистичном фиброзом иако ове особе имају наизглед функционалан имунски систем. Неколико теорија објашњавају прекомерну осетљивост пацијената са цистичном фиброзом за настанак хроничне инфекције плућа изазване овом бактеријом. У овој болести, транспорт јона преко респираторног епитела је поремећен. Упорност инфекције овом бактеријом може се делимично приписати дехидратацији респираторних секрета што резултра поремећајем мукоцилијарног система, који обично "чисти" плућа од инхалираних честица и бактерија. Са друге стране, *Pseudomonas aeruginosa* мења своје карактеристике током хроничне плућне инфекције пацијената са цистичном фиброзом. Као што је претходно дискутовано, расте продукција алгината што бактеријама даје мукоидан изглед. Додатно, сојеви који имају измењен LPS имају модификовану структуру липида А и поремећену продукцију О антигена. Бактерије које су изоловане из плућа пацијената са цистичном фиброзом такође имају мање протеаза, токсина и непокретне су, што им све омогућава да се боље сакрију од ћелија имунског система. Ова промена, у тзв."хроничан фенотип", је регулисана сложеним механизмом.

**Механизам оштећења ткива**

За једну, генерално гледано, безопасну бактерију *Pseudomonas aeruginosa* продукује широк спектар фактора способних да оштете ткиво (Табела 7). Ова бактерија лучи токсин, **егзотоксин А**, који делује идентично као дифтерични токсин. У циљној ћелији овај токсин индукује ADP-рибозилацију фактора елонгације 2 (EF2, енг. *elongation factor*), који је неопходан за синтезу протеина. Такође, продукује већи број екстрацелуларних протеаза различите специфичности. **Еластазе**, као што јој име каже, разлажу еластин у ћелијама домаћина. Међутим, то је заправо цинк металопротеиназа која такође велики број различитих протеина.

*Pseudomonas aeruginosa*, такође инјектира велики број фактора вируленције директно у ћелију домаћина тако што убацује протеине из цитоплазме бактерије у цитоплазму ћелије домаћина. У случају инфекције коју изазива *Pseudomonas aeruginosa*, секреција ефекторских протеина ExoS, ExoT, ExoU и ExoY је контролисана активатором транскрипције гена за егзотоксин А. ExoS и ExoT делују на исти начин: оба изазивају ADP-рибозилацију циљних протеина. Међутим, сваки од њих има и посебне функције: ExoS изазива заокругливање ћелија, а ExoT утиче на интернализацију бактерије у епителне ћелије и макрофаге. ExoY има аденил циклазну активност. ExoU је фосфолипаза која често изазива лизу ћелије домаћина. Продукција овог последњег цитотоксина је повезана са настанком тешких болести.

**Дијагноза**

*Pseudomonas aeruginosa* се лако култивише и идентификује у клиничкој микробиолошкој лабораторији. Култура микроорганизма је од суштинског значаја, јер је *Pseudomonas aeruginosa* отпоран на многе антибиотике који се најчешће користе, укључујући прву и другу генерацију пеницилина и цефалоспорина, тетрациклине, хлорамфеникол и ванкомицин. С обзиром да могућност резистенције *Pseudomonas aeruginosa* варира од болнице до болнице, и мења се из године у годину, познавање преовлађујућих образаца осетљивости и отпорности у датој болници омогућава емпиријску терапију док се чекају резултати културе и антибиограм.

**Терапија и превенција**

Предиспонирајући фактор неуспешног лечења инфекција које изазива *Pseudomonas aeruginosa* је његова резистенција на антибиотике. Резистенција је резултат ограничене пропустљивости спољашње мембране, као и присуства бројних ефлуксних пумпи. Као што је типично за све бактерије, *Pseudomonas aeruginosa* може лако стећи гене за резистенцију на антибиотике из других бактерија процесима трансформације, конјугације и трансдукције. Поред тога, формира биофилм који га штити од антибиотика.

Обзиром да је *Pseudomonas aeruginosa* релативно отпоран на већину антибиотика, озбиљне инфекције се понекад лече са два антибиотика у комбинацији да би се постигао синергистички ефекат терапије. Често су ефикасни β-лактамски антибиотици продуженог спектра, карбапенеми, аминогликозиди и флуорохинолони.

**Табела 7.** Значајни фактори вируленције *P. aeruginosaе*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Продукт** | **Локација** | **Механизам деловања** | **Могући утицај на вирулентност** |
| Пили | Поларно | Адхеренција, кретање | Стварање биофилма, колонизација |
| Флагела | Поларно | Кретање, адхеренција | Дисеминација и покретање урођеног имунског одговора |
| Сидерофоре (пиовердин и пиохелин) | секретован | "Чистач" гвожђа | Присвајање гвожђа |
| Пиоцијанин | секретован | Стварање реактивне медијаторе кисеоника | Оштећење ткива |
| Егзотоксин А | секретован | ADP-рибозилација фактора EF-2 | Инхибира синтезу протеина у ћелији домаћина |
| Егзоензими: ExoS, ExoU, ExoT, ExoY | Секретован | Интеракција са компонентама цитоскелета ћелије домаћина | Цитотоксичност, Оштећење ткива, антифагоцитна улога |
| Еластазе | секретован | Протеолиза протеина (еластин, колаген, Ig, компоненте комплемента) | Оштећење ткива |
| Протеазе | секретован | Протеолиза | Оштећење ткива |
| Алгинат | Везан за ћелију | Адхеренција, заштита од дехидрације и имунског система | Антифагоцитна улога, формирање биофилма |
| Липополисахарид | Спољашња мембрана | Липид А је ендотоксичан;  О антиген штити од убијања ћелије посредовано комплементом | Сепса, интернализација |

***Bacteroides*, интраабдоминалне инфекције и апсцеси**

**Класификација**

У ред *Bacteroidales* убрајају се бактерије из фамилија: *Bacteroidaceae, Porphyromonadaceae, Prevotellaceae* и *Rikenellaceae* од којих су многе интестиналне бактерије, неке насељавају усну дупљу, а неке могу бити узрочник гениталних инфекција жена.

Бактерије из породице *Bacteroidaceae* обухватају неколико врста, од којих је најчешћи узрочних инфекција људи *Bacteroides fragilis.*

***Bacteroidales* (ред)**

***Bacteroidaceae* (породица)**

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides thetaiotaomicron*

*Bacteroides ovatus*

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides uniformis*

*Bacteroides vulgatus*

*Bacteroides intestinalis*

*Bacteroides xylanosolvens*

*Bacteroides stericoris*

*Bacteroides eggerthii*

*Bacteroides nordii*

*Bacteroides dorei*

*Bacteroides fingoldii*

*Bacteroides cellulosilyticus*

*Bacteroides coprocola*

*Bacteroides coprophilus*

*Bacteroides plebeius*

*Bacteroides salyersae*

*Bacteroides massilensis*

***Porphyromonadaceae* (породица)**

*Parabacteroides johnsonii*

*Parabacteroides distasonis*

*Parabacteroides merdae*

*Tannerella forsythia*

*Porphyromonas gingivalis*

***Prevotellaceae* (породица)**

*Prevotella copri*

*Prevotella melaninogenica*

*Prevotella intermedia*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

***Rikenellaceae* (породица)**

*Alistipes putredenis*

*Alistipes shahii*

*Alistipes onderdonkii*

*Alistipes fingoldii*

Бактерије које су у тексту обојене плавом бојом су становници физиолошке микрофлоре црева, оне које су обојене црвеном бојом насељавају усну дупљу и могу бити узрочници инфекција усне дупље док су бактерије означене зеленом бојом узрочници гениталних инфекција жена.

**Природно станиште, начин преношења, колонизација и ширење инфекције изазване бактеријама реда *Bacteroidales***

Дебело црево људи представља најгушће насељен екосистем микроорганизама на Земљи јер садржи више од хиљаду различитих врста микроорганизама чија густина је око 1011 - 1012 микроорганизама по граму колона. Иако, многобројне, ове бактерије су углавном коменсали, док свега неколико врста из реда *Bacteroidales* су способне да преживе и изван дебелог црева, те представљају могући узрок опортунистичких инфекција.

|  |
| --- |
| Бактерије из рода *Bacteroides* које су најчешће изоловане из црева људи  (поређање по опадајућем реду учесталости) |
| *Bacteroides fragilis*  *Bacteroides thetaiotaomicron*  *Bacteroides ovatus*  *Bacteroides vulgatus*  *Parabacteroides distasonis*  *Bacteroides uniformis*  *Bacteroides caccae*  *Bacteroides stercoris*  *Bacteroides eggerthii*  *Parabacteroides merdae* |

Опортунистичке инфекције изазване овим бактеријама настају као последица њиховог насељавања перитонеума, најчешће након повреде, руптуре слепог црева, руптуре интестиналих дивертикула или као последице компликација хирушких интервенција у абдомену. Епидемиолошки подаци указују да се сваке године у САД дијагностикује око 250.000 апендицитиса и око 350.000 дивертикулитиса од којих око 15% перфорира. Уз то, учесталост појаве интестиналих дивертикула и дивертикулитиса расте са старењем, па се и интраабдоминалне инфекције изазвање бактеријама реда *Bacteroidales* најчешће јављају у старијој популацији.

Инфекције изазване бактеријама реда *Bacteroidales* се јављају након продора бактерија из црева у перитонеалну дупљу, па су прве манифестације перитонитис и бактеријемија, након чега се најчешће формира интраабдоминални апсцес. Новонастала, патолошка комуникација између црева и перитонеалне дупље од свега неколико милиметара довољна је да трилиони бактерија из црева населе перитонеум. Углавном настају тзв.полимикробне инфекције[[1]](#footnote-1) стриктно анаеробним и факултативно анаеробним бакетријама (најчешће се срећу бактерије из породица *Bacteroidaceae* и *Enterobacteriacea*). Управо синергизам различитих врста бактерија се сматра кључним за настанак апсцеса. На анималним моделима је показано да инокулација само једне врсте бактерија може узроковати тежак перитонитис, док инокулација две или више различитих врста узрокује настанак тешке акутне инфламације и / или апсцеса.

Пре успостављања патолошке комуникације између перитонеалне дупље и црева, ниво кисеоника је значајно већи у перитонеалној шупљини него у цревима. Због тога, стриктно анаеробне бактерије из цревног садржаја не могу опстати у перитонеалној дупљи. У почетку, најброније бактерије су факултативно анаеробне бактерије, а међу њима најбројнија *E. coli.* Ипак и многе бактерије из црева које припадају породицама *Bacteroides* и *Parabacteroides,* иако су анаеробне,могу се наћи у перитонеалној дупљи и могу узроковати инфламацију и апсцес. Међу њима, најчешћи узрочних интраабдоминални инфекција и апсцеса је ***Bacteroides fragilis****.* Ова бактерија се изолује у око 50% интестиналних инфекција изазваних бактеријама из реда *Bacteroidales.*

1Полимикробне инфекције су изазване већим бројем узрочника. Углавном настају као последица продора микроорганизама из једног у друго ткиво, односно настају синергистичким деловањем бактерија различитих врста. Полимикробне инфекције се најчешће срећу код перитонитиса (садејство бактерије из црева које припадају породицама *Bacteroides* и *Parabacteroides)* и апсцеса плућа који настаје инхалацијом бактерија из орофаринкса.

*Bacteroides fragilis* је аеротолерантна бактерија и може да расте у присуству ниских концентрација кисеоника*.* За разлику од анаеробних бактерија*, Bacteroides fragilis* има високо развијен и строго регулисан ензимски систем за контролу оксидативног стреса (поседује ензиме: **супероксид дизмутазу** која разлаже кисеоничне радикале и **каталазу** која разграђује водоник пероксид). Захваљујући овим ензимима *Bacteroides fragilis* преживљава у перитонеалној дупљи, у присуству кисеоника.

Након уласка у перитонеалну дупљу, микроорганизми се налазе у течности која их, у принципу, може дистрибуирати било где у перитонеални простор. Међутим, оментум и петље танког црева "усмеравају" микроорганизме и служе да се инфекција локализује. Иако је за формирање апсцеса потребно време, формирани апсцеси су обично добро локализовани. Лимфна дренажа и ефекат гравитације утичу на локацију апсцеса. Тако нпр. иако су бактерија инвадирале перитонеалну дупљу у нивоу слепог црева (нпр. након руптуре апендикса), апсцес може бити локализован у ретроперитонеалном простору.

Бактерије из реда *Bacteroidales* поседују ензиме (муцин, хондроитин сулфат и хијалуронате) који им омогућују узимање и обраду несварених угљених хидрата из цревног садржаја које онда користе као извор енергије за свој метаболизам.

Све Gram-негативне бактерије црева у свом ћелијском зиду садрже липополисахарид. Међутим, токсични липид А, компонента липополисахарида *Bacteroides fragilisа,* је структурно различита што узрокује мању "ендотоксичност" у односу на *E. coli.*

Важна особина бактерија, *Bacteroides и Parabacteroides,* је могућност синтезе полисахардидне капсуле. Ове бактерије могу да синтетишу већи број различитих полисахаридних антигена. Полисахаридни антигени су важни за адхеренцију бактерија за перитонеални мезотел и за резистенцију на протеине система комплемент што бактеријама омогућава задржавање у перитонеалној дупљи односно опстанак и дисеминацију у циркулацији.

**Патогенеза**

Након продора бактерија из црева у перитонеалну дупљу, активира се имунски одговор. Већи број бактерија бива дренирана лимфним судовима, док остале бактерије фагоцитују перитонеални макрофаги и неутрофили. Због великог броја фагоцита који брзо долазе на место уласка бактерија, минимална количина (од свега неколико милилитара) цревног садржаја је довољна да узрокује снажну инфламацаију у цревима.

Уколико имунски систем не успе да елиминише бактерије, формираће се апсцес. Продор бактерија у перитонеалну дупљу узрокује повећану васкуларну пропустљивост и излазак плазме, као и депоновање фибрина. Бактерије које су се везале за перитонеум постају "заробљене" у матриксу фибрина. Формира се апсцес, оивичен танком фибринском капсулом богатом колагеном. Унутар апсцеса је велики број бактерија, живих и мртвих фагоцита, као и ћелијски дебрис. Међу бактеријама, у перитонеалном апсцесу је највећи број *Bacteroides fragilis,* али су присутне и факултативно анаеробне и стриктно анаеробне бактерије: клостридије и анаеробне стрептококе *(Peptostreptococcus).* Интраабдоминални апсцеси су опасни због могућег ширења инфекције у околно ткиво или због могућности бактеријемије, њиховог метастатског ширења у удаљене органе и могућности настанка септичког шока.

**Дијагноза**

Дијагноза и локализација апсцеса се поставља визуелизационим техникама: ултразвуком или компјутеризованом томографијом док се за идентификацију узрочника најчешће ради култивација бактерија (најчешће у инкубаторима, у анаеробним условима).

**Терапија**

Уколико се не лечи, перитонитис је фаталан. Због тога, уколико постоји индиција да су бактерије из црева контаминирале перитонеалну дупљу, да би се спречила прогресија инфекције и формирање апсцеса, неопходно је одмах започети терапију применом антибиотика широког спектра. Најчешће се користи комбинација антибиотика ефикасних против аеробних и анаеробних бактерија: метронидазол, комбинација β- лактамских антибиотитика и инхибитора β- лактамазе (пиперацил/тазобактам) и карбапанеми.

Бактерије реда *Bacteroidales* су постале све више резистентне на антибиотике. Пренос гена одговорних за резистенцију на антибиотике се остварује помоћу транспозибилних елемената: конјугативних транспозона и плазмида и то како унутар бактерија исте врсте тако и између различитих бактеријскигх врста. Пример резистенције је резистенција на клиндамицин, који је био лек избора у терапији инфекција изазваних бактеријама *Bacteroidales*, је данас ефикасан само у око 42% случајева.

Уколико је дошло до формирања апсцеса, неопходна је дренажа садржаја, примена антибиотске терапије, као и затварање патолошке комуникације измећу црева и перитонеалне дупље.

**Инфекције осталих органа изазваних бактеријама реда *Bacteroidales***

Бактерије породица *Bacteroides* и *Parabacteroides* су, поред интраабдоминалних апсцеса, изоловане и из крви пацијената са интраабдоминалним инфекцијама, из секундарних апсцеса насталих хематогеним ширењем узрочника, као и из инфицираних рана дијабетичара, инфицираног меког ткива и из супуративног инфективних жаришта у гениталном систему. Ове бактерије могу бити присутне у цревима здравих људи и животиња, али се повезују и са етиопатогенезом неких акутних дијареја и колитиса, па чак и малигном трансформацијом ћелија колона, и следствено са карциномом дебелог црева.

**ЗООНОЗЕ: БРУЦЕЛОЗА И ЛЕПТОСПИРОЗА**

**БРУЦЕЛОЗА: *Brucella spp.***

**Увод**

Бактерије из рода *Brucella* су мали Gram-негативни кокобацили који не стварају споре и непокретни су. Представљају важан економски проблем јер изазивају лако преносиве болести говеда, оваца, свиња и коза. Код гравидних животиња *Brucella* узрокује побачаје, а услед инфекције млечних жлезда ова бактерија може да се излучује у млеку месецима, па чак и годинама. Људи се инфицирају при директном контакту са зараженим животињама, као и индиректно у контакту са контаминираном средином или конзумирањем инфицираног млека и млечних производа, као и меса.

Бруцелоза је типична зооноза, распрострањена широм света и не преноси са човека на човека. Манифестује се као акутно и субакутно фебрилно обољење које може да перзистира месецима или се развија фокална инфекција која захвата многе системе органа. Ова фебрилна болест је позната и као таласаста, ундулантна грозница.

**Карактеристике *Brucella spp.***

Род *Brucella* обухвата између осталог *B. abortus, B. melitensis, B. canis* и *B. suis. B. abortus* изазива обољење говеда, *B. melitensis* изазива бруцелозу коза и оваца, *B. canis* псећу бруцелозу и *B. suis* бруцелозу свиња, а за човека су патогене све четири врсте.

*Brucellaе* су Gram-негативни кокобацили или кратки бацили који су распоређени појединачно и у групи или су виду ланаца. Аеробне су бактерије, немају капсулу и не стварају споре. Расту споро, 2-3 дана у аеробним условима.

Имају структуру која је карактеристична за све Gram-негативне бактерије, садрже спољашњу мембрану и површинске протеине. Садржи липополисахарид (LPS, енгл. LipoPolySaccharides) чији О-специфични полисахардни ланас садржи два главна епитопа (А и М). LPS има ендотоксичну активност и релативно слабу пирогеност. За ефикасну заштиту од ове бактерије задужена је целуларна имуност.

**Епидемиологија**

Бруцелоза је генитоуринарна инфекција оваца, говеда, свиња и других животиња.

Код животиња, бруцелоза је хронична инфекција која перзистира током живота и важан је узрок абортуса, стерилитета и смањене продукције млека код крава, коза и оваца. Међу животињама преноси се при директном контакту са инфицираним ткивом или при ингестији контаминиране хране. *Brucellaе* узрокују хроничну инфекцију млечних жлезда, утеруса, плаценте и епидимиса.

Бруцелоза је типична зооноза од које најчешће професионално обољевају ветеринари, лабораторијски радници, фармери и месари. Инфекција настаје након конзумирања меса, непастеризованог млека и млечних производа, при контакту са екскретима и ткивима заражене животиње. Код људи, бруцелоза је хронична болест коју карактерише грозница, ноћно знојење и губитак телесне тежине у периоду од неколико недеља и месеци.

**Патогенеза и клиничке манифестације бруцелозе**

*Brucellaе* су факултативно интрацелуларне бактерије које инфицирају епителне ћелије и ћелије мононуклеарног-фагоцитног система. Доспевају у организам тако што пенетрирају кроз кожу и слузницу, а затим улазе и умножавају се у макрофагима, у синусоидима јетре, слезини и костној сржи. Преживљавају унутар макрофага тако што супримирају мијелопероксидазу, инхибирају фузију фагозома и лизозома и ремете продукцију цитокина. Код крава, оваца, свиња и коза, еритриол је присутан у плаценти и овојници плода и значајно стимулише раст *Brucella,* због чега је код гравидних животиња инфекција локализована управо на овом месту и праћена је побачајем. Хумана плацента не садржи еритриол.

Ако је локална инфекција неконтролисана, она се даље шири и праћена је формирањем малих гранулома на месту размножавања *Brucella*, а одатле се ове бактерије ослобађају у системску циркулацију. Ове епизоде бактеријемије су углавном одговорне за рекурентну дрхтавицу и скок телесне температуре. Ови наведени догађаји су слични онима који се дешавају и у патогенези тифусне грознице.

За контролу инфекције и елиминацију *Brucella* из макрофага одговоран је Т-ћелијски имунски одговор, а нарочито помагачки Т лимфоцити који продукују TNF-α, TNF-β, IL-1 и IL-2.

Након инфекције (7.-21. дана), бруцелоза започиње дрхтавицом, малаксалошћу и грозницом (39.5-40°С). Често се јавља и знојење и то у касним поподневним сатима и увече. Периодична ноћна грозница (ундулантна грозница) траје недељама, месецима, па чак од 1. до 2. године. Присутни су лимфаденопатија и хепатоспленомегалија. У случају пролонгиране бруцелозе јавља се и губитак телесне тежине (преко 20 kg). Повремено, развија се локализована инфекција у плућима, костима, мозгу, срцу или у генитоуринарном систему.

**Дијагноза и лечење**

За дефинитивно постављање дијагнозе неопходна је изолација узрочника. За изолацију користе се крв и бипсија ткива (јетре, костне сржи или лимфних чворова). Дијагноза се поставља и помоћу серолошких тестова.

Превенција подразумева контролу и имунизацију животиња. Тетрациклини се првенствено користе у лечењу бруцелозе. У тешкој форми болести користе се и стрептомицин, гентамицин и рифампин.

**ЛЕПТОСПИРОЗА: *Leptospira spp.***

**Увод**

Лептоспироза је зооноза и распрострањена је широм света. Највећа инциденца овог обољења је у тропским и субтропским крајевима. Од овог обољења могу оболети вероватно сви сисари, а нарочито глодари, говеда и пси. У инфицираним животињама, лептоспире су локализоване у бубрежним тубулима, а излучују се урином у спољашњу средину. Људи се инфицирају при директном и индиректном контакту са инфицираним урином.

**Карактеристике *Leptospira spp.***

*Leptospiraе* су Gram-негативни спирални бацили. Род *Leptospira* обухвата две врсте: *L. interrogans* (патогена врста) и *L. biflexa* (сапрофитна врста). Ове бактерије поседују две ендофлагеле на својим слободним крајевима, а крећу се ротационим покретима. Осетљиве су на исушивање, екстремне вредности pH (нпр. желудачну киселину) и на дејство природних антибиотика. Уз то, лептоспире су осетљиве и на ниску концентрацију хлора и на температуру 40-60°С. Слана вода је релативно токсична за лептоспире. Расту у аеробним условима.

**Епидемиологија**

Људи се инфицирају при директном контакту са урином или ткивима инфицираних животиња. Од лептоспирозе професионално обољевају месари, ветеринарски хирурзи и узгајивачи животиња, као и ловци и власници кућних љубимаца који су у директном контакту са инфицираним животињама. Људи могу да се инфицирају и приликом рада у стајаћим и каналским водама које су контаминиране лептоспирама. Интерхумани пренос је изузетено редак. Серотип *L. icterohaemoragica* често изазива *Well*-ову болест, једну од најтежих лептоспироза.

**Патогенеза и клиничке манифестације**

У организам лептоспире улазе кроз микролезије на кожи или кроз конјунктиве, а захваљујући покретљивошћу ове бактерије лако доспевају у крв одакле могу да се шире и стигну до централног нервног система и других органа. Интензивно се размножавају и узрокују васкулитис и оштећење ендотела малих крвних судова. Развијају се знаци оштећења централног нервног система, јетре и/или бубрега. Лептоспире могу да изазову инфекцију тубула и интерстицијални нефритис које је праћено таложење имунских комплекса на мембрани гломерула.

Лептоспироза може да протекне као блага субклиничка инфекција или као тешко обољење (*Well*-ова болест). Благи облици лептоспирозе се описују као аниктерична лептоспироза. Започиње грозницом, мучнином, повраћањем, главобољом, абдоминалним болом и тешком мијалгијом. У тешкој форми болести разликују се фаза бактеријемије и имунска фаза коју карактерише продукција антитела и привремено исчезавање лептоспира из крви. Тешки облици се описују као иктерична лептоспироза, а карактерише се инсуфицијенцијом јетре и бубрега, као и крварењем. Захваћен је и централни нервни систем, а јављају се и укочен врат и запаљенске промене у цереброспиналној течности.

У неким случајевима лептоспирозе, доминирају плућне манифестације, као што су кашаљ, губитак даха или хемоптизије. У тешким случајевима јављају се плућне хеморагије.

**Дијагноза и лечење**

Дијагноза лептоспироза се поставља серолошким тестовима. Лептоспире могу да се изолују из крви, ликвора и урина.

За лечење тешке форме болести користе се пеницилин, еритромицин и ампицилин. Тетрациклини се користе код блажих облика лептоспирозе.

**НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 10**

**БОЛЕСТ МАЧЈЕ ОГРЕБОТИНЕ, БАЦИЛАРНА АНГИОМАТОЗА И ДРУГЕ БАРТОНЕЛОЗЕ**

Врсте из рода *Bartonella* могу да изазову тешке инфекције код имунодефицијентних и имунокомпететних особа са различитим манифестацијама у зависности од одбрамбених снага домаћина. *B. henselae* је узрочник две болести: болести мачје огреботине, самоограничавајућег инфективног лимфаденитиса који се преноси огреботином или уједом наизглед здраве али инфициране мачке и бациларне ангиоматозе, кожних и висцералних тумороликих пролиферација крвних судова првенствено код оболелих од AIDS-a. *B. quintana* такође изазива две болести: француску грозницу, петодневну грозницу са релапсима која се преноси вашима тела и бациларну ангиоматозу. У Јужној Америци ендемска бартонелоза, *Oroya* грозница, се преноси уједом комарца, а карактерише је фебрилно стање са тешком хемолитичком анемијом и/или следственим вазопролиферативним кожним променама.

У деловима Перуа, Еквадора и Колумбије кожно обољење названо перуанска брадавица је било познато још у време пре Колумба. У другој половини 19. века еподемијска грозница (*Oroya* грозница) и анемија су се јавиле међу радницима на изградњи железнице. У то време перуански студент медицине *Daniel Carrion*, je показао да промене преуанских брадавица садрже исте инфективне агенсе који су одговорни за настанак Ороја грознице. Апликовао је себи материјал са кожних промена и на несрећу умро је од акутне фебрилне болести. У част студента медицине чији су аутоексперименти омогућили уочавање ове везе болест је касније названа *Carrion*-ова болест. Етиолошки фактор Керионове болести, *B. baciliformis* је открио Alberto Barton и 1913. године је показо да инфицира еритроците у току акутне инфекције. Инфекције крви узрокују екстремне анемије због масивне деструкције еритроцита мононуклеарним фагоцитима у периферним лимфним органима као што је слезина.

На северној хемисфери, француска грозница коју изазива *B. quintana* је била један од главних узрока смрти у Првом светском рату. Болест се у новом облику јавила код оболелих од AIDS-a и код бескућника. Имунодефицијентне особе су посебно осетљиве на инфекцију која може да се манифестује као фебрилна бактеријемија или туморолике пролиферације у крвним судовима коже и висцералних органа које се клинички и патолошки не разликују од бациларне ангиоматозе. Бескућници у Европи и Северној Америци имају *B. quintana* у крви и срчаним залисцима.

**РАСПРОСТРАЊЕНОСТ И ТРАНСМИСИЈА**

*B. henselae* улази у кожу човека огреботином или уједом инфициране мачке, вероватно инокулацијом фецесом мачјих бува који садржи бактерије. Пренос са мачке на мачку се обавља путем ваши. Насупрот томе, *B. quintana* се у току Првог светског рата међу људима преносила путем вашке тела људи. У новије време многе инфициране особе нису имале никакве знаке који указују на постојање вашки тела. Други могући али још непотврђен начин преношења *B. quintana* укључује контаминиран прибор за интравенску примену лекова или друге артроподе. Трећа врста *Bartonellae, B. baciliformis* се преноси уједом комарца флеботомуса који узима оброк крви од инфицираног домаћина, вероватно се у њему микроорганизам умножава и онда их преноси храњењем крвљу новог осетљивог домаћина. Људи могу да буду једини резервоар *B. baciliformis* али друге врсте из рода *Bartonellae* могу да инфицирају различите сисаре (глодаре, мачке, псе) у ендемским подручјима свуда у свету.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ТАБЕЛА 2. Eтиологија и епидемиологија инфекција изазваних *Bartonella*-ама** | | | |
| **Врста** | **Болести** | **Природни резервоари** | **Трансмисија** |
| *B. henselae* | Болест мачје огреботине, бациларна ангиоматоза | Мачке | Мачја огреботина или ујед (са мачке на човека), мачје буве (са мачке на мачку) |
| *B. quintana* | Француска грозница, бациларна ангиоматоза | Људи | Фецес вашки, могуће друге артроподе и контаминирани прибор за интравенску примену лекова |
| *B. bacilliformis* | *Oroya* грозница (или *Carrion*-ова болест), перуанска грозница | Људи | Ујед комарца |

**ШИРЕЊЕ, МУЛТИПЛИКАЦИЈА И ОШТЕЋЕЊЕ**

У болести мачје огреботине *Bartonellа henselae* изазива малу папулу на месту инокулације. Микроорганизам се онда шири лимфним судовима до дренирајућих лимфних чворова где се бактерије размножавају и јавља се снажан мешовити грануломатозни и супуративни одговор домаћина. Овај одговор углавном ограничава инфекцију и само неколико бактерија онда може да се нађе у лимфним чворовима.

Код неких пацијента, углавном оболелих од AIDS-а одговор домаћина није довољан да контролише инфекцију. Микроорганизми се слободно репликују и у великом броју дисеминују крвотоком што се клинички манифестује као сепса или локализована инфекција коже, јетре и других унутрашњих органа. У инфекцијама коже и других органа бактерије продукују супстанце које стимулишу продукцију цитокина којима стимулишу пролиферацију малих крвних судова резултујући лезијама бациларне енгиоматозе.

И *B. quintana* и *B. henselae* су чести изазивачи ендокардитиса са негативним културама, у такозваним рутинским културама микроорагнизми не могу да поврате способност размножавања. У случају француске грознице *B. quintana* улази у еритроците човека и ту се репликује. То може да објасни грозницу са релапсима, али интраеритроцитни раст обично не изазива анемију или неко друго стање опасно по живот. *B. baciliformis* се везује за еритроците, деформише мебрану и улази у ћелије и мултипликује се у цитоплазми еритроцита. Тешка анемија може да настане због значајно повећане еритрофагоцитозе. Патогенеза последичних хроничних нодуларних кожних лезија је сличан као у бациларној ангиоматози.

**ДИЈАГНОЗА И ЛЕЧЕЊЕ**

Инфекције бартонелама могу да се дијагностикују култивацијом микроорганизама изолованих из крви или кожних лезија, ипак раст је спор и рутинске културе обично пропадну пре него што се организми детектују. Алтернативно дијагноза инфекције *B. quintana* и *B. henselae* може да се постави детектовањем специфичних антитела код пацијента са суспектним клиничким знацима и симптомима. Бартонеле такође могу да се детектују у биптатима коришћењем специјалних метода бојења сребром. Инфекције бартнелама могу да се докажу PCR анализом узорака коже и ткива.

Лек избора за бациларну ангиоматозу или бактеријемију узроковану *B. quintana* или *B. henselae* је еритромицин; доксициклин и аитромицин такође дају добре резултате. Нажалост релапси који захтевају понављани или дуготрајни третман одржавања се јављају код имунодефицијентних особа. У инфекцији *B. baciliformis* хлорамфеникол је традиционално даван у стадијуму акутне фебрилности (Ороја грозница) због велике учесталости компликација које настају због суперинфекције салмонелама. Тренутно је лек избора ципрофлоксацин али и комбинација са другим антибиотицима се користи да би се избегло стварање резистенције. Рифампин се користи за много мање озбиљно стање верука.

**КУГА**

Куга је била узрок неколико пандемија, од којих је најпознатија Црна Смрт, почела 1346. године и убила је 30 милиона људи у Европи. Иако су пандемије куге ишчезле са појавом антибиотика и бољом дератизацијом, епидемије се широм света јављају и даље и то око 1.700 случајева годишње, укључујући неколико случајева сваке године у југозападном делу САД-а. Бактерија која изазива кугу, *Yersinia pestis*, има неколико карактеристика које је чине добрим биолошким оружјем:

• релативно је стабилна у окружењу и може да преживи и до 1 сат у облику аеросола

• плућна форма је заразна

• без лечења, смртност од плућне куге је 100%

• и само помињање куге изазива велику панику

• куга је веома заразна и довољно је само 100-500 микроорганизама да изазову болест.

Најстрашнији метод ширења куге је аеросолизација. Иако су Јапанци у току Другог светског рата покушали да заразе Кинезе кугом, употребом бува заражених *Yersinia-*ом *pestis*, овај метод ширења куге је неефикасан и непредвидив. Руски програм за развој биолошког оружја. Биопрепарат је произвео аеросолизовану форму изазивача куге, 50kg овог облика је могло да инфицира и до 100.000 људи и изазвало је 36.000 смртних случајева.

*Yersinia pestis* је Gram- негативни кокобацил. Вируленција микроорганизама зависи од неколико фактора:

* антиген капсуле FI има антифагоцитну улогу
* активатор плазминогена деградира фибрин и олакшава ширење микроорганизма
* V и W антигени имају антифагоцитно својство и омогућавају микроорганизму да преживи и размножава се у ћелијама домаћина
* Yops протеини имају антифагоцитно својство и спречавају ефикасан инфламацијски одговор
* производи ендотоксин или липополисахарид, који изазива већину клиничких манифестација куге.

Куга је зоонотска инфекција глодара, у урбаним срединама животињски резервоари су обично пацови, док у шумским областима болест могу да преносе веверице, мишеви, или преријски пси. У сваком случају, инфекција се међу глодарима преноси уједом на пример пацовских бува. Природна трансмисија међу људима се јавља када се заражене буве глодара хране на људима. Након уједа инокулисане бактерије мигрирају у лимфне чворове, где се мултипликују у мононуклеарним ћелијама. После периода инкубације од 2 до 8 дана од уједа буве, развоја се грозница, дрхтавица и оток лимфних чворова који су болни, називају се бубони и најважнија су карактеристика бубонске куге. Бубони се обично налазе у препонама, аксилама или цервикалним лимфним чворовима и често су толико осетљиви да онемогућавају покретање захваћеног региона тела.

Уколико се не лечи, куга може да се прошири на плућа (пнеумонична куга) или у крвоток (септикемична куга). Плућна куга може бити примарна или секундарна. Секундарна плућна куге настаје услед хематогеног ширења *Yersiniaе pestis* у случају нелечених облика бубонске или септикемичне куге. Примарна плућна куга се развија после директне инхалације бацила куге који потичу од других људи или животиња, нарочито мачака, који имају плућну кугу. Септикемична куга се одликује дисеминованом интраваскуларном коагулацијом (ДИК), некрозом малих крвних судова и крварењима у кожи што узрокује настанак великих љубичастих или црних лезија (пурпура и екхимозе).

Кожне лезије и некроза прстију руку и ногу које су се дешевале код оболелих у пандемији куге у 14. веку (у терминалним фазама болести) су послужиле као инспирација за назив „Црна смрт“. Стопа смртности од септикемичног облика куге је, без лечења, скоро 100%.

Лечење плућне куге мора да започне у року од 24 сата од појаве симптома, или смртност достиже 100%. *Yersinia pestis* којом се човек зарази природним путем је осетљива на аминогликозиде, стрептомицин и гентамицин; доксициклине; и флуорохинолоне. Пошто плућна куга може да се пренесе са особе на особу капљичним путем, оболели са овим обликом болести морају да се лече у респираторној изолацији. Поред тога, особе у блиском контакту са оболелима би требало да добију профилактичку антимикробну терапију.

**ТУЛАРЕМИЈА**

Туларемија је болест изазвана Gram-негативном бактеријом *Francisella tularensis* и јавља се широм Северне Америке и Азије. Животиње који су резервоари инфекција су: зец, волухарица и веверице. Као и код куге, инфекција се међу животињама преноси уједом крпеља, вашки и комараца. Људи се инфицирају уједом инсеката уједа, руковањем заразним ткивом животиња, ингестијом контаминиране хране или воде и капљичним путем.

*Francisella tularensis* је интрацелуларни патоген који инфицира макрофаге, хепатоците и епителне ћелије. Фактори вируленције су антифагоцитна капсула и ензим цитрулин уреидаза. Кључни одговор домаћина на инфекцију је целуларни имунски одговор са карактеристичним грануломатозним инфилтратима у лимфним чворовима, јетри, плућима, слезини и костној сржи. Туларемија може да се погрешно дијагностикује као туберкулоза ако су грануломи мултипли.

Туларемија је такође коришћена као агенс за биотероризам. Јапанци су проучавали ову болест у програму развоја биолошког оружја у Манџурији (1932-1945.), а руски Биопрепарат програм је развио аеросолизовану форму *Francisella tularensis* која је резистентну на антибиотике и вакцине.

Стопа смртности нетретираних пнеумонија или септичких облика туларемије је доста висока, око 60%. Уколико се болест лечи антибиотицима стопа леталитета је мања од 2%. Изолација за оболеле од туларемије се не препоручује, јер нема преноса болести са човека на човека.

Дијагноза туларемије (евентуалног биотерористичког напада) је веома тешка с обзиром да је манифестација болести врло неспецифична. Лимфаденопатија, обележје туларемије која се развија после природног пута инфицирања не може да буде присутна, а стандардним микробиолоким испитивањем спутума би *Francisella tularensis* могла да се пропусти или да за постављање дијагнозе буде потребно неколико дана или недеља.

Третман избора за плућне, септичке и тифоидне туларемије је аминогликозидни антибиотик. Ципрофлоксацин и доксициклин су такође ефикасни и имају предност у случају масовних инфекција. Постоји жива, атенуисана вакцина за *Francisella tularensis* и користи се за лабораторијске раднике изложене туларемији, међутим, у студијама са добровољцима је уочено да вакцина не штити увек од аеросолизоване форме *Francisella tularensis*.

1. [↑](#footnote-ref-1)