

**Ентеробактерије. Кампилобактерије.  
Хеликобактерије. Неспорогене  
аеробне бактерије.**

# Опште карактеристике

- Неспорогене грам негативни штапићи
- факултативни анаероби
- заједнички антиген ентеробактерија (Enterobacterial common antigen (ECA))
- расту на ВРА (*Baird-Parker Agar Base*)-селективна подлога
- MacConkey агар за диференцијацију
- На основу ферментације лактозе деле се:
  - ❖ лактоза позитивне (*Escherichia coli*, *Klebsiella*)
  - ❖ лактоза негативне (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*)
- каталаза +
- оксидаза-



# Enterobacteriaceae

## Opportunistic pathogens

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Enterobacter aerogenes*

*Serratia marcescens*

*Proteus* spp.

*Providencia* spp.

*Citrobacter* spp.

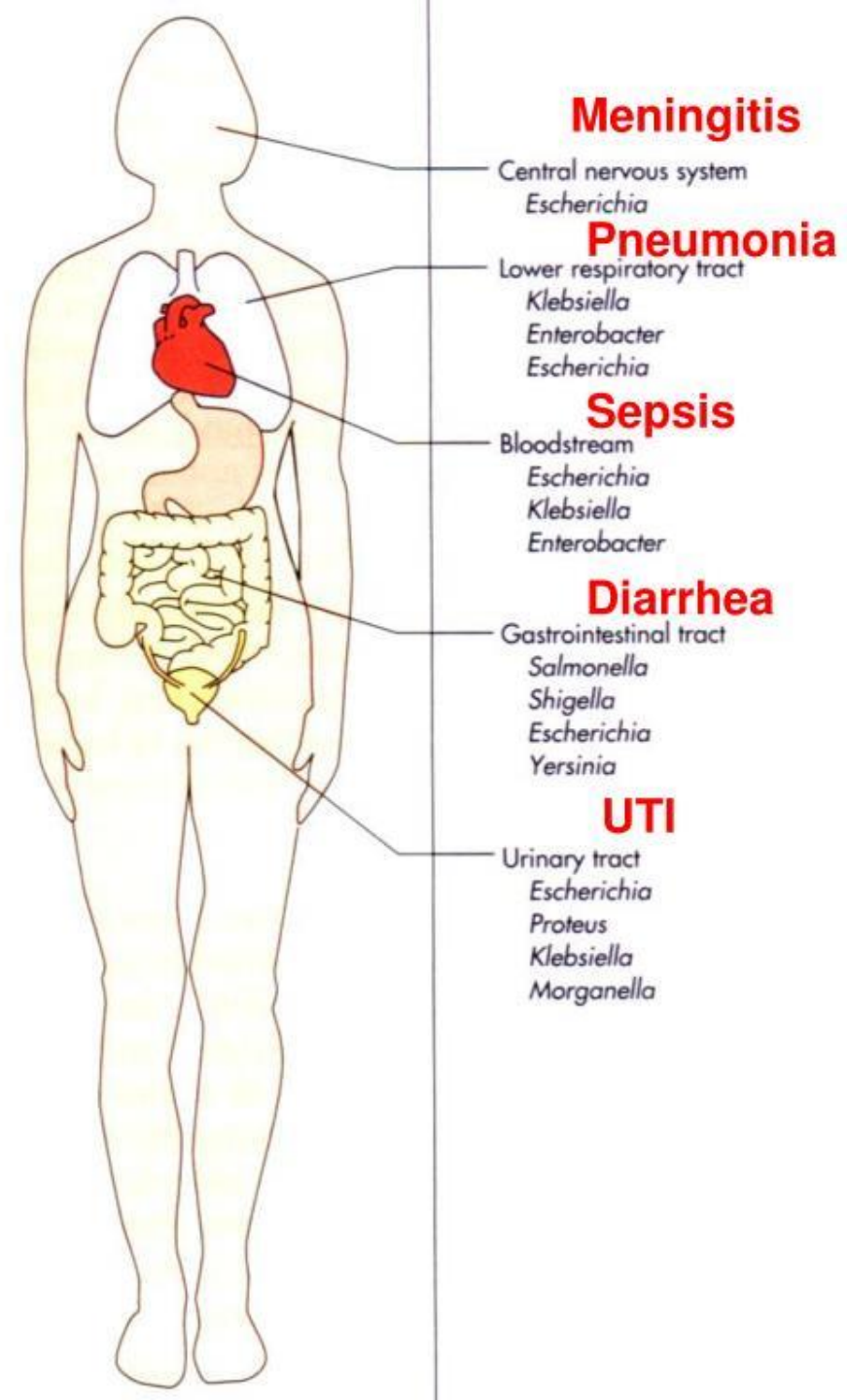
## Obligate pathogens

*Salmonella* spp.

*Shigella* spp.

*Yersinia* spp.

Some *E. coli* strains



# Изазивачи бактеријских инвазивних гастроинтестиналних инфекција и секреторне дијареје

Највећи број цревних бактерија које изазивају секреторну дијареју су Грам-негативне бактерије из породица:

*Enterobacteriaceae*

*Vibrionaceae*



**Секреторна или воденаста дијареја - настаје услед губитка воде и електролита у танком цреву**

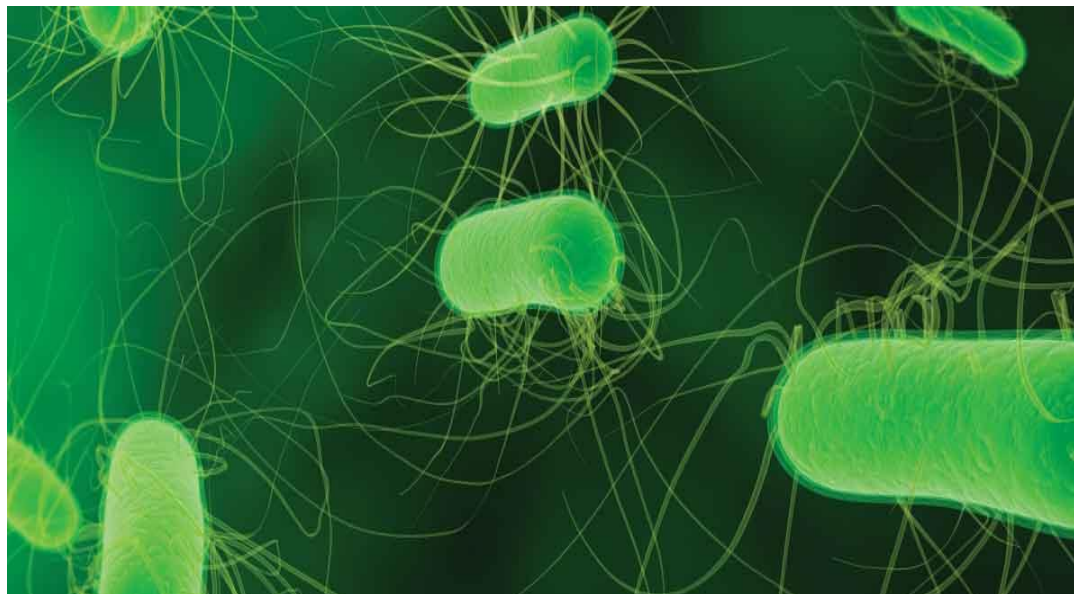
**Дијареја - водећи узрок смртности одојчади и деце у неразвијеним и земљама у развоју**

Међу бактеријама, најчешћи узročник воденастих дијареја су: *E. coli*, *Shigella sonnei* и **нетифоидна *Salmonella***.

**Колера** је пример воденасте дијареје. Узрокована је бактеријом *Vibrio cholerae*, чланом породице ***Vibrionaceae***



# *Escherichia coli...*

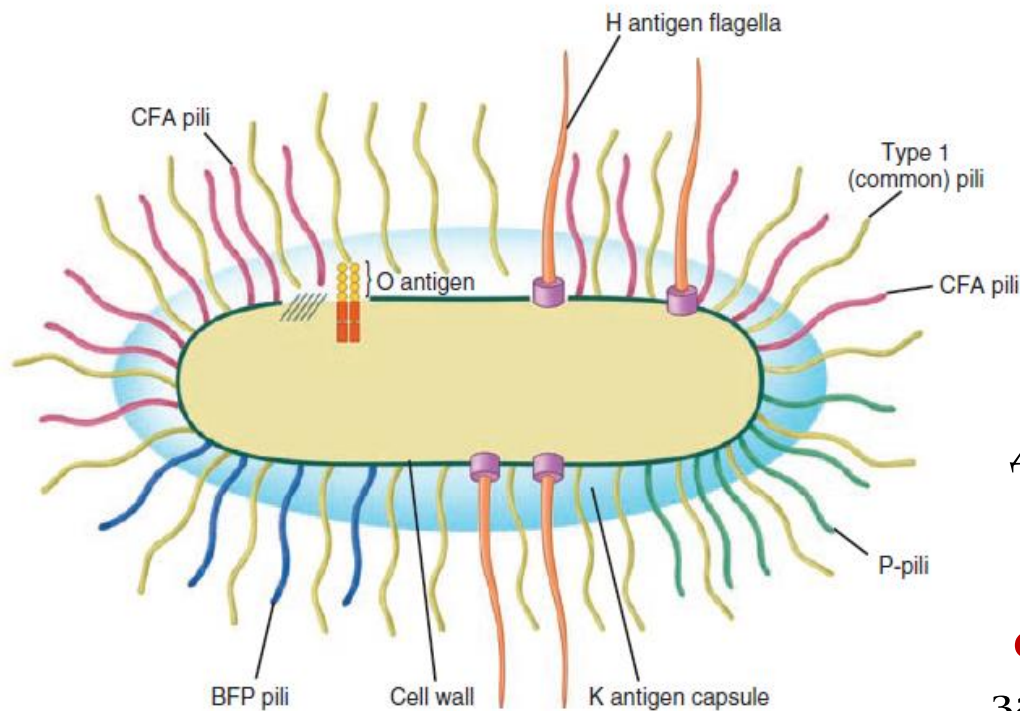


**...узрочник опортунистичких  
и цревних инфекција**

Најбројнија факултативно анаеробна бактерија која **колонизује доње делове  
дигестивног система људи и животиња**

Најчешћа врста породице *Enterobacteriaceae* која је **члан сталне микрофлоре  
црева**

# Пили су важан фактор вируленције и показују тропизам за различите типове епителних ћелија домаћина



Већина *E. coli* исказује **1 тип пила** (заједничке пиле) којима се везују за широк спектар типова ћелија

Неки сојеви поседују специјализоване пиле:

**P-** пиле везују се за остатке дигалактозида на ћелијама бубрега

Патогене групе *E. coli* које изазивају дијареју поседују **специфичне пиле** којима се везују за гликолипиде и гликопротеине на површини ентероцита

# Класификација патогених сојева *E. coli*

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

**Инокулум *E. coli* -око 100 000 000 бактерија;  
начин трансмисије: унос контаминираних хране и воде**

# Ентеротоксигене *E. coli* (ЕТЕС) -епидемиологија-

- Најважнији узрочник дијареје путника
- Изазива и дијареју беба у земљама у развоју где су водећи узрок морбидитета и морталитета у току прве 2 године живота
- Пут преноса: конзумација контаминиране воде и хране, као и интерхумани контактни пренос. Маринирано месо, салате и поврће су удружени са повећаним ризиком од обољевања



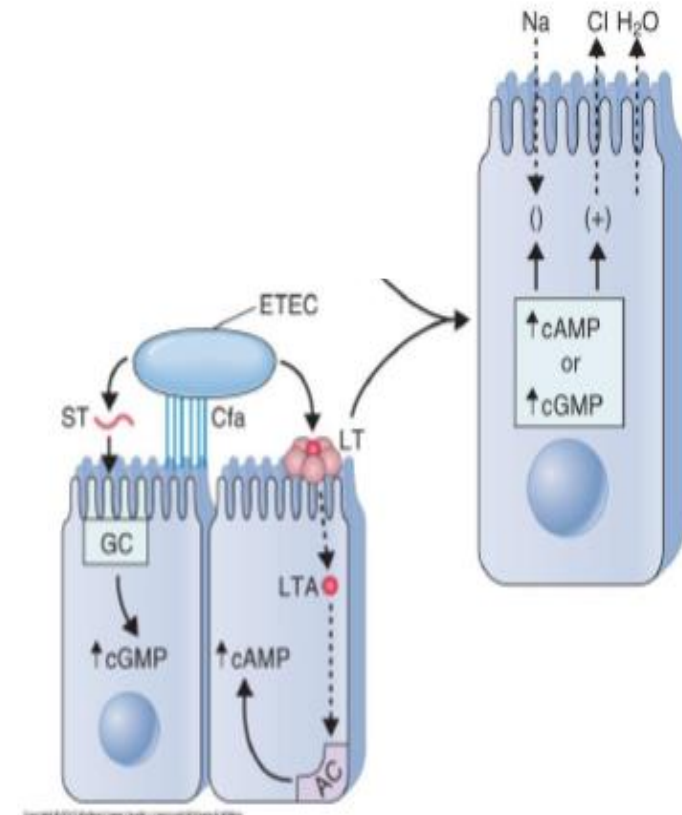
# Механизам настанка дијареје

**Дијареја је резултат деловања токсина LT и/или ST**

Адхезија за површину микровила (посредована бројним варијантама CF (*colonizing factor*) пила је есенцијална за ефикасно допремање токсина у циљне ентероците

LT се везују за свој рецептор, улази у везикуле. Активна субјединица токсина се транспортује до базолатералне мембране аденилат циклазног комплекса (AC) Токсини преносе ADP рибозу до гванозин 5 трифосфат везујућег протеина AC-а, повећавајући cAMP

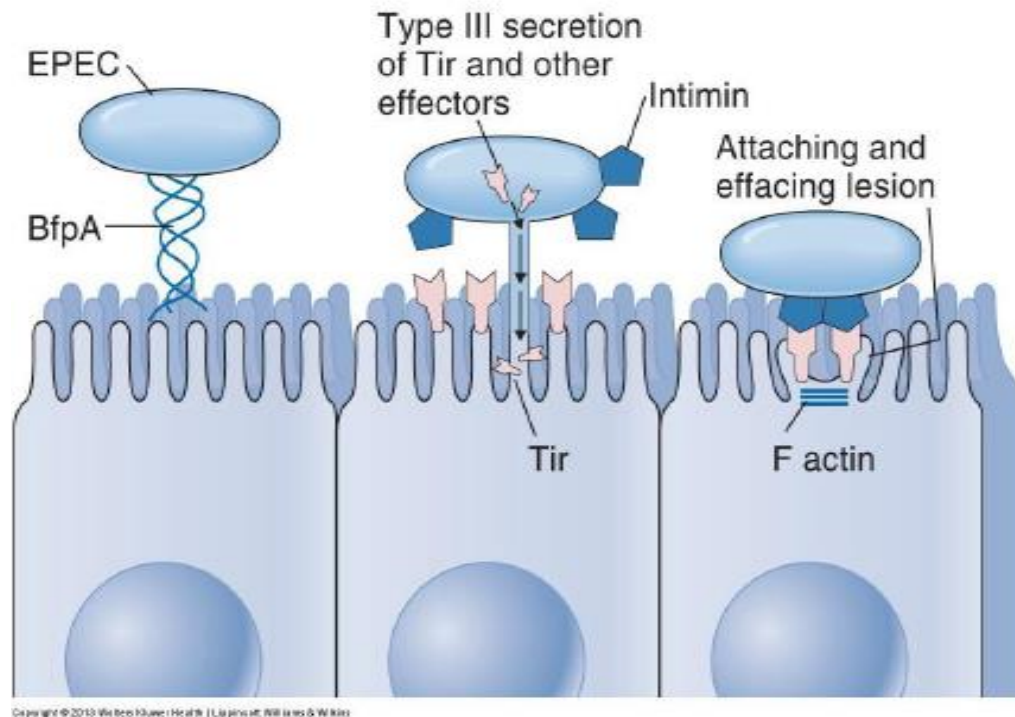
ST се везује за мембранску гванилат циклазу и повећава ниво цикличног гванозин 5 монофосфата (cGMP) И cAMP и cGMP редукују апсорпцију натријума у трепљастим ћелијама и повећавају секрецију хлора у пехарастим ћелијама узрокујући воденасту дијареју



# Ентеропатогене *E. coli* (EPECs) -епидемиологија-

- Изазивају дијареју одојчади и мале деце у зељама у развоју
- Раније је узроковала интрахоспиталне епидемије у породиличтима и дечјим одељењима и у развијеним земљама

# Механизам настанка дијареје



Бактерија се везује за епителне ћелије  
танког црева помоћу

**"формирани пакет пила"** (енгл.  
*bundle-forming pilus (BfpA)*)

Испоручује **рецепторски протеин,**  
**Tir.**

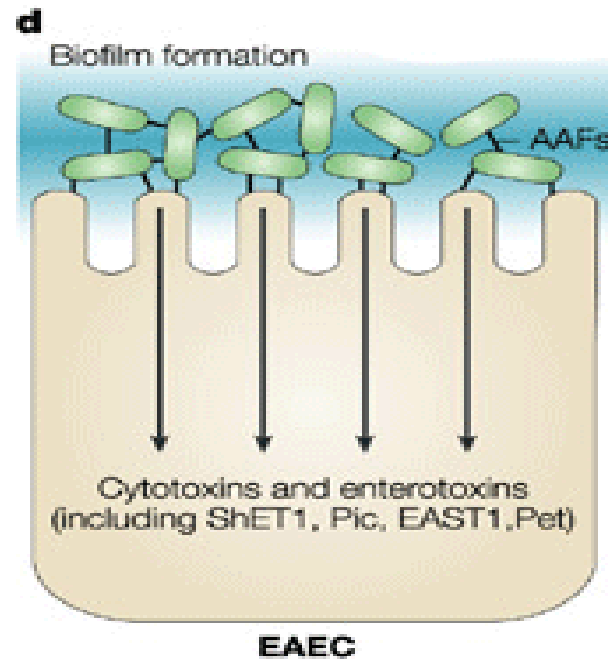
**Интимин** на површини бактеријске  
ћелије блиско адхерира за циљну  
ћелију везујући се за инсертован  
Tir рецептор.

Индукује се **полимеризација актина**  
**реаранжирање цитоскелета**

Ови процеси резултирају  
**формирањем "постоља"** важних  
за адхеренцију ЕПЕС и настанак  
лезија

**Малапсорпција настала након преуређења микровила и  
прекид интерепителних веза узрокује већу пропустљивост у  
цревима и дијареју**

# Ентероагрегативна *E. coli* (EAggEC)



EAggEC аглутинира и формира агрегате у култури ткива и узрочник је дијареје деце млађе од 6 месеци, а која често упорно траје недељама и узрокује малнутрицију.

EAggEC може бити и узрочник упорне дијареје код неких одраслих пацијената оболелих од HIV

# Ентерохеморагична *E. coli* (ЕНЕС)

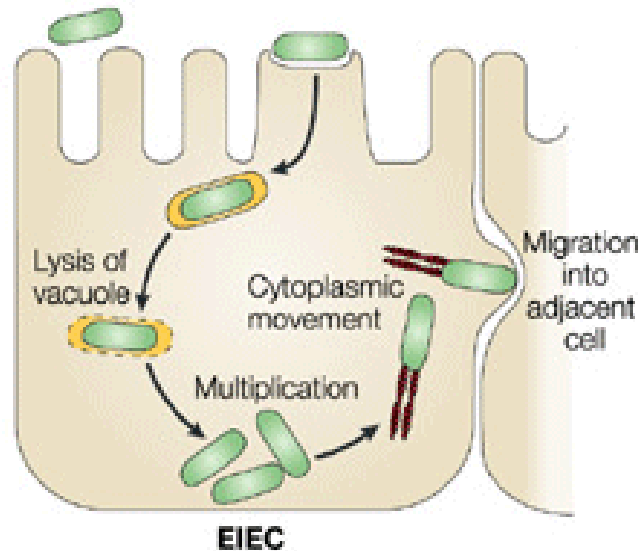
- Најчешће идентификован серотип је **O157: H7**
- Узрокују карактеристичне афебриле крваве дијареје (**хеморагијски колитис**)
- Компликација хеморагијског колитиса је **хемолитичко-уремијски синдром** (хемолитичка анемија, тромбоцитопенија и бубрежна инсуфицијенција)





# Ентероинвазивне *E. coli* (EIEC)

- Сличне шигелама
- Углавном изазивају инфекције код деце млађе од 5 година у земљама у развоју
- Повремене епидемије у развијеним земљама које су обично удружене са уносом контаминиране хране и воде
- Људи су једини познати резервоар инфекције



# Екстраинтестиналне инфекције које изазива *E. coli*

*E. coli* су много чешће изазивачи уринарних инфекција

## 1. Инфекције уринарног система

- 80% циститиса младих жена
- пијелитис и пијелонефритис

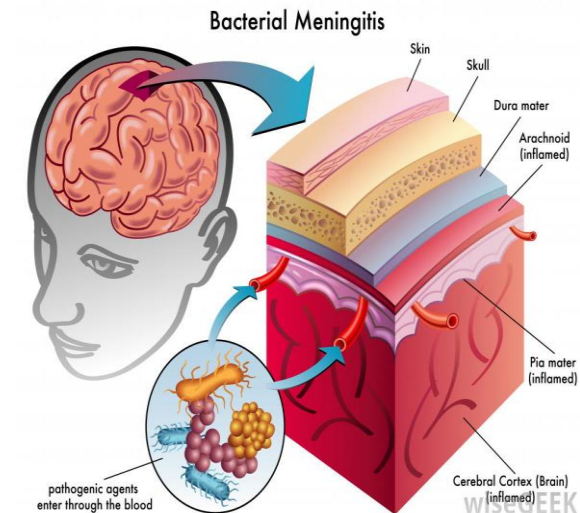
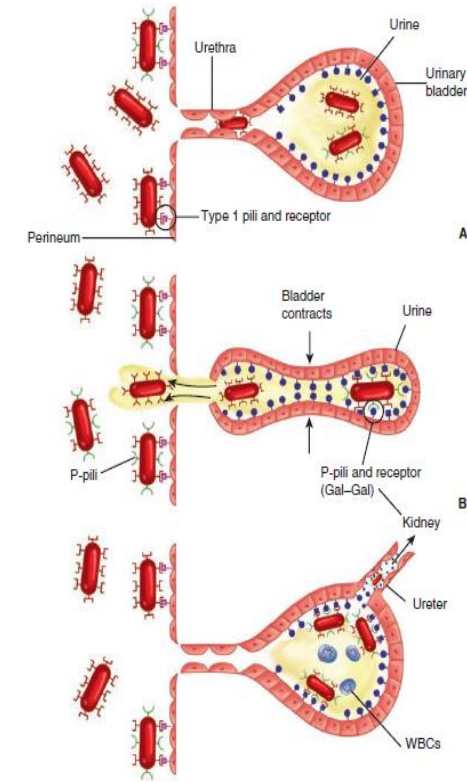
### Ендогена инфекција

*E. coli* из микрофлоре црева преко перинеума контаминира уретру

Разлике у анатомској грађи утичу на подложност инфекцији

**2. Сепса-** као компликација уринарне инфекције или инфекције дигестивног система (код новорођенчади и имунодефицијентних особа)

**3. Менингитис новорођенчади-** један од најчешћих узрочника (слично *S. agalactiae*). 75% случајева је изазвано сојевима који поседују K1 капсуларни полисахарид



# *Shigella spp...*

Род шигела чине четири врсте:



*S. dysenteriae* (серогрупа А) тип 1 — најтежи облик бациларне дизентерије

*S. flexneri* (група В) — бациларна дизентерија (најчешће изолована у земљама у развоју)

*S. boydii* (група С)

*S. sonnei* (група D) — воденасте дијареје у развијеним земљама

# Епидемиологија

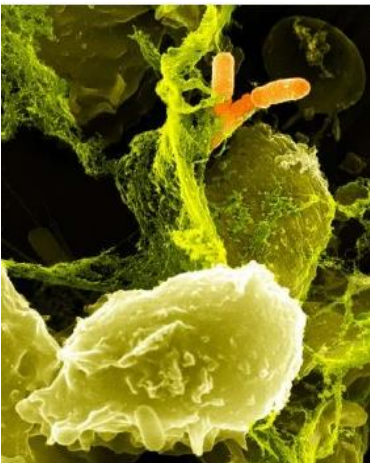


Шигеле су **стриктно патогени за човека**

Преносе се најчешће **директним контактом** (преноси се и преко хране и воде контаминирани фецесом)

**Инфективна доза је мала:** неколико стотина до неколико хиљада бактерија што омогућава лако ширење инфекције са једне особе на другу

# Како шигеле преживљавају у желуцу, у условима ниске вредности рН?



Када су изложене киселој средини, прилагођавају се **захваљујући комплексној контроли експресије гена**, али су мање способне да нападну ћелије

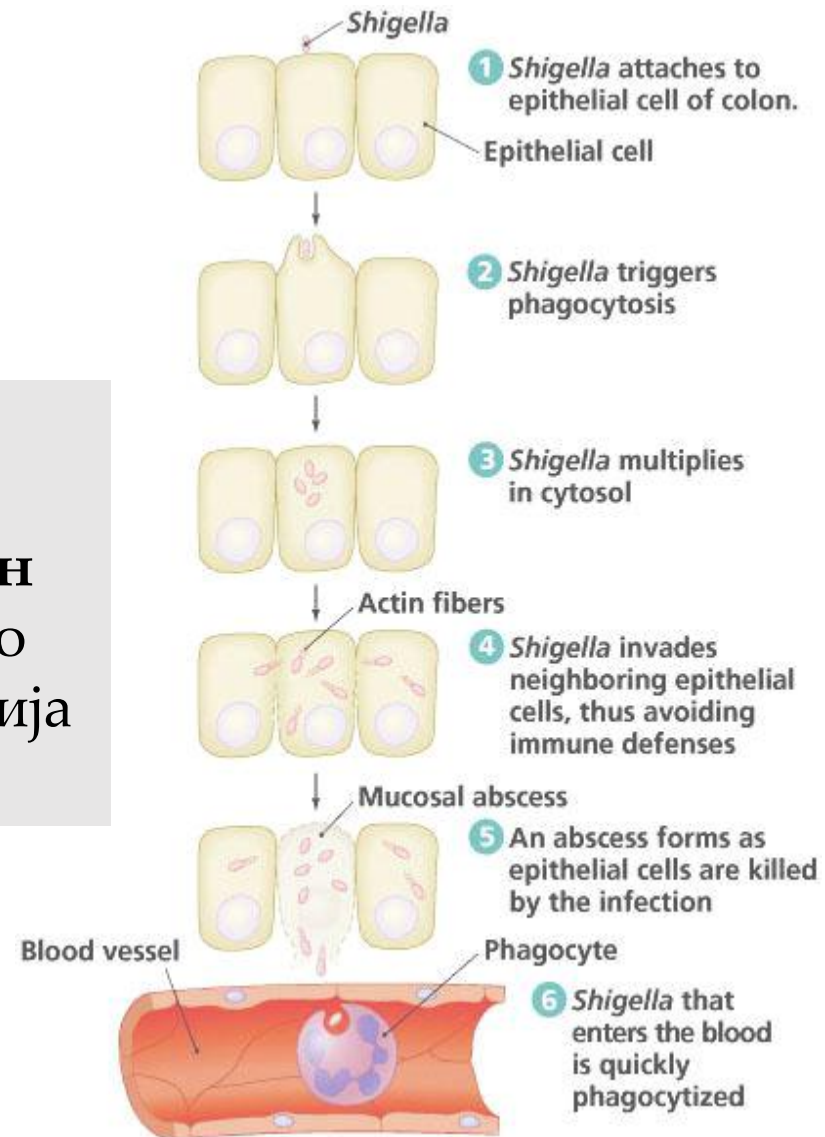
У **танком цреву** (у алкалној или неутралној средини), шигеле супримирају гене одговорне за њихову отпорност на киселине и **експримирају инвазивни фенотип**

Отпорност на киселине поново је активна када шигеле дођу до дебелог црева



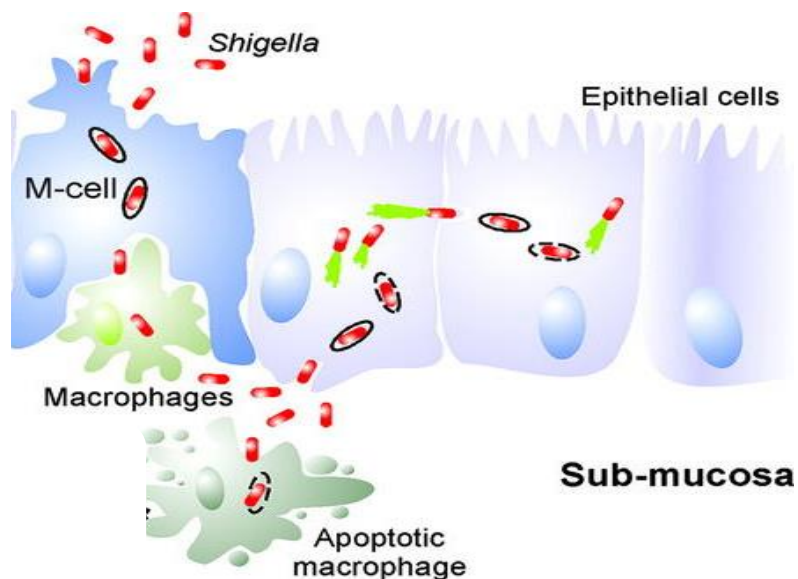
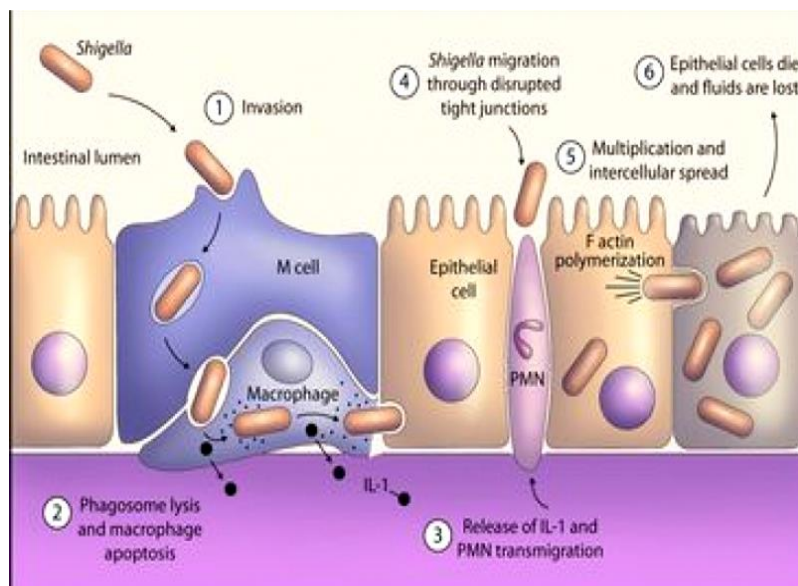


Главни патолошки догађај је инвазија и оштећење слузнице колоне. Ово активира интензиван акутни запаљенски одговор што резултира формирањем улцерација и апсцеса



**Шигеле никада не продиру у крв**  
(изузев *S. dysenteriae* типа 1)

# Патогенеза бациларне дизентерије



Улазе у лимфне фоликуле слузнице црева  
преко специјализованих М ћелија  
(важни *Ira* протеини) или мењају  
протеине одговорне за међућелијске везе....  
....Брзо долазе до ламине проприје, где их  
фагоцитују макрофаги...  
...Макрофаги продукују IL-1 и IL-8 којима  
узрокују снажну инфламацију и  
привлачење неутрофила

... У ламини проприји шигеле  
активирају **апоптозу макрофага**...  
...Ослобођене шигеле затим инвадирају  
суседне епителне ћелије  
црева кроз њихову базалну површину...

...*IcsA* изазива полимеризацију  
актина ћелије домаћина. Брза  
полимеризација и деполимеризација  
актинских филамената на једном  
крају гура као "пропелер" бактерију  
унапред

# Механизам оштећења ткива у бациларној дизентерији

Смрт епителних ћелија узрокује настанак **локалне улцерације** у колону **и ексудације леукоцита и еритроцита** у лумен црева

Присуство крви и гноја у столицама удружених са болним пражњењем црева (тенезмама) су карактеристични за бациларну дизентерију

Бактеријемија ретка (изузев у инфекцији изазваном *S. dysenteriae* типа 1)

# *Salmonella spp...*



Салмонеле могу да узрокују:

**гастроентеритис:** углавном *S. enterica* подврста *enterica*

**тифусну грозницу:** углавном *S. typhi* и *S. paratyphi A* и *B*  
(инфицирају само људе)





# Епидемиологија

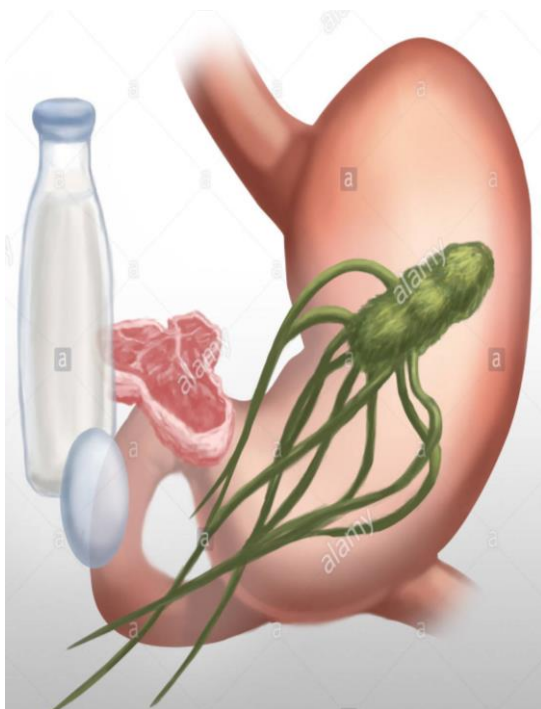
Салмонеле су чести становници физиолошке флоре многих животиња.

Водећи узрочници алиментарних цревних инфекција.

Епидемије су најчешће у летњим месецима, а често су у вези са уношењем контаминираних јаја, пилећих салата и млечних производа.

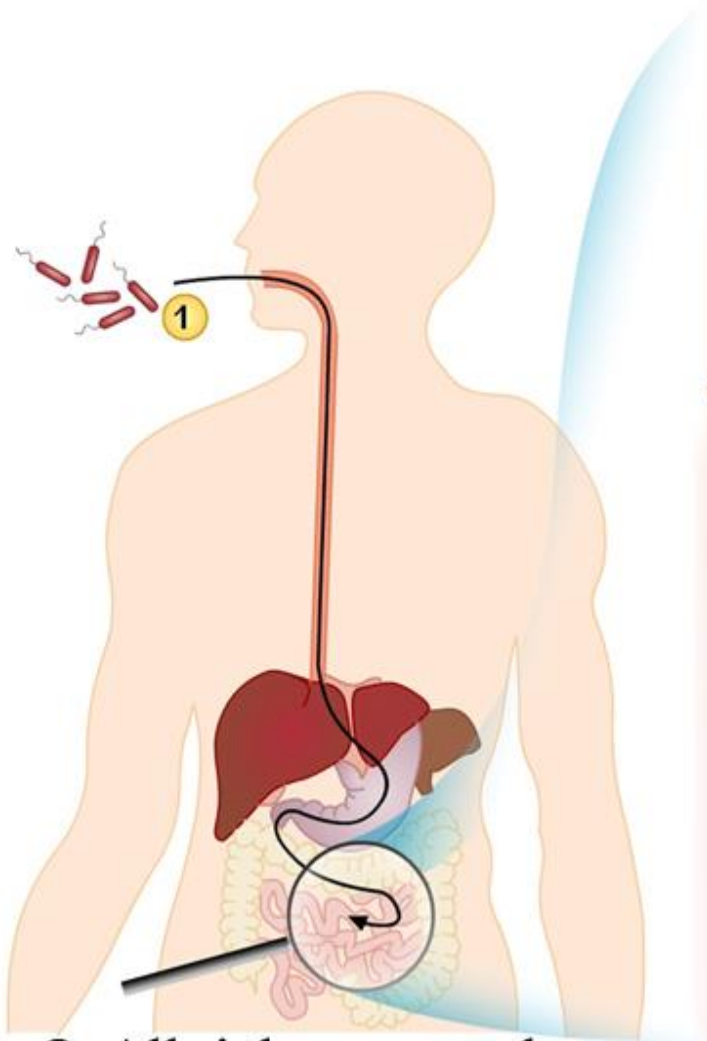
Људи преносе тифусну грозницу иако начин преношења често укључују контаминирану воду или хране.

## Клицоноштво





# Улазак у организам домаћина



**Салмонеле су осетљивије на киселину желуца** у односу на шигеле

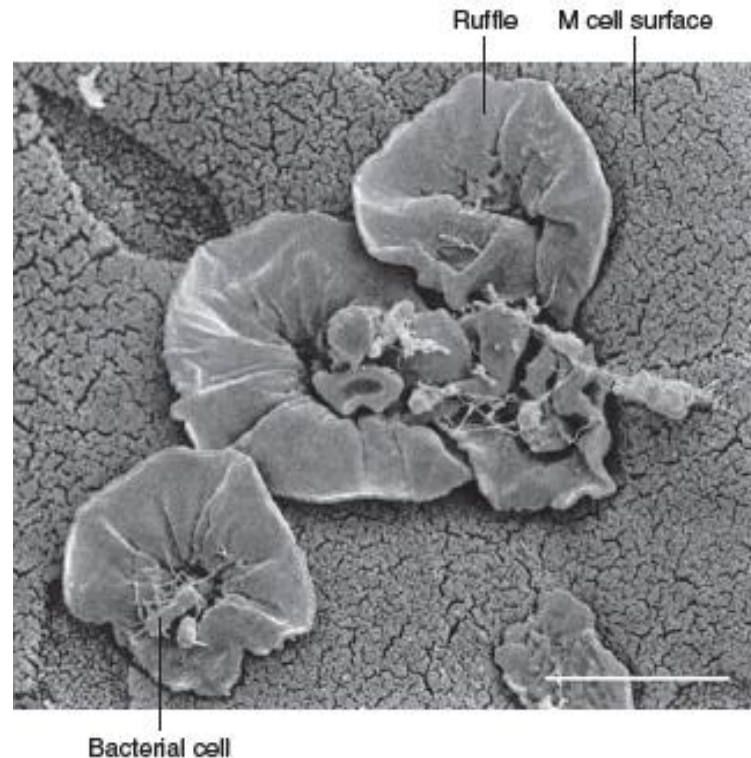
Релативно велики инокулум (10 до 100 милиона бактерија)

Подложни обољевању од салмонелозе су појединци који секретују мало или нимало желудачне киселине (са **хипохлорхидријом** или **ахлорхидријом**)

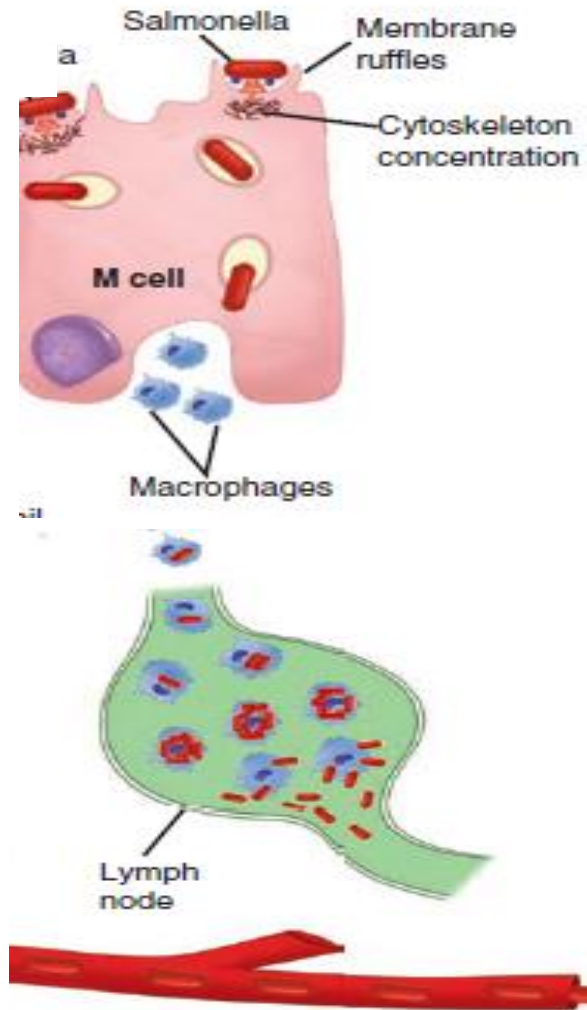
Бактерије које су преживеле пролазак кроз желудкац, настављају свој пут кроз танко црево, све до **дисталног илеума** и **дебелог црева...**

... Бактерије могу да уђу у **М ћелија** или преко **апикалне мембране** **епителних ћелија** црева...

...Контакт салмонела са ћелијама изазива **набирање** ћелијске мембране. Видљиво **реаранжирање** цитоскелета омогућује **улазак** бактерија **унутар фагоцитне везикуле,** **(ендоцитоза посредована бактеријама)**



...



Салмонеле остају унутар фагоцитних  
везикула

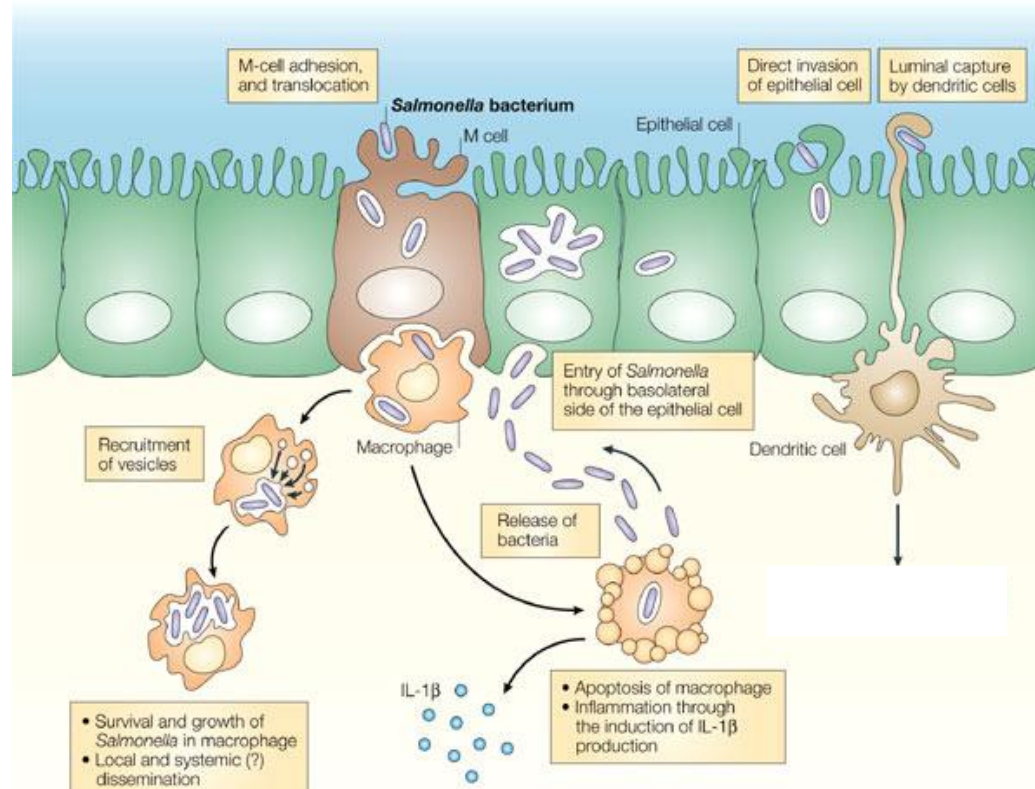
Неуобичајено су отпорне на ензиме  
лизозома и на антибактеријске пептиде  
које продукују епителне ћелије црева

Фагоцитне везикуле унутар којих су  
бактерије, путују кроз ћелију до базалне  
мембране одакле бактерије одлазе у  
ламину проприју

Салмонеле се не деле у епителним  
ћелијама црева, већ само кроз њих  
пролазе

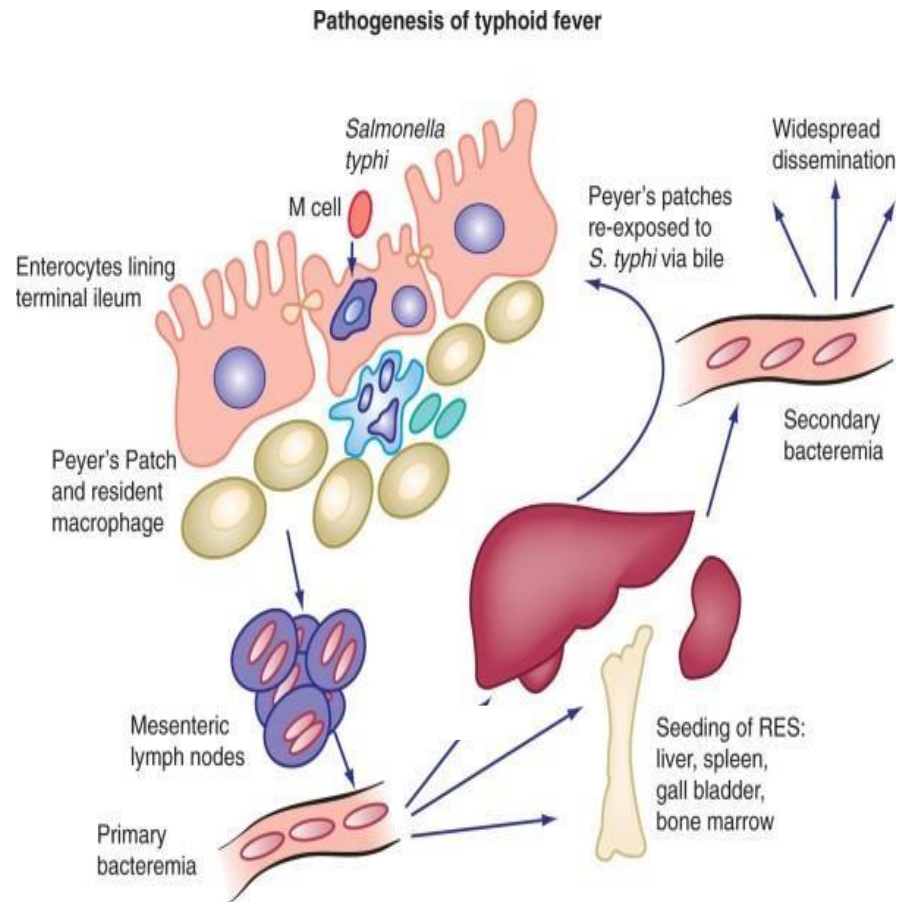
# Патогенеза гастроентеритиса изазваног *S. enterica*

Бактеријска инвазија и трансцитоза ентероцита су праћени повећаном васкуларном пропустљивошћу и инфламацијом (инфлуксом PMN). Све наведено резултује појавом дијареје. **Овај запаљенски процес остаје локализован у слузници и субмукози.** Међутим, неки сојеви инвадирају дубље, улазе у крвоток одакле се дисеминују удаљене органе.



# Патогенеза тифусне грознице изазване *S. typhi*

Болест карактеришу слаба инфламација у цревима и ширење бактерија из црева у ћелије моноцитно-макрофагног система



...Размножавају се у макрофагима јетре, слезине и мезентеричних лимфних чворова и пацијенти у почетку немају симптоме.

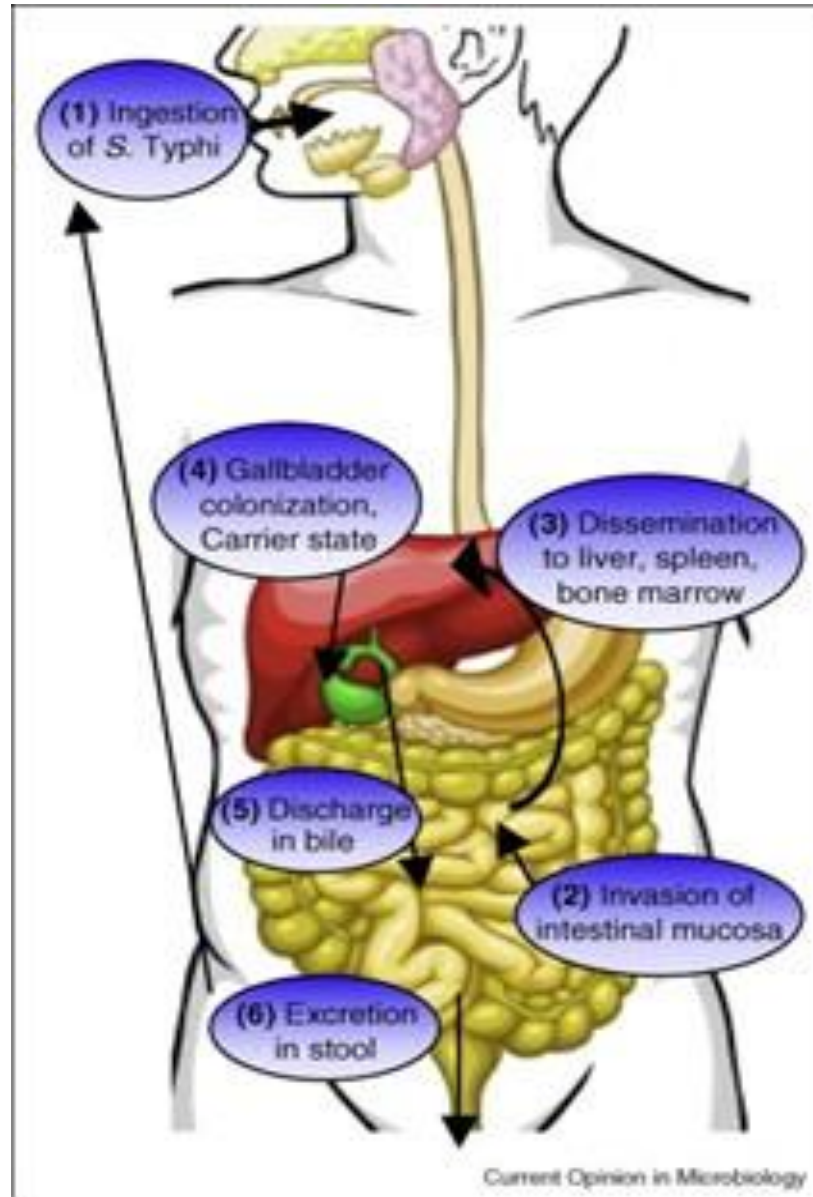
Када њихов број премаши праг, улазе у крвоток и узрокују континуирану бактеријемију. Овај догађај означава почетак клиничке болести, коју карактерише **висока телесна температура.**

**Секундарна бактеријемија** за последицу има **инвазију жучне кесе и бубрега и поновне инвазије слузнице црева, нарочито Пајерових плоча.** У

тој фази болести бактерије се могу изоловати, не само из крви, већ и из столице и урина



# Клицоноштво...



**Хроничне клицоноше су примарни резервоар инфекције**

Неки пацијенти су клицоноше годинама (услед хроничне инфекције билијарног система, нарочито у случају камена у жучној кеси)

*Да запамтимо...*

## Гастроентеритис- *S. enterica*

### Епидемиологија:

- обољење развијених земаља
- ингестијом заражене хране
- резервоар су углавном животиње
- извор су животињски продукти, месо, млеко, јаја

### Патогенеза:

- Бактеријска инвазија и трансцитоза ентероцита, повећана васкуларна пропустљивост и инфлукс PMN, што резултује појавом дијареје.
- Инфекција прећена инфламацијом углавном остаје локализована у слузници и субмукози.

## Тифусна грозница- *S. typhi*

### Епидемиологија:

- обољење неразвијених земаља
- феко-орална инфекција
- резервоар је човек
- извор је столица болесника или клицоноше

### Патогенеза:

- Слаба инфламација у цревима и **ширење бактерија из црева у ћелије моноцитно-макрофагног система**

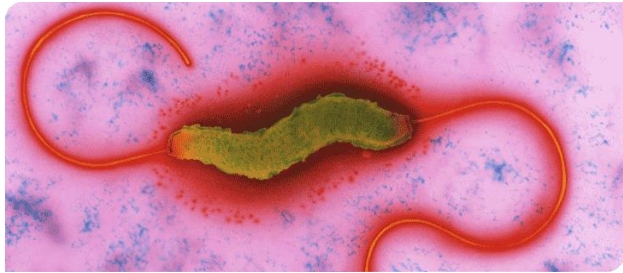
Када број бактерија премаши праг, оне улазе у крвоток, узрокујући континуирану бактеријемiju

**Метастатска инфекција у другим органима (уринарни и билијарни систем)**

# *Campylobacter jejuni...*

... један од водећих узрочника акутног  
дијареалног синдрома

## Епидемиологија

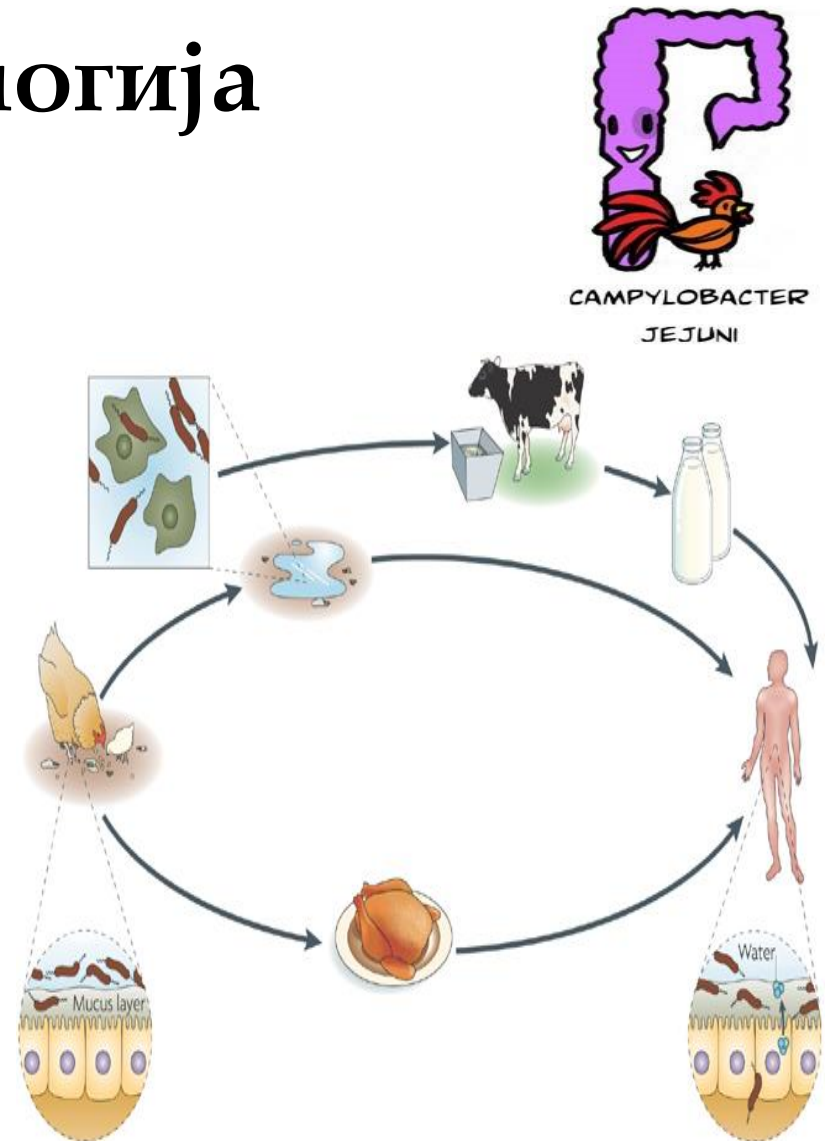


**Резервоар инфекције** : домаће животиње, а  
ретко људи

**Извор инфекције**: фецес

**Преноси се** индиректно недовољно термички  
обрађеним зараженим или контаминираним  
месом (најчешће пилећим), сировим млеком,  
контаминираним водом.

Пренос директним контактом се ретко јавља

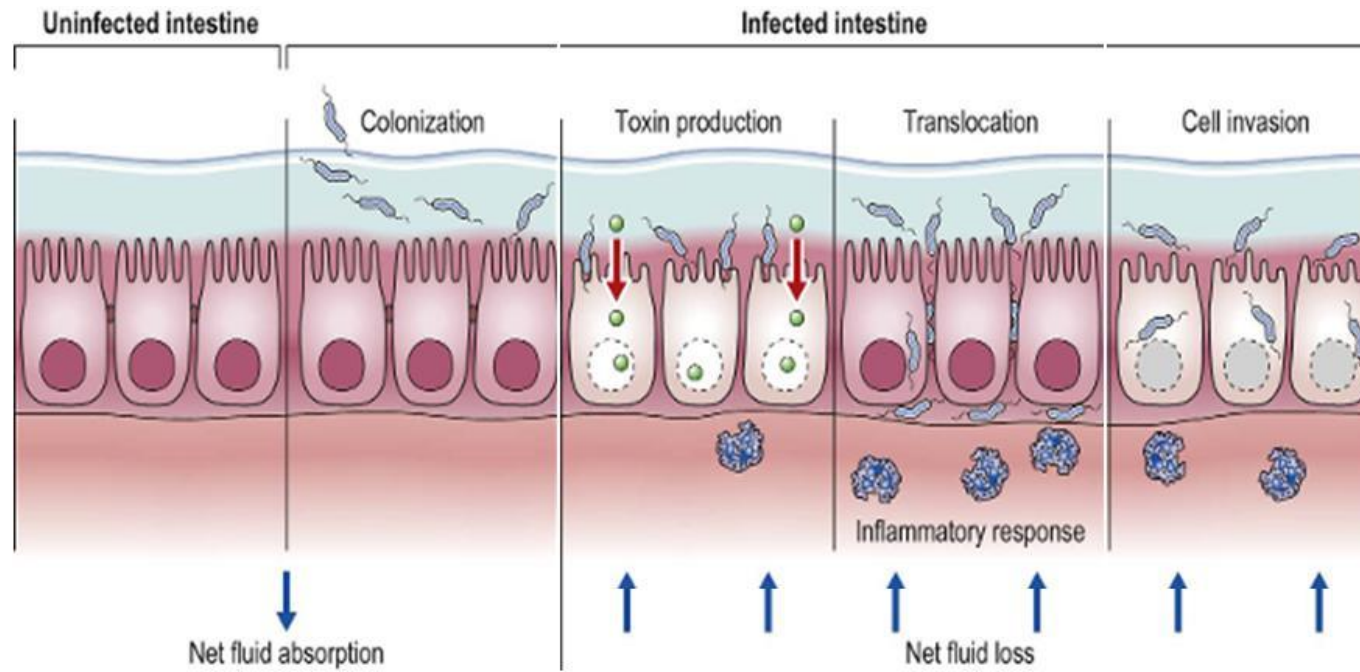


# Механизми настанка ентеритиса

**Адхезија и продукција токсина** што узрокује дијареални синдром манифестован **воденим столицама** (механизам сличан вибриону колере)

**Инвазија и репликација у ентероцитима**, након чега настаје инфламација, дијареални синдром који се манифестује **крваво-слизавим столицама** (механизам сличан шигелама)

**Трансцитоза епитела**, бактерије се **репликују у лимфном ткиву** дигестивног система. Следи **дисеминација узрочника** и генерализација инфекције и јавља се тзв. **ентерична грозница** (механизам сличан салмонелама)



# Клиничке манифестације

**Ентеритис или акутни дијареални синдром:** абдоминални бол и висока температура (личи на апендицитис), а затим се јавља повраћање и дијареја (водена столица, непријатног мириса, често садржи доста жучи, а могу бити присутни и слуз и крв)



**Бактеријемија**, често без предходне гастроинтестиналне симптоматологије.

Последица може бити **ширење инфекције у друга ткива и органе:** ендокардитис, апсцес јетре, менингитис, акутни холесцистис, циститис и панкреатитис. Компликације: хемолитичко-уремијски синдром и интерстицијални нефритис.

**Менингитис** који се најчешће јавља код новорођенчади

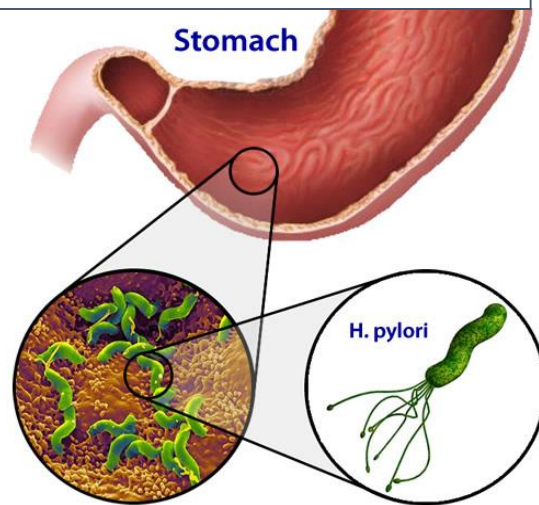
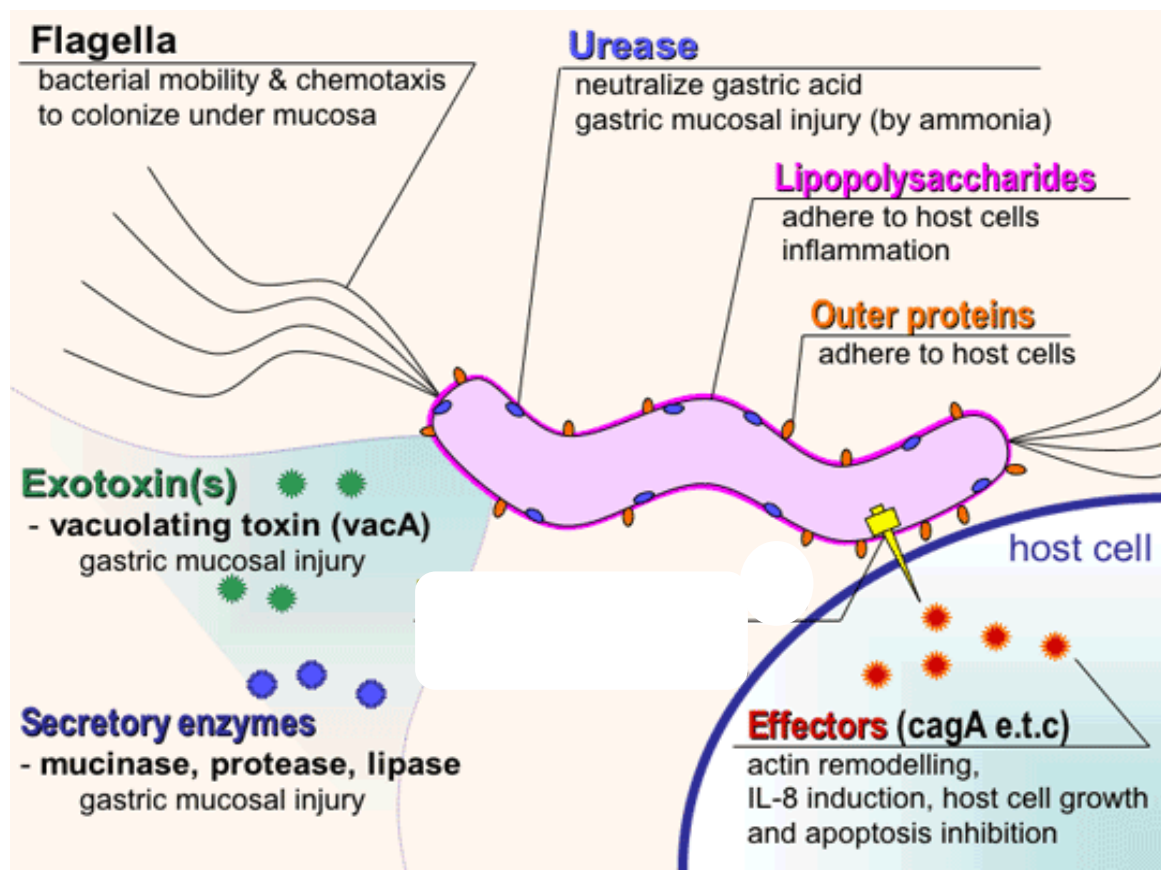
**Интраутерина смрт плода и абортус** (након инфекције трудница)



# *Helicobacter pylori*...

## ...узрочник гастритиса

*Gram*- негативна бактерија која селективно колонизује желудац људи  
Инфекција коју изазива *H. pylori* је прототип **перзистентне**  
**бактеријске инфекције**

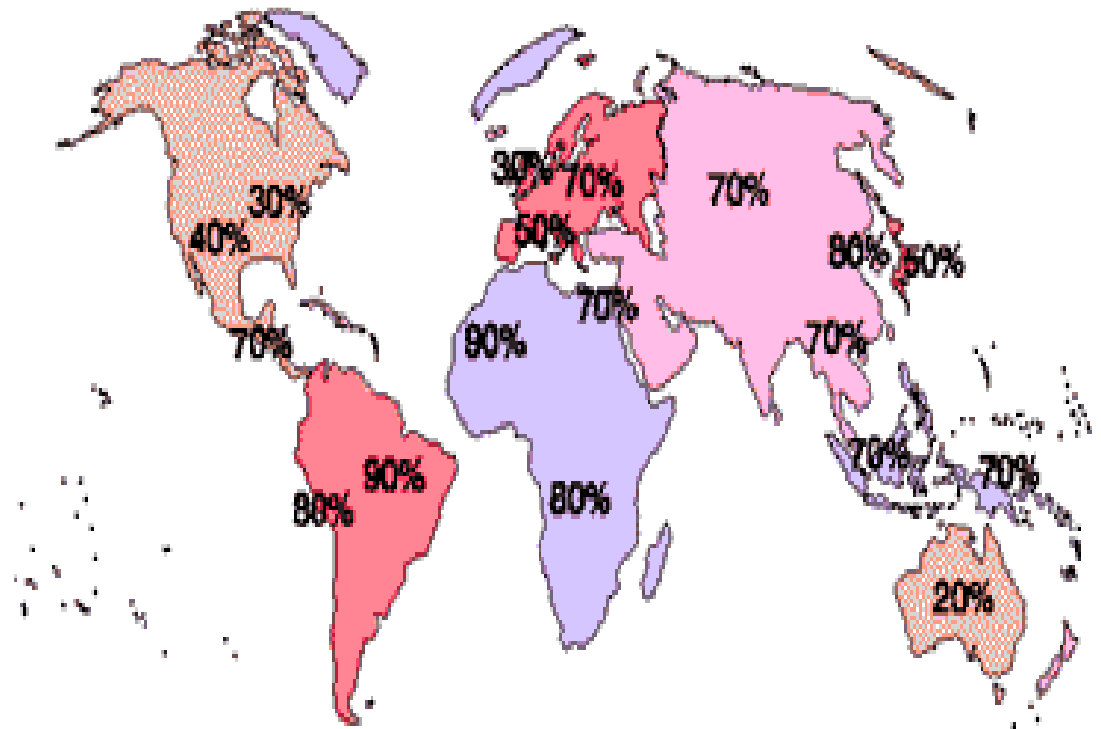


# Епидемиологија

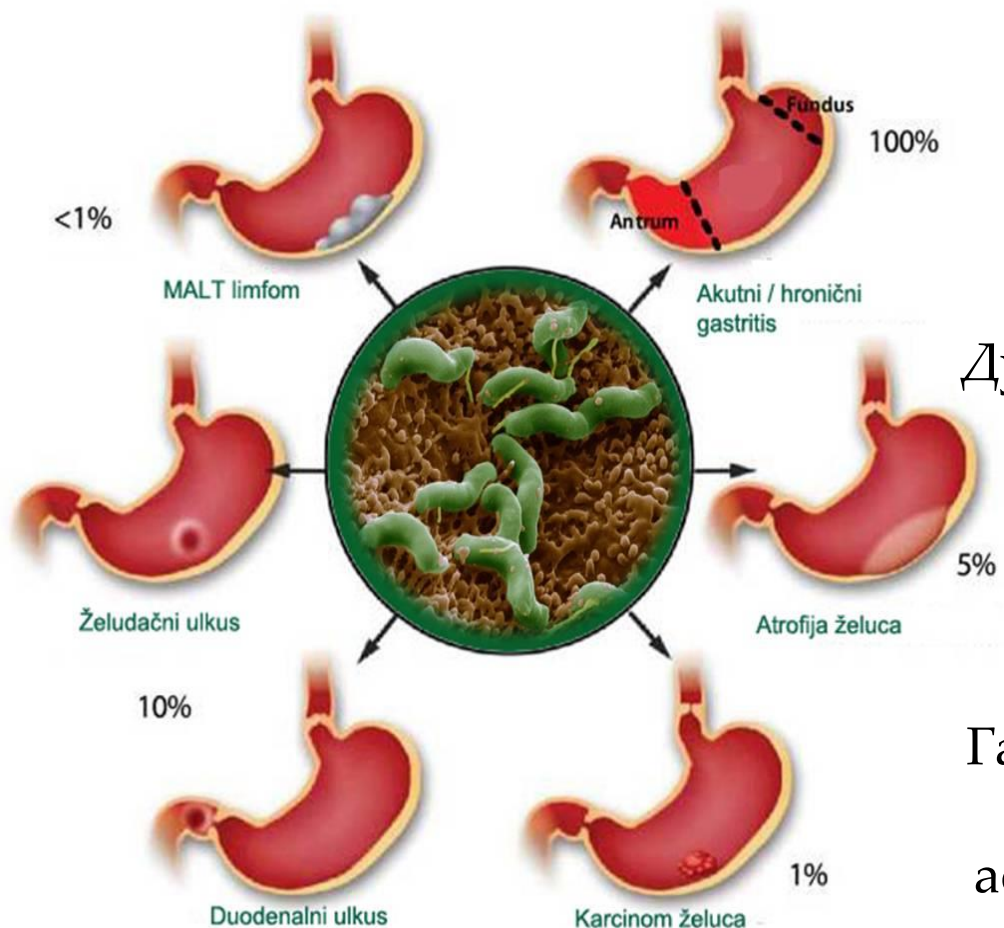
Једна од најчешћих бактеријских инфекција људи (колонизује половину светске популације, али изазива клинички манифестну болест у само 10 до 15% заражених појединаца)

**Фактори ризика:** лош социо-економски статус, пренасељеност, етничка припадност...

Инфекција се највероватније стиче у детињству **феко-оралним** или **орално-оралним** начином преноса.



...

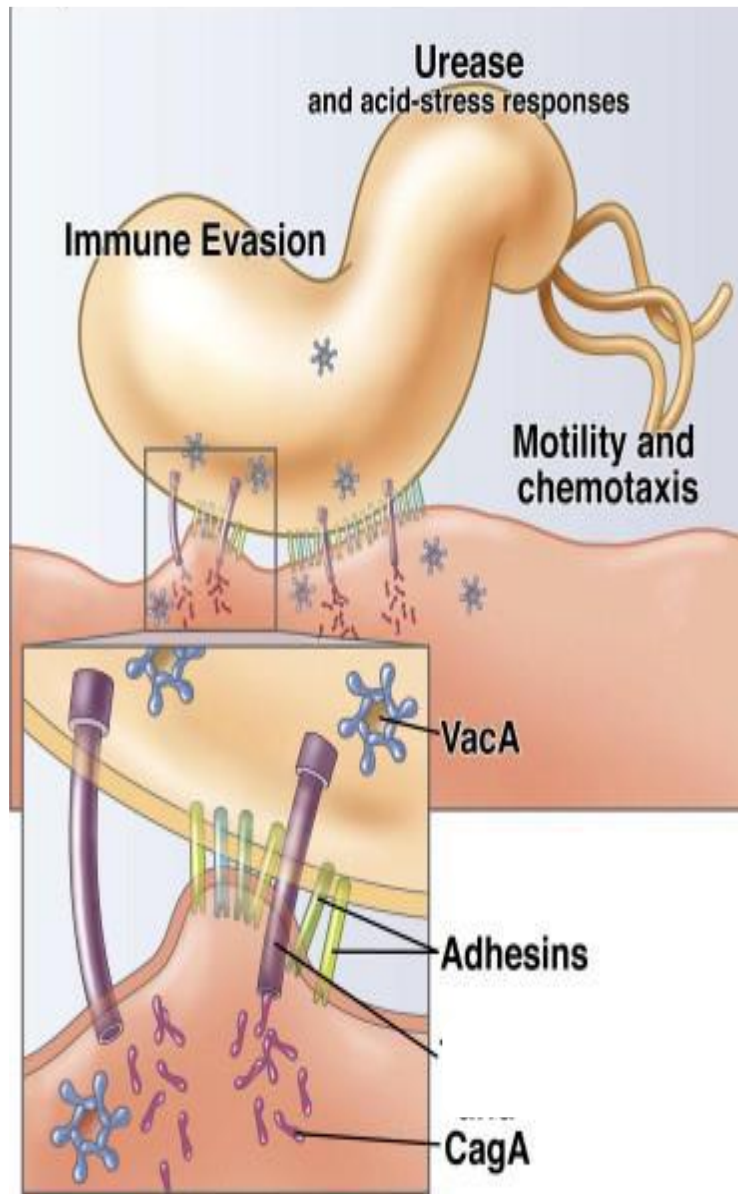


*Helicobacter pylori* kolonizuje sluzokožu želuca i za nekoliko недеља узрокује **суперфицијални гастритис**

Дуготрајна колонизација и хронични ток инфекције праћен је **ниским степеном инфламације жeluца** и постепеном прогресијом болести

Гастритис изазван *H. pylori* може или да годинама остане клинички асимптоматски или да прогредира у различите болести укључујући дуоденални улкус и аденокарцином жeluца

# Успостављање инфекције



*H. pylori* **масовно продукује уреазу**, којом катализује хидролизу урее на амонијак и угљендиоксид и тако неутралише киселу средину желуца

Има већи број **поларних флагела** којима продире и колонизује слој мукуса на желуцу

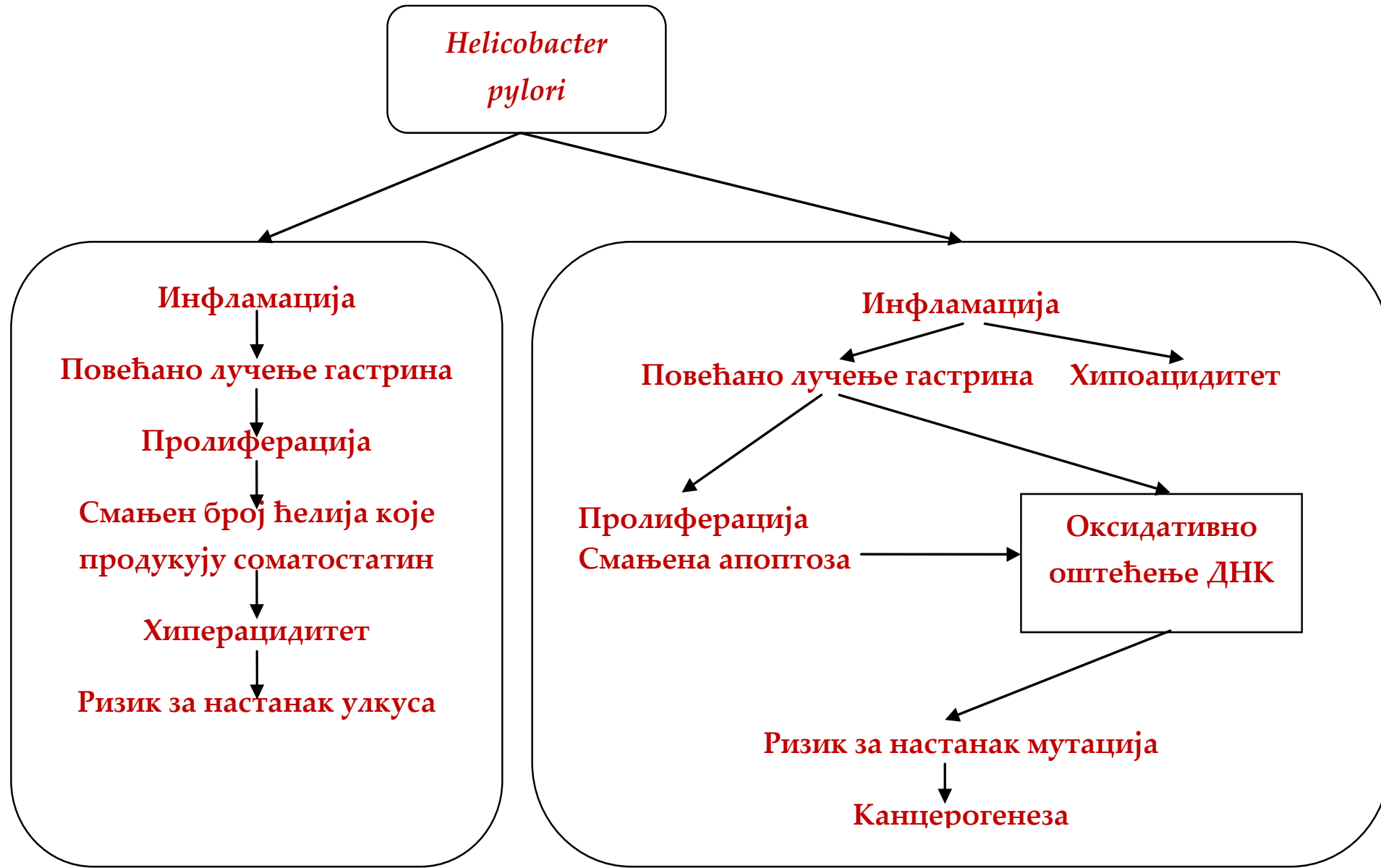
Експримира бројне **протеине спољашње мембране** који су важни за адхезију и перзистентну колонизацију желудачног епитела.

Експримира репертоар људских антигена на LPS

**LPS *H. pylori* је релативно анергичан**, показује  $10^3$  пута мању активност него LPS других *Gram*-негативних бактерија

Вакуолизорајући цитотоксин, **VacA**, може да модулира имунски одговор домаћина тако што директно супримира одговор Т лимфоцита

# Инфекција изазвана *H. pylori* и потенцијални механизми укључени у **развој улкуса** и у **канцерогенезу**





# Дијагноза инфекције коју изазива *H. pylori*

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

## *Yersinia enterocolitica*

- *Yersinia enterocolitica* - инвазивни сојеви (обично без системског ширења).
- Обично инфекцију карактерише дијареја, грозница и бол у стомаку.
- Инфекције се најчешће примећују код мале деце. Преноси се преко контаминиране воде, уносом зараженог млека домаћих животиња или месних производа.