**Наставна јединица 8**

**ЕНТЕРОБАКТЕРИЈЕ. ВИБРИОНИ, КАМПИЛОБАКТЕРИЈЕ. ХЕЛИКОБАКТЕРИЈЕ**

**НЕСПОРОГЕНЕ АЕРОБНЕ БАКТЕРИЈЕ**

**Породице *Enterobacteriaceae* и *Vibrionaceae***

**Факултативно анаеробни *Gram* негативни бацили**

**Цревне бактерије које изазивају секреторну дијареjу**

**Опште карактеристике узрочника дијареје**

Највећи број цревних бактерија које изазивају секреторну дијареjу припадају *Gram* негативним бактеријама, породицама ***Enterobacteriaceae* и *Vibrionaceae****.* Бактерије породице *Enterobacteriaceae* су углавном условно патогене бактерије од којих многе насељавају микрофлору црева. Ипак, и међу њима постоје стриктно патогене бактерије. Важни су узрочници дијареја, уринарних инфекција, сепсе и менингитиса. И међу бактеријама породице *Vibrionaceae* постоје условно патогене бактерије које могу узроковати епидемијску колеру, спорадичне дијареје и бактеријске инфекције коже.

Колера је пример за секреторне дијареје. Изазива је бактерија *Vibrio choleraе,* члан породице *Vibrionaceaе.* Посебан подтип *Vibrio choleraе О1* је већ вековима одговоран за годишње епидемије колере на Индијском полуострву, односно уназад два века се сматра одговорном бактеријом за светске епидемије колере. Ознака О1 указује на присуство липополисахарида (LPS-а). Постоје два типа: класичан и ,,Ел тор“.

Насупрот *Vibrio*-у *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 до 1000 пута мање у поређењу са стриктно анаеробним бактеријама породице *Bacteroides*. *E. coli* обухвата већи број различитих патогених и апатогених бактерија. Постоји најмање 5 различитих група *E. coli* које узрокују обољења црева*.* Изузев једног серотипа O157:H7 *E. coli* која не ферментује сорбитол, стандардним лабораторијским техникама немогуће је разликовати остале патогене и апатогене *E. coli.* 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, поједине бактерије имају и полисахаридну капсулу и полисахаридни капсуларни **антиген К***.* 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 *Salmonella*-е.

**Природно станиште и начин преношења**

*Vibrio choleraе* је нормалан становник приобалних вода, где живи у кохабитацији са фито-планктонима. Људи се случајно заразе када уђу у овај екосистем или када бактерије контаминирају пијаћу воду или храну. Ако *Vibrio choleraе* контаминира пијаћу воду и храну, може се јавити епидемија. Поједине 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 са којих се онда преносе и на људе (тзв. **зоонозе**).

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, блуд). Број микроорганизама потребних да изазове болест представља **величину инокулума** и разликује се међу цревним патогенима.

**Улазак бактерије у организам**

Након уласка у усну дупљу, микроорганизми путују дигестивним трактом до свог одредишта. Дуж гастроинтестиналног тракта налазе се диференциране епителне ћелије са задатком да спрече продор бактерија односно да их ,,испоруче“ кроз анус у спољашњу средину. Путовање кроз дигестивни тракт је опасно по микроорганизам, јер се микроорганизми суочавају са одбрамбеним системом домаћина. Најпре се микроорганизми сусрећу са ниским рН желуца, односно, киселост желудачног сока је смртоносна за већину микроорганизама. Нешто касније на свом путу, у дуоденуму, у близини Ватерове папиле, микроорганизми се ,,купају“ у бикарбонатима богатом панкреасном соку високе базности, чији рН може бити и 9. У танком цреву, микроорганизми ,,заробљени“ у слузи, у лепљивим полисахаридним ,,лоптама“, перисталтичким покретима црева се крећу 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, фагоците и лимфоидне ћелије. Уколико се зауставе у дебелом цреву, сусрећу се са микроорганизмима који нормално насељавају дебело црево. Ови становници нормалне микрофлоре се супростављају новопридошлим бактеријама тако што блокирају места за адхезију на зиду црева или продукују антимикробне субстанце (бактерицидине).

Ефикасност одбрамбених механизама домаћина је разлог зашто је инфективна доза већине неинвазивних цревних микроорганизама велика 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 смањена. Код неких пацијената, лучење желудачне киселине је значајно смањено услед неког обољења (пернициозна анемија), инфекције (нпр. *Helicobacter pylori* или гастритис), после операције (ресекција желуца, трансекција вагуса), или након примене антиулкусних лекова који спречавају или смањују киселост желудачног сока. Ови пацијенти су у већем ризику од инфекције бактеријама осетљивих на желудачну киселину као што су *V. cholerae* или *Salmonella.*

**Успостављање инфекције и мултипликација патогена**

*V. cholerae* имају неколико карактеристика које им помажу да дођу до епитела танког црева. Флагела им служи за кретање, а продукцијом протеаза хидролизују слуз. Колонизују црева адхерирајући за површину епитела уз помоћ специфичних **пила** или **фимбрија.** Практично све *Gram* негативне бактерије поседују **тип 1** или тзв. **,,заједничке“ пиле (енгл. *common pili*),** који помажу у адхеренцији бактерија за слузокожу гастроинтестиналног тракта. Заједнички пили имају посебан афинитет за протеине и липиде који садрже манозу. Упркос њиховој учесталости, заједнички пили су ретко одговорни за адхеренцију патогених микроорганизама, с обзиром да су они развили друге, специфичније адхезине. На пример, бацили колере се међусобно држе и групишу помоћу специфичних пила: **,,токсин ко-регулисаних пила**“ (енгл. ***toxin-coregulated pilus*, TCP**), тако названих јер је њихова синтеза регулисана истим системом који контролише производњу колера токсина. Ова способност да се међусобно повезују ТСР пилима је важан механизам који бацили колере користе да колонизују танко црево.

**Фактори вируленције *V. cholerae* и ентеротоксигене *E. coli***

**Механизам настанка дијареје**

Поремећај се јавља на биохемијском нивоу, односно настаје повећање аденилат циклазне активност проузроковане бактеријским егзотоксинима. Када се нађу у танком цреву, бацили колере продукују колера токсин, ТСР, и уз то, експримирају још неколико гена одговорних за њихову вируленцију. Колера токсин се везује за рецепторе на површини ћелије (**GM1 ганглиозид**) и бива интернализован у оквиру везикуле. Активна субјединица А токсина се усмерава ка базолатералној мембрани епителних ћелија црева где се налази специфична мета колера токсина: **GS регулаторни протеин** **аденилат циклазног комплекса**. Колера токсин може изменити **GS регулаторни протеин** у процесу **аденозин дифосфат (ADP)-рибозилације** (пренос ADP-рибозил групе никотинамид аденин динуклеотида на протеин). Модификација GS протеина резултатира сталном активацијом аденилат циклазног комплекса и повећава **циклични аденозин монофосфат (сAMP**)) 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, долази до пасивног лучења воде (због осмотске регулације) чиме настају воденасте столице.

У ендемским регионима Азије, Африке и Латинске Америке, колера се јавља првенствено код деце млађе од 10 година старости, јер су старији адолесценти и одрасли обично заштићени специфичним имунским одговором. У областима у којима се колера претходно није јављала, све старосне групе су осетљиве током епидемије. Смртност од колере је узрокована губицима воде и електролита, тако да је надокнада течности и електролита главни вид терапије ове болести. Без терапије, смртност од колере је око 50%.

Инфекције сличне колери изазивају **ентеротоксигене *E. coli***(**ETEC**), које продукују један или два ентеротоксина, названа **LT и ST, (од енгл. речи *heat-Labile Toxin and heat-Stable Toxin*, односно термолабилан и термостабилан токсин**). Ови токсини делују тако што мењају промет течности у цревима од апсорпције ка секрецији. LT је структурно идентичан колера токсину и активира аденилат циклазни систем на исти начин као колера токсин. ST токсин активира гванилат циклазу (GC) у интестиналним ћелијама. Ова интеракција утиче на повећањо стварање цикличног гуанозин монофосфата (сGMP) и измењеног транспорта натријума и хлора, механизмом сличним LT и колера токсину. Токсине, сличне грађе и функције као колера или ST токсин продукују и други патогени који изазивају дијареју, нпр. *Salmonella.*

Колера је обично озбиљнија болест од инфекције изазване ентеротоксигеном *E. coli*, јер узрокује већи број течних столица. За разлику од ETEC, *V. cholerae* има веома ефикасне механизме за излучивање токсина у својој околини, што се 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 нема инфламације у зиду црева.

**Фактори вируленције ентеропатогене *E. coli***

**Механизам настанка дијереје**

Eнтеропатогене *E. coli* (ЕРЕС) се везују за циљне епителне ћелије црева уз помоћ тзв. пакет-формирајућих пила (енгл. *bundle-forming pilus)*, који су структурно слични ТСР *V. cholerae*. Након тога, ентеропатогенa *E. coli* испоручује ефекторне 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 и ентероцита. У суштини, ЕРЕС ексримира, односно ,,испоручује“ своје рецепторе и групише их у мембрани ћелија домаћина. Бактерије такође на својим површинама експримирају и протеин интимин, који интерреагујући са *Tir*-ом омогућава чврсто везивање бактерије за циљну ћелију. Након тога, долази до реорганизације цитоскелета циљне ћелије домаћина и формирања "постоља" од актинских филамената на површини ентероцита, непосредно испод ЕРЕС. Ова ,,постоља“ су важна за адхеренцију бактерија 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 колера токсину.

**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 (ентероагрегативнa) E. coli сама аглутинира (формира агрегате) у култури ткива и најчешће изазива перзистенте дијареје деце млађе од 6 месеци старости, које често упорно трају недељама и узрокују малнутрицију. EAggEC може бити и узрочник упорне дијареје код неких одраслих имунодефицијентних пацијената (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 посебним медијумима, међутим, колоније *V. cholerae*се лако идентификују. Све описане патогене групе *E. coli* личе и на агару и под микроскопом већини других цревних *Gram* негативне бактерија. Оне морају бити даље класификоване 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 позитивни) јер настаје киселина којом се мења боја индикатора и медијума. Лактоза негативне бактерије се узимају за даљу идентификацију. Друге дијагностичке технике се морају користити за идентификацију осталих патогених бактерија које се не могу разликовати овом методом. PCR пробе и прајмери за идентификацију ​​компоненти важних за адхеренцију бактерија представљају златни стандард за дијагнозу. Међутим, они се практично никада не користе у клиничкој пракси, јер ови тестови нису доступни у већини лабораторија.

**Терапија**

Најважнији вид терапије секреторних дијареја је орална рехидрација.

**Инвазивне цревне бактерије**

**Шигела (*Shigella*)**

**Бациларна дизентерија**

Узрочник дизентерије најчешће су бактерије из рода *Shigella*. Дизентерија може настати и након инфекције амебом *Entamoeba histolytica* (амебна дизентерија). Род *Shigella* чине четири врсте, које се серолошки **разликују по О антигену** њиховог липополисахарида (LPS-а). Врсте су назване ***S. dysenteriae* (серогрупа А), *S. flexneri* (група B), *S. boydii* (група C) и *S. 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 (дизентерију), док *S. sonnei*, која се углавном изолује у индустријализованим земљама, изазива најблажу форму болести (водене дијареје).

**Природно станиште и начин преношења**

*Shigella*-е су стриктно паразити људи и ретко могу да инфицирају друге више примате. Преносе се најчешће директним контактом, иако је пренос преко хране или воде контаминиране изметом такође могућ. За разлику од *V. cholerae,* EPEC и ETEC, инокулум потребан за настанак инфекције је врло мали: неколико стотина до неколико хиљада бактерија. Мали инокулум потребан да изазове инфекцију омогућава њено лако ширење са једне особе на другу.

**Улазак, колонизација и умножавање**

Како *Shigella*-е преживљавају у желуцу, у условима ниског рН? У појединим фазама њиховог раста *Shigella*-е су релативно резистентне на киселине, значајно више него многе друге ентеропатогене бактерије. Оне осећају 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 (алкална или неутрална средина) и почну поново да расту, у бактеријама се супримирају гени одговорни за њихову отпорност киселинама и експримира се инвазивни фенотип. Отпорност на киселине поново је активна у анаеробним условима који владају у дебелом цреву. Отпорност на киселу средину је корисна особина *Shigella* која им омогућава да по уносу у организам прођу кроз киселу средину желуца.

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

1. *Shigella*-е долазе до површине слузокоже непознатим механизмом (оне су непокретне). Интестиналне епителне ћелије отпорне су на инвазију бактерија на својој луминалној страни, али су осетљиве (подложне) за инвазију на својој базалној површини.
2. Како *Shigella* дође до базалне површине цревне ћелије? Неприметно, прво инвадирају уско специјализоване **М ћелије**, одговорне за преузимање антигена, које су присутне изнад лимфоидних фоликула. Такође, *Shigella*-е могу да поремете цревну функцију пролазећи измеђи 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 *Shigella* инвадира М ћелије, бактерије брзо долазе до ламине проприје, где их фагоцитују макрофаги. Макрофаги продукују интерлеукин-1 (IL-1), који узрокује снажну инфламацију и привлачи неутрофиле. Овај иницијални инфламацијски одговор усмерен ка малом броју *Shigella* значајно повећава саму инвазију бактерија тако што што даље стимулише ослобађање проинфламацијских цитокина и еикосаноида (тј. *hepoxilin* A3) - важних за клиничко испољавање болести. Имунски одговор домаћина је стога кључни део патогенезе инфекције. У овој фази бактерије се налазе у близини осетљиве базалне површине епителних ћелија црева.
4. Попут многих других патогена, *Shigella*-е могу да подстичу свој улазак у епителне ћелије. За разлику од М ћелија, типичне еппителне ћелије цревне слузокоже нису ,,професионални фагоцити" и обично не ингестирају велике честице. Да би индуковала сопствени унос у епителну ћелију, *Shigella* реорганизује цитоскелет у циљној ћелији, опонашајући механизам фагоцитозе.
5. Када буде унутар епителних ћелија, *Shigella* посредством два *Iра* протеина напушта фагоцитну везикулу и улази у цитоплазму где се дели.
6. Пошто је успешно напала једну епителну ћелију, како *Shigella* инфицира остале епителне ћелије? Док се умножава, *Shigella* ствара на једном крају свог тела **протеин *IcsA***(*Ics* 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 покреће као ,,пропелер" бактерију унапред. Енергија ,,пропелера" је довољно снажна да угура бактерију и ћелијску мембрану формирајући ,,прстолику" формацију која ураста у суседну ћелију. Бактерија је сада окружена двема ћелијским мембранама: једном од старе (претходно инвадиране) ћелије и једном од новонападнуте ћелије. Лизирањем ових мембрана, *Shigella* се ослобађа у цитоплазму нове ћелије домаћина, и процес може поново да почне. На овај начин, *Shigella*-е 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 светлосном микроскопијом. Присуство крви и гноја у столици удружених са болним пражњењем црева (**тенезми**) су карактеристични за дизентерију изазвану *Shigella*-ама. 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 организма.

Једна врста *Shigella*, *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 столицом; друго, делује на ендотелне ћелије црева чиме доприноси нстанку 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 високо токсичне *S. dysenteriae* тип 1, у поређењу са другим врстама ове бактерије, изазивају најтеже клиничке облике болести. *S. flexneri* такође изазива тешку болест, дизентерију и крваве проливе упркос недостатку гена за Шига токин. 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 за ову разлику 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 пролива или дизентерије, *Shigella* 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 из болесничког материјала и идентификацију *Shigella* у култури. С обзиром да *Shigella*-е умиру убрзо након дефекације, успешна изолација ових бактерија зависи од брзог засејавања узорка столице. Као и за друге цревне бактерије, медијуми и подлоге су направљени да детектују лактоза негативне бактерије, као што су и *Shigella*-е. Брза дијагноза може да се постави уколико се суспензија сумњива на присуство колонија *Shigella*-е раствори и изведе реакција аглутинације са антисерумом на групне антигене *Shigella*-е. Тестирање биохемијских реакција и реакција ферментације омогућава идентификацију рода и врсте идентификованих *Shigella*. PCR техником могуће је брзо идентификовати и *Shigella*-е и EIEC сојева. Ове методе се могу користити на узорку столице или на узорцима хране или воде за брзу дијагнозу или за анализу путева трансмисије.

**Терапија и превенција**

Инфекција *Shigella*-ама најчешће није праћена значајном дехидрацијом, тако да је орални унос течности је обично довољан за корекцију благог до умереног степена дехидрације и поремећаја електролита. У тежим случајевима (крвави проливи 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 *Shigella*-е 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, најпозданији лекови су тренутно флуорохинолони, иако је показана резистенција и на ове лекове. Неки β-лактамски антибиотици и цефалоспорини су такође ефикасни. Да би клиничар одлучио који од антибиотика треба применити мора да познаје осетљивост патогена у својој средини, локалној заједници и институцији.

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

**Салмонела (*Salmonella*)**

**Тифусна грозница, гастроентеритис и друге болести изазване *Salmonella-*ом**

***Salmonella*-е**могу узроковати клицоноштво и 4 клиничка синдрома:

* **гастроентеритис**: мучнина, повраћање и дијареја, чији је изазивач *S. enterica* подврста *enterica*
* **фокална инфекција васкуларног ендотела** чији су изазивачи *S. choleraesuis* и *S. typhimurium*
* **инфекције појединих система органа**: остеомијелитис код пацијената са анемијом српастих ћелија, чији је изазивач *S. typhimurium*
* **тифусна грозница** чији су изазивачи *S. typhi* и *S. paratyphi* A и B

Неке *Salmonella*-е 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 *Salmonella* је огроман и обухвата више од 2.600 различитих серолошких типова или варијетета. Главни антигени *Salmonella-*а, који се користе за разликовање серотипова су: **соматски (О), флагеларни (Н) и капсуларни полисахаридни (Vi) антиген**. Појединачни изолати истовремено експримирају више од једног О и Н антигена, а сваки тип карактерише одређена комбинација. Огромна разноликост рода потиче од способности *Salmonella-*е да мења своје антигене рекомбинацијом, дуплирањем, променама у дужини или тачкастим мутацијама гена. Само две врсте *Salmonella* 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 *Salmonellae* је једна од првих и важних информација која се добија из лабораторије након изолације бактерија из овог рода.

**Природно станиште и начин преношења**

*Salmonellaе* су чести становници нормалне флоре многих животиња, укључујући пилиће, говеда и гмизавце (нпр. корњаче). Сојеви који изазивају гастроентеритис се обично уносе конзумацијом пилећег меса, јаја и млечних производа. Уколико се не посвећује пажња епидемиолошким условима рада живинарске фарме, *Salmonellaе* 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**

*Salmonellaе* су осетљивије од *Shigella* 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 (10 до 100 милиона организама) је потребан да инфицира људе са нормалним лучењем желудачне киселине. *Salmonellaе*, 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 где, попут *Shigella*, продиру кроз слузокожу. Бактерије могу да уђу у М ћелије или преко апикалне мембране епителних ћелија црева. У року од 30 минута након контакта са епителним ћелијама домаћина, настаје реаранжирање цитоскелета ћелије, набирање мембране (енгл. ,,*ruffling*”) и преузимање бактерије унутар ендоцитозне везикуле у процесу који се назива **ендоцитоза посредована бактеријама (енгл. *bacterial-mediated endocytosis*)**.

Насупрот *Shigella*-ама, које беже у цитоплазму и умножавају се интрацелуларно, *Salmonellaе* остају унутар везикула. *Salmonellaе* су неуобичајено отпорне на лизозомалне ензиме и на антибактеријске пептиде-**криптине** које продукују епителне ћелије црева. Фагоцитне везикуле унутар којих су бактерије, путују кроз ћелију до базалне мембране одакле бактерије одлазе у ламину проприју. Дакле, *Salmonellaе* 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 *Salmonellaе* стигну у ламину 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 појединим серотиповима (*Typhimurium, Enteritidis,* и *Dublin*) које се системски чешће шире од других, узрокујући фокалне системске инфекције. Клиничка стања која слабе функцију мононуклеарних ћелија, повећавају склоност за настанак бактеријемија изазваних *Salmonella*-ама. 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-а, леукемије, дијабетеса, лимфома, као и 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 врше инвазију жучне кесе и бубрега и поново слузнице црева, нарочито Пајерових плоча. У тој фази болести бактерије се могу изоловани, не само из крви, већ и из столице 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 културама других ткива.

То што *Salmonellaе* улазе кроз М ћелије, макрофагима олакшава фагоцитозу, а *Salmonella*-ама дисеминацију. Међутим, *Salmonellaе* могу да доспеју до удаљених органа активношћу интестиналних дендритичних ћелија. Ови фагоцити урођеног имунског система могу, коришћењем својих продужетака, да фагоцитују састојке из лумена црева, без оштећења ,,чврстих веза" ентероцита. Уколико је *Salmonella* фагоцитована на овај начин, може да се дистрибуира крвотоком до удаљених ткива.

**Механизам оштећења ткива**

Интеракција епителних ћелија црева и *Salmonella* које узрокују гастроентеритис активира инфламацијски одговор што резултира оштећењем слузнице црева. У епителним ћелијама настају многе биохемијске реакције, активацијом разних сигнала током инвазије бактерије. Први сигнал може да буде активирање **митогенима-активиране протеин киназе (МАР киназе**). МАР киназа је везана за рецептор на површини ћелије. Везивање бактерије узрокује активирање фосфолипазе А2, ослобађање арахидонске киселине, продукцију простагландина, леукотриена и хепоксилина и значајан пораст интрацелуларне концентрације калцијума. До сада, није утврђен механизам којим *Salmonellaе* 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, посебно неутрофила, кроз интестинални епител. Ова способност *Salmonella* да инвадирају интестиналне ћелије и изазову инфламацију јесте неопходна, али не и довољна да изазове дијареју. Дакле, неопходно је да и додатни механизми буду ангажовани.

Механизми који одређују да ли ће *Salmonella* 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 *Salmonellaе*, 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 *Salmonellaе* које узрокују тифусну грозницу експримирају **антифагоцитну капсулу**, тзв. **Vi антиген** који им омогућава да избегну инфламацијски одговор у цревима и продру у дубља ткива. Гени за синтезу и експресију Vi антигена се налазе искључиво на хромозомима *Salmonella* 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**, посебно 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, тако да се чак и вијабилни бацили могу изоловати из инфицираних жучних калкулуса. Жучни калкулуси представљају извор бацила код дуготрајног асимптоматског клицоноштва и екскреције микрорганизма столицом.

Секундарне инфекције црева могу настати инвазијом бактерије 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, 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 *Salmonella* способним да адхерирају за површину ендотела (*S. choleraesuis* и *S. typhimurium*).

**Дијагноза**

Инфекција *Salmonella*-ама се углавном дијагностикује у лабораторији засејавањем узорка на селективне подлоге и комбинацијама серолошких и биохемијских тестова за идентификацију појединачних серотипова. *Salmonella*-е 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. Специфична 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 живети у жучи, унутар жучне кесе). Тифусна грозница се може дијагностиковати серолошким методама. Пораст титра или један, али веома висок титар антитела на О-антиген сугерише на могућност инфекције *S. typhi*. Иако **Vi** антиген узрокује пораст **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 ,,не-тифусним 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-коњугована 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.

**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** (ХУС), који се манифестује хемолитичком анемијом, тромбоцитопенијом и бубрежном инсуфицијенцијом. Смрт услед ХУС-а се јавља најчешће код мале деце, а болест је и најчешћи узрок акутног оштећења бубрега код деце у САД-у. 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-слични токсини (енгл. *shigalike*) 1 и 2 или **веротоксини** (енгл. *vero toxins*)). Знатно ређе, узрочници хеморагијског колитиса могу бити друге бактерије као што су *Shigella*-е, *Salmonella*-е, *Campylobacter jejuni*, или *Yersinia enterocolitica*.

**Природно станиште и начин преношења**

Најбоље 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 инфициране узрочником, али се може догодити и након конзумације неке друге хране. Загађене подземне воде, које се налазе у близини сточне фарме, могу такође преносити заразу. Бактерија је отпорна на киселине, а процењена инфективна доза је веома мала, око 50 бактерија по граму хамбургера. Као и код инфекције *Shigella*-ама 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 адхериране на површини слузнице и локално се умножавају. Не улазе у крвоток. ЕНЕС продукују токсин сличан Шига токсину који може бити 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 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 ХУС-а. За ове промене одговорни су токсини које продукује ЕНЕС. Шига-слични 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 монооксид и други) могу да посредују у локалним променама као што су накупљање тромбоцита и формирање тромба, што представља важне карактеристике 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 столици (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 столици или микроорганизма који их продукује. Такође, PCR метода за детекцију специфичне ДНК је корисна у дијагностици.

**Терапија**

Терапија инфекција изазваним ЕНЕС бактеријама је контроверзна. Неки клиничари сматрају да примена антибиотика повећава вероватноћу за настанак ХУС-а (антибиотици повећавају ослобађање токсина након оштећења ДНК), али епидемиолошки подаци то оповргавају. Рехидрациона терапија се релативно једноставно примењује, јер ЕНЕС сојеви обично не узрокују велике губитке течности и озбиљне дехидрације. Главни изазов у лечењу пацијената оболелих од ЕНЕС је терапија насталих компликација, рецимо правовремена дијализа, уколико је потребна. Тромботична тромбоцитопенијска пурпура, из непознатих разлога, се обично добро лечи трансфузијом.

**Ентероинвазивна *E. coli***

Ентероинвазивне *E. coli,* имају способност да слично *Shigella*-ама врше инвазију ентероцита, да се у њима умножавају и шире на суседне ентероците. Као резултат тога настаје некроза ентероцита и формирање улцерацијa на слузници црева и следствено запаљење. Клинички се болест манифестује слично шигелози, са крваво-слузавим столицама са примесама гноја. Отуда се ове бактерије називају тзв. дизентеричним сојевима *E. coli.* Једини познати резервоар ове инфекције је човек. Углавном изазивају инфекције код деце млађе од 5 година у земљама у развоју, док су повремене епидемије у развијеним земљама обично удружене са уносом контаминиране хране и воде.

***Klebsiella***

*Klebsiellaе* су коменсалне *Gram* негативне ентеробактерије широко распрострањене у природи (земља, вода и интестинални тракт људи и животиња). Непокретне су и поседују изражену полисахаридну капсулу, која представља један од њихових главних фактора вируленције (тзв. К антиген). Капсула има антифагоцитну улогу захваљујући којој се ове бактерије брзо и релативно лако дисеминују крвотоком и могу узроковати сепсу. Велики проценат *Klebsiella*, пре свега у болничким условима, је мултирезистентан на различите класе антибиотика.

*Klebsiellaе* су значајни узрочници опортунистичких инфекција нарочито у болничким условима где су најчешће присутни мултирезистентни сојеви. Две су врсте најчешћи изазивачи болести људи: *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*. Иако су *Klebsiella ozaenae* и *Klebsiella rhinoscleromatis* подкласа *Klebsiella pneumoniae*, ове бактерије се због различите клиничке слике коју изазивају проучавају посебно.

*Klebsiella pneumoniae* узрокује пнеумонију, апсцесе плућа и инфекције уринарног тракта (пијелонефритис и циститис), инфекције хируршких рана, менингитис и сепсу, нарочито код дуголежећих пацијената. *K. ozaenae* узрокује атрофични ринитис и озену, a инфекција *K. rhinoscleromatis* је изазивач риносклерома.

Атрофични ринитис карактрише присуство поља сквамозне метаплазије, деструкције жлезданог епитела уз губитак секреције мукуса што узрокује настанак суве и болне слузокоже носа. Озену карактерише присуство зеленкастог садржаја, јако непријатног мириса који опструира носне канале. Риносклером који узрокује *K. rhinoscleromatis* најчешће започиње симптомима који подсећају на обичну прегладу. Међутим, долази до настанка инфламације и формирања субмукозних гранулома, чија маса може бити довољно велика да опструира носне канале и узрокује отицање лица. Дијагноза се поставља на основу клиничке слике и микробиолошке анализе узетог узорка (брис, спутум,...), а терапија подразумева примену антибиотика према антибиограму, због брзог развоја резистенције ове бактерије ка појединим класама антибиотика.

***Campylobacter***

*Campylobacter* су *Gram* негативне бактерије, савијене као запета или имају облик латиничног слова S и изгледају као галебова крила. Ове бактерије поседују поларну флагелу и покретне су. Резервоар инфекције су најчешће домаће животиње, ретко људи. Извор инфекције је столица. Узрочник се преноси индиректно недовољно термички обрађеним зараженим или контаминираним месом (најчешће пилећим), сировим млеком, контаминираном водом, док се пренос директним контактом ретко јавља. *Campilobacter jejuni* је један од најчешћих узрочника инфективне дијареје, а учесталост дијареја чији су изазивачи ове бактерије је већа од комбиноване учесталости дијареја изазваних *Salmonella*-ом и *Shigella*-ом.

Могућа су три механизма којима *Campylobacter* могу да изазову болест људи:

1. адхеренција и продукција токсина што узрокује дијареални синдром манифестован воденим столицама (слично колери);
2. инвазија и репликација у ентероцитима, након чега настаје инфламација, дијареални синдром који се манифестује крваво-слузавим столицама (налик клиничкој слици инфекције *Shigella*-ама);
3. трансцитоза епитела, бактерије се репликују у лимфном ткиву гастроинтестиналног тракт, настаје дисеминацијеа узрочника и генерализација инфекције и јавља се тзв. ентерична грозница (слично инфекцији *Salmonella*-ама).

*Campylobacter* могу да изазову различите болести код људи:

* **ентеритис или акутни дијареални синдром** који се најчешће манифестује као абдоминални бол и висока температура (личи на апендицитис), а затим се јавља повраћање и дијареја. Столица је водена, 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 инфламаторна 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* се поставља на основу изолације бактерије из столице. 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***

**Улкусна болест**

*Helicobacter pylori* је *Gram* негативна бактерија која селективно колонизује људски желудац. Године 1983. Бери Маршал и Робин Ворен су први пут 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.

*Helicobacter pylori* насељава људски желудац деценијама, а не неколико дана или недеља, као што је обично случај са другим бактеријама. Дугорочна колонизација и хронични ток инфекције праћен ниским степеном инфламације желуца и постепеном прогресијом болести, сугеришу да је *Helicobacter pylori* прототип перзистентне, односно упорне бактерије попут *Treponema*-е *pallidum*, *Borrelia*-е *burgdorferi* и *Mycobacterium*-а *leprae*. *Helicobacter pylori* настањује око половине светске популације, али изазива клинички манифестну болест у само 10 до 15% заражених појединаца.

**Начин преношења**

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

**Природно станиште и адхеренција**

Једна од првих препрека након уласка у организам са којима се суочава *Helicobacter pylori* је кисела средина желуца (рН 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 *Helicobacter*-ом *pylori* 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 мукусни слој желуца, а његов спирални облик олакшава хидродинамичке покрете у овом слоју. Поред кретања посредованог флагелама, хемотакса игра важну улогу у колонизацији и опстанку *Helicobacter*-а *pylori* у желуцу.

Иако већина *Helicobacter*-а *pylori* слободно живи у мукозном слоју желудачног епитела, око 20% адхерира за епителне ћелије желуца. Адхеренција за епителне ћелије желуца је кључни корак у успостављању хроничне инфекције. Идентификовани су бројни бактеријски адхезини и рецептори ћелија домаћина који олакшавају колонизацију желудачног епитела. *Helicobacter pylori* експримира бројне протеине спољашње мембране који су важни за адхеренцију 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 адхезина је у вези са повећаним ризиком од настанка карцинома желуца, што указује на значај колонизације желуца овом бактеријом за прогресију болести и настанак карцинома.

**Мултипликација, преживљавање и опстанак**

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

**Механизам оштећења ткива**

Поред тога што *Helicobacter pylori* избегава имунски систем домаћина, ова бактерија узоркује слабу инфламацију слузнице желуца. Као резултат тога, у суштини све особе инфициране *Helicobacter*-ом *pylori* развијају **суперфицијални гастритис**, који перзистира целог живота. Дугорочне последице хроничне инфекције *Helicobacter*-ом *pylori* варирају међу зараженим особама. Иако већина инфицираних особа нема друге симптоме сем хроничног гастритиса, око 10% инфицираних развија улкус желуца или дуоденума. Код других, инфламација узрокује губитак епителијалних 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% заражених појединаца, 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 *Helicobacter*-ом *pylori* је сложена, у складу са способношћу овог патогена да изазове различите клиничке манифестације. Изолати *Helicobacter*-а *pylori* показују значајну генетску разноликост и неколико фактора вируленције је повезано са настанком пептичког улкуса и канцерогенезом Један такав фактор је кодиран ,,геном А повезаним са цитотоксичношћу (енгл. ***cytotoxin-associated gene*, CagA**“). Ефекторски протеин **CagA** се након адхеренције *Helicobacter*-а *pylori*, транспортује у епителне ћелије домаћина, где активира неколико унутарћелијских сигналних путева што на крају резултира морфолошким променама ћелије, укључујући поремећај межућелијских веза, повећање ћелијског мотилитета и пролиферацију. CagA је присутан у око 70% сојева *Helicobacter*-а *pylori* у САД. Антитела специфична за CagA су присутна у серуму и на слузокожама у око 90% болесника са улкусом дуоденума, а експресија CagA високо корелира са инфламацијом желуца и дуоденума и улкусном болешћу. Сојеви *Helicobacter*-а *pylori* који кодирају CagA (CagA+ сојеви) индукују теже оштећење слузокоже желуца и јачу инфламацију у поређењу са сојевима који не продукују CagA (CagA- сојеви).

Други саставни део *Helicobacter*-а *pylori*, повезан са настанком болести је вакуолизирајући цитотоксин (енгл. *vacuolating cytotoxin*, **VacA**). Иако је присутан у готово свим сојевима *Helicobacter*-а *pylori*, ген VacA има различите алеле који кодирају протеине са различитом вакуолизирајућом активношћу. Клинички изолати *Helicobacter*-а *pylori* који продукују функционалан и потентан VacA цитотоксин су чешће повезани 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. VacA такође функционише преко трансмембранских пора, пермеабилизирајући епителне ћелије домаћина за уреју, што омогућава *Helicobacter*-у *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. Континуирана инфламација слузнице желуца је узрок настанка оштећења слузокоже, ерозивног гастритиса, и на крају улкуса желуца. Инфекција *Helicobacter*-ом *pylori* резултира смањеним присуством ћелија које секретују хормон соматостатин, што заузврат доводи до неадекватно повишеног нивоа хормона гастрин и следствене појачане секреције желудачне киселине чиме се повећава ризик за настанак улкуса дуоденума. Поред тога, дуоденално ткиво се често мења желудачним ткивом код болесника са хиперацидитетом. *Helicobacter pylori* затим насељава регионе желудачне метаплазије у дуоденуму, узрокује инфекцију, инфламацију, и сходно повишеном нивоу желудачне киселине, настаје улцерација.

Инфекција *Helicobacter*-ом *pylori* је такође повезана 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 *Helicobacter*-ом *pylori* повећава пролиферацију ћелија, док истовремено смањује апоптозу, што узрокује боље преживљавање ћелија у средини богатој медијаторима инфламације. Повећана инфламација желуца праћена је повећањем пролиферације ћелија, а оба процеса повећавају вероватноћу за настанак оксидативног оштећења ДНК у одговору на инфламацијом индуковане слободне радикале кисеоника или азота. Повећана пролиферација у комбинацији са оштећењем ДНК повећава ризик за задржавање генетских мутација и следствену малигну алтерацију 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 *Helicobacter*-ом *pylori*, претходи развоју атрофичног гастритиса, а често ишчезава после елиминације *Helicobacter*-а *pylori*. Гастрин стимулише пролиферацију епителних ћелија желуца. Полиморфизам гена за хумани интерлеукин-1β (IL-1 β) и фактор некрозе тумора (TNF-α), је удружен са повећаном експресијом ових проинфламацијских цитокина, што такође повећава ризик за настанак атрофичног гастритиса и аденокарцинома желуца особа инфицираних *Helicobacter*-ом *pylori*.

Поред улкусне болести и желудачног аденокарцинома, особе заражене *Helicobacter*-ом *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 *Helicobacter*-а *pylori* и продукују инфламацијске цитокине узрокујући неконтролисан раст и пролиферацију В лимфоцита, што индукује њихову малигну трансформацију. Иако су MALT лимфоми ретки, елиминација *Helicobacter*-а *pylori* узрокује регресију ових тумора у више од 80% случајева, што представља значајан доказ да ова бактерија игра важну улогу у патогенези болести.

**Дијагноза**

Неколико дијагностичких техника, које се могу класификовати као инвазивне и неинвазивне, се тренутно користе за дијагнозу инфекције чији је изазивач *Helicobacter* *pylori*. Инвазивне методе подразумевају биопсију ткива желуца ендоскопијом и укључују **брзи тест уреазе**, **хистологију и микробиолошку култивацију**. Детекција *Helicobacter*-а *pylori* у култури је мање поуздана метода, у поређењу са другим расположивим методама, због пробирљивог раста карактеристичног за ову бактерију. Биохемијска потврда *Helicobacter*-а *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, а индикатор се боји црвено. Брз уреаза тест је јефтинији од хистологије 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 антитела специфичних за различите антигене *Helicobacter*-а *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.

**Терапија**

Лекар треба да покуша да дијагностикује инфекцију *Helicobacter*-ом *pylori* само ако се недвосмислено залаже за лечење инфекције. Данас се препоручује да се појединци који болују су боловали од улкуса желуца или МАЛТ лимфома или имају диспепсију без присуства улкуса, тестирају на присуство *Helicobacter*-а *pylori* уз обавезно лечење 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. 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 у киселој средини (кларитромицин и амоксицилин), (3) нелагодност коју осећа пацијент због нежељених ефеката или напорног конзумирања већег броја лекова 7 до 14 дана.

Циљ лечења *Helicobacter*-а *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 (ППИ), 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. Ерадикација ове бактерије у више од 85% пацијената се може постићи троструком терапијом у трајању од 7 до 10 дана, а која се састоји од ППИ 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 ППИ, 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 ППИ и амоксицилина два пута дневно током прва 5 дана, после чега се пацијент лечи троструком терапијом: комбинацијом ППИ, кларитромицина и метронидазола два пута дневно преостала 5 дана. Овај нови режим је остварио високу стопу ерадикације *Helicobacter*-а *pylori* и често је ефикасан код пацијената заражених кларитромицин-резистентним сојевима *Helicobacter*-а *pylori*.

**Неферментативни, оксидаза позитивни, *Gram* негативни бацили**

***Pseudomonas aeruginosa***

Бактерије из рода *Pseudomonas* су *Gram* негативне бактерије које настањују земљу и воду. Често су у контакту са здравим људима, али је то обично безначајно са медицинског аспекта. Ове бактерије се лако прилагођавају условима 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 опекотина и рана, пнеумонију, сепсу) најчешће код имунокомпромитованих пацијената, као што су пацијенти са опекотинама, оболели од рака или особе које болују од цистичне фиброзе.

Због своје прилагодљивости 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 појединих средстава за чишћење. Иако је мало здравих људи инфицирано *Pseudomonas aeruginosa*-ом, ова бактерија често колонизује хоспитализоване пацијенте.

*Pseudomonas aeruginosa* углавном изазива болест код људи само након локалних лезија или системског поремећаја имунског система. Локалне лезије се често виде код пацијената са огреботином рожњаче, опекотинама и хирушким ранама. Убодне ране у пределу стопала, као оне које су изазване убодом на ексер, чак и кроз патике, могу бити улазно место за настанак остеомијелитиса и целулитиса чији је изазицач *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa* инфицира хроничне улцерације на кожи код особа са поремећајем локалне циркулације, као што оболели од дијабетеса. Једном када бактерија продре у организам, могућа је њена дисеминација крвотоком и настанак сепсе. Имунодефицијентни пацијенти, као што су пацијенти оболели од малигних болести, пацијенти на хемиотерапији или на терапији другим имуносупресивима, имају највећи ризик за настанак системских инфекција изазваних *Pseudomonas aeruginosa*-ом. Због тога, присуство ове и других *Gram* негативних бактерија у болници представља значајан медицински проблем.

Чланови рода *Pseudomonas*, колоквијално названи *Pseudomonas*-и, припадају великој групи аеробних неферментирајућих, активно покретних *Gram* негативних бацила. *Pseudomonas*-и су углавном позитивни на оксидаза тест, који се често користи у дијагностичке сврхе да их издвоји од осталих *Gram* негативних бактерија. *Pseudomonas*-и често продукују пигменте растворљиве у води, дајући бактеријама карактеристичну обојеност на чврстим медијумима. Ове бактерије су покретне захваљујући присуству једне или више поларних флагела. Као брзорастући, робусни микроорганизми, 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.

Ови микроорганизми су не-ферментујуће бактерије, већ добијају енергију из оксидације шећера. Многи сојеви могу да расту у анаеробним условима. *Pseudomonas*-и имају минималне нутритивне потребе, треба им само ацетат и амонијак као извор угљеника и азота и добро расту на релативно једноставним минимално хранљивим подлогама.

Медицински, најзначајнији врста овог рода је *P. aeruginosa*. Колоније *P. aeruginosa* се разликују од других бактерија овог рода по производњи 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 капљица 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 здравих црева и на кожи, *Pseudomonas aeruginosa* не адхерира добро за нормалан, нетакнут епител. Међутим, ако је присутан у довољно великом броју, *Pseudomonas aeruginosa* може да уђе у кожу и кроз незнатне огреботине. Инфекције које захватају фоликул длаке (фоликулитис) могу настати као последица купања у загађеним кадама. Температура у кадама фаворизује размножавање *Pseudomonas aeruginosa*: ђакузи може да садржи и до 100 милиона бактерија по милилитру. Тако велики инокулум може да савлада нормалну одбрану домаћина и узрокује настанак инфекције, чак и код имунокомпетентних људи. *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 имунокомпримитованих особа, *Pseudomonas aeruginosa* може да изазове инфекцију која почиње на месту имуносупресије. Локализоване инфекције хоспитализованих пацијената могу да прогредирају у теже инфекције. На пример, инхалација *Pseudomonas aeruginosa*-е у респираторном тракту може узроковати **озбиљну пнеумонију**. Слично томе, **колонизација гастроинтестиналног тракта или катетера** овом бактеријом може да изазове бактеријемију. Значајно је то да гастроинтестинални тракт може бити улазно место за *Pseudomonas aeruginosa*-у код неутропеничних пацијената који су на хемотерапији, обзиром да се ови лекови дистрибуирају преко слузокоже гастроинтестиналног тракта.

**Ширење инфекције**

Да би узроковао болест, *Pseudomonas aeruginosa* мора да дође и да се насели на месту инфекције. Креће се најмање на три различита начина. Поседује **флагелу** којом се креће **налик пливању**, а поседује 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.

**Адхеренција и колонизација**

Поред важне улоге коју имају за кретање, и флагела и пили имају и друге улоге важне за вируленцију *Pseudomonas*-а. Флагела и пили су важни у адхеренцији за епителне ћелије због њихове интеракције са гликолипидима присутним на површини ћелије домаћина. Поред тога, флагела интерреагује са рецептором присутним на ћелијама урођене имуности (енгл. ***toll-like receptor*, TLR) TLR5**, чиме може да активира имунски одговор. **Пили тип 4** су важни за **формирање биофилма**. Ова комплексна структура, изграђена од полисахарида и других полимера и протеина, игра улогу у адхеренцији, али функционише и као ,,кућа“ за бактерије јер се унутар ње бактерије ,,држе заједно“ заштићене од дехидратације и антибиотика. Раст бактерија унутар биофилма се разликује од начина раста бактерија у култури или у крви током инфекције и помаже адхеренцију бактерија и омогућава скривање од ћелија имунског система. 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** (ЛПС) може такође деловати као адхезин ове бактерије. **Дуги бочни ланци О-антигена ЛПС-а** одговорни су за отпорност бактерије ка серуму, детерџентима и антибиотицима.

**Мултипликација**

*Pseudomonas aeruginosa* је типично екстрацелуларни патоген. Његов раст у ткиву у великој мери зависи од способности да избегне фагоцитозу неутрофила. Ниска учесталост инфекција *Pseudomonas aeruginosa*-ом здравих особа показује да фагоцити и епителне ћелије обично успевају да спрече настанак инфекције. Пацијенти са смањеним бројем циркулишућих неутрофила имају велики ризик за инфекцију *Pseudomonas aeruginosa*-ом.

*Pseudomonas aeruginosa* користи неколико стратегија да себи обезбеди хранљиве материје током инфекције. Обезбеђивање гвожђе је од виталног значаја и тешко оствариво, јер је готово сво гвожђе у серуму људи чврсто везано за трансферин. *Pseudomonas aeruginosa* продукују **сидерофоре** за везивање гвожђа, које се за гвожђе ,,такмиче“ са трансферином. У недостатки другог неопходног нутритијента, фосфата, *Pseudomonas aeruginosa* повећава производњу фосфолипазе С. Овај ензим може да хидролизује фосфолипиде из мембране ћелије домаћина чиме се фосфат ослобађа у слободној форми доступној за бактерије. *Pseudomonas aeruginosa* продукује широк спектар егзотоксина који могу да изазову локалну инфламацију и оштећење ткива. Ово оштећење ткива омогућава бактерији да добије хранљиве материје које су му потребне за опстанак. Оштећење ткива може бити неопходно за даље ширење инфекције. Сојеви којима недостају егзотоксини и еластазе су присутни локално, у опекотинама и ранама, али не успевају да се дисеминују.

**Механизам оштећења ткива**

За једну, генерално гледано, безопасну бактерију *Pseudomonas aeruginosa* продукује широк спектар фактора способних да оштете ткиво. *Pseudomonas aeruginosa* инјектира велики број фактора вируленције директно у ћелију домаћина тако што убацује протеине из цитосола бактерије у цитоплазму ћелије домаћина, чиме се избегава расипање пренетих протеина и њихово препознавање од стране имунског система. Ова бактерија лучи **егзотоксин А**, који делује идентично као дифтерични токсин, и у циљној ћелији врши ADP-рибозилацију фактора елонгације 2 (EF2), који је неопходан за синтезу протеина. Exo S и Exo T делују на исти начин: оба врше АDP-рибозилацију циљних протеина. Међутим, сваки од њих има и посебне функције: ExoS изазива заокругливање ћелија, а Exo T утиче на интернализацију бактерије у епителне ћелије и макрофаге. Exo Y има аденил циклазну активност. Exo U је фосфолипаза која често изазива лизу ћелије домаћина и повезана је са настанком тешких болести.

*Pseudomonas aeruginosa* 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 врши деградацију безброј других протеина. Друга протеаза, LasA, је серин протеаза која делује у синергији са еластазом да деградира еластин. Остале протеазе такође делују на компоненте ћелије домаћина. Фосфолипазе хидролизују фосфолипиде и изазивају оштећење мембране.

**Дијагноза**

*Pseudomonas aeruginosa* се лако култивише и лако идентификује у клиничкој микробиолошкој лабораторији. Култура микроорганизма је од суштинског значаја, јер је *Pseudomonas aeruginosa* отпоран на многе антибиотике који се најчешће користе. 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 чији је изазивач *Pseudomonas aeruginosa* је њихова 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, коњугације 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.

**Аеробни *Gram* позитивни бацили**

***Corynebacterium diphteriae***

**Дифтерија**

*Corynebacterium diphteriae* је *Gram* позитиван, плеоморфни бацил, који има изглед разбацаних палидрвца или слова кинеске азбуке. Његов ћелијски зид има висок проценат масних киселина (миколична киселина). У зависности од величине, постоји 3 биотипа *Corynebacterium diphteriae*: *gravis, intermedius и mitis*.

Резервоар инфекције су оболеле особе, особе са инапарентном инфекцијом (25%) и клицоноше (2%). Извор инфекције су секрети назофарингса, коњуктива и рана. Преноси се респираторно, индиректним и директним контактом. Може се пренети и путем млека. Улазна врата инфекције су тонзиле, фаринкс, ларинкс (круп), нос, коњуктива, вулва девојчица, рана, пупчаник, пенис после циркумцизије.

*Corynebacterium diphteriae* продукује **дифтеријски токсин**, који припада групи АВ токсина. Токсин је грађен из две подјединице: фрагмента А, која је активни део, и фрагмента Б, који игра улогу у везивању бактерије за рецепторе ћелијске мембране. Фрагмент А је ензим ADP-рибозилтрансфераза. Он преноси рибозу аденозин-дифосфат са NAD-а на фактор елонгације 2 (еEF2, који угра улогу у синтези протеина, односно транслацији). На тај начин дифтеријски токсин инактивише еEF2 и **блокира синтезу протеина** на рибозомима. Токсин продукују само сојеви лизогени према бета фагу који је носилац *tox* гена. Сојеви који не продукују токсин могу стећи ту способност након инфекције бета фагом - лизогенизацијом. Токсин изазива дегенеративне и некротичне промене на епителу, срцу, бубрезима, јетри, периферним нервима.

**Патогенеза и клиничка слика дифтерије**

Дифтерија је токсоинфекција, односно локална инфекција са општом интоксикацијом јер *C. diphteriae* никад не продире у дубља ткива или крв. Након адхеренције за епител (на улазном месту) ензими, а посебно токсин *C. diphteriae,* изазивају деструкцију епитела и површинско запаљење. Некротични епител, фибрин, леукоцити и еритроцити стварају **сибо-беличасту псеудомембрану** која је чврсто срасла са подлогом и крвари при скидању. Може се проширити са орофарингса на ларинкс, па чак и на трахеју. Инфекција може имати различите локализације: ангина, ларингс (круп), нос, конјуктива, вулва, уретра, ране, опекотине. После периода инкубације који траје 5-7 дана настају псеудомембране – сланинасте сивобеле наслаге фибрина чврсто срасле за мукозу. Отичу регионалне лимфне жлезде и околно ткиво због чега врат има изглед тзв. биковског врата. Токсична оштећења удаљених органа настају апсорпцијом егзотоксина у системску циркулацију. Егзотоксин има афинитет према срчаном мишићу (рана и позна дифтеријска смрт) и према периферним нервима (реверзибилно), услед чега настаје поремећај акомодације и парализа меког непца. Клиничка слика дифтерије подразумева ангину, повишену температуру, диспнеју, поремећаје срчаног ритма, проблеме са видом, говором, гутањем. Исход може бити или нагла смрт или оздрављење.

**Дијагноза и терапија**

Материјал за брис би требало узимати уз ивицу псеудоембране, односно никако не скидати нити гребати псеудомембране јер су урасле у ткиво и може доћи до профузног и по живот опасног крварења. Узети узорак се засејава на хранљиве подлоге и то: елективне подлоге - *Löffler*-ов коагулисани серум или селективне подлоге - *Clauberg* II.

Као и код свих бактеријских обољења код којих је снажан егзотоксин основни фактор у патогенези болести прва терапијска мера је **давање антисерума (антитоксина),** у овом случају антидифтеријског серума, у комбинацији са **антибиотицима**. Ако прети угушење ускед наслага на гласним жицама (круп) неопходна је хитна трахеостомија. Превенција подразумева примену **Di–Te–Per вакцине** која садржи: дифтеријски анатоксин, тетанусни анатоксин и мртвог узрочника пертусиса.