

НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 9

Цревне бактерије које изазивају секреторну
дијареју

Узрочници инвазивних гастроинтестиналних
инфекција

Узрочници неинвазивних гастроинтестиналних и
интраабдоминалних инфекција
Зоонозе

Цревне бактерије које изазивају секреторну (воденасту) дијареју

Vibrio cholerae

Ентеротоксигена *Escherichia coli*(ETEC)

Ентеропатогена *Escherichia coli*(EPECs)

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***, међу вирусима *Rotavirus*, а међу протозоама *Giardia*, *Cryptosporidium* и *Cyclospora*

Опште карактеристике узрочника воденасте дијареје

Највећи број цревних бактерија које изазивају воденасту дијареју припадају **факултативно анаеробним Gram- негативним бацилима** из породице

Enterobacteriaceae и *Vibrionaceae*

- Бактерије породице *Enterobacteriaceae* су углавном условно патогене бактерије од којих многе насељавају микрофлору црева. Међу њима постоје стриктно патогене бактерије
- Важни су узрочници **дијареја, уринарних инфекција, сепсе и менингитиса**

- **Колера** је пример воденасте дијареје. Узрокована је бактеријом *Vibrio cholerae*, чланом породице *Vibrionaceae*
субтип *Vibrio cholerae* O1 : светске епидемије колере
два типа: **класичан и "El Tor"**
- Међу бактеријама породице *Vibrionaceae* постоје условно патогене бактерије које могу узроковати епидемијску колеру, спорадичне дијареје и бактеријске инфекције коже

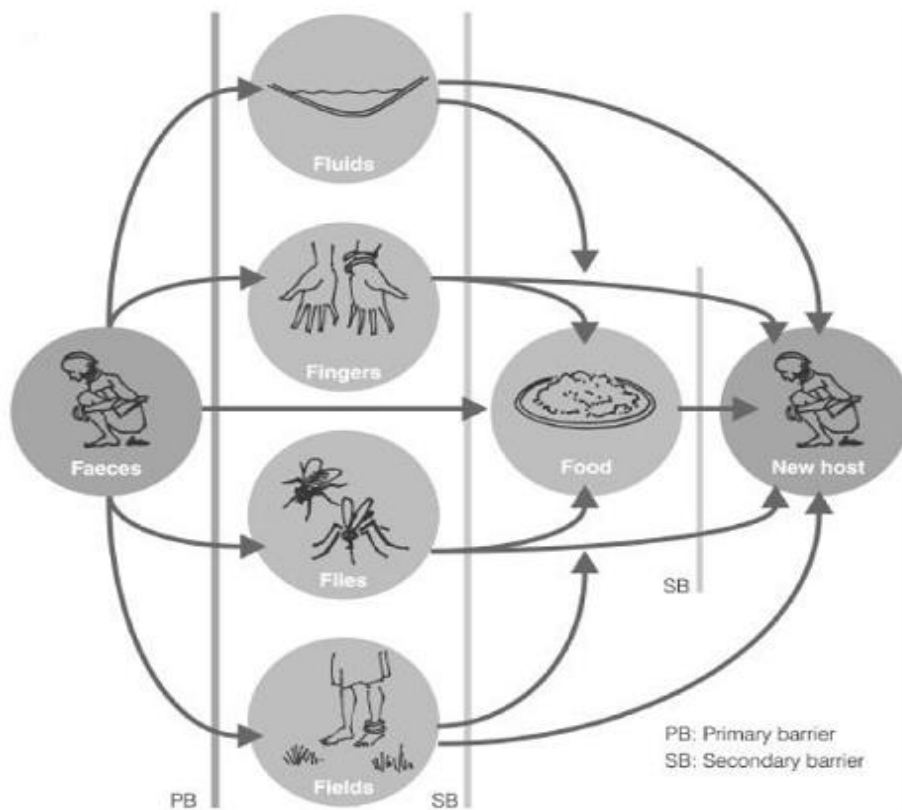
Gram- негативне бактерије које узрокују
воденасту дијареју, хеморагичну дијареју или дизентерију

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

Цревни патогени се уносе феко-оралним путем

7 фактора од којих зависи исход инфекције:

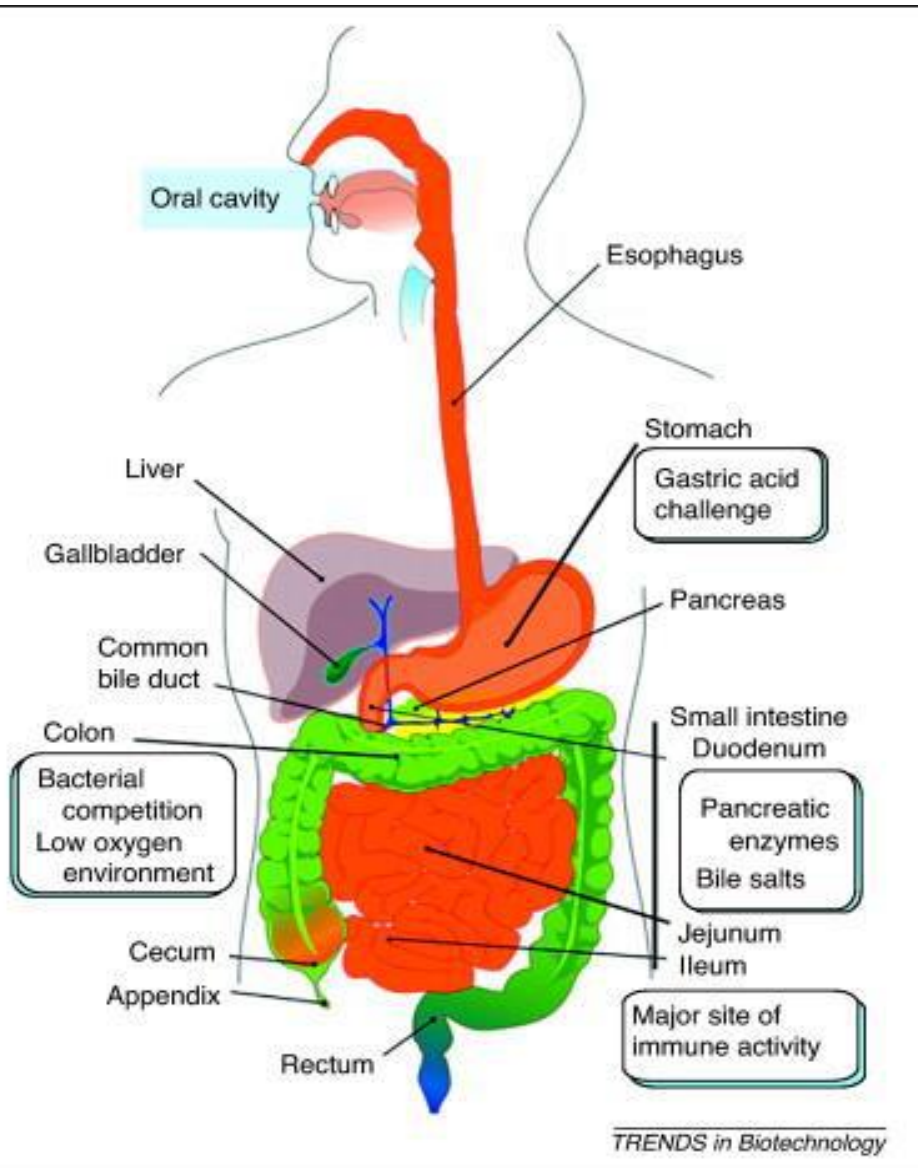
"7 F": "*Feces, Food, Fluids, Fingers, Flies, Fomites, Fornication*"
(фецес, храна, течност, прсти, муве, вектор и блуд)



Wash your hands.

© 2007 American Council on Education. Reproduced by permission of Thomson-Wiley (now part of John Wiley & Sons, Inc.)

Улазак бактерије у организм



"Путовање" кроз дигестивни тракт
је опасно по микроорганизам,
јер се суочавају са
одбрамбеним механизмима
домаћина

Киселост желудачног сока
Панкреасни сок
Слуз
Перисталтички покрети црева
Ензими: лизозим, протеаза и липаза
Секретовани IgA и жучне соли
Фагоцити
Физиолошка микрофлора колона -
бактерицидини

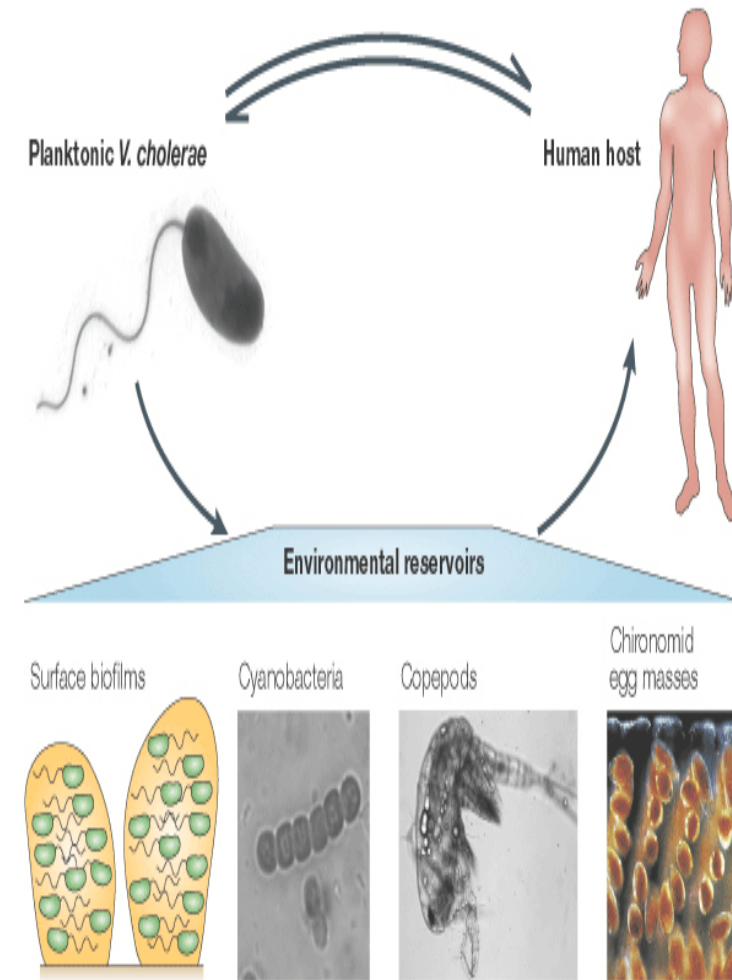
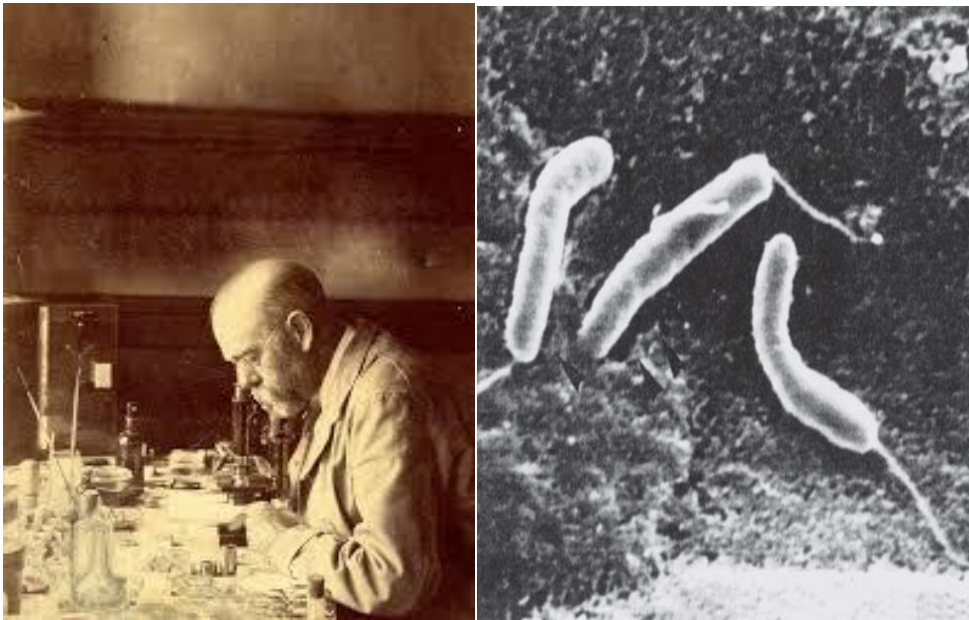
Vibrio cholerae...



... узрочник колере

Природно станиште и начин преношења

- *Vibrio cholerae* - нормалан становник приобалних вода, где живи у кохабитацији са фитопланктонима. Људи се случајно заразе када уђу у овај екосистем или када бактерије контаминирају пијаћу воду или храну

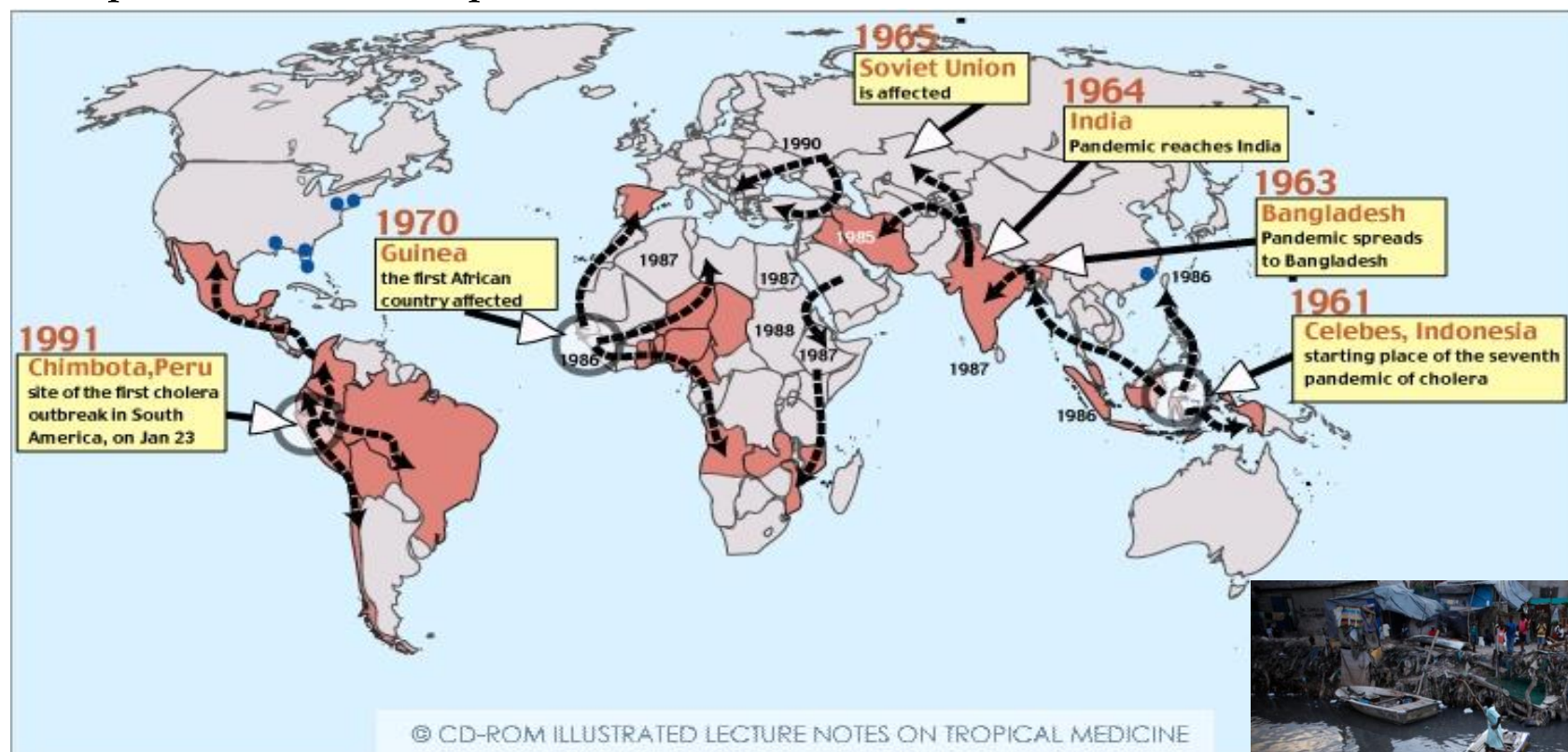


Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Идентификовао Роберт Кох 1883.г. током епидемије колере у Египту

Vibrio cholerae се преноси феко-оралним путем

- Колера може бити ендемска, епидемијска или пандемијска болест
- Епидемијска колера се пре свега шири у лошим санитарним условима преко контаминираних воде



- Колера је ендемска болест у Индији и Африци



Успостављање инфекције и умножавање

Код здравих људи, неопходно је да се унесе велики број бактерија да би се савладала желудачна баријера.

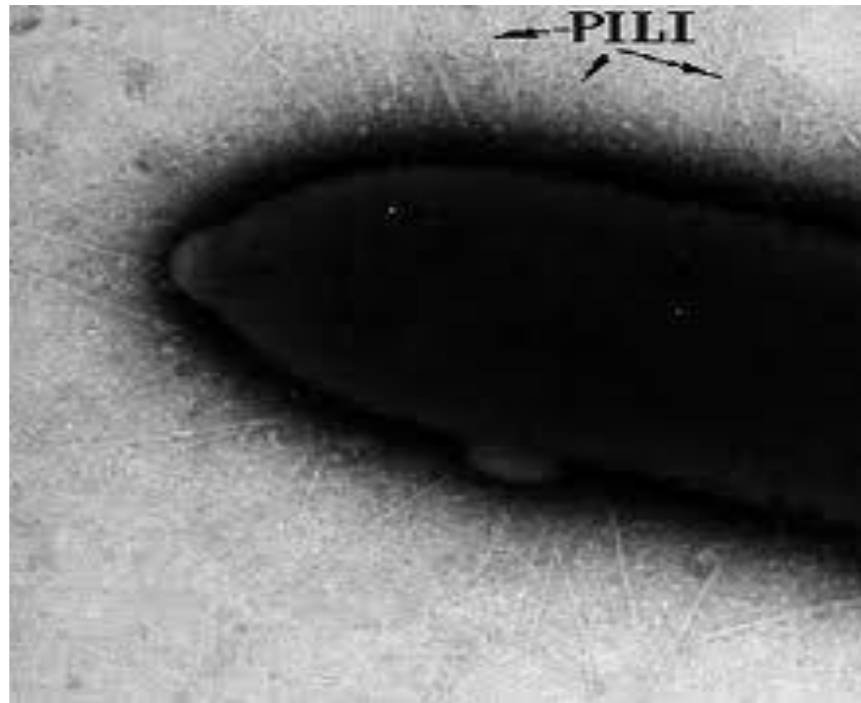
За развој колере неопходно је да вибриони колере колонизују танко црево, да се умноже и да продукују факторе вируленције



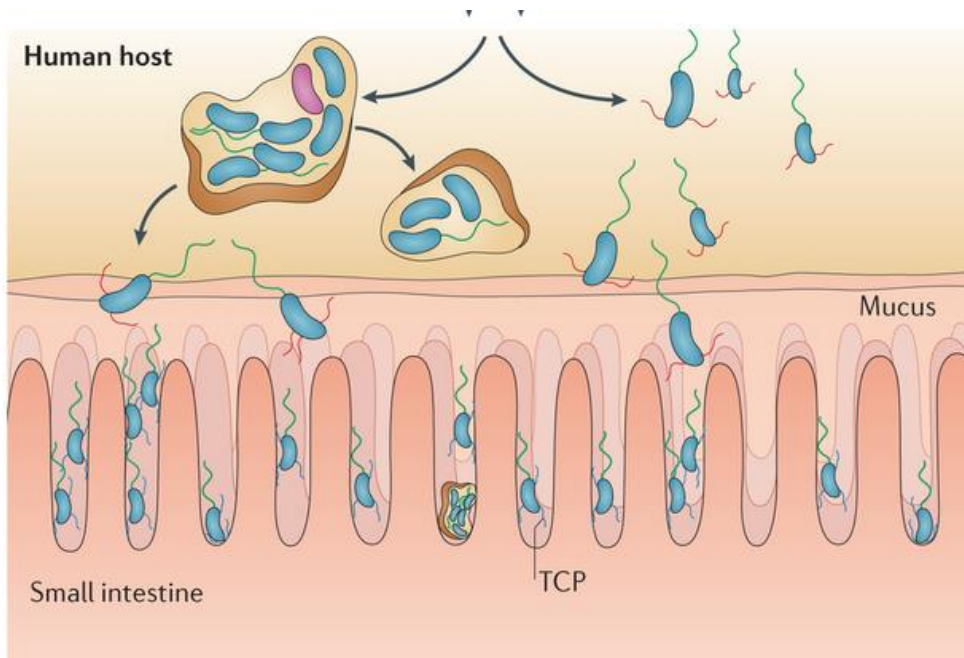
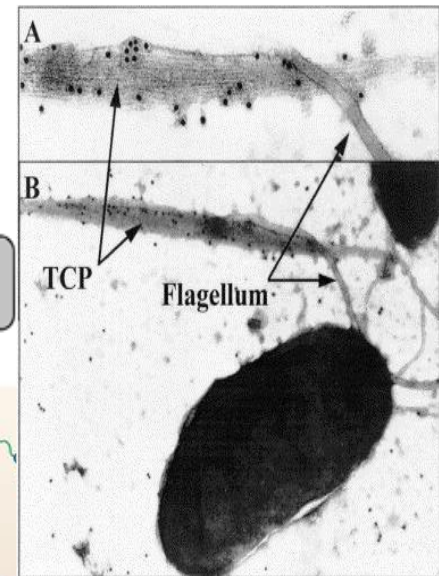
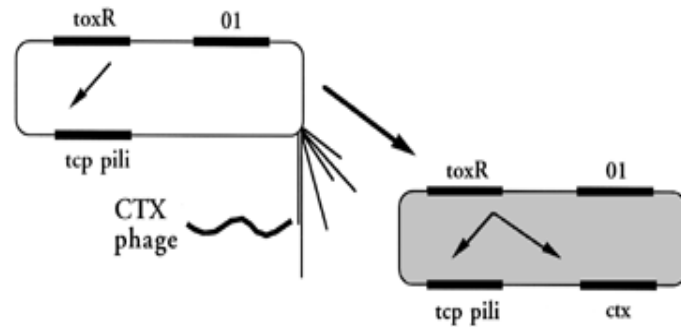
...

Вибриони колере, као и други патогени црева имају специфичне **пиле** или **фимбрије** које повећавају растојање између површине ћелије домаћина и бактерије и на тај начин редукују електростатичко одбијање

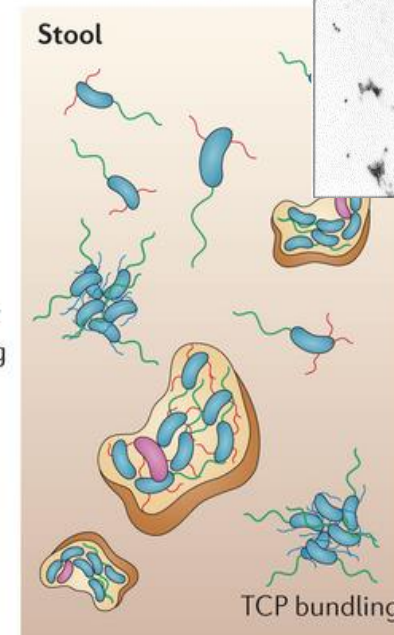
Практично све *Gram*- негативне бактерије поседују **тип 1** или тзв. **заједничке пиле**, протеине који имају посебан афинитет за протеине и липиде који садрже манозу и помажу у адхеренцији бактерија за слузницу дигестивног система...



.... Вибриони колере се међусобно држе и групишу помоћу специфичних пила: **TCP** (енгл. *toxin-coregulated pilus*)



Shedding

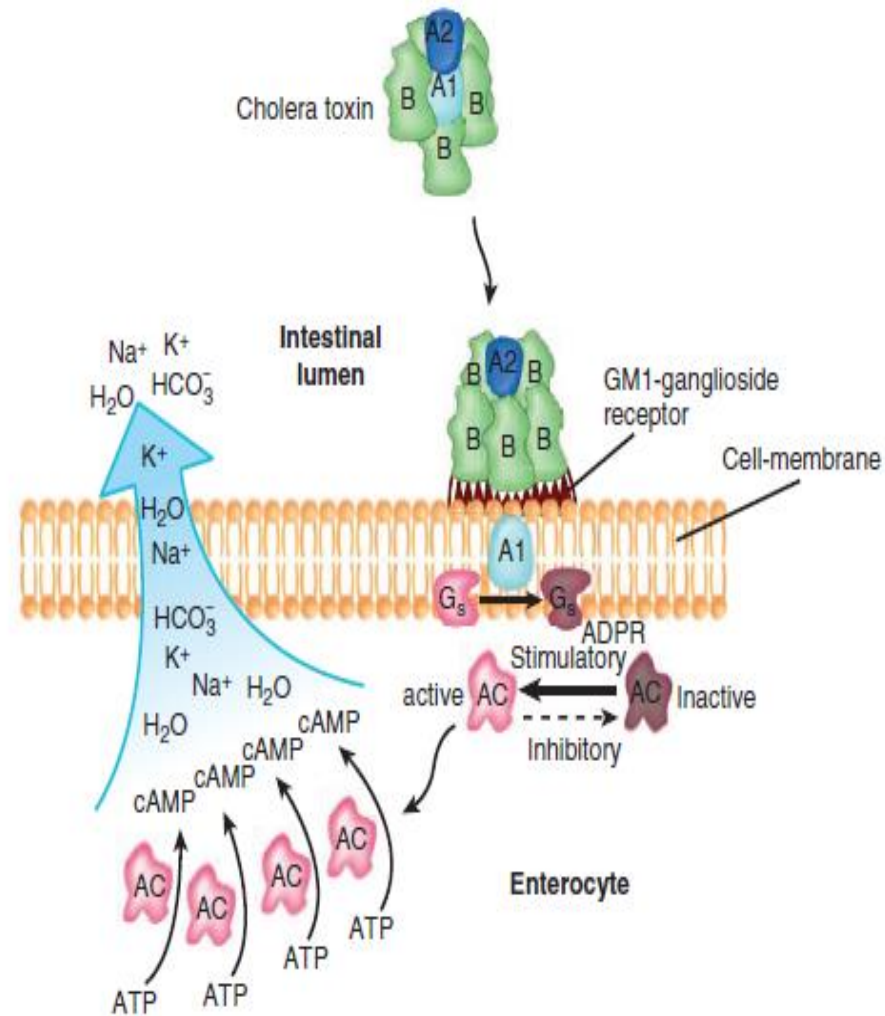


Механизам деловања токсина колере

Након колонизације, **токсин колере** се везују за свој рецептор, улази у везикуле. Активна субјединица **токсина** се транспортује до базолатералне мембране аденилат циклазног комплекса

Токсин преноси ADP рибозу до гуанозин 5 трифосфат везујућег протеина AC-а, и на тај начин **повећава концентрацију cAMP**

Повећана концентрација cAMP за последицу има редукцију апсорпције натријума у трепљастим ћелијама и повећање секреције хлора у пехарастим ћелијама што узрокује воденасту дијареју



Клиничке манифестације колере

Брз почетак
Абдоминални бол
Велики број течних столица
(изглед пиринчане воде)

Губитак воде и електролита у
танком цреву
(више литара дневно)

Екстремна дехидратација
(губитак изотоничне течности)
хипокалемија
(губитак калијума)
метаболичка ацидоза
(губитак бикарбоната)

Слузница црева није видно оштећена.
Водене столице не садрже
леукоците нити еритроците, а нема
ни инфламације у зиду црева



The horror of cholera in Bangladesh in the 1970s. However, the disease need not be a killer if simple prevention and treatment measures are taken.

Инфекције изазване осталим врстама рода *Vibrio*

- *V. parahaemolyticus* изазива хеморагичну дијареју, настаје након конзумирања сушија или сирове остриге, нарочито у Јапану
- Након повреде коже, *V. vulnificus* и *V. alginolyticus* могу узроковати озбиљне инвазивне или поткожне инфекције



Escherichia coli...



...узрочник опортунистичких
и цревних инфекција

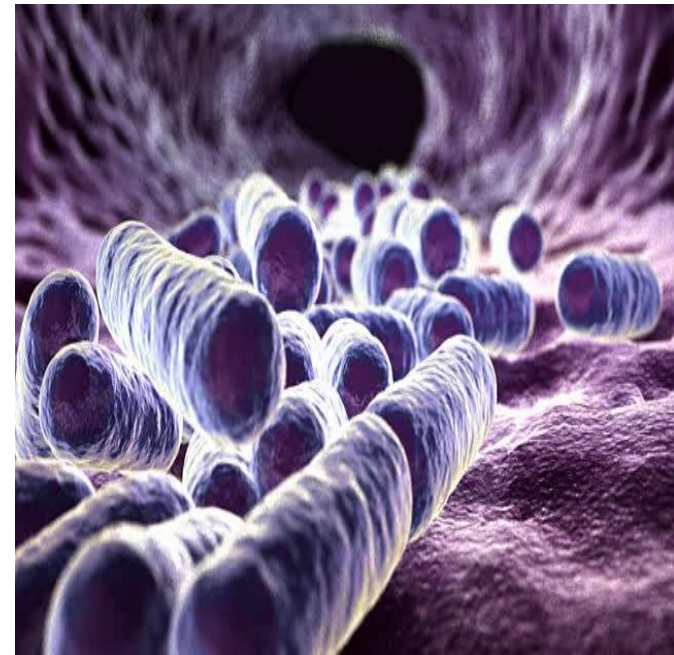
Опште карактеристике

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



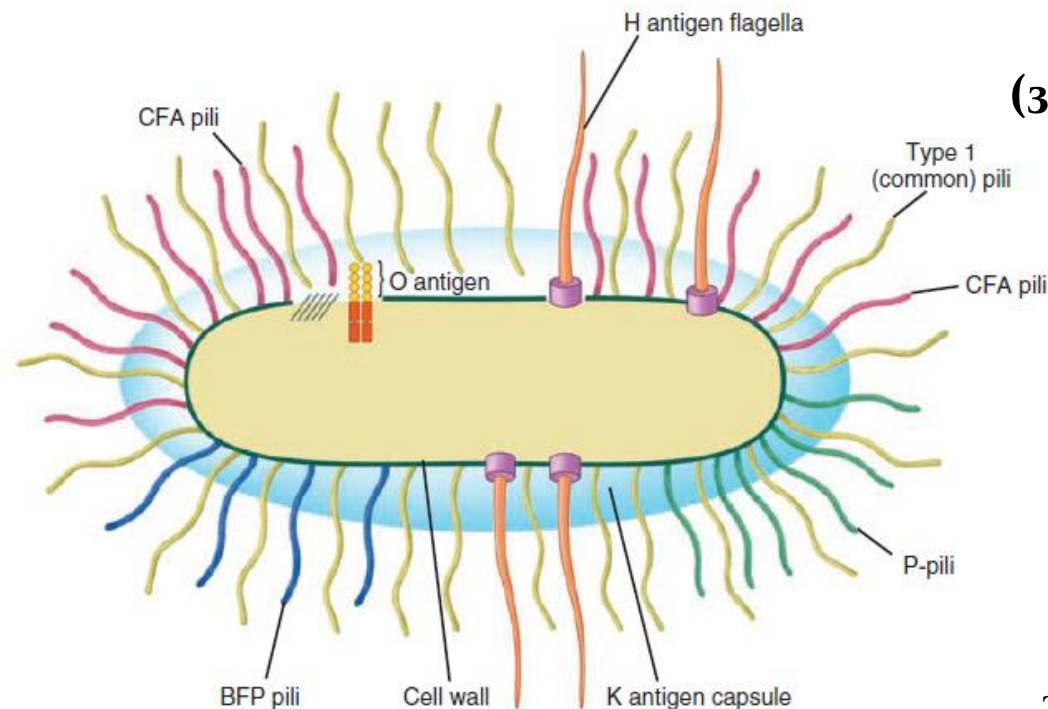
Најчешћа врста породице
Enterobacteriaceae која је члан сталне
микрофлоре црева

Овај род обухвата већи број патогених и
апатогених сојева.



Најчешће се анализира **О антиген** липополисахарида, **Н антиген** и капсуларни **К антиген**

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:**

Р- 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-уремички 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* (ETEC)

-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

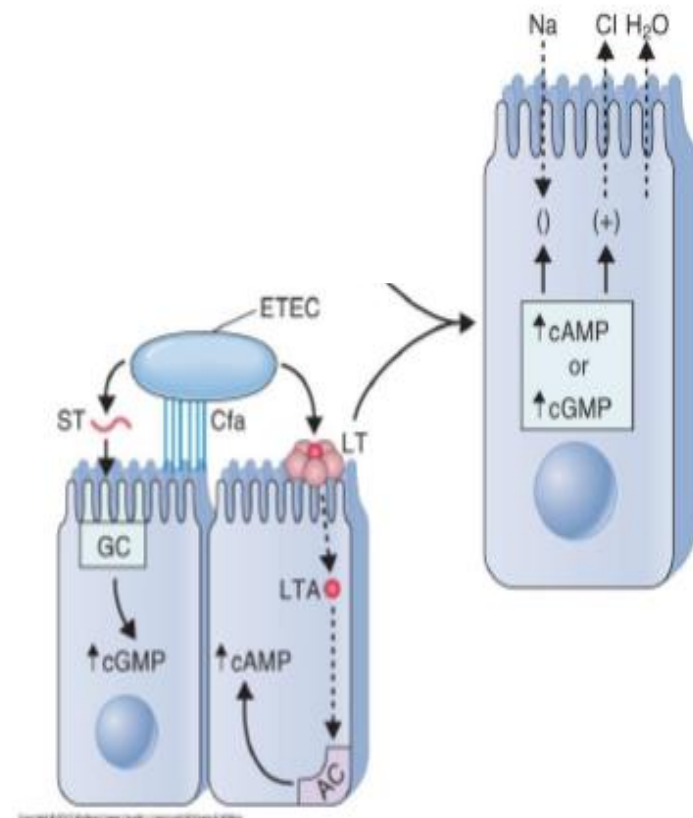
Дијареја је резултат деловања токсина LT и/или ST

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)

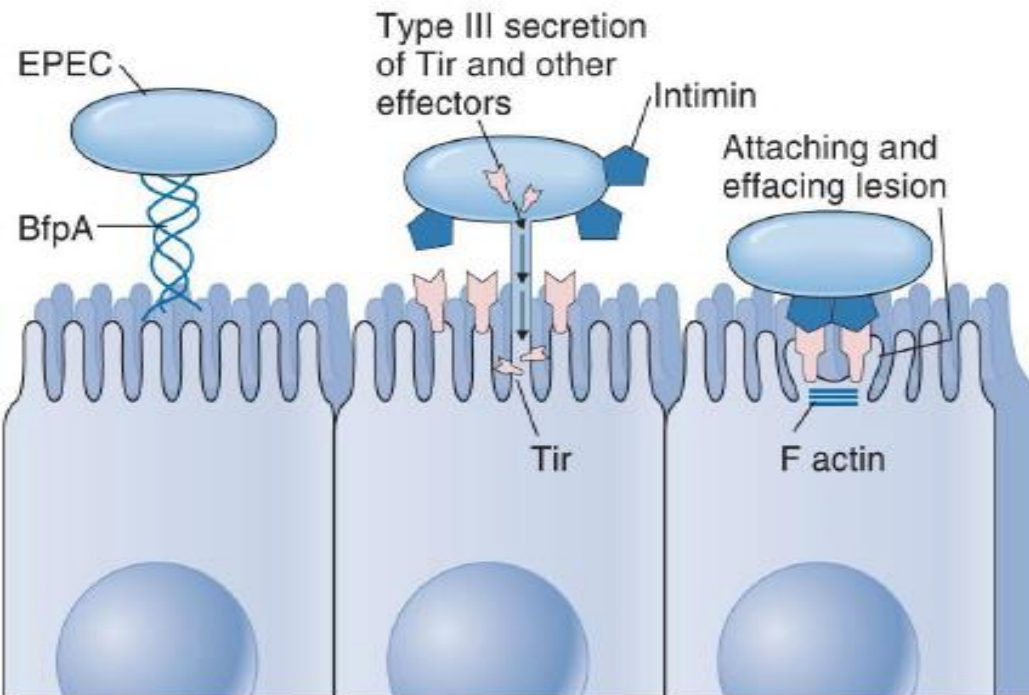
И cAMP и cGMP редукују апсорпцију натријума у трепљастим ћелијама и повећавају секрецију хлора у пехарастим ћелијама узрокујући воденасту дијареју



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

"формирану пакет пилу" (енгл. *bundle-forming pilus (BfpA)*)

Испоручује **рецепторски протеин,**

Tir, и остале ефекторске молекуле

у унутрашњост циљне ћелије

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

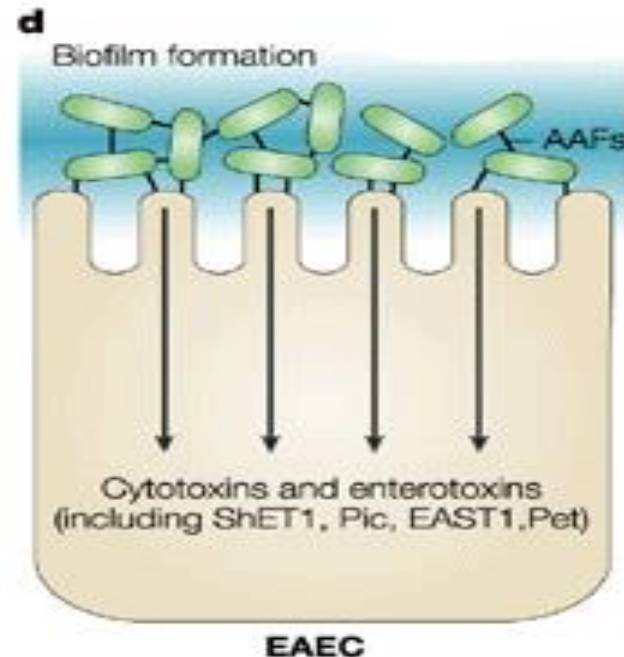
формирањем "постоља" важних

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

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

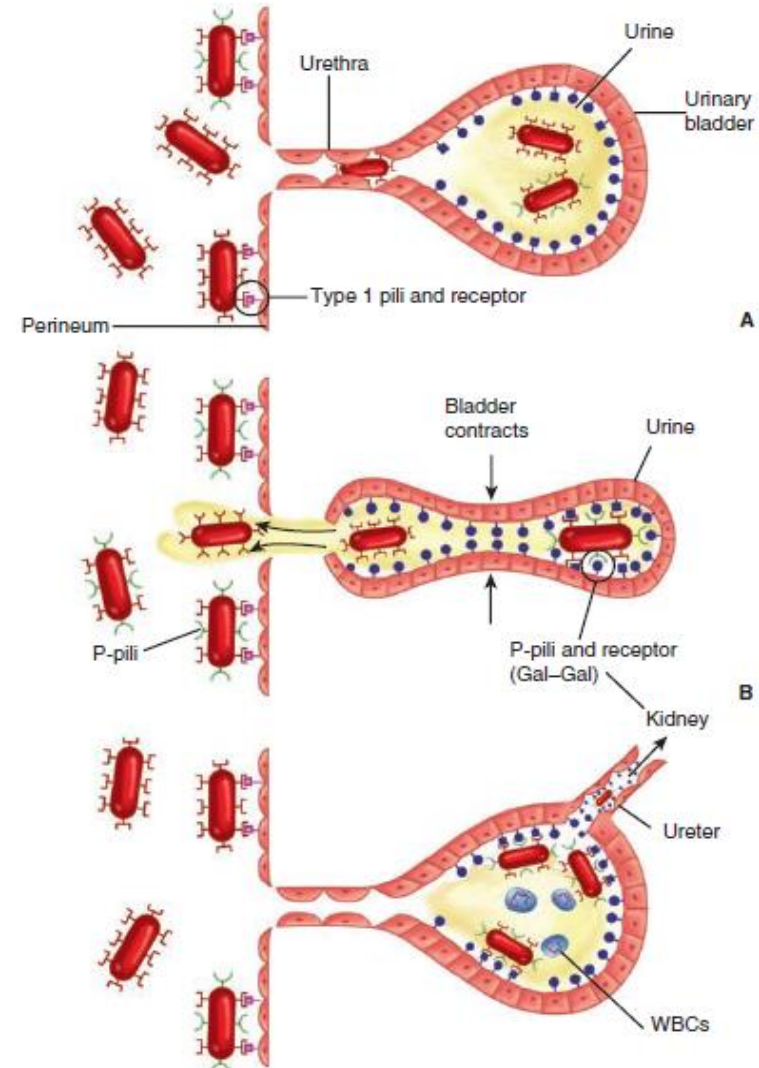
Ендогена инфекција

E. coli из микрофлоре црева преко перинеума контаминира уретру

Разлике у анатомској грађи утичу на подложност инфекцији

Уропатогене *E. coli* (UPEC) имају потенцијал да изазову уринарне инфекције

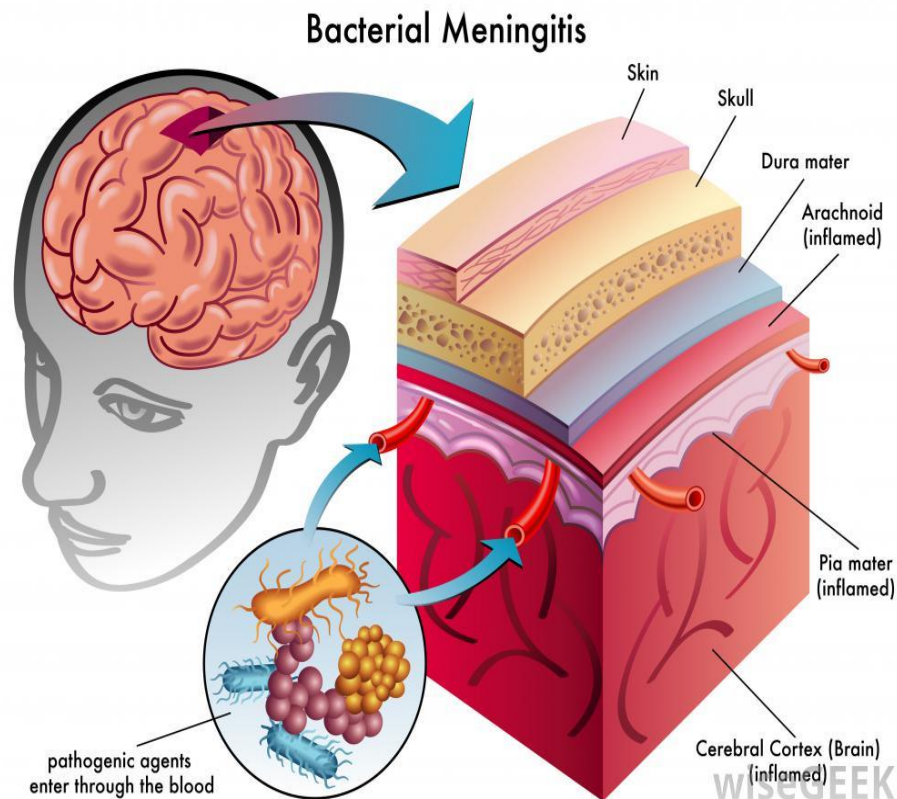
- способност продукције **1 типа пила** (омогућава колонизацију перинеума)
- **Р пиле** играју важну улогу у обољењима горњих делова уринарног система и фацититирају развој пијелонефритиса
- **флагеле** омогућују њихов приступ мокраћној бешици, као и кретање од уретре до бубрега



...

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**



Узрочници инвазивних гастроинтестиналних инфекција

Shigella spp.

Salmonella spp.

Ентерохеморагична *E. coli* (EHEC)

Campylobacter spp.

Gram- негативне бактерије које узрокују воденасту дијареју, хеморагичну дијареју или дизентерију

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

Shigella spp...



...узрочници шигелозе
(дизентерије)

Род шигела чине четири врсте, које се серолошки разликују по О антигену липополисахарида:



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

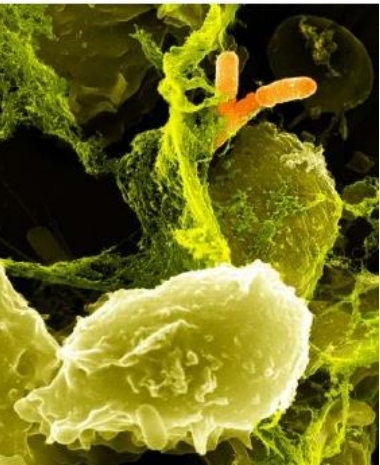


Шигеле су стриктно патогени за човека

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?



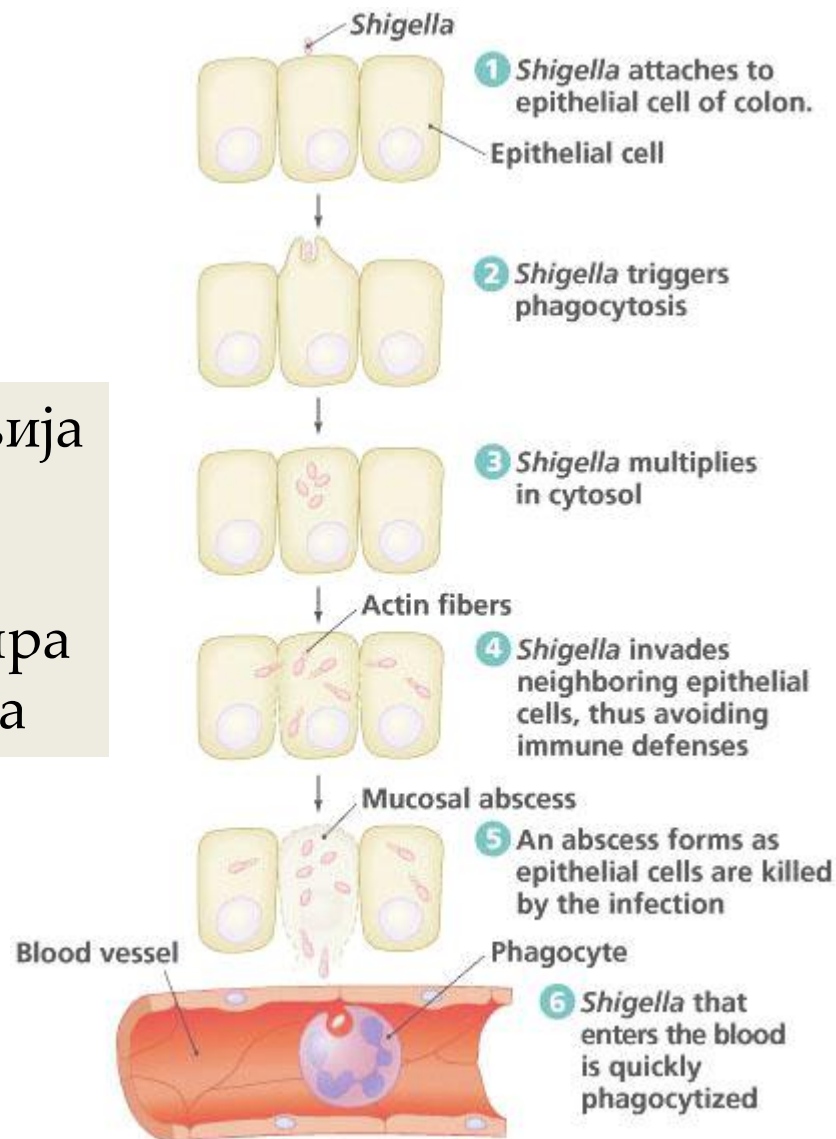
Када су изложене киселој средини, прилагођавају се **захваљујући комплексној контроли експресије гена**, али су мање способне да нападну ћелије

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

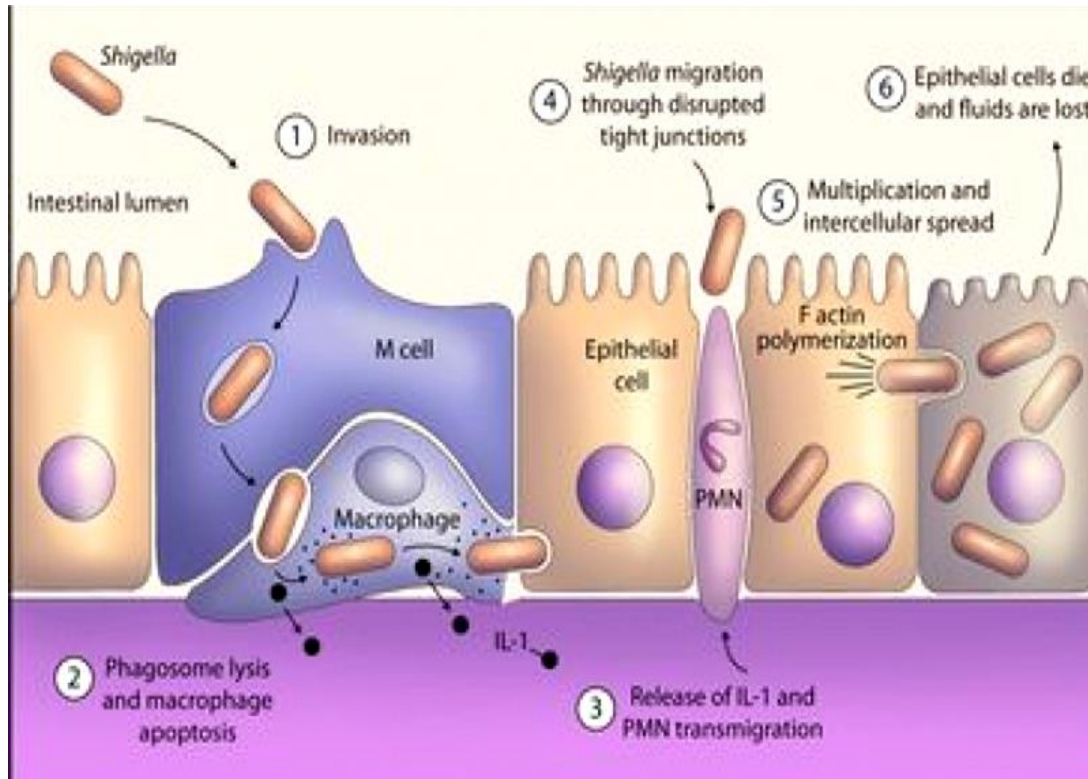


Главни патолошки догађај је инвазија и оштећење слузнице колона. Ово активира интензиван акутни запаљенски одговор што резултира формирањем улцерација и апсцеса



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

Патогенеза бациларне дизентерије



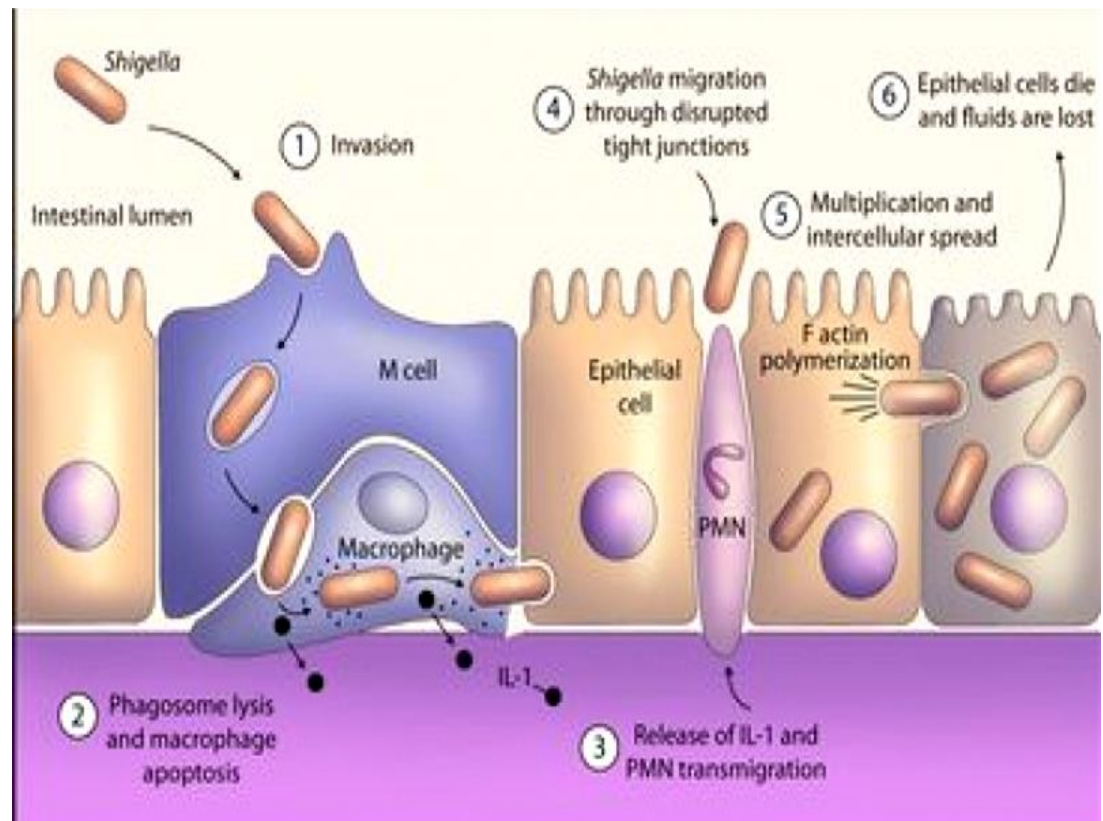
Улазе у лимфне фоликуле слузнице црева **преко специјализованих М ћелија** (важни *Ira* **протеини**) или мењају протеине одговорне за међућелијске везе....

....Брзо долазе до ламине проприје, где их фагоцитишу макрофаги...

...Макрофаги продукују IL-1 и IL-8 којима узрокују снажну инфламацију и привлачење неутрофила

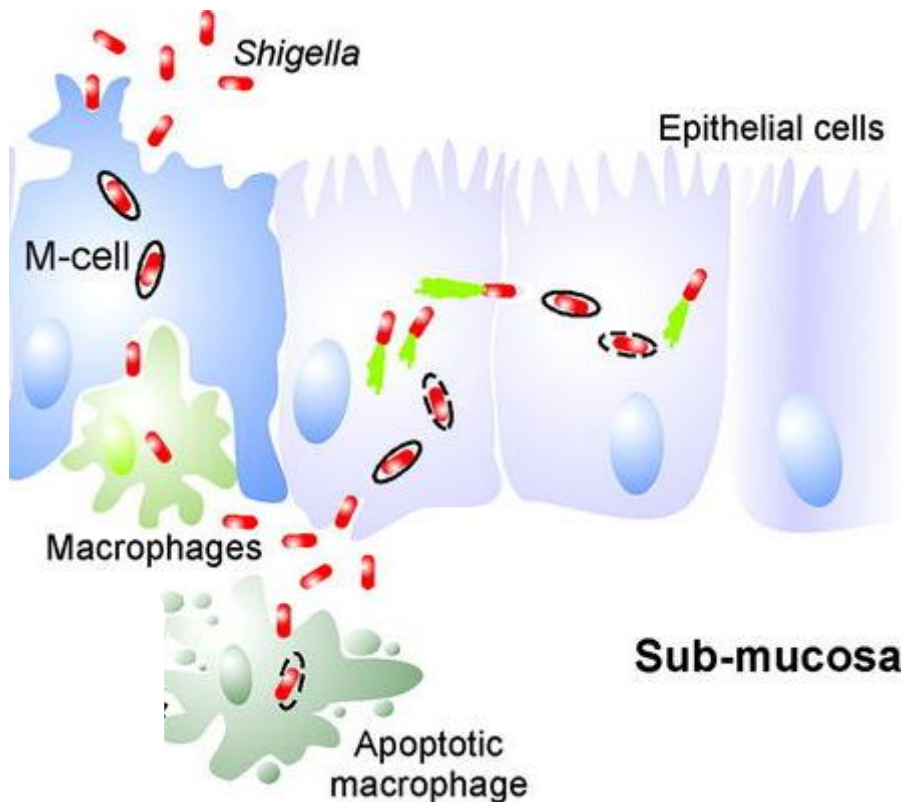
... Каскада додатних цитокина или еикозаноида узрокује инфлукс PMN, који мигрирају кроз слузницу и индукују одвајање тесних веза између цилиндричних епителних ћелија...

...Ово раздвајање последично дозвољава бактеријама да продру кроз оштећен епител.



... 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 столици удружених са болним пражњењем црева (тенезмама) су карактеристични за бациларну дизентерију

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

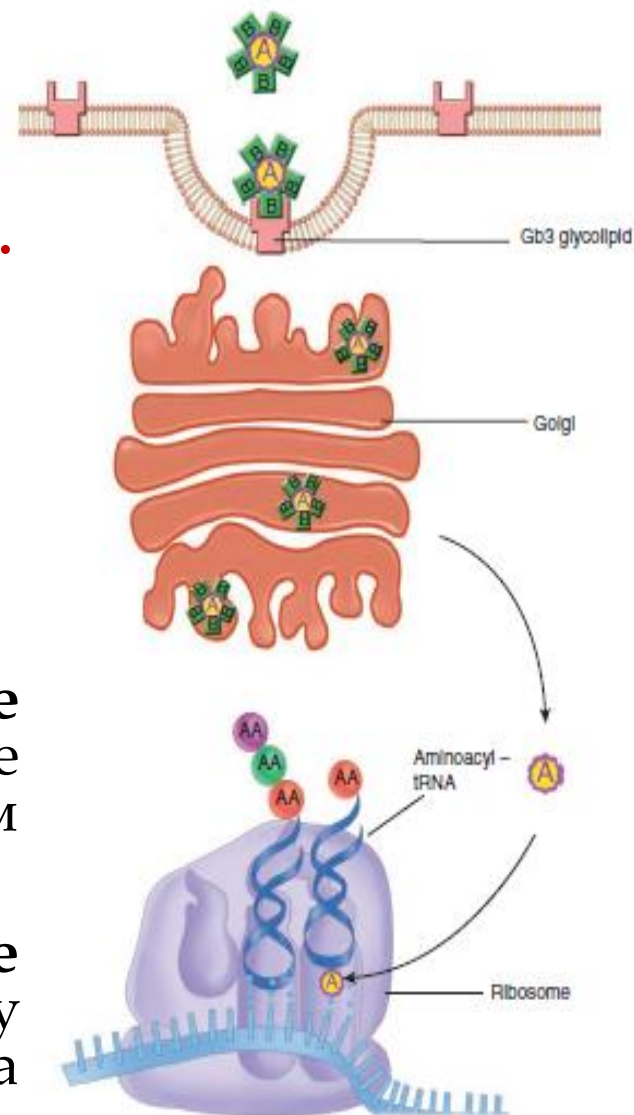
S. dysenteriae тип 1 изазива најтежи клинички облик
бациларне дизентерије

Продукује шига токсин, цитотоксин који
убија епителне и ендотелне ћелије црева.
Шига токсин разграђује 60S субјединицу
рибозома и спречава синтезу протеина

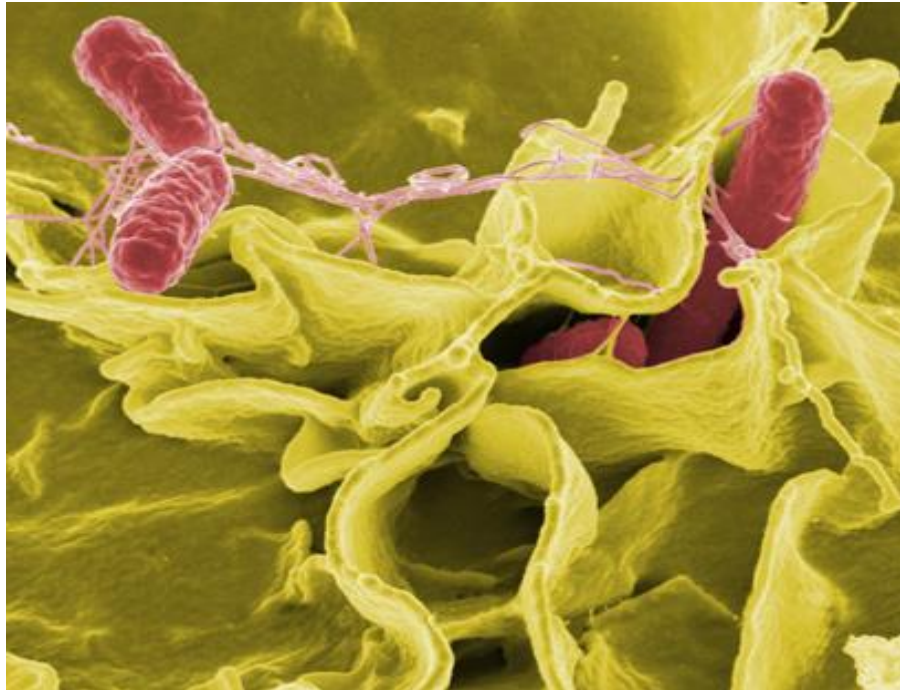
Шига токсина има два ефекта:

...делује на трепљасте ћелије и **смањује**
апсорпцију натријума што узрокује
повећани губитак течности столицом

...делује **цитотоксично** на ендотелне
ћелије црева што доприноси развоју
хеморагичних дијареја

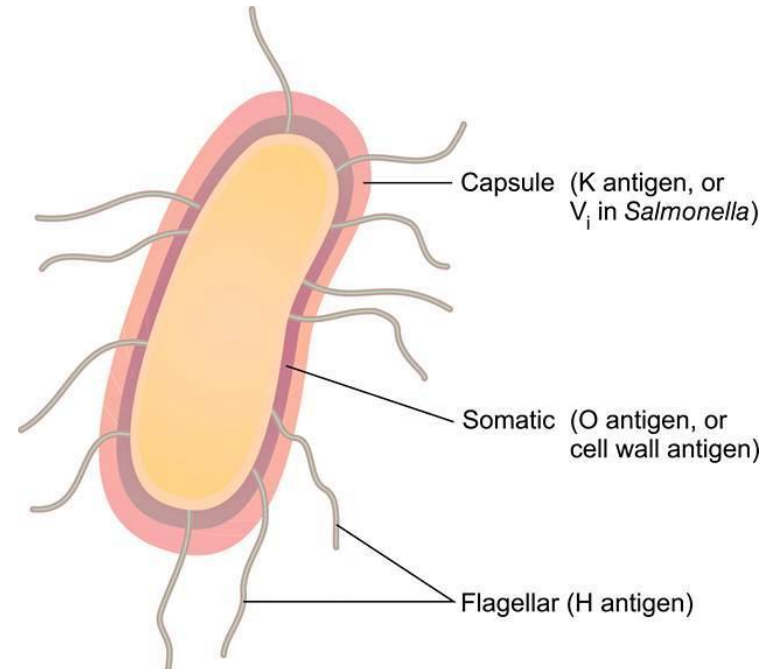
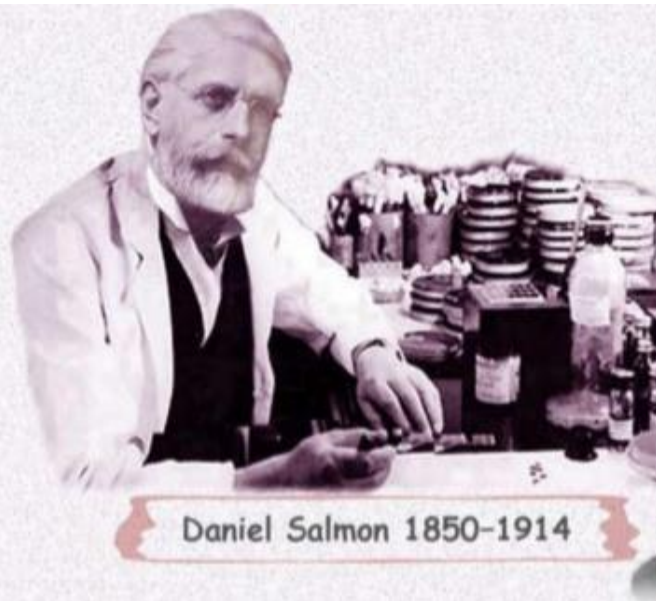


Salmonella spp...



**...узрочници гастроентеритиса
и тифусне грознице**

Опште карактеристике узрочника



Род *Salmonella* је огроман и обухвата више од 2.300 различитих серолошких типова или варијетета

Главни антигени салмонеле, који се користе за разликовање серотипова су: **соматски (O), флагеларни (H), и капсуларни (K)**

Огромна разноликост рода потиче од способности *Salmonella*-е да мења своје антигене

Већина хуманих патогена су груписани у оквиру врсте *S. enterica* подврсте *enterica*

Салмонеле узрокују:

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

тифусну грозницу: углавном *S. typhi* и *S. paratyphi* А и В
(инфицирају само људе)



Остале инфекције изазиване салмонелама су:

фокална инфекција васкуларног ендотела: изазивачи *S. choleraesuis* и *S. typhimurium*

инфекција неких система органа: остеомијелитис код пацијената са анемијом српастих ћелија, најчешће изазван *S. typhimurium*

Епидемиологија

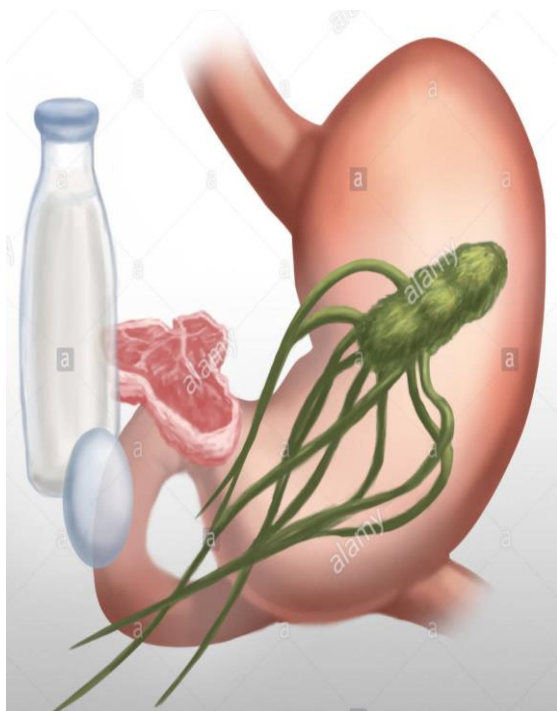
Салмонеле су чести становници физиолошке флоре многих животиња, укључујући пилиће, говеда и гмизавци (нпр. корњаче)

Водећи узрочници алиментарних цревних инфекција

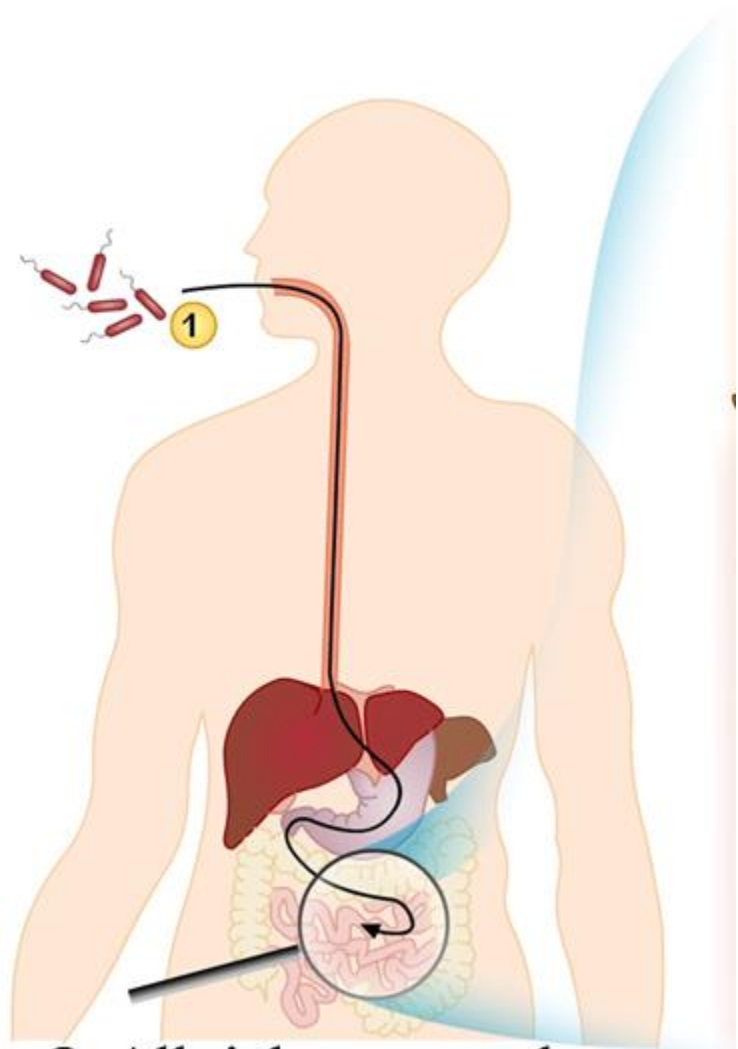
Епидемије су најчешће у летњим месецима, а често су у вези са уношењем контаминираних јаја, пилећих салата и млечних производа

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

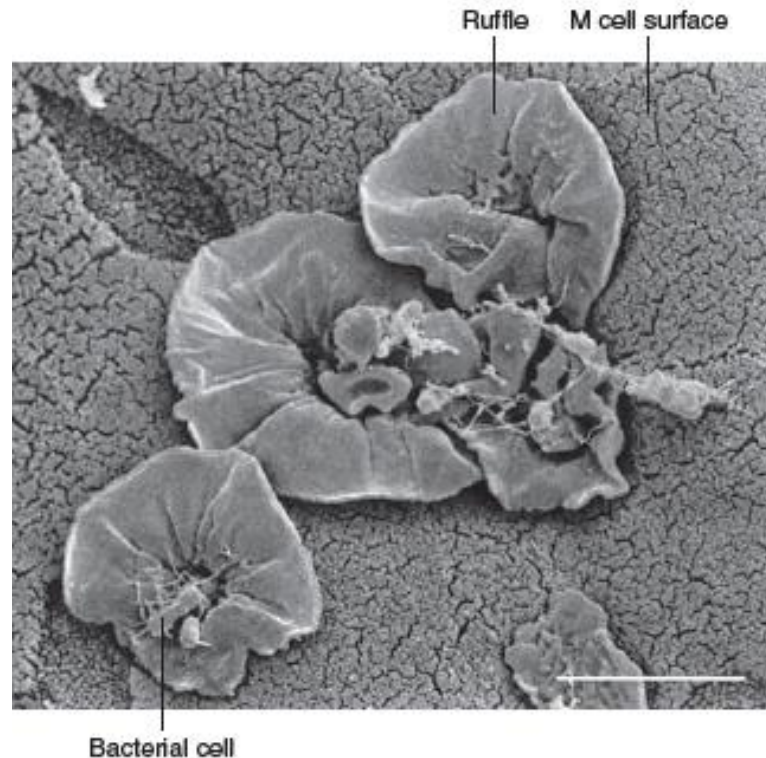
Релативно велики инокулум (10 до 100 милиона бактерија)

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...**

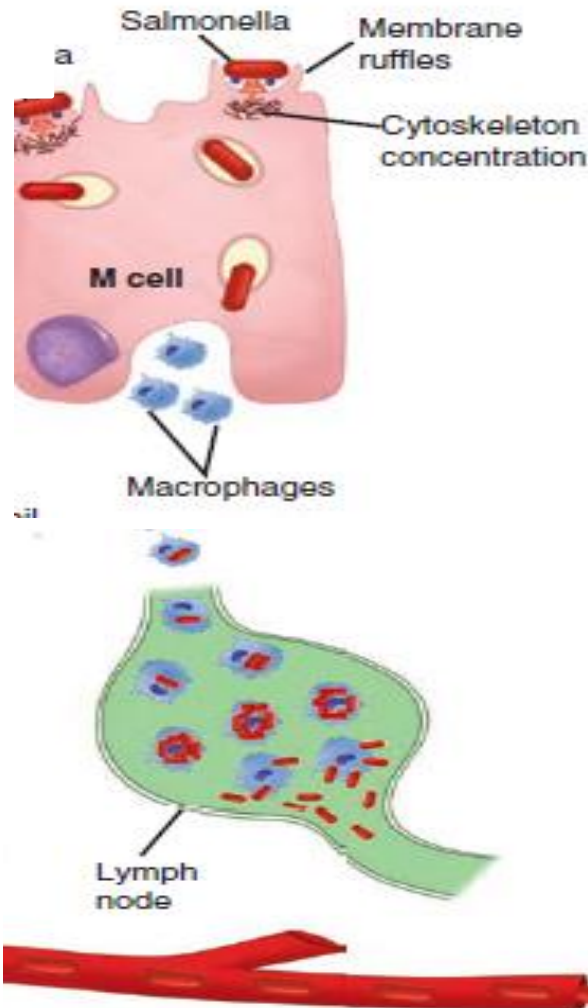
... Бактерије могу да уђу у М ћелија или преко апикалне мембране епителних ћелија црева...

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



...

Салмонеле остају унутар фагоцитних
везикула



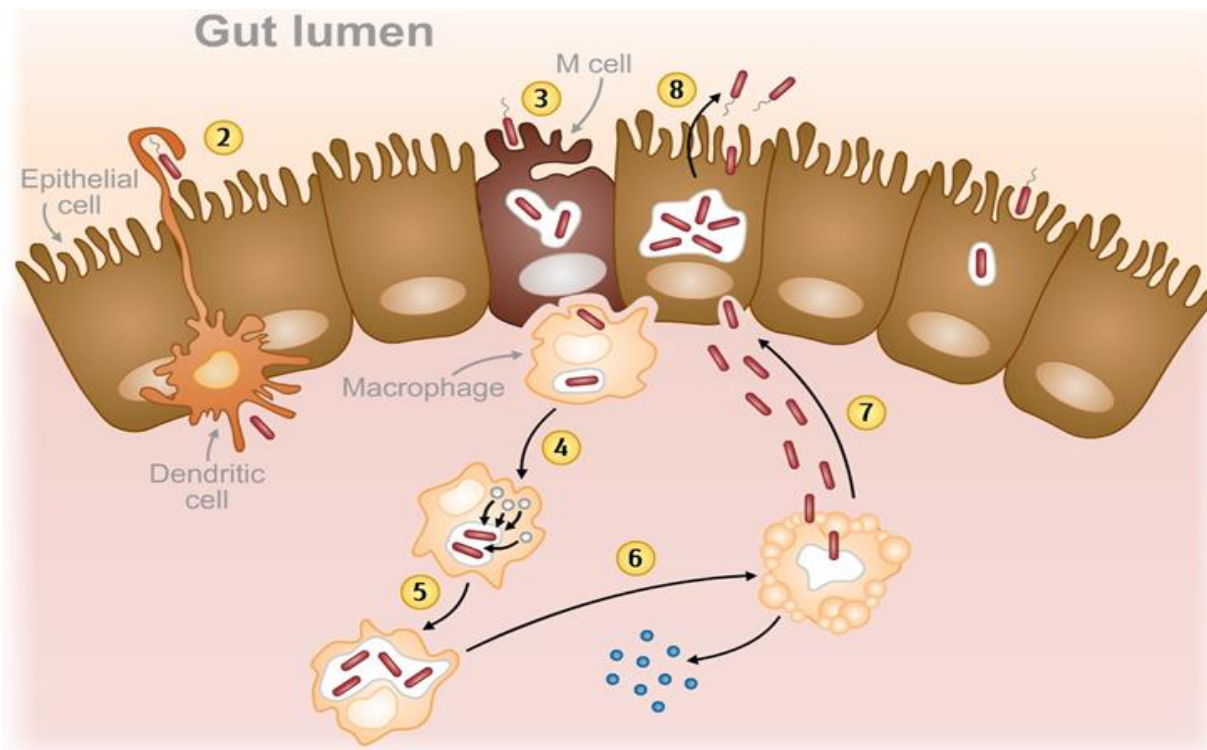
Неуобичајено су отпорне на ензиме
лизозома и на антибактеријске пептиде-
криптине које продукују епителне
ћелије црева

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

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

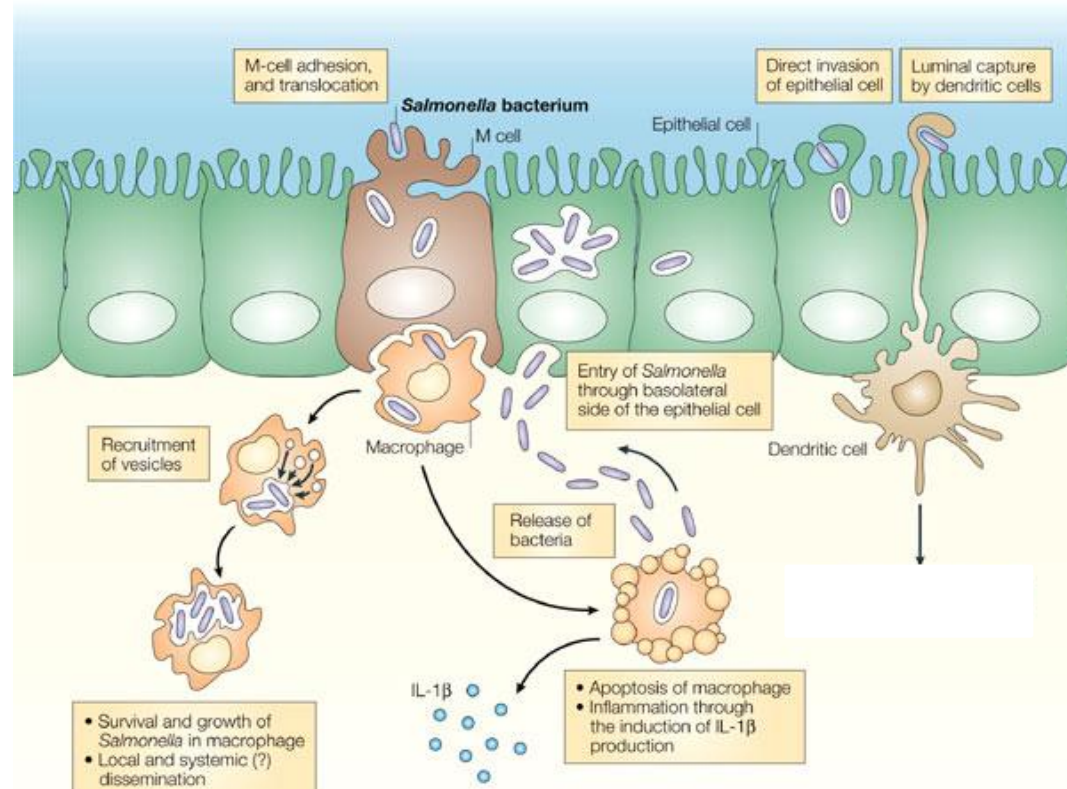
Током инфекције, бактерије активирају MAP киназе и последично продукцију простагландина, леукотријена и хепоксилина и на тај начин изазивају снажну инфламацију. Перзистенција инфекције у ламини проприји потпомогнута је захваљујући њиховој способности да убију макрофаге вишеструким механизмима, укључујући индукцију апоптозе.

Дендритске ћелије такође транспортују бактерије из лумена црева до мезентеричних лимфних чворова. Неке бактерије саме одлазе до лимфних чворова где их фагоцитишу макрофаги



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 слuzници и субмукози.** Међутим, неки сојеви инвадирају дубље, улазе у крвоток одакле се дисеминују удаљене органе.

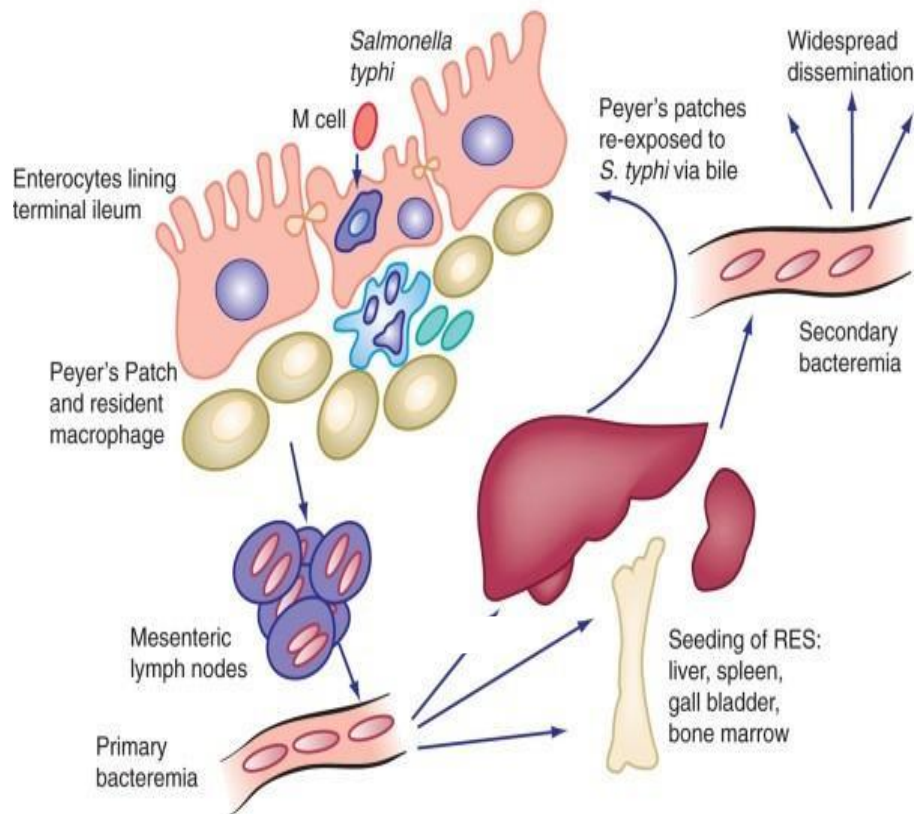


Патогенеза тифусне грознице изазване *S. typhi*

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

Салмонеле које узрокују тифусну грозницу експримирају Vi антиген који им омогућава да избегну инфламацијски одговор у цревима и продру у крв...

Pathogenesis of typhoid fever

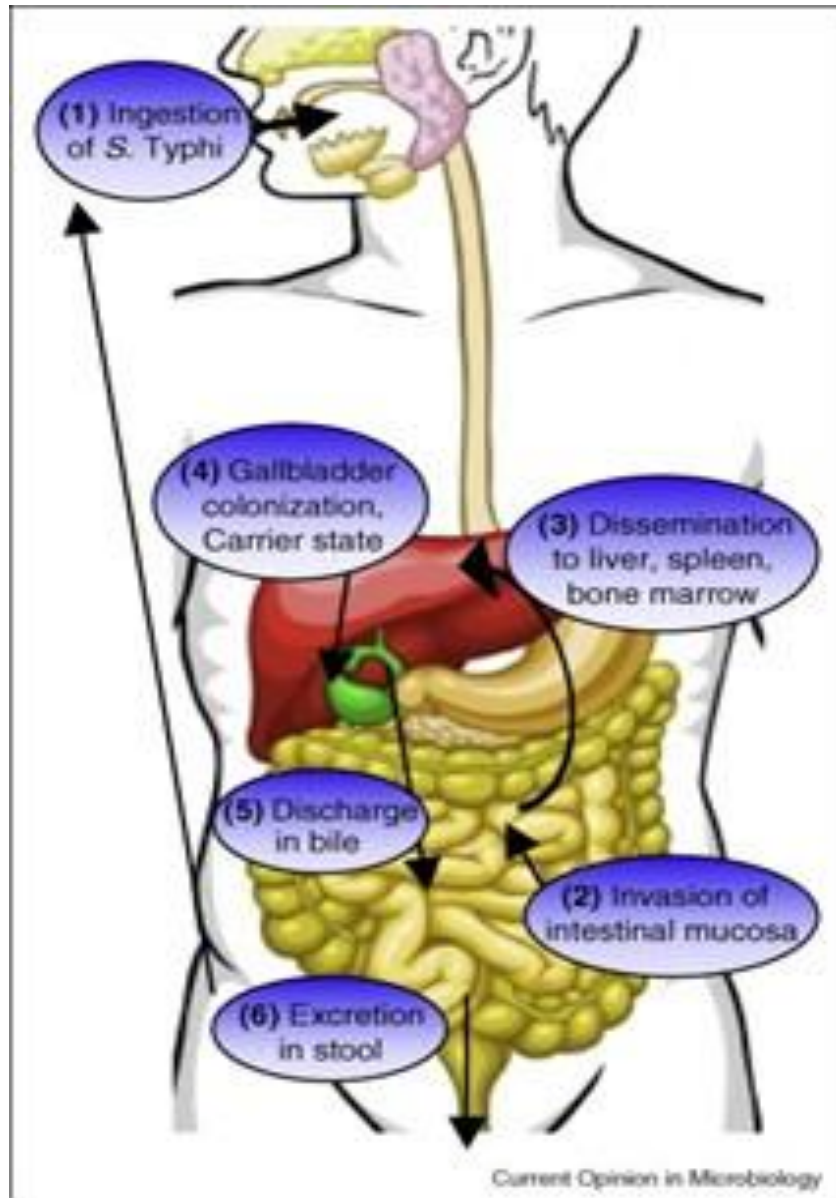


...Размножавају се у макрофагима јетре, слезине и мезентеричних лимфних чворова и пацијенти у почетку немају симптоме.

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.**

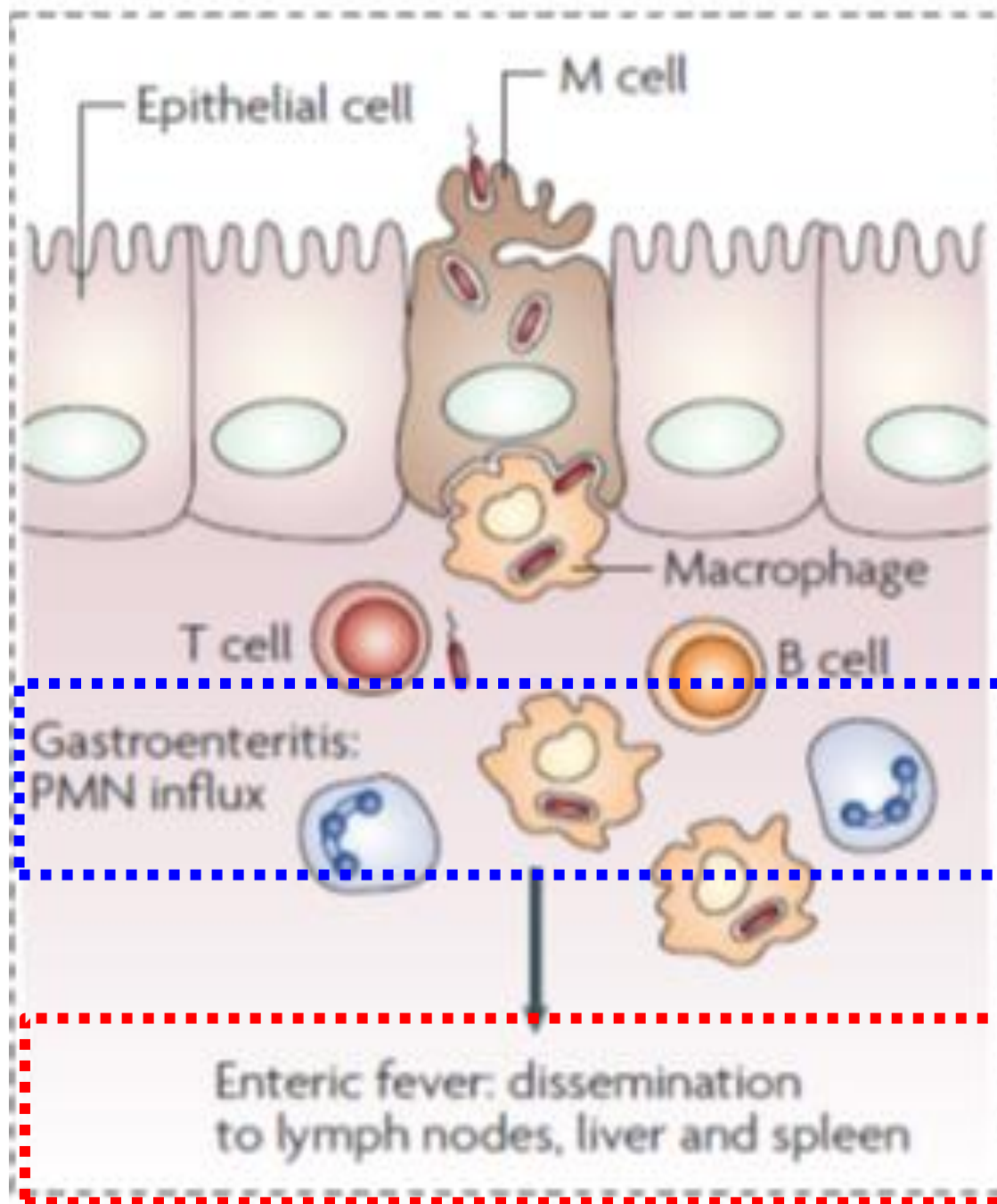
Тифусна грозница- *S. typhi*

Епидемиологија:

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

Патогенеза:

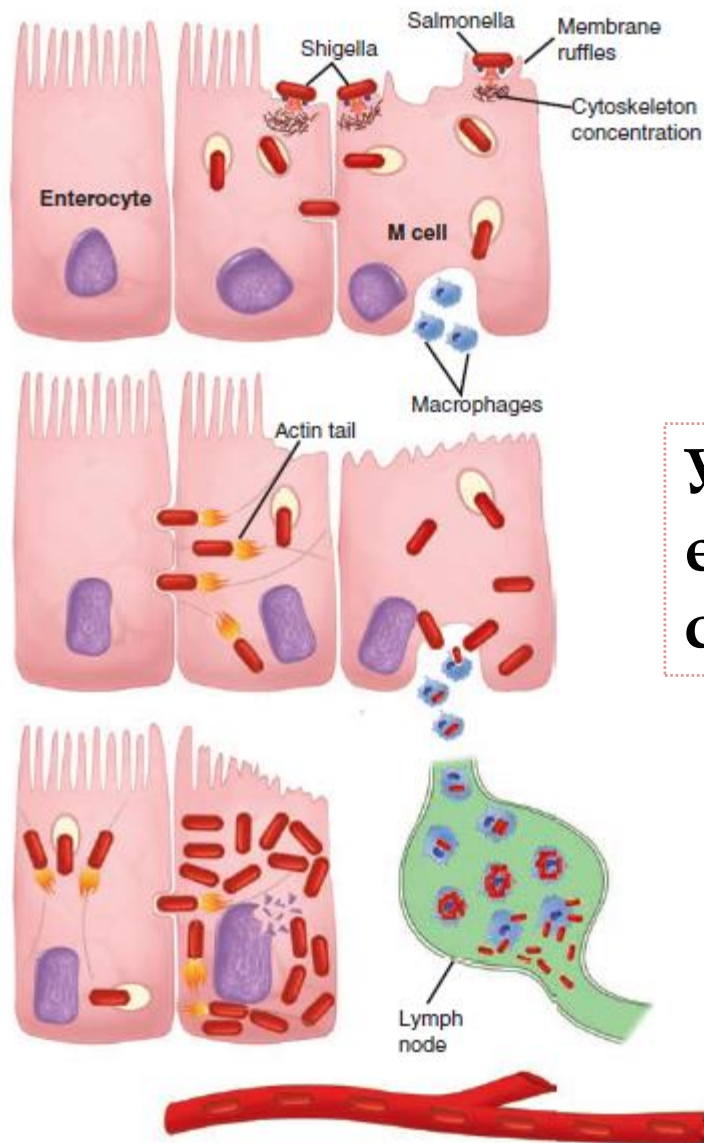
- Слаба инфламација у цревима и **ширење бактерија из црева у ћелије моноцитно-макрофагног система**
Када број бактерија премаши праг, оне улазе у крвоток, узрокујући континуирану бактеријемiju
- Метастатска инфекција у другим органима (уринарни и билијарни систем)**



S. enterica

S. typhi

Да се још једном подсетимо...



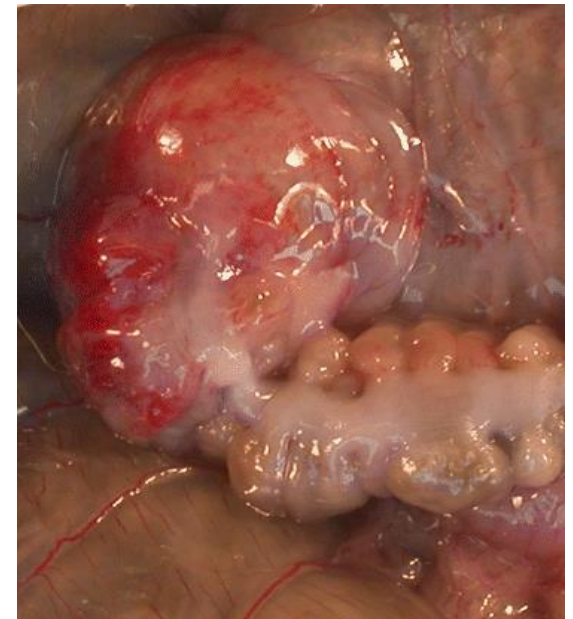
Упоредни приказ инвазије
епитела црева шигелама и
салмонелама



Остале групе *E. coli*
које изазивају крваву дијареју

Ентерохеморагична *E. coli* (ЕНЕС)

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





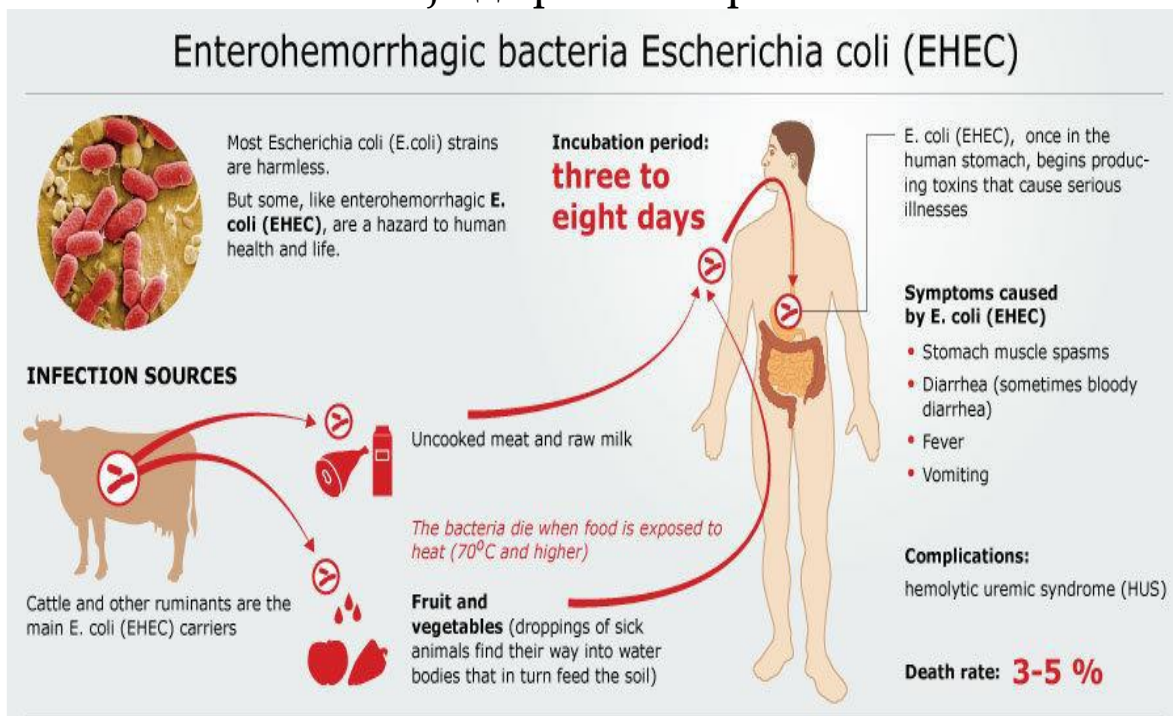
Епидемиологија

O157: H7 изазива и епидемије и спорадичне болести, пре свега зоонозе. Настаје углавном након уноса **недовољно скуване пљескавица** инфициране узрочником

Највероватније је отпорна на киселине, а процењена **инфективна доза је око 50 бактерија по граму хамбургера**

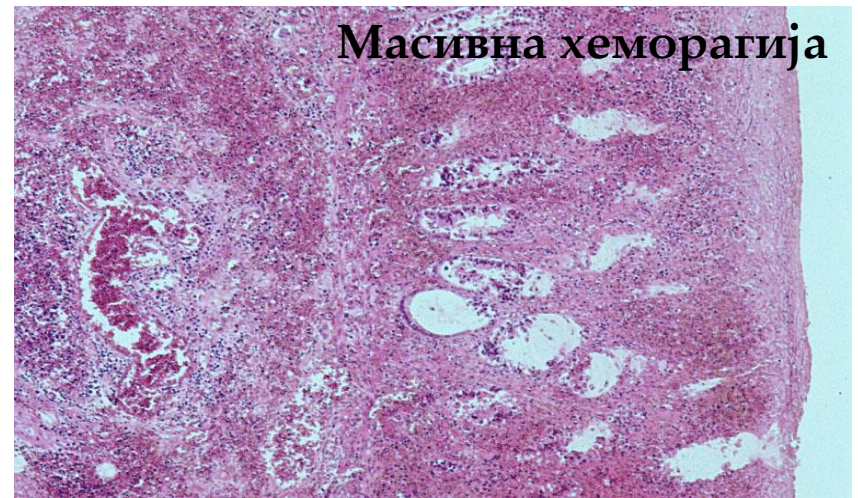
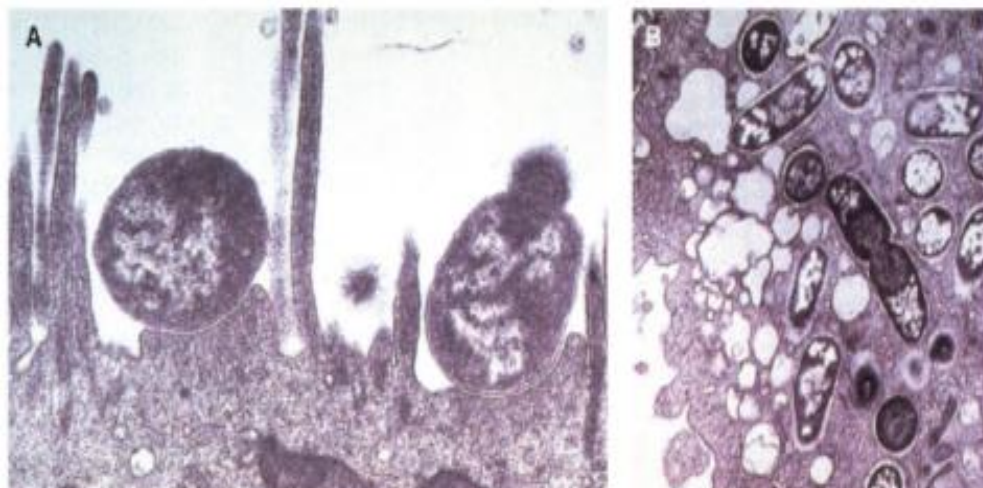
Загађене подземне воде, у близини животињске фарме, могу такође утицати на ширење заразе

Уочен је директан пренос *E. coli* O157: H7 са особе на особу

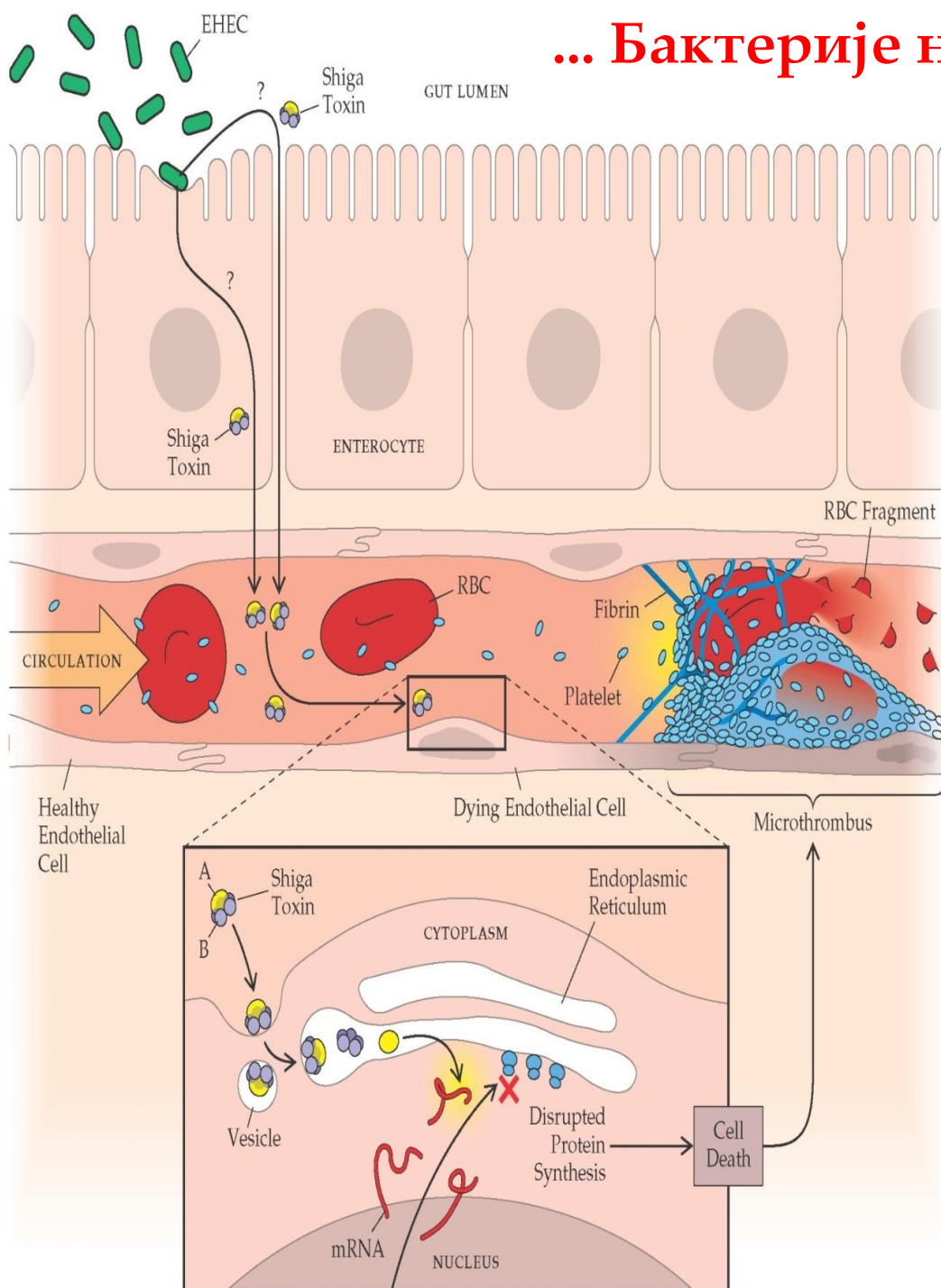


Успостављање инфекције и механизам оштећења

- Након проласка кроз желудац, ЕНЕС колонизују завршне делове црева (везују се за површину слузнице црева) и затим се локално умножавају (слично ЕРЕС)
- ЕНЕС продукују један или два сродна, али антигенски различита токсина:
 - Шига-слични токсини 1 и 2 који деле исту ензимску специфичност и везујућа места на циљним ћелијама као Шига токсин *S. dysenteriae* тип 1



... Бактерије никада не улазе у крвоток

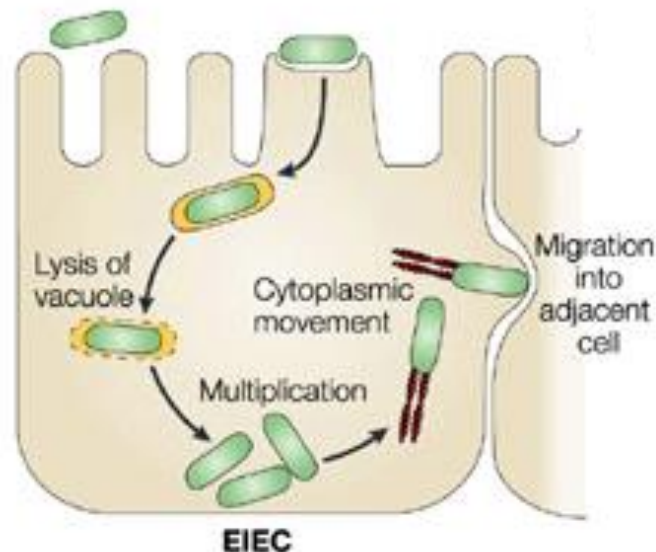


Данас се верује да је за настанак профузног крварења одговорна **интеракција инфламацијских цитокина и шига-сличног токсина**, који заједно оштећују крвне судове у ламини проприји

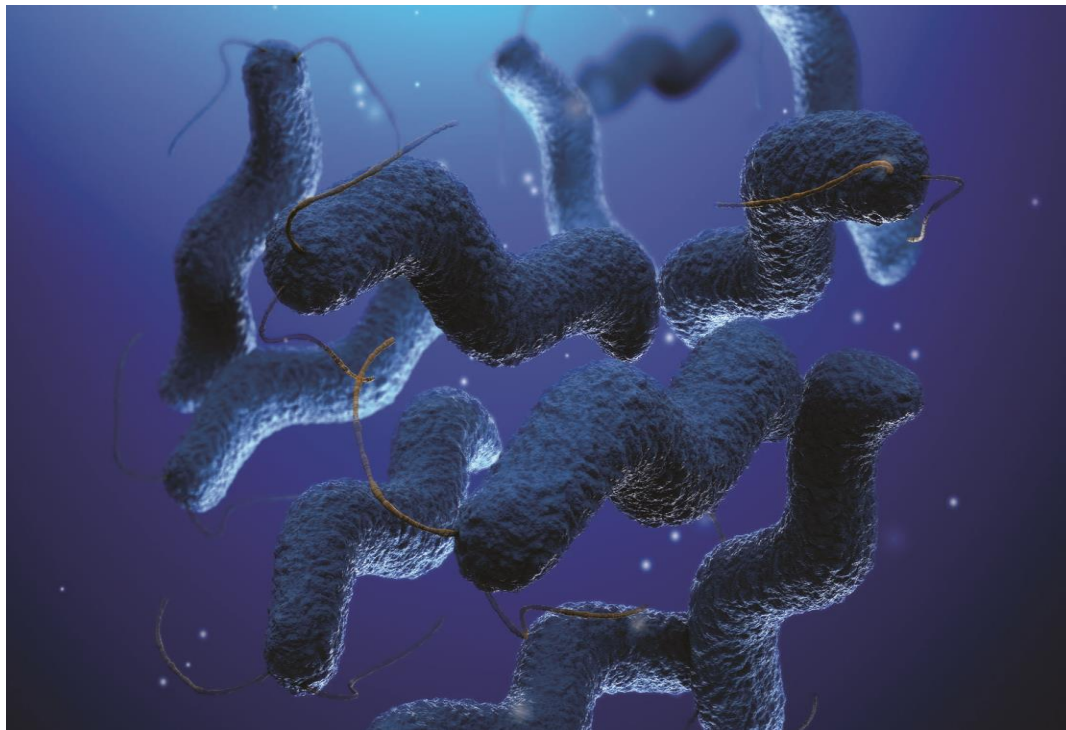
Главна компликација ЕНЕС (у око 5% тешких клиничких случајева), је **оштећење малих крвних судова** које, уколико се деси у бубрежним гломерулима или код мале деце, најчешће резултира настанком **HUS**

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 контаминираних хране и воде
- Људи су једини познати резервоар инфекције

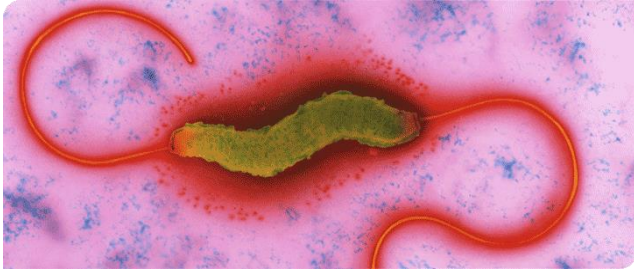


Campylobacter jejuni...



**... један од водећих узрочника акутног
дијареалног синдрома**

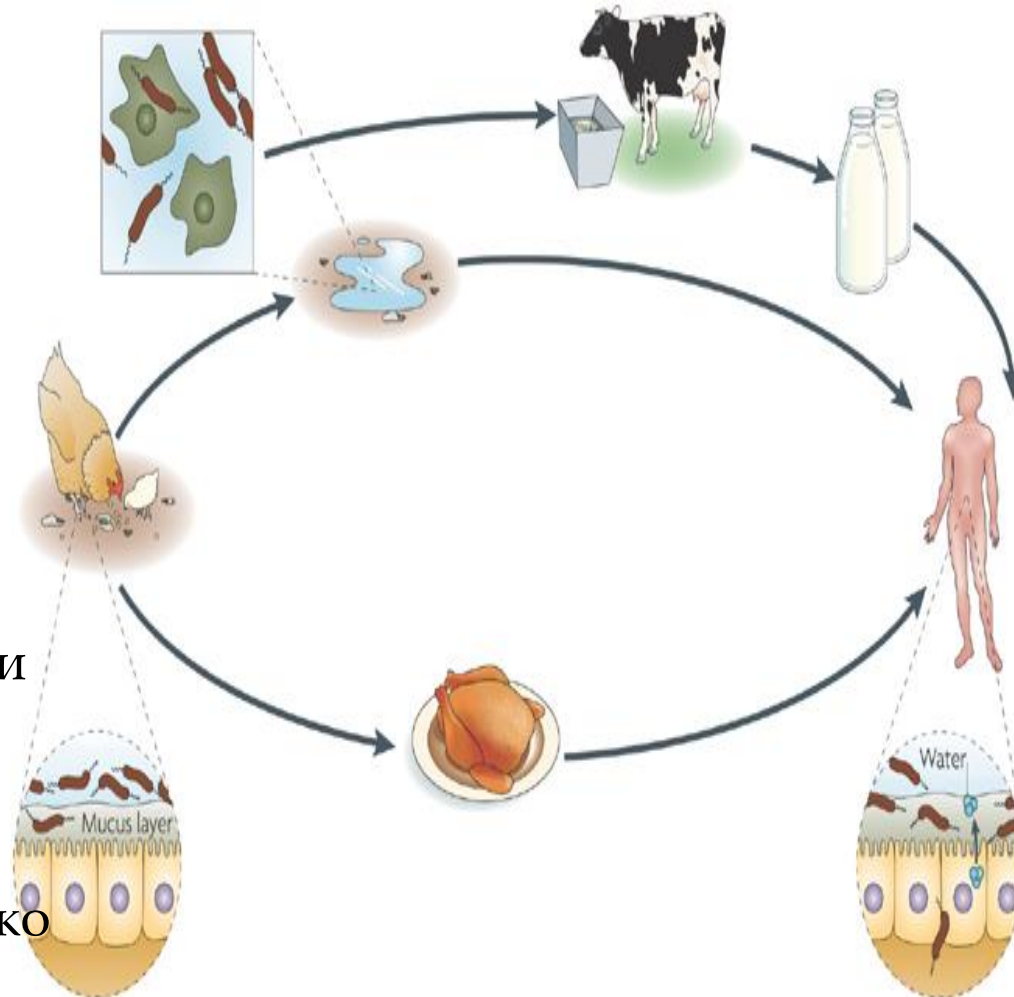
Епидемиологија



Резервоар инфекције : домаће животиње, а ретко људи

Извор инфекције: фецес

Преноси се индиректно недовољно термички обрађеним зараженим или контаминираним месом (најчешће пилећим), сировим млеком, контаминираном водом. Пренос директним контактом се ретко јавља

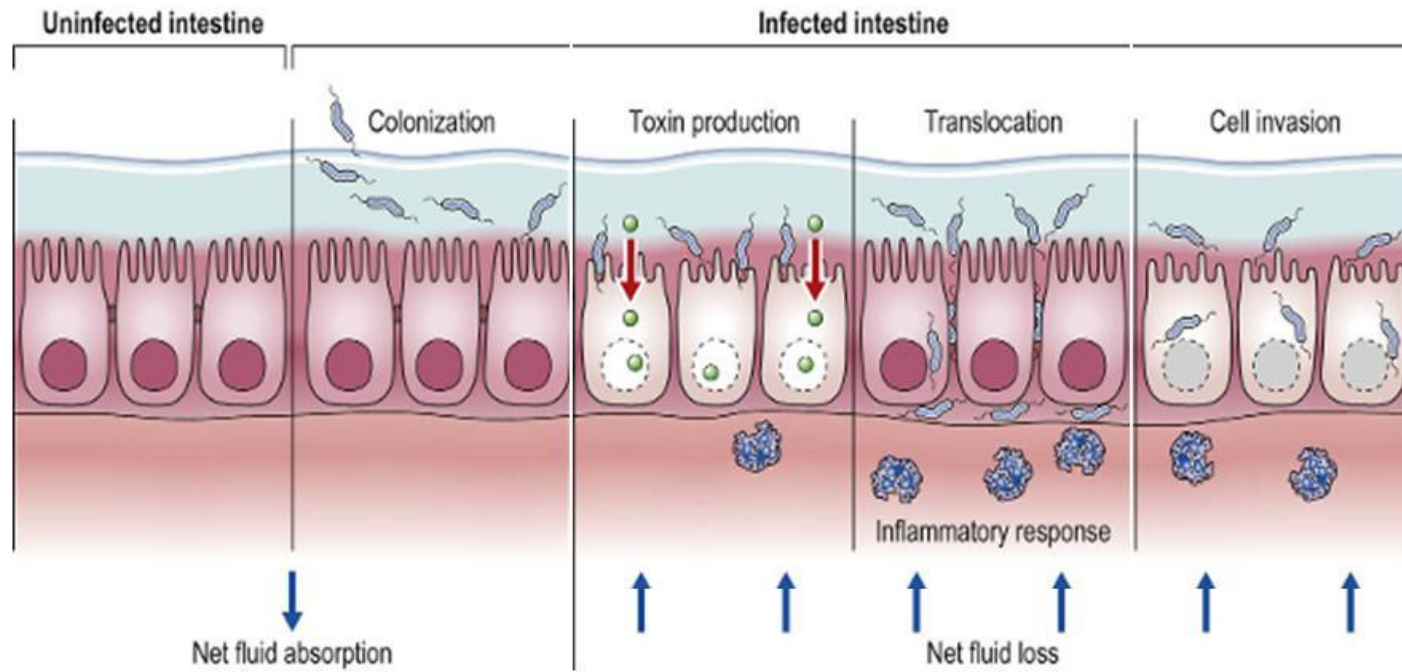


Механизми настанка ентеритиса

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-слузавим столицама** (механизам сличан шигелама)

Трансцитоза епитела, бактерије се **репликују у лимфном ткиву** дигестивног система. Следи **дисеминација узročника** 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)

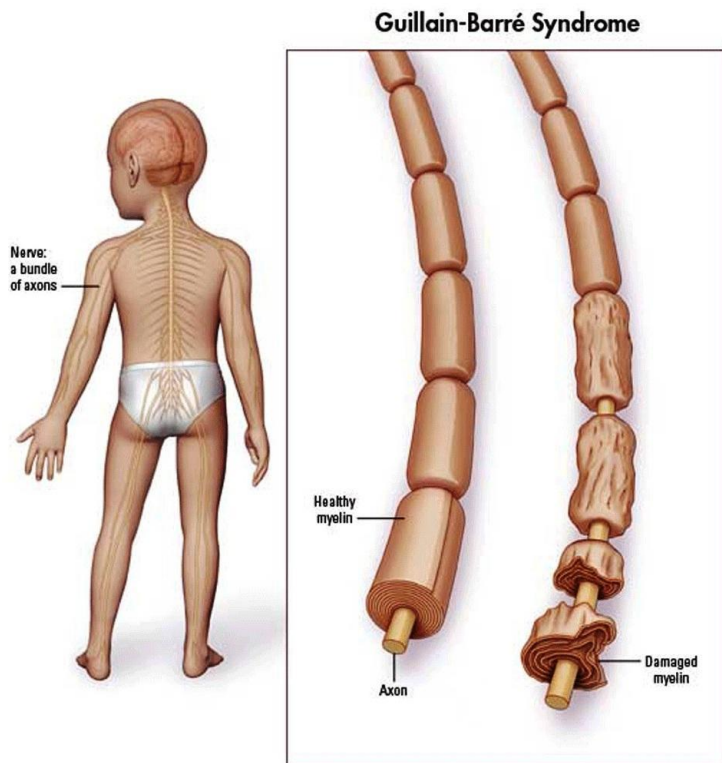


Бактеријемија, често без предходне гастроинтестиналне симптоматологије. Последица може бити **ширење инфекције у друга ткива и органе:** ендокардитис, апсцес јетре, менингитис, акутни холесциститис, циститис и панкреатитис. Компликације: хемолитичко-уремијски синдром и интерстицијални нефритис

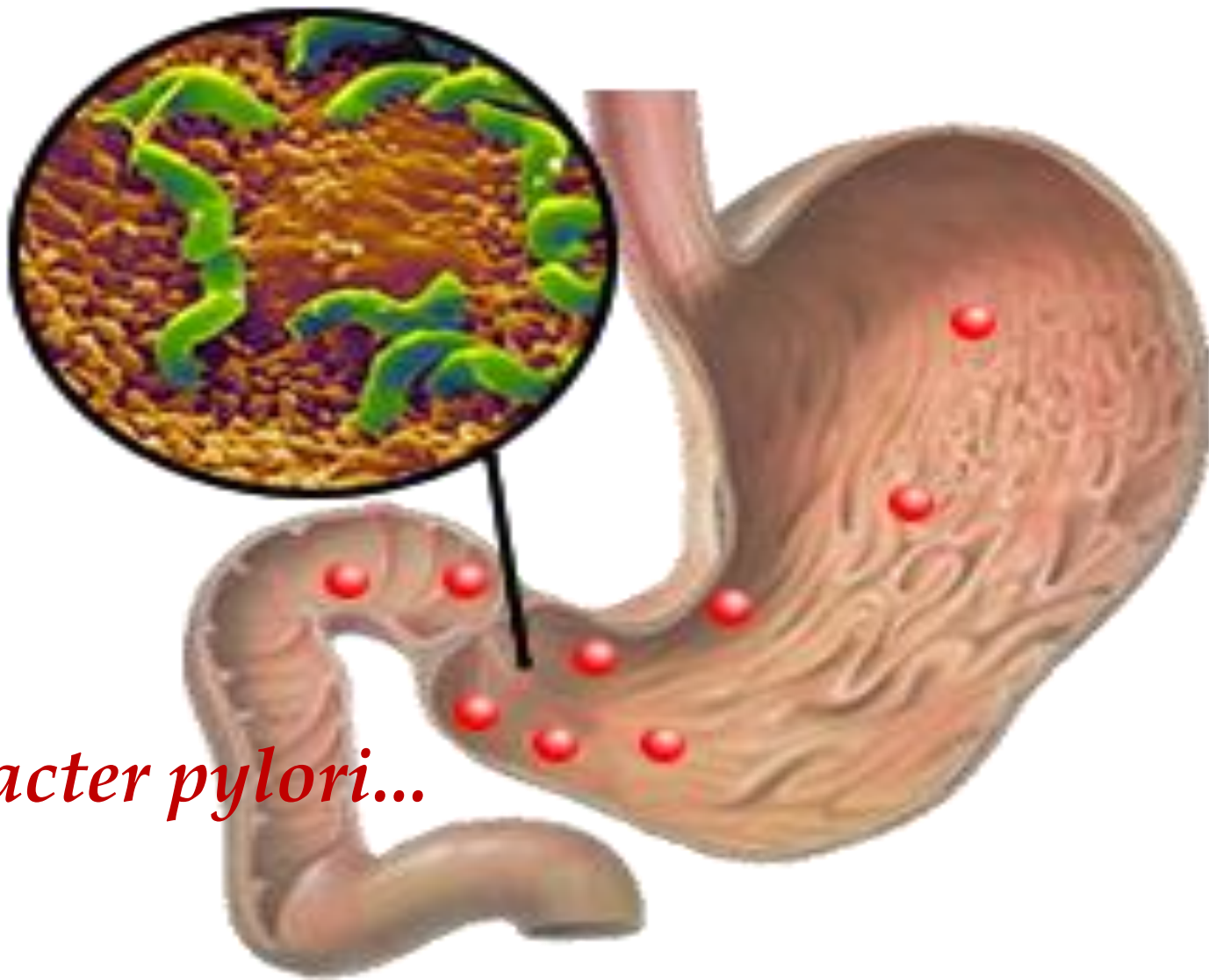
...

Менингитис који се најчешће јавља код новорођенчади

Интраутерина смрт плода и абортус
(након инфекције трудница)



***Guillain-Barré* синдром** (акутна инфламацијска демијелинизирајућа полинеуропатија). Асимтоматска или манифестна инфекција чији је изазивач *S. jejuni* у више од 40% случајева предходи синдрому *Guillain-Barré*. Могући патогенетски механизам је молекулска мимикрија (стварање антигликозидних антитела)



Helicobacter pylori...

...узрочник гастритиса



Године 1983. Бери Маршал и Робин Ворен су први пут идентификовали *Helicobacter pylori* у епителу желуца пацијената са хроничним гастритисом.



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005

"for their discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease"



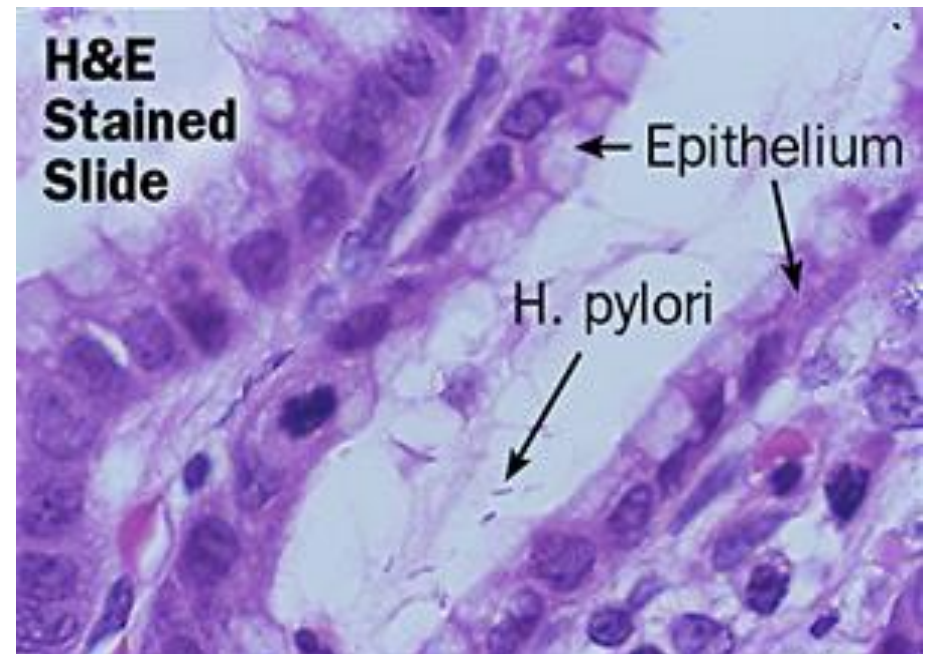
Photo: C. Northcott

Barry J. Marshall



Photo: U. Montan

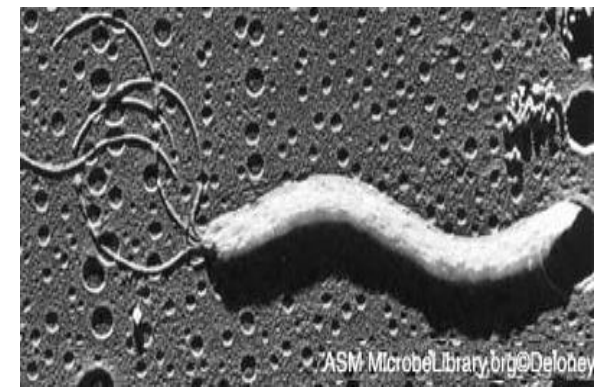
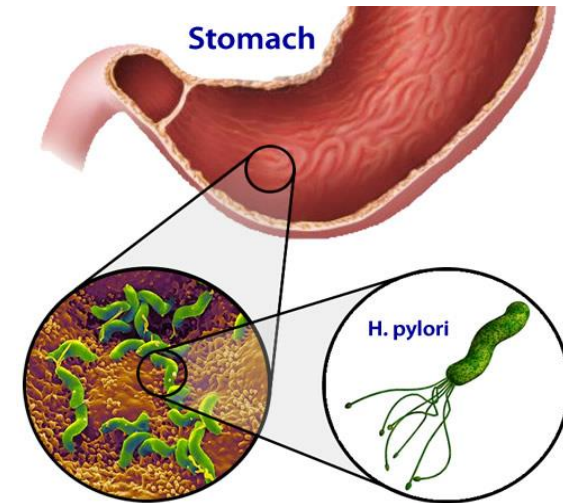
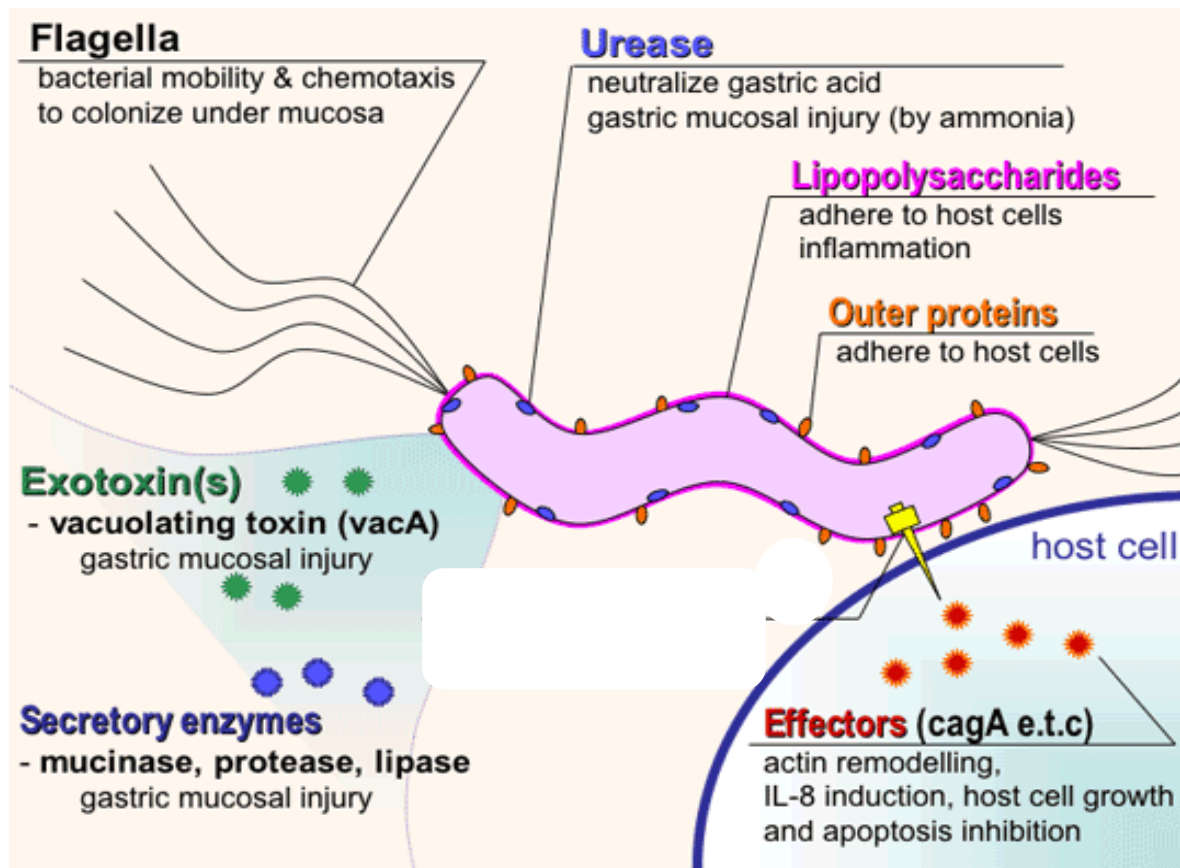
J. Robin Warren



Опште карактеристике

Gram- негативна бактерија која селективно колонизује желудац људи

Инфекција коју изазива *H. pylori* је прототип **перзистентне бактеријске инфекције**

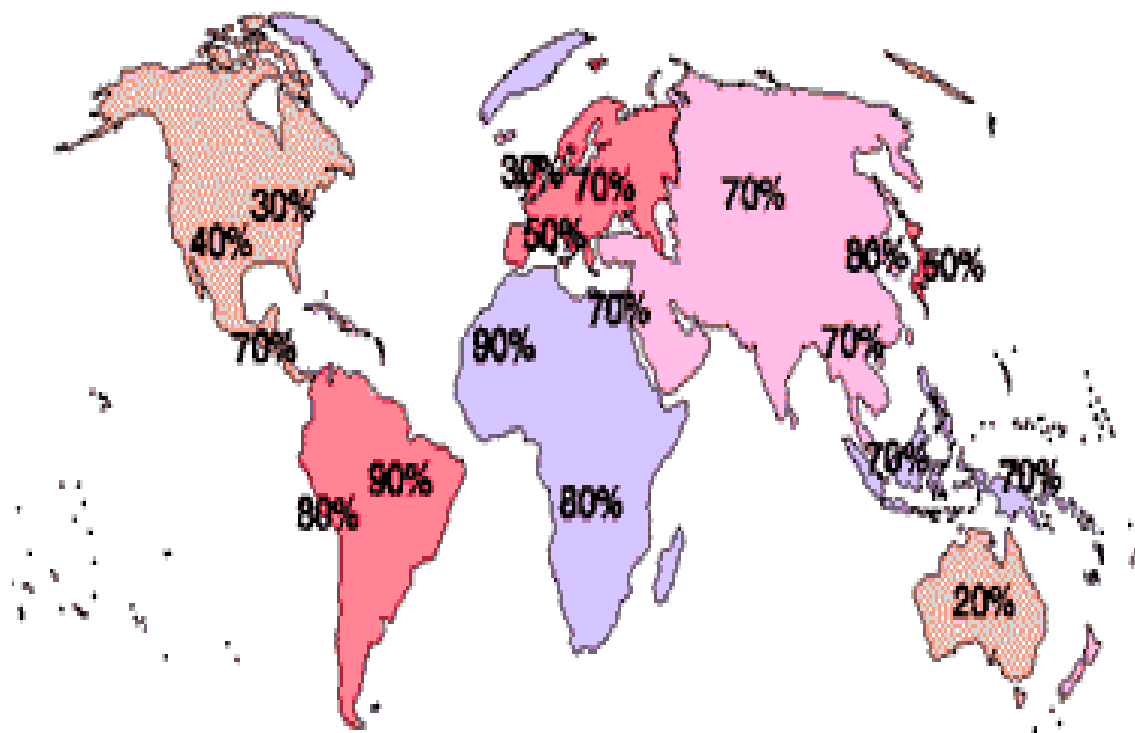


Епидемиологија

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.

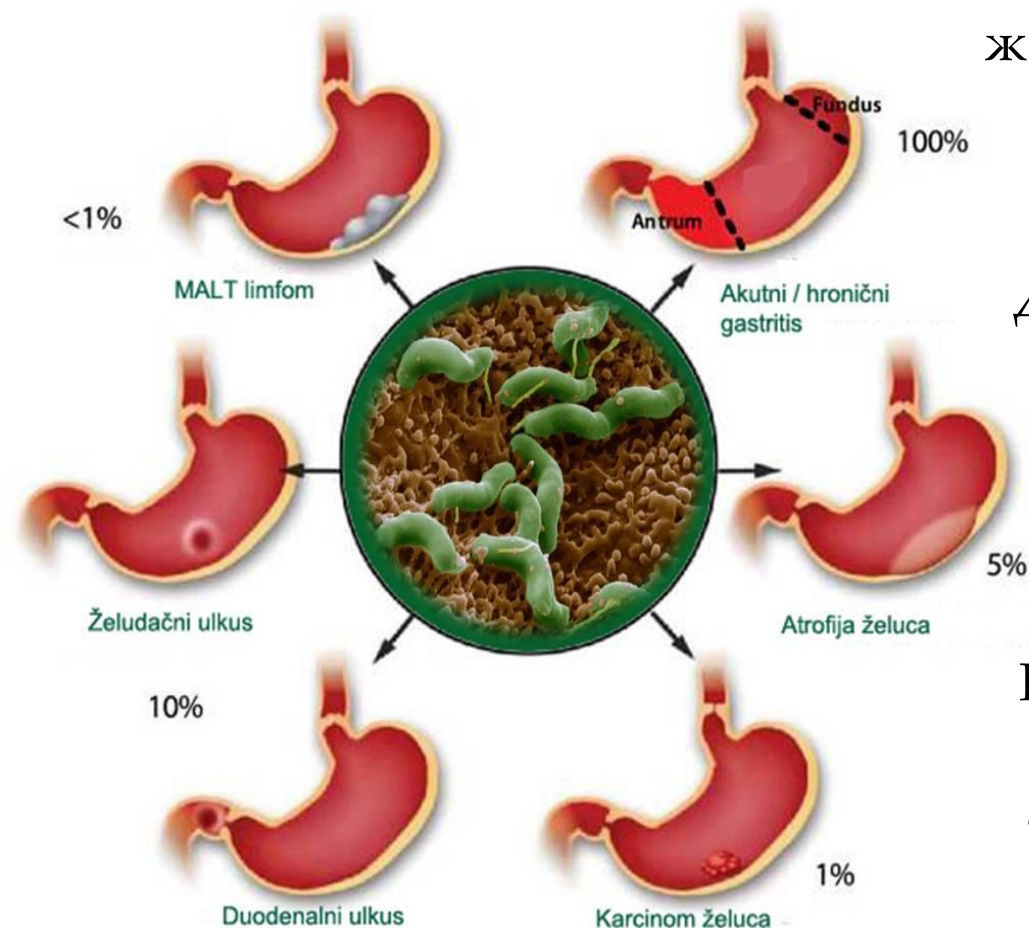


...

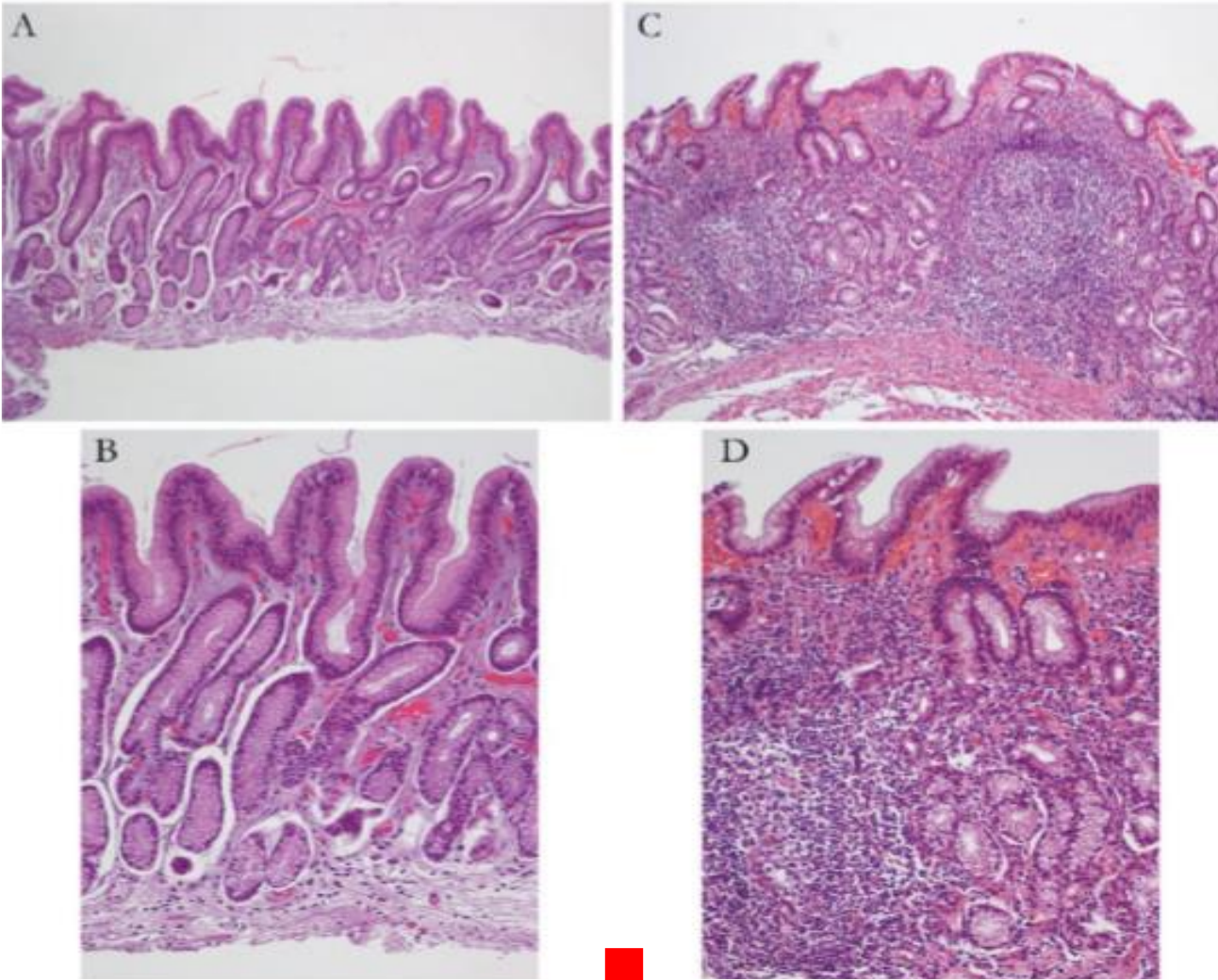
Helicobacter pylori колонизује слузокожу
желуца и за неколико недеља узрокује
суперфицијални гастритис

Дуготрајна колонизација и хронични
ток инфекције праћен је **ниским**
степеном инфламације желуца 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
желуца

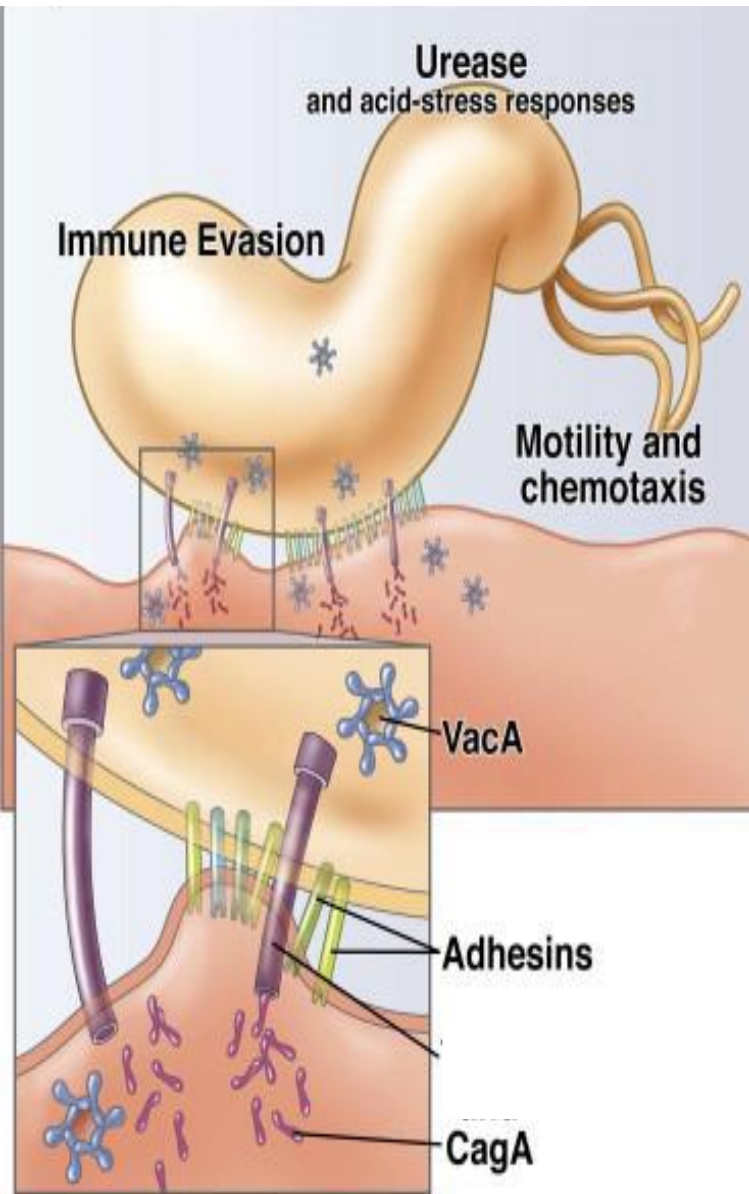


Гастритис



A. нормалан епител желуца (10×); **B.** нормалан епител желуца приказан већим увећањем (20×); **C.** активни гастритис са приказом лимфног фоликула и инфилтрације имунских ћелија у ламину проприју (10×); **D.** активни гастритис приказан већим увећањем (20×).

Успостављање инфекције



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

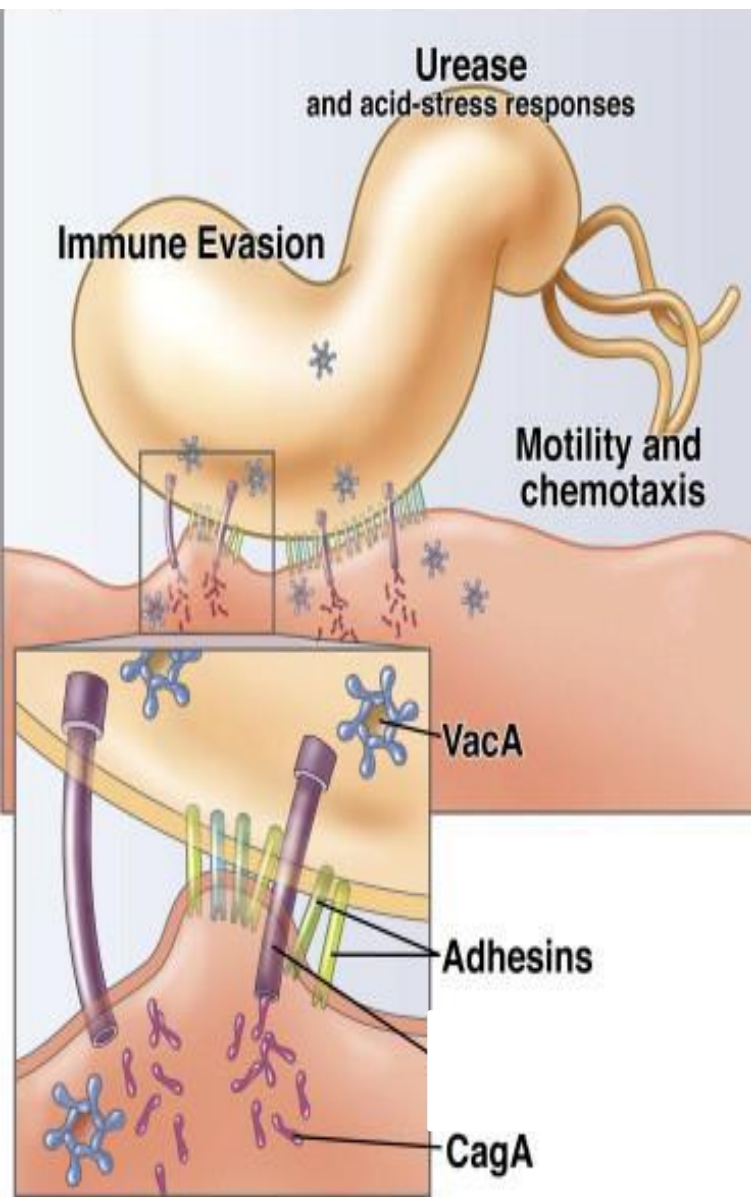
Има већи број **поларних флагела** којима продире и колонизује слој мукуса на желудцу



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

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**)

...



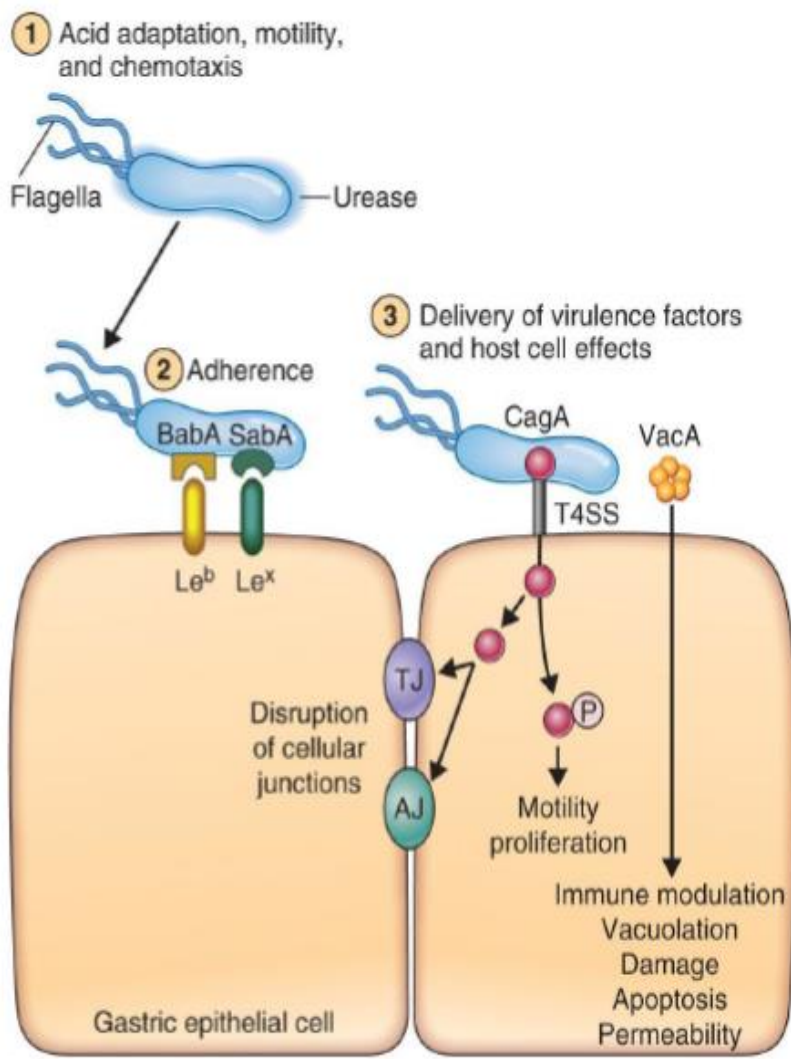
Експримира репертоар људских антигена
на LPS

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

Механизам оштећења ткива



Ген А удружен са цитотоксичношћу (енгл. *cytotoxin-associated gene*, **CagA**):
након адхеренције *H. pylori*, транспортује у епителне ћелије домаћина, где активира неколико унутарћелијских сигналних путева што на крају резултира морфолошким променама ћелије, укључујући поремећај међућелијских веза, повећање ћелијског мотилитета и пролиферацију.

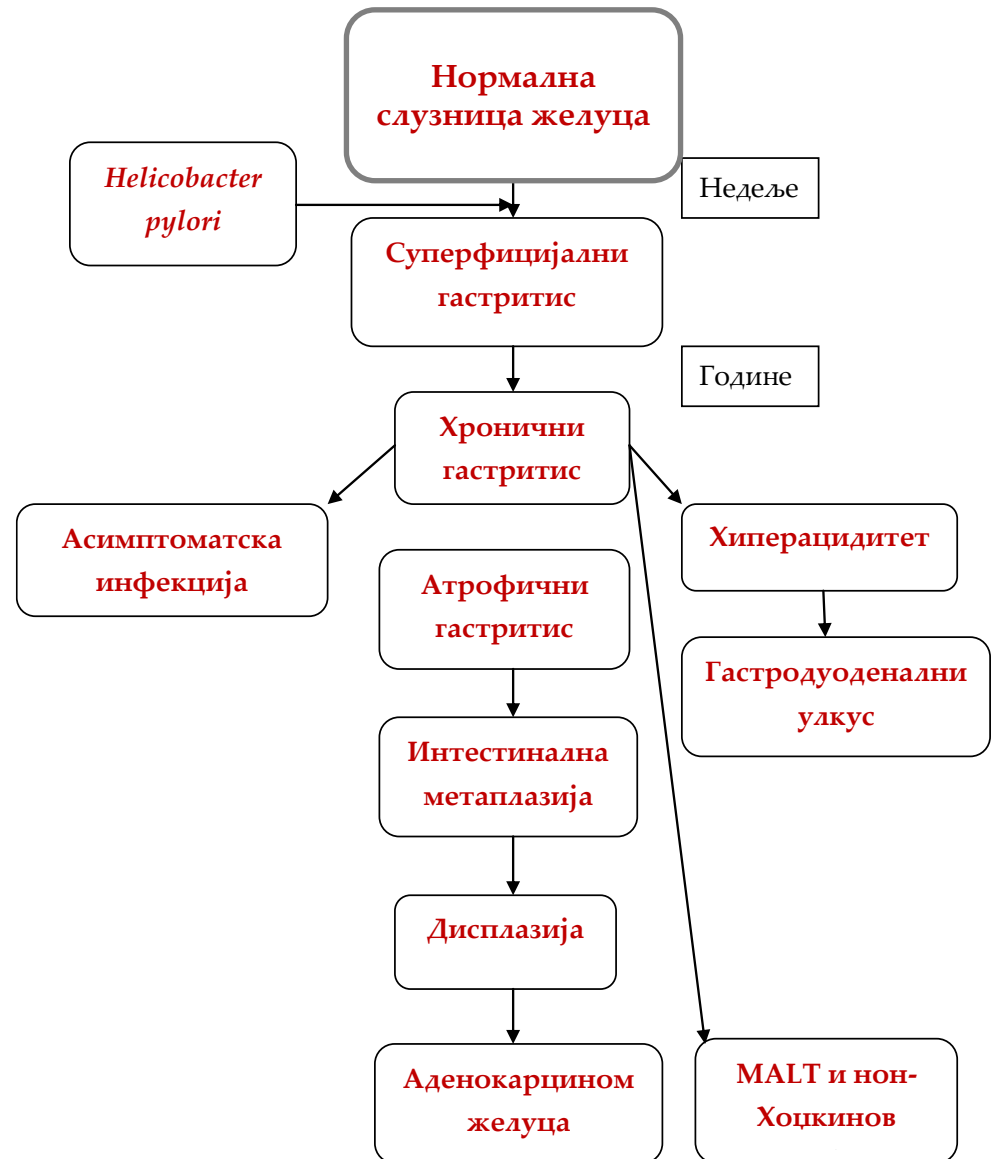
Вакуолизирајући цитотоксин (енгл. *vacuolating cytotoxin*, **VacA**):
узрокује оштећење епителних ћелија функционише преко трансмембранских пора, пермеабилизирајући епителне ћелије домаћина за уреју повећава интерцелуларну пропустљивост за важне хранљиве материје

Патогенеза инфекције и могуће последице

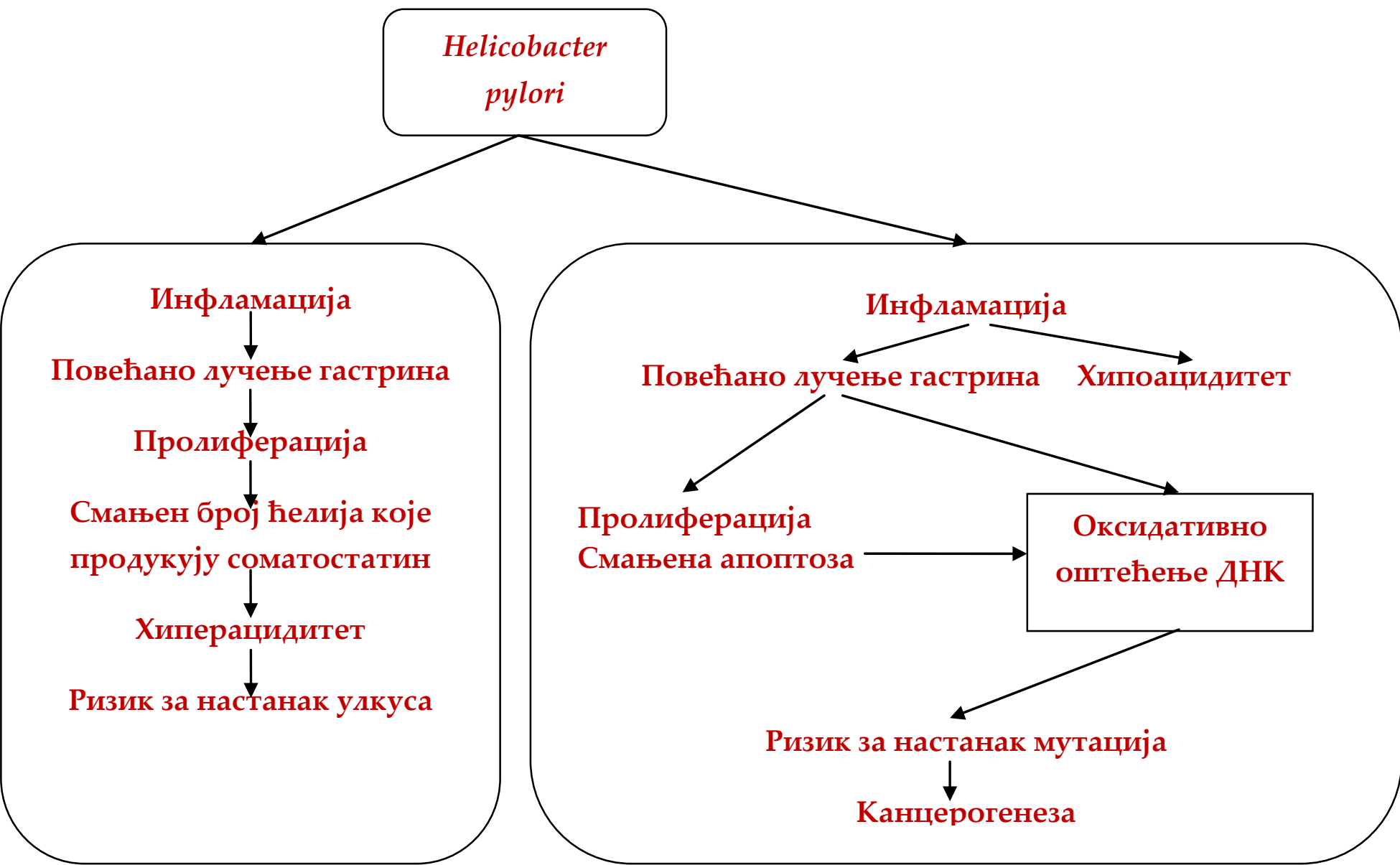
Инфекција *H. pylori* резултира смањеним присуством D ћелија које секретују соматостатин што заузврат узрокује неадекватно повишену концентрацију гастрина и појачане секреције желудачне киселине, што све повећава ризик за настанак **улкуса дуоденума**

Инфекција *H. pylori* је такође повезана са развојем **аденокарцинома желуца**

Т лимфоцити који учествују у хроничном инфламацијском процесу могу да реагују са антигенима *H. pylori*. Они продукују проинфламацијске цитокине узрокујући неконтролисан раст и пролиферацију В лимфоцита. Могућа је малигна трансформација лимфоцита (**MALT лимфом и нон-Хоџкинов лимфом желуца**)



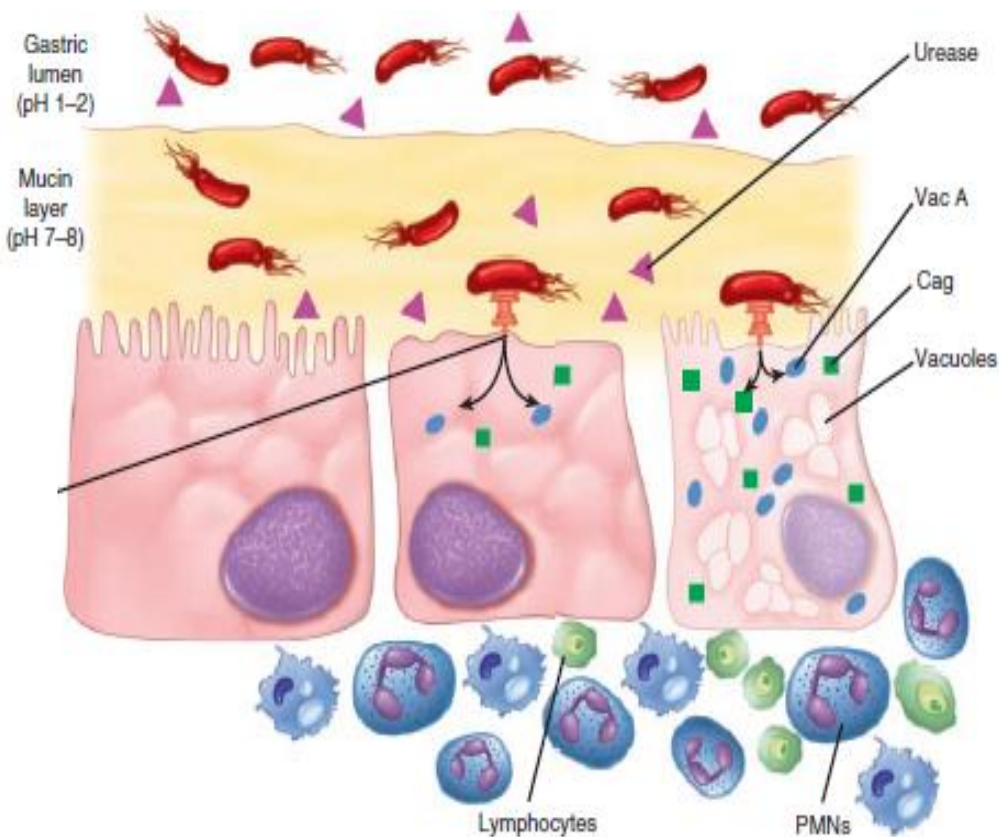
Инфекција изазвана *H. pylori* и потенцијални механизми укључени у **развој улкуса** и у **канцерогенезу**



Дакле, да запамтимо...

Први кораци у патогенези инфекције изазване *H. pylori* обухватају **адаптацију на киселу средину, покретљивост и хемотаксу** у мукозни слој на епителу желуца

Следи **колонизација** епителних ћелија уз помоћ адхезина на површини бактерије



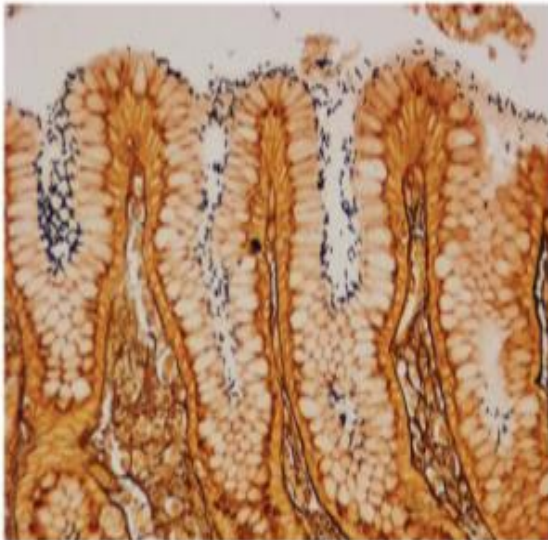
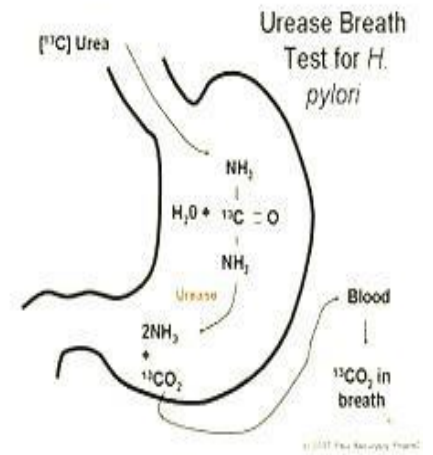
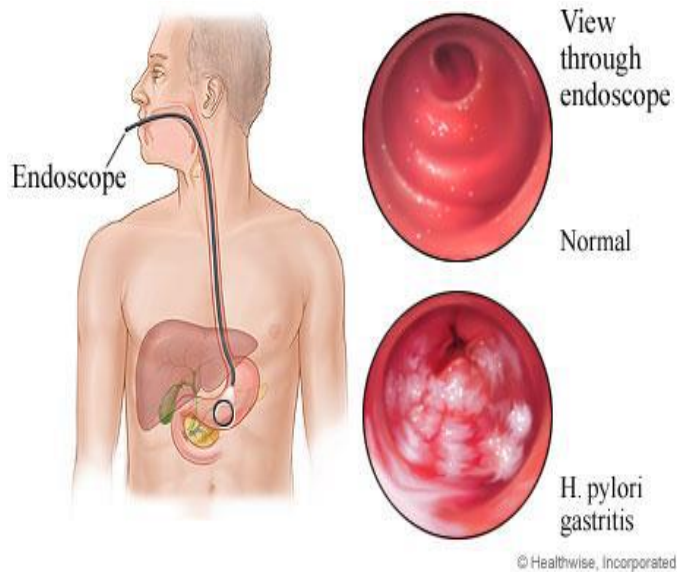
Колонизација је скоро увек праћена ћелијским инфилтратом у распону од минималне инфилтрације мононуклеарних ћелије у ламини проприји до екстензивне инфламације са неутрофилима, лимфоцитима и формирањем микроапсцеса.

H. pylori иницира оштећење епитела ослобађањем и „испоручивањем“ неколико ефекторских молекула који индукују низ патолошких процеса у желудачном епителу

Дијагноза инфекције коју изазива *H. pylori*

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

...



Accurate *H. pylori* antigen test(stool)



Неинвазивне гастроинтестиналне и интраабдоминалне инфекције

Pseudomonas aeruginosa
Bacteroides spp.



**...узрочник широког спектра инфекција
(плућних и уринарних инфекција,
инфекција меких ткива)**

Опште карактеристике

Pseudomonas spp. су аеробне покретне *Gram*- негативне бактерије које се лако прилагођавају условима средине. Живи у води и земљишту

Међу њима, *Pseudomonas aeruginosa* је најчешћи опортунистички патоген који узрокује разне инфекције код имунодефицијентних пацијената

Изузетно резистентан, може се наћи у дезинфицијенсима, течностима за инфузије, крвним препаратима, прибору за анестезију, перитонеалну дијализу...

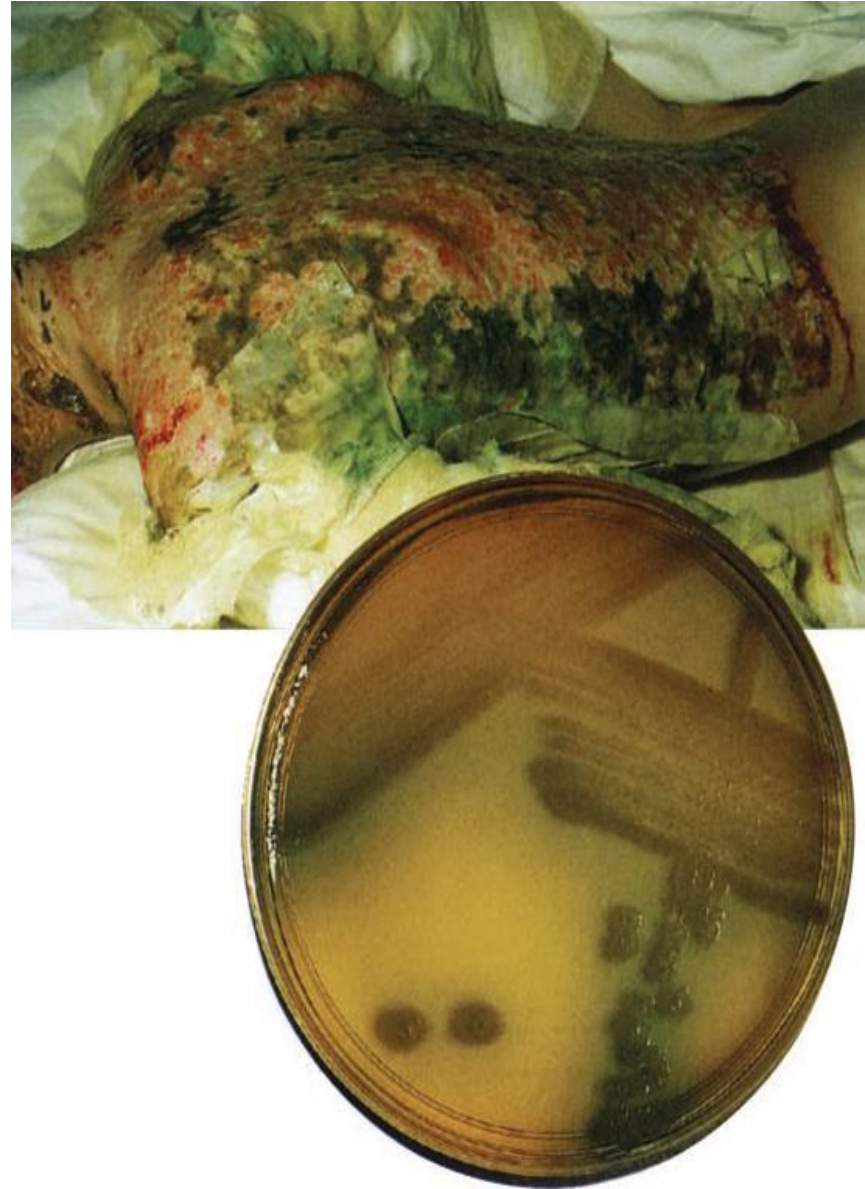


Културелне особине

Пигменти, **пиоцијанин** и **пиовердин**, им дају карактеристичне плаво-зелену и жуто-зелену боју 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

Поседује **бројне факторе вируленције**
Узрокује инфекције плућа, рана, опекотина, уха...

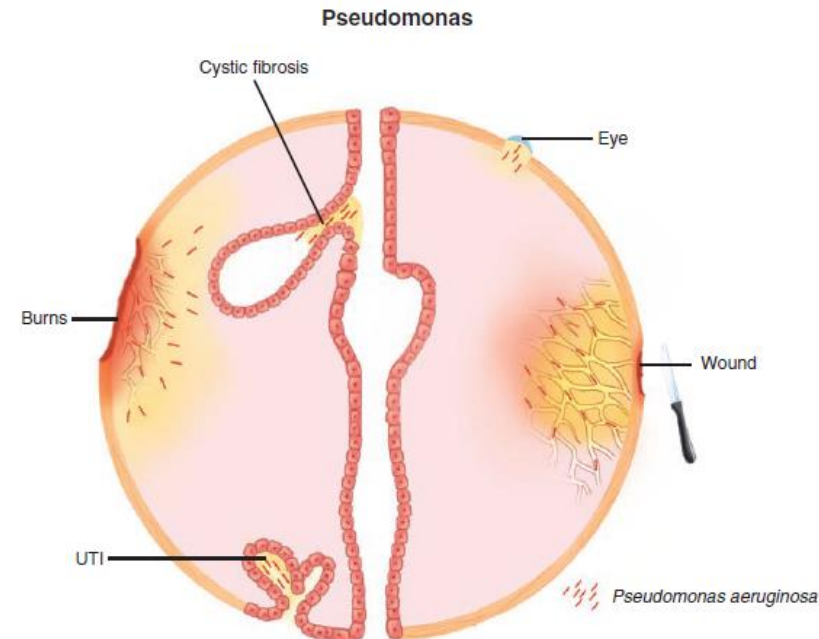


Епидемиологија

Због своје прилагодљивости, као и урођене и стечене отпорности на многе антибиотике, *P. aeruginosa* често колонизује хоспитализоване пацијенте

P. aeruginosa углавном изазива болест код људи само након локалних лезија или системског поремећаја имунског система

Када бактерија продре у организам, могућа је њена дисеминација крвотоком и настанак сепсе



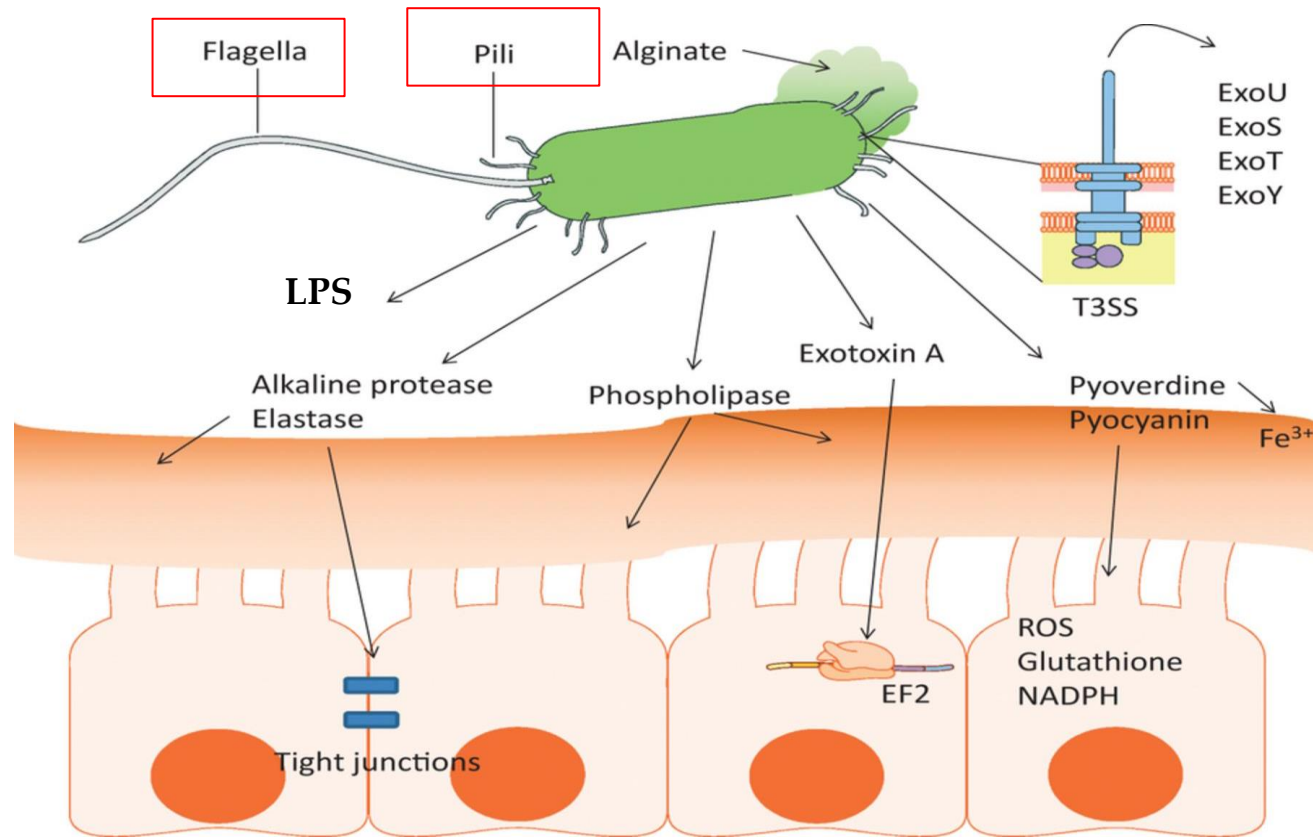
Успостављање инфекције

Кретање: пили (трзаји), флагела (пливање), пили и флагела ("ројење")

Адхезија: флагела и пили су важни у адхезији за епителне ћелије

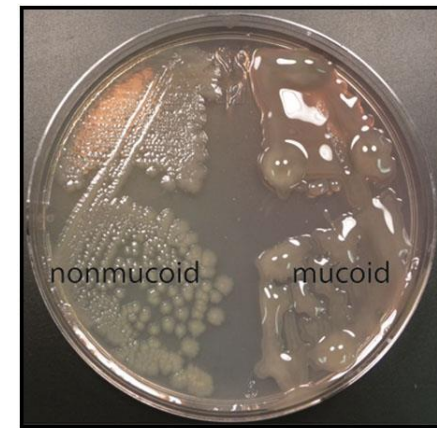
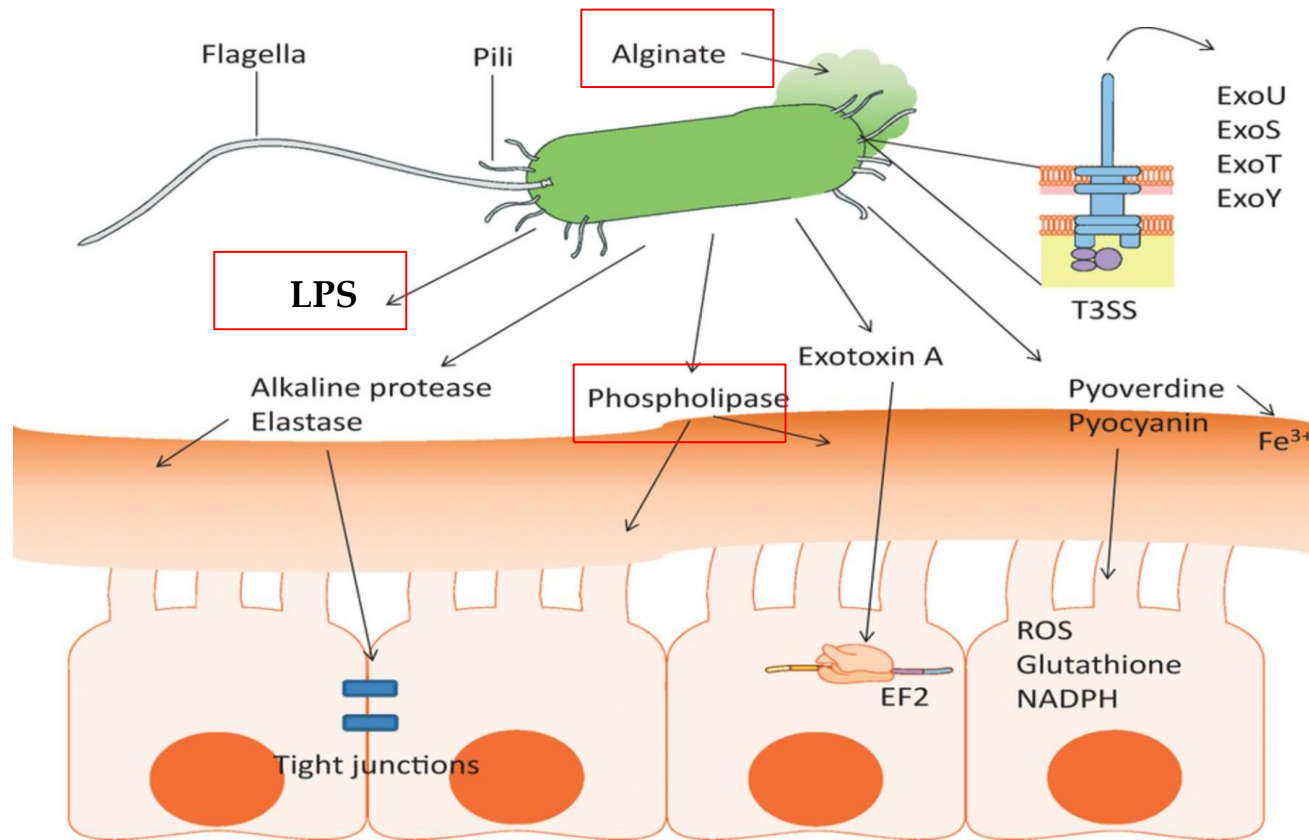
Флагела интерагује са рецептором присутним на ћелијама урођене имуности TLR5, чиме може да активира имунски одговор

Пили 4. типа су важни за **формирање биофилма...**



...Формирају капсулу састављену од полисахарида **алгината** која њиховим колонијама даје препознатљив **мукоидан фенотип**. Алгинат такође може да делује као адхезин. Алгинат је једна од главних компоненти биофилма у изолатима из плућа пацијената оболелих од цистичне фиброзе

... Липополисахарид: дуги бочни ланци О-антигена одговорни за отпорност бактерије на серум, детерџенте и антибиотике
Сидерофоре, фосфолипаза С и ензими

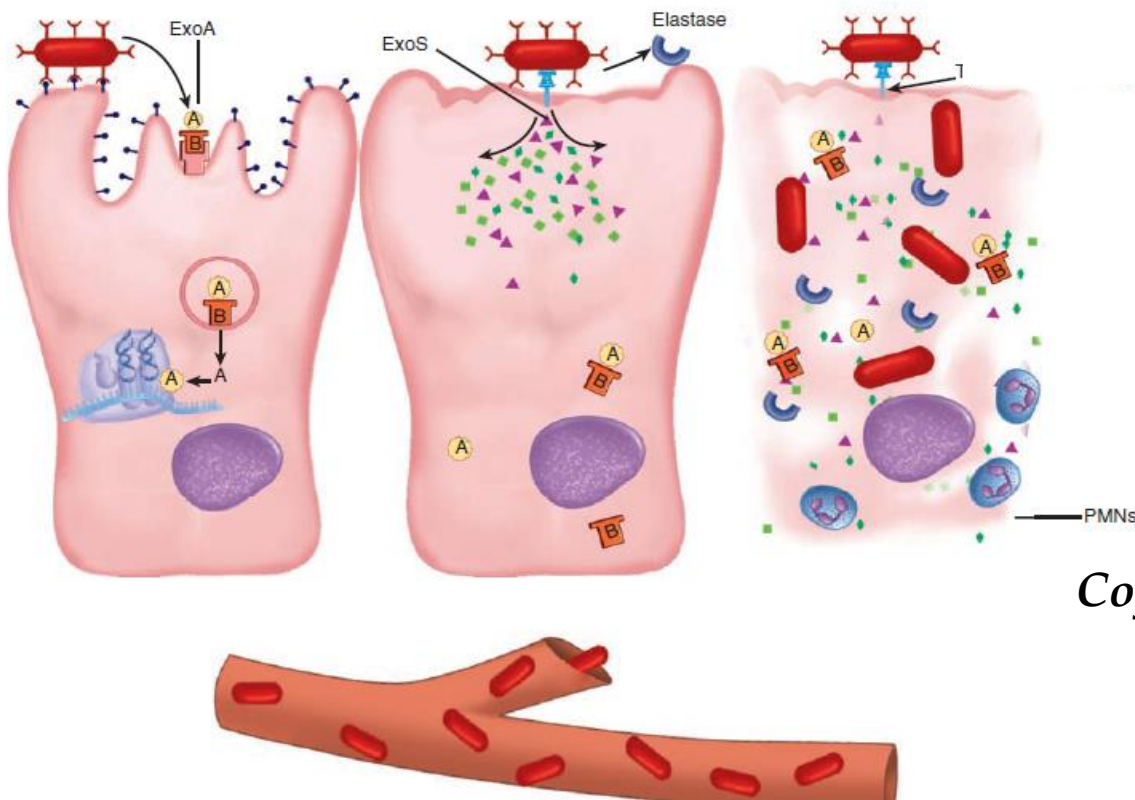


Механизам оштећења ткива

Егзотоксин А –индукује ADP-рибозилацију EF-2 који је неопходан за синтезу протеина

Екстрацелуларне **протеазе**: еластаза и фосфолипазе

Ефекторски молекули: **ExoS**: изазива заокругливање ћелија; **ExoT**: омогућује интернализацију *P. aeruginosa* у епителне ћелије и макрофаге ; **ExoY** има аденил циклазну активност ; **ExoU** је фосфолипаза која често изазива лизу ћелије домаћина (повезан са тешким инфекцијама)



Сојеви којима недостају егзотоксини и еластазе су присутни локално, у опекотинама и ранама, али не успевају да се дисеминују.

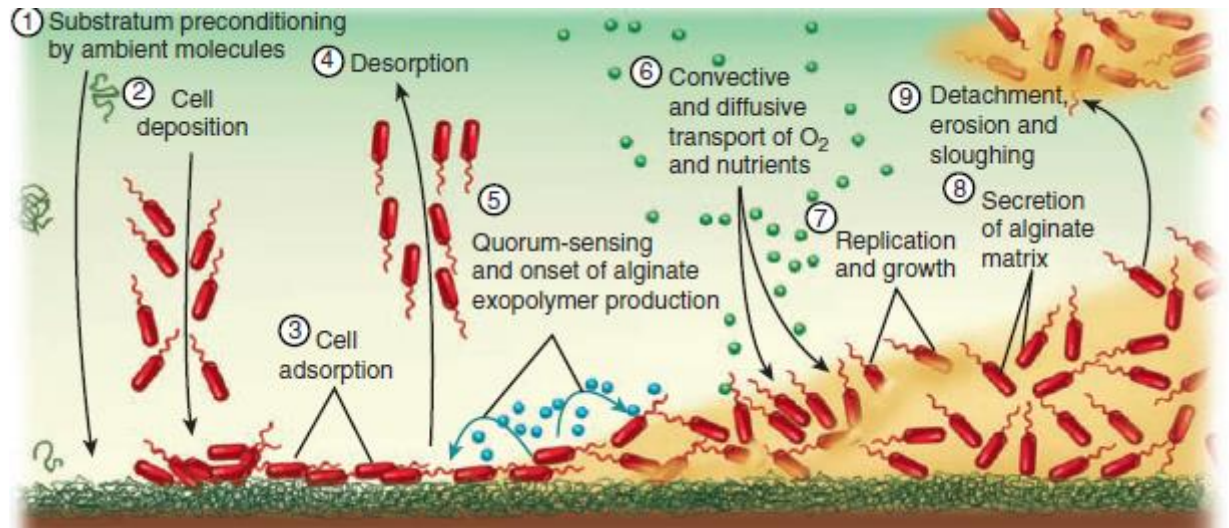
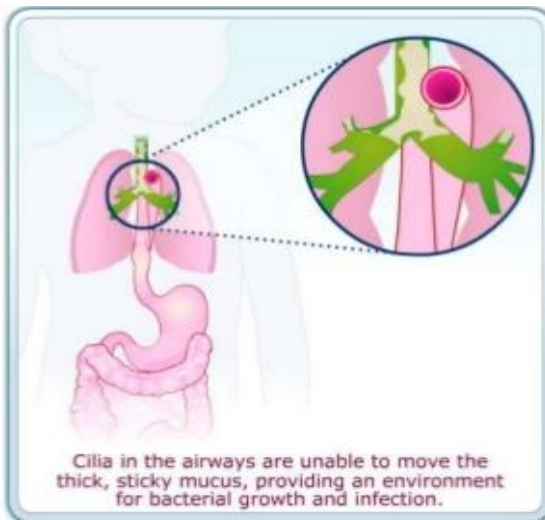
Pseudomonas aeruginosa и **цистична фиброза плућа**

У овој болести, транспорт јона преко респираторног епитела је поремећен. За перзистенцију инфекције делимично је одговорна дехидратација респираторних секрета што резултира поремећајем мукоцилијарног система

Са друге стране, *P. aeruginosa* мења своје карактеристике током хроничне плућне инфекције пацијената са цистичном фиброзом.

Расте продукција алгината што бактеријама даје мукоидан изглед. **Формира биофилм** кога чине микроколоније бактерија и ћелијски дебрис, усидрени у алгинату. Сојеви имају измењен LPS (модификовану структуру липида А и поремећену продукцију О антигена)

Бактерије које су изоловане из плућа оболелих имају мање протеаза, токсина и непокретне су, што им све омогућава да се боље сакрију од ћелија имунског система. Ова промена, у тзв. "**хроничан фенотип**", је регулисана сложеним механизмом



Клиничке манифестације

Опортунистичке инфекције на било ком месту
- инфекције опекотина, рана, уринарног система,
коже, очију, уха и респираторне инфекције

Компликује исход цистичне фиброзе плућа



Цистична фиброза плућа



"Ухо пливача"

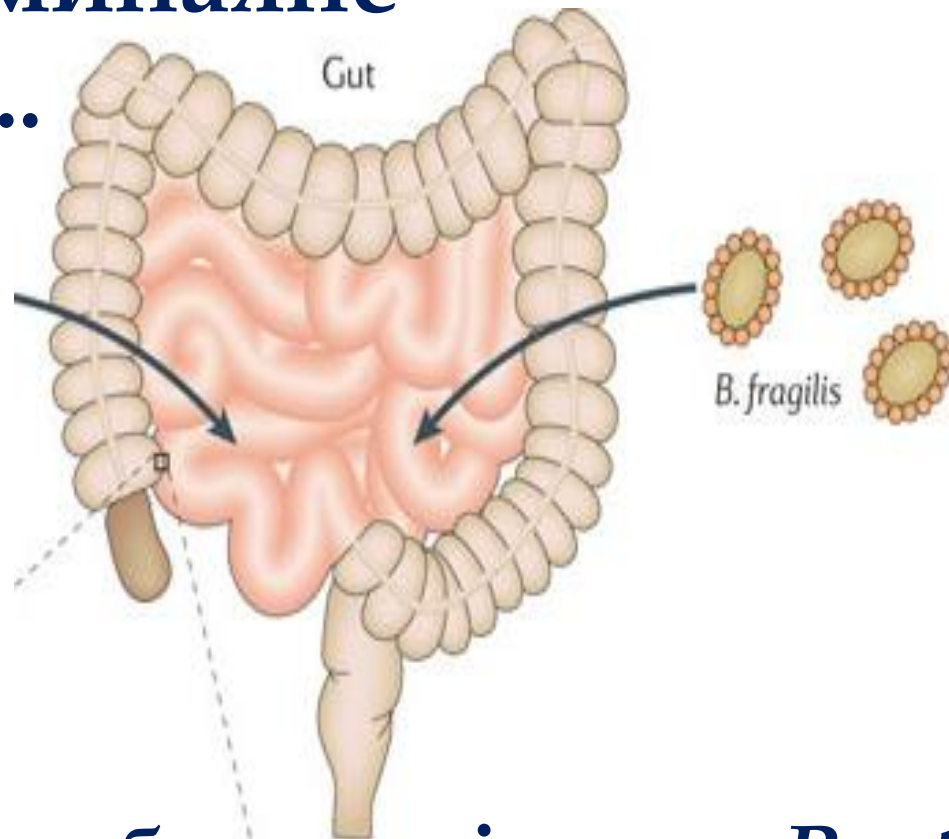


Microbial keratitis (MK) caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Note the large central ulcer, hypopyon, gross hyperemia and mucopurulence.



Инфекција опекотине

Интраабдоминалне инфекције...



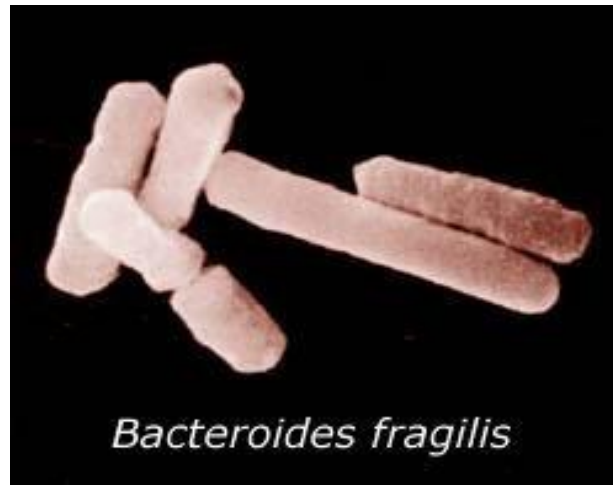
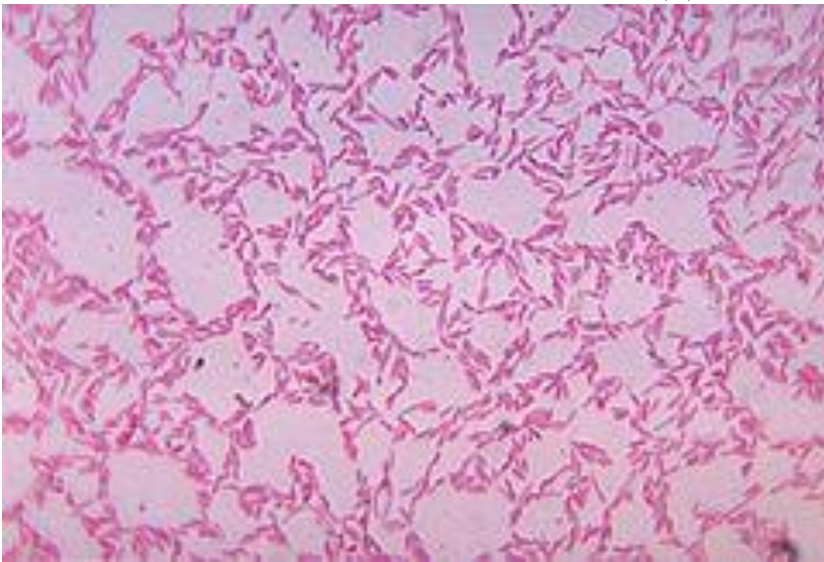
...и бактерије реда *Bacteroidales*

Опште карактеристике

Бактерије из реда *Bacteroidales* - најбројније *Gram*- бактерије у **дебелом цреву**.

Роседују **ензиме** који им омогућају узимање и обраду несварених угљених хидрата из цревног садржаја које онда користе као извор енергије за свој метаболизам.

...Углавном су **коменсали**, док су свега неколико врста из реда *Bacteroidales* способне да преживе и изван дебелог црева, те представљају могући **узрок опортунистичких инфекција**.



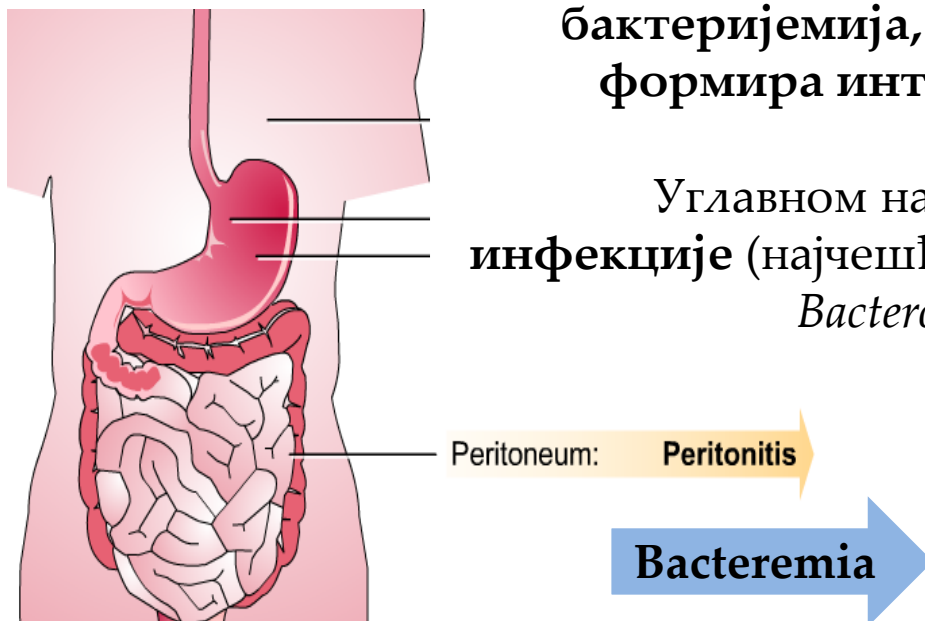
Bacteroides fragilis

Епидемиологија

Изазивају опортунистичке инфекције, а настају услед насељавања перитонеума (након повреде, руптуре слепог црева и интестиналих дивертикула) или као последица компликација хирушких интервенција у абдомену.

Инфекције изазване бактеријама реда *Bacteroidales* се јављају након продора бактерија из црева у перитонеалну дупљу, па су **прве манифестације перитонитис и бактеријемија**, након чега се најчешће формира интраабдоминални апсцес.

Углавном настају тзв. **полимикробне инфекције** (најчешће бактерије из породица *Bacteroidaceae* и *Enterobacteriaceae*).



Bacteroides fragilis

Најчешћи узрочних интраабдоминални инфекција и апсцеса

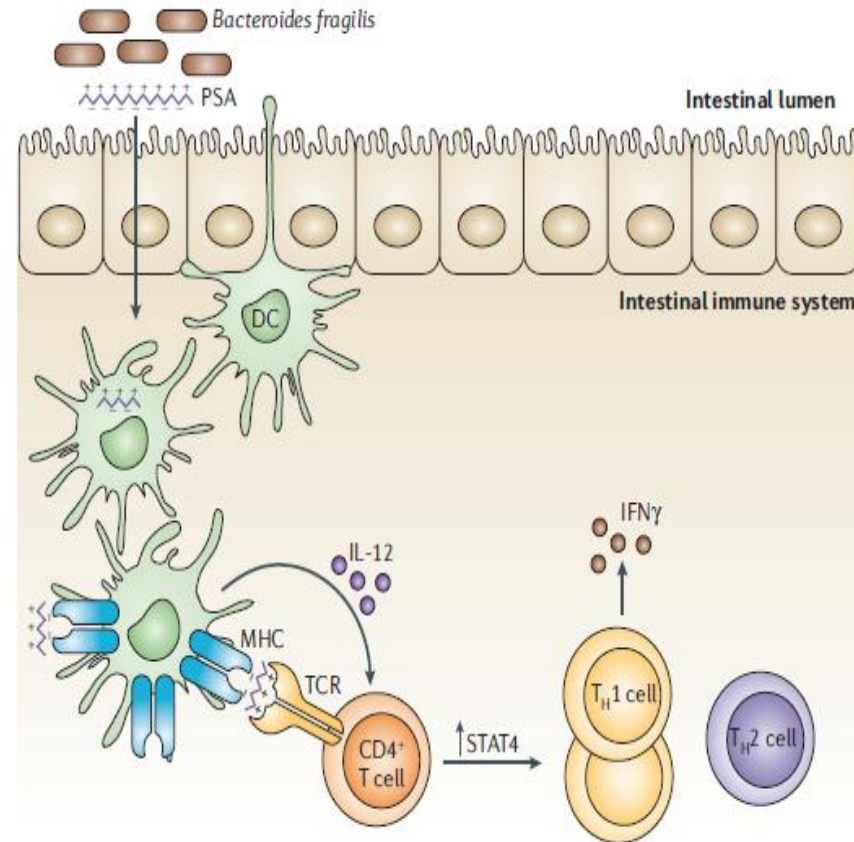
Аеротолерантна бактерија, преживљава у перитонеалној дупљи, у присуству кисеоника јер поседује ензиме **супероксид дизмутазу** (разлаже кисеоничне радикале) и **каталазу** (разграђује водоник пероксид).

Токсична липид А компонента
липополисахарида је **мање**
ендотоксична у односу са *E. coli*.

Могућност синтезе полисахаридне
капсуле

***Polysaccharide A (PSA)* је кључан у**
покретању имунског одговора
(посредованог CD4⁺ Т лимфоцитима) и
у формирању апсцеса

Полисахаридни антигени су важни за
адхезију бактерија за перитонеални
мезотел и за резистенцију на протеине
система комплемента



Патогенеза инфекције

Већи број бактерија бива дрениран лимфним судовима, док остале бактерије фагоцитују перитонеални макрофаги и неутрофили.

Уколико имунски систем не успе да елиминише бактерије, формираће се апсцес.

Продор бактерија у перитонеалну дупљу узрокује повећану васкуларну пропустљивост и излазак плазме односно депоновање фибрина. Бактерије које су се везале за перитонеум постају „заробљене“ у матриксу фибрина. **Формира се апсцес**, оивичен танком фибринском капсулом богатом колагеном.

Компликације: интраабдоминални апсцеси су опасни због могућег ширења инфекције у околно ткиво или због могућности бактеријемije, њиховог метастатског ширења у удаљене органе и могућности развоја септичког шока.

Зоонозе

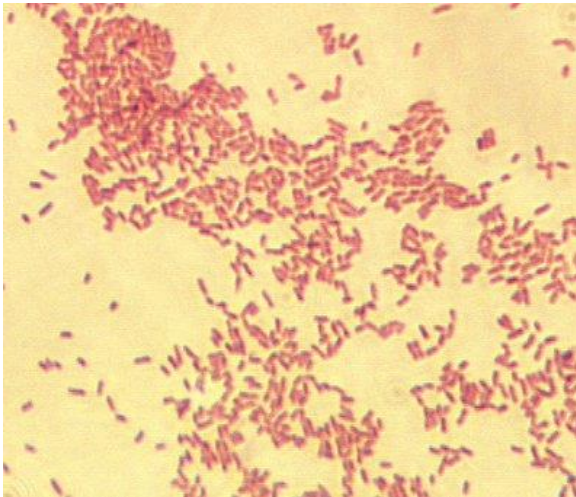
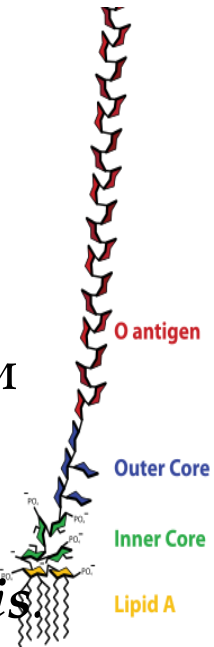


Бруцелоза
Лептоспироза

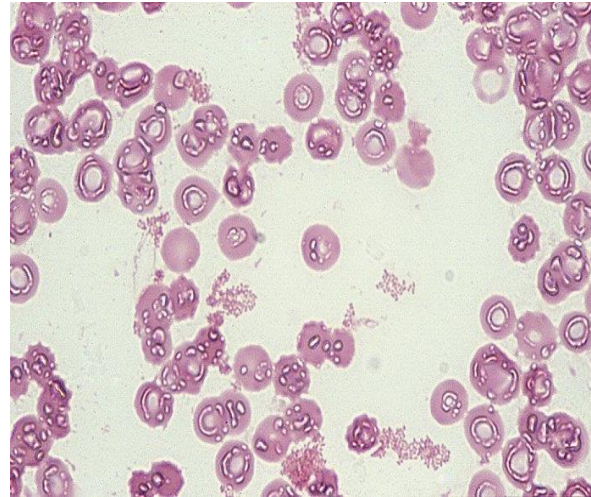
Brucella spp.

-опште карактеристике-

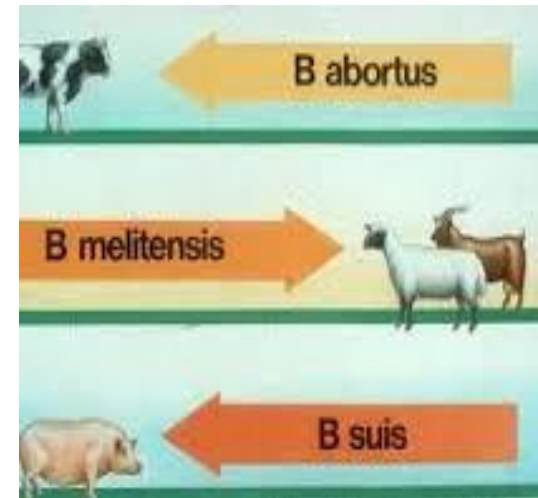
- *Brucellae* су Gram-негативни кокобацили или кратки бацили
- Садржи липополисахарид чији О-специфични полисахардни ланас садржи два главна епитопа (А и М).
- Најзначајније врсте: *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. canis* и *B. suis*
- Расту споро у аеробним условима



из културе



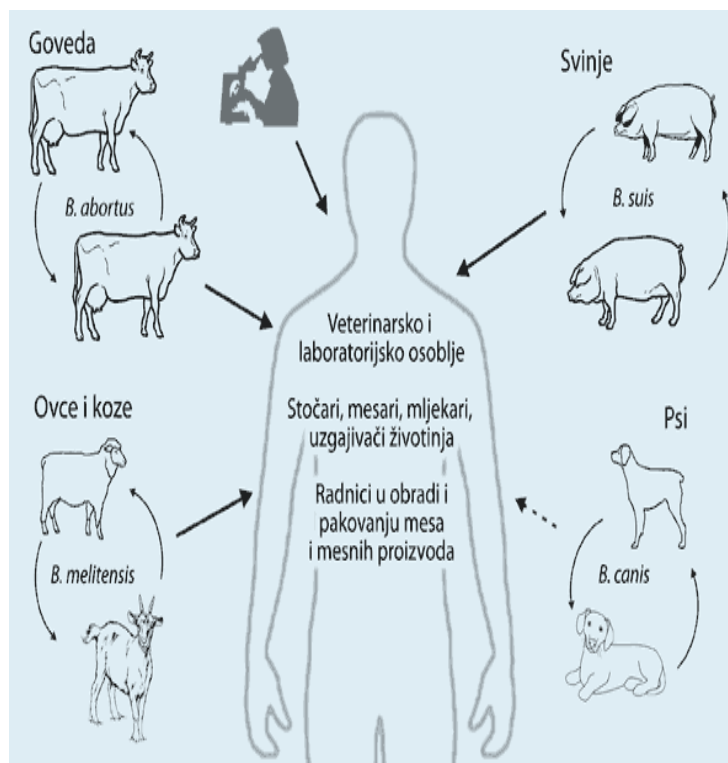
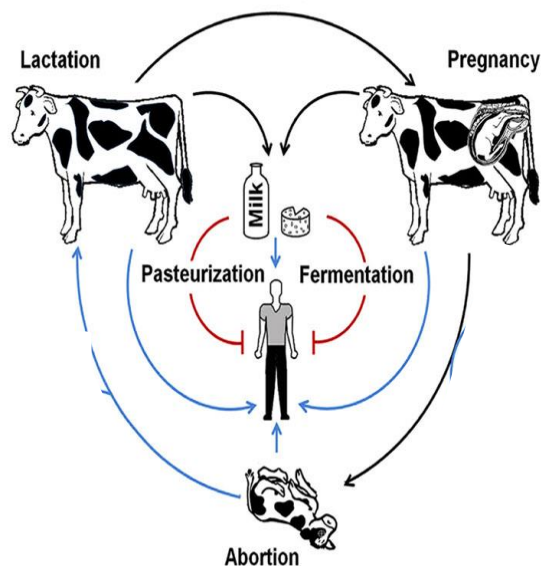
из хемокултуре



Бруцелоза

-епидемиологија-

- Бруцелоза је **типична зооноза**
- Код животиња, бруцелоза је генитоуринарна инфекција. *Brucellae* узрокују хроничну инфекцију млечних жлезда, утеруса и плаценте.
- Код људи, бруцелоза је хронична болест коју карактерише грозница, ноћно знојење и губитак телесне тежине у периоду од неколико недеља и месеци.

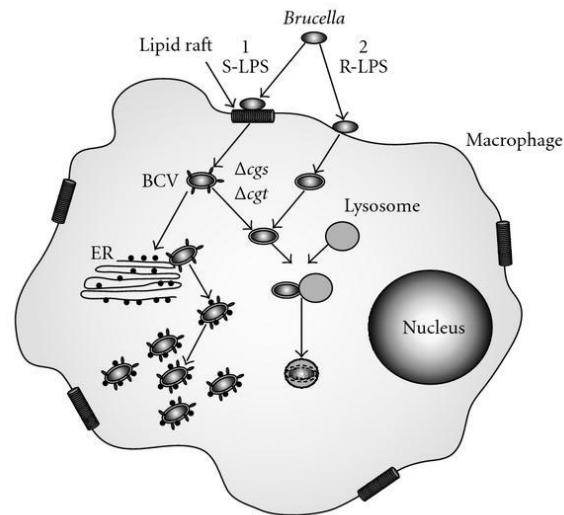




Код животиња, **еритриол** је присутан у плаценти и овојници плода и значајно **стимулише раст *Brucella***, због чега је код гравидних животиња инфекција локализована управо на овом месту и праћена је побачајем. **Хумана плацента не садржи еритриол.**



Brucellae су факултативно интрацелуларне бактерије које инфицирају епителне ћелије и ћелије мононуклеарно-фагоцитног система...

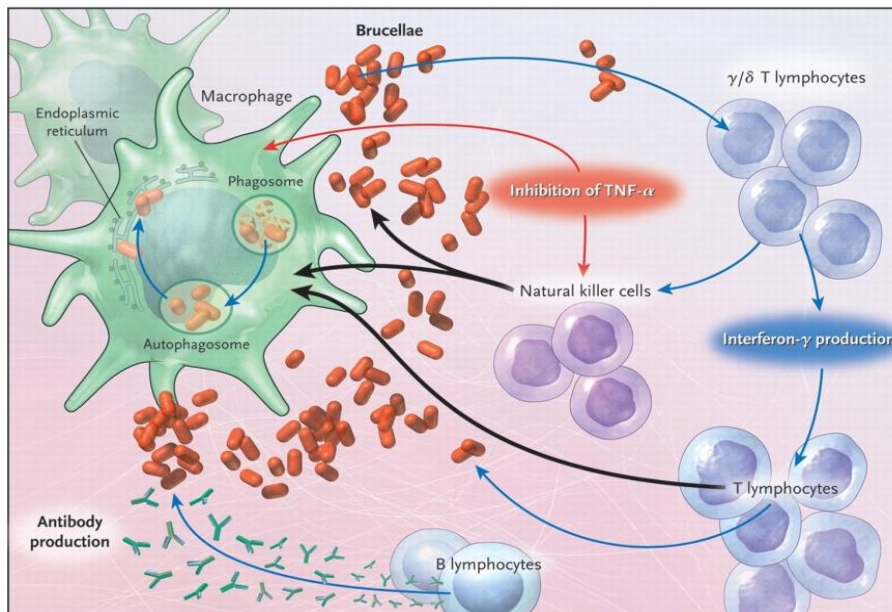
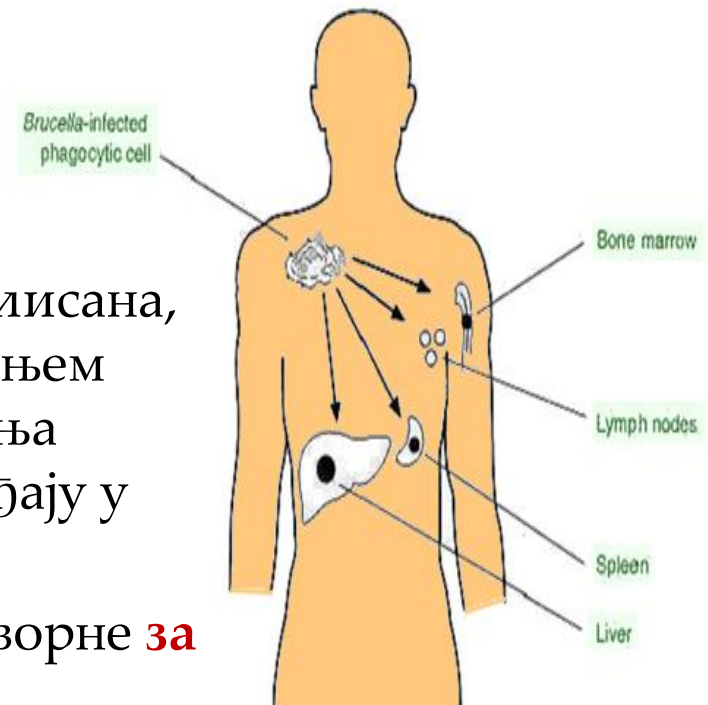


...Преживљавају унутар макрофага тако што супримирају мијелопероксидазу, инхибирају фузију фагозома и лизозома и ремете продукцију цитокина.

Бруцелоза

-патогенеза-

- Уколико је локална инфекција неконтролисана, она се даље шири и праћена је формирањем **малих гранулома** на месту размножавања *Brucella*, а одатле се ове бактерије ослобађају у системску циркулацију.
- Епизоде бактеријемije су углавном одговорне **за рекурентну дрхтавицу и скок телесне температуре.**

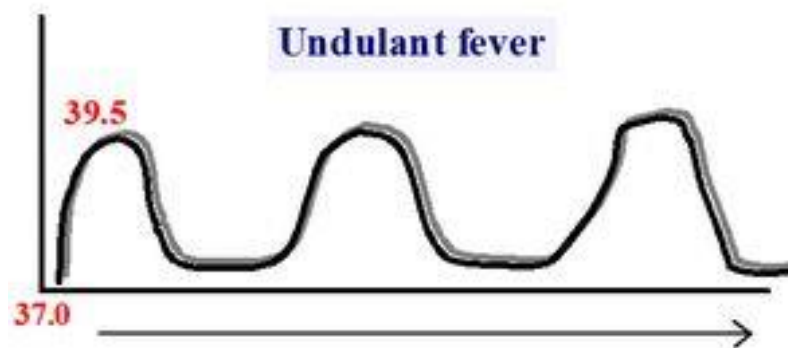


За контролу инфекције и елиминацију *Brucella* из макрофага одговоран је Т-ћелијски имунски одговор, а нарочито помагачки Т лимфоцити који продукују $TNF-\alpha$, $TNF-\beta$, IL-1 и IL-2.

Бруцелоза

-клиничке манифестације-

- Бруцелоза (*Bang*-ова болест, *Febris undulens* - таласаста грозница, Малтешка грозница, Медитеранска повратна грозница...)
- Периодична ноћна грозница (ундулантна грозница) траје недељама, месецима, па чак од 1. до 2. године. Присутни су знојење, лимфаденопатија и хепатоспленомегалија. У случају пролонгиране бруцелозе јавља се и губитак телесне тежине
- Повремено, развија се локализована инфекција у плућима, костима, мозгу, срцу или у генитоуринарном систему.



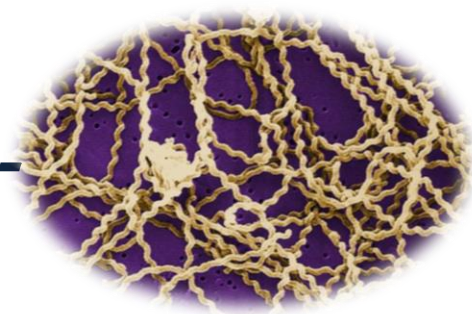
Превенција и терапија бруцелозе

- ✓ Превенција подразумева контролу и имунизацију животиња: вакцина жива, атенуисана *B. abortus* и *B. melitensis*
- ✓ Превенција лабораторијских инфекција
- ✓ Тетрациклини се првенствено користе у лечењу бруцелозе. У тешкој форми болести користе се и стрептомицин, гентамицин и рифампин.

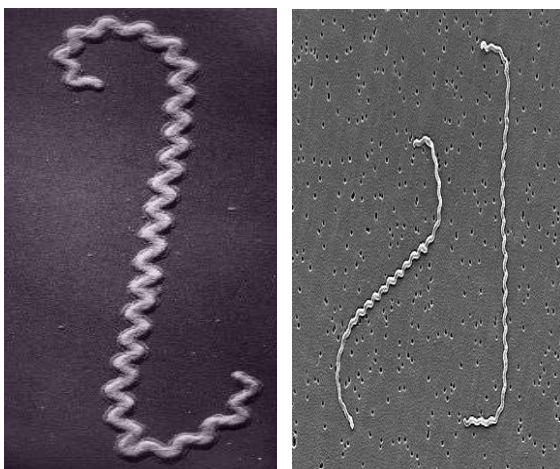


Leptospira spp.

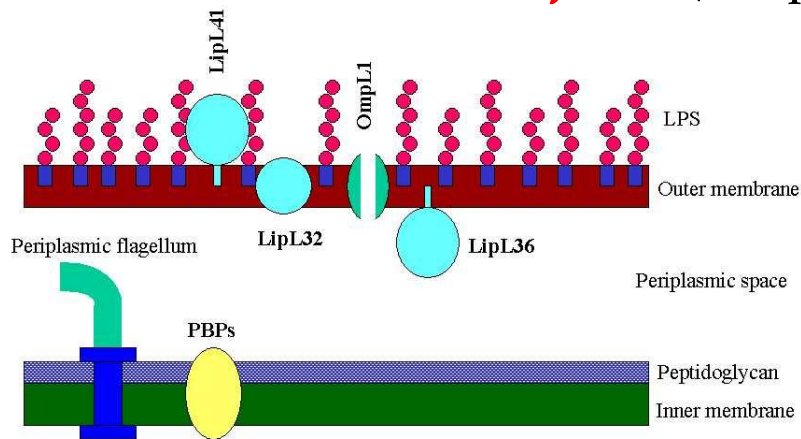
-опште карактеристике-



- *Leptospirae* су **Gram-негативни** спирални бацили.
- Род *Leptospira* обухвата две врсте...



...*L. interrogans* (патогена врста)
L. biflexa (сапрофитна врста)



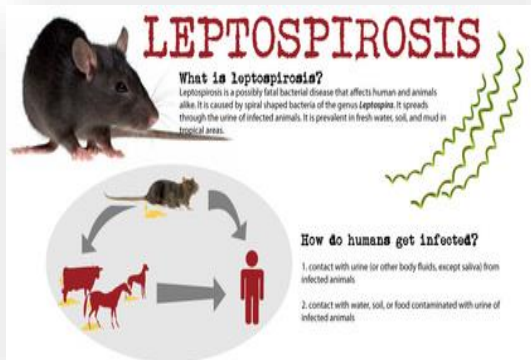
- Осетљиве су на...

... исушивање
...екстремне вредности рН (нпр. желудачну киселину)
...дејство природних антибиотика
...ниску концентрацију хлора
... температуру 40-60°C.

Лептоспироза -епидемиологија-



ЗОНООЗА



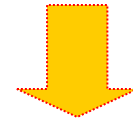
**патогене лептоспире: ренални
тубули инфицираних
животиња**



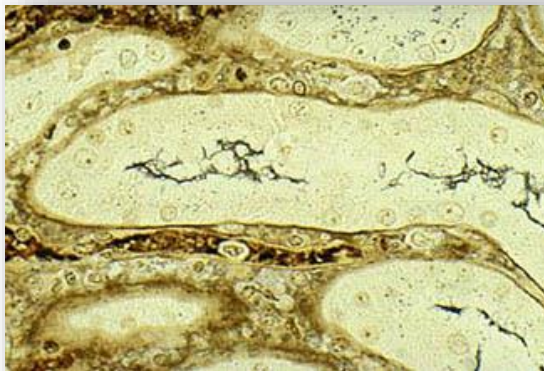
екскреција урином

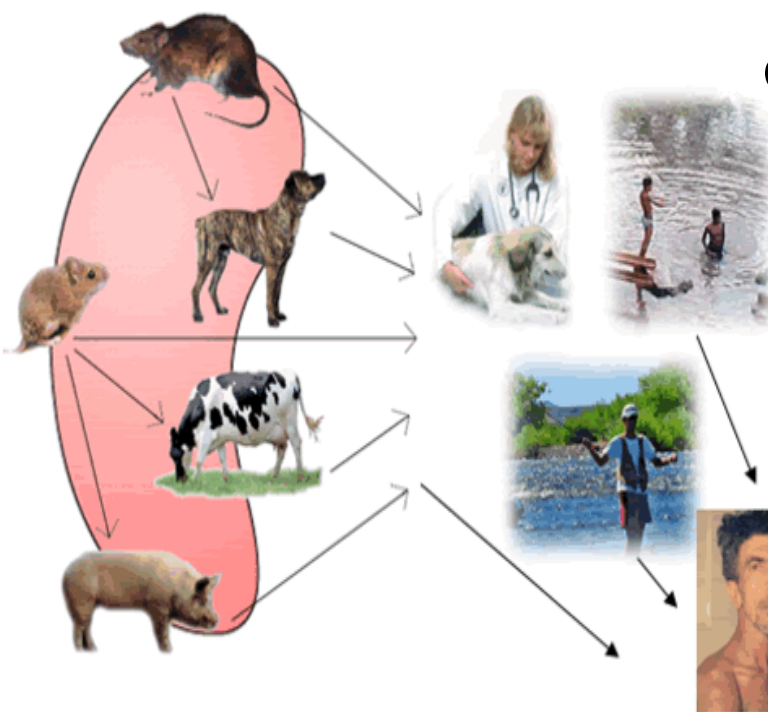


контаминација воде и земљишта



**директан контакт са урином или
ткивима инфицираних
животиња, вода загађена
урином инфицираних
животиња**



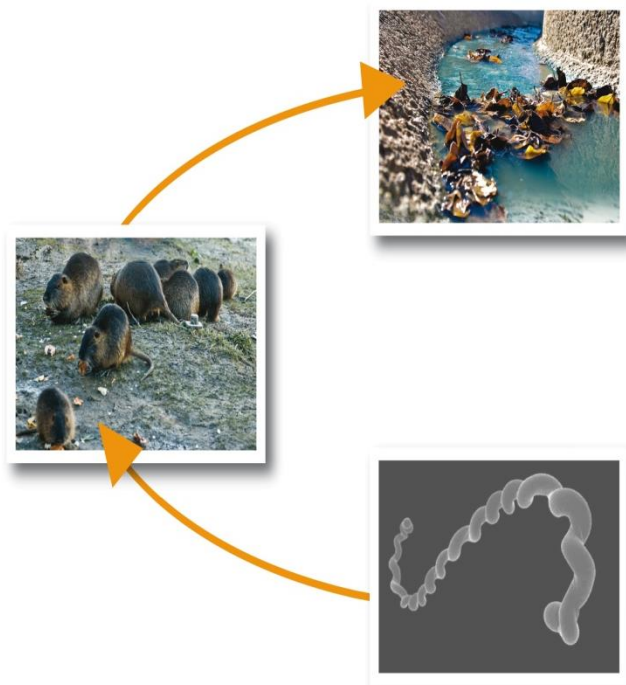


Од лептоспирозе **професионално** обољевају месари, ветеринарски хирурзи и узгајивачи животиња, као и ловци и власници кућних љубимаца који су у директном контакту са инфицираним животињама.

Људи могу да се инфицирају и приликом рада у стајаћим и каналским водама које су контаминирале лептоспирама.

Интерхумани пренос је изузетено редак.

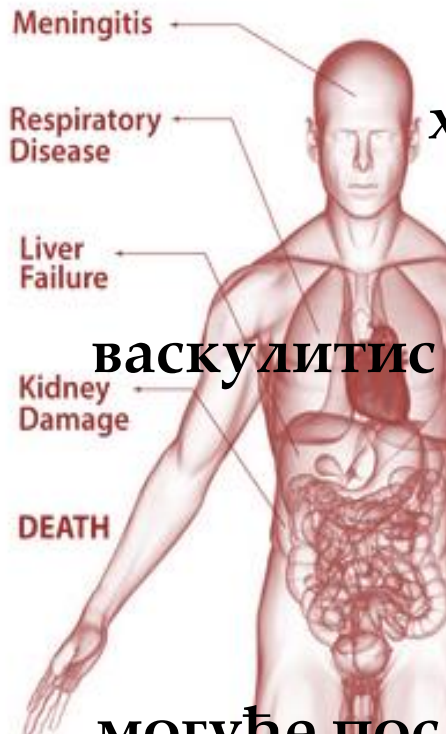
Серотип *L. icterohaemorrhagica* често изазива **Well-ову болест**, једну од најтежих лептоспироза.



Лептоспироза

-патогенеза-

Лептоспире у организм улазе преко мањих лезија на кожи, слузница (конјунктива)



хематогена дисеминација

васкулитис и оштећење ендотела малих крвних судова

могуће последице: ренална тубуларна некроза, хепатоцелуларно оштећење, менингитис, миозитис, жутица, крвављење

Лептоспироза

-клиничке манифестације-

Лептоспироза може да протекне као блага субклиничка инфекција. Благи облици лептоспирозе се описују као **аниктерична лептоспироза**.



Тешки облици се описују као **иктерична лептоспироза**.
Разликују се фаза бактеријемије и имунска фаза коју
карактерише продукција антитела и привремено
исчезавање лептоспира из крви.
Тешка иктерична форма болести (**Weil-ова болест**)



Болест мачијег огреба и бациларна ангиоматоза

Узрочник *Bartonella henselae*

Bartonella spp.

-опште карактеристике-

Врсте из рода *Bartonella* –изазивају тешке инфекције код имунодефицијентних и имунокомпететних особа са различитим последицама у зависности од одбрамбених снага домаћина.

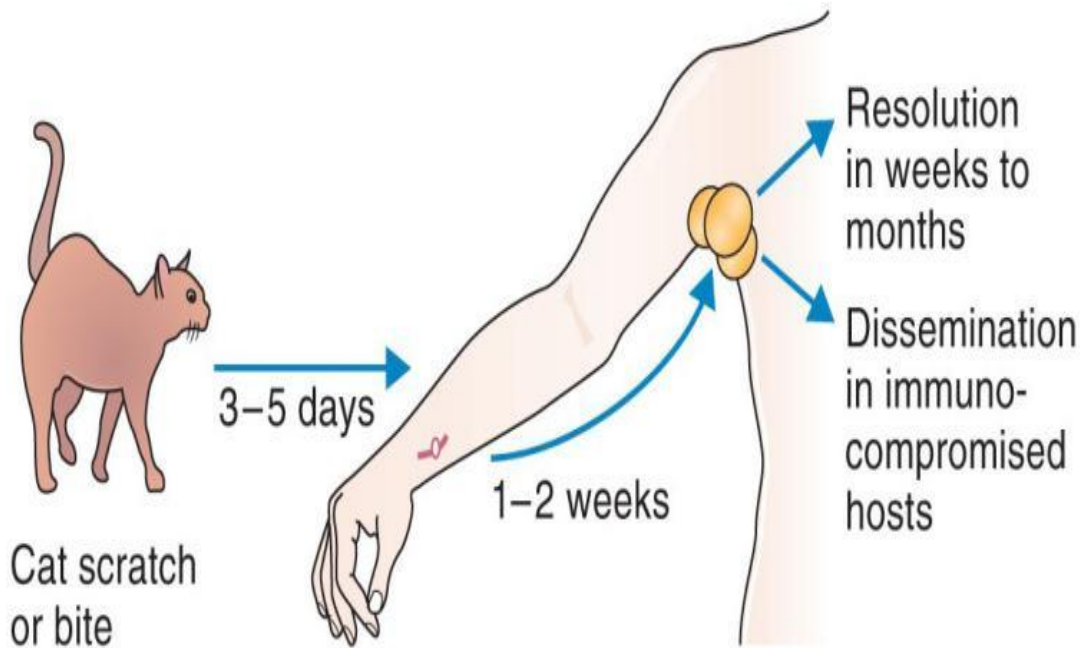
B. henselae –узрочник две болести...

...**болести мачјег огреба**, самоограничавајућег инфективног лимфаденитиса који се преноси огреботином или уједом наизглед здраве али инфициране мачке

...**бациларне ангиоматозе**, кожных и висцералних тумороликих пролиферација крвних судова, првенствено код оболелих од AIDS-а.

Мачији огреб -патогенеза-

B. henselae изазива малу папулу на месту инокулације. Онда се шири лимфним судовима до дренирајућих лимфних чворова где се бактерије размножавају и јавља се снажна мешовита грануломатозна и супуративна реакција.



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

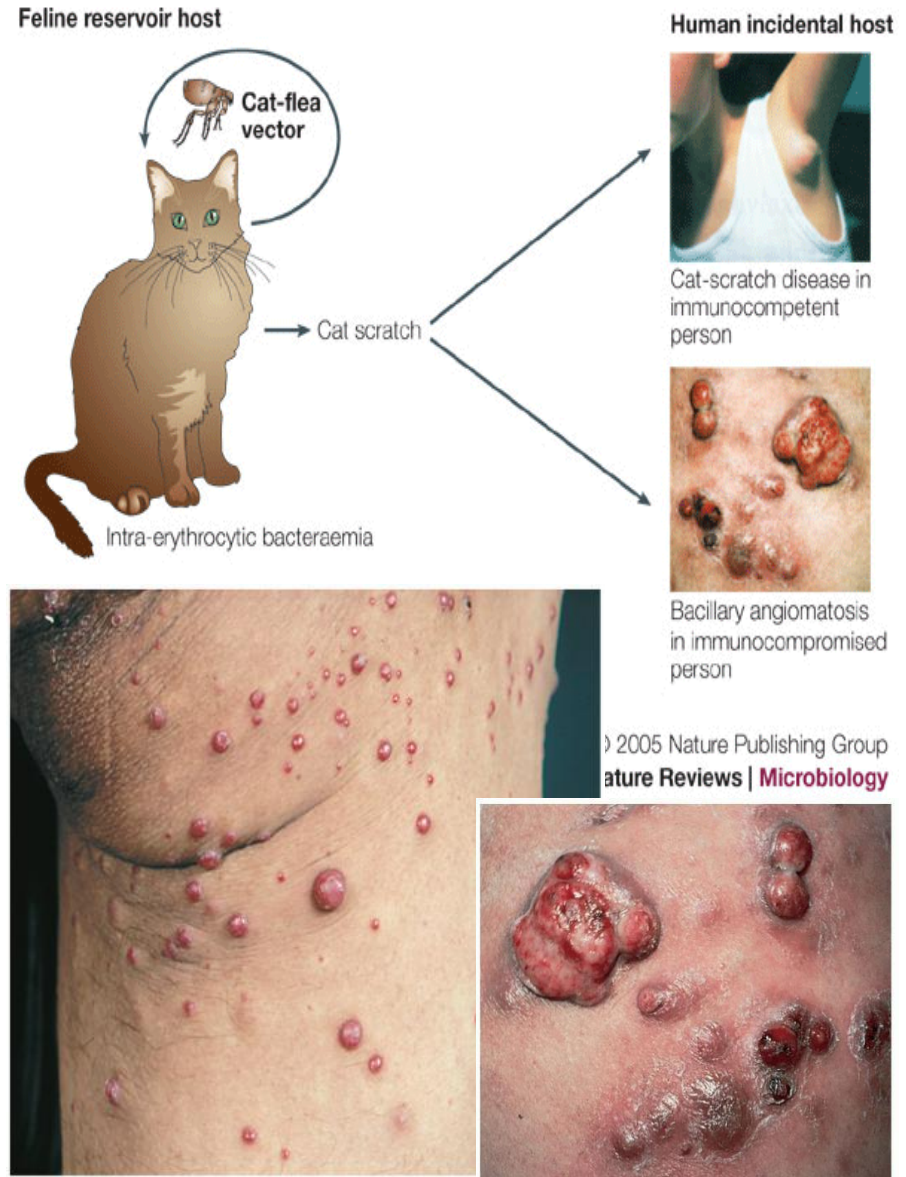


Бациларна ангиоматоза -патогенеза-

Код неких пацијената одговор домаћина није довољан да контролише инфекцију.

Микроорганизми се слободно **репликују и у великом броју дисеминују** крвотоком што се често клинички манифестује као сепса или **локализована инфекција** коже, јетре и других унутрашњих органа.

Бактерије **продукују супстанце** којима **стимулишу продукцију цитокина** што за последицу има **пролиферацију малих крвних судова** и следствено **лезије** бациларне ангиоматозе



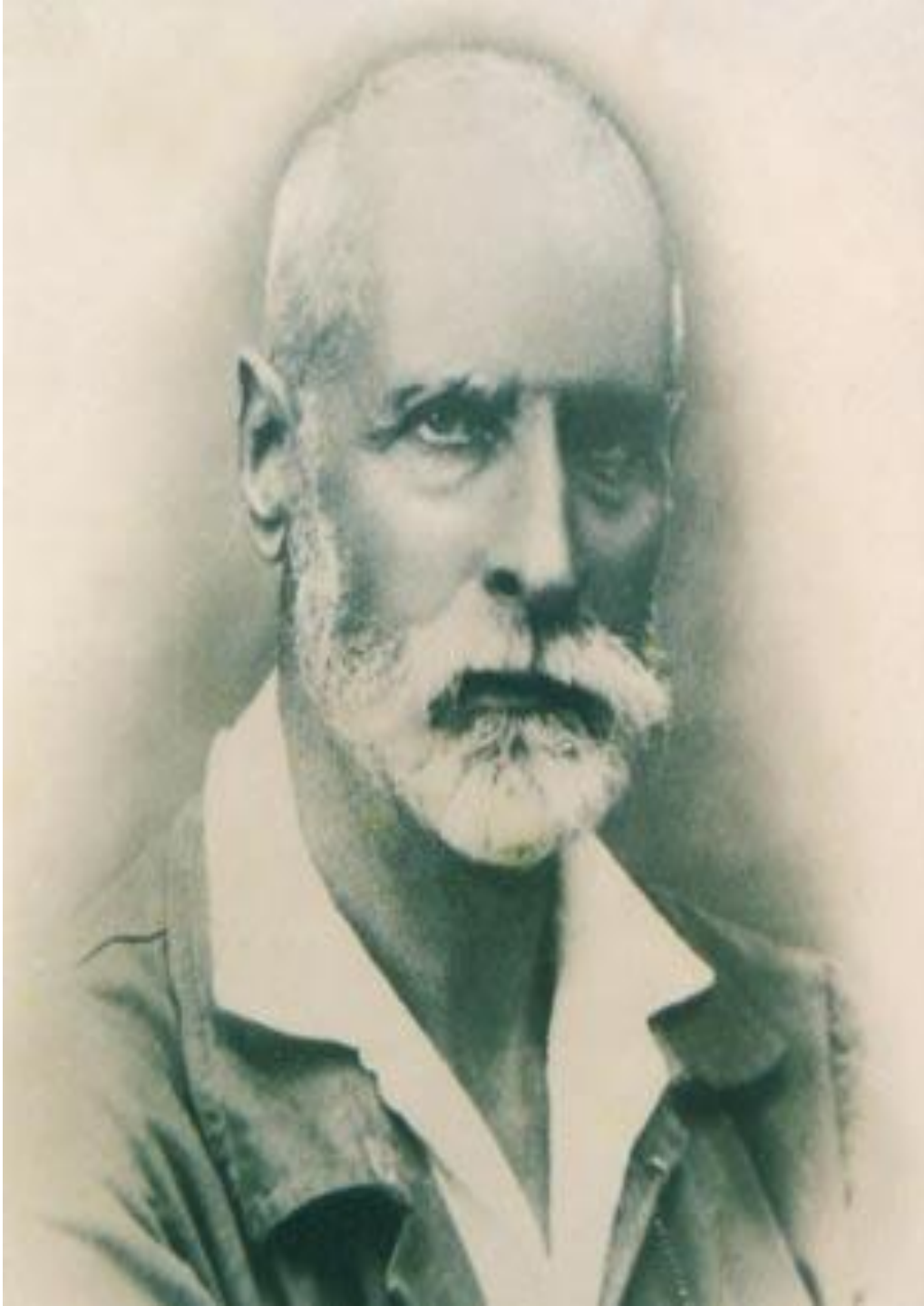
THE BLACK DEATH

THE 14TH CENTURY

Куга



Узрочник *Yersinia pestis*



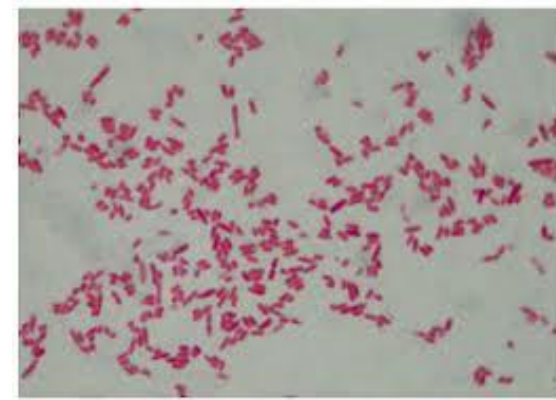
Alexander Yersin (1863-1943)

- Открио
изазивача куге

- *Yersinia pestis*
откривена 1894.
у Хонг Конгу

Yersinia pestis

Y. pestis је Gram- негативни кокобацил.



Вируленција зависи од неколико фактора:

- ✓ антиген капсуле F1 има антифагоцитну улогу
- ✓ активатор плазминогена деградира фибрин и олакшава ширење бактерије
- ✓ V и W антигени имају антифагоцитно својство
- ✓ Yops протеини имају антифагоцитно својство и спречавају ефикасан инфламацијски одговор

Y. pestis производи ендотоксин (LPS), који изазива већину клиничких манифестација куге.

Куга -епидемиологија-

Куга је **зоонотска инфекција** глодара, у урбаним срединама животињски резервоар су обично **пацови**, док у шумским областима болест могу да преносе **веверице или мишеви**.

Природна трансмисија међу људима се јавља када се заражене **буве глодара** хране на људима



Xenopsylla cheopis

Патогенеза:

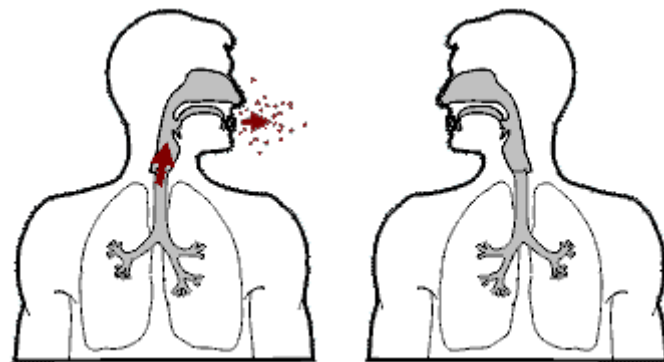
Након уједа инокулисане бактерије мигрирају у **лимфне чворове**, где се мултипликују у **мононуклеарним ћелијама**. После периода инкубације од 2 до 8 дана од уједа буве, развија се грозница, и оток лимфних чворова који су болни, називају се бубони и најважнија су карактеристика **бубонске куге**.

Бубони се обично налазе у препонама, аксилама или цервикалним лимфним чворовима и често су толико осетљиви да онемогућавају покретање захваћеног региона тела.



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

... Биолошки напад са *Y. pestis* у облику аеросола би највероватније изазвао примарни плућни облик **куге без бубона**.



Плућна куга може бити примарна или секундарна.

Секундарна плућна куга настаје услед хематогеног ширења *Y. pestis* у случају нелечених облика бубонске или септикемичне куге.

Примарна плућна куга се развија после директне инхалације бацила куге који потичу од других људи или животиња.

Бубонска куга



- увећане лимфне жлезде у пределу пазуха -

- увећане лимфне жлезде у пределу препоне-



Септикемична кута се одликује дисеминованом интраваскуларном коагулацијом (ДИК), некрозом малих крвних судова и крварењима у кожи што узрокује настанак великих љубичастих или црних лезија (пурпура и екхимозе).

- Гангрена прстију шаке и стопала-

- хеморагија на кожи -





Туларемија



Узročник *Francisella tularensis*

Туларемија -епидемиологија-

Резервоар инфекције: зец, волухарица и веверице.
Инфекција се међу животињама преноси уједом
крпеља, вашки и комараца.

Људи се инфицирају уједом инсеката уједа,
контактом са зараженим ткивом животиња,
ингестијом контаминиране хране или воде, као и
капљичним путем.

Francisella tularensis је интрацелуларни патоген који **инфицира макрофаге, хепатоците и епителне ћелије.**

Фактори вируленције су антифагоцитна капсула и ензим **цитрулин уреидаза.**

Кључни одговор домаћина на инфекцију је **целуларни имунски одговор** са карактеристичним **грануломатозним инфилтратима** у лимфним чворовима, јетри, плућима, слезини и костној сржи.

