

**Nefermentující
gramnegativní bakterie
&
enterobakterie**

2. LF UK (22. 4. 2024)

Alexandr Nemec

Laboratoř bakteriální genetiky

Centrum epidemiologie a mikrobiologie
Státní zdravotní ústav

Zaměření

- Taxonomie rodu *Acinetobacter*
- Genetika a epidemiologie antibiotické rezistence u *Acinetobacter baumannii*
- Epidemiologická typizace bakteriálních původců HAI

Struktura přednášky

- **Obecné vlastnosti**
- **Nefermentující gramnegativní bakterie (NFGNB)**
- **Enterobakterie**

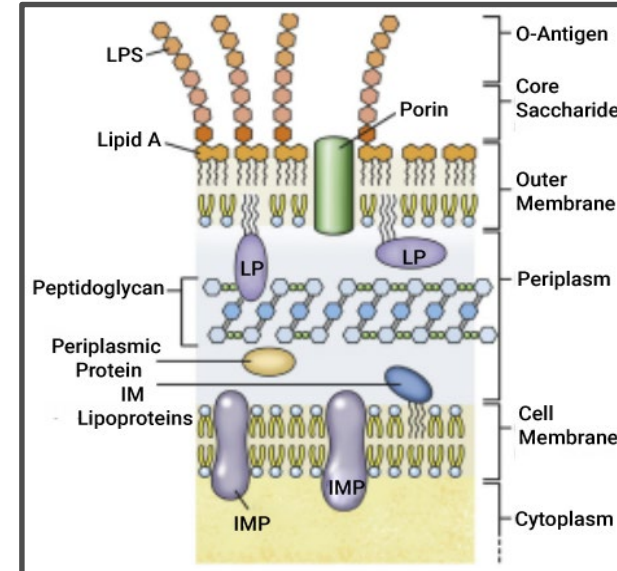
Struktura přednášky: obecné vlastnosti

- **Obecné vlastnosti**
 - **Sdílené a rozdílné znaky**
 - **Identifikace**
 - **Taxonomická pozice**
 - **Patogenita**
 - **Rezistence na antibiotika**
 - **Infekce spojené se zdravotní péčí**
- Nefermentující gramnegativní bakterie (NFGNB)
- Enterobakterie

NFGNB × enterobakterie

■ Sdílené vlastnosti

- Gramnegativní (GN) tyčinky (i kokoidní formy)
- Aerobní (kataláza pozitivní)
- Růstově nenáročné
- Endotoxin (lipid A)
- Získaná rezistence na antibiotika (ATB)



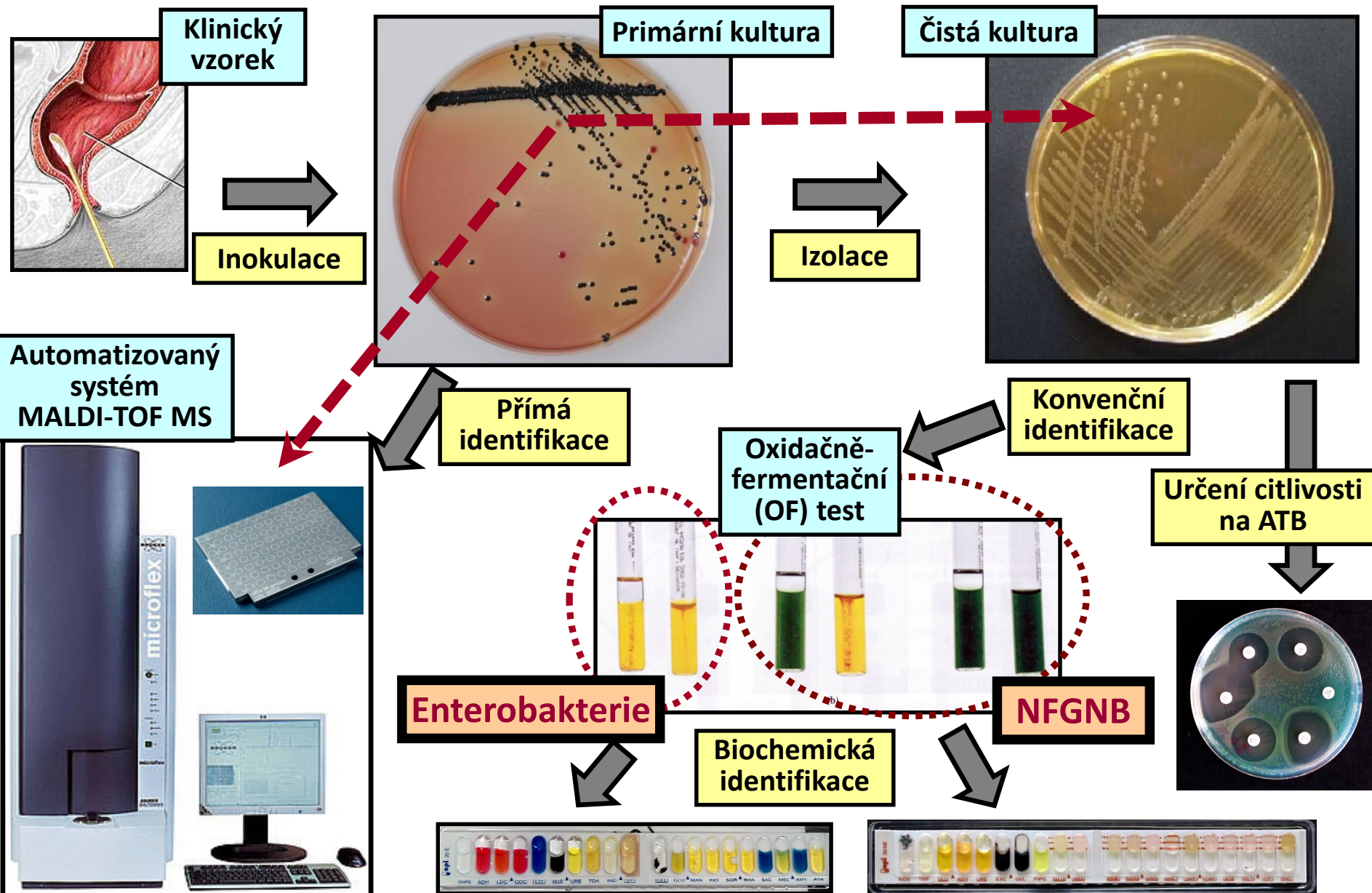
■ Rozdíly

- Fermentace glukózy
- Taxonomická koherence
- Primární patogenita
- Podmíněná patogenita
- Primární rezistence na ATB
- Hostitelem pouze člověk
- Ubikvitní

NFGNB × Enterobakterie

| | |
|---|-----|
| - | + |
| - | + |
| - | +/- |
| + | +/- |
| + | - |
| - | +/- |
| + | +/ |

Identifikace aerobních GN



Taxonomická pozice

■ NFGNB

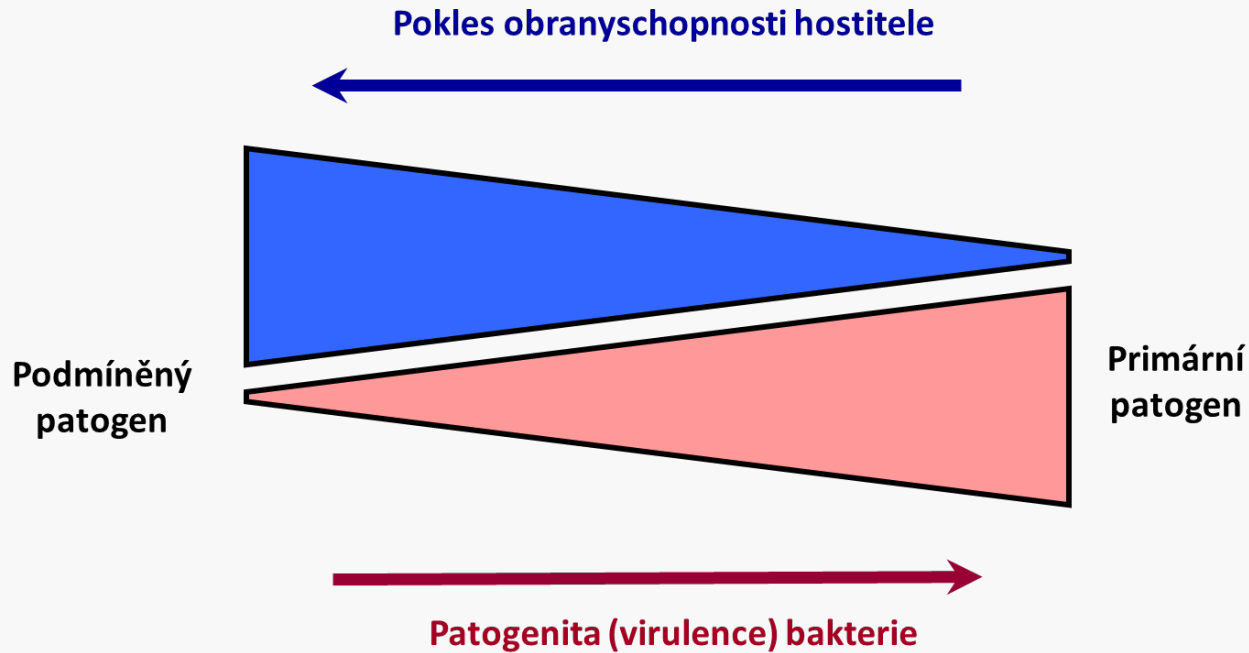
- Heterogenní
- Různé třídy a kmeny (phylum)

| PSEUDOMONADOTA | PSEUDOMONADOTA |
|---------------------------------------|--|
| ALPHAPROTEOBACTERIA | GAMMAPROTEOBACTERIA |
| CAULOBACTERALES | PSEUDOMONADALES |
| Caulobacteraceae | Pseudomonadaceae |
| <i>Brevundimonas (B. vesicularis)</i> | <i>Pseudomonas (P. aeruginosa)</i> |
| RHIZOBIALES | Moraxellaceae |
| Brucellaceae | <i>Acinetobacter (A. baumannii)</i> |
| <i>Ochrobactrum (O. antropii)</i> | <i>Moraxella (M. catarrhalis)</i> |
| RHODOSPIRILLALES | <i>Psychrobacter</i> |
| Acetobacteraceae | XANTHOMONADALES |
| <i>Roseomonas</i> | Xanthomonadaceae |
| Rhodospirillaceae | <i>Stenotrophomonas (S. maltophilia)</i> |
| <i>Inquilinus (I. limosus)</i> | ALTEROMONADALES |
| BETAPROTEOBACTERIA | Shewanellaceae |
| BURKHOLDERIALES | <i>Shewanella (S. putrefaciens)</i> |
| Burkholderiaceae | BACTEROIDOTA |
| <i>Burkholderia (B. cenocepacia)</i> | FLAVOBACTERIA |
| <i>Cupriavidus</i> | FLAVOBACTERIALES |
| <i>Pandoraea</i> | Flavobacteriaceae |
| <i>Ralstonia (R. pickettii)</i> | <i>Chryseobacterium (C. indologenes)</i> |
| Alcaligenaceae | <i>Elizabethkingia (E. meningoseptica)</i> |
| <i>Alcaligenes (A. faecalis)</i> | <i>Weeksella (W. virosa)</i> |
| <i>Oligella (O. urethralis)</i> | SPHINGOBACTERIA |
| Comamonadaceae | SPHINGOBACTERIALES |
| <i>Acidovorax</i> | Sphingobacteriaceae |
| <i>Comamonas (C. testosteroni)</i> | <i>Sphingobacterium (S. multivorum)</i> |
| <i>Delftia (D. acidovorans)</i> | |

■ Enterobakterie

- Původně čeleď *Enterobacteriaceae*
- Reklasifikace (2016): řád *Enterobacterales* se 7 čeleděmi

Patogenita



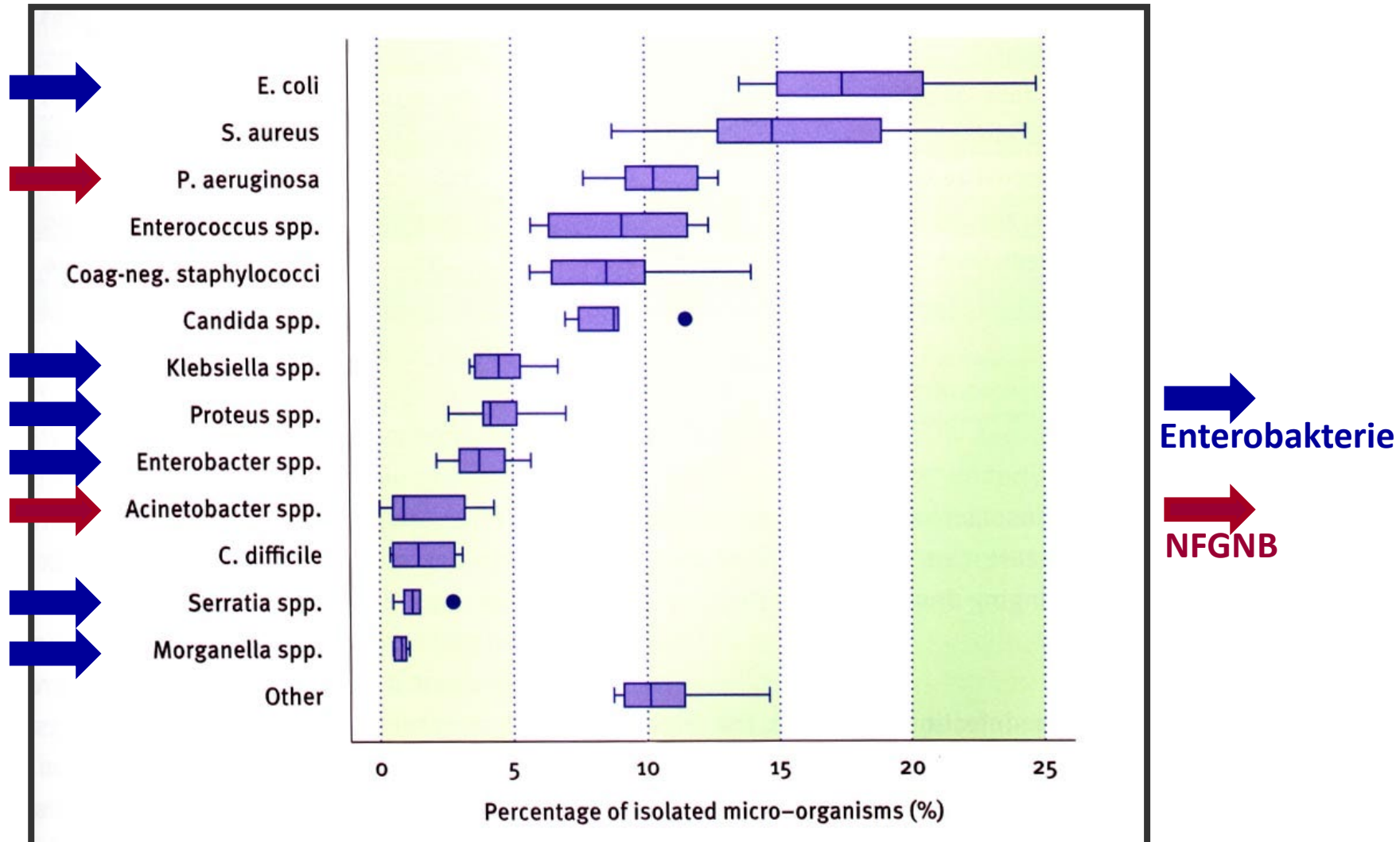
Infekce spojené se zdravotní péčí

Mor
Tyfus
Bacilární dysenterie
Hemolyticko-uremický syndrom

Infekce spojené se zdravotní péčí (HAI)

- HAI jsou infekce vzniklé v souvislosti s interakcí s nemocniční, ambulantní nebo následnou zdravotní péčí a nepřítomné na začátku této interakce
- **HAI v Evropě (za rok 2009)**
 - Incidence HAI: 5,1 %
 - Počet úmrtí (přímá souvislost): 37 179
 - Počet úmrtí (nepřímá souvislost): 111 537
 - Náklady: 4 480 000 000 €
- Celosvětová prevalence HAI u hospitalizovaných pacientů ≈10 %
- **Hlavní typy HAI (≈80 % všech případů)**
 - Pneumonie a ostatní infekce dolních cest dýchacích
 - Infekce v místě chirurgického výkonu
 - Infekce močového ústrojí
 - Infekce krevního řečiště

Původci HAI

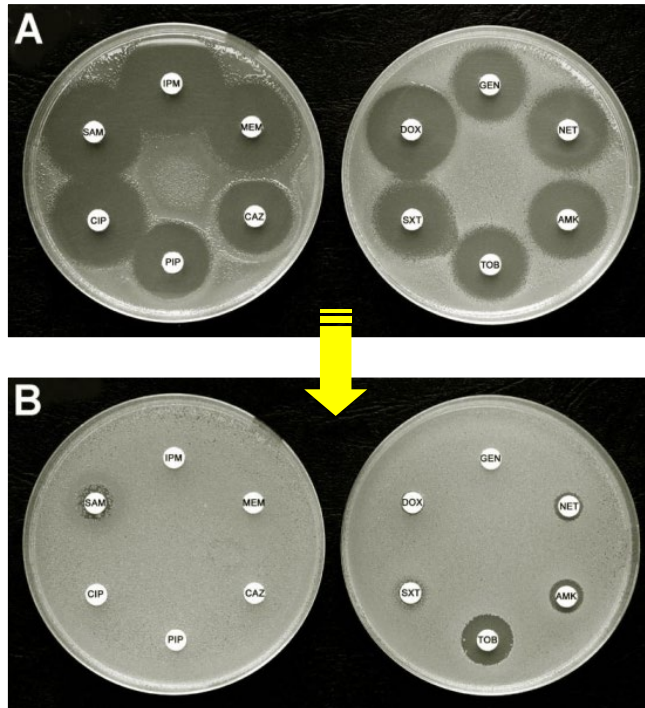


Multirezistentní původci HAI - ESKAPE

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1–12

Bad Bugs, No Drugs: **No ESKAPE!** An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² John S. Bradley,^{3,4} John Edwards, Jr.,^{5,6,7} David Gilbert,⁸ Louis B. Rice,^{9,10} Michael Scheld,¹¹ Brad Spellberg,^{5,6,7} and John Bartlett¹²



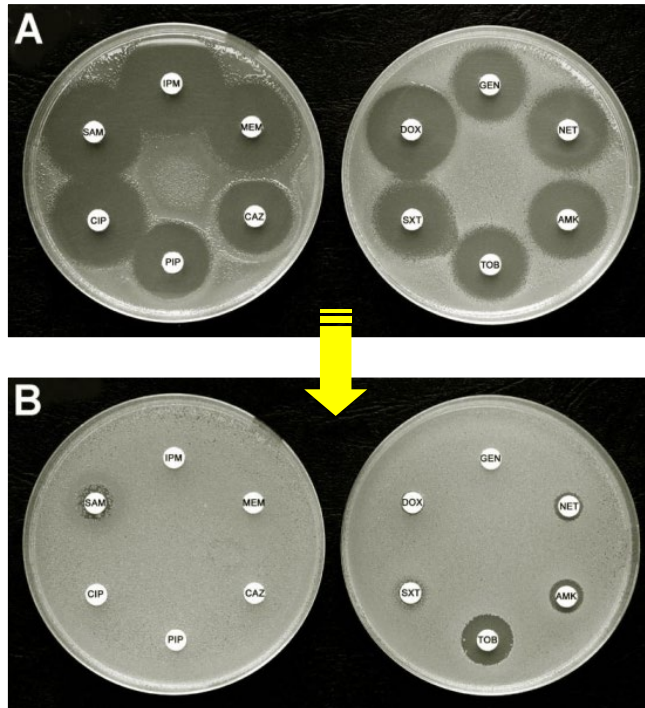
Pathogens that cause the majority of hospital infections and effectively “escape” the effects of antibacterial drugs.

Multirezistentní původci HAI - ESKAPE

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1–12

Bad Bugs, No Drugs: **No ESKAPE!** An Update
from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² John S. Bradley,^{3,4} John Edwards, Jr.,^{5,6,7} David Gilbert,⁸ Louis B. Rice,^{9,10}
Michael Scheld,¹¹ Brad Spellberg,^{5,6,7} and John Bartlett¹²



Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumoniae
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacter spp.

WHO 2017 Priority Pathogens List



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

WHO 2017 Priority Pathogens List

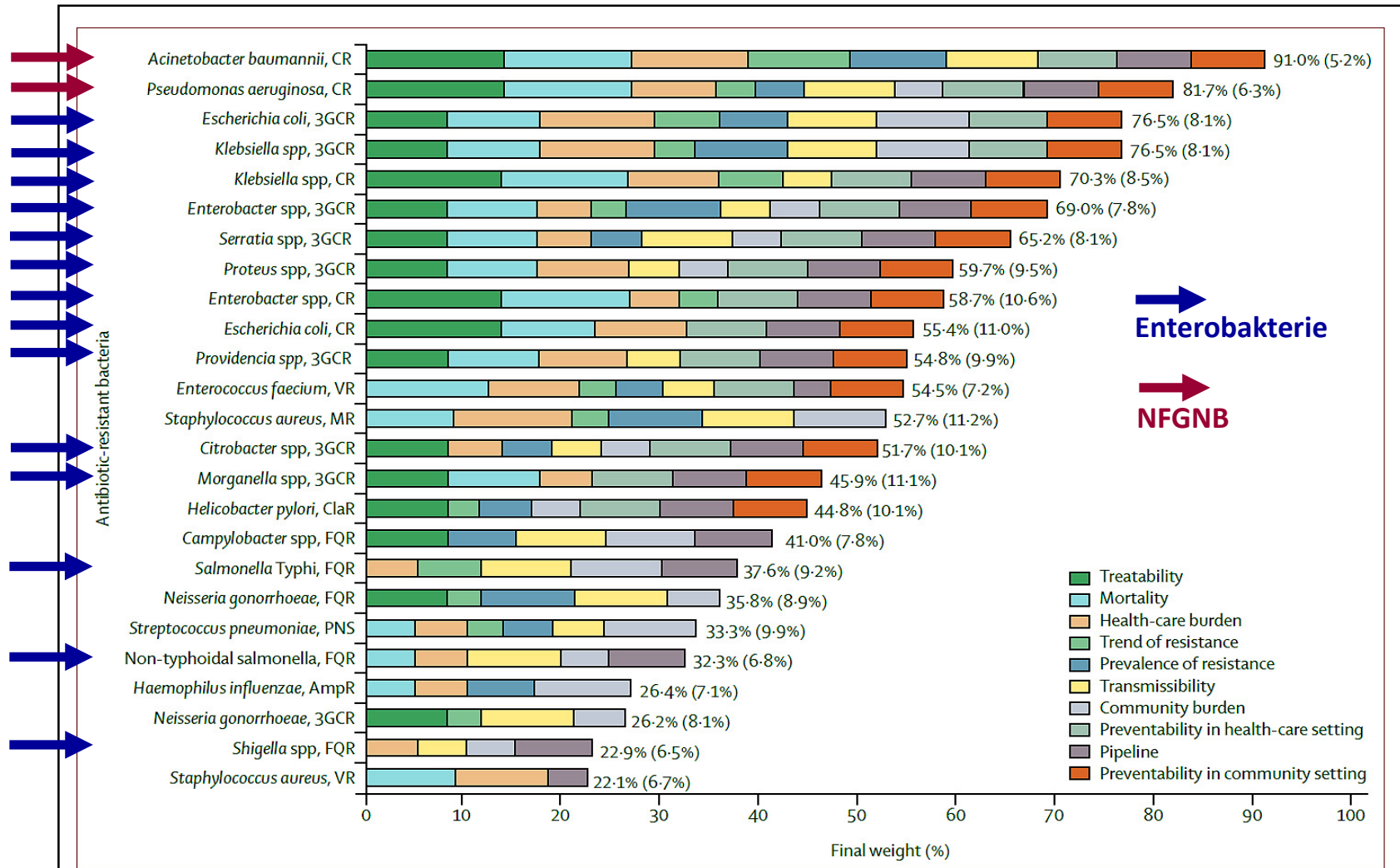


Figure 2: Final ranking of antibiotic-resistant bacteria

Mean (SD) pathogen weights were derived by the software from the survey participants' preferences. The segments represent the contribution of each criterion to each pathogen's final weight. CR=carbapenem resistant. 3GCR=third-generation cephalosporin resistant. VR=vancomycin resistant. MR=meticcillin resistant. ClaR=clarithromycin resistant. FQR=fluoroquinolone resistant. PNS=penicillin non-susceptible. AmpR=ampicillin resistant.

Struktura přednášky: NFGNB

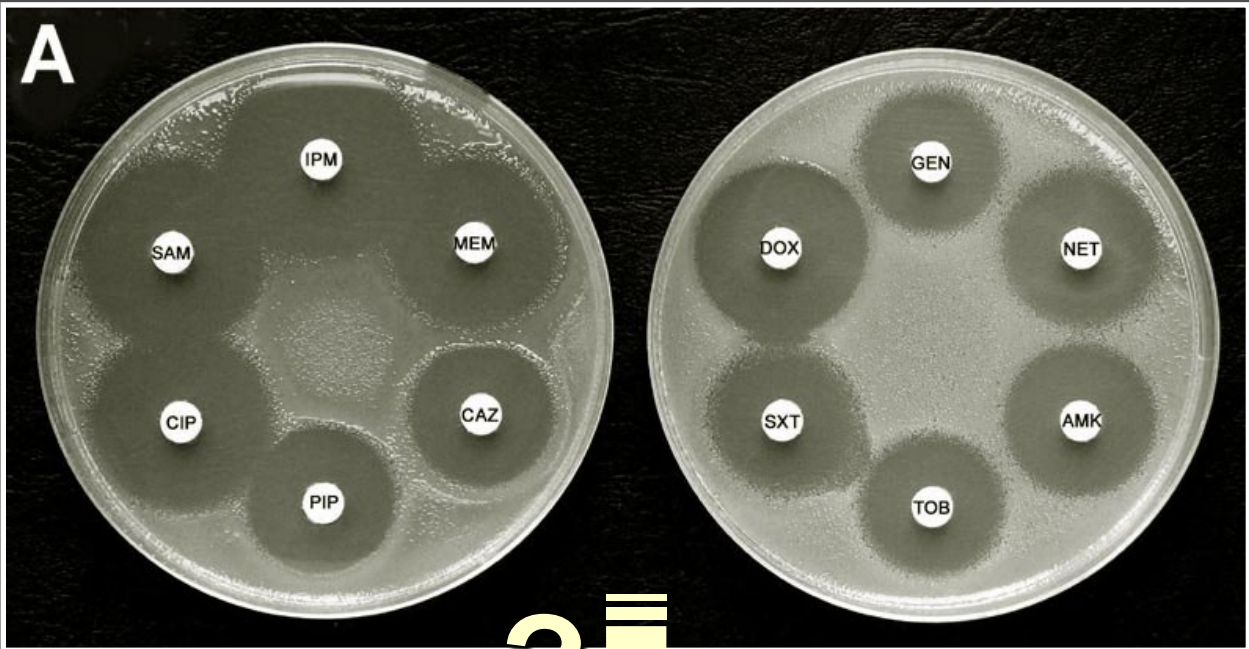
- Obecné vlastnosti
- **Nefermentující gramnegativní bakterie (NFGNB)**
 - ***Acinetobacter baumannii***
 - ✓ Rezistence na antibiotika
 - ✓ Epidemiologie HAI
 - ***Pseudomonas aeruginosa***
 - ***Burholderia cenocepacia***
 - ***Stenotrophomonas maltophilia***
- Enterobakterie

Acinetobacter baumannii

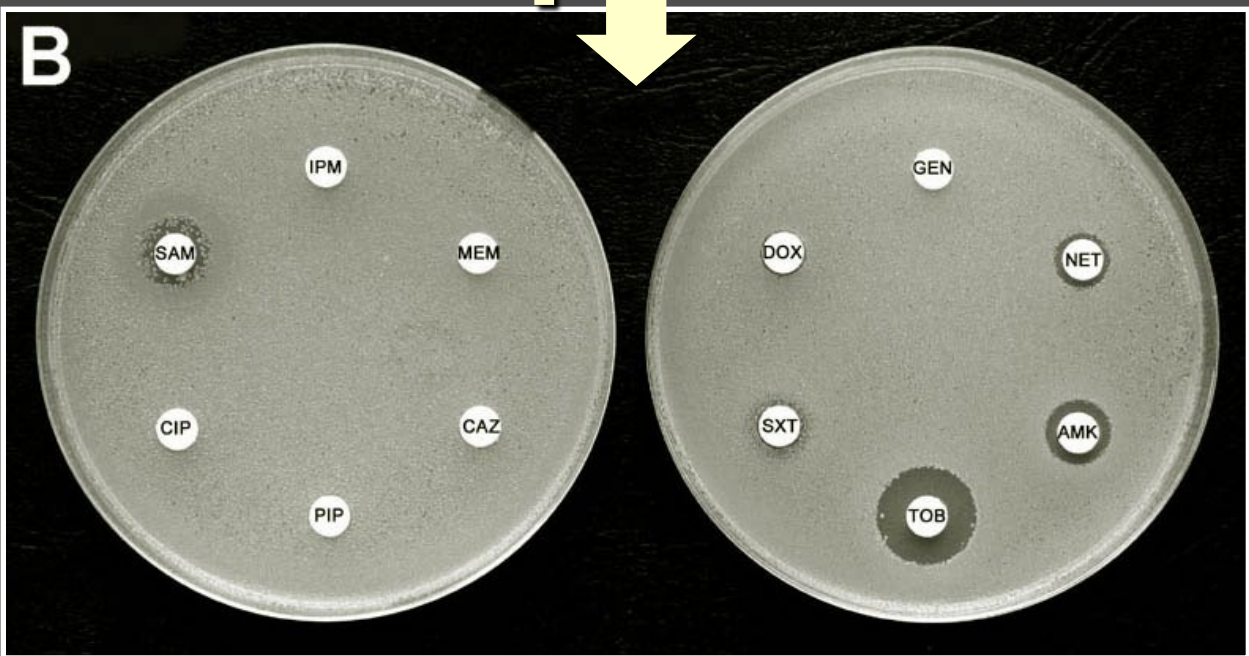
- **Taxonomy:** *Moraxellaceae* < *Pseudomonadales* < *Pseudomonadota*
- **Vlastnosti:** striktně aerobní (neschopnost fermentace a anaerobní respirace), oxidáza negativní, nepohyblivý (absence bičíků)
- **Výskyt:** lidé, zvířata, prostředí
- **Patogenita:** podmíněný patogen; HAI zvláště u kriticky nemocných (v intenzivní péči); kolonizace častější než infekce; vzácně komunitní infekce
- **Primární rezistence:** 1. a 2. generace cefalosporinů, aminopeniciliny, chloramfenikol; odolnost k vyschnutí a řadě fyzikálních a chemických faktorů
- **Epidemiologie:** klonální šíření na různých geografických úrovních
- **Prototyp patogenu HAI**



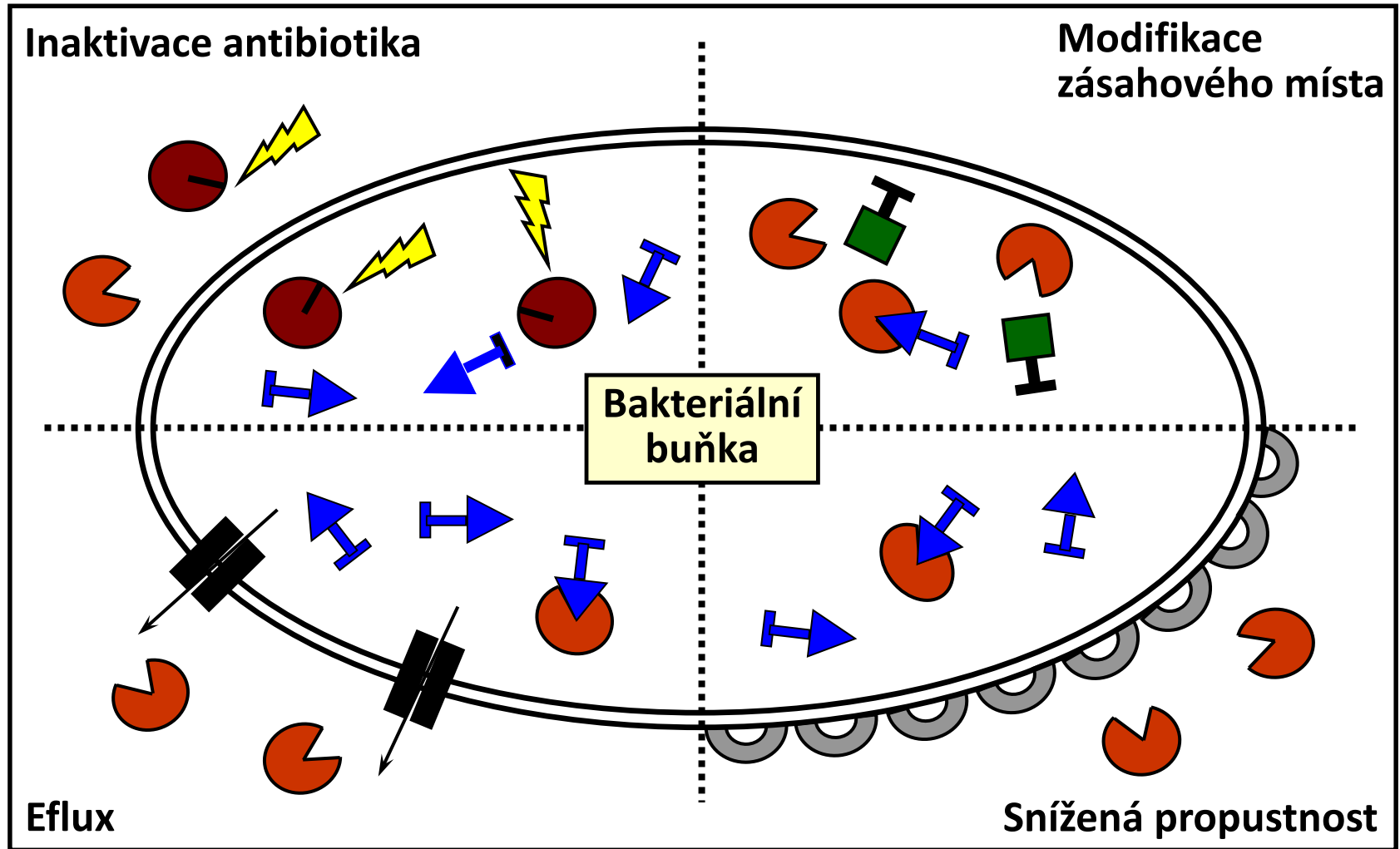
Plně citlivý
A. baumannii



Multirezistentní
A. baumannii



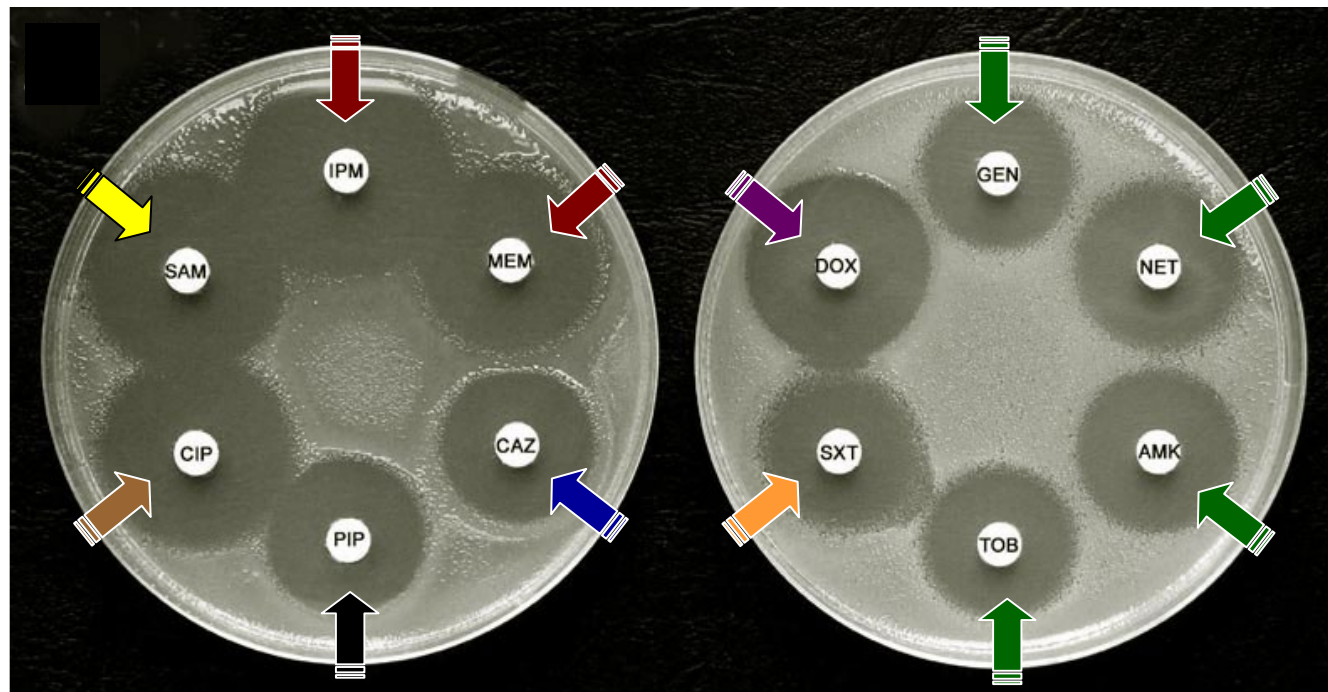
Mechanismy bakteriální rezistence



-  Aktivní antibiotikum
-  Inaktivované antibiotikum
-  Citlivé zásahové místo
-  Změněné zásahové místo
-  Modifikující enzym

Antibiotika proti *A. baumannii*

- Protipseudomonádové peniciliny (piperacilin) ↓
- Protipseudomonádové cefalosporiny (ceftazidim) ↓
- Karbapenemy ↓
- Sulbaktam ↓
- Aminoglykosidy ↓
- Fluorochinolony ↓
- Kotrimoxazol ↓
- Doxycyklin ↓
- Kolistin

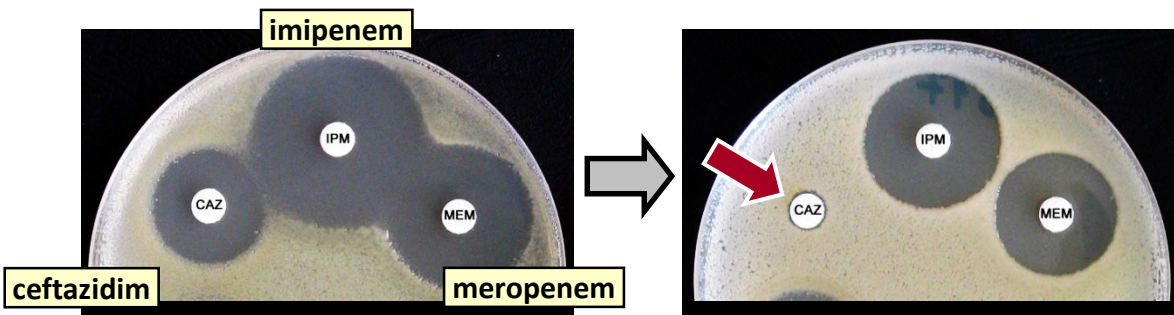
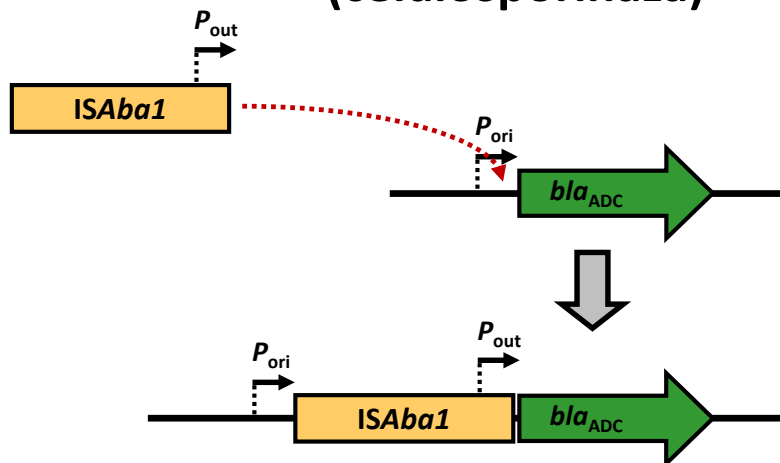


Diskový difuzní test

Novinka: Sulbaktam + Durlobaktam (schváleno FDA v květnu 2023)
Léčba ventilátorové, HAI pneumonie vyvolané *A. baumannii*

Nadprodukce chromozomálních β -laktamáz

ADC (cefalosporináza)

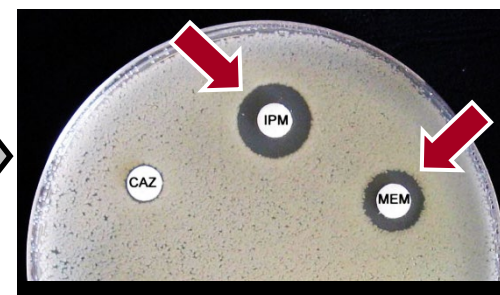
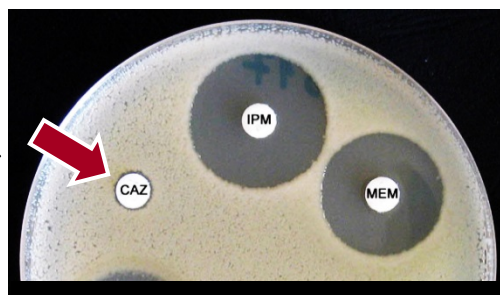
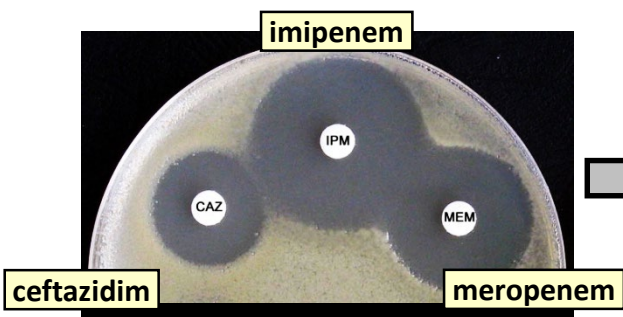
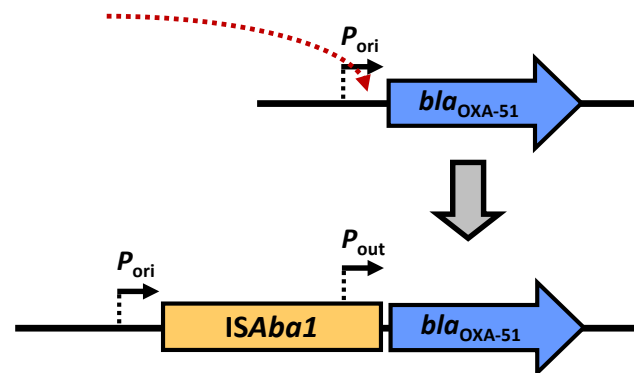
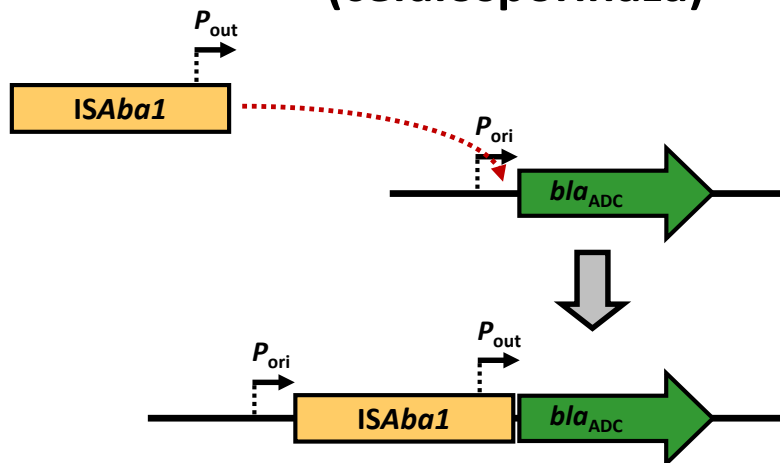


Rezistence na cefalosporiny
3. generace

Nadprodukce chromozomálních β -laktamáz

ADC (cefalosporináza)

OXA-51 (karbapenemáza)

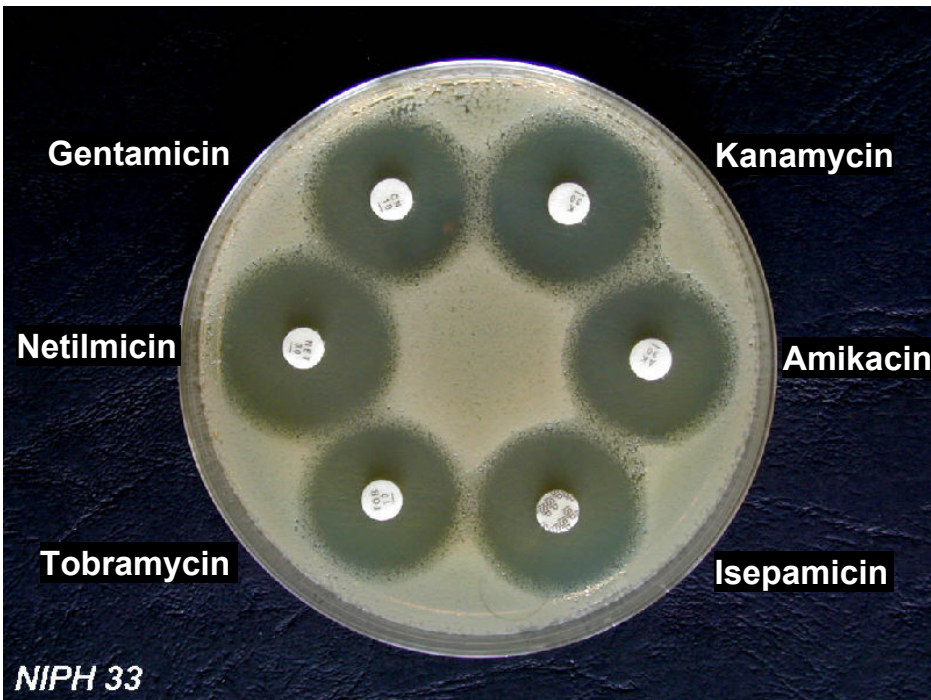


Rezistence na cefalosporiny
3. generace

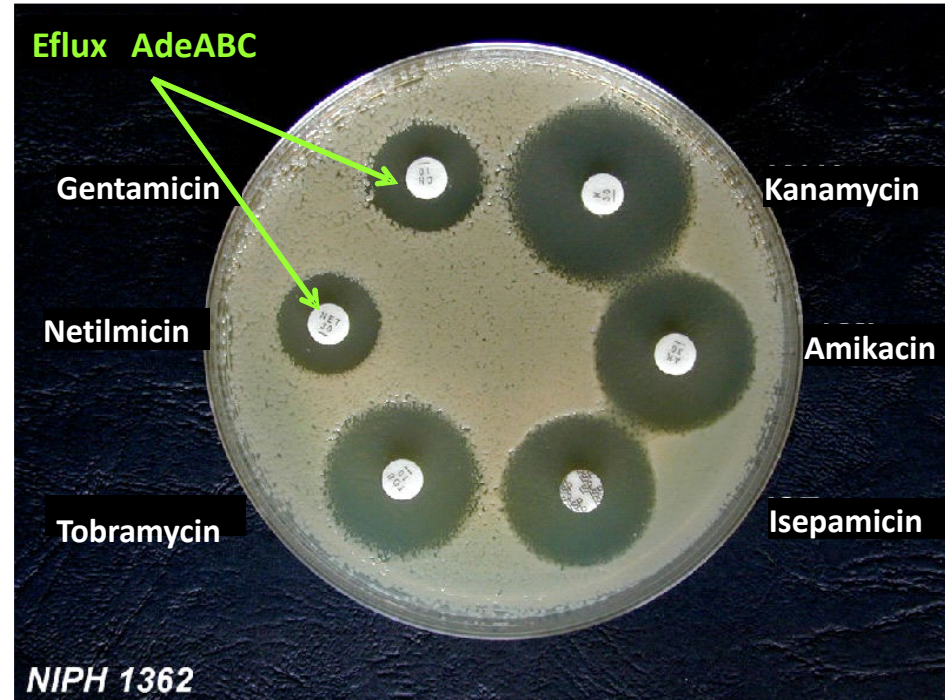
Rezistence na
karbapenemy

Horizontální přenos genů: rezistence na aminoglykosidy

1. Plně citlivý (původní) fenotyp

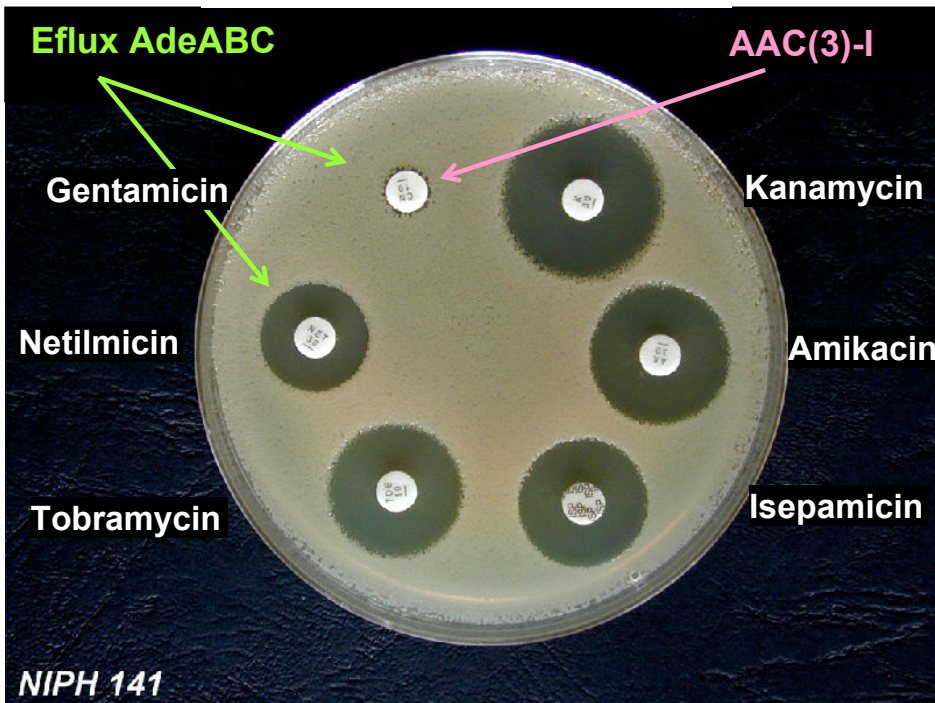


2. Nadprodukce AdeABC

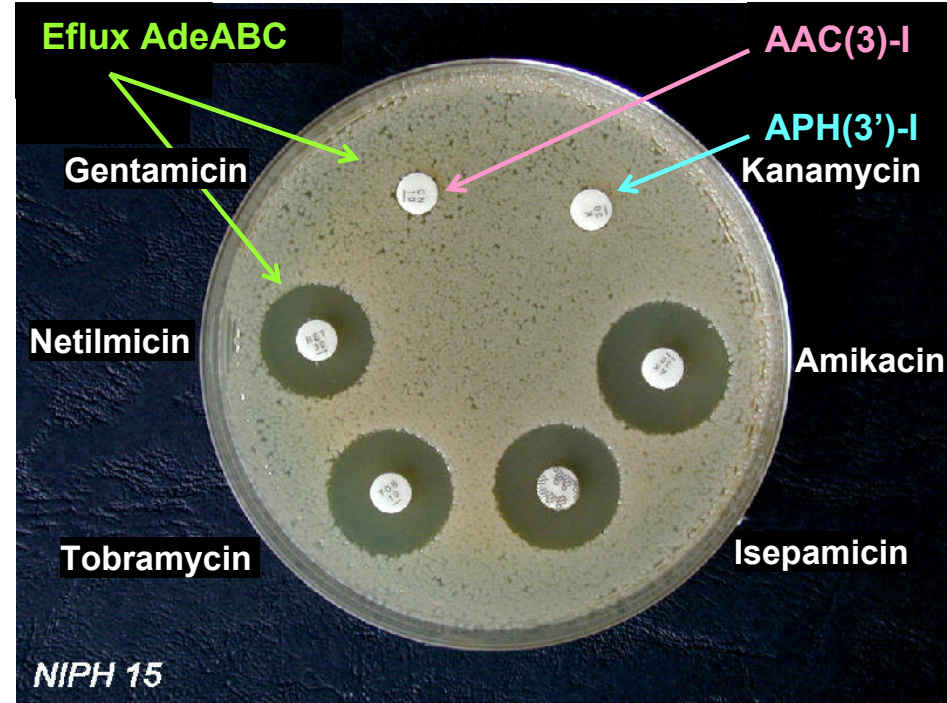


Horizontální přenos genů: rezistence na aminoglykosidy

3. Rezistence na gentamicin: gen pro acetyltransferázu AAC(3)-I

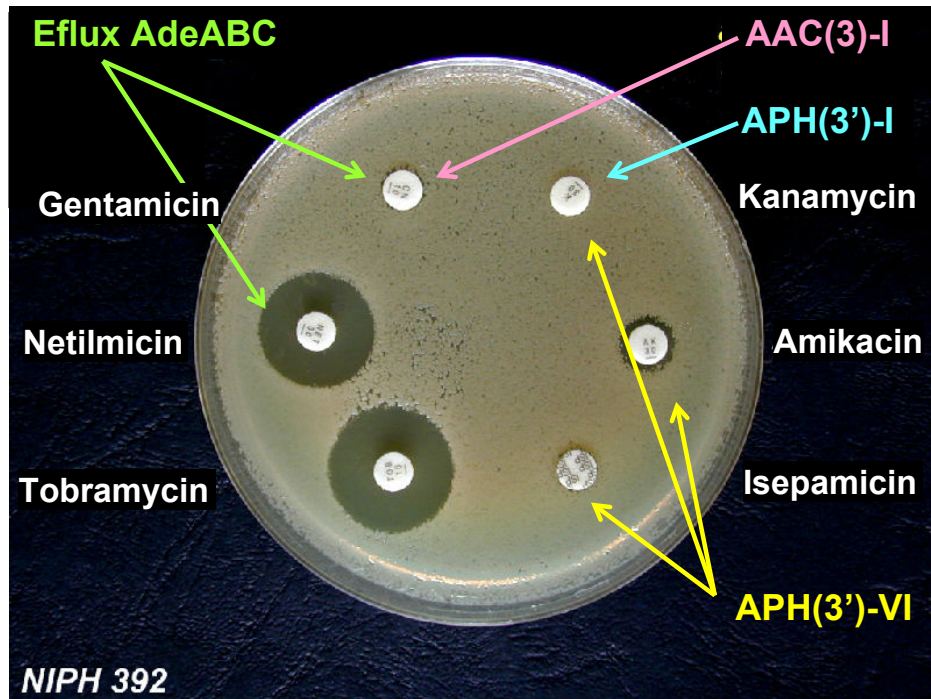


4. Rezistence na kanamycin: gen pro fosfotransferázu APH(3')-I

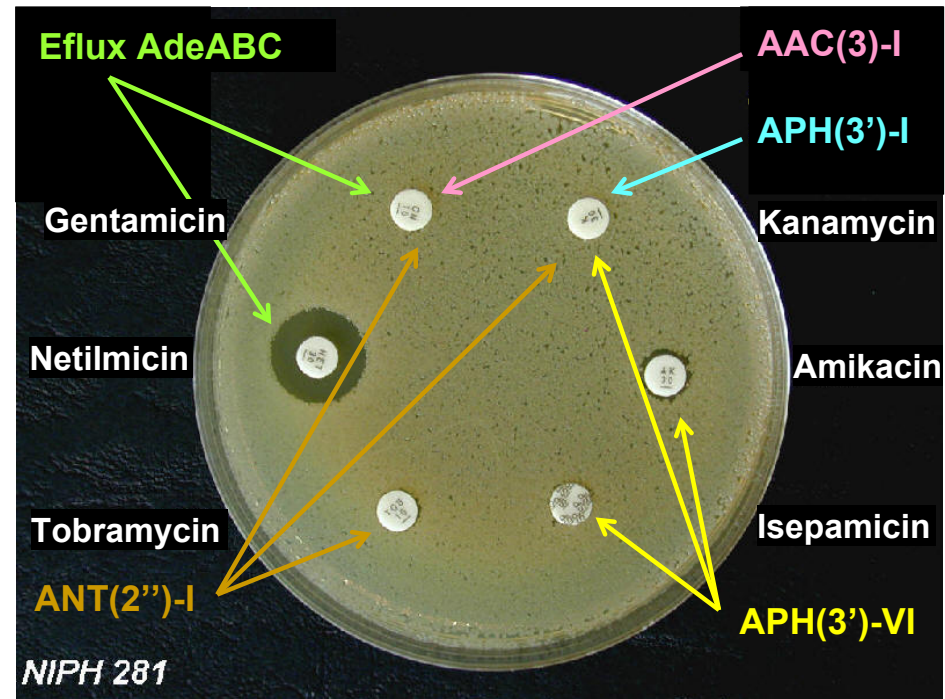


Horizontální přenos genů: rezistence na aminoglykosidy

5. Rezistence na amikacin/isepamicin:
gen pro fosfotransferázu APH(3')-VI

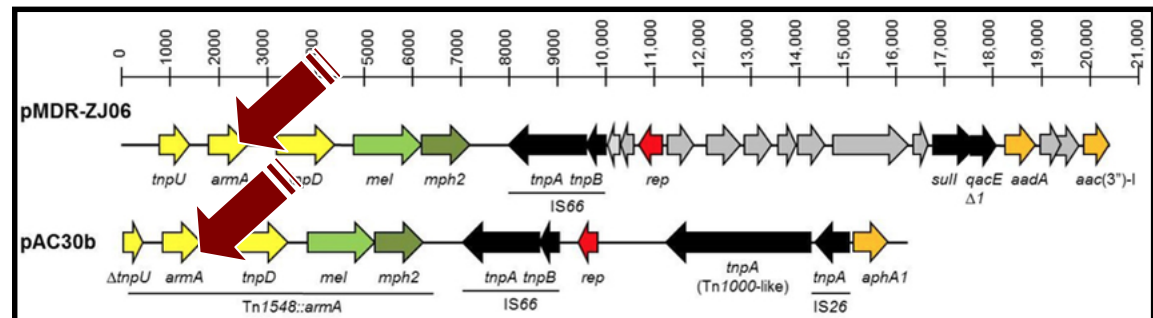
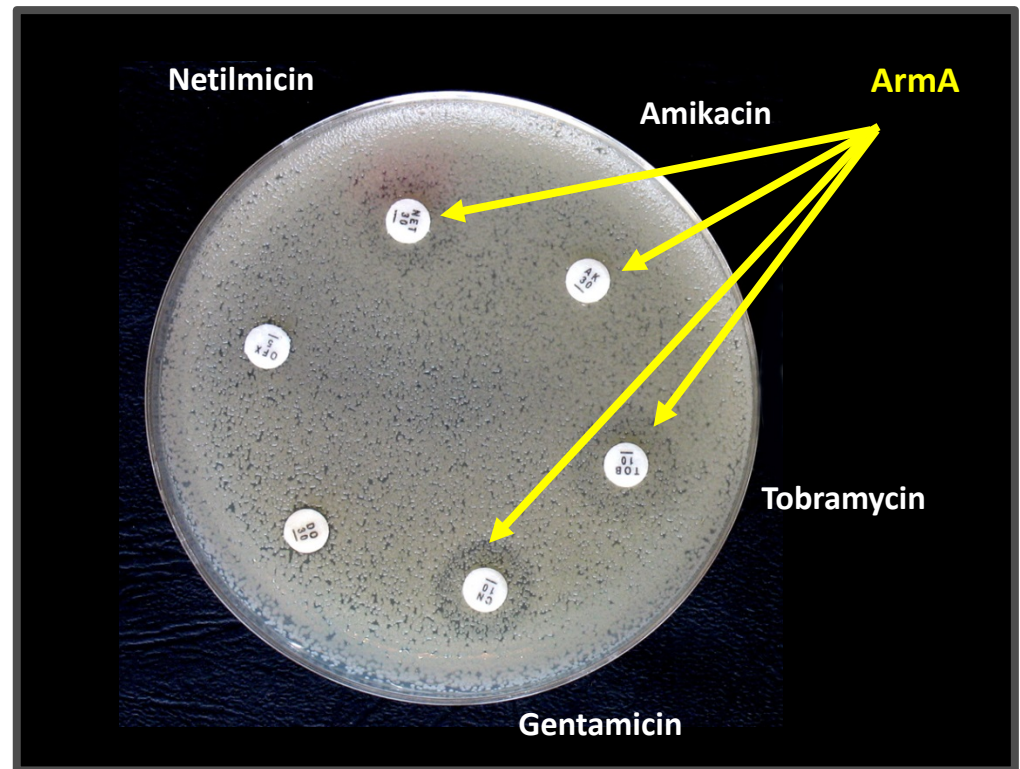


6. Rezistence na tobramycin:
gen pro nucleotidyltransferázu ANT(2'')-I

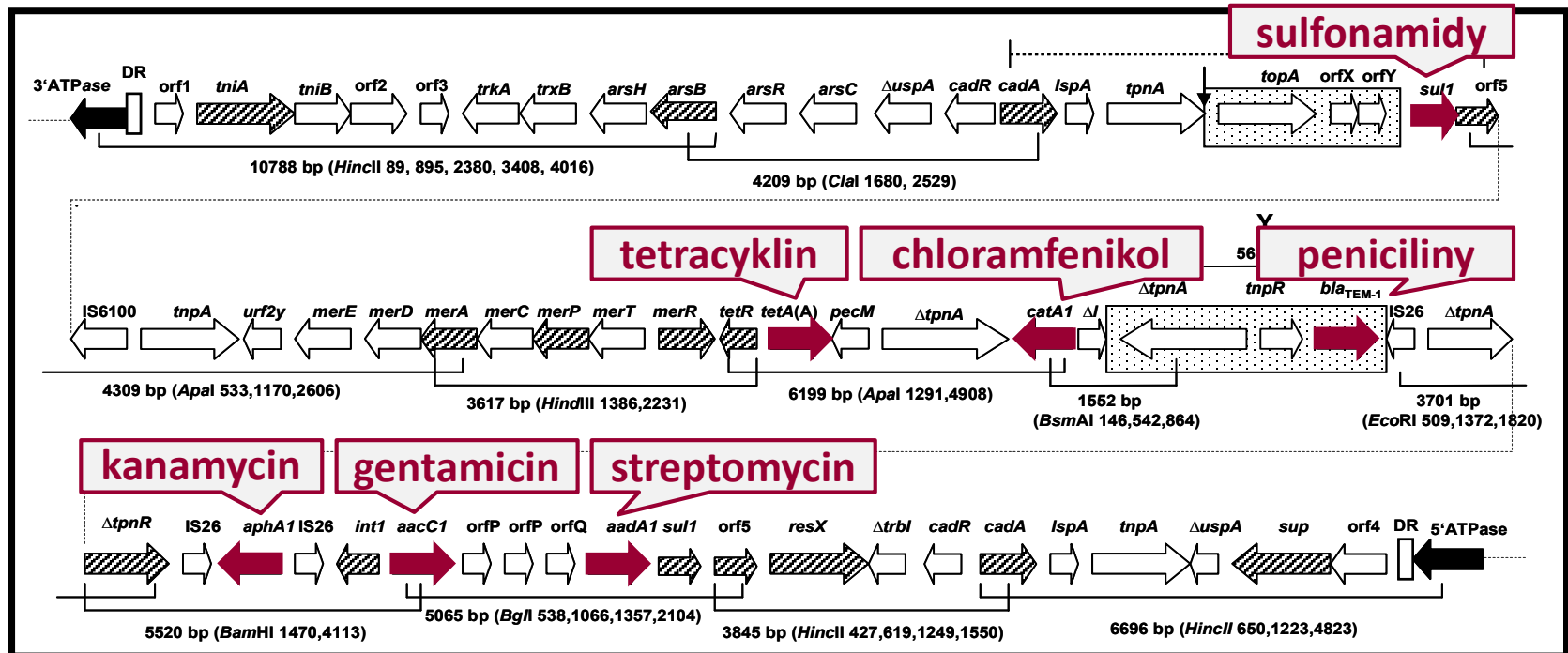


Jednokrokový přenos rezistence ke všem aminoglykosidům

- **ArmA** (metyltransferáza 16S rRNA m⁷G-) – posttranskripční metylace rRNA (modifikace zásahového místa)
- Rezistence na kanamycin, amikacin, gentamicin, netilmicin a tobramycin
- Transpozon Tn1548



Ostrov rezistence *A. baumannii*

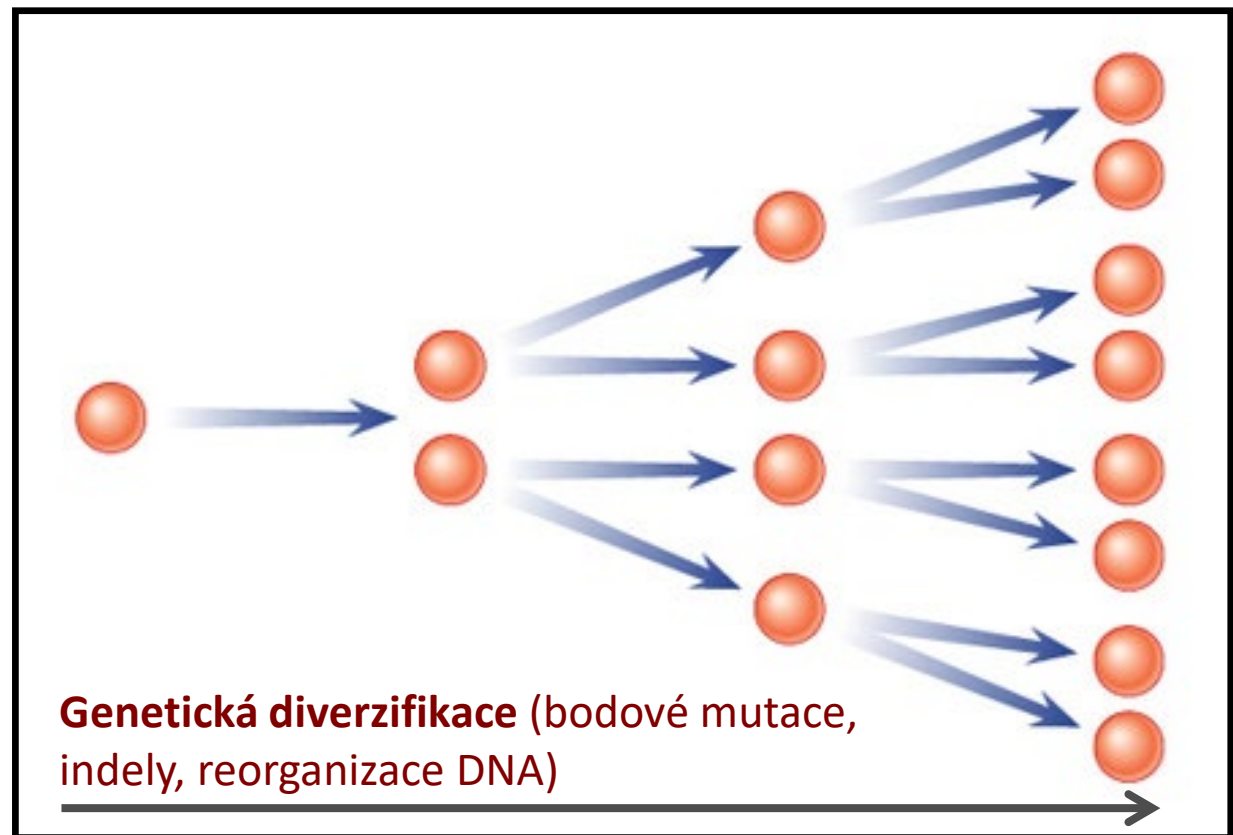
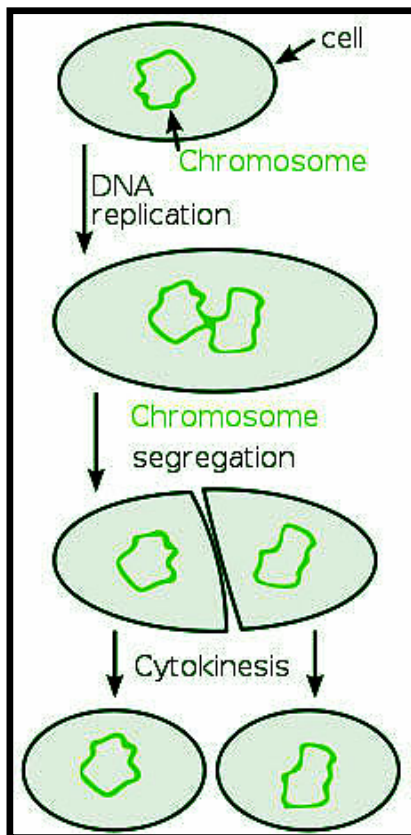


Krizova & Nemeč JAC 2010; 65: 1915

- Genomový ostrov rezistence AbaR3 (63 kb)
- Rezistence k antibiotikům používaným v 70. a 80. letech

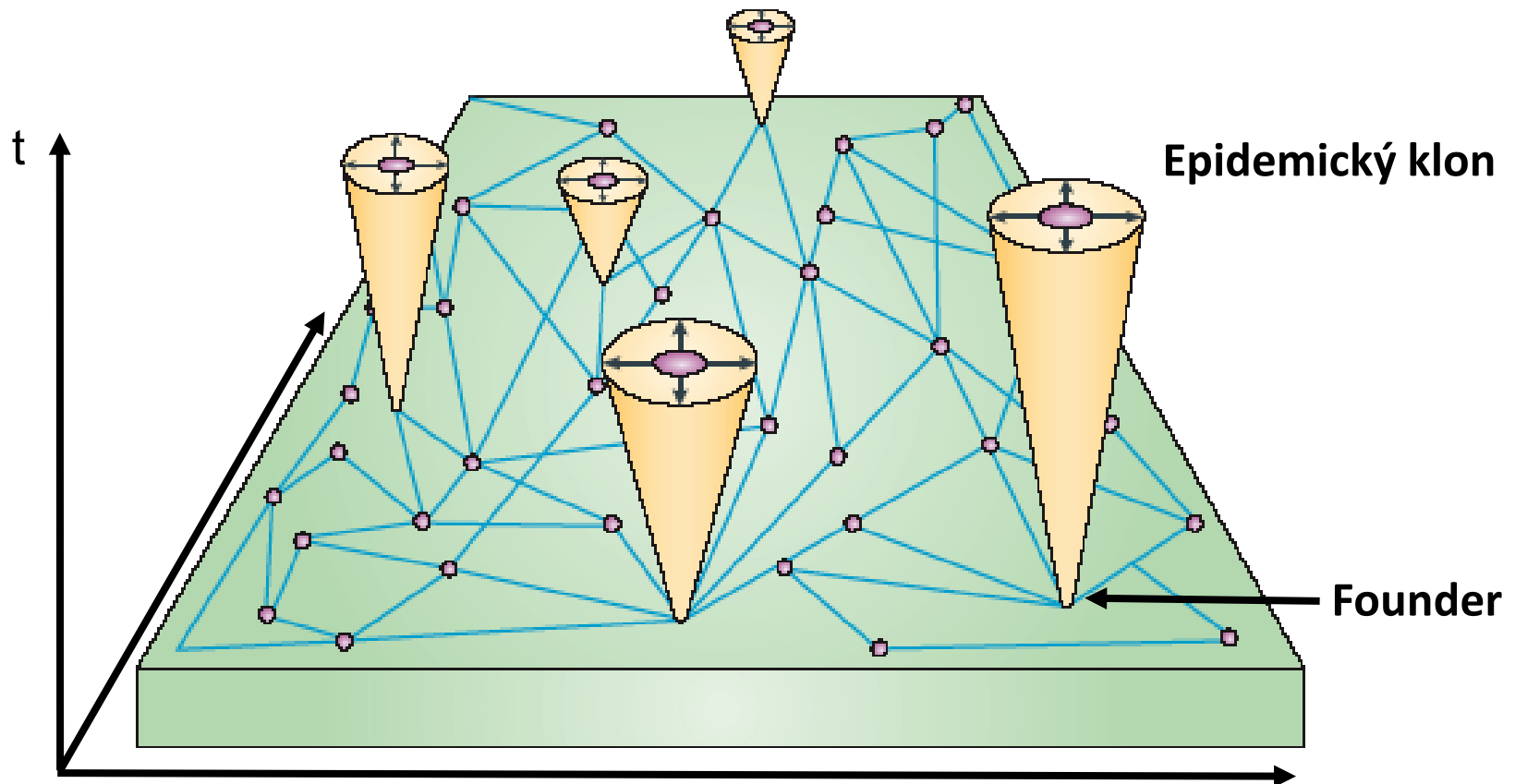
Bakterie jsou haploidní & klonální

- Bakterie jsou haploidní a množí se nepohlavním dělením
- Klonální šíření - multiplikace geneticky "identických" organismů

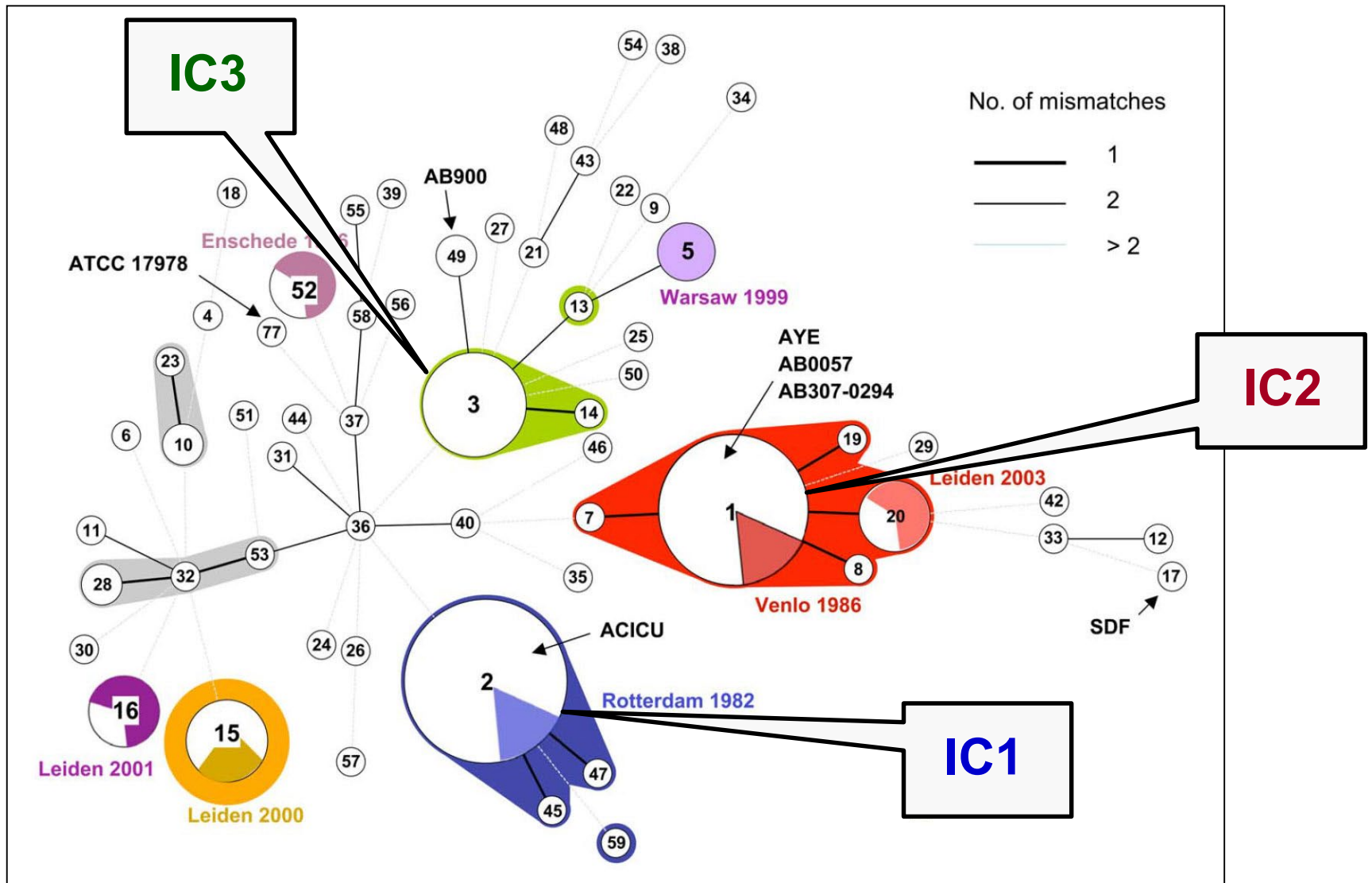


Epidemický klon

- Klon, který se šíří úspěšněji než jiné klony daného druhu

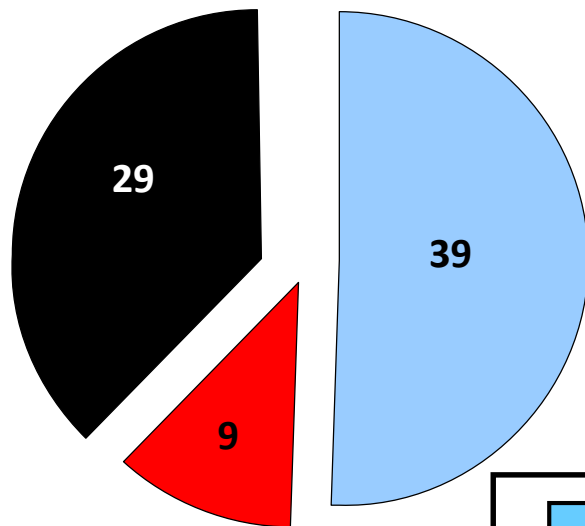


Mezinárodní klony (IC) *A. baumannii*

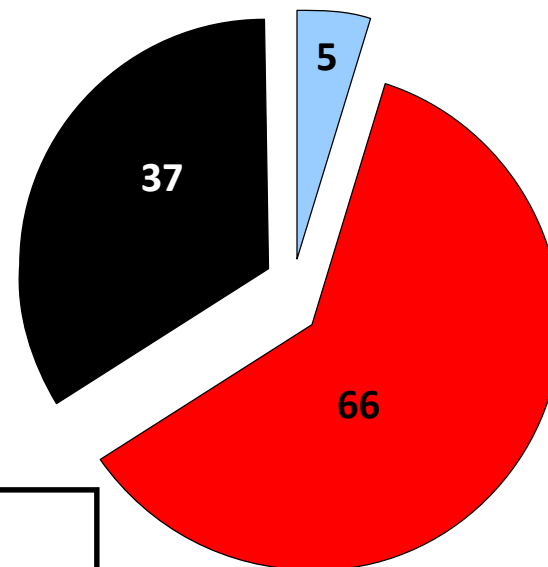


Populace *A. baumannii* v ČR 1991–1997 × 2005–2006

1991–1997



2005–2006



■ IC1 (MDR)
■ IC2 (MDR/XDR)
■ Ostatní (citlivé)

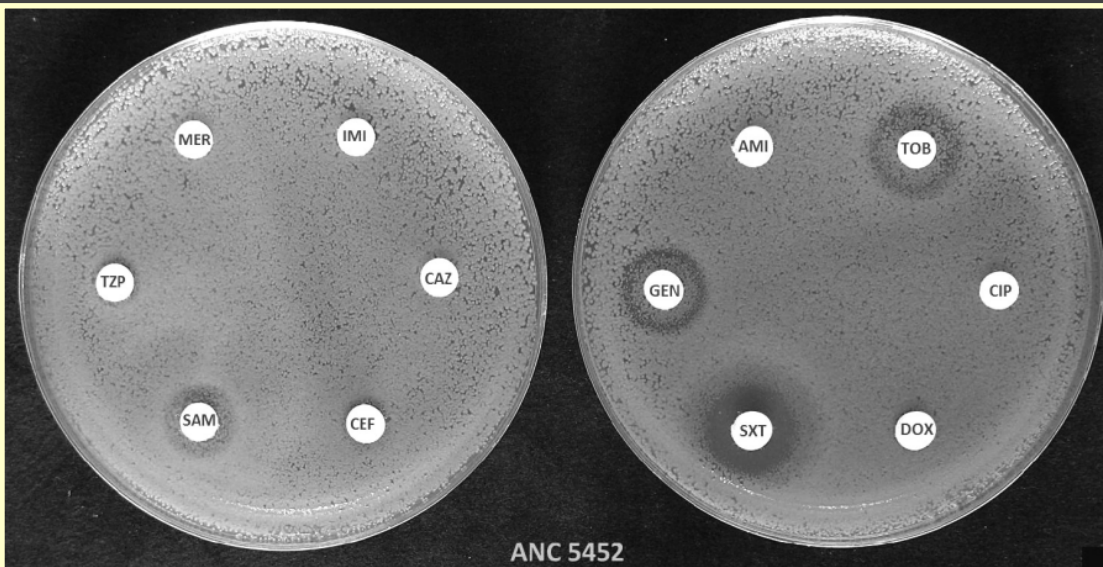
100%

Citlivost na karbapenemy

79%

A. baumannii v ČR od r. 2015

Subklon IC2 nesoucí karbapenemázu **OXA-23** a metylázu **ArmA**, citlivý pouze na kolistin

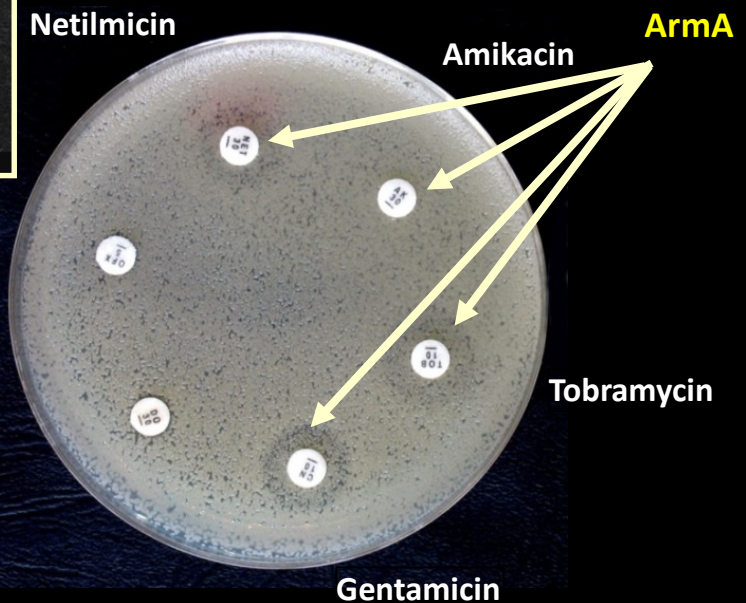


2015–2022:
761 izolátů z 25 měst/
38 nemocnic

Extenzivně rezistentní kmeny *Acinetobacter baumannii* nesoucí geny pro karbapenemázu OXA-23 a metylázu ArmA v nemocnicích České republiky

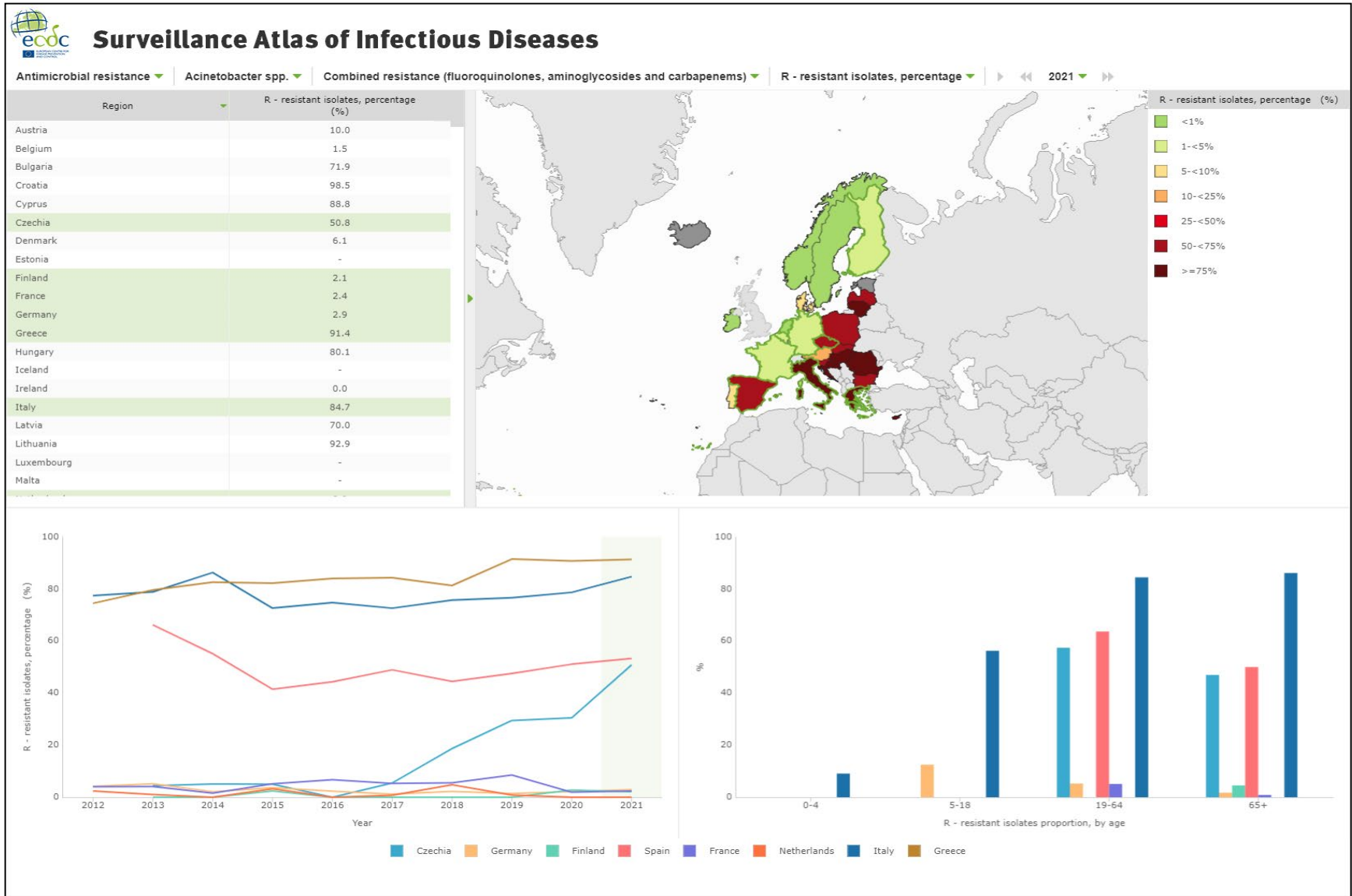
Extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii strains carrying genes encoding carbapenemase OXA-23 and methylase ArmA in hospitals of the Czech Republic

Lenka Radolfová-Křížová, Martina Maixnerová, Vladislav Jakubů, Alexandr Nemeč



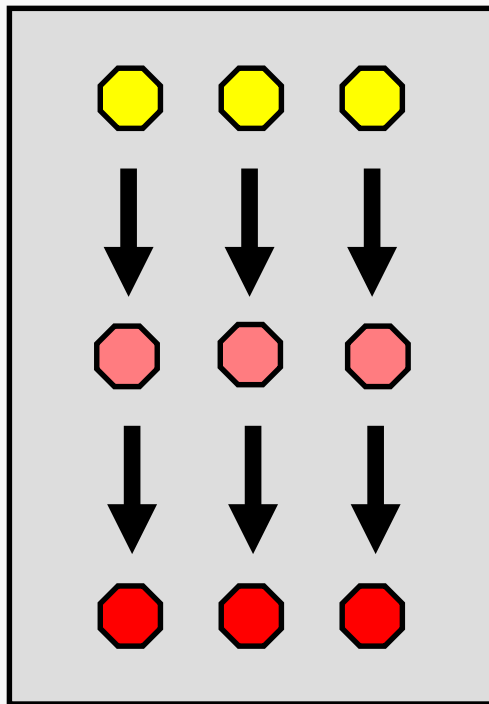
EARS-Net *Acinetobacter* 2021

Kombinovaná rezistence na karbapenemy, fluorochinolony a aminoglykosidy



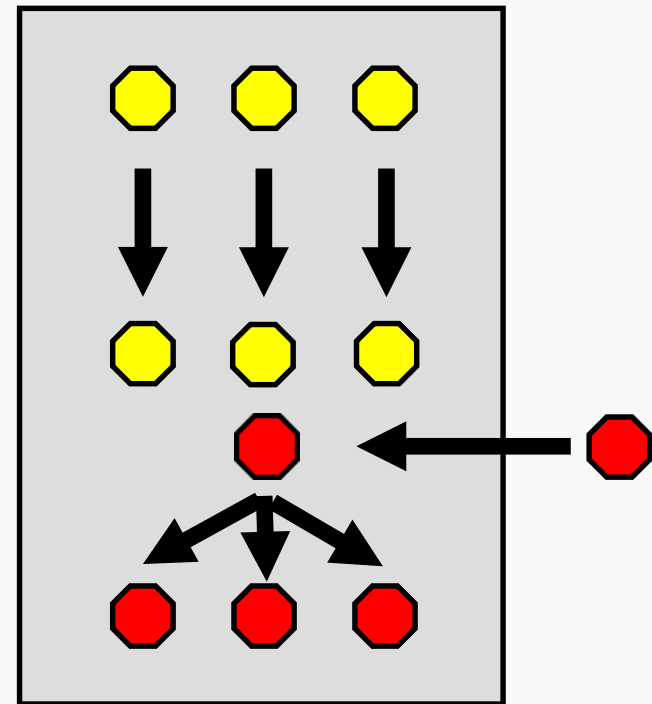
Vznik a šíření multirezistence

Nezávislý vznik rezistence
u nepříbuzných kmenů



Introdukce preformovaných
MR kmenů

t
↓



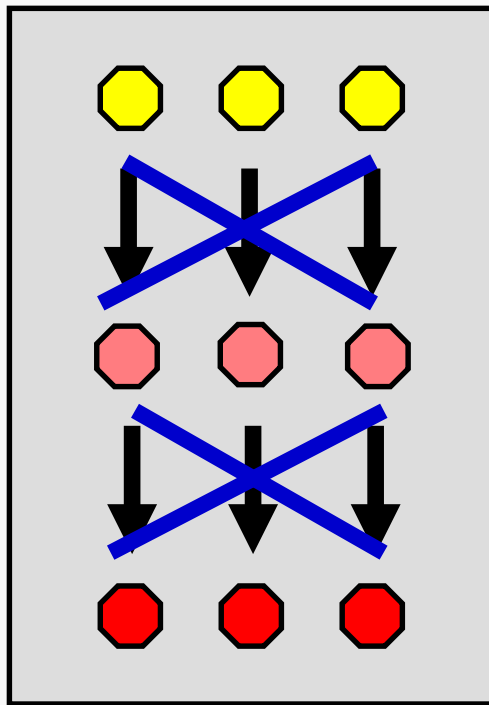
 Citlivý

 Rezistentní

 Multirezistentní (MR)

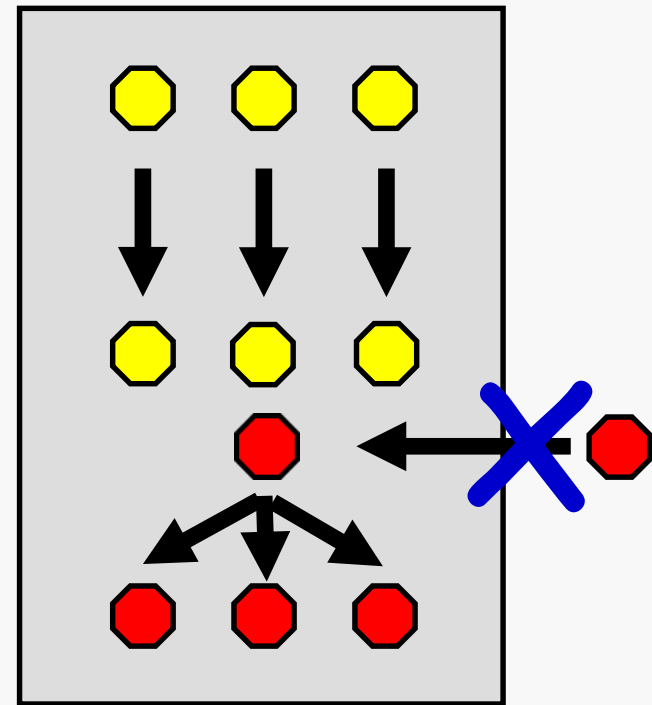
Vznik a šíření multirezistence

Nezávislý vznik rezistence
u nepříbuzných kmenů



Introdukce preformovaných
MR kmenů

t
↓

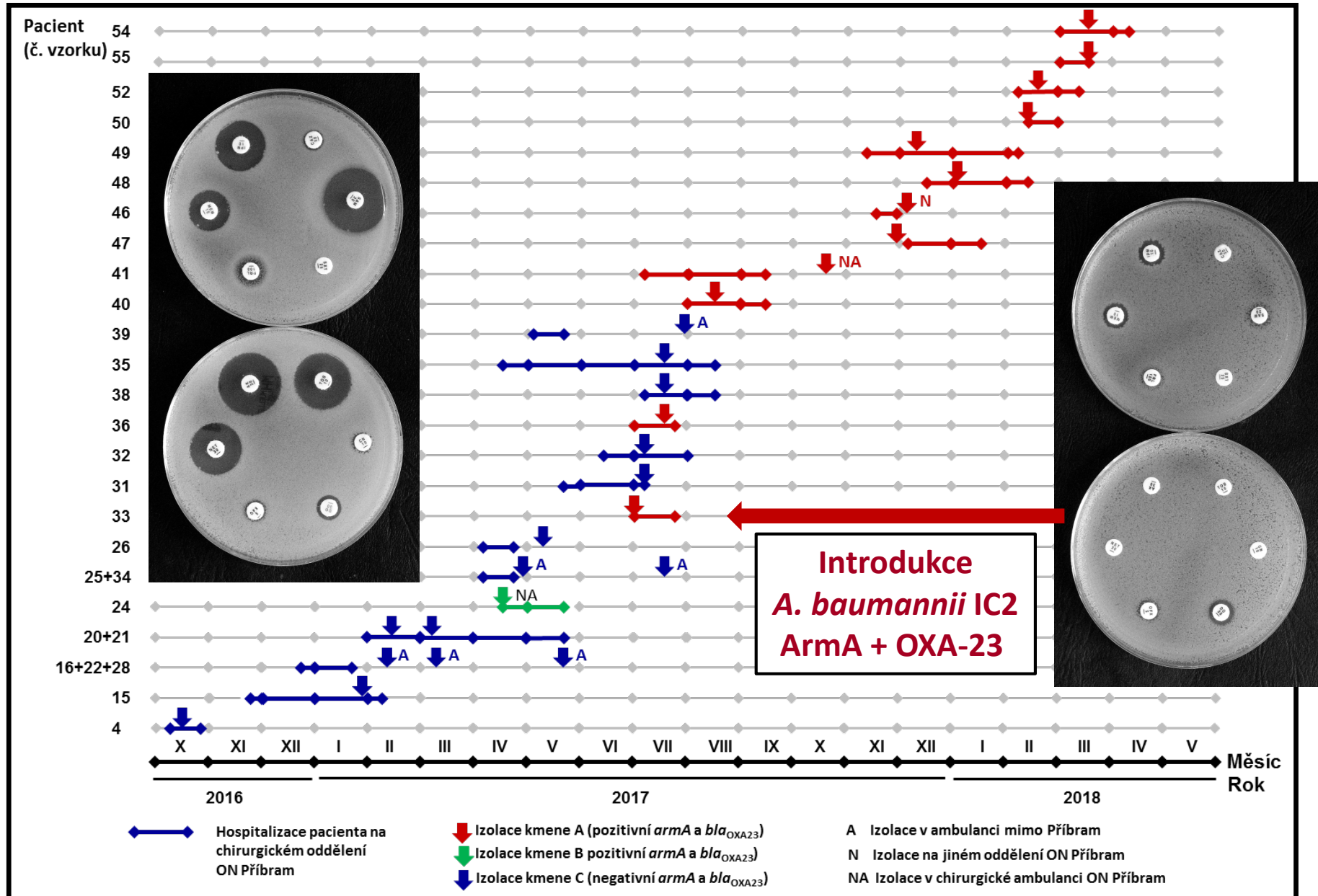


 Citlivý

 Rezistentní

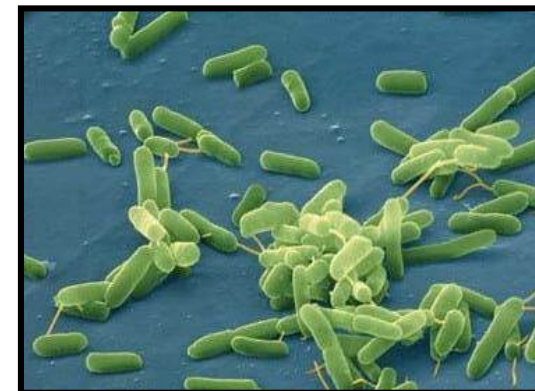
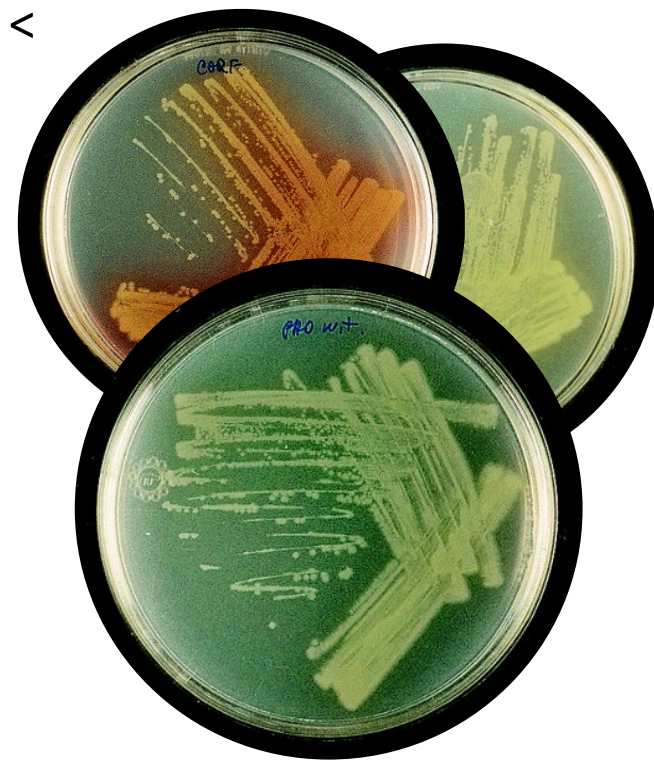
 Multirezistentní (MR)

Kolonizovaní/infikovaní pacienti v čase



Pseudomonas aeruginosa

- **Taxonomie:** *Pseudomonadaceae* < *Pseudomonadales* < *Pseudomonadota*
- **Vlastnosti:** aerobní/fakultativně anaerobní (respirace nitrátu, fermentace aminokyselin), oxidáza pozitivní, pohyblivý, pigment pyocyanin a fluorescein
- **Habitat:** ubikvitní
- **Patogenita:** podmíněně patogenní (HAI); občasné komunitní infekce
- **Faktory patogenity:**
 - **Polysacharidové pouzdro** (alginát)
 - **Exotoxin A** (funkčně odpovídá difterickému toxinu, lokální poškození tkání, rohovky)
 - **Pyocyanin** (→ superoxid, peroxid, inhibice ciliární funkce)
 - **Exoenzymy S a T** (→ aktin epitelii)
 - **Elastázy LasA a LasB** (→ elastin)
 - **Fosfolipáza C** (hemolyzin, → lecitin)
 - **Alkalická proteáza**
- **Epidemiologie:** možné klonální šíření



P. aeruginosa: HAI

- Časná ventilátorová pneumonie
- Pozdní ventilátorová pneumonie (hlavní patogen, též enterobakterie)
- Chronické plicní infekce u pacientů s cystickou fibrózou (CF)
- Infekce ran a popálenin, dekubitů
- Katetrové sepse (centrální žilní katétr)
- Infekce močového ústrojí
- Osteomyelitida
- Systémové infekce u neutropenických pacientů
- Endoartritida (vznik arteriálních aneurizmat)
- *Ecthyma gangrenosum* (kožní léze při diseminované infekci)



Infekce popálené plochy



Ecthyma gangrenosum

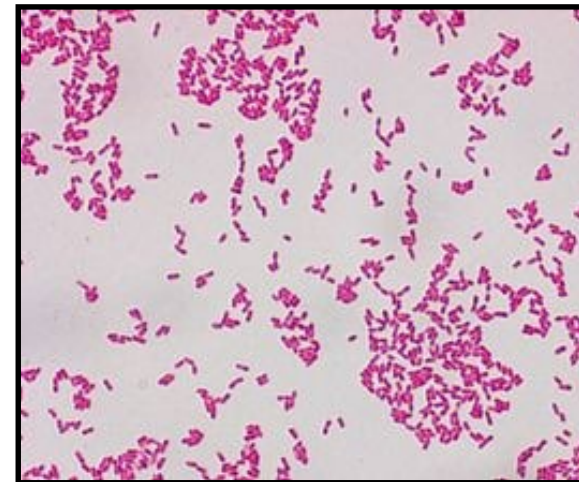
P. aeruginosa: komunitní infekce

- **Otitis externa** (*swimmer's ear*)
maligní forma (obvykle u diabetiků)
zasahuje chrupavky zevního zvukovodu (až
ztráta boltce), vzácně meningitis
- **Otitis media**
chronické formy
- **Keratitida**
iniciace traumatem → rohovkový vřed
- **Endokarditida**
narkomané
- **Diabetická noha**
obvykle směsná infekce, kolonizující *P.*
aeruginosa posléze může vyvolat
osteomyelitidu



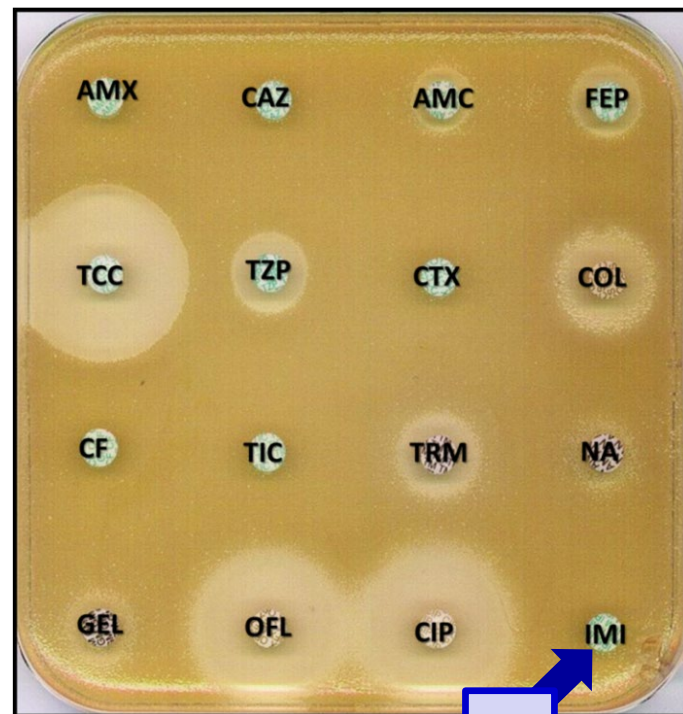
Burkholderia cenocepacia

- **Taxonomie:** *Burkholderiaceae* < *Burkholderiales* < *Pseudomonadota*
***B. cepacia* complex** (≈20 druhů)
- **Vlastnosti:** aerobní (microaerofilní), oxidáza pozitivní, pohyblivý (polární bičíky)
- **Genom:** 3 chromozomy + 1 plazmid
- **Výskyt:** rhizosféra, rostlinný endofyt, půda, zvířata
- **Patogenita:** podmíněný patogen
významný u pacientů s CF a chronickou granulomatózní chorobou
Cepacia syndrom – nekrotizující pneumonie/
fulminantní septikemie u ≈10 % pacientů s CF
- **Primární rezistence:** aminoglykosidy, kolistin, 1. a 2. generace cefalosporinů, karboxypeniciliny
- **Terapie:** kotrimoxazol, ceftazidim, meropenem,
- **Epidemiologie:** možné klonální šíření



Stenotrophomonas maltophilia

- **Taxonomie:** *Lysobacteraceae* < *Lysobacterales* < *Pseudomonadota*
- **Vlastnosti:** striktně aerobní, oxidáza negativní/ slabě pozitivní, kataláza pozitivní, pohyblivý (polární bičíky)
- **Výskyt:** ubikvitní
- **Patogenita:** podmíněný patogen u pacientů s umělou plicní ventilací a dlouhodobou terapií širokospektrými ATB
- **Primární rezistence:** karbapememy (chromozomální **metalo- β -laktamáza L1** a cefalosporináza L2)
- **Terapie:** kotrimoxazol, fluoroquinolony, ceftazidim, tikarcilin+klavulanát
- **Epidemiologie:** typicky neklonální (selekce terapií ATB)



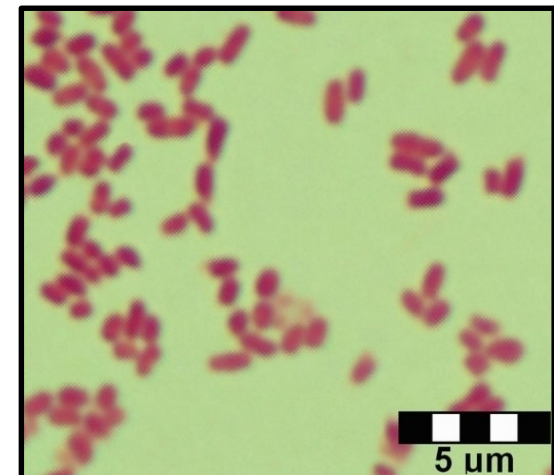
L1

Struktura přednášky: enterobakterie

- Obecné vlastnosti
- Nefermentující gramnegativní bakterie (NFGNB)
- **Enterobakterie**
 - **Obecné vlastnosti**
 - **Buněčné struktury a faktory patogenity**
 - **Výskyt a epidemiologie**
 - ***Escherichia coli & Shigella***
 - ***Salmonella***
 - **Ostatní**

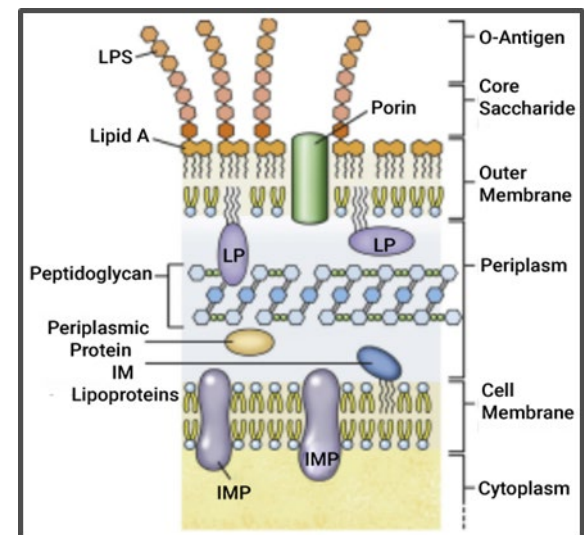
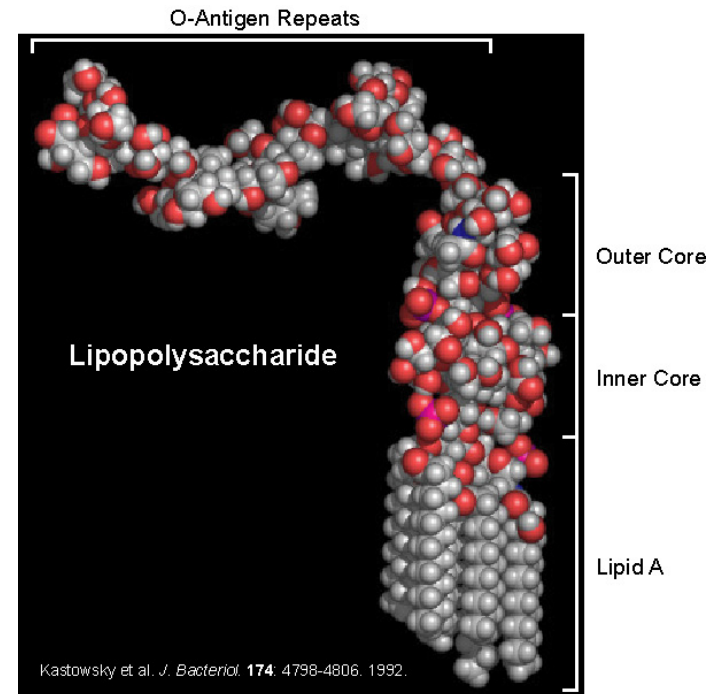
Enterobakterie: obecné vlastnosti

- **Taxonomie:** *Enterobacterales* < *Pseudomonadota*
počtem lékařsky významných druhů jedna z největších skupin: **7 čeledí, 77 rodů, >300 druhů**
 - *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*)
 - *Morganellaceae* (*Proteus*, *Morganella*)
 - *Yersiniaceae* (*Yersinia*, *Serratia*)
- **Vlastnosti:**
 - fakultativně anaerobní (glykolýza, aerobní/anaerobní respirace)
 - oxidáza negativní
 - většinou pohyblivé (peritrichní bičíky)
- **Citlivost na ATB:**
 - primárně dobře citlivé
 - získaná rezistence ke většině původně účinných ATB



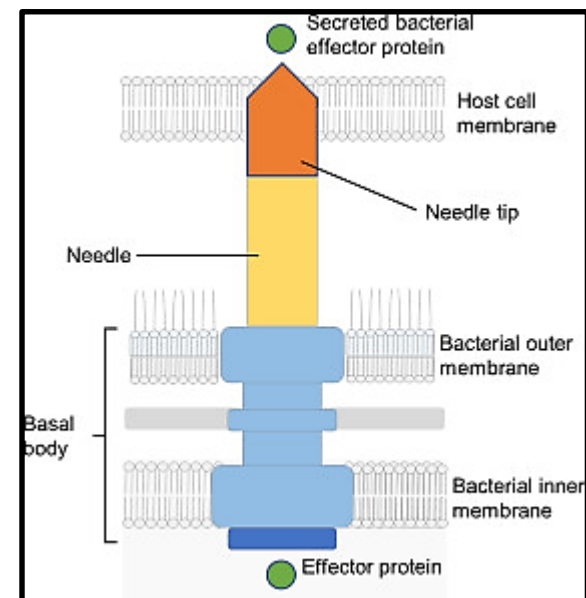
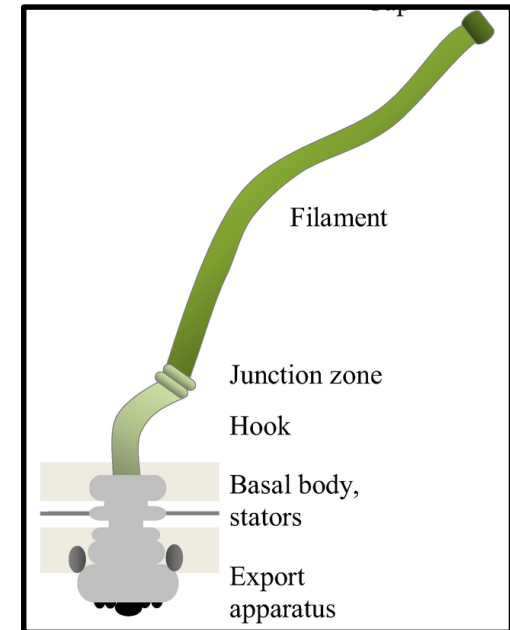
Buněčné struktury & faktory patogenity

- **Lipopolysacharid (LPS)** - hlavní antigen buněčné stěny tvořený:
 - **O polysacharid** (somatický **O-antigen**) marker pro epidemiologickou klasifikaci izolátů
 - **Jádrový polysacharid** společný antigen
 - **Lipid A (endotoxin)** **klíčový faktor patogenity** uvolňovaný při buněčné lýzi a příčina **systemové septické reakce** (aktivace komplementu > uvolnění cytokinů, leukocytóza, trombocytopenie, diseminovaná intravaskulární koagulace, horečka, snížená periferní cirkulace, šok)
- **Polysacharidové pouzdro (K-antigen)** ochrana před fagocytózou



Buněčné struktury & faktory patogenity

- **Bičík (H-antigen)**
- **Sérologická klasifikace pro epidemiologii**
založena na O-, K- a H-antigenech prokázaných aglutinací se specifickými protilátkami
- **Antigenní (fázová) variace**
alternativní exprese antigenů
- **Fimbrie/pili**
 - **fimbrie** (chromozomální geny)
adherence k receptorům hostitele
 - **Sex-pili** (geny na konjugativních plasmidech)
horizontální přenos genů
- **Sekreční systém typu III (T3SS)**
uvolňuje faktory virulence do buněk hostitele
- **Exotoxiny**



Výskyt a epidemiologie

■ Výskyt

- ubikvitní (podmíněně patogenní a nepatogenní druhy)
- mikrobiom člověka a zvířat
- na člověka omezené primárně patogenní druhy
- extraintestinální kolonizace/infekce hospitalizovaných pacientů

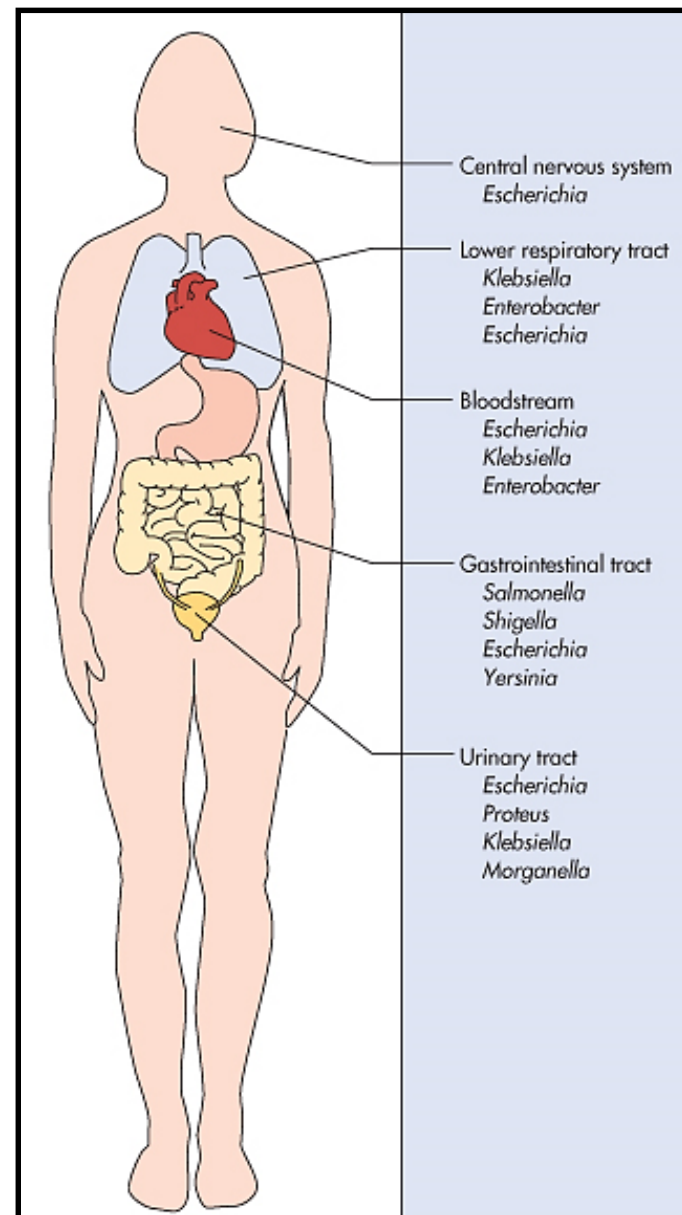
■ Patogenita: podmíněně a primárně patogenní, nepatogenní

■ Infekce

• Komunitní infekce

- ✓ infekce močového ústrojí
- ✓ gastrointestinální infekce
- ✓ hemolyticko-uremický syndrom
- ✓ mor

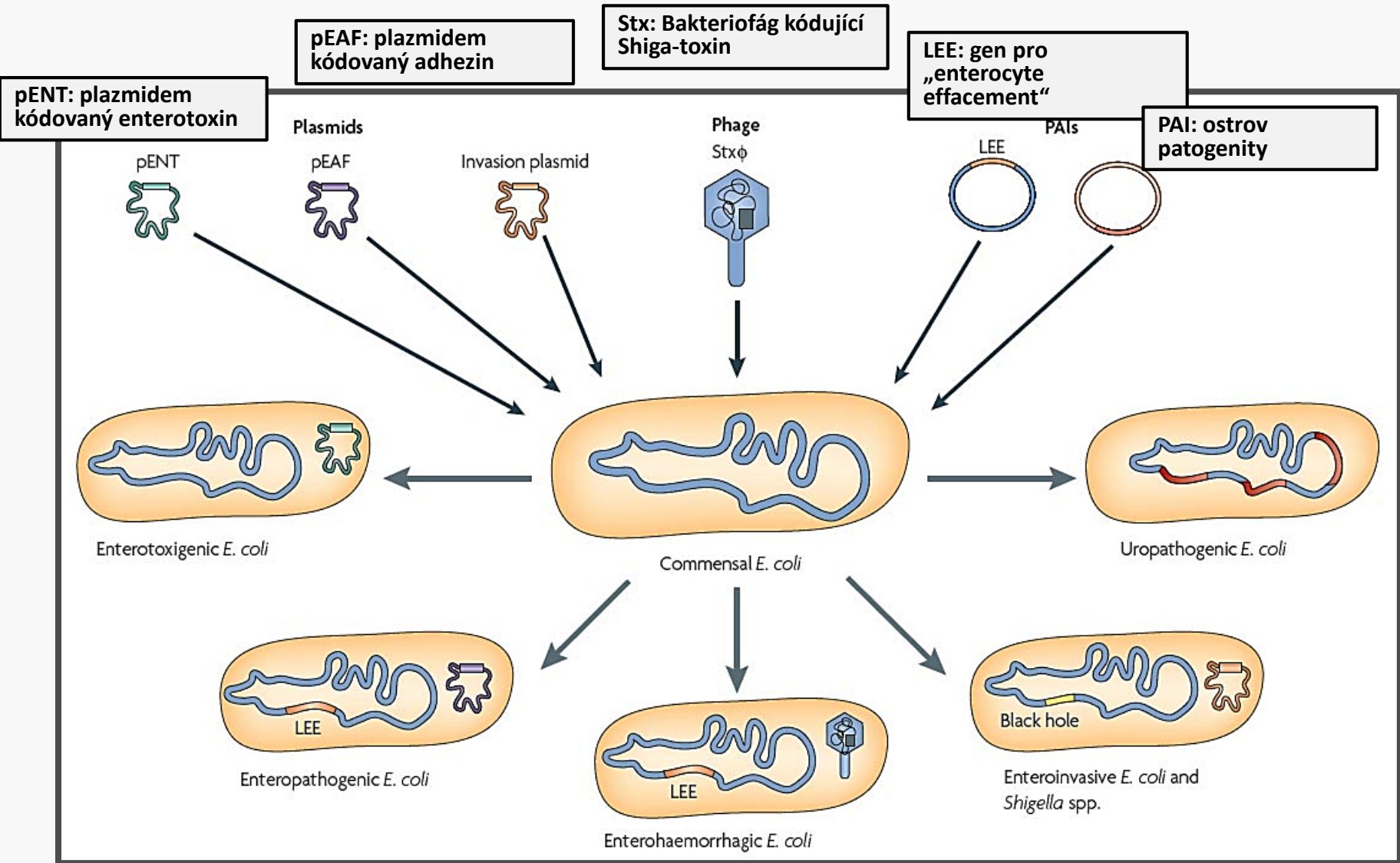
• HAI



Escherichia coli

- Jeden z nejstudovanějších mikroorganismů
- Objeven T. Escherichem ve stolici zdravého člověka roku 1885
- **Přirozený výskyt:** střevní trakt lidí a teplokrevných živočichů (komezál)
- **Gastrointestinální infekce** vyvolané **patovary *E. coli*** se získanými faktory patogenity:
 - **enterotoxigenní (ETEC)** vodnatý průjem (děti, cestovatelé)
 - **enteropatogenní (EPEC)** vodnatý průjem (děti)
 - **enteroagregativní (EAEC)** vodnatý průjem (děti, cestovatelé)
 - **enteroinvazivní (EIEC)** vodnatý průjem > dysenterie/bacilární úplavice
 - **enterohemorhagické (EHEC)** vodnatý průjem > hemorrhagická kolitida > **hemolyticko-uremický syndrom** (hemolytická anémie, trombocytopenie, akutní renální selhání)
- **Komunitní extraintestinální infekce**
 - **uropatogenní (UPEC)** ≈80 % komunitních infekcí močového traktu
 - ***E. coli* K1** novorozenecká meningitida
- **HAI**

Patovary *E. coli*



Shigella

▪ Taxonomie:

4 druhová jména rodu *Shigella* jsou konzervována (*nomina conservanda*); podle nynějších taxonomických kritérií jde o patovary *E. coli*

▪ Infekce:

- *S. sonnei* (převažuje v rozvinutých zemích), *S. flexneri* (v rozvíjejících se zemích) a *S. boydii* (ojedinělá) způsobují gastroenteritidu (**shigelóza**), začínající jako vodnatý průjem, který během 1 až 2 dnů progreduje do břišních křečí (případně krvavé stolice); patogeneze odpovídá EIEC
- *S. dysenteriae* produkuje **Shiga toxin** (jako u EHEC) > klinicky závažnější forma onemocnění (**bacilární dyzenterie**)

▪ Epidemiologie:

člověk výlučný rezervoár; přímé šíření fekálně-orálním přenosem; nízká infekční dávka ($\approx 10^2$ bakteriálních buněk)

▪ Terapie:

empirická léčba fluorochinolony nebo kotrimoxazolem zkracuje období symptomatického onemocnění a vylučování patogenu

Salmonella

- **Taxonomie:** jediný druh *Salmonella enterica* s >2500 serovary (serotypy)
- **Nomenklatura:** *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (zkrácenně *Salmonella* Typhi)
- **Infekce:**
 - **S. Typhi (O:9,12-Vi H:d): břišní tyfus** – klinicky nejzávažnější, systémová infekce
diseminace bakterií makrofágy → slezina, játra, kostní dřeň → po 7–14 dnech zvyšující se a dále stálá vysoká horečka (40 °C), myalgie, anorexie, kašel, zácpa → 2.–3. týden: tyfová roseola (růžová vyrážka na břicho, bradykardie, hypotenze, zvětšení jater a sleziny, neurologické aj. komplikace → 4. týden: začátek rekonvalescence
 - **S. Paratyphi A, S. Schottmuelleri (Paratyphi B), and S. Hirschfeldii (Paratyphi C): mírnější forma břišního tyfu** („paratyf“)
 - **Ostatní serovary (S. Enteritidis, S. Typhimurium): enteritis** (salmonelóza)
Patogeneze: kontaminovaná potrava/voda (infekční dávka 10^5 – 10^9) → inkubační doba 6–48 hodin → nevolnost, zvracení, nekrvavý průjem, křeče, teplota → spontánní uzdravení po 2-7 dnech

Salmonella

▪ Infekce:

- **Všechny serovary: septikemie** (nejčastěji *S. Typhi*/*Paratyphi*)
- ***S. Typhi* a *S. Paratyphi***: chronická **asymptomatická kolonizace** následující symptomatické onemocnění (1–5 % pacientů; žlučník jako rezervoár)

▪ Terapie:

- **enteritis**: bez antibiotik (mohou prodloužit trvání infekce)
- **infekce *S. Typhi*/*Paratyphi* a diseminované infekce dalšími serovary**: fluorochinolony, chloramfenikol nebo kotrimoxazol

- **Epidemiologie**: nejčastěji kontaminovaná potrava
S. Typhi*/*Paratyphi - striktní lidské patogeny

Yersinia a ostatní

- **Yersinia:**
 - ***Y. pseudotuberculosis*** and ***Y. enterocolitica***: mezenteriální lymfadenitida (pseudoapendicitida), **enterokolitis**
 - ***Y. pestis*** (taxonomicky patovar *Y. pseudotuberculosis*):
původce **bubonického** (nejčastější) a **plicního moru**, s vysokou letalitou **mor je přírodně ohnisková zoonóza** s hlodavci jako rezervoárem a člověkem jako nahodilým hostitelem;
šíří se kousnutím blechy, kontaktem s infikovanou tkání nebo inhalací infekčního aerosolu od pacienta s plicní formou
- ***Klebsiella***; pouzdro > mukoidní kolonie, virulence
 - K. ***pneumoniae***: významný původce HAI
 - L. Komunitní nebo nozokomiální primární **lobární pneumonie** (nekróza alveol, tvorba kavit, krvavé sputum)
 - M. Infekce ran, měkkých tkání a močového ústrojí
 - N. Extenzivní antibiotická rezistence (ESKAPE)
- ***Proteus, Morganella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia***
(HAI, uroinfekce atd.)