

KOLETA ALEKSANDRA GABRYSIAK¹, EWA BEATA GÓRSKA¹, WOJCIECH KWASOWSKI², JAKUB DOBRZYŃSKI¹, PAWEŁ KOWALCZYK³

Chorobotwórczość pałeczki ropy błękitnej *Pseudomonas aeruginosa* w chorobach układu pokarmowego

Pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* in diseases of the digestive tract

¹Wydział Rolnictwa i Biologii, Samodzielny Zakład Biologii Mikroorganizmów, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

²Wydział Rolnictwa i Biologii, Katedra Nauk o Środowisku Glebowym, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

³Bionicum Sp. z o.o, Warszawa

KEYWORDS

Pseudomonas aeruginosa, characteristics, pathogenicity, infections, treatment

SUMMARY

Pseudomonas (*Pseudomonas aeruginosa*) is an extracellular pathogen that causes the characteristic infiltrates tissues purulent exudate mucopurulent of black color – hence its name. The bacterium occurs especially in patients with extensive burns, general immunocompromised after acute severe mechanical injuries. *Pseudomonas* has a low nutritional requirements, and has very different mechanisms of resistance to many antibiotics which greatly may block the treatment of infections caused by it. The organism has the ability to live in distilled water and different substrates can be used as a source of carbon and energy for what belongs to the most dangerous and most common etiological factors that cause a number of life-threatening hospital infections like very serious blood infection (sepsis, septic shock). This bacterium is resistant to commonly used disinfectants, and low pH. Present article introduce the characteristic of gram-negative *Pseudomonas aeruginosa*, the morphology and physiology, virulence factors, disease and methods for their treatment. Significance of this pathogen as cause of nosocomial infections and infections in immunocompromised patients is also described. Due to its high antibiotic resistance it's very important etiologic factor.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

WSTĘP

Pseudomonas aeruginosa to wszechobecna, wysoce wyspecjalizowana, jedna z najbardziej rozpowszechnionych pałeczek. Jest patogenem oportunistycznym, wywołującym zakażenia układu pokarmowego i moczowego u ludzi i zwierząt. Jej wymagania odżywcze są minimalne – bakteria ta jest w stanie żyć i rozmnażać się w wodzie destylowanej (1). Może powodować także psucie się jedzenia. Bakterie z gatunku *Pseudomonas aeruginosa* to proste lub lekko zakrzywione Gram-ujemne pałeczki. Ich długość wynosi od 2 do 4 μm, natomiast szerokość waha się od 0,5 do 1,5 μm. Bakterie te nie wytwarzają endospor (przetrwalników) (2, 3). Pałeczka ropy błękitnej infekuje osobniki z obniżoną odpornością i jest jednym z głównych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych. Jej oporność na liczne antybiotyki i środki bakteriobójcze stanowi poważny problem w leczeniu infekcji przez nią wywołanych (4).

W 2000 roku opublikowano pełny genom *Pseudomonas aeruginosa*. Sekwencja DNA tej pałeczki liczy 6,3 miliona par zasad (dokładnie 6264 kbp) i jest największym z dotychczas poznanych genomów bakterii. Liczba genów wynosi 5570, co niemal dorównuje najprostszemu komórkom eukariotycznym – drożdżom *Saccharomyces cerevisiae*, które posiadają ok. 6200 genów. Stwierdzono, iż nadzwyczajna oporność *P. aeruginosa* na naturalne i sztuczne substancje bakteriobójcze wynika z obecności w jej błonie licznych bardzo wydajnych pomp białkowych, których rolą jest usuwanie (wypompowywanie) na zewnątrz szkodliwych dla komórki substancji, np. antybiotyków (5), a jednocześnie jest przepuszczalna dla związków odżywczych. Może ona bardzo szybko dostosowywać swoją płynność odpowiednio do zmian zachodzących w środowisku zewnętrznym, otaczającym daną komórkę bakteryjną. Błona zewnętrzna współdziała z drugorzędowym mechanizmem oporności na antybiotyki, którym są białka błony cytopla-

zmatycznej, usuwające antybiotyki wolno penetrujące w głąb komórki bakteryjnej, tzw. MDR (ang. *multidrug resistance; efflux pumps*). Są to transportery wielolekowe, zwane także pompami oporności wielolekowej, odpowiadające za usuwanie z komórek szkodliwych i toksycznych substancji głównie leków. To właśnie one stanowią drugą linię obrony (1-3, 5-7).

JEDNOSTKI CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ PAŁECZKĘ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Pałeczka ta, jako patogen oportunistyczny, atakuje głównie osobniki z osłabionym układem odpornościowym. Przede wszystkim jest ona odpowiedzialna za choroby płuc u osób chorych na mukowiscydozę i AIDS oraz choroby skóry i układu pokarmowego. Ponieważ pałeczka ropy błękitnej jest w stanie zainfekować prawie każdą znaną nam tkankę, spektrum chorób i schorzeń wywołanych przez tę bakterię jest znacznie szersze. Na dodatek wysoka antybiotykooporność i zdolność do nabywania jej na nowe antybiotyki w trakcie leczenia danym antybiotykiem sprawiają, że coraz więcej uwagi poświęcane jest tej bakterii.

Choroby przewodu pokarmowego

Zapalenie żołądkowo-jelitowe

Głównymi objawami zapalenia żołądkowo-jelitowego (ang. *gastroenteritis*) są: rozwolnienie, brak apetytu, nudności, wymioty, silne skurcze. W niektórych przypadkach pojawiają się także: gorączka, bóle mięśni oraz silne osłabienie. Bardzo często zapalenie to jest mylone z gripą żołądkową ze względu na identyczne objawy obu infekcji. Zasadniczo nie jest to choroba zagrażająca życiu, jednak nieleczone może doprowadzić do niebezpiecznego odwodnienia i zakłócić równowagę jonową w organizmie, szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku. Niektóre źródła podają, że rocznie od 3 do 6 milionów dzieci umiera z powodu zapalenia żołądkowo-jelitowego na całym świecie (8, 9). Chorobą można się zarazić głównie poprzez kontakt z osobą, która nie zachowała higieny po oddaniu stolca, a także poprzez kontakt ze skażonym jedzeniem, wodą (połknięcie wody w czasie pływania w zainfekowanym zbiorniku) czy zabawkami (głównie problem dotyczy dzieci w przedszkolach). Ludzie mogą zarazić się także od zwierząt (9).

Zmartwiające zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy

Zmartwiające zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy (ang. *necrotizing enterocolitis* – NEC) to najczęściej występująca choroba u noworodków, która wymaga interwencji chirurgicznej. Zapalenie doprowadza do martwicy i obumierania części jelita cienkiego i okrężnicy, może się także przenosić na sąsiednie tkanki. Głównie dotyka ona wcześniaki oraz noworodki z niską wagą urodzeniową (ang. *extremely low birth weight* – ELBW). Do 10% noworodków z wagą poniżej 1500 g cierpi na NEC, a śmiertelność wynosi ponad 50%, natomiast u dzieci z wagą powyżej 2500 g śmiertelność

obniża się już do 20%. Typowe objawy choroby to: krwiste stolce, wzdęcie brzucha, wymioty, zaburzenia oddychania, bezdech, objawy wstrząsu (10, 11). Pomimo wielu badań, do tej pory nie udało się ustalić dokładnych przyczyn powstania NEC, najprawdopodobniej czynników etiologicznych jest wiele, w tym wymieniane są zakażenia pałeczką ropy błękitnej (10).

Infekcje okołoodbytnicze – ropień okołoodbytniczy

Czynniki sprzyjające powstawaniu ropnia okołoodbytniczego (ang. *perianal abscess*) to infekcje jelit i bakteriami wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, uszkodzenia skóry lub błony śluzowej w okolicach odbytu w trakcie wykonywania lewatywy, zabiegów operacyjnych czy przez ostry przedmiot w stolcu. Ropień może być położony płytko (podskórnio) lub głęboko. Objawy choroby to nagle pojawiający się silny ból i narastający w przeciągu kilku dni, a nawet kilkunastu godzin, nasilający się przy siedzeniu, oddawaniu stolca. Towarzyszy temu powstawanie zgrubienia i zaczerwienienie, a przy rozprzestrzenieniu się infekcji pojawiają się dreszcze i gorączka. Przy braku leczenia ropień może się przebić przez skórę. Choroba często nawraca (u 30% pacjentów) lub kończy się powikłaniami w postaci przetoki okołoodbytniczej (8).

Infekcje układu moczowego

Infekcje i zakażenia układu moczowego (ang. *urinary tract infections* – UTI) stanowią aż 40-50% zakażeń szpitalnych, co stawia je na pierwszym miejscu wśród wszystkich zakażeń szpitalnych. *Pseudomonas aeruginosa* zajmuje drugie miejsce pod względem częstości wywołania tych infekcji i odpowiada za 40% wszystkich szpitalnych zakażeń układu moczowego (12). Infekcje te dotyczą nerek, pęcherza moczowego oraz przewodów moczowych. Głównie na infekcje układu moczowego wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* chorują osoby chore na cukrzycę, z obniżoną odpornością, ze schorzeniami utrudniającymi odpływ moczu (co znacznie ułatwia rozwój bakterii). Najczęściej pierwszym etapem choroby jest infekcja cewki moczowej, która objawia się pieczeniem i swędzeniem w czasie oddawania moczu. Nieleczone prowadzi do rozprzestrzenienia się infekcji na pęcherz moczowy (konieczność częstego oddawania moczu, klucie i ból w części miedniczej) i nerki. Przy infekcjach nerek pojawiają się: gorączka (sięgająca nawet 40°C), dreszcze, bóle w okolicach nerek, trudności w oddawaniu moczu, ropomocz, krwiomocz, osłabienie, wymioty, bóle brzucha. Infekcje nerek są najniebezpieczniejsze i mogą prowadzić do niewydolności nerek, ropni i septicemii (12).

Bakteriemia

Bakteriemia to obecność komórek bakteryjnych we krwi. W przeciwieństwie do septicemii, z którą często jest mylona, bakteriemia nie wykazuje żadnych objawów klinicznych. Powoduje ją wiele czynników, jak choćby zbyt mocne szorowanie zębów (bakterie mogą się dostać przez dziąsła do układu krwionośnego), urazy i infekcje, operacje, cewnikowanie. Często bakterie *Pseudomonas aeruginosa*

tworzą biofilmy na implantach i co jakiś czas uwalniają z nich część komórek, co powoduje bakteriemie. Kiedy pojawia się gorączka, może to oznaczać, że bakterie przerodziły się w septicemię (13).

Septicemia (sepsa, posocznica)

Septicemia występuje, gdy bakterie w krwiobiegu zaczynają się rozmnażać i wywoływać infekcje. Sepsa najczęściej dotyka osoby z osłabionym układem odpornościowym, a także większość infekcji wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* może doprowadzić do sepsy. Na sepsę narażone są również małe dzieci, głównie przebywające w dużych skupiskach ludności (przedszkola, żłobki), oraz osoby starsze. Choroba ta jest ogólną odpowiedzią obronną organizmu na obecność komórek *Pseudomonas aeruginosa* oraz toksyn przez nią wydzielanych do krwiobiegu. Może powodować uszkodzenia licznych narządów i prowadzić do ich niewydolności czy nawet martwicy, a ostatecznie wywołać wstrząs i spowodować śmierć organizmu. Śmiertelność wśród pacjentów z sepsą wywołaną przez pałeczkę ropy błękitnej wynosi ponad 10%. Choroba może występować w dwóch odmianach:

- ciężka sepsa – jest to sepsa, której towarzyszy wielonarządowa niewydolność,
- wstrząs septyczny – następuje, gdy dochodzi do nagłego spadku ciśnienia i upośledzenia przepływu

krwi przez tkanki, co może skutkować martwicą wielu narządów.

Sepsa jest jednym z głównych powodów zgonów w szpitalach, zwłaszcza na oddziałach intensywnej terapii. Jednym z podstawowych czynników etiologicznych sepsy jest pałeczka *Pseudomonas aeruginosa* (14, 15, 16, 17, 18).

PODSUMOWANIE

Pałeczka *Pseudomonas aeruginosa* jest odpowiedzialna za występowanie różnorodnych chorób i schorzeń, z czego duża część charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Stanowi ona szczególnie problem u osób z obniżoną odpornością, poddanych immunosupresji, chorych na AIDS, mukowiscydozę czy cukrzycę. Ze względu na ciągły wzrost oporności na antybiotyki, konieczne jest poszukiwanie nowych, alternatywnych dróg walki z tym patogenem oraz lepsze poznanie mechanizmów patogenez. Także pogłębienie wiedzy na temat czynników, które sprawiają, że pałeczka ta odniosła taki sukces jako oportunistyczny patogen, pozwolą na znalezienie metod do zaprzestania jej ekspansji w środowisku szpitalnym. Jako że bakteria ta posiada wyjątkowe zdolności do korzystania z różnorodnych substratów (niejednokrotnie szkodliwych dla środowiska) jako źródeł energii, stworzenie szczepów, które nie byłyby patogenne, mogłoby prowadzić do wykorzystania tej pałeczki jako naturalnego biodegradatora w wielu przypadkach.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Paweł Kowalczyk
Bionicum Sp. z o.o
ul. Chełmska 21, 00-724 Warszawa
tel. +48 728-862-717
pawel.kowalczyk@bionicum.com.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Garrity G: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Volume 2: The Proteobacteria (part B: The Gammaproteobacteria). Second edition. Springer, 2005.
2. Baj J, Markiewicz Z: Biologia molekularna bakterii. PWN, Warszawa 2006: 1-35.
3. Kayser F, Bienz K, Eckert J, Zinkernagel R: Mikrobiologia lekarska. PZWL, Warszawa 2007.
4. Rusiecka-Ziółkowska J, Fleischer M, Staroszczyk J: Właściwości immunologiczne Gram-ujemnych pałeczek *Pseudomonas aeruginosa*. Postepy Hig Med Dosw 2007; 61: 95-98.
5. Benz R: Bacterial and eukaryotic porins. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Würzburg, Germany 2004.
6. Beveridge T: Structures of Gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. J Bacteriol 1999 Aug; 181(16): 4725-4733.
7. Lodowska J, Wolny D, Węglarz L, Dzierżewicz Z: Heterogenność strukturalna lipidu A bakterii Gram-ujemnych. Postepy Hig Med Dosw 2007; 61: 106-121.
8. Baltch AL, Smith RP: *Pseudomonas aeruginosa* infections and treatment. Marcel Dekker, INC., New York 1994.
9. Porter RS, Kaplan JL, Homeier BP, Beers MH: Merck Manuals Online Medical Library. Merck & CO., Inc., Kenilworth, NJ 2009.
10. Springer SC, Annibale DJ: Necrotizing Enterocolitis. Medscape 2008.
11. Krakós M, Krajewski P, Bernas S, Niedzielski J: Martwicze zapalenie jelit (NEC) u noworodków ze skrajnie niską wagą urodzeniową (ELBW) – doświadczenie jednego ośrodka. Chirurgia Polska 2007; 9: 78-84.
12. Kraśnicki K, Wolski Z, Mikucka A, Gospodarek E: Wrażliwość pałeczek Gram-ujemnych na leki przeciwbakteryjne w oddziałach urologii. Przegląd Urologiczny 2007; 8(3): 83-86.
13. Bennett NJ, Domachowski J, Holland BJ: Bacteremia. Medscape 2008.
14. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Kristiansen S et al.: Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. APMIS 2007; 115: 921-928.
15. Beveridge T, Hunter R: High-Resolution Visualization of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 Biofilms by Freeze-Substitution Transmission Electron Microscopy. J Bacteriol November 2005; 187(22): 7619-7630.
16. Beveridge T, Kadurugamuwa J: Natural release of virulence factors in membrane vesicles by *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of aminoglycoside antibiotics on their release. J Antimicrob Chemother

nadesłano: 02.02.2016

zaakceptowano do druku: 29.02.2016

1997 Nov; 40(5): 615-621. **17.** Beveridge T, Kadurugamuwa J: Periplasm, periplasmic spaces, and their relation to bacterial wall structure: novel secretion of selected periplasmic proteins from *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 1996 Spring; 2(1): 1-8. **18.** Beveridge T, Kadurugamuwa J: Virulence factors are released from *Pseudomonas aeruginosa* in association with membrane vesicles during normal growth and exposure to gentamicin: a novel mechanism of enzyme secretion. *J Bacteriol* 1995 Jul; 177(14): 3998-4008.