

PAWEŁ KOWALCZYK¹, EWA BEATA GÓRSKA², JAKUB DOBRZYŃSKI², KOLETA ALEKSANDRA GABRYSIAK², ANNA MISIEWICZ³, ANNA MIKOŁAJCZUK-SZCZYRBA³, TERESA KRZYŚKO-ŁUPICKA⁴, SANAA MAHDI ORIABI⁵, KRYSZYNA CYBULSKA⁵

Chorobotwórczość pałeczki ropy błękitnej *Pseudomonas aeruginosa* w chorobach uszu i oczu

Pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* in diseases of the eye and ear

¹Bionicum Sp. z o.o., Warszawa

²Samodzielny Zakład Biologii Mikroorganizmów, Wydział Rolnictwa i Biologii, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

³Instytut Biotechnologii Przemysłu Rolno-Spożywczego im. prof. Wacława Dąbrowskiego, Zakład Mikrobiologii, Warszawa

⁴Samodzielna Katedra Biotechnologii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Opolski

⁵Wydział Kształtowania Środowiska i Rolnictwa, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie

KEYWORDS

Pseudomonas aeruginosa, characteristics, pathogenicity, infections, treatment

SUMMARY

This paper presents the characteristics of Gram-negative, opportunistic *Pseudomonas aeruginosa*. This ubiquitous bacterium has the ability to live in distilled water, and may utilize different substrates as a source of carbon and energy. The paper discusses the morphology and physiology, virulence factors, disease entities caused by *Pseudomonas aeruginosa* and their treatment. Also is described the role of *Pseudomonas aeruginosa* as a pathogen causing nosocomial infections. Due to the high antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* is a major causative factor in diseases of the eye and ear.

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).

WSTĘP

Pseudomonas aeruginosa (dawniej: *Bacterium aeruginosum*, *Pseudomonas pyocyanea*) swoją obecną nazwę zawdzięcza metalicznemu połyskowi, jakim charakteryzują się kolonie rosnące na agarze odżywczym (łac. *aes* – metaliczny). Bakterie z gatunku *Pseudomonas aeruginosa* to zakrzywione Gram-ujemne pałeczki, które nie wytwarzają endospor (przetrwalników) (1-3). Komórki *Pseudomonas aeruginosa* są urzęsione polarnie, monotrychalnie. Ponieważ flagelle *Pseudomonas aeruginosa* pobudzają bakterio-bójcze systemy obronne gospodarza (IL-8, neutrofile), po

skolonizowaniu tkanki docelowej wyłączona zostaje ekspresja genów odpowiedzialny za produkcję białek tworzących flagelle. Włączona natomiast zostaje wtedy ekspresja genów odpowiedzialnych za powstawanie biofilmu (4-7).

Błona cytoplazmatyczna bakterii ropy błękitnej stanowi barierę, której wydajność zależy od jej układu. Może ona bardzo szybko dostosowywać swoją płynność odpowiednio do zmian zachodzących w środowisku zewnętrznym, otaczającym daną komórkę bakteryjną. Błona ta jest bardzo wydajną i efektywną barierą dla wielu molekuł, w tym antybiotyków, a jednocześnie jest przepuszczalna dla związków

odżywczych. Taką funkcjonalność zapewniają wbudowane w nią liczne białka (8). Błona zewnętrzna, tak jak i błona cytoplazmatyczna, to dwuwarstwa lipidów. Jednak w przeciwieństwie do błony cytoplazmatycznej, jest ona wysoce niesymetryczna. Wewnętrzna część błony zewnętrznej składa się z fosfolipidów, natomiast głównym składnikiem zewnętrznej części jest lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharide* – LPS). W skład błony zewnętrznej wchodzi także wysoce antygenowe białka, zwane Opr, oraz poriny – białka, które tworzą pory (9, 10).

W budowie lipopolisacharydu można wyróżnić trzy główne części: antygen O, rdzeń oraz lipid A. *Pseudomonas aeruginosa* może produkować dwa typy LPS – A i B. LPS typu B nadaje komórce jej serologiczną specyficzność O-antygenową, natomiast typ A to powszechnie występujące antygeny. Bakterie syntetyzujące kompletny LPS typu B (wraz z antygenem O) zwane są formami S (ang. *smooth*), a bakterie syntetyzujące LPS typu A pozbawiony antygeny O zwane są formami R (ang. *rough*). Występują także formy AB (SR), które posiadają skrócony łańcuch O-swoisty. Typ B posiada dwa podtypy: jeden zwiększa hydrofobowość komórki, drugi hydrofilowość. Czynniki wpływające na proporcje pomiędzy tymi dwoma podtypami LPS wpływają także na zdolność do adhezji i przeżywalność komórek bakteryjnych. Typ A można podzielić na kilka podtypów ze względu na przyczynę braku antygeny O: Aa posiadają defekt w aparacie biosyntezy antygeny O, natomiast Ab, Ac, Ad, i Ae posiadają defekt w aparacie biosyntezy części rdzeniowej (11-15). W błonie zewnętrznej *Pseudomonas aeruginosa* oprócz LPS znajdują się także liczne białka poriny. Tworzą one selektywne bądź nieswoiste kanały i zwane są porynami. Oprócz poryn, w błonie zewnętrznej *Pseudomonas aeruginosa* znajduje się jeszcze wiele innych białek tworzących kanały dla przeróżnych substratów wykorzystywanych przez tę pałeczkę, co może indukować różnorodne jednostki chorobowe związane z układem uszu i przewodów słuchowych, jak i układem zatok ocznych.

CHOROBY USZU I PRZEWODÓW SŁUCHOWYCH – ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO

Zapalenie ucha środkowego (ang. *otitis media*) (ryc. 1) to schorzenie najczęściej występujące u niemowląt, u osób starszych występuje sporadycznie. Głównym czynnikiem powodującym powstawanie schorzenia są wirusy, dopiero po czasie dochodzi do nadkażenia bakteryjnego. *Pseudomonas aeruginosa* dość rzadko wywołuje zapalenie ucha środkowego, jednak ze względu na duże trudności w leczeniu schorzeń wywoływanych przez tę pałeczkę jest ona bardzo ważnym czynnikiem etiologicznym (16). Główne objawy *otitis media* to: silny ból ucha, bardzo często wzmagający się w nocy i w pozycji leżącej, gorączka, ból głowy, upośledzenie słuchu o różnym stopniu, wymioty. W około 10% przypadków choroba przebiega bezobjawowo, a dopiero badania wycieku z ucha pozwalają na zdiagnozowanie i rozpoznanie choroby (17).



Ryc. 1. Zapalenie ucha środkowego

Źródło: http://faculty.washington.edu/alexbert/MEDEX/Fall/HEENT_PE_Obj.htm

ZAPALENIE UCHA ZEWNĘTRZNEGO

Zapalenie ucha zewnętrznego (ang. *otitis externa*, „*swimmer's ear*”) jest najczęściej powodowane poprzez dostanie się do ucha nadmiernej wilgoci, która niesie ze sobą bakteryjne patogeny, lub poprzez zranienie, które ułatwia przedostanie się komórkom bakteryjnym w głąb skóry. Głównym czynnikiem etiologicznym jest *Pseudomonas aeruginosa* (18). Ogólnie zapalenie ucha zewnętrznego jest schorzeniem prostym do wyleczenia, jednak u osób z obniżoną odpornością i u osób chorych na cukrzycę może prowadzić do ciężkich powikłań, a także przekształcić się w złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego, które może zagrażać życiu pacjenta. Schorzenie to najczęściej występuje u osób, które mają częsty kontakt z wodą i może ona zostać uwięziona w uchu (pływacy, nurkowie – stąd angielska nazwa schorzenia *swimmer's ear*). Forma przewlekła zapalenia ucha zewnętrznego dotyka około 3% populacji. Choroba ta pojawia się u osób w każdym wieku, jednak najczęściej dotyka ona dzieci pomiędzy 7. a 12. rokiem życia. W niektórych przypadkach *otitis externa* może prowadzić do zapalenia szpiku i zapalenia tkanki łącznej, gdzie śmiertelność wynosi do 50%. Pałeczka ropy błękitnej wywołuje zapalenie ucha zewnętrznego nie tylko u ludzi, ale także u zwierząt (19).

ZŁOŚLIWE (ZMARTWIAJĄCE) ZAPALENIE UCHA ZEWNĘTRZNEGO

Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego (ang. *necrotizing (malignant) externa otitis*) to rzadko występująca infekcja, która obejmuje także kości skroniowe i sąsiadujące. Pojawia się głównie u osób z obniżoną odpornością, szczególnie u osób z cukrzycą. Główną przyczyną powstawania zakażenia jest samookaleczenie zewnętrznego przewodu słuchowego. Często występuje ono również jako choroba jatrogena – szkodliwe następstwo leczenia chirurgicznego (po przeszczepach, operacjach, radioterapii, chemioterapii). Najczęstszym czynnikiem etiologicznym

jest *Pseudomonas aeruginosa* (20). Stan zapalny, który powstaje w uchu, z czasem rozprzestrzenia się na otaczające tkanki. Dochodzi do zapalenia szpiku kości skroniowej, a dalej do zakażenia wnętrza jamy czaszki. Początkowo pacjenci cierpiący na z.z.u.z. najczęściej skarżą się na silne bóle ucha, które narastają w nocy oraz na ropne lub ropno-krwawe wycieki z ucha. Wraz z rozwojem choroby pojawiają się takie dolegliwości i objawy jak porażenie nerwów czaszkowych (w tym nerwu twarzonego), posocznica oraz zakrzepy, które prowadzą do powstawania martwic (21). Złośliwe zapalenie ucha środkowego może również skutkować w powikłaniach takich jak nowotwór ucha zewnętrznego, grzybica czy gruźlica (22).

CHOROBY OCZU – WRZÓD (ZAPALENIE) ROGÓWKI

Wrzód rogówki (ang. *corneal ulcer, ulcerative keratitis*) powodowany jest głównie przez dostanie się pałeczki ropy błękitnej do nabłonka przedniego rogówki, na skutek obecności rany. Taki uraz może być spowodowany: małym ciałem obcym, które ociera się o rogówkę, niedożywieniem, niewystarczającą produkcją łez, brakiem witaminy A oraz używaniem szkieł kontaktowych. Szczególnie używanie szkieł kontaktowych przyczyniło się do znacznego wzrostu przypadków zapalenia rogówki (ryc. 2a-d) w ostatnich latach, głównie na tle bakteryjnego zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*. Brak odpowiedniej higieny szkieł kontaktowych czy noszenie szkieł w czasie snu jeszcze bardziej zwiększa ryzyko powstania zakażenia (23).

Chorzy cierpiący na zapalenie rogówki odczuwają silny ból, oko jest zaczerwienione, bardzo wrażliwe na światło. Zakażenie może skutkować utratą ostrości widzenia oraz utratą wzroku. Zakażenie może także rozprzestrzeniać się do wnętrza oka oraz doprowadzić do

perforacji rogówki (24). W 2004 roku odkryto białko SP-D występujące w ludzkich łzach, które ma odpowiadać za ochronę oka przed infekcjami *Pseudomonas aeruginosa*. Naukowcy przypuszczają, że noszenie soczewek negatywnie wpływa na produkcję białka lub na jego funkcje ochronne (25).

ZAPALENIE SPOJÓWEK

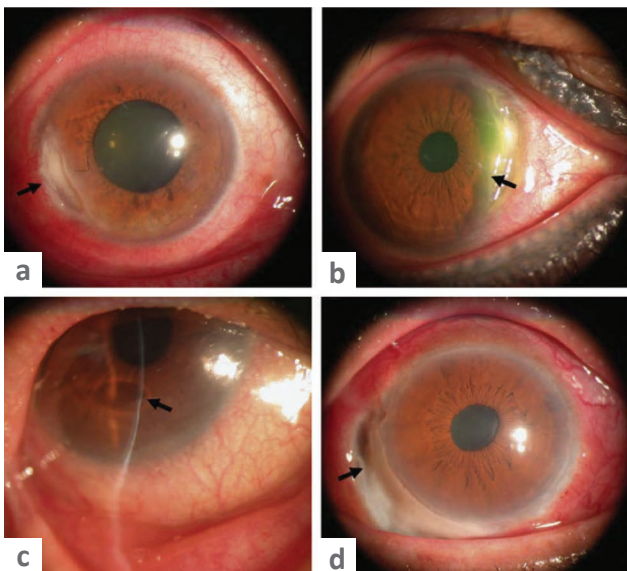
Zapalenie spojówek (ang. *conjunctivitis, „pink eye”*) (ryc. 3) to najczęściej występująca choroba oczu. Jej typowe symptomy to: zaczerwienienie, łzawienie, swędzenie i pieczenie. Zapaleniu spojówek powodowanym przez pałeczkę ropy błękitnej towarzyszy obrzęk spojówek oraz obecność wydzieliny ropnej (26). Jest to schorzenie spotykane u osób w każdym wieku. Jeżeli zapalenie spojówek pojawia się u dzieci do 28. dnia ich życia, nosi ono nazwę „noworodkowego zapalenia spojówek” (26).

ZAPALENIE WORECZKA ŁZOWEGO

Spośród bakteryjnych zapaleń woreczka łzowego (łac. *dacryocystitis*) 27% jest powodowane przez bakterie Gram-ujemne, w tym głównie przez *Pseudomonas aeruginosa*. Schorzenie to objawia się rozdęciem kanału łzowego na skutek jego zatkania i niedrożności. W woreczku zalegają wtedy łzy i tworzy się śluzowo-ropna wydzielina. Zakażeniu towarzyszą także: ból, rumień, łzawienie. Pałeczka ropy błękitnej może rozprzestrzenić się na sąsiadujące tkanki i wywołać zapalenie tkanki łącznej, spojówek i rogówki. Zdarzają się także przypadki rozprzestrzenienia się zakażenia na oczodoł, czemu towarzyszą owrzodzenia i co może prowadzić do powstania zapalenia oczodołowego (27, 28).

ZAPALENIE OCZODOŁOWE ZWIĄZANE Z ZAPALENIEM KOMÓREK SITOWYCH

Zapalenie oczodołowe (ang. *orbital cellulitis*) (ryc. 4) związane z zapaleniem komórek sitowych (ang. *ethmoidal sinusitis*) może prowadzić do ślepoty (11% przypadków),



Ryc. 2a-d. Przykłady zapalenia rogówki

Źródło: http://www.nature.com/eye/journal/v22/n5/fig_tab/6702788fi.html



Ryc. 3. Zapalenie spojówek

Źródło: <http://en.wikipedia.org/wiki/Conjunctivitis>



Ryc. 4. Zapalenie oczodołowe

Źródło: http://www.visualdxhealth.com/images/dx/webChild/cellulitis_28681_lg.jpg

zakrzepowego zapalenia zatoki jamistej, a w najgorszym wypadku do śmierci (17% przypadków). Schorzenie to występuje u ludzi w każdym wieku, jednak najczęściej pojawia się u dzieci w wieku od 7 do 12 lat. Zapaleniu oczodołów towarzyszą: gorączka, apatia, zakażenia górnych dróg oddechowych (11, 29).

CHOROBY DRÓG ODDECHOWYCH

– PRZEWLEKŁE ZAPALENIE ZATOK

Główne objawy towarzyszące przewlekłemu zapaleniu zatok przynosowych (ang. *chronic paranasal sinusitis*) to: ograniczona drożność nosa, obecność wydzieliny w jamie nosowej, także ropne wycieki z nosa, silne bóle głowy i uczucie ucisku w twarzy, zaburzenia węchu, kaszel z odksztuśnianiem (szczególnie w nocy) oraz gorączka. Chorobę można także rozpoznać na podstawie badań tomograficznych zatok przynosowych i badań endoskopowych jam nosa. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania to: infekcje dentystyczne, szpitalne leczenie osób chorych na mukowiscydozę, intubowanie nosowo-żołądkowe i dotchawicze. Etiologia PZZP może być bardzo różna, zarówno wirusy, bakterie, grzyby czy alergię mogą się przyczynić do powstania infekcji, jednak to zapalenie zatok przynosowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej stanowią główny obiekt zainteresowań naukowców, głównie ze względu na największe trudności w leczeniu i częste nawroty infekcji (29). Według najnowszych badań to właśnie biofilmy tworzone przez *Pseudomonas aeruginosa* mają największy wpływ na brak skuteczności

leczenia pomimo przeprowadzania odpowiednich antybiotykoterapii oraz na nawracające infekcje (29).

ZAKAŻENIA SZPITALNE

Pseudomonas aeruginosa stanowi częsty czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych. Według niektórych danych jest trzecim czynnikiem pod względem częstości wywoływania zakażeń szpitalnych (29). W Stanach Zjednoczonych w latach 1985-1991 4 na 100 pacjentów szpitalnych było infekowanych przez pałeczkę ropy błękitnej, co daje łączny wynik 10% spośród wszystkich infekcji szpitalnych (29). Źródłem obecności tej pałeczki w szpitalach może być zarówno personel medyczny, jak i są nim sami pacjenci – często bywa ona izolowana z powierzchni skóry lub układu pokarmowego (przez niektórych jest nawet zaliczana do składu normalnej flory bakteryjnej człowieka). Do szpitali *Pseudomonas aeruginosa* bywa również dostarczana wraz z pożywieniem (również do kuchni szpitalnych, głównie znajduje się w liściastych warzywach i świeżych sokach owocowych) czy z kwiatami przynoszonymi przez gości. Także wszelkie wilgotne miejsca, jak mopy, zlewozmywaki, sama kuchnia czy łazienki są miejscami, gdzie można znaleźć tę wszędobylską pałeczkę. Co gorsza, izolowana również bywa z roztworów leków, środków dezynfekcyjnych i z wody destylowanej (29). Jedną z głównych przyczyn zakażeń tym patogenem są zanieczyszczone ręce personelu medycznego i brak zachowania odpowiedniej higieny. Także brak odpowiedniej troski o miejsca cewnikowania przyczynia się do powstawania zakażeń z udziałem *Pseudomonas aeruginosa* (29).

PODSUMOWANIE

Pałeczka *Pseudomonas aeruginosa* jest odpowiedzialna za występowanie różnorodnych chorób i schorzeń, z czego duża część charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. *Pseudomonas aeruginosa* odpowiada za wywoływanie infekcji obarczonych dużą śmiertelnością. Nieustannie rosnąca antybiotykooporność *Pseudomonas aeruginosa*, duża trudność w leczeniu, groźne powikłania infekcji wywoływanych przez tę pałeczkę i duża śmiertelność wśród zainfekowanych są przyczyną ciągłego poszukiwania nowych metod do walki z tym patogenem. Nadal jednak głównym sposobem leczenia schorzeń powodowany przez pałeczkę ropy błękitnej jest antybiotykoterapia. Ponieważ patogeneseza chorób wywoływanych przez *Pseudomonas aeruginosa* nie jest nam dobrze znana, a wręcz część badań przedstawia sprzeczne wyniki, podstawą do odkrycia nowych, skutecznych metod walki z tym patogenem jest rozszerzenie wiedzy właśnie na temat mechanizmów powstawania i wywoływania infekcji przez tę pałeczkę.

**KONFLIKT INTERESÓW
CONFLICT OF INTEREST**

Brak konfliktu interesów
None

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. 2nd ed. Vol. 2: The Proteobacteria, part B: The Gammaproteobacteria. Springer, 2005.
2. Cook J, Gambello M, Iglewski B et al.: Expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes requires cell-to-cell communication. *Science* 1993 May 21; 260(5111): 1127-1130.
3. Schaechter M (ed.): The Desk Encyclopedia of Microbiology. Elsevier Academic Press, London 2004.
4. Piekarniak P: Zapalenie ucha środkowego – rozpoznawanie i leczenie. *LEK* 1999.
5. Cook KA, Walsh MJ: Otitis externa. *Medscape* 2007.
6. Handzel O, Halperin D: Necrotizing (Malignant) External Otitis. *Am Fam Physician* 2003; 68(2): 309-312.
7. Millis TJ: Corneal Ulceration and Ulcerative Keratitis. *Medscape* 2008.
8. Elboudwarej O: Eye Infection-Fighting Protein Found. *The Daily Californian* 2004 Nov 10.
9. Silverman MA, Bessman E: Conjunctivitis. *Medscape* 2009.
10. Gilliland GD: Dacryocystitis. *Medscape* 2007.
11. Harrington JN: Cellulitis, Orbital. *Medscape* 2008.
12. Górski NP, Palmer JN: Biofilmy bakteryjne w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. *Magazyn Otorinolaryngologiczny* 2006; VI (supl. IX): 24-30.
13. Qarah S, Cunha BA, Pratibha D et al.: *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Medscape* 2008.
14. Curtis DL: Cellulitis. *Medscape* 2008.
15. Gençer S, Özer S, Gül A et al.: Ecthyma gangrenosum without bacteremia in a previously healthy man: a case report. *J Med Case Reports* 2008, 2: 14. DOI: 10.1186/1752-1947-2-14.
16. Baj J, Markiewicz Z: *Biologia molekularna bakterii*. Wydawnictwo PWN, Warszawa 2006.
17. Kayser F, Bienz K, Eckert J, Zinkernagel R: *Mikrobiologia lekarska*. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2007.
18. Beveridge T: Structures of Gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *J Bacteriol* 1999 Aug; 181(16): 4725-4733.
19. Baltch AL, Smith RP: *Pseudomonas aeruginosa* infections and treatment. Marcel Dekker, INC 1994.
20. Porter RS, Kaplan JL, Homeier BP, Beers MH: *Merck Manuals Online Medical Library*. Merc & CO., Inc., Kenilworth, NJ 2009.
21. Springer SC, Annibale DJ: Necrotizing Enterocolitis. *Medscape* 2008.
22. Krakós M, Krajewski P, Bernas S, Niedzielski J: Martwicze zapalenie jelit (NEC) u noworodków ze skrajnie niską wagą urodzeniową (ELBW) – doświadczenie jednego ośrodka. *Chir Pol* 2007; 9: 78-84.
23. Kraśnicki K, Wolski Z, Mikucka A, Gospodarek E: Wrażliwość pałeczek Gram-ujemnych na leki przeciwbakteryjne w oddziałach urologii. *Prz Urol* 2007; 8(3): 83-86.
24. Bennett NJ, Domachowske J, Holland BJ: Bacteremia. *Medscape* 2008.
25. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Kristiansen S et al.: Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS* 2007; 115: 921-928.
26. Beveridge T, Hunter R: High-resolution visualization of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilms by freeze-substitution transmission electron microscopy. *J Bacteriol* 2005 Nov; 187(22): 7619-7630.
27. 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* 1997 Nov; 40(5): 615-621.
28. 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.
29. 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.

nadesłano: 03.10.2016
zaakceptowano do druku: 24.10.2016