








MONIKA BIGOS, FILIP BIELEC,
AGNIESZKA KIRYSZEWSKA-JESIONEK,
ALEKSANDRA KUCZYŃSKA, MONIKA ŁYSAKOWSKA,
MAREK SCHMIDT, IZABELA SZCZERBA, BEATA ZARZYCKA,
JOLANTA ŻURAWSKA-OLSZEWSKA,
DOROTA PASTUSZAK-LEWANDOSKA

BAKTERIOLOGIA MEDYCZNA – NAJWAŻNIEJSZE PATOGENY



MONIKA BIGOS* , FILIP BIELEC ,
AGNIESZKA KIRYSZEWSKA-JESIONEK ,
ALEKSANDRA KUCZYŃSKA , MONIKA ŁYSAKOWSKA ,
MAREK SCHMIDT , IZABELA SZCZERBA , BEATA ZARZYCKA ,
JOLANTA ŻURAWSKA-OLSZEWSKA ,
DOROTA PASTUSZAK-LEWANDOSKA 

BAKTERIOLOGIA MEDYCZNA – NAJWAŻNIEJSZE PATOGENY

MEDICAL BACTERIOLOGY
– THE MOST IMPORTANT PATHOGENS

Zakład Mikrobiologii i Laboratoryjnej Immunologii Medycznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* monika.bigos@umed.lodz.pl; +48 42 272 57 95

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikała, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz

REDAKCJA

Magdalena Kokosińska

KOREKTA

Anna Sikorska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

BAKTERIOLOGIA MEDYCZNA – NAJWAŻNIEJSZE PATOGENY

Łódź 2022

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-67198-21-9

WYDANIE PIERWSZE



© 2022. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Spis treści

Rozdział I. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, część 1	11
Rozdział II. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, część 2	31
Rozdział III. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego, część 1	52
Rozdział IV. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego, część 2	70
Rozdział V. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu pokarmowego	85
Rozdział VI. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego	115
Rozdział VII. Bakteryjne czynniki etiologiczne chorób przenoszonych drogą płciową i zakażeń okołoporodowych	132
Rozdział VIII. Infekcje błony śluzowej pochwy	146
Rozdział IX. Bakteryjne czynniki etiologiczne neuroinfekcji i choroby wywołane przez neurotoksyny bakterii sporujących	157
Rozdział X. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń łóżyska naczyniowego	171
Rozdział XI. Znaczenie pałeczek niefermentujących w zakażeniach u osób hospitalizowanych	183

Streszczenie: Choroby o podłożu infekcyjnym są najczęstszym rodzajem zaburzeń zdrowia ludzkiego. Wśród biologicznych czynników chorobotwórczych człowieka znajdują się m.in. bakterie. Przyczyną infekcji mogą być zarówno przedstawiciele mikrobioty organizmu ludzkiego, jak i prokaryoty pochodzenia egzogenego. Drobnoustroje te można pogrupować w zespoły w zależności od tego, jaki układ narządów człowieka zwykle zakażają, choć grupy te często się przenikają, a granice lokalizacji anatomicznych, w których najczęściej wywołują procesy chorobowe, okazują się niezwykle płynne i co najwyżej umowne. Niektóre infekcje bakteryjne przebiegają łagodnie i ulegają samoograniczeniu, bez konieczności stosowania swoistego leczenia przeciwdrobnoustrojowego. W wielu przypadkach zakażenia o tej etiologii mają jednak gwałtowny przebieg i dużą dynamikę. Prawidłowe rozpoznanie, precyzyjne ustalenie czynnika etiologicznego i wdrożenie właściwej antybiotykoterapii są kluczowe dla zminimalizowania ryzyka rozwoju zakażenia ogólnoustrojowego, bezpośrednio zagrażającego życiu pacjenta, jak również niepożądanych odległych następstw infekcji. W tym jakże złożonym procesie diagnostyczno-terapeutycznym współczesna medycyna zakażeń dodatkowo boryka się z narastającym problemem bakteryjnej antybiotykooporności. W monografii scharakteryzowano najważniejsze bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, układu oddechowego, pokarmowego, moczowego, płciowego i nerwowego, a także infekcji łożyska krwionośnego i zakażeń związanych z opieką medyczną. Przedstawiono ogólną charakterystykę i potencjał chorobotwórczy drobnoustrojów oraz epidemiologię i najczęstszy obraz kliniczny infekcji. Zwrócono uwagę na lekooporność opisywanych patogenów bakteryjnych. Omówiono dostępną profilaktykę zakażeń. Monografię poświęcono najważniejszym gatunkom bakterii chorobotwórczych dla człowieka, jednak w poszczególnych jej rozdziałach wymieniono również istotne patogeny wirusowe, grzybicze i pasożytnicze.

Słowa kluczowe: infekcje bakteryjne, zakażenia skóry, zakażenia układu oddechowego, zakażenia układu pokarmowego, zakażenia układu moczowego, zakażenia układu płciowego, zakażenia układu nerwowego, zakażenia łożyska naczyniowego, zakażenia związane z opieką medyczną

Abstract: Infectious diseases are the most common type of human health disorders. Among the biological human pathogens there are, among others, bacteria. Both the representatives of human microbiota and exogenous prokaryotes can be the cause of infection. These microorganisms can be grouped accordingly to what human system they usually infect, although these groups often overlap each other, and the boundaries of anatomical locations, in which they most often cause disease processes, turn out to be extremely fluid and, at best, arbitrary. Some bacterial infections are mild and self-limited without the need for specific antimicrobial therapy. In many cases, however, infections of this etiology are rapid and dynamic. Thus, the correct diagnosis, precise determination of the etiological factor and implementation of appropriate antibiotic therapy are key factors to minimize the risk of developing systemic infection, directly threatening the patient's life, as well as undesirable long-term consequences of the infection. In this complex diagnostic and therapeutic process, modern medicine of infections additionally grapples with the growing problem of bacterial antibiotic resistance. The monograph characterizes the most important bacterial etiological factors of skin and subcutaneous tissue, respiratory, digestive, urinary, sexual and nervous system infections, as well as the bloodstream infections and healthcare-associated infections. The general characteristics and pathogenic potential of microorganisms as well as the epidemiology and the most common clinical picture of infection are presented. The attention was paid to drug resistance of the described bacterial pathogens. The available infection prophylaxis is discussed. The monograph is devoted to the most important species of bacteria that are pathogenic for humans, but the individual chapters also list important viral, fungal and parasitic pathogens.

Key words: bacterial infections, skin infections, respiratory tract infections, digestive tract infections, urinary tract infections, genital tract infections, nervous system infections, bloodstream infections, health care-associated infections

Wykaz skrótów

- AAF** – agregacyjne fimbrie adhezyjne (ang. *aggregative adherence fimbriae*)
- ACE** – choleryczna enterotoksyna pomocnicza (ang. *accessory cholera enterotoxin*)
- ADP** – adenozyjno-5'-difosforan (ang. *adenosine diphosphate*)
- AMP** – peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial peptides*)
- ASO** – antystreptolizyna O (ang. *antistreptolysin O*)
- AV** – tlenowe zapalenie pochwy (ang. *aerobic vaginitis*)
- BCG** – Bacillus Calmette–Guerin
- BCYE** – zbuforowany agar z węglem drzewnym i wyciągiem z drożdży (ang. *buffered charcoal yeast extract*)
- BLNAR** – szczep beta-laktamazo-ujemny, ampicylino-oporny (ang. *beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant*)
- BLPACR** – szczep beta-laktamazo-dodatni, oporny na amoksyliny z kwasem klawulanowym (ang. *beta-lactamase-positive, amoxicillin with clavulanate-resistant*)
- BLPAR** – szczep beta-laktamazo-dodatni, ampicylino-oporny (ang. *beta-lactamase-positive, ampicillin-resistant*)
- BoNT** – neurotoksyna botulinowa (ang. *botulinum neurotoxin*)
- BSI** – zakażenie łóżyska krwionośnego (ang. *bloodstream infection*)
- BV** – bakteryjna waginoza (ang. *bacterial vaginosis*)
- CAMP** – Christie–Atkins–Munch–Peterson
- cAMP** – 3'-5'-cykliczny adenozynomonofosforan (ang. *cyclic adenosine monophosphate*)
- CA-MRSA** – pozaszpitalny metycyliny-oporny *S. aureus* (ang. *community-associated methicillin-resistant S. aureus*)
- CCDA** – agar z węglem drzewnym, cefoperazonem i dezoksycholaniem sodu (ang. *charcoal-cefoperazone-deoxycholate agar*)
- CCFA** – agar z cykloseryną, cefoksytyną i fruktozą (ang. *cycloserine cefoxitin fructose agar*)
- CDT** – toksyna *C. difficile* (ang. *C. difficile toxin*)
- CF** – czynnik skupiania (ang. *clumping factor*)
- CMV** – Cytomegalovirus
- CNS** – gronkowce koagulazo-ujemne (ang. *coagulase-negative staphylococci*)
- COVID-19** – choroba o etiologii *Coronavirus*, 2019 (ang. *Coronavirus disease-2019*)
- CPA** – alfatoksyna *C. perfringens* (ang. *C. perfringens alpha toxin*)
- CPB** – betatoksyna *C. perfringens* (ang. *C. perfringens beta toxin*)
- CPE** – enterotoksyna *C. perfringens* (ang. *C. perfringens enterotoxin*)
- DAEC** – szczepy *E. coli* o rozszanym typie adhezji (ang. *diffusely adherent E. coli*)
- DIC** – rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*)
- Di-Per-Te** – błonica, krztusiec, tężec (ang. *diphtheria–pertussis–tetanus*)
- EAEC** – enteroagregacyjne szczepy *E. coli* (ang. *enteroaggregative E. coli*)
- EAggEC** – enteroagregacyjne szczepy *E. coli* (ang. *enteroaggregative E. coli*)
- EAST1** – enteroagregacyjna ciepłostąła enterotoksyna 1 (ang. *enteroaggregative heat-stable enterotoxin 1*)
- ECDC** – Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*)
- ECM** – macierz pozakomórkowa (ang. *extracellular matrix*)
- EHEC** – enterokrwotoczne szczepy *E. coli* (ang. *enterohemorrhagic E. coli*)
- EIA** – test immunoenzymatyczny (ang. *enzyme immunoassay*)
- EIEC** – enteroinwazyjne szczepy *E. coli* (ang. *enteroinvasive E. coli*)
- EMB** – eozyna, błękit metylenowy (ang. *eosin-methylene blue*)
- EPEC** – enteropatogenne szczepy *E. coli* (ang. *enteropathogenic E. coli*)
- ESBL** – beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ang. *extended spectrum beta-lactamases*)
- ESS** – śluz zewnątrzkomórkowy (ang. *extracellular slime substance*)
- ETEC** – enterotoksynogenne szczepy *E. coli* (ang. *enterotoxigenic E. coli*)

FDA – Amerykański Departament ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
FTA – odczyn immunofluorescencji krętków (ang. *fluorescent treponemal antibody*)
GAS – paciorkowiec grupy A (ang. *group A Streptococcus*)
GBS – paciorkowiec grupy B (ang. *group B Streptococcus*)
GDH – dehydrogenaza glutaminianowa (ang. *glutamate dehydrogenase*)
GDS – paciorkowiec grupy D (ang. *group D Streptococcus*)
GF – wolny od mikroorganizmów (ang. *germ-free*)
HACEK – *Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*
HAI – zakażenia związane z opieką medyczną (ang. *healthcare-associated infection*)
HA-MRSA – związany z opieką medyczną metycylino-oporny *S. aureus* (ang. *healthcare-associated methicillin-resistant S. aureus*)
HAV – *Hepatitis A virus*
HBV – *Hepatitis B virus*
HCV – *Hepatitis C virus*
HEV – *Hepatitis E virus*
Hib – *H. influenzae* typu b (ang. *H. influenzae b type*)
HIV – *Human immunodeficiency virus*
HLAR – oporność na wysokie stężenia aminoglikozydów (ang. *high-level aminoglycoside resistance*)
HPV – *Human papillomavirus*
HSV – *Herpes simplex virus*
IBS – zespół jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*)
ICHM – inwazyjna choroba meningokokowa
IZW – infekcyjne zapalenie wsierdza
KOROUN – Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
KPC – karbapenemazy *K. pneumoniae* (ang. *K. pneumoniae carbapenemases*)
LGV – ziarniniak weneryczny (łac. *lymphogranuloma venerum*)
LOS – lipooligosacharyd (ang. *lipooligosaccharide*)
LPS – lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharide*)
LT – toksyna ciepłowrażliwa (ang. *heat-labile toxin*)
MBL – metalo-beta-laktamazy (ang. *metallo-beta-lactamases*)
MDR – wielolekooporny (ang. *multidrug-resistant*)
MDR-TB – gruźlica wielolekooporna (ang. *multidrug-resistant tuberculosis*)
MLS_B – makrolidy, linkozamidy, streptograminy B (ang. *macrolide-licosamide-streptogramin B*)
MOTT – prątki inne niż gruźlicze (ang. *mycobacteria other than tuberculosis*)
MR-CNS – metycylino-oporne gronkowce koagulazo-ujemne (ang. *methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci*)
MRSA – metycylino-oporny *S. aureus* (ang. *methicillin-resistant S. aureus*)
MRSE – metycylino-oporny *S. epidermidis* (ang. *methicillin-resistant S. epidermidis*)
MS-CNS – metycylino-wrażliwe gronkowce koagulazo-ujemne (ang. *methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci*)
MSSA – metycylino-wrażliwy *S. aureus* (ang. *methicillin-susceptible S. aureus*)
MTC – grupa *Mycobacterium tuberculosis* (ang. *Mycobacterium tuberculosis complex*)
MTM – zmodyfikowany agar Thayera–Martina (ang. *modified Thayer-Martin*)
NAG – nieaglutynujące szczepy *Vibrio* (ang. *non-agglutinating Vibrio*)
NDM-1 – New Delhi metalo-beta-laktamazy-1 (ang. *New Delhi metallo-beta-lactamases-1*)
NIZP PZH – PIB – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy
NTM – prątki nie gruźlicze (ang. *nontuberculous mycobacteria*)
OIT – oddział intensywnej terapii
OMR – opony mózgowo-rdzeniowe
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
OXA – oksacylinazy (ang. *oxacillinases*)

PALCAM – polimyksyna, akryflawina, chlorek litu, ceftazydym, eskulina, mannitol (ang. *polymyxin acriflavine lithium chloride ceftazidime aesculin mannitol*)

PDR – w pełni odporny (ang. *pandrug-resistant*)

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

PRP – fosforan polirybozylorybitolu (ang. *polyribosyl-ribitol phosphate*)

PRSP – penicylino-oporny *S. pneumonia* (ang. *penicillin-resistant S. pneumoniae*)

PVL – leukocydyna Panton–Valentine (ang. *Panton-Valentine leukocidin*)

qSOFA – szybka sekwencyjna ocena niewydolności wielonarządowej (ang. *quick sequential organ failure assessment*)

RPR – odczyn kłaczkujący (ang. *rapid plasma reagin*)

SARS-CoV-2 – ciężki ostry zespół oddechowy wywołany przez *Coronavirus-2* (ang. *severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2*)

SF – bulion z selenianem sodu (ang. *selenite F broth*)

SFP – gronkowcowe zatrucie pokarmowe (ang. *staphylococcal food poisoning*)

ShET – enterotoksyna *Shigella* (ang. *Shigella enterotoxin*)

SLT – toksyna Shiga-podobna (ang. *Shiga-like toxin*)

SOFA – sekwencyjna ocena niewydolności narządowej (ang. *sequential organ failure assessment*)

SS – podłoże agarowe *Salmonella-Shigella* (ang. *Salmonella-Shigella agar*)

SSSS – gronkowcowy zespół skóry oparzonej (ang. *staphylococcal scalded-skin syndrome*)

ST – toksyna ciepłostąła (ang. *heat-stable toxin*)

STD – choroby przenoszone drogą płciową (ang. *sexually transmitted diseases*)

STEC – szczepy *E. coli* wytwarzające toksynę Shiga (ang. *Shiga toxin-producing E. coli*)

STSS – gronkowcowy zespół wstrząsu toksycznego (ang. *staphylococcal toxic shock syndrome*)

Stx – toksyna Shiga (ang. *Shiga toxin*)

TCBS – tiosiarczan sodu, cytrynian sodu, sole żółciowe, sacharoza (ang. *thiosulfate-citrate-bile-sucrose*)

TeNT – neurotoksyna tężcowa (ang. *tetanus neurotoxin*)

TORCH – *T. gondii*, inne, wirus różyczki, cytomegalowirus, wirus opryszczki pospolitej (ang. *T. gondii-other-Rubella virus-Cytomegalovirus-Herpes simplex virus*)

TPHA – test hemaglutynacji *T. pallidum* (ang. *T. pallidum haemagglutination*)

TPI – test immobilizacji *T. pallidum* (ang. *T. pallidum immobilization*)

TSS – zespół wstrząsu toksycznego (ang. *toxic shock syndrome*)

TSST – toksyna zespołu wstrząsu toksycznego (ang. *toxic shock syndrome toxin*)

UPEC – uropatogenne szczepy *E. coli* (ang. *uropathogenic E. coli*)

USR – odczyn kłaczkujący (ang. *unheated serum reagin*)

UTI – zakażenia układu moczowego (ang. *urinary tract infection*)

VDRL – odczyn kłaczkujący (ang. *venereal disease research laboratory*)

VRE – wankomycyno-oporne enterokoki (ang. *vancomycin-resistant enterococci*)

VRSA – wankomycyno-oporny *S. aureus* (ang. *vancomycin-resistant S. aureus*)

VT – werotoksyna (ang. *verotoxin*)

VTEC – werotoksyczne szczepy *E. coli* (ang. *verotoxigenic E. coli*)

VVC – kandydoza pochwy i sromu (ang. *vulvovaginal candidiasis*)

VZV – *Varicella-zoster virus*

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

WR – odczyn Wassermanna (ang. *Wassermann reaction*)

XDR-TB – gruźlica o rozszerzonej oporności (ang. *extensively drug-resistant tuberculosis*)

ZOMR – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

ZOT – toksyna zonula okcludens (ang. *zonula occludens toxin*)

ZUM – zakażenia układu moczowego

Wykaz fotografii

Strona tytułowa. Kolonie bakteryjne na podłożu agarowym.

Rozdział I. *Staphylococcus aureus* na podłożu z chlorkiem sodu i mannitolem.

Rozdział II. *Mycobacterium* spp. w preparacie barwionym metodą Ziehla–Neelsena.

Rozdział III. Otoczki bakteryjne w preparacie barwionym metodą pozytywno-negatywną.

Rozdział IV. *Mycobacterium tuberculosis* na podłożu Loewensteina–Jensena.

Rozdział V. *Escherichia coli* na podłożu Levine’a.

Rozdział VI. *Escherichia coli* na podłożu MacConkeya.

Rozdział VII. *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* w preparacie barwionym metodą wysrebrzania.

Rozdział VIII. *Lactobacillus* spp. w preparacie bezpośrednim z wymazu z pochwy barwionym metodą Grama.

Rozdział IX. Preparat bezpośredni z płynu mózgowo-rdzeniowego barwiony metodą Grama.

Rozdział X. Ziarenkowce Gram-dodatnie w preparacie bezpośrednim z hemokultury barwionym metodą Grama.

Rozdział XI. *Pseudomonas aeruginosa* na podłożu Muellera–Hinton.

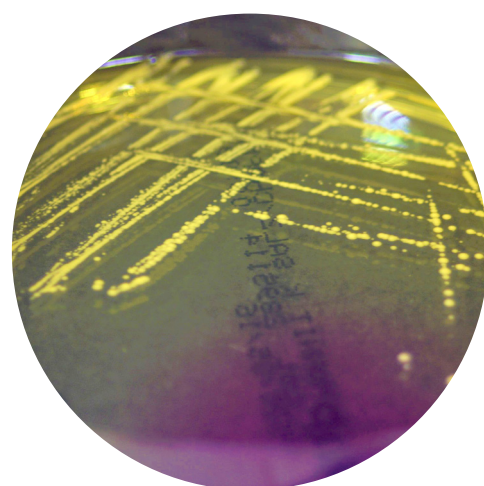
Zdjęcia: kolekcja Zakładu Mikrobiologii i Laboratoryjnej Immunologii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Fot. mgr Marlena Malinowska (2021)

ROZDZIAŁ I BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ZAKAŻEŃ SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ, CZĘŚĆ 1

CHAPTER I

BACTERIAL ETIOLOGICAL FACTORS OF THE SKIN
AND SUBCUTANEOUS TISSUE INFECTIONS, PART 1



Wprowadzenie

Skóra jest zewnętrznym organem ciała, chroniącym organizm człowieka przed czynnikami środowiskowymi. To największy narząd ludzkiego organizmu, którego powierzchnia u dorosłego człowieka wynosi 1,5–2 m², a w przekroju pionowym osiąga wysokość 1,5–5 mm. Do podstawowych funkcji skóry należą integracja organizmu człowieka ze środowiskiem zewnętrznym i jego ochrona przed czynnikami zewnętrznymi (Gallo, 2017; Wark i Cains, 2021). Skóra jest jednocześnie miejscem bytowania mikroorganizmów – zapewnia im szereg różnorodnych pod względem warunków siedlisk. Drobnoustroje mają do dyspozycji wilgotne obszary skóry (pachy, krocze i przestrzenie międzypalcowe), skórę tłustą lub łojowatą (głowa, szyja i tułów) lub obszary suche (przedramiona i nogi) (Cundell, 2018). Ze względu na swoją budowę i biologię poszczególne obszary skóry w różnym stopniu stanowią przyjazne siedlisko dla wzrostu mikroorganizmów (Oh i in., 2016; Skowron i in., 2021).

Drobnoustroje są regularnie usuwane z powierzchni skóry (mechanicznie, ze złuszczeniem się naskórkiem), więc nie mają możliwości nieograniczonego wzrostu i tworzenia zorganizowanych skupisk, np. w formie biofilmu (Adamczyk i in., 2018; Grice i Serge, 2011). Martwe keratynocyty złuszczone i fizycznie usuwane kolonizujące tkankę skórną bakterie. Skóra jest chłodniejsza, jeśli jej temperaturę porównuje się do średniej temperatury ciała człowieka, a także lekko kwaśna. Większość bakterii najlepiej rośnie przy neutralnym pH w temp. 37°C. Wzrost mikroorganizmów na powierzchni skóry utrudnia m.in. obecność płaszcza hydrolipidowego, który zakwasza środowisko do pH 4–6,5 i zawiera związki o działaniu przeciwbakteryjnym (np. dermicydynę, lizozym, sebum) (Cundell, 2018; Percival i in., 2012). Zdolność wydzielania czynników przeciwdrobnoustrojowych mają keratynocyty, sebocyty, komórki gruczołów potowych i komórki tuczne. Wykazano, że na powierzchni skóry występuje ponad 20 peptydów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym (ang. *antimicrobial peptides*, AMP). Są to m.in. katelicydyna, defensyny, psoriazyny, RNaza 7. Takie warunki powodują, że skóra może być zasiedlana tylko przez określone gatunki drobnoustrojów. Czynniki środowiskowe i lokalne, odporność gospodarza oraz zdolność przylegania i zjadliwość mikroorganizmów są ściśle związane z kolonizacją, tworzeniem mikrobiomu czy infekcją skórną (Adamczyk i in., 2018; Floret, 2001). Skórnym mechanizmem obrony przeciwdrobnoustrojowej, obok mechanizmów wymienionych wcześniej, jest oczywiście także sama sztywność warstwy rogowej naskórka i jej niska wilgotność (Harder i in., 1997; Park i in., 2019). Reasumując, skóra stanowi niezwykle istotną barierę ograniczającą inwazję i rozwój bakterii chorobotwórczych.

Termin „mikrobiom” został zaproponowany w 2001 roku jako określenie zespołu wszystkich mikroorganizmów, zarówno komensalnych, symbiotycznych, jak i patogennych, obecnych na i w ciele człowieka (Szewczyk, 2019). Obecnie termin „mikrobiom” oznacza zbiór genomów mikroorganizmów zasiedlających daną niszę w ciele człowieka lub cały jego organizm, natomiast wszystkie drobnoustroje zasiedlające organizm człowieka określane są jako „mikrobiota”. Oba wyrażenia bywają też stosowane zamiennie (Cani, 2018; Knight i in., 2017; Thaler i in., 2019).

Mikrobiom skóry składa się z różnorodnych drobnoustrojów. U poszczególnych osób jest zróżnicowany taksonomicznie, a jego zmienność zależy od lokalizacji anatomicznej i czynników środowiskowych oraz rodzaju i obfitości powiązanych struktur przydatków, takich jak gruczoły apokrynowe, ekrynowe i łojowe oraz mieszki włosowe (Balato i in., 2019; Wark i Cains, 2021). Mikrobiom skóry rozciąga się aż do warstwy tkanki podskórnej (Nakatsuji i in., 2013). W homeostazie z układem odpornościowym gospodarza może tworzyć wzajemnie korzystny związek: bierze udział w regulatorowej produkcji cytokin, utrzymaniu bariery naskórkowej, różnicowaniu i homeostazie keratynocytów, hamowaniu wzrostu patogenów, indukcji lokalnych regulatorowych limfocytów T i wzmocnieniu odporności wrodzonej (Polkowska-Pruszyńska i in., 2020; Prescott i in., 2017). Zmiany w składzie mikrobiomu, zwykle w wyniku działania czynników organizmu i środowiska, mogą przesunąć go w kierunku dysbiozy – stanu, który może z kolei powodować proces chorobowy lub przyczynić się do jego rozwoju (Levy i in., 2017). W wyniku rozrostu liczebnych gatunków niepożądanych w mikrobiocie (w tym patogenów) zmienia się proporcja ilościowa i/lub jakościowa pomiędzy mikroorganizmami (Belkaid i Hand, 2014).

Pojawia się zatem pytanie o definicję prawidłowej, tzw. zdrowej mikrobioty skóry. Przeprowadzona na szeroką skalę metaanaliza danych u ludzi zdrowych i chorych wykazała, że mikrobiota zdrowej skóry to zespół drobnoustrojów charakteryzujący się dużą różnorodnością gatunkową i równowagą liczby poszczególnych mikroorganizmów. Mikrobiota skóry na danej powierzchni to ważny element w tworzeniu i utrzymywaniu homeostazy, częściowo poprzez stymulowanie skórno-układu odpornościowego. Stwierdzono, że niektóre szczepy *Staphylococcus epidermidis* wzmacniają wrodzoną odporność barierową i aktywują limfocyty T CD8 w celu ochrony przed infekcją (Naik i in., 2015). W badaniu przeprowadzonym na myszach wolnych od mikroorganizmów (ang. *germ-free*, GF) wykazano zmniejszenie syntezy IL-17A w skórze, co było odwracalne wraz z późniejszą kolonizacją gryzoni przez *S. epidermidis* (Naik i in., 2012). Inne wyniki z obserwacji dużej grupy pacjentów potwierdziły także, że dysbioza, czyli zaburzenie równowagi w mikrobiomie skóry, prowadzi do obniżenia funkcji barierowych skóry i jest jednym z czynników etiologicznych jej chorób (Belkaid i Hand, 2014; Dominguez-Bello i in., 2010; Weyrich i in., 2015). Zależność taką wykazano m.in. w przypadku trądziku pospolitego, trądziku różowatego, łuszczycy i łojotokowego zapalenia skóry. Zmniejszona różnorodność gatunkowa drobnoustrojów zasiedlających skórę jest też istotnym problemem u chorych na cukrzycę i atopowe zapalenie skóry (Weyrich i in., 2015). Zarówno różnorodność bakterii, jak i względna obfitość różnych drobnoustrojów obecnych na skórze i w niej mogą przyczyniać się do stabilności lub dysfunkcji bariery skórnej (Baldwin i in., 2017).

Współcześnie uważa się, że skórę może kolonizować ponad tysiąc różnych gatunków mikroorganizmów, głównie bakterii, ale także grzybów, żyjących na jej powierzchni lub na przydatkach skóry. Na powierzchni skóry bywają obecne roztocza i wirusy. Skład mikrobiomu skóry zmienia się w zależności od lokalizacji, co odzwierciedla różne warunki fizyczne, chemiczne i środowiskowe danego obszaru skóry. Mikrobiom skóry dorosłych jest różnorodny, jednak – pomimo stałego oddziaływania środowiska – stabilny w czasie (Guet-Revillet i in., 2020).

Gronkowce i paciorkowce są czynnikami etiologicznymi znaczącej większości wszystkich zakażeń bakteryjnych skóry. Gatunki *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* uważane są za potencjalnie chorobotwórcze dla skóry i innych narządów człowieka. Patogenność tych bakterii wynika m.in. z ich wyjątkowych zdolności do przylegania do specyficznych struktur w organizmie ludzkim i wzrostu w uprzywilejowanych niszach. Są przyczyną tak powszechnych jednostek chorobowych jak liszajec zakaźny czy zapalenie mieszków włosowych, ale również schorzeń rzadziej występujących (np. gronkowcowy zespół skóry oparzonej skóry czy paciorkowcowy zespół wstrząsu toksycznego). Narastającym problemem jest oporność gronkowców, szczególnie *S. aureus*, na antybiotyki beta-laktamowe, szerząca się także poza środowiskiem szpitalnym. Tym samym wzrasta znaczenie doboru odpowiedniej antybiotykoterapii (Stasiak i in., 2012).

Skóra zasiedlona jest głównie przez następujące cztery typy bakterii: *Actinobacteria* (stanowią 52% mikrobioty skóry, są reprezentowane m.in. przez *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium* spp., *Micrococcus* spp.), *Firmicutes* (24%, *Staphylococcus* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp.), *Proteobacteria* (16%, *Serratia* spp.) i *Bacteroidetes* (6%) (Cogen i in., 2008; Grice i Serge, 2011; Rahim i in., 2017; Skowron i in., 2021). Bakterie Gram-dodatnie są stałym składnikiem mikrobioty skóry. Szacuje się, że połowa bakterii bytujących na skórze należy do gatunku *S. epidermidis* i zasiedla wyżej umiejscowione części tkanki skórnej w ujściach mieszków włosowych. Na powierzchni skóry bytują także inne gronkowce: *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus* i *S. capitis*. Wszystkie te gatunki gronkowców określa się mianem koagulazoujemnych (ang. *coagulase-negative staphylococci*, CNS). Ze skóry regularnie izoluje się przedstawicieli rodzajów *Corynebacterium* (m.in. *C. jeikeium*), *Cutibacterium* (*C. acnes*) i *Micrococcus* (głównie *M. luteus*, a także mniej licznie występujące gatunki *M. varians*, *M. lylae*, *M. sedentarius*, *M. roseus*, *M. kristinae*, *M. nishinomiyaensis*) (Adamczyk i in., 2018). Bakterie te należą do gatunków symbiotycznych i stanowią najbardziej stabilny element mikrobiomu ludzkiej skóry.

Procentowy udział pozostałych gatunków bakterii jest znacznie mniejszy. Część z nich stanowi też zmienny element mikrobiomu. Odgrywają one jednak zasadniczą rolę w utrzymaniu równowagi w składzie ilościowym i jakościowym mikrobiomu, ponieważ warunkują wzrost innych drobnoustrojów (Adamczyk i in., 2018; Grice i in., 2009; Wójcik i in., 2021).

Skóra człowieka może być zasiedlana także przez bakterie patogenne, jak *S. aureus*, *S. pyogenes*, niektóre *Corynebacterium* spp., pałeczki Gram-ujemne (*Acinetobacter* spp.) – niezwykle istotne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i nie tylko. Ze względu jednak na obecność stałych rezydentów ich namnażanie jest ograniczone i do infekcji dochodzi jedynie w przypadku zaburzenia warunków fizykochemicznych środowiska, w stanach niedoboru immunologicznego, w trakcie antybiotykoterapii, z powodu przerwania ciągłości tkanki skórnej czy obecności w niej ciał obcych (np. cewników naczyniowych). Należy zauważyć, że również stali rezydenci tkanki skórnej mogą w sprzyjających warunkach stanowić zagrożenie dla zdrowia człowieka (Malinowska i in., 2017).

Wśród grzybów zasiedlających skórę są lipofilne gatunki z rodzaju *Malassezia*, które stanowią 1–22% mikrobiomu człowieka. *Malassezia* spp. obejmuje 14 gatunków, z czego aż 9 może kolonizować ludzką skórę. Są to: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. yamatoensis*, *M. obtusa*, *M. dermatis* i *M. japonica* (Gnat i in., 2021; Prohic i in., 2016; Rahim i in., 2017). Dominują *M. globosa* i *M. restricta* (Jagielski i in., 2013; Prohic i in., 2016). *M. globosa* i *M. sympodialis* są uważane za czynniki etiologiczne chorób dermatologicznych, rozwijających się w przypadku znacznego obniżenia odporności, mogą się też przyczynić do zakażeń ogólnoustrojowych. Do najczęstszych chorób wywoływanych przez grzyby z rodzaju *Malassezia* należą łupież pstry i zapalenie mieszków włosowych. Drobnoustroje te wpływają także na przebieg łojotokowego zapalenia skóry, łuszczycy i atopowego zapalenia skóry (Jagielski i in., 2013; Prohic i in., 2016).

Skóra człowieka jest również kolonizowana przez grzyby z rodzajów *Penicillium* (*P. chrysogenum*, *P. lanosum*), *Aspergillus* (*A. candidus*, *A. terreus*, *A. versicolor*), *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*), *Chaetomium*, *Chrysosporium*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Debaryomyces*, *Cryptococcus*, *Trichophyton*, *Rhodotorula*, *Alternaria*. Drożdżaki *C. albicans* i grzyby z rodzaju *Cryptococcus*, które często kolonizują skórę, w sprzyjających warunkach (m.in. przy uszkodzeniu powierzchni naskórka, zwiększonej wilgotności i temperaturze tkanek oraz okluzji) mogą wywołać, odpowiednio, drożdżycę (kandydozę) i kryptokozę skóry. Inne patogenne grzyby, odpowiedzialne za choroby skóry, należą do rodzajów *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton* (Prohic i in., 2016; Rahim i in., 2017).

Dane na temat stałej obecności wirusów na skórze są ciągle nader skąpe. Badania mikrobiomu tkanki skórnej w kierunku obecności wirusów wykazały, że – podobnie jak bakterie właściwe i archeony oraz grzyby – być może niektóre z nich (np. bakteriofagi) odgrywają pewną rolę w utrzymaniu homeostazy skóry (Cani, 2018; Lunjani i in., 2019; Skowron i in., 2021).

Jednak w trakcie omawiania etiologii infekcji skórnych trudno pominąć rolę wirusów (Trent i in., 2001). W tym ujęciu najważniejsze z nich, posiadające genom w postaci DNA, to: (a) herpeswirusy (wirusy z rodziny *Herpesviridae*: *Herpes simplex virus-1* odpowiedzialny za opryszczkę wargową, *Herpes simplex virus-2* wywołujący opryszczkę narządów płciowych, *Varicella-zoster virus* będący czynnikiem etiologicznym ospy wietrznej i półpaśca, *Herpesvirus hominis-6* i *Herpesvirus hominis-7* powodujące rumień nagły, inaczej nazywany gorączką trzydniową lub chorobą szóstą, ludzki herpeswirus typu 8 związany z mięsakiem Kaposiego), (b) *Human papillomavirus* (wirusy z rodziny *Papillomaviridae* odpowiadające za rozwój brodawek skórnych, a także zmian na błonach śluzowych – chorobę Hecka, kłykciny kończyste, jak również nowotworów – raka szyjki macicy, prąca, odbytu, raka okołopaznokciowego), (c) *Human parvovirus B19* (wirus wywołujący rumień zakaźny zwany chorobą piątą oraz zespół rękawiczek i skarpetek), (d) *Molluscipoxvirus* (wirus mięczaka zakaźnego), (e) *Variola virus* (wirus ospy prawdziwej; od roku 1978 zakażeń brak). Spośród wirusów z materiałem genetycznym pod postacią RNA, odpowiedzialnych za infekcje skórne, wymienić należy: (a) wirusa różyczki (z rodziny *Togaviridae*), (b) wirusa odry (z rodziny *Paramyxoviridae*), (c) enterowirusy wchodzące w skład rodziny *Picornaviridae* (wirusy Coxsackie A wywołujące chorobę dłoni, stóp i jamy ustnej oraz wirus ECHO-16, czynnik etiologiczny choroby bostońskiej).

Udowodniono występowanie na skórze bakteriofagów z rodzin *Myoviridae* i *Siphoviridae*, a także bakteriofagów bakterii z rodzajów *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, których liczba jest zmienna na powierzchni różnych obszarów skóry (Malinowska i in., 2017).

Jak wspomniano wcześniej, niezwykle istotnym składnikiem mikrobiomu skóry są CNS, w szczególności *S. epidermidis*, oraz mikrokoki, głównie *M. luteus*. Bakterie te występują na całej skórze człowieka. Najliczniej kolonizują obszary fałdów skórnych (pachy, pachwiny, okolice anogenitalne). Poprzez zasiedlanie skóry i zajmowanie nisz, które mogłyby stanowić środowisko wzrostu patogenów, prawidłowy mikrobiom (w tym wymienione ziarenkowce Gram-dodatnie) chroni organizm człowieka przed obcą, potencjalnie chorobotwórczą mikroflorą. Proces ten określa się mianem oporności kolonizacyjnej. Skóra, tworząca fizyczną barierę oraz będąca siedliskiem mikroflory autochtonicznej, stanowi – obok wrodzonego układu immunologicznego – integralną część pierwszej linii obrony przed drobnoustrojami patogennymi (Cundell, 2018). Dodatkowo mikrobiota skóry (zwłaszcza *S. epidermidis*) hamuje wzrost drobnoustrojów chorobotwórczych poprzez wydzielanie AMP i stymulowanie keratynocytów naskórka do ich wytwarzania (Gallo, 2017). Wpływ mikrobioty skóry na funkcjonowanie układu odpornościowego jest mało poznany. Wiadomo jednak, że bakterie zasiedlające skórę istotnie wpływają na utrzymanie homeostazy układu immunologicznego, modulują wrodzoną odpowiedź immunologiczną i oddziałują na rozwój odpowiedzi nabytej. Mikrobiom podlega zmianom w zależności od wieku, płci, grupy etnicznej, klimatu i ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, środowiska życia i pracy, stylu życia (dieta, nawyki higieniczne i kosmetyczne, rodzaj noszonej odzieży, uprawianie sportu, sięganie po alkohol i inne używki), narażenia na stres i stosowanych leków (Adamczyk i in., 2018; Belkaid i Hand, 2014; Grice i Serge, 2011).

CNS, zaliczane do mikrobioty skóry, a będące *de facto* jej dominującym składnikiem, w określonych warunkach również mogą wywołać choroby u ludzi. Gatunki takie jak *S. epidermidis* czy *S. haemolyticus* są coraz częściej izolowane z przypadków zakażeń związanych z opieką medyczną (ang. *healthcare-associated infection*, HAI), a według niektórych badaczy potencjał chorobotwórczy wymienionych drobnoustrojów zdaje się być zbliżony do tego, który charakteryzuje gatunek *S. aureus*. Zakażenia szpitalne powodowane przez CNS dotyczą szczególnie pacjentów z zaburzeniami odporności. Najważniejszymi czynnikami ryzyka są: cewniki naczyniowe, implanty z biopolimerów, a także szeroko stosowane antybiotyki. Zakażenie na ogół rozwija się powoli, obserwuje się np. długi okres bezobjawowy pomiędzy momentem wszczęcia implantu i pojawieniem się u pacjenta objawów klinicznych infekcji (Dzilińska i Ruszkowska, 2018).

S. aureus i *S. pyogenes* są patogenami ściśle związanymi ze znaczną chorobowością i umieralnością wśród ludzi, zarówno w warunkach szpitalnych, jak i pozaszpitalnych. Mogą powodować wiele chorób, począwszy od łagodnych zakażeń skóry i tkanek miękkich po ciężkie, zagrażające życiu choroby, takie jak bakteremia, zakażenia skóry i tkanek miękkich z powikłaniami, zapalenie szpiku i kości, infekcyjne zapalenie wsierdzia. Pierwotne zakażenia skóry i tkanek miękkich dotyczą skóry niezmienionej chorobowo i są najczęściej wywoływane przez *S. pyogenes* lub *S. aureus* (Stasiak i in., 2012; Piérard-Franchimont i in., 2012). Zakażenia skóry zaostrzają zwykle przebieg przewlekłych chorób tej tkanki (np. wyprysku kontaktowego lub atopowego zapalenia skóry) i zaburzają jej naturalne właściwości obronne. Czynniki predysponujące do zakażeń skóry i tkanek miękkich to: przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, niewydolność żylna kończyn dolnych, upośledzony drenaż limfatyczny, polineuropatie, cukrzyca, obecność wszczepów alloplastycznych naczyniowych i ortopedycznych, urazy, przebyte zabiegi operacyjne, otyłość, zaniedbania higieniczne, zaburzenia odporności (Stasiak i in., 2012). *S. aureus* i *S. pyogenes* mogą wywoływać zakażenia skóry i tkanek miękkich samodzielnie lub współistniejąco (infekcje mieszane). Do zakażeń paciorkowcowo-gronkowcowych zalicza się liszajca zakaźnego, niesztowicę, piodermię przewlekłą, wyprzenie bakteryjne, zapalenie tkanki łącznej oraz zapalenie ropne wałów paznokciowych (tzw. zanokcicę). Złożona etiologia zakażenia pogłębia ciężkość przebiegu infekcji i niejednokrotnie wymaga szybkiej interwencji lekarza oraz wdrożenia szerokowidmowej antybiotykoterapii, zazwyczaj z koniecznością korekty w terapii celowanej (Stasiak i in., 2012; Piérard-Franchimont i in., 2012).

Przyjmuje się, że człowiek jest naturalnym rezerwuarem *S. aureus*. Bakterie najczęściej kolonizują skórę, nozdrza przednie, doły pachowe i okolice odbytu. Średnią częstość kolonizacji przedsionków nosa przez *S. aureus* w populacji ogólnej ocenia się na 37%. U większości zdrowych osób nosicielstwo ma charakter przemijający, ale w 30–35% przypadków jest ono przewlekłe. Około

25–30% populacji ogólnej stanowią nosiciele jednego lub więcej szczepów *S. aureus*, głównie w jamie nosowej (Backx i Healy, 2008). Nosicielstwo wśród personelu medycznego szacuje się nawet na 90% (Szewczyk, 2019). Pozostaje kwestią sporną, czy *S. aureus* powinien być zaliczany do mikrobioty człowieka. Gatunek ten jest bowiem przyczyną wielu infekcji, w tym głównym czynnikiem etiologicznym zakażeń skóry. To jeden z najważniejszych patogenów ludzkich, cechujący się wyjątkową zdolnością do adaptacji do warunków środowiskowych, pokaźnym wachlarzem czynników wirulencji, a także złożoną antybiotykoopornością.

S. pyogenes jest jednym z głównych czynników etiologicznych zakażeń skóry i gardła. Wywołuje też zagrażające życiu infekcje inwazyjne. Podobnie jak *S. aureus* charakteryzuje się dużym potencjałem chorobotwórczym, a mimo to może wchodzić w skład mikrobiomu górnych dróg oddechowych i nie powodować u swego gospodarza żadnych objawów klinicznych. Szacuje się, iż nosicielami *S. pyogenes* jest około 5% osób dorosłych i co najmniej 15% dzieci (Szewczyk, 2019).

Co ciekawe, różne szczepy gatunków *S. aureus* i *S. pyogenes* dysponują różnymi zestawami czynników wirulencji, dlatego nawet jeśli u dwóch różnych osób zakażonych stwierdzona zostanie ta sama etiologia infekcji (*S. aureus* lub *S. pyogenes*), obraz kliniczny chorób i ich przebieg mogą diametralnie się różnić.

Opracowanie poświęcono dwóm najważniejszym czynnikom etiologicznym zakażeń skóry i tkanki podskórnej – *S. aureus* i *S. pyogenes*. Przybliżono mikroskopową i makroskopową charakterystykę bakterii oraz ich podstawowe wymagania wzrostowe, opisano rolę głównych czynników chorobotwórczości drobnoustrojów w patogenezie zakażeń i przebieg kliniczny infekcji, przywołano bieżące dane epidemiologiczne (dla chorób podlegających obowiązkowi rejestracji) i aktualne wytyczne na temat terapii zakażeń. Zasygnalizowano także najważniejsze problemy z lekoopornością wśród omawianych mikroorganizmów. Wskazano najbardziej skuteczne drogi profilaktyki infekcji.

Rodzaj *Staphylococcus* (gronkowce) ***Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z rodzaju *Staphylococcus* podzielono na około 50 gatunków, z czego połowa związana jest z organizmem człowieka i stanowi istotną część jego mikrobiomu, a także wywołuje infekcje. Są to Gram-dodatnie ziarenkowce o średnicy 1–1,5 μm . Wskutek podziału komórek w wielu płaszczyznach w preparatach mikroskopowych tworzą nieregularne układy przypominające kiście winogron. Mogą wytwarzać wielocukrową otoczkę, glikokaliks lub śluz. Nie posiadają rzęsek, nie sporują (Tille, 2017).

W ciągu 18–24 godzin wyrastają na zwykłych pożywkach bakteriologicznych (optymalna temperatura inkubacji wynosi 30–37°C). Są względnie beztlenowcami. Na pożywkach stałych tworzą kolonie o średnicy 2–4 mm, okrągłe, wypukłe, lśniące i o równym brzegu. Niektóre gatunki gronkowców powodują beta-hemolizę widoczną na podłożu agarowym suplementowanym erytrocytami baraniami (np. *S. aureus*). Wspólną cechą gronkowców jest zdolność wytwarzania katalazy. Odróżnia je to od innych, istotnych z medycznego punktu widzenia ziarenkowców Gram-dodatnich – paciorkowców (drobnoustroje z rodzaju *Streptococcus* są zawsze katalazoujemne). Natomiast w obrębie rodzaju *Staphylococcus* gatunki mogą wytwarzać koagulazę (są koagulazododatnie) lub być tej zdolności pozbawione (gronkowce koagulazo-ujemne, ang. *coagulase-negative staphylococci*, CNS) (Szewczyk, 2019). Katalaza i koagulaza to enzymy bakteryjne o różnych aktywnościach (katalaza rozkłada nadtlenek wodoru do wody i tlenu, koagulaza przekształca fibrynogen w fibrynę i powoduje wykrzepianie białek osocza). W diagnostyce zakażeń gronkowcowych stosuje się podłoża wybiórczo-różnicujące z chlorkiem sodu i mannitolem, np. podłoże Chapmana. *S. aureus* rozkłada mannitol (jest gronkowcem mannitolo-dodatnim).

Podobne do siebie pod względem cech diagnostycznych gatunki bakterii z rodzaju *Staphylococcus* zebrano w trzech grupach: gronkowce koagulazo-dodatnie i wrażliwe na

nowobiocynę (*S. aureus*, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*), gronkowce koagulazo-ujemne i wrażliwe na nowobiocynę (*S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*), gronkowce koagulazo-ujemne i odporne na nowobiocynę (*S. saprophyticus*, *S. cohnii*, *S. xylosus*) (Mahon i in., 2015).

S. aureus, ze względu na właściwości biologiczne, jest uznawany za najbardziej chorobotwórczy gatunek gronkowców, zdolny do zakażenia każdej tkanki i narządu. Jest jednym z najważniejszych czynników etiologicznych zakażeń skóry i kości. Jego wyjątkowy potencjał chorobotwórczy wynika wprost z szerokiego spektrum czynników wirulencji, którymi dysponuje (związanych z komórką bakteryjną, jak również wydzielanych pozakomórkowo – toksyn i enzymów; Tabela 1).

Tabela 1. Czynniki chorobotwórczości *S. aureus* (Mahon i in., 2015; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Otoczka	Ma właściwości antyfagocytarne i antykomplementarne.
Glikokaliks i śluz	Pełnią zasadniczą rolę w adhezji komórek bakteryjnych do uszkodzonych tkanek i w ich kolonizacji (Akiyama i in., 2002).
Peptydoglikan	Składnik ściany komórkowej, wykazuje działanie prozapalne, w tym gorączkotwórcze, aktywuje białka dopełniacza (Schneewind i Missiakas, 2019).
Białko A	Jest to grupowo swoisty antygen ściany komórkowej. Hamuje fagocytozę poprzez wiązanie z fragmentem F _c immunoglobulin i w ten sposób chroni bakterie przed opsonizacją; aktywuje białka dopełniacza (Schneewind i Missiakas, 2019).
Kwasy tejchojowe	Składowe bakteryjnej ściany komórkowej, pełnią rolę adhezyn (Schneewind i Missiakas, 2019).
Białka wiążące glikoproteinowe składniki tkanek	Są to białka adhezyjne, wiążące m.in. fibronektynę, witronektynę, kolagen, elastynę, lamininę, plazminogen.
Czynnik skupiania (ang. <i>clumping factor</i> , CF)	Jest to receptor dla fibrynogenu, powoduje wykrzepianie białek osocza poprzez wiązanie się z fibrynogenem i przekształcanie go w fibrynę.
Koagulaza	Enzym reagujący z protrombiną krwi, przekształcający fibrynogen w fibrynę, co skutkuje wykrzepianiem białek osocza.
Stafylokinaza	Fibrynolizyna, aktywuje plazminogen do plazminy, która hydrolizuje fibrynę – powoduje to rozpuszczenie skrzepu (prezentuje działanie przeciwstawne do aktywności koagulazy i CF).
Enzymy biorące udział w niszczeniu tkanek gospodarza	Proteazy (rozkład białek), hialuronidaza (hydroliza kwasu hialuronowego tkanki łącznej), nukleazy (hydroliza kwasów nukleinowych), lipazy (fosfolipaza, lipoproteaza – rozkład związków lipidowych).

Tabela 1. Czynniki chorobotwórczości *S. aureus* (cd.)

Hemolizyny	Są to cytotoksyny. Powodują lizę erytrocytów, leukocytów, makrofagów, płytek krwi, wykazują działanie dermonekrotyczne (u <i>S. aureus</i> wyróżniono hemolizyny typu alfa, beta, gamma i delta; hemolizyna beta jest sfingomielinazą C).
Siderofory	Umożliwiają wychwyt jonów żelaza z organizmu gospodarza do bakterii.
Penicylinaza	Enzym hydrolizujący pierścień beta-laktamowy penicylin.
Enterotoksyny gronkowcowe (A–U)	Superantygeny (egzotoksyny immunomodulujące), odporne na działanie enzymów proteolitycznych i niskie pH soku żołądkowego (zachowują aktywność w szerokim przedziale pH: 3–11), ciepłostalne (w temp. 100°C nie ulegają denaturacji przez 30 minut), wywołują gronkowcowe zatrucie pokarmowe z nasilonymi wymiotami i biegunką (głównie A, B i D), a także wstrząs toksyczny (głównie B i C, czasami G oraz I) (Benkerroum, 2018).
Toksyny zespołu wstrząsu toksycznego (ang. <i>toxic shock syndrome toxin-1, -2</i> ; TSST-1, -2)	Superantygeny (egzotoksyny immunomodulujące) (Futoma-Kołoch i Tobiasz, 2010); są wydzielane w środowisku mikroaerofilnym (np. pochwy) przez lizogenne szczepy <i>S. aureus</i> , wywołują wstrząs toksyczny.
Eksfoliatyny (A–D)	Superantygeny, immunomodulujące egzotoksyny epidermolityczne o aktywności proteaz serynowych, syntetyzowane przez lizogenne szczepy <i>S. aureus</i> (kodowane przez faga II), oddzielają warstwę ziarnistą naskórka od jego pozostałych warstw, odpowiedzialne za gronkowcowy zespół skóry oparzonej (Nishifuji i in., 2008).
Leukocydyna Panton-Valentine (ang. Panton-Valentine leukocidin, PVL)	Cytotoksyna perforująca błonę cytoplazmatyczną neutrofilów, monocytów i makrofagów; hamuje fagocytozę (Li i in., 2011).

EPIDEMIOLOGIA

S. aureus występuje powszechnie w populacji ludzkiej. Bytuje na błonach śluzowych przedsonka nosa, jamy ustnej, gardła, pochwy, odbytu i na powierzchni skóry (Mehraj i in., 2016). Zasiedlenie organizmu człowieka przez te bakterie może mieć miejsce tuż po porodzie – źródłem drobnoustrojów są osoby z najbliższego otoczenia noworodka, matka lub personel medyczny. Większość zakażeń gronkowcowych wywoływana jest przez szczepy mikroflory własnej człowieka, po ich wtargnięciu w głąb tkanek. Spadek odporności organizmu (np. w przebiegu zakażenia o innej etiologii), rozległe oparzenia, zabiegi chirurgiczne, głód, stres, stosowanie immunosupresji czy zaostrzenie atopowego zapalenia skóry mogą przyczynić się do rozsiewu patogenu w organizmie (Kale i Dhawan, 2016). Ponadto bakterie należące do gatunku *S. aureus* przenoszą się poprzez bezpośredni kontakt z chorym lub nosicielem, a także przez kontakt pośredni (za pośrednictwem skontaminowanych bakteriami przedmiotów), jak również drogą kropelkową. W przypadku gronkowcowego zatrucia pokarmowego transmisja drobnoustrojów odbywa się drogą pokarmową.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Potencjał chorobotwórczy określonego szczepu *S. aureus* wynika z sumy efektów działania jego czynników wirulencji. Nie istnieje szczep gronkowca złocistego, który dysponowałby wszystkimi znanymi czynnikami chorobotwórczości bakterii z gatunku *S. aureus*. Dlatego obraz kliniczny zakażeń o etiologii *S. aureus* jest różnorodny. Drobnoustrój może wywołać stany zapalne i ropne we wszystkich tkankach i narządach.

Zakażenia powodowane przez *S. aureus* można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej z nich zalicza się ostre stany zapalne lub ropne, mające swój początek w miejscu wtargnięcia zarazka: (a) infekcje błon śluzowych – zapalenie błony śluzowej gardła, nosa, zatok bocznych, spojówek, pochwy; (b) infekcje ropne skóry – liszajec zakaźny, zlokalizowane zapalenie mieszkka włosowego (np. jęczmień, rozsiane zapalenie mieszkka włosowego – figówka, czyrak pojedynczy, czyrak gromadny, czyli karbunkuł, ropnie mnogie pach, ropnie mnogie niemowląt); (c) infekcje tkanki podskórnej – zanokcica, zastrzał, zapalenie sutka u kobiet karmiących piersią. W drugiej grupie infekcji o etiologii *S. aureus* znajdują się zakażenia uogólnione, związane z: (a) rozsiewem patogenu drogą krwi (zapalenie płuc, kości, stawów, infekcje protez stawowych i torebki stawowej, szpiku kostnego, wsierdza, ucha środkowego, opon mózgowo-rdzeniowych – OMR); (b) oddziaływaniem toksyn (gronkowcowe zatrucie pokarmowe, zapalenie pęcherzowe i złuszczone skóry noworodków, gronkowcowy zespół wstrząsu toksycznego, rzekomobłoniaste zapalenie okrzężnicy – rzadko) (Mahon i in., 2015).

Do zakażeń w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) najczęściej dochodzi drogą krwionośną, przez ciągłość z zakażonych tkanek lub wskutek bezpośredniego wniknięcia drobnoustroju, np. w trakcie zabiegu neurochirurgicznego (Aguilar i in., 2010).

S. aureus jest ważnym czynnikiem etiologicznym ostrego pierwotnego zapalenia kości i stawów we wszystkich grupach wiekowych z wyjątkiem noworodków, a także głównym czynnikiem etiologicznym przewlekłego zapalenia kości i zapalenia torebki stawowej (np. w następstwie użycia skontaminowanych protez stawowych). (Schmitt, 2017). *S. aureus* rzadko wywołuje infekcje dróg moczowych.

Egzotoksyny gronkowcowe, w tym superantygeny – silnie i bezpośrednio pobudzające limfocyty T i makrofagi do masywnego uwalniania cytokin – są odpowiedzialne za rozwój szeregu niebezpiecznych schorzeń. Opisano je w Tabeli 2.

Tabela 2. Najważniejsze choroby powodowane przez egzotoksyny *S. aureus* (Mahon i in., 2015; Oliveira i in., 2018).

Nazwa	Charakterystyka schorzenia
Gronkowcowe zatrucie pokarmowe (ang. <i>staphylococcal food poisoning</i> , SFP)	Spożycie pokarmu (najczęściej lodów, kremów, śmietany, sałatki jarzynowej, konserwy mięsnej) z enterotoksyną gronkowcową prowadzi w ciągu 1–6 godzin do nudności i gwałtownych wymiotów z bólem brzucha i biegunką, bez gorączki. Objawy ustępują w ciągu doby. Źródłem trafiających do pokarmu bakterii, producentów enterotoksyn, są nosiciele lub osoby z gronkowcowym zakażeniem skóry (enterotoksyny A i B). Enterotoksyna B może odpowiadać za rozwój rzekomobłoniastego zapalenia okrzężnicy (są to rzadkie przypadki, głównym czynnikiem etiologicznym rzekomobłoniastego zapalenia jelit, rozwijającego się w następstwie stosowania szerokowidmowej antybiotykoterapii, pozostaje <i>Clostridioides difficile</i>). Mleko od krów z gronkowcowym zapaleniem wymienia może zawierać enterotoksyny C i D. Szacuje się, że 30–50% szczepów <i>S. aureus</i> syntetyzuje enterotoksyny. W Polsce w roku 2019 zdiagnozowano 13 przypadków SFP (zapadalność wyniosła 0,03 na 100 tys. ludności), a w roku 2018 było to 66 zachorowań (zapadalność 0,17 na 100 tys. ludności) (Czarkowski i in., 2020).

Tabela 2. Najważniejsze choroby powodowane przez egzotoksyny *S. aureus*... (cd.)

Gronkowcowy zespół skóry oparzonej (ang. <i>staphylococcal scalded-skin syndrome</i> , SSSS)	Choroba występuje rzadko, zwykle u niemowląt i małych dzieci do 5. roku życia. Może się rozwinąć u dzieci starszych i dorosłych z niedoborem odporności, chorobą nerek, w związku z leczeniem immunosupresyjnym czy chorobą nowotworową. Eksfoliatyna wiąże się z desmogleiną 1 powierzchniowych warstw naskórka, czego następstwem jest akantoliza (rozwarstwienie naskórka) (Amagai i in., 2002). Tuż pod warstwą rogową naskórka powstaje wiotki pęcherz (obserwuje się tzw. spęzanie naskórka – dodatni objaw Nikolskiego).
Gronkowcowy zespół wstrząsu toksycznego (ang. <i>staphylococcal toxic shock syndrome</i> , STSS)	Rzadko występująca, ostra, zagrażająca życiu choroba z gorączką, spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, zaburzeniem czynności narządów wewnętrznych, płonniczo-podobną wysypką zlokalizowaną zwykle w okolicach zgięciowych (w fazie rekonwalescencji dochodzi do złuszczenia naskórka, głównie dłoni i podeszew stóp, wypadania włosów i paznokci). Niemal wszystkie przypadki wstrząsu toksycznego mają związek z menstruacją i stosowaniem tamponów dopochwowych oraz są wywoływane przez TSST-1 (śmiertelność sięga 2,5%) (Berger i in., 2019; Schlievert i Davis, 2020), ale STSS może wystąpić także w połogu, po septycznym poronieniu, jako powikłanie zabiegu ginekologicznego czy w związku ze stosowaniem mechanicznych środków antykoncepcyjnych. Co więcej – połowa przypadków wstrząsu toksycznego bez związku z menstruacją jest także powodowana przez TSST-1 (np. u pacjentów z oparzeniem, odmrożeniem, ugryzieniem przez owada, u osób z niedoborami odporności) (Poudeh i in., 2020; Raumanns i in., 1995; Sánchez i in., 2020) – śmiertelność sięga tu 6,5%. STSS rozwija się, gdy dojdzie do kolonizacji organizmu człowieka lub infekcji szczepem <i>S. aureus</i> syntetyzującym TSST. Niski poziom przeciwciał przeciwko TSST sprzyja jej aktywności. Początek choroby jest nagły, najpierw pojawiają się gorączka, dolegliwości brzuszne, bóle mięśni i głowy, a następnie rozwija się wstrząs z niewydolnością wielonarządową (zaburzenia krążeniowo-oddechowe, niewydolność nerek, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe – ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> , DIC). Odpowiedzialny za zakażenie szczep <i>S. aureus</i> udaje się wyhodować z krwi zaledwie 15% chorych. Choroba nie pozostawia trwałej odporności, dlatego kobiety – po przejściu zakażenia – nie powinny stosować tamponów dopochwowych i mechanicznych środków antykoncepcyjnych.
Martwicze zapalenie płuc	Ciężka choroba powodowana przez szczepy <i>S. aureus</i> syntetyzujące PVL – cytotoksyna ta wydzielana jest głównie przez metycylino-oporne szczepy <i>S. aureus</i> (ang. <i>methicillin-resistant S. aureus</i> , MRSA) (Li i in., 2011).

Materiałem do badań w kierunku *S. aureus*, w zależności od postaci klinicznej zakażenia, są: ropa, płyny, wydzieliny i wydaliny ustrojowe, wymazy z miejsc chorobowo zmienionych (Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *S. aureus* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie ziarenkowce w skupiskach).
2. Beta-hemoliza.
3. Test na katalazę – dodatni.
4. Test na koagulazę – dodatni.
5. Test na rozkład mannitolu – dodatni (gronkowiec mannitolo-dodatni).
6. Test (lateksowy) na obecność CF i białka A – dodatni.

Wstępny etap diagnostyki umożliwia poznanie podstawowej charakterystyki drobnoustroju wyhodowanego z materiału klinicznego i nadanie kierunku zautomatyzowanemu procesowi diagnostycznemu. Diagnostykę zakażeń patogenami bakteryjnymi, omówionymi we wszystkich rozdziałach monografii, przyspieszają i ułatwiają różne gotowe, komercyjne, złożone zestawy testów biochemicznych, zarówno manualnych (np. system API), jak i automatycznych (np. Phoenix, Vitek 2 Compact), a także spektrometria mas (np. Vitek MS), które pozwalają ustalić gatunek izolatu odpowiedzialnego za infekcję. W przypadku systemów Phoenix i Vitek 2 Compact możliwa jest również ocena lekowrażliwości izolatu.

LECZENIE

Ropień spowodowany przez *S. aureus* wymaga przede wszystkim nacięcia i drenażu (Hryniewicz i in., 2012).

Antybiotykoterapia zakażeń gronkowcowych stanowi obecnie spore wyzwanie. Znakomita większość szczepów *S. aureus* wytwarza penicyliny i wykazuje tym samym oporność na penicyliny naturalne. Dlatego lekami z wyboru w terapii zakażeń o tej etiologii są odporne na penicyliny gronkowcowe penicyliny półsyntetyczne (np. kloksacylina), antybiotyki beta-laktamowe z inhibitorami beta-laktamaz (np. amoksycylina z kwasem klawulanowym) i cefalosporyny aktywne wobec ziarenkowców Gram-dodatnich (np. cefazolina) (Dzierżanowska-Fangrat i in., 2020; Hryniewicz i in., 2012; Hryniewicz i in., 2013).

Niestety, coraz więcej szczepów gronkowca złocistego wykazuje nabytą oporność na niemal wszystkie antybiotyki beta-laktamowe – określa się je jako szczepy MRSA. Zakażenia przez nie wywoływane kojarzono do niedawna przede wszystkim ze szpitalami i placówkami przewlekłej opieki medycznej (ang. *healthcare-associated methicillin-resistant S. aureus*, HA-MRSA), co było związane z selekcją opornych szczepów bakteryjnych w wyniku intensywnego stosowania antybiotyków. Od momentu wykrycia w 1961 roku infekcje powodowane przez MRSA odnotowywano tylko w ściśle określonych populacjach: wśród pacjentów mających bezpośredni kontakt ze służbą zdrowia (szpitalami, ośrodkami opieki długoterminowej, ośrodkami dializ), u osób z cewnikami naczyniowymi (Bigos i Denys, 2008; Bigos i Łysakowska, 2013; Pawlik i in., 2020). Ale od kilkunastu już lat obserwuje się znaczny wzrost częstości zakażeń o etiologii MRSA u osób, które nie mają bezpośredniego kontaktu z ośrodkami opieki zdrowotnej. Takie infekcje, z uwagi na brak możliwych do zidentyfikowania czynników ryzyka, określa się jako pozaszpitalne zakażenia szczepami MRSA (ang. *community-associated methicillin-resistant S. aureus*, CA-MRSA). Stwierdza się je u zdrowych wcześniej dzieci, sportowców i więźniów (Deurenberg i Stobberingh, 2008; Piérard-Franchimont i in., 2012).

Pojawienie się szczepów gronkowca złocistego opornych na podstawową grupę antybiotyków stosowanych w leczeniu otwartym, tj. na antybiotyki beta-laktamowe, stanowi ogromne zagrożenie, związane zarówno z samym przebiegiem zakażenia, jak i opóźnieniem w doborze właściwego antybiotyku. Dominujące kliniczne postaci infekcji o etiologii CA-MRSA to zapalenie tkanki podskórnej lub głębokie ropne owrzodzenia w obrębie skóry, a także ciężkie, zagrażające życiu, zapalenie płuc występujące często u zdrowych ludzi, w relatywnie młodym wieku (Kale i Dhawan, 2016). Zmiany ropne na skórze osoby zakażonej są rezerwuarem drobnoustrojów, z którego łatwo odbywa

się transmisja patogenów do nowych gospodarzy, co wyraża się w postaci częstych ognisk epidemicznych wśród osób bezpośrednio kontaktujących się z chorymi lub nosicielami, szczególnie w środowiskach zamkniętych.

Szczepy CA-MRSA, oprócz zmienionej wrażliwości na antybiotyki, mają podwyższony potencjał epidemiczny, a także zwiększoną zjadliwość z powodu swojej zdolności do syntezy PVL (Deurenberg i Stobbering, 2008).

Genetycznym podłożem metycylinooporności (w praktyce oznaczającej oporność na niemal wszystkie antybiotyki beta-laktamowe) jest usytuowany na ruchomym elemencie genetycznym, w tzw. kasecie *SCCmec*, gen *mecA* kodujący zmienione białka wiążące penicylinę (ang. *penicillin-binding proteins*, PBPs) (Lakhundi i Zhang, 2018; Szczuka i Kaznowski, 2014). Dotychczas opisano siedem różnych typów kaset *SCCmec*. Szczepy CA-MRSA posiadają zwykle kasetę typu IV, V lub VII, natomiast szczepy HA-MRSA dysponują najczęściej kasetami *SCCmec* typu I, II lub III. W mobilnym elemencie genetycznym *SCCmec*, oprócz genu *mecA*, mogą znajdować się geny warunkujące oporność na antybiotyki spoza grupy antybiotyków beta-laktamowych. Szpitalne szczepy MRSA, czyli HA-MRSA, posiadają zwykle kasety *SCCmec* zawierające geny oporności na antybiotyki z różnych grup chemicznych i dlatego z reguły są wielolekooporne. Szczepy CA-MRSA prezentują natomiast zróżnicowane pod względem geograficznym i środowiskowym profile oporności (zwykle są wrażliwe na kotrimoksazol, klindamycynę, rifampicynę, wankomycynę, tigecyklinę i linezolid) (Khan i in., 2018). Typowe zmiany skórne, sugerujące możliwość zakażenia CA-MRSA, występują pod postacią głębokich ropni. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest przynależność pacjenta do jednej z grup ryzyka (uczęszczanie do żłobka lub przedszkola, wyczynowe uprawianie sportu, pobyt w domu opieki, odbywanie kary w więzieniu, służba wojskowa lub inne skoszarowane służby mundurowe).

Szczepy gronkowca złocistego, zarówno te metycylinooporne, jak i metycylinowrażliwe, coraz częściej wykazują oporność typu MLS_B (ang. *macrolide-licosamide-streptogramin B*) – wobec nich skuteczność tracą makrolidy, linkosamidy i streptograminy B (Dzierżanowska-Fangrat i in., 2020; Hryniewicz i in., 2012; Hryniewicz i in., 2013).

Gronkowce mogą też być odporne na wankomycynę (ang. vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA), co w przypadku, gdy mamy do czynienia z zakażeniem o etiologii MRSA i koniecznością użycia wankomycyny – leku z wyboru w zakażeniach MRSA – bardzo komplikuje proces leczenia przeciwdrobnoustrojowego (Dzierżanowska-Fangrat i in., 2020; Hryniewicz i in., 2012; Hryniewicz i in., 2013).

Ponieważ szczepy *S. aureus* dysponują tak istotnymi mechanizmami oporności na antybiotyki, stają się nieprzewidywalne, a zastosowanie wobec nich terapii empirycznej wiąże się z wysokim ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego zawsze gdy podejrzewa się infekcję gronkowcową, należy pobrać adekwatny do postaci klinicznej zakażenia materiał diagnostyczny, wyhodować odpowiedzialny szczep bakteryjny, określić jego lekowrażliwość i leczyć pacjenta zgodnie ze wskazaniami antybiogramu. W zakażeniach o etiologii MRSA stosuje się zwykle wankomycynę lub linezolid, są to jednak antybiotyki stosowane wyłącznie w leczeniu zamkniętym. Niestety, pojawiają się już także szczepy odporne na oksazolidynony (w tym na linezolid) (Dzierżanowska-Fangrat i in., 2020; Hryniewicz i in., 2012; Hryniewicz i in., 2013).

Szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę lub wankomycynę, lub oksazolidynony są zaliczane do patogenów alarmowych i podlegają obowiązkowi zgłaszania i rejestracji w inspektoratach sanitarnych (Rozporządzenie Ministra Zdrowia, 2011; Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.).

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala (2011) znajduje się wykaz czynników alarmowych stanowiących największe zagrożenie epidemiologiczne w opiece szpitalnej. Oprócz wymienionych wyżej lekoopornych izolatów *S. aureus* są na niej inne istotne patogeny bakteryjne, m.in.: (a) enterokoki odporne na glikopeptydy lub oksazolidynony, (b) pałeczki jelitowe wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym lub odporne na karbapenemy lub polimyksyny, (c) pałeczki niefermentujące z rodzajów *Pseudomonas* i *Acinetobacter* odporne na karbapenemy lub polimyksyny, (d) pneumokoki odporne na cefalosporyny III generacji lub penicylinę, (e) toksynogenne szczepy *Clostridioides difficile*,

(f) *Clostridium perfringens*. Ponadto w wykazie umieszczono lekooporne drożdżaki *Candida* spp., grzyby z rodzaju *Aspergillus* oraz wirusy (*Rotavirus*, *Norovirus*, syncytialny wirus oddechowy, wirusy zapalenia wątroby typu B i C, ludzki wirus niedoboru odporności – ang. *human immunodeficiency virus*, HIV). Czynniki alarmowymi podlegającymi obowiązkowi rejestracji są również wszystkie biologiczne czynniki chorobotwórcze izolowane z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) odpowiedzialne za uogólnione lub inwazyjne zakażenia.

Ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (2008) prezentuje natomiast wykaz zakażeń i chorób zakaźnych podlegających obowiązkowej rejestracji.

PROFILAKTYKA

Zapobieganie zakażeniom o etiologii *S. aureus* ma charakter nieswoisty, z zastosowaniem izolacji kontaktowej. W placówkach służby zdrowia należy dążyć do redukcji częstości występowania HAI (Pawlik i in., 2020).

Rodzaj *Streptococcus* (paciorkowce)

Streptococcus pyogenes (paciorkowiec ropotwórczy)

Paciorkowiec grupy A (ang. group A *Streptococcus*, GAS)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z rodzaju *Streptococcus* to Gram-dodatnie ziarenkowce o średnicy komórki nie przekraczającej 0,5–1µm. Dzielą się wzdłuż jednej osi komórkowej i tworzą widoczne w preparacie mikroskopowym układy łańcuchowe (jak w przypadku *S. pyogenes* czy *S. agalactiae*) lub dwoinki (*S. pneumoniae*). Mogą posiadać otoczkę lub glikokaliks, nie mają rzęsek, nie są zdolne do sporulacji (Tille, 2017).

Paciorkowce są względnie beztlenowe (niektóre gatunki preferują do wzrostu warunki kapnofilne). Rosną tylko na podłożach wzbogaconych. Zwykle hoduje się je na pożywce agarowej z erytrocytami baraniami, co pozwala ocenić właściwości hemolityczne bakterii. Po 24-godzinnej inkubacji w temp. 35–37°C pojawiają się bezbarwne drobne kolonie, mniejsze od kolonii gronkowców. Paciorkowce nie wytwarzają katalazy (są katalazoujemne) (Szewczyk, 2019).

Różnicowanie gatunków w obrębie rodzaju *Streptococcus* jest skomplikowane. Obecnie stosuje się cztery uzupełniające się schematy klasyfikacji paciorkowców. Po pierwsze, podział na sześć grup filogenetycznie spokrewnionych gatunków (I – paciorkowce ropotwórcze, II – grupa Bovis, III – grupa Mitis, IV – grupa Mutans, V – grupa Salivarius, VI – grupa Anginosus). Po drugie, podział paciorkowców na grupy serologiczne (tzw. podział według Rebeki Lancefield w oparciu o różnice antygenowe wielocukru C, składnika ściany komórkowej – grupy A, B, C, F, G lub kwasu lipotejchojowego – grupy D i N). Po trzecie, podział paciorkowców w zależności od typu hemolizy (głównie paciorkowce alfa-hemolizujące i paciorkowce beta-hemolizujące). Po czwarte, podział paciorkowców na gatunki w zależności od ich cech biochemicznych (z materiałów klinicznych od ludzi izolowane są przede wszystkim gatunki *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*) (Facklam, 2002).

W zakażenia skóry i tkanki podskórnej, ale także w infekcje dróg oddechowych (szczególnie górnych) najczęściej uwikłany jest *S. pyogenes*, ropotwórczy paciorkowiec beta-hemolizujący należący do grupy A według Lancefield (GAS). Gatunek bywa składnikiem mikrobioty błon śluzowych górnych dróg oddechowych (jest to stan nosicielstwa) (Szewczyk, 2019).

Szczepy *S. pyogenes* dysponują licznymi czynnikami wirulencji w rozmaitych zestawieniach, dlatego chorobotwórczość omawianych bakterii jest niezwykle złożona (Tabela 3).

Tabela 3. Czynniki chorobotwórczości *S. pyogenes* (Mahon i in., 2015; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Otoczka hialuronowa	Hamuje fagocytozę.
Białko M	Silnie immunogenna adhezyna, główny czynnik wirulencji <i>S. pyogenes</i> . Wiąże fibrynogen z surowicy, co ułatwia przyleganie bakterii do nabłonka jamy ustnej i gardła, blokuje wiązanie białek dopełniacza do peptydoglikanu bakteryjnej ściany komórkowej i w efekcie hamuje proces fagocytozy, działa cytotoksycznie na neutrofile. Wyróżniono 80 typów serologicznych białka M (mają różną inwazyjność) (Raz i in., 2012).
Białko F	Adhezyna wiążąca fibronektynę.
Kwas lipotejchowy	Adhezyna.
Streptolizyna O i S	Cytolizyny będące hemolizynami (powodują lizę erytrocytów, leukocytów i płytek krwi) (Sierig i in., 2003). Są kardiotoksyczne. Hemolizyna O (wrażliwa na tlen, czyli przez tlen inaktywowana) jest silnym immunogenem – powstające w przebiegu zakażenia przeciwciała, tzw. antystreptolizyny O, są ważnym markerem diagnostycznym: ich miano, tzw. ASO (ang. <i>antistreptolysin O</i>), ma znaczenie przy wykrywaniu powikłań infekcji o etiologii <i>S. pyogenes</i> . Hemolizyna S nie jest wrażliwa na tlen i nie jest immunogenna, powoduje beta-hemolizę.
Enzymy niszczące tkanki gospodarza	Nukleazy (streptodornaza, dezoksyrybonukleaza), proteazy (peptydaza serynowa, lipoproteaza), hialuronidaza, streptokinaza (fibrynilizyna).
Toksyna SpeA	Immunomodulująca (pirogenna) toksyna erytrogena, superantygen (Proft i Fraser, 2007; Shumba i in., 2019). Powoduje wysypkę płoniczą w przebiegu płonicy (szkarlatyny). Jest toksyczna dla limfocytów T.
Toksyna SpeB	Immunomodulująca (pirogenna) toksyna erytrogena, superantygen (Proft i Fraser, 2007; Shumba i in., 2019). Ma aktywność proteazy cysteinowej. Odpowiada za niszczenie tkanek i piorunujący przebieg martwiczego zapalenia powięzi oraz paciorkowcowego zespołu wstrząsu toksycznego (ang. <i>toxic shock syndrome</i> , TSS), klinicznie podobnego do STSS powodowanego przez TSST-1.
Toksyna SpeC	Toksyna immunomodulująca, superantygen (Proft i Fraser, 2007; Shumba i in., 2019).

EPIDEMIOLOGIA

Źródłem i rezerwuarem zakażeń *S. pyogenes* jest człowiek. Bakterie kolonizują górne drogi oddechowe, przewód pokarmowy, odbył, pochwę (nosicielstwo dotyczy 15–20% populacji, najwyższy odsetek nosicieli, tj. 12–23%, notuje się wśród dzieci w wieku 5–10 lat, a szczep bakteryjny może spowodować infekcję u swego gospodarza, nosiciela). Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową, przez kontakt bezpośredni z osobą chorą lub przez skontaminowane przedmioty. Chorują głównie dzieci i ludzie starsi, a także osoby z niedoborami odporności (Szczypa i in., 2013; Szewczyk, 2019).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Paciorkowiec ropotwórczy może wywoływać procesy zapalne w każdej tkance ludzkiego organizmu (zakażenia mają charakter ograniczony, miejscowy lub uogólniony, inwazyjny).

S. pyogenes najczęściej powoduje zakażenia skóry (liszajec i róża) oraz zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, a także płonicę. Ponadto wywołuje zapalenie ucha środkowego, zakażenie tkanki podskórnej oraz martwicze zapalenia powięzi i mięśni.

Liszajec jest powierzchownym zakażeniem skóry, zwykle łagodnym, jednak – źle leczony lub nieleczony – może być przyczyną powikłań ropnych lub nieropnych. Róża jest infekcją obejmującą tkanki warstwy podskórnej i tłuszczowej (Szczypa i in., 2013).

Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych o etiologii *S. pyogenes*, czyli angina paciorkowcowa, stanowi 90% wszystkich bakteryjnych infekcji gardła (Szczypa i in., 2013).

Płonica (szkarlatyna) to zapalenie gardła z towarzyszącą drobnoplamistą szkarlatną wysypką na całym ciele, po której ustąpieniu pojawia się płatowe łuszczenie naskórka na dłoniach i stopach. Płonicę wywołują szczepy wytwarzające toksynę pirogeną (Mahon i in., 2015).

Wśród zakażeń uogólnionych o etiologii *S. pyogenes* należy wymienić bakteriemie i posocznice, infekcje połogowe i zespół paciorkowcowego wstrząsu toksycznego (Mahon i in., 2015; Henningham i in., 2012).

Konsekwencją zakażeń wywoływanych przez *S. pyogenes* (w szczególności anginy paciorkowcowej, płonicy i róży) są nieropne powikłania poinfekcyjne (Henningham i in., 2012). Ze względu na podobieństwo antygenów bakteryjnych do niektórych antygenów komórkowych człowieka istnieje ryzyko, że przeciwciała wytworzone przeciwko określonemu typowi białka M zaczną krzyżowo reagować z tkankami gospodarza. Dochodzi do rozwoju choroby o podłożu autoimmunologicznym. I tak nieropnym następstwem zakażeń niektórymi szczepami *S. pyogenes* jest gorączka reumatyczna, przebiegająca z uszkodzeniem mięśnia sercowego i jego zastawek (nabyta wada serca) oraz zapaleniem stawów, najczęściej u pacjentów w wieku 5–15 lat. Nie jest to reumatoidalne zapalenie stawów (czyli reumatyzm, gościec stawowy). Innym nieropnym następstwem poinfekcyjnym jest ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, które rozwija się w ciągu 1–4 tygodni od zakażenia *S. pyogenes*, najczęściej u dzieci w wieku 2–10 lat. Patogeneza powikłania nie jest jasna (obecność przeciwciał klasy IgG i składnika C3 dopełniacza w kłębuszkach nerkowych sugeruje odkładanie się bezpośrednio w tym miejscu kompleksów immunologicznych, ale mogą one także formować się w układzie krążenia). Należy zaznaczyć, że kłębuszki nerkowe ulegają uszkodzeniu, jednak jak dotąd nie zidentyfikowano odpowiedzialnych za to zjawisko nefrotoksyn. Schorzenie ma charakter odwracalny i zwykle ustępuje samoistnie w ciągu kilku tygodni (choć istnieje również ryzyko przewlekłej niewydolności nerek w konsekwencji przebytego zakażenia o etiologii *S. pyogenes*).

Wywoływany przez niektóre szczepy *S. pyogenes* paciorkowcowy TSS, z martwiczym zapaleniem powięzi i mięśni, ma bardziej gwałtowny przebieg i wyższą śmiertelność (sięgającą nawet 50%) w porównaniu z gronkowcowym TSS (STSS) (Proft i Fraser, 2007; Shumba i in., 2019). Pacjenci zgłaszają się do lekarza z powodu bólu zlokalizowanego zwykle w kończynie dolnej, którego nasilenie jest nieproporcjonalnie duże w stosunku do skali obrzęku tkanek czy rumienia. Na skórze mogą pojawić się pęcherze, co źle rokuje. U części pacjentów (rzadziej niż w przypadku STSS) w ciągu 1–2 tygodni od momentu rozpoczęcia choroby rozwija się erythrodermia ze złuszczeniem naskórka. Szybko dochodzi natomiast do wstrząsu, niewydolności krążeniowo-oddechowej i nerek oraz DIC. Posiewy krwi są dodatnie w przypadku połowy chorych (Szewczyk, 2019).

Szkarlatyna oraz zakażenia inwazyjne o etiologii *S. pyogenes* (w tym róża, paciorkowcowy TSS i gorączka połogowa) podlegają obowiązkowi zgłaszania służbom sanitarnym (Rozporządzenie Ministra Zdrowia, 2011; Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.). Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego, NIZP PZH – PIB (Czarkowski i in., 2020) w 2019 roku odnotowano 20 837 przypadków szkarlatyny (zapadalność 54,3 na 100 tys. ludności), a w roku 2018 było to 18 781 zachorowań (zapadalność 48,9 na 100 tys. ludności). Zarówno w roku 2019, jak i 2018 około trzystu osób cierpiących na płonicę wymagało hospitalizacji. W 2019 roku zgłoszono 6492 przypadki zakażeń inwazyjnych wywołanych przez GAS, w roku 2018

było to 5829 takich zachorowań (zapadalność wyniosła odpowiednio: 16,9 i 15,2 na 100 tys. ludności), w tym około 40% chorych wymagało hospitalizacji. W 2019 roku różę rozpoznano u 6163 chorych (w 2018 – u 5620 zakażonych), zapadalność wyniosła 16,1 (14,6) na 100 tys. ludności, a każdego roku ponad 30% chorych musiało być hospitalizowanych. Paciorkowcowy TSS rozpoznawano rzadko (w 2019 roku było to 21 przypadków, a w roku 2018 – 19 przypadków, zapadalność wyniosła odpowiednio: 0,055 i 0,049 na 100 tys. ludności, wszyscy chorzy byli hospitalizowani). Niezwykle rzadko diagnozowano gorączkę połogową o etiologii *S. pyogenes* (dwa zachorowania w roku 2019 i jedno w roku 2018, chore wymagały hospitalizacji).

W celu wyhodowania drobnoustrojów, jako materiał do badań (w zależności od postaci klinicznej zakażenia) pobiera się od pacjenta najczęściej krew, ropę, wymazy z miejsc chorobowo zmienionych. Natomiast choroby będące nieropnymi następstwami zakażeń paciorkowcowych diagnozowane są np. przez oznaczenie w surowicy metodą lateksową obecności i miana ASO (Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *S. pyogenes* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie ziarenkowce w łańcuskach).
2. Beta-hemoliza.
3. Test na katalazę – ujemny.
4. Paciorkowiec wrażliwy na bacytracynę.
5. Typowanie w oparciu o wielocukier C ściany komórkowej według Lancefield – paciorkowiec grupy A (GAS).

LECZENIE

W zakażeniach *S. pyogenes* lekiem z wyboru jest penicylina (lub cefazolina). Przy nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe stosuje się makrolidy lub tetracykliny, a także klindamycynę (Hryniewicz i in., 2012). Należy oznaczyć lekowrażliwość szczepu odpowiedzialnego za infekcję i leczyć pacjenta zgodnie ze wskazaniami antybiogramu. Poważnym problemem jest narastająca wśród szczepów *S. pyogenes* antybiotykooporność krzyżowa typu MLS_B (Szczypa i in., 2013).

PROFILAKTYKA

Zapobieganie zakażeniom o etiologii *S. pyogenes* ma charakter nieswoisty (Szczypa i in., 2013), przede wszystkim poprzez zastosowanie izolacji kontaktowej.

Bibliografia

- Adamczyk K., Garnarczyk A.A., Antończak P. 2018. The microbiome of the skin. *Przegląd Dermatologiczny* 105, str. 285–297. DOI: [10.5114/dr.2018.75584](https://doi.org/10.5114/dr.2018.75584).
- Aguilar J., Urday-Cornejo V., Donabedian S., Perri M., Tibbetts R., Zervos M. 2010. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine* 89(2), str. 117–125. DOI: [10.1097/MD.0b013e3181d5453d](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181d5453d).
- Akiyama H., Huh W.K., Yamasaki O., Oono T., Iwatsuki K. 2002. Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in mouse skin: does *S. aureus* generally produce a biofilm on damaged skin? *British Journal of Dermatology* 147(5), str. 879–885. DOI: [10.1046/j.1365-2133.2002.04962.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04962.x).
- Amagai M., Yamaguchi T., Hanakawa Y., Nishifuji K., Sugai M., Stanley J.R. 2002. Staphylococcal exfoliative toxin B specifically cleaves desmoglein 1. *Journal of Investigative Dermatology* 118(5), str. 845–850. DOI: [10.1046/j.1523-1747.2002.01751.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01751.x).

- Backx M., Healy B. 2008. Serious staphylococcal infections. *Clinical Medicine* 8(5), str. 535–538.
DOI: [10.7861/clinmedicine.8-5-535](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.8-5-535).
- Balato A., Cacciapuoti S., Di Caprio R., Marasca C., Masarà A., Raimondo A., Fabbrocini G. 2019. Human microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 67(1), str. 1–18. DOI: [10.1007/s00005-018-0528-4](https://doi.org/10.1007/s00005-018-0528-4).
- Baldwin H.E., Bhatia N.D., Friedman A., Eng R.M., Seite S. 2017. The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. *Journal of Drugs in Dermatology* 16(1), str. 12–18.
- Belkaid Y., Hand T.W. 2014. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157(1), str. 121–141.
DOI: [10.1016/j.cell.2014.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011).
- Benkerroum N. 2018. Staphylococcal enterotoxins and enterotoxin-like toxins with special reference to dairy products: an overview. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 58(12), str. 1943–1970.
DOI: [10.1080/10408398.2017.1289149](https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1289149).
- Berger S., Kunerl A., Wasmuth S., Tierno P., Wagner K., Brügger J. 2019. Menstrual toxic shock syndrome: case report and systematic review of the literature. *Lancet Infectious Diseases* 19(9), str. e313–e321.
DOI: [10.1016/S1473-3099\(19\)30041-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30041-6).
- Bigos M., Denys A. 2008. The MRSA hospital infections. *International Review of Allergology and Clinical Immunology* 14(3–4), str. 101–109.
- Bigos M., Łysakowska M. 2013. Zakażenia łóżyska krwionośnego. W: Denys A. (red.) *Zakażenia szpitalne w wybranych oddziałach*. Część II. Wolters-Kluwer Polska, Warszawa, str. 140–161.
- Bloem A., Bax H.I., Yusuf E., Verkaik N.J. 2021. New-generation antibiotics for treatment of Gram-positive infections: a review with focus on endocarditis and osteomyelitis. *Journal of Clinical Medicine* 10(8), nr art. 1743. DOI: [10.3390/jcm10081743](https://doi.org/10.3390/jcm10081743).
- Cani P.D. 2018. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut* 67(9), str. 1716–1725.
DOI: [10.1136/gutjnl-2018-316723](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723).
- Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. 2008. Skin microbiota: a source of disease or defence? *British Journal of Dermatology* 158(3), str. 442–455. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x).
- Cundell A.M. 2018. Microbial ecology of the human skin. *Microbial Ecology* 76(1), str. 113–120.
DOI: [10.1007/s00248-016-0789-6](https://doi.org/10.1007/s00248-016-0789-6).
- Czarkowski M.P., Niewęgłowska A., Szmulik-Misiurek K., Zbrzeźniak J. 2020. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Deurenberg R.H., Stobberingh E.E. 2008. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution* 8(6), str. 747–763. DOI: [10.1016/j.meegid.2008.07.007](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2008.07.007).
- Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(26), str. 11971–11975. DOI: [10.1073/pnas.1002601107](https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107).
- Dzierżanowska-Fangrat K., Hryniewicz W., Żabicka D. 2020. Zasady prezentowania wyników lekowrażliwości bakterii na leki przeciwdrobnoustrojowe – propozycje dla mikrobiologicznych laboratoriów diagnostycznych. Dostępne online: <http://korld.nil.gov.pl/pdf/Antybiogramyv1009112020.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Dzilińska K., Ruskowska L. 2018. Wybrane zakażenia gronkowcowe i paciorkowcowe w gabinecie lekarza dermatologa. *Dermatologia po Dyplomie* 02. Dostępne online: <https://podyplomie.pl/dermatologia/30046,wybrane-zakazenia-gronkowcowe-i-paciorkowcowe-w-gabinecie-lekarza-dermatologa> (dostęp: 1.06.2021).
- Ellis S.R., Nguyen M., Vaughn A.R., Notay M., Burney W.A., Sandhu S., Sivamani R.K. 2019. The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions. *Microorganisms* 7(11), nr art. 550.
DOI: [10.3390/microorganisms7110550](https://doi.org/10.3390/microorganisms7110550).
- Facklam R. 2002. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clinical Microbiology Reviews* 15(4), str. 613–630. DOI: [10.1128/CMR.15.4.613-630.2002](https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.613-630.2002).
- Floret D. 2001. Aspects cliniques des syndromes toxiques streptococciques et staphylococciques. *Archives de Pédiatrie* 8(Suppl. 4), str. 762s–768s. DOI: [10.1016/S0929-693X\(01\)80194-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(01)80194-9).
- Futoma-Kołoch B., Tobiasz A. 2010. Toksyny bakteryjne jako czynniki wirulencji. Część II. Egzotoksyny. *Laboratorium* 9–10, str. 30–33.

- Gallo R.L. 2017. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *Journal of Investigative Dermatology* 137(6), str. 1213–1214. DOI: [10.1016/j.jid.2016.11.045](https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.045).
- Gnat S., Łagowski D., Dyląg M., Nowakiewicz A. 2021. Ludzki mykobiom w stanach normobiozy i dysbiozy – charakterystyka i metody analizy. *Postępy Mikrobiologii – Advancements of Microbiology* 60(1), str. 31–46. DOI: [10.21307/PM-2021.60.1.04](https://doi.org/10.21307/PM-2021.60.1.04).
- Golan Y. 2019. Current treatment options for acute skin and skin-structure infections. *Clinical Infectious Diseases* 68(Suppl. 3), str. S206–S212. DOI: [10.1093/cid/ciz004](https://doi.org/10.1093/cid/ciz004).
- Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C., NISC Comparative Sequencing Program. Bouffard G.G., Blakesley R.W., Murray P.R., Green E.D., Turner M.L., Segre J.A. 2009. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 324(5931), str. 1190–1192. DOI: [10.1126/science.1171700](https://doi.org/10.1126/science.1171700).
- Grice E.A., Serge J.A. 2011. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* 9(4), str. 244–253. DOI: [10.1038/nrmicro2537](https://doi.org/10.1038/nrmicro2537).
- Guet-Revillet H., Domp Martin A., Join-Lambert O. 2020. Skin microbiome: role in human health and skin inflammatory diseases. *La Revue du Praticien* 70(6), str. 653–656.
- Harder J., Bartels J., Christophers E., Schröder J.M. 1997. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 387(6636), nr art. 861. DOI: [10.1038/43088](https://doi.org/10.1038/43088).
- Henningham A., Barnett T.C., Maamary P.G., Walker M.J. 2012. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Discovery Medicine* 13(72), str. 329–342.
- Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T., Mól A., Kulig P., Wąchol D. 2012. Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich. Dostępne online: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/rekomendacje-stosowanie-ant-w-wybranych-zak-skory.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Hryniewicz W., Małydyk P., Ozorowski T., Babiak I., Krogulec Z. 2013. Profilaktyka, diagnostyka i terapia zakażeń w ortopedii. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/profilaktykadiagnostykaterapia25_11.indd_.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Jagielski T., Rup E., Macura A.B., Bielecki J. 2013. Charakterystyka grzybów z rodzaju *Malassezia*. I. Aspekty mikrobiologiczne i immunologiczne. *Postępy Mikrobiologii* 52(3), str. 295–305.
- Kale P., Dhawan B. 2016. The changing face of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian Journal of Medical Microbiology* 34(3), str. 275–285. DOI: [10.4103/0255-0857.188313](https://doi.org/10.4103/0255-0857.188313).
- Khan A., Wilson B., Gould I.M. 2018. Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 19(5), str. 457–470. DOI: [10.1080/14656566.2018.1442826](https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1442826).
- Knight R., Callewaert C., Marotz C., Hyde E.R., Debelius J.W., McDonald D., Sogin M.L. 2017. The microbiome and human biology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 18, str. 65–86. DOI: [10.1146/annurev-genom-083115-022438](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083115-022438).
- Lakhundi S., Zhang K. 2018. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews* 31(4), nr art. e00020-18. DOI: [10.1128/CMR.00020-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18).
- Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaïss C.A., Elinav E. 2017. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology* 17(4), str. 219–232. DOI: [10.1038/nri.2017.7](https://doi.org/10.1038/nri.2017.7).
- Li Z., Stevens D.L., Hamilton S.M., Parimon T., Ma Y., Kearns A.M., Ellis R.W., Bryant A.E. 2011. Fatal *S. aureus* hemorrhagic pneumonia: genetic analysis of a unique clinical isolate producing both PVL and TSST-1. *PLoS One* 6(11), nr art. e27246. DOI: [10.1371/journal.pone.0027246](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027246).
- Lunjani N., Hlela C., O'Mahony L. 2019. Microbiome and skin biology. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 19(4), str. 328–333. DOI: [10.1097/ACI.0000000000000542](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000542).
- Mahon C.R., Lehman D.C., Manuselis G. 2015. *Textbook of diagnostic microbiology*, wyd. 5. Elsevier, St. Louis.
- Malinowska M., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. 2017. Mikrobiom człowieka. *Postępy Mikrobiologii* 56(1), str. 33–42.
- Mehraj J., Witte W., Akmatov M.K., Layer F., Werner G., Krause G. 2016. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* nasal carriage patterns in the community. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 398, str. 55–87. DOI: [10.1007/82_2016_497](https://doi.org/10.1007/82_2016_497).
- Naik S., Bouladoux N., Linehan J.L., Han S.-J., Harrison O.J., Wilhelm C., Conlan S., Himmelfarb S., Byrd A.L., Deming C., Quinoes M., Brenchley J.M., Kong H.H., Tussiwand R., Murphy K.M., Merad M., Segre J.A., Belkaid Y. 2015. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature* 520(7545), str. 104–108. DOI: [10.1038/nature14052](https://doi.org/10.1038/nature14052).

- Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., Salcedo R., Kastenmuller W., Deming C., Quinones M., Koo L., Conlan S., Spencer S., Hall J.A., Dzutsev A., Kong H., Campbell D.J., Trinchieri G., Segre J.A., Belkaid Y. 2012. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 337(6098), str. 1115–1119. DOI: [10.1126/nauka.1225152](https://doi.org/10.1126/nauka.1225152).
- Nakatsuji T., Chiang H.-I., Jiang S.B., Nagarajan H., Zengler K., Gallo R.L. 2013. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nature Communications* 4, nr art. 1431. DOI: [10.1038/ncomms2441](https://doi.org/10.1038/ncomms2441).
- Nishifuji K., Sugai M., Amagai M. 2008. Staphylococcal exfoliative toxins: „molecular scissors” of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. *Journal of Dermatological Science* 49(1), str. 21–31. DOI: [10.1016/j.jdermsci.2007.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.05.007).
- Oh J., Byrd A.L., Park M., NISC Comparative Sequencing Program; Kong H.H., Segre J.A. 2016. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell* 165(4), str. 854–866. DOI: [10.1016/j.cell.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008).
- Oliveira D., Borges A., Simões M. 2018. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins* 10(6), nr art. 252. DOI: [10.3390/toxins10060252](https://doi.org/10.3390/toxins10060252).
- Park Y.J., Kim C.W., Lee H.K. 2019. Interactions between host immunity and skin-colonizing staphylococci: no two siblings are alike. *International Journal of Molecular Sciences* 20(3), nr art. 718. DOI: [10.3390/ijms20030718](https://doi.org/10.3390/ijms20030718).
- Pawlik K., Mączyńska A., Fleischer M., Hryniewicz W. 2020. Kontrola środowiska szpitalnego w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez wieloantybiotykooporne patogeny alarmowe. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2020/09/%C5%9Brodowisko_2020.09.02.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Percival S.L., Emanuel C., Cutting K.F., Williams D.W. 2012. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infections. *International Wound Journal* 9(1), str. 14–32. DOI: [10.1111/j.1742-481X.2011.00836.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00836.x).
- Piérard-Franchimont C., Lesuisse M., Piérard G.E. 2012. Two bacteria and common skin infections. *Revue Medicale de Liège* 67(10), str. 513–519.
- Polkowska-Pruszyńska B., Gerkowicz A., Krasowska D. 2020. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases – an update. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34(3), str. 455–464. DOI: [10.1111/jdv.15951](https://doi.org/10.1111/jdv.15951).
- Poudel B., Zhang Q., Trongtorsak A., Pyakuryal B., Egoryan G., Sous M., Ahmed R., Trelles-Garcia D.P., Yanez-Bello M.A., Trelles-Garcia V.P., Stake J.J., Rodriguza-Nava G. 2020. An overlooked cause of septic shock: Staphylococcal Toxic Shock Syndrome secondary to an axillary abscess. *IDCases* 23, nr art. e01039. DOI: [10.1016/j.idcr.2020.e01039](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e01039).
- Prescott S.L., Larcombe D.-L., Logan A.C., West C., Burks W., Caraballo L., Levin M., Van Etten E., Horwitz P., Kozyrskyj A., Campbell D.E. 2017. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organization Journal* 10(1), nr art. 29. DOI: [10.1186/s40413-017-0160-5](https://doi.org/10.1186/s40413-017-0160-5).
- Proft T., Fraser J.D. 2007. Streptococcal superantigens. *Chemical Immunology and Allergy* 93, str. 1–23. DOI: [10.1159/000100851](https://doi.org/10.1159/000100851).
- Prohic A., Sadicovic T.J., Krupalija-Fazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S. 2016. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *International Journal of Dermatology* 55(5), str. 494–504. DOI: [10.1111/ijd.13116](https://doi.org/10.1111/ijd.13116).
- Rahim K., Saleha S., Zhu X., Huo L., Basit A., Franco O.L. 2017. Bacterial contribution in chronicity of wounds. *Microbial Ecology* 73(3), str. 710–721. DOI: [10.1007/s00248-016-0867-9](https://doi.org/10.1007/s00248-016-0867-9).
- Raumanns J., Kaufhold A., Behrendt W., Peters G. 1995. Lethal, non-menstrual toxic shock syndrome associated with *Staphylococcus aureus* sepsis. *Der Anaesthetist* 44(12), str. 869–874. DOI: [10.1007/s001010050224](https://doi.org/10.1007/s001010050224).
- Raz A., Talay S.R., Fischetti V.A. 2012. Cellular aspects of the distinct M protein and SfbI anchoring pathways in *Streptococcus pyogenes*. *Molecular Microbiology* 84(4), str. 631–647. DOI: [10.1111/j.1365-2958.2012.08047.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2012.08047.x).
- Riverain-Gillet E., Guet-Revillet H., Jais J.-P., Ungeheuer M.-N., Duchatelet S., Delage M., Lam T., Hovnanian A., Nassif A., Join-Lambert O. 2020. The surface microbiome of clinically unaffected skinfolds in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional culture-based and 16S rRNA gene amplicon sequencing study in 60 patients. *Journal of Investigative Dermatology* 140(9), str. 1847–1855. DOI: [10.1016/j.jid.2020.02.046](https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.02.046).

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 roku w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala. 2011. Dostępne online:
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000240/O/D20210240.pdf>
(dostęp: 1.06.2021).
- Sánchez Martín M., Hernández I.A., García D.A., Hernández M.S., De Lucas Laguna R., Santos F.J.A., López R.L., de Ceano-Vivas La Calle M. 2020. Staphylococcal toxic shock syndrome in a child with interleukin-17 inhibitor treatment for psoriasis. *Pediatric Dermatology* 37(5), str. 952–954. DOI: [10.1111/pde.14228](https://doi.org/10.1111/pde.14228).
- Schlievert P.M., Davis C.C. 2020. Device-associated menstrual toxic shock syndrome. *Clinical Microbiology Reviews* 33(3), nr art. e00032-19. DOI: [10.1128/CMR.00032-19](https://doi.org/10.1128/CMR.00032-19).
- Schmitt S.K. 2017. Osteomyelitis. *Infectious Disease Clinics of North America* 31(2), str. 325–338. DOI: [10.1016/j.idc.2017.01.010](https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.010).
- Schneewind O., Missiakas D.M. 2019. Staphylococcal protein secretion and envelope assembly. *Microbiology Spectrum* 7(4). DOI: [10.1128/microbiolspec.GPP3-0070-2019](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0070-2019).
- Shumba P., Mairpady Shambat S., Siemens N. 2019. The role of streptococcal and staphylococcal exotoxins and proteases in human necrotizing soft tissue infections. *Toxins* 11(6), nr art. 332. DOI: [10.3390/toxins11060332](https://doi.org/10.3390/toxins11060332).
- Sierig G., Cywes C., Wessels M.R., Ashbaugh C.D. 2003. Cytotoxic effects of streptolysin O and streptolysin S enhance the virulence of poorly encapsulated group A streptococci. *Infection and Immunity* 71(1), str. 446–455. DOI: [10.1128/IAI.71.1.446-455.2003](https://doi.org/10.1128/IAI.71.1.446-455.2003).
- Skowron K., Bauza-Kaszewska J., Kraszewska Z., Wiktorczyk-Kapischke N., Grudlewska-Buda K., Kwiecińska-Piróg J., Wałęcka-Zacharska E., Radtke L., Gospodarek-Komkowska E. 2021. Human skin microbiome: impact of intrinsic and extrinsic factors on skin microbiota. *Microorganisms* 9(3), nr art. 543. DOI: [10.3390/microorganisms9030543](https://doi.org/10.3390/microorganisms9030543).
- Stasiak M., Lasek J., Witkowski Z., Marks W., Gołąbek K. 2012. Zakażenia skóry i tkanek miękkich – złożony i aktualny problem diagnostyczny i terapeutyczny lekarza każdej specjalności medycznej. *Forum Medycyny Rodzinnej* 6(4), str. 191–200.
- Szczuka E., Kaznowski A. 2014. Zróżnicowanie kaset SCCmec u metycylino-opornych gronkowców koagulazujemnych. *Postępy Mikrobiologii* 53(3), str. 223–228.
- Szczypa K., Wilemska J., Hryniewicz W., Sitkiewicz I. 2013. Epidemiologia zakażeń *Streptococcus pyogenes*, struktura klonalna populacji i antybiotykooporność. *Postępy Mikrobiologii* 52(3), str. 223–232.
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, Wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Thaler D.S., Head M.G., Horsley A. 2019. Precision public health to inhibit the contagion of disease and move toward a future in which microbes spread health. *BMC Infectious Diseases* 19(1), nr art. 120. DOI: [10.1186/s12879-019-3715-y](https://doi.org/10.1186/s12879-019-3715-y).
- Tille P.M. 2017. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*, Wyd. 14. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Trent J.T., Federman D., Kirsner R.S. 2001. Common viral and fungal skin infections. *Ostomy Wound Management* 47(6), str. 28–34.
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dostępne online:
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf>
(dostęp: 1.06.2021).
- Wark K.J.L., Cains G.D. 2021. The microbiome in hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatology and Therapy* 11(1), str. 39–52. DOI: [10.1007/s13555-020-00465-w](https://doi.org/10.1007/s13555-020-00465-w).
- Weyrich L.S., Dixit S., Farrer A.G., Cooper A.J., Cooper A.J. 2015. The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease. *Australasian Journal of Dermatology* 56(4), str. 268–274. DOI: [10.1111/ajd.12253](https://doi.org/10.1111/ajd.12253).
- Wójcik J., Tomsia M., Drzewiecki A., Skowronek R. 2021. Thanatomicrobiome – state of the art and future directions. *Postępy Mikrobiologii – Advancements of Microbiology* 60(1), str. 21–29. DOI: [10.21307/PM-2021.60.1.03](https://doi.org/10.21307/PM-2021.60.1.03).

ROZDZIAŁ II

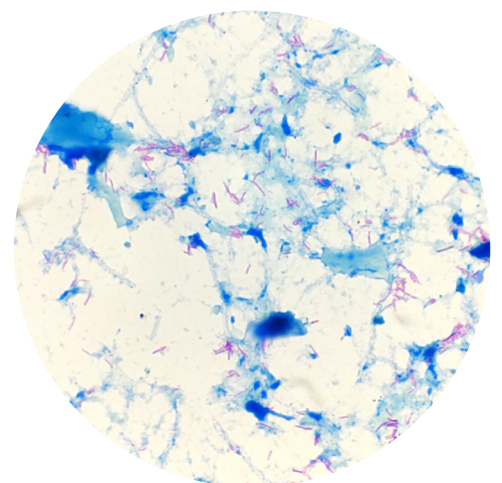
BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE

ZAKAŻEŃ SKÓRY I TKANKI

PODSKÓRNEJ, CZĘŚĆ 2

CHAPTER II

BACTERIAL ETIOLOGICAL FACTORS OF THE SKIN
AND SUBCUTANEOUS TISSUE INFECTIONS, PART 2



Wprowadzenie

Znajomość szczegółowej charakterystyki jakościowo-ilościowej mikrobioty skóry pozwala poznać i zrozumieć mechanizmy mające wpływ na utrzymanie zdrowia skóry i procesy chorobowe, które tę tkankę dotyczą, a także poznać czynniki decydujące o delikatnej równowadze pomiędzy nimi. Ekspozycja na antybiotyki, praktyki higieniczne i zmiany stylu życia mogą selektywnie modyfikować mikrobiom skóry i leżeć u podstaw zwiększonej częstości występowania pewnych chorób tkanki skórnej u ludzi (Grice i in., 2009).

Skóra jest złożonym ekosystemem zbiorowisk drobnoustrojów, zróżnicowanych pod względem strukturalnym, fizjologicznym i topograficznym. W skład mikrobiomu tkanki skórnej wchodzi przede wszystkim bakterie rodzajów *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium* i *Cutibacterium* (Cogen i in., 2008; Cundell, 2018; Grice i in., 2009). Utrata bądź niekorzystna modyfikacja różnorodności mikrobioty skóry, zarówno w wymiarze jakościowym, jak i ilościowym, może prowadzić do schorzeń dermatologicznych (Szabo i in., 2017).

Wzajemne oddziaływanie komponentów gatunkowych mikrobioty skóry jest niezbędne dla utrzymania jej zdrowia. Komensalne bakterie *Cutibacterium acnes* (dawniej *Propionibacterium acnes*), dominujące na skórze bogatej w gruczoły łojowe, odgrywają kluczową rolę w regulacji homeostazy skóry i zapobieganiu jej kolonizacji przez inne, bardziej patogenne drobnoustroje. Z drugiej jednak strony jako patogeny oportunistyczne bakterie te mają istotny udział w etiopatogenezie trądziku pospolitego. W przeciwieństwie do tego, co wcześniej sądzono, sama obecność i namnażanie *C. acnes* na skórze nie są jedynymi warunkami rozwoju wspomnianej choroby skóry (Cundell, 2018; Grice i in., 2009). Okazuje się, że krytyczne znaczenie dla rozwoju trądziku pospolitego ma zaburzenie równowagi pomiędzy poszczególnymi subpopulacjami mikrobioty skórnej (Dreno i in., 2018). Dodatkowo w patogenezie tej choroby ważną rolę odgrywają odporność wrodzona, gospodarka hormonalna ustroju, nasilenie syntezy sebum wraz z modyfikacją jego składu oraz hiperkeratyzacja mieszków włosowo-łojowych, wynikające z hiperprolifracji i nieprawidłowego różnicowania keratynocytów jego górnej części. Nie można nie zauważyć również wpływu czynników środowiskowych na rozwój, nasilenie i utrzymywanie się trądziku pospolitego (m.in. diety i stresu) (Dreno, 2017; Fournière i in., 2020). Wiedza ta ma wpływ na dobór odpowiednich sposobów leczenia tej choroby.

W niniejszym rozdziale opisano mikroorganizmy z gatunku *C. acnes*, niezbędne dla utrzymania zdrowia skóry, ale będące także patogenami oportunistycznymi i ważnym ogniwem w patogenezie trądziku pospolitego.

W dalszej części opracowania omówiono bakterie z gatunku *C. perfringens*, patogeny ludzi i zwierząt, odpowiadające za infekcje skóry i tkanki podskórnej, zakażenia ran, zgorzel gazową, jak również zapalenie jelit (w tym infekcje przenoszone za pośrednictwem skontaminowanej żywności) i enterotoksemie. Chorobotwórczość tego Gram-dodatniego, sporującego, beztlenowego mikroorganizmu w dużej mierze wynika z jego zdolności do produkcji bardzo agresywnych egzotoksyn, kodowanych głównie na plazmidach koniugacyjnych (Mehdizadeh i in., 2021). W patogenność bakterii zaangażowane są również enzymy ułatwiające działanie egzotoksyn *in vivo* i wzmacniające kolonizację jelit: adhezyny, otoczka oraz zdolność do tworzenia biofilmu (Gohari i in., 2021).

Zgorzel gazowa to zakażenie wywoływane przez bakterie beztlenowe, głównie z rodzaju *Clostridium*. W większości przypadków stwierdza się infekcję *C. perfringens*, rzadziej *C. novyi*, *C. septicum*, *C. hemolyticum*, *C. sordellii*. Współcześnie, nawet w warunkach wojennych, odsetek zakażeń laseczką zgorzeli gazowej zmniejszył się znacznie: z 5% (od czasu wojny w Wietnamie) do 0,1% w chwili obecnej (Stasiak, 2008; Zaręba i in., 2019). W Polsce przypadki zgorzeli gazowej raportowane były w biuletynach NIZP PZH – PIB w latach 2003–2008. Zapadalność na chorobę w tamtym czasie wynosiła od 0,07 do 0,16 na 100 tys. mieszkańców. Chorzy, ze względu na ciężki przebieg zakażenia, z reguły wymagali hospitalizacji (Czarkowski i in., 2004; Czarkowski i in., 2006; Czarkowski i in., 2008; Czarkowski i in., 2009). W przypadku rozwijającej się zgorzeli gazowej niewłaściwe rozpoznanie i nieskuteczne decyzje terapeutyczne mogą stworzyć bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta. Zwłaszcza że o głównym przedstawicielu grupy laseczek zgorzeli gazowej

– *C. perfringens* – wiadomo, że charakteryzuje się wyjątkowo krótkim czasem generacji (poniżej 10 minut) (Gohari i in., 2021). Gatunek występuje powszechnie w środowisku (w glebie, na szczątkach rozkładającej się roślinności, w osadach dennych i ściekach), jak również w jelitach ludzi i zwierząt.

Kolejnym zakażającym skórę drobnoustrojem, któremu poświęcono miejsce w niniejszym rozdziale, jest *A. israelii*, czynnik etiologiczny rzadkiej choroby zwanej promienicą lub aktynomycozą (Karanfilian i in., 2020; Könönen i Wade, 2015). Została ona szczegółowo opisana w 1878 roku przez Jamesa Israela, który zdiagnozował chorobę u dwóch leczonych przez siebie pacjentów. W 1891 roku Wolff i Israel w pełni scharakteryzowali odpowiedzialny za promienicę ludzi beztlenowy mikroorganizm, któremu nadali nazwę gatunkową wywiedzioną od nazwiska Jamesa Israela (Gliński i Chełmiński, 2014). Drobnoustrój wykazuje morfologiczne podobieństwo do grzybów, ponieważ w obrazie mikroskopowym często przybiera postać splątanych, rozgałęzionych nitek, należy jednak do organizmów prokariotycznych (McHugh i in., 2017).

Promienica, jak uważają klinicyści, to największy „kameleon” wśród chorób zakaźnych: może naśladować zapalenie tkanki, ropień, a nawet nowotwór. Postawienie prawidłowej diagnozy jest trudne także ze względu na fakt, że choroba występuje w kilku postaciach (Łanowy i in., 2020). Zakażenia o etiologii *Actinomyces* spp. sklasyfikowano jako infekcje endogenne, ponieważ gatunki chorobotwórcze dla człowieka wchodzą w skład mikrobioty błon śluzowych jamy ustnej, gardła, układu moczowo-płciowego i przewodu pokarmowego (Łanowy i in., 2020). Niektóre *Actinomyces* spp. regularnie identyfikowano jako florę towarzyszącą w próbkach płwociny pochodzących od pacjentów chorych na gruźlicę (Könönen i Wade, 2015).

Co ciekawe, z materiału klinicznego od chorego na promienicę, oprócz promieniowców, izolowano zwykle dodatkowo bakterie z gatunku *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, jak również drobnoustroje z rodzajów *Prevotella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus* oraz pałeczki jelitowe (Ahmed i in., 2019; Mishra i in., 2018; Tippett i in., 2019).

Zakażenia wywoływane przez promieniowce nie są powszechne. Kiedy jednak choroba się rozwinie, zwykle jest poważna. Drobnoustroje mogą infekować prawie każdy narząd. Promienicę najlepiej leczyć wielodyscyplinarnie, m.in. internistycznie i chirurgicznie, w oparciu o wyniki precyzyjnych badań mikrobiologicznych. Zazwyczaj wymagana jest przedłużona antybiotykoterapia, a wyniki leczenia zależą od lokalizacji anatomicznej zakażenia, stopnia jego ciężkości, stanu immunologicznego pacjenta i obecności chorób współistniejących.

Ostatnią część niniejszego opracowania poświęcono dwóm patogenom bakteryjnym zakażającym tkankę skórną i wykazującym kwasooporność: nokardiom (bakteriom słabo kwasoopornym) i prątkom trądu (bakteriom silnie kwasoopornym).

Nocardia to rodzaj tlenowych Gram-dodatnich prokariotów rzędu *Corynebacteriales* (do tego samego rzędu należą prątki i maczugowce). Pod względem morfologicznym ich cylindryczne, niekiedy rozgałęziające się komórki przypominają promieniowce i grzyby. Mikroorganizmy te są obecne w glebie i środowisku bogatym w materiał organiczny, nie wchodzą natomiast w skład mikrobioty człowieka (Martínez-Barricarte, 2020). Do rodzaju *Nocardia* zaliczono dotychczas ponad 100 gatunków drobnoustrojów, spośród których 54 zgłoszono jako chorobotwórcze dla ludzi (Conville i in., 2017; Martínez-Barricarte, 2020).

Mycobacterium leprae powoduje trąd – chorobę dermatologiczną i neurologiczną. W ciągu ostatnich 20 lat odnotowano 16 milionów przypadków trądu. Co roku, mimo ogromnych, wieloletnich już wysiłków społeczności międzynarodowej na rzecz eliminacji trądu, rozpoznaje się ponad 200 tys. nowych zachorowań (WHO, 2021). *M. leprae*, patogen wewnątrzkomórkowy, infekuje komórki Schwanna obwodowego układu nerwowego. W literaturze fachowej wyróżniono i opisano kilka rodzajów trądu (Lewis i Elston, 2018), w tym rozdziale przedstawiono dwa główne: trąd tuberkuloidowy i trąd lepromatyczny.

Opisane w rozdziale zakażenia wywołane przez laseczki zgorzeli gazowej, promieniowce i nokardie są rzadkie, ale stanowią wyzwanie dla klinicystów. Nie mniejszy problem terapeutyczny, tym razem ze względu na powszechność występowania i złożoność procesu chorobowego, stanowią omawiane w tym opracowaniu infekcje o etiologii *C. acnes* i *M. leprae*. Wszystkie wymienione tu

drobnoustroje w sprzyjających warunkach mogą stać się przyczyną zakażeń, bezpośrednio zagrażających życiu pacjenta.

Rodzaj *Cutibacterium* *Cutibacterium acnes*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Cutibacterium spp. (dawniej *Propionibacterium* spp.) to Gram-dodatnie niesporujące i nieurzęsione pałeczki (o wymiarach $0,5-0,7 \times 3-5 \mu\text{m}$). Wiele szczepów wytwarza zewnątrzkomórkowy śluz. Zewnętrzna warstwa ich ściany komórkowej jest bogata w lipidy. Najczęściej izolowany gatunek, *C. acnes*, to polimorficzne pałeczki (ziarniako-pałeczki, a także formy maczugowate, z zaokrąglonym jednym końcem). W preparatach mikroskopowych układy komórek przypominają litery V, Y, jak również palisadę. Metodą Grama barwią się niejednolicie (Szewczyk, 2019).

Są to bakterie beztlenowe, choć w niewielkim stopniu tolerują tlen (tzw. aerotoleranty). W celu uzyskania ich wzrostu w warunkach laboratoryjnych, dobrze jest wzbogacić atmosferę hodowli w CO_2 (5–10%). Na podłożach z krwią (np. podłoże Columbia lub podłoże Schaedlera z dodatkiem lipidów, Tween 80) kolonie bakteryjne pojawiają się ciągu 2-7 dni inkubacji w temp. 36–37°C (Fournière i in., 2020; Szewczyk, 2019).

Gatunki *C. acnes*, *C. granulosum* i *C. avidum* bytują stale na ludzkiej skórze, w miejscach bogatych w gruczoły łojowe (czoło, skrzydełka nosa, klatka piersiowa, plecy), a także na błonach śluzowych jamy ustnej i nosowo-gardłowej, przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych (Delgado i in., 2011; Szabo i in., 2017).

Niektóre *Cutibacterium* spp., w tym *C. acnes*, produkują substancje o charakterze bakteriocyn, hamujące wzrost Gram-dodatnich i Gram-ujemnych beztlenowców (Cundell, 2018; Grice i in., 2009; Szabo i in., 2017).

C. acnes przekształca obecny w pocie kwas mlekowy do kwasu propionowego i wykorzystuje tę przemianę biochemiczną jako źródło energii. Pałeczki wytwarzają szereg enzymów (lipazy, proteazy, fosfatazy, hialuronidazę, neuraminidazę) i peptydów drobnocząsteczkowych, stymulujących odpowiedź zapalną organizmu gospodarza, jak również biorących udział w procesie kolonizacji i rozprzestrzeniania się bakterii w tkankach oraz ich uszkodzenia (Fournière i in., 2020).

Bakterie pochłonięte przez fagocyty przeżywają i swoją obecnością aktywują kaskadę układu dopełniacza, co przyczynia się do wzmożonego wytwarzania cytokin prozapalnych oraz uwalniania enzymów lizosomalnych i produktów chemotaktycznych z granulocytów obojętnochłonnych. Rozwija się proces zapalny i przewlekła choroba zwana trądzikiem pospolitym (Dreno i in., 2018). Szczególnie w okresie dojrzewania następują zmiany łojowego profilu lipidowego skóry (tzw. łojotok), które – wraz z czynnikami stresogennymi, podrażnieniami ze strony kosmetyków i dietą – prowadzą do stanów zapalnych skóry i powstawania różnego rodzaju zmian trądzikowych. Najpierw pojawia się dysbioza, proces skutkujący zaburzeniem prawidłowego funkcjonowania bariery skórnej. Zniesiona równowaga mikrobioty skóry objawia się m.in. wzrostem liczebności populacji *C. acnes*. Bakterie intensywnie pobudzają odporność wrodzoną ustroju, nasila się synteza substancji prozapalnych przez keratynocyty i hiperkeratynizacja mieszków włosowych oraz ujścia kanału gruczołu łojowego (Dreno, 2017).

Trądzik pospolity to najczęstsza choroba skóry wieku młodzieńczego (Kowalska i in., 2018). Dotyczy ponad 80% osób pomiędzy 11. i 30. rokiem życia, z czego 85% przypadków ma łagodny przebieg, natomiast u 15% chorych występuje ciężka postać zapalna, pozostawiająca blizny i przebarwienia skóry. W populacji osób dorosłych w wieku 20–29 lat na trądzik pospolity cierpi 64% osób, wśród ludzi w wieku 30–39 lat jest to 43%. Warto zauważyć, że 3% mężczyzn i 5% kobiet powyżej 40. roku życia również prezentuje średnio nasilone zmiany trądzikowe (Elsaie, 2016). Najnowsze dane z badań wielośrodkowych wskazują, że w grupie wiekowej 15–24 lat trądzik pospolity dotyka 58% populacji Europy i 42% populacji Polski (Kowalska i in., 2018).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Skórne zmiany trądzikowe są wynikiem nadmiernego pobudzenia czynności gruczołów łojowych i nasilonego wytwarzania łoju, wzmożonego rogowacenia komórek przewodu wyprowadzającego gruczołów łojowych skóry i obecności *C. acnes* (Fourniere i in., 2020).

Nakładające się na siebie warstwy zrogowaciałego naskórka wraz z łojem tworzą czop, który wypełnia przewód wyprowadzający kanału gruczołu łojowego i zamyka jego ujście (jest to tzw. zaskórnik, będący niezapalną postacią trądziku pospolitego). Zaskórniki otwarte w części środkowej posiadają ujście dla masy łoju-rogowej, w wyniku utleniania keratyny i gromadzenia się melaniny są ciemno zabarwione na szczycie. Zaskórniki zamknięte są natomiast białe i przypominają drobne grudki, powstają w wyniku nagromadzenia korneocytów w ujściu gruczołów łojowych. Bakterie *C. acnes*, zawsze obecne na powierzchni skóry, intensywnie się namnażają pośród nagromadzonego zrogowaciałego naskórka. Dzięki wytwarzanym lipazom hydrolizują diglicerydy i triglicerydy łoju do wolnych kwasów tłuszczowych, które działają na skórę drażniąco i prozapalnie, a przy tym stymulują rogowacenie przymieszkowe. Powiększony zapalnie przywłosowy gruczoł łojowy pęka i powoduje rozszerzanie się procesu zapalnego na skórę właściwą (Marek, 2017; Szewczyk, 2019).

Zmiany trądzikowe lokalizują się najczęściej na skórze objętej łojotokiem (twarz – 99%, tułów – 60%, klatka piersiowa – 15%). W okresie letnim trądzik jest mniej nasilony. Niektóre składniki diety (np. czekolada, pikantne potrawy) zaostrzają przebieg trądziku; tak dzieje się u 5% chorych (Kowalska i in., 2018). Obserwuje się nasilenie objawów klinicznych choroby u osób poddanych stresowi psychicznemu i u kobiet przed menstruacją. U 15% chorych wzmożone pocenie się nasila objawy trądzikowe, szczególnie w gorącym i wilgotnym klimacie (Borrel i in., 2019).

W Tabeli 1 scharakteryzowano pokrótce postaci kliniczne trądziku pospolitego.

Tabela 1. Postaci kliniczne trądziku pospolitego (Marek, 2017).

Postać kliniczna	Objawy
Trądzik młodzieńczy	Największe nasilenie zmian trądzikowych występuje w okresie pokwitania, po kilku latach trwania wykazuje tendencję do samoistnego ustępowania. Dominują zaskórniki otwarte i wykwity grudkowe, głównie na skórze twarzy i pleców.
Trądzik ropowiczy	Obecne liczne ropne torbiele. Gojenie następuje przez bliznowacenie (blizny są nierówne i wciągnięte).
Trądzik skupiony	Najczęściej u mężczyzn, charakteryzuje się obecnością głębokich nacieków ropnych i bardzo dużych zaskórników. Zmiany te często zajmują okolice pach, pachwin i pośladki. Podczas gojenia tworzą się blizny.

Tabela 1. Postaci kliniczne trądziku pospolitego (cd.)

Trądzik bliznowcowy	W obrębie wykwitów trądzikowych tworzą się bliznowce (zmiany z nadmiernie rozrośniętą włóknistą tkanką łączną).
<i>Acne fulminans</i>	Trądzik pospolity o gwałtownym przebiegu, występuje głównie u młodych mężczyzn. Wykwitom towarzyszą leukocytoza, wysoki poziom odczynu Biernackiego, gorączka i bóle stawowe.

Znany jest również podział trądziku pospolitego ze względu na czynniki prowokujące wystąpienie choroby (trądzik zawodowy – chlor, dziegieć, oleje; trądzik polekowy – steroidy, witamina B₁₂, jod, barbiturany; trądzik kosmetyczny – pudry i róże zatykające ujścia gruczołów łojowych i potowych; trądzik niemowlęcy – oleje mineralne do pielęgnacji niemowląt). Zmiany trądzikowe ustępują po wyeliminowaniu czynników prowokujących (Fourniere i in., 2020).

U pacjentów z obniżoną odpornością, niezależnie od wieku, *C. acnes* izolowany jest z infekcji wewnątrzustrojowych, inwazyjnych i nieinwazyjnych (np. bakteriemia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – ZOMR, zapalenie wsierdza, kości i stawów, gałki ocznej, okołożębowe zmiany zapalne) (Dreno i in., 2018). Zakażenia endogenne o etiologii *C. acnes* występują u osób ze sztucznymi zastawkami serca, endoprotezami lub cewnikami wewnątrznaczyniowymi.

Jeśli istnieje potrzeba przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki w kierunku *C. acnes*, materiałem do badań jest zwykle treść ropna ze zmian skórnych (Szewczyk, 2019). Należy jednak pamiętać, że trądzik pospolity to schorzenie o podłożu wieloczynnikowym, wymagające interdyscyplinarnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego. W zakażeniach inwazyjnych o potencjalnej etiologii *C. acnes* od pacjentów pobiera się krew i/lub PMR).

LECZENIE

Leczenie trądziku polega na zapobieganiu nadmiernemu rogowaceniu przymieszkowemu, zahamowaniu namnażania *C. acnes* i zmniejszaniu łojotoku. W cięższych przypadkach stosuje się antybiotyki (np. erytromycynę, tetracyklinę, doksycyklinę, minocyklinę, klindamycynę, neomycynę) (Marek, 2017).

PROFILAKTYKA

Wyłącznie nieswoista, np. stosowanie odpowiednich kosmetyków i prawidłowo skomponowanej diety (w tym produktów z probiotykami i prebiotykami) (Fournière i in., 2020; Paetzold i in., 2019).

Rodzina *Clostridiaceae*

Rodzaj *Clostridium*

***Clostridium perfringens* (laseczka zgorzeli gazowej)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Drobnoustroje z rodziny *Clostridiaceae* to cylindryczne bakterie Gram-dodatnie (o wymiarach 0,5–1 × 4–8 μm), które wytwarzają endospory zmieniające kształt komórki bakteryjnej. Położenie endospory wewnątrz komórki mikroorganizmu jest jedną z podstawowych cech różnicujących bakterie w obrębie rodzaju (Szewczyk, 2019). Spory zachowują żywotność w temperaturze 120°C przez 15 minut (w temp. 100°C – nawet przez 5 godzin), są odporne na długotrwałe wysuszenie, nie poddają

się działaniu chemicznych środków dezynfekcyjnych i promieniowania ultrafioletowego. W środowisku mogą przetrwać kilka lat. Termooporność cechuje spory szczepów epidemicznych (Stasiak, 2008).

Większość gatunków z rodziny *Clostridiaceae* ma peritrichalny typ urzęsienia, wyjątkiem jest *C. perfringens* – najważniejszy czynnik etiologiczny zgorzeli gazowej, który nie posiada rzęsek. Spory *C. perfringens* są zwykle owalne i położone centralnie lub podbiegunowo, jednak rzadko można je zobaczyć w komórkach bakterii pochodzących z hodowli *in vitro*. Omawiany gatunek wytwarza otoczkę.

Drobnoustroje *C. perfringens* namnażają się w szerokim zakresie temperatur (20–50°C), cechuje je krótki czas generacji (8–10 minut), a pH optymalne do wzrostu i syntezy toksyn wynosi 6,5–7,5 (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019). Są to mikroorganizmy beztlenowe z grupy aerotolerantów. Do wzrostu wymagają atmosfery beztlenowej i podłoży hodowlanych dla beztlenowców (np. agaru Schaedlera z krwią, antybiotykami, cysteiną, witaminami), posiewy inkubuje się w temp. 35–37°C (Szewczyk, 2019). Podczas namnażania wytwarzają duże ilości gazu.

Przedstawiciele rodziny *Clostridiaceae* powszechnie występują w glebie, wodzie i ściekach. Potrafią wiązać azot atmosferyczny, redukować siarczany i wytwarzać lotne kwasy tłuszczowe. Większość gatunków to saprofity, przeprowadzające procesy fermentacyjne, rozkładające celulozę i pektyny. Niektóre są komensalami lub drobnoustrojami oportunistycznymi przewodu pokarmowego ssaków, w tym człowieka. Znane są jednak *Clostridiaceae* spp. o wysokim potencjale chorobotwórczym, determinowanym wytwarzaniem egzotoksyn i enzymów (Brzychczy-Włoch i in., 2017). Patogenne laseczki beztlenowe z rodziny *Clostridiaceae* podzielono na inwazyjne (wkraczające do organizmu gospodarza przez wrota zakażenia wraz z toksynami i enzymami, które niszczą specyficznie lokalne tkanki) i wywołujące toksemie (toksyny bakterii trafiają do układu krążenia, by tą drogą dotrzeć do swoistych receptorów tkankowych).

Clostridiaceae obejmuje około 200 gatunków drobnoustrojów. W wyniku analiz filogenetycznych część gatunków przeniesiono do nowo wydzielonych w tej rodzinie rodzajów bakterii – *Clostridioides* i *Hathewayia*. W Tabeli 2 wymieniono najważniejsze patogenne dla człowieka gatunki oraz choroby, jakie wywołują (Szewczyk, 2019).

Tabela 2. Chorobotwórcze dla człowieka gatunki z rodziny *Clostridiaceae* oraz wywoływane przez nie choroby (Szewczyk, 2019).

Czynnik etiologiczny	Choroba
<i>C. perfringens</i> , <i>C. novyi</i> , <i>C. bifermentans</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>C. sordelli</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. histolytica</i> ¹	zgorzel gazowa (zapalenie tkanki łącznej, powięzi, mięśni z toksemią)
<i>C. botulinum</i> , <i>C. baratii</i> , <i>C. butyricum</i>	botulizm (zatrucie jadem kiełbasianym)
<i>C. tetani</i>	tężec
<i>C. difficile</i> ² , <i>C. butyricum</i> , <i>C. cadaveris</i> , <i>C. clostridioforme</i>	rzekomobłoniaste zapalenie jelit
<i>C. difficile</i> ² , <i>C. sordelli</i> , <i>C. sphenoides</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>C. subterminale</i>	biegunka poantybiotykowa
<i>C. perfringens</i>	zatrucie pokarmowe
<i>C. perfringens</i>	martwicze zapalenie jelit
<i>C. perfringens</i> , <i>C. septicum</i>	posocznica
<i>C. ramosum</i>	pourazowe infekcje jamy brzusznej

¹ Gatunek przeniesiony do rodzaju *Hathewayia* (dawniej *Clostridium histolyticum*, obecnie *Hathewayia histolytica*)

² Gatunek przeniesiony do rodzaju *Clostridioides* (dawniej *Clostridium difficile*, obecnie *Clostridioides difficile*)

C. perfringens wytwarza dwadzieścia białkowych toksyn (Gohari i in., 2021; Kądzielska i in., 2012; Kiu i Hall, 2018). Toksyny alfa, beta, epsilon i jota są letalne dla komórek ludzkiego organizmu (wykazują działanie cytolityczne i dermonekrotyczne). Różne szczepy *C. perfringens* dysponują różnym zestawem cytotoxyn, co legło u podstaw podziału izolatów gatunku na pięć biotypów (toksynotypów) oznaczonych literami alfabetu A–E (Tabela 3).

Tabela 3. Główne toksyny *C. perfringens* i ich występowanie w biotypach gatunku (Gohari i in., 2021; Kądzielska i in., 2012; Kiu i Hall, 2018).

Toksynotyp <i>C. perfringens</i>	Toksyna <i>C. perfringens</i>			
	Alfa	Beta	Epsilon	Jota
A	obecna	brak	brak	brak
B	obecna	obecna	obecna	brak
C	obecna	obecna	brak	brak
D	obecna	brak	obecna	brak
E	obecna	brak	brak	obecna

W Tabeli 4 opisano aktywność biologiczną głównych czynników chorobotwórczości *C. perfringens*.

Tabela 4. Czynniki chorobotwórczości *C. perfringens* (Gohari i in., 2021; Murray i in., 2016).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Toksyna alfa (ang. <i>C. perfringens alpha toxin</i> , CPA)	Fosfolipaza C – lecytynaza, najważniejsza toksyna gatunku (szczepy biotypu A produkują jej najwięcej). Uszkadza błonę cytoplazmatyczną erytrocytów, leukocytów, płytek krwi i komórek śródbłonna naczyń (hydrolizuje lecytynę i sfingomielinę). Na skutek aktywności CPA wzrasta przepuszczalność naczyń krwionośnych, toksycznemu uszkodzeniu ulegają narządy wewnętrzne, wątroba i serce, następuje destrukcja tkanek (zgorzel gazowa).
Toksyna beta (ang. <i>C. perfringens beta toxin</i> , CPB)	Powoduje martwicze (nekrotyzujące) zapalenie jelit.
Toksyna epsilon i toksyna jota	Zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych przewodu pokarmowego i mózgu, powodują nekrozę tkanek.
Hialuronidaza	Hydrolizuje kwas hialuronowy.
Nukleaza	Hydrolizuje kwasy nukleinowe.
Proteaza	Hydrolizuje białka.
Kolagenaza	Rozkłada kolagen.
Enterotoksyna (ang. <i>C. perfringens enterotoxin</i> , CPE)	Ciepłowrażliwa egzotoksyna uwalniana z fragmentów płaszczka endospor, uszkadza nabłonek jelita, przez co zwiększa jego przepuszczalność i wywołuje biegunkę. Jest superantygenem.
Otoczka	Posiada właściwości antyfagocytarne.

Laseczki zgorzeli gazowej występują na całym świecie. Najważniejszym rezerwuarem *C. perfringens* jest przewód pokarmowy zwierząt stałocieplnych, ale drobnoustrój izolowany jest również z gleby, kompostu, osadu dennego, a także od owadów. Stanowi składnik mikrobioty jelitowej człowieka, występuje w drogach rodnych 5% kobiet. Odsetek nosicieli *C. perfringens* wśród zdrowych osób szacuje się na 6–31% (Sobel i in., 2005). Zauważono, że nosicielstwo tych bakterii częściej występuje u osób w podeszłym wieku i u pracowników zatrudnionych przy produkcji i dystrybucji żywności (Kądzilska i in., 2012). Za infekcje u ludzi najczęściej odpowiada biotyp A. Ze względu na zestaw czynników wirulencji szczep zakażający człowieka może powodować zgorzel gazową (jeśli wytwarza CPA i proteazy) lub zatrucie pokarmowe (jeśli syntetyzuje CPE). Uważa się, że szczepy CPE-dodatnie odpowiadają za 5–20% przypadków biegunek poantybiotykowych (Pituch i in., 2002; Szweczyk, 2019).

Wydzielające CPE szczepy *C. perfringens* wywołują rocznie milion przypadków zatruc pokarmowych w USA, co stanowi 10% wszystkich infekcyjnych zachorowań pokarmowych (Dave, 2017). Łagodny i samoograniczający się przebieg choroby może być m.in. powodem niedoszacowania skali zachorowań na tego typu infekcje w Polsce (Kozieł i in., 2018). W latach 2005–2015 zgłoszono 71 przypadków hospitalizacji z powodu zatrucia związanego z *C. perfringens*, co stanowiło 0,07% wszystkich zgłoszonych zakażeń bakteryjnych w analizowanym okresie (Świerszcz i in., 2017). W Polsce w ostatnim dwudziestoleciu NIZP PZH – PIB co roku rejestrował pojedyncze przypadki biegunek o etiologii *C. perfringens* biotypu A. Jedynie w latach 2011, 2013 i 2014 odnotowano ich nieco więcej (odpowiednio: 24, 18 i 16 przypadków). Pacjenci z reguły wymagali opieki szpitalnej (70–87,3% przypadków). W pozostałych latach, tj. 2015–2019, zanotowano łącznie tylko 3 zachorowania (Czarkowski i in., 2001; Czarkowski i in., 2002; Czarkowski i in., 2004; Czarkowski i in., 2006; Czarkowski i in., 2008; Czarkowski i in., 2009; Czarkowski i in., 2010; Czarkowski i in., 2012; Czarkowski i in., 2014; Czarkowski i in., 2016; Czarkowski i in., 2018; Czarkowski i in., 2020).

W piśmiennictwie opisano pojedyncze przypadki martwiczego zapalenia jelit o etiologii *C. perfringens* (Kądzilska i in., 2012; Sobel i in., 2005). Jest to schorzenie charakteryzujące się wysoką śmiertelnością, powodowane przez szczepy wytwarzające toksynę beta, czyli reprezentujące toksynotyp C. Szczepy tego toksynotypu wywołują martwicze zapalenie jelit i enterotoksemię u wielu gatunków ssaków, w tym u ludzi, szczególnie noworodków (Kreft i in., 2000; Ma i in., 2012). Uważa się, że jest to związane z wrażliwością toksyny beta na trypsynę. Siara jest silnym inhibitorem trypsyny. Noworodki, które spożywały siarę, były bardziej podatne na działanie toksyny beta (Gohari i in., 2021). Transmisja biotypu C może się odbywać za pośrednictwem skontaminowanej żywności, np. niedogotowanego mięsa wieprzowego (Gohari i in., 2021; Kreft i in., 2000; Ma i in., 2012). Do zachorowania predysponują: zaawansowany wiek, choroby przewlekłe (choroby naczyń, cukrzyca, alkoholizm), stosowanie środków odurzających, zaburzenia odporności w przebiegu chorób nowotworowych, terapia glikokortykosteroidami, chemioterapia chorób onkologicznych, zakażenie HIV (Matsuda i in., 2007).

Zgorzel gazowa to najcięższa postać zakażenia *C. perfringens*, współcześnie rzadko diagnozowana. W USA rejestruje się około 1000 przypadków rocznie (Cohen i in., 2010; Stasiak, 2008). W Polsce w latach 2003–2008 zapadalność na zgorzel gazową wynosiła od 0,07 do 0,16 na 100 tys. mieszkańców. Chorzy najczęściej wymagali hospitalizacji (Czarkowski i in., 2004; Czarkowski i in., 2006; Czarkowski i in., 2008; Czarkowski i in., 2009).

Zgorzel gazowa może rozwijać się w zanieczyszczonych ranach, powstałych po urazie lub po pogryzieniu przez zwierzęta, w stanach zapalnych skóry i tkanki podskórnej u osób chorych na cukrzycę, w różnorodnych zmianach ropnych oraz ropniach wewnątrzbrzusznych, po zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej (Stasiak, 2008).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Zgorzel gazowa to ciężkie zakażenie przyranne, wywołane najczęściej przez beztlenowe laseczki z gatunku *C. perfringens*. Ale przyczyną tego typu zakażenia bywają też inne gatunki z rodziny *Clostridiaceae* (Tabela 2).

Zgorzel gazowa rozwija się w wyniku zakażenia rany lub nieodwracalnego uszkodzenia tkanki na skutek jej zmiżdżenia, odmrożenia, oparzenia lub pozbawienia dopływu krwi. Martwicy może ulegać każda część ciała, jednak najczęściej dotyczy ona stóp lub innych części kończyn dolnych, a także palców rąk i przedramion (Álvarez- García i in., 2005; Stasiak, 2008).

W początkowym etapie choroby, w ciągu 6–8 godzin od zakażenia, mogą pojawić się takie objawy jak nagły i silny ból połączony z odczuwaniem obrzęku i napięciem tkanek, wyczuwanie trzeszczenia podskórnego podczas ucisku zainfekowanego miejsca, mdły i słodkawy odór oraz pęcherze naskórkowe wypełnione surowiczowo-krwistym płynem (Szewczyk, 2019). Zmiany zajmują zdrowe dotychczas mięśnie i postępują liniowo o kilka centymetrów w ciągu godziny. Martwa skóra ma charakterystyczny brunatno-czarny kolor. Jeśli zgorzel obejmuje przyległe mięśnie lub kości, przyjmują one podobną barwę. W przypadku głębokiej martwicy następuje całkowita utrata czucia w obrębie obumarłej skóry (Álvarez-García i in., 2005).

Ryzyko rozwoju zgorzeli gazowej wzrasta, gdy dochodzi do ograniczenia lub zablokowania dopływu krwi do części ciała na skutek zwężenia tętnic (np. w przebiegu miażdżycy lub cukrzycy), w przypadku powstania zakrzepów w naczyniach krwionośnych, ciężkiego odmrożenia, uszkodzenia tkanek wskutek głębokich ran (kłutych, tłuczonych), zabiegów operacyjnych (zgorzel wyrostka robaczkowego, pęcherzyka żółciowego, zapalenie otrzewnej, zakażenie połogowe) oraz zanieczyszczenia ran glebą lub nawozem organicznym (Murray i in., 2016; Stasiak, 2008).

Laseczki beztlenowe odpowiedzialne za zgorzel gazową, inne niż *C. perfringens* (Tabela 2), powodują zakażenia znacznie rzadziej, a choroba zwykle dotyczy tylko powięzi lub przebiega jako zapalenie tkanki łącznej lub zapalenie mięśni z toksemią. *C. perfringens* może być także, wspólnie z innymi drobnoustrojami, przyczyną zakażeń w jamie brzusznej (np. zapalenia wyrostka robaczkowego, pęcherzyka żółciowego, otrzewnej). *C. septicum* uznawany jest za czynnik etiologiczny ciężkiej uogólnionej infekcji (posocznicy) u chorych z nowotworami jelita grubego, sutka i układu krwiotwórczego (Zaręba i in., 2019).

Zatrucie pokarmowe z biegunką i gorączką pojawia się po spożyciu pokarmów zawierających endospory szczepów biotypu A. Biegunka poantybiotykowa rozwija się w wyniku namnożenia bakterii produkujących CPE (enterotoksyna ta jest kodowana na plazmidach, w genie *cpe* przekazywanym horyzontalnie nietoksynotwórczym szczepom *C. perfringens* obecnym w mikrobiocie jelitowej człowieka) (Ohtani i Shimizu, 2016). Na biegunki powodowane przez enterotoksyny *C. perfringens* szczególnie narażeni są pacjenci oddziałów geriatrycznych i osoby z obniżoną odpornością. Biegunkę poantybiotykową o etiologii *C. perfringens* należy różnicować z poantybiotykowym zapaleniem okrężnicy o etiologii *Clostridioides difficile*.

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *C. perfringens* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie sporujące laseczki).
2. Barwienie metodą Schaeffer-Fultona (wybarwione na zielono spory widoczne wewnątrz i/lub na zewnątrz różowych ciał komórkowych bakterii).
3. Obecność podwójnej strefy hemolizy (beta i alfa) wokół kolonii bakteryjnych.
4. Brak zdolności ruchu.
5. Test na obecność fosfolipazy C – dodatni w przypadku zgorzeli gazowej.
6. Test na obecność CPE – dodatni w przypadku infekcji jelitowych.

Rozpoznanie zgorzeli gazowej odbywa się przede wszystkim na podstawie objawów klinicznych. Materiał do badań mikrobiologicznych pobiera się w formie wycinków lub aspiratów z miejsc w chorobowo zmienionych, wykorzystuje się także krew. Materiał przesyła się do laboratorium na

podłożach transportowych dla beztlenowców. W przypadku zatrucia pokarmowego bada się próbkę kału na obecność CPE (Kądzielska i in., 2012).

LECZENIE

Zgorzel gazowa rozwija się bardzo gwałtownie. W ciągu kilku, kilkunastu godzin, wskutek wstrząsu toksycznego, może doprowadzić do zgonu pacjenta. Konieczne jest jak najszybsze chirurgiczne opracowanie rany w celu ewakuacji tkanek, mięśniowej i łącznej, objętych martwicą oraz włączenie antybiotykoterapii (Stasiak, 2008). W terapii empirycznej stosuje się piperacylinę z tazobaktamem i wankomycynę, a następnie leki według wskazań antybiogramu (zwykle penicylinę lub klindamycynę) (Żukowska i in., 2020). Użycie tlenu hiperbarycznego zwiększa szansę na powodzenie leczenia.

Zatruc pokarmowych nie leczy się antybiotykami, natomiast należy zadbać o wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej (Kądzielska i in., 2012).

PROFILAKTYKA

Działania sanitarne (wzmoczenie reżimu sanitarnego w oddziale, w którym wystąpił przypadek zgorzeli gazowej, właściwe mycie i dezynfekcja pomieszczeń szpitalnych), opracowanie i dezynfekcja ran, ewentualnie profilaktyka antybiotykowa w kierunku zakażeń o etiologii beztlenowej (Stasiak, 2008). Laseczki zgorzeli gazowej znajdują się na liście czynników alarmowych (Rozporządzenie Ministra Zdrowia, 2011).

Rząd *Actinomycetales*

Rodzaj *Actinomyces* (promieniowce)

Actinomyces israelii

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Zarówno saprofityczne, jak i wywołujące choroby zwierząt i ludzi drobnoustroje należące do rodzaju *Actinomyces* to Gram-dodatnie, niesporujące i niewykazujące kwasooporności (nie barwiące się metodą Ziehla–Neelsena) pleomorficzne bakterie, występujące w formie pałeczek (o wymiarach 0,2–0,4 × 0,5–1 μm) i ziarniako-pałeczek lub rozgałęzionych pałeczek, wyglądem przypominające grzybnię (Gliński i Chełmiński, 2014; McHugh i in., 2017; Szewczyk, 2019).

Opisano 50 gatunków promieniowców, z czego tylko kilkanaście ma znaczenie kliniczne. Patogeny nie występują w środowisku naturalnym, wchodzą natomiast w skład mikrobioty błon śluzowych jamy ustnej, przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych człowieka (ale nie skóry), a także zwierząt (El Othmany i in., 2021; Könönen i Wade, 2015). Bakterie najczęściej bytują w jamie ustnej (w ślinie, płytce nazębnej, szczelinach dziąsłowych, kryptach migdałków podniebiennych i na zdrowych powierzchniach dziąseł) i dlatego bywają przyczyną chorób przyzębia i próchnicy (*A. viscosus*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. gerencseriae*). Kolonizacja jamy ustnej przez gatunki z rodzaju *Actinomyces* może zaczynać się już w okresie niemowlęcym (Łanowy i in., 2020).

Najczęściej izolowany od człowieka gatunek – *A. israelii* – wywołuje promienicę (aktynomykozę). Zakażenia promieniowcami dotyczą osób z obniżoną odpornością, ale czasami także pacjentów w pełni immunokompetentnych.

Promieniowce są organizmami beztlenowymi i do wzrostu wymagają podłoży wzbogaconych dla beztlenowców, np. bulionu tioglikolanowego, pożywki z wyciągiem z mózgu i serca wołu, agaru krwawego, inkubowanych w atmosferze pozbawionej tlenu, w temp. 37°C (wzrost uzyskuje się po 3–7 dniach) (Szewczyk, 2019). *Actinomyces* spp. giną w temp. 55–65°C w ciągu 10 minut.

Bakterie charakteryzują się niską patogennością. Mają adhezyny, umożliwiające adhezję do błon śluzowych, a także do komórek innych bakterii wchodzących w skład wielogatunkowych biofilmów (Sarkonen i in., 2005).

EPIDEMIOLOGIA

Promienica jest podostrym i zwykle przewlekłym zakażeniem. Aby doszło do infekcji, wcześniej musi nastąpić przerwanie ciągłości błon śluzowych, np. w wyniku urazu czy inwazyjnego zabiegu stomatologicznego, gdzie jednocześnie wystąpią także tkankowe zmiany martwicze (Karanfilian i in., 2020). Zakażenie przenosi się na zdrowe tkanki przez ciągłość, co wywołuje ropny proces zapalny z powstawaniem licznych ropni i przetok (Könönen i Wade, 2015).

U ludzi promienica wywoływana jest najczęściej przez gatunek *A. israelii*. Choroba występuje na całym świecie. Zwykle rozpoznaje się ją u osób w wieku 20–50 lat, trzykrotnie częściej u mężczyzn, częściej także u mieszkańców wsi. Nie zaobserwowano związku między występowaniem promienicy a predyspozycjami związanymi z rasą czy czynnikami geograficznymi (Gliński i Chełmiński, 2014).

W Polsce promienica jest chorobą rzadką i obecnie nie podlega obowiązkowi zgłaszania do stacji sanitarno-epidemiologicznych. Biuletyny NIZP PZH – PIB podają ogólną liczbę zachorowań i zapadalność na promienicę w latach 2003–2008. Zarejestrowano od 10 (w 2008 roku) do 22 przypadków (w 2005 roku). Zapadalność wynosiła odpowiednio: 0,026 i 0,058 na 100 tys. mieszkańców. Większość chorych wymagała hospitalizacji (Czarkowski i in., 2004; Czarkowski i in., 2006; Czarkowski i in., 2008; Czarkowski i in., 2009).

Ze względu na niejasność obrazu klinicznego i długi okres rozwoju promienica jest chorobą trudną do zdiagnozowania. Powstające zmiany często sugerują np. proces nowotworowy, gruźlicę czy chorobę Leśniowskiego-Crohna, co może składać się na niedoszacowanie liczby przypadków promienicy (Łanowy i in., 2020). Choroba nie jest zakaźna, nie przenosi się między ludźmi, nie ma rezerwuarów w środowisku przyrodniczym, nie pochodzi też od zwierząt. Zakażenia mają charakter endogeny. Sprzyja im m.in. wyniszczenie organizmu gospodarza, np. w wyniku niedożywienia, choroby alkoholowej lub nowotworowej, cukrzycy, radioterapii, choroby o podłożu immunologicznym (Karanfilian i in., 2020; Sharma i in., 2021). Czynnikiem ryzyka są również: nieodpowiednia higiena jamy ustnej, próchnica, przebyte zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne (ekstrakcje zębów czy urazy szczękowo-twarzowe) (Könönen i Wade, 2015).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

W przebiegu promienicy zwykle występują przewlekłe procesy zapalne z martwicą tkanek w postaci zapalnych guzów, które następnie ulegają rozmiękaniu, z wytworzeniem przetok. Wydobywa się z nich treść ropna z żółtawymi różnokształtnymi grudkami, będącymi mikrokoloniami promieniowców (są to tzw. ziarna siarkowe). Zmiany chorobowe najczęściej pojawiają się w tkankach miękkich żuchwy i szyi, rzadziej jamy ustnej i tkanek sąsiadujących (języka, migdałków podniebiennych, ślinianek, ucha środkowego), nie dotyczą węzłów chłonnych (Łanowy i in., 2020; Sharma i in., 2021).

Znane są cztery postaci kliniczne promienicy. Promienica szyjno-twarzowa to najczęstsza z nich (ponad połowa przypadków) (Karanfilian i in., 2020). Rozwija się na skutek próchnicy lub mechanicznego uszkodzenia zębów. Jedną z przyczyn są zabiegi stomatologiczne, w trakcie których w głąb jałowych tkanek mogą zostać wprowadzone promieniowce bytujące w jamie ustnej. Zmiany promieniczne zlokalizowane są najczęściej w okolicy szyi. Objęta procesem zapalnym skóra ulega zaczerwienieniu i uciepleniu (węzły chłonne nie ulegają powiększeniu). Pojawia się miejscowy obrzęk, mało wrażliwy na ucisk, który z upływem czasu wykazuje chęłbotanie. Następnie powstaje ropień, który szerzy się przez ciągłość, a także przetoki. Tkanka wokół obkurcza się i ulega zapadnięciu (Łanowy i in., 2020). Mogą występować bóle w okolicy nacieków zapalnych, trudności z otwieraniem ust i połykaniem. Nacieczenia okolicy skroniowo-twarzowej mogą powodować szczękocisk. Infekcja może obejmować również kości (zapalenie okostnej lub szpiku kostnego) (Wojtowicz i in., 2014).

Postać płucna promienicy stanowi 15–20% przypadków choroby. Do zakażenia dochodzi zwykle w wyniku aspiracji treści z jamy ustnej do drzewa oskrzelowego lub w następstwie perforacji przełyku. Infekcja może się też szerzyć przez ciągłość z jamy brzusznej lub szyi. Nacieki zapalne płuca,

jeśli nie leczony, może objąć opłucną, osierdzie, a nawet ścianę klatki piersiowej. Pojawiają się suchy lub wilgotny kaszel i duszność, ból w klatce piersiowej i gorączka (Drozd-Werel i in., 2012).

Promienica brzuszna i miednicy mniejszej rozpoznawana jest u 10–20% chorych cierpiących na zakażenie promieniowcami (Karanfilian i in., 2020). Zwykle rozwija się w następstwie przebytych operacji na jelitach, zwłaszcza z powodu chorób przebiegających z przerwaniami ciągłości ściany jelita (np. perforacji wyrostka robaczkowego lub uchyłka) albo po połamaniu ciała obcego. Guz zapalny rośnie powoli, towarzyszą mu gorączka, zmiana rytmu wypróżnień, ból brzucha, nudności i wymioty. Może pojawić się ropień mięśnia lędźwiowo-udowego, odbytu lub odbytnicy. W konsekwencji rozwija się niedrożność jelit lub formują się przetoki, które znajdują ujście we wnętrzu jamy brzusznej bądź w obrębie skóry nad jamą brzuszną. Przyczyną promienicy miednicy mniejszej są zwykle antykoncepcyjne wkładki wewnątrzmaciczne – ropnie, blizny i przetoki powstają w jajowodach, jajnikach, pęcherzu moczowym lub moczowodach. Choroba objawia się przewlekłym bólem w okolicach jamy brzusznej lub miednicy, gorączką, utratą masy ciała, krwawieniem z pochwy (Łanowy i in., 2020).

Promienica OUN to bardzo rzadka postać choroby (Valour i in., 2014). Ropnie powstają w tkance mózgowej na skutek hematogennej transmisji drobnoustrojów. Może też rozwinąć się promienicze ZOMR.

DIAGNOSTYKA PROMIENICY

Kliniczne rozpoznanie promienicy następuje z trudnością ze względu na niespecyficzne często objawy i podobieństwo do innych jednostek chorobowych. Promienicę należy różnicować z gruźlicą, zakażeniem prątkami atypowymi, rozrostem nowotworowym, infekcją grzybiczą, zapaleniem tkanki podskórnej i nokardiozą (Sharma i in., 2021). Materiałem do badania jest treść ropna z przetok, płwocina i materiał biopsyjny. Prawdopodobieństwo rozpoznania promienicy wzrasta, jeśli w badanym materiale obecne są mikrokolonie promieniowców. Wykonuje się preparat barwiony metodą Grama i posiew w kierunku beztlenowców (Gliński i Chełmiński, 2014; Sharma i in., 2021).

LECZENIE

Konieczny jest drenaż i chirurgiczne usunięcie zajętych tkanek. Lekiem z wyboru pozostaje penicylina w wysokich dawkach, stosowana nawet przez 6–12 miesięcy. Klindamycynę, doksycyklinę lub makrolidy stosuje się u pacjentów uczulonych na penicylinę (Drozd-Werel i in., 2012; Wojtowicz i in., 2014; Łanowy i in., 2020).

PROFILAKTYKA

Prawidłowa higiena jamy ustnej. Leczenie próchnicy zębów i chorób przyzębia.

Rodzaj *Nocardia* (nokardie)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Nokardie to Gram-dodatnie, nitkowate bakterie o rozgałęzionych komórkach, które mogą rozpadać się do form pałeczkowatych lub ziarniako-pałeczek (pod tym względem przypominają promieniowce i grzyby) (Szewczyk, 2019). Są słabo kwasooporne, w ich ścianie komórkowej znajdują się, podobnie jak w przypadku prątków, związki z grupy kwasów mykolowych.

Są to drobnoustroje tlenowe i mezofilne. Wyrastają w ciągu 3–21 dni na wzbogaconych podłożach nieselektywnych (np. agar z krwią, podłoże Sabourauda, podłoże Loewensteina–Jensena, pożywka Tayera–Martina, agar BCYE – ang. *buffered charcoal yeast extract*); optymalna temp. inkubacji to 32–35°C. Wytwarzają karotenoidopodobne pigmenty, nadające koloniom bakteryjnym interesujące barwy (kremową, żółtą, różową, pomarańczową, czerwoną). Kolonie są zazwyczaj

wypukłe, wrastają w podłoże hodowlane, mają zwartą i kruchą konsystencję, często są pokryte białawą strukturą podobną do grzybni powietrznej – to odróżnia kolonie nokardii od kolonii maczugowców i promieniowców (Szewczyk, 2019).

Nokardie występują powszechnie w glebie (Mangieri i in., 2020). Biorą udział w procesach biodegradacji. U ludzi są przyczyną nokardioz – rzadkich, ale poważnych chorób. Nokardiozę skóry (nokardiomykozę) wywołują np. *N. abscessus*, *N. concava*, *N. mexicana*. Postać płucną nokardiozy łączy się np. z gatunkami *N. abscessus*, *N. africana*, *N. asiatica*, *N. asteroides*, *N. brasiliensis* (Szewczyk, 2019).

Czynnik wiązkowy nokardii hamuje fuzję fagosomu z lizosomem, dzięki czemu – po sfagocytowaniu przez komórki żerne – zachowują one żywotność. Co więcej, bakterie wytwarzają katalazę i dysmutazę ponadtlenkową, enzymy chroniące przed uszkodzeniem przez reaktywne formy tlenu uwalniane na drodze wybuchu tlenowego po kontakcie z fagocytem. Drobnoustroje inaktywują również kwaśną fosfatazę komórek gospodarza, chroniąc się w ten sposób przed strawieniem (Murray i in., 2016).

EPIDEMIOLOGIA

Nokardie występują w glebie, na rozkładających się szczątkach roślin, najczęściej w klimacie tropikalnym i subtropikalnym, rzadko w umiarkowanej strefie klimatycznej. Nie są częścią mikrobioty człowieka (nokardiozy to choroby egzogenne) (Szewczyk, 2019).

Zakażenie następuje wskutek kontaminacji rany skóry lub wziewnie. Transmisji z człowieka na człowieka dotychczas nie potwierdzono (Chen i in., 2013). Do grup podwyższonego ryzyka należą osoby zakażone HIV, pacjenci z przeszczepionymi narządami lub zaburzeniami o podłożu immunologicznym, chorzy na cukrzycę, alkoholicy (Martínez-Barricarte, 2020; Hémar i in., 2018; Peleg i in., 2007).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

W przypadku nokardiomykozy (tj. postaci skórnej nokardiozy) na kończynie dolnej (głównie) rozwija się powierzchowny ropień, a następnie powolnie postępujące zakażenie tkanki łącznej, limfatycznej, mięśniowej, powięzi, a czasem nawet kości i stawów (tzw. mycetoma, stopa madurska) (Martínez-Barricarte, 2020). Postać płucna nokardiozy to z kolei najpoważniejszy rodzaj zakażenia nokardiami. Z płuc bakterie rozsiewają się drogą hematogenną i powodują powstawanie ropni skóry i tkanki podskórnej, które następnie przekształcają się w przetoki. Zajęte mogą być także narządy wewnętrzne (wątroba, serce, nerki, mózg) (Corti i Fioti, 2003; Mangieri i in., 2020).

DIAGNOSTYKA NOKARDIOZY

Jedynym sposobem rozpoznania choroby jest potwierdzenie obecności nokardii w materiale klinicznym, kilkakrotnie pobieranym od pacjenta (są to popłuczyny drzewa oskrzelowego, bronchoaspirat, treść pozyskana w trakcie drenażu rany, plwocina, biopaty skóry, PMR, krew). Makroskopowo w materiale badanym poszukuje się granulowatych mikrokolonii bakterii, które następnie ogląda się pod mikroskopem po wcześniejszym wybarwieniu ich metodą Kinyouna lub metodą Ziehla–Neelsena (dla porównania – także metodą Grama) (Szewczyk, 2019). Materiał posiewa się następnie na podłoża hodowlane.

LECZENIE

Leczenie zakażeń nokardiozowych jest trudne, czasochłonne i często nie w pełni skuteczne. W publikacjach naukowych zwraca się uwagę na konieczność zastosowania interwencji chirurgicznej w połączeniu z antybiotykoterapią (nawet wielotygodniową) (Chen i in., 2013; Hémar i in., 2018; Mangieri i in., 2020; Martínez-Barricarte, 2020; Munoyath i in., 2015; Peleg i in., 2007). W przypadku zakażeń miejscowych zaleca się stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem. Ciężkie infekcje

wymagają leczenia skojarzonego (np. amikacyną w połączeniu z karbapenemem lub cefalosporyną o szerokim spektrum działania), podaje się też linezolid.

PROFILAKTYKA

Z powodu powszechnego występowania nokardii w środowisku naturalnym trudno jest uniknąć ekspozycji na te prokarioty. Zakażenia dróg oddechowych są rzadkością. Infekcji skórnych można się ustrzec dzięki higienie i odpowiedniemu zabezpieczeniu istniejących ran, np. podczas wykonywania prac ziemnych. Ryzyko nawrotu nokardiozy u chorych z niedoborami odporności występuje przez kilka lat od zakończenia leczenia, dlatego ważne są regularne kontrolne wizyty lekarskie (Corti i Fioti, 2003; Martínez-Barricarte, 2020). Szczepionki przeciwko nokardiom nie są dostępne.

Rodzaj *Mycobacterium* (prątki) ***Mycobacterium leprae* (prątek trądu)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Mycobacterium spp. to bakterie o cylindrycznym kształcie i prostych lub nieznacznie zakrzywionych komórkach (o wymiarach $0,2\text{--}0,4 \times 1\text{--}10\text{ }\mu\text{m}$). Nie posiadają otoczki i rzęsek, nie wytwarzają endospor (Szewczyk, 2019).

Wśród innych organizmów prokariotycznych prątki wyróżnia specyficzna kompozycja ściany komórkowej, ponad 60% jej suchej masy stanowią bowiem związki lipidowe (kwasy mykolowe, woski i glikolipidy) (Szewczyk, 2019). Powoduje to wyraźną kwasooporność (doskonale barwią się metodą Ziehla–Neelsena) oraz oporność na czynniki środowiskowe (wysuszenie, kwaśne i zasadowe pH, wysoką i niską temperaturę otoczenia). Hydrofobowa powierzchnia ściany komórek prątków jest natomiast nieprzepuszczalna dla powszechnie stosowanych w barwieniach mikrobiologicznych anilinowych barwników zasadowych. Prątki są bakteriami Gram-dodatnimi, ale metodą Grama barwią się słabo. W ścianie komórkowej prątków są obecne charakterystyczne dla rodzaju substancje mające właściwości antygenowe, jak lipoarabinomannan, peptydy muramylowe, sulfatydy, czynnik wiązkowy.

Do rodzaju *Mycobacterium* zaliczono 160 gatunków bakterii. Wiele z nich występuje w środowisku, wodzie i glebie. Tylko nieliczne gatunki prątków są chorobotwórcze dla człowieka i zwierząt. Prątki wywołujące zakażenia wśród ludzi podzielono na trzy grupy: *Mycobacterium tuberculosis* complex (wywołujące gruźlicę), prątki inne niż gruźlicze (ang. *mycobacteria other than tuberculosis*, MOTT; należące tu gatunki rzadko są chorobotwórcze dla człowieka) i *M. leprae* (wywołujące trąd, czyli chorobę Hansena) (Zwolska i Augustynowicz-Kopec, 2017).

M. leprae to tlenowe, silnie kwasooporne, zwykle cylindryczne bakterie. Podobnie jak prątki gruźlicy w tkankach i preparatach mikroskopowych grupują się w agregaty na kształt cygar lub palisad. Wyróżniają się bardzo długim czasem generacji, tj. około 400 godzin (17 dni). Optymalna temperatura wzrostu prątków trądu wynosi 33°C , optymalne pH środowiska to $5,1\text{--}5,6$. Są wysoce odporne na chemiczne i fizyczne czynniki środowiskowe, jednak – podobnie jak inne gatunki prątków – mogą być skutecznie niszczone przy użyciu specjalnych roztworów alkoholowych, będących mieszaniną etanolu i propanolu, także z dodatkiem innych związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Potrafią długo utrzymywać się poza organizmem gospodarza. Chociaż potwierdzono przeżywanie prątków trądu w organizmach różnych zwierząt (ameby, owady, naczelnie i pancerniki), to ich namnażanie jest możliwe wyłącznie u pancerników i myszy (te ostatnie wykorzystuje się do celów badawczych i diagnostycznych w kierunku trądu). Do tej pory nie udało się skonstruować właściwego sztucznego podłoża hodowlanego dla *M. leprae* (Lewis i Elston, 2018).

Prątki trądu namnażają się wewnątrzkomórkowo (w histiocytach i komórkach nerwowych gospodarza). Przeżywają w pęcherzykach fagolizosomalnych zakażonych komórek. Są słabym

mediatorem reakcji zapalnych. Lipid ściąny komórkowej, fitoceryl, wykazuje silne powinowactwo do komórek układu nerwowego. Wiąże się z białkami powierzchni komórek Schwanna (np. lamininą 2, neuronalną cząstką adhezyjną trądu) i powoduje ich apoptozę (Shimoji i in., 1999; Zwolska i Augustynowicz-Kopeć, 2017).

EPIDEMIOLOGIA

Trąd jest chorobą endemiczną, dotyka populację ludzką 153 krajów. Szczególnie często występuje na kontynencie azjatyckim (ponad 50% wszystkich przypadków trądu na świecie pochodzi z Indii), w Ameryce Południowej (głównie w Brazylii), w centralnej części kontynentu afrykańskiego i na Wyspach Oceanu Spokojnego. Przypadki trądu notuje się także w USA. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) 10–12 mln ludzi na świecie cierpi na trąd. Globalnie zapadalność na tę chorobę ocenia się na poziomie poniżej 10 przypadków na 100 tys. ludności. W 2019 roku odnotowano ponad 200 tys. nowych zachorowań na trąd (WHO, 2021). Z publikowanych w 2015 roku danych amerykańskich wynikało, że w USA żyło wtedy około 6,5 tys. chorych na trąd, a rocznie notowano 200–300 nowych przypadków choroby (Zwolska i Augustynowicz-Kopeć, 2017). W Polsce trąd nie występuje (WHO, 2021).

Naturalnym rezerwuarem *M. leprae* są pancerniki. U człowieka do zakażenia dochodzi drogą kropelkową, poprzez błonę śluzową nosa lub przez kontakt bezpośredni (zakażenie ran i drobnych skaleczeń skóry) (Murray i in., 2016). Aż ¾ osób zamieszkujących tereny endemiczne dla trądu przechorowuje infekcję bezobjawowo. U pozostałych rozwija się infekcja objawowa. Okres inkubacji zakażenia wynosi od 6 miesięcy do 40 lat lub nawet dłużej. Średni okres inkubacji oszacowano na 4 lata (dla trądu gruźliczego) i 10 lat (dla trądu lepromatycznego) (Lewis i Elston, 2018).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

W przebiegu trądu (choroby Hansena) powstają zmiany chorobowe, umiejscowione w nerwach obwodowych peryferycznych części ciała (palce rąk i nóg, skóra twarzy, małżowiny uszne), w których temperatura jest zwykle niższa od średniej temperatury ciała człowieka, co sprzyja namnażaniu prątków trądu. Pierwsze objawy choroby obserwuje się po kilku, kilkunastu latach (średnio 9–12) od momentu ekspozycji. Na skórze pojawiają się ogniska zmian zapalnych w postaci odbarwień. W 75% przypadków na tym etapie zakażenie ulega spontanicznej remisji. W niektórych przypadkach zmiany na skórze pojawiają się nawet po dwóch dekadach od kontaktu (Mungroo i in., 2020).

Istnieją dwie podstawowe formy pełnoobjawowego trądu (Zwolska i Augustynowicz-Kopeć, 2017; Mungroo i in., 2020). Pierwsza z nich to tzw. postać tuberkuloidowa (gruźkowata) – skąpoprątkowa, łagodna, słabo zakaźna, z silną odpornością typu komórkowego. U pacjentów notuje się obecność skąpych i wyraźnie odgraniczonych odbarwień skóry o niesymetrycznym ułożeniu i uszkodzenie powierzchniowych nerwów obwodowych pod postacią wyczuwalnych pogrubień tkanek w pobliżu tychże nerwów. Druga – to postać lepromatyczna (guzowata) – bogatoprątkowa, o cięższym przebiegu, wysoce zakaźna, z upośledzoną odpornością typu komórkowego. W tym przypadku w tkance skórnej powstają symetryczne tarczowate nacieki z odbarwieniami i guzami, niszczone są głębsze warstwy tkanek. Zmiany pojawiają się też w błonie śluzowej nosa, którego wydzielina jest zakaźna. Dochodzi do deformacji zajętych przez bakterie peryferycznych części ciała (małżowin usznych, skóry czoła, skóry na granicy z wargami i uszami; zapadnięcie czubka nosa deformuje twarz, której wygląd określa się jako tzw. lwią twarz). Może rozwinąć się zapalenie rogówki lub spojówek oraz deformacje kostno-stawowe stóp lub dłoni. Poza wyżej wymienionymi, wyróżnia się osiem pośrednich postaci trądu (Zwolska i Augustynowicz-Kopeć, 2017; Mungroo i in., 2020). We wszystkich odmianach choroby obserwuje się przewlekłe neuropatie obwodowego układu nerwowego, z miejscową utratą czucia (Hess i Rambukkana, 2019). Prątki trądu, nawet jeśli u zakażonej osoby występują bardzo licznie, nigdy nie powodują posocznicy.

DIAGNOSTYKA TRĄDU

Podstawą rozpoznania jest kliniczna ocena zmian skórnych z wyczuwalnymi naciekami nerwów obwodowych i zaburzeniami czucia bólu i temperatury. Z wycinków błon śluzowych nosa, owrzodzeń i bioptatów skórnych wykonuje się preparat barwiony metodą Ziehla–Neelsena (Szewczyk, 2019). Wynik testu skórniego z leprominą jest wiarygodny w przypadku trądu tuberkuloidowego. Zastosowanie w diagnostyce trądu znajdują metody molekularne (Bang i in., 2009; Lastória i Morgado de Abreu, 2014).

LECZENIE

U chorego na trąd przez okres od 6–12 miesięcy do nawet 2 lat stosuje się leczenie skojarzone, którego podstawą jest rifampicyna w połączeniu z dapsonem, klofazyminą, klarytromycyną i/lub talidomidem. Włącza się również inne antybiotyki, np. ofloksacynę, lewofloksacynę, minocyklinę (Lastória i Morgado de Abreu, 2014; Mungroo i in. 2020; Palit i Kar, 2020). Chorym potrzebne jest odpowiednie obuwie i protezy, czasem także operacje przywracające w jakimś stopniu sprawność kończyn, głównie dłoni.

PROFILAKTYKA

Wśród dostępnych metod profilaktycznych ważne miejsce zajmują: edukacja, wczesne wykrywanie nowych przypadków choroby, regularne leczenie i kontrola kontaktów, akcje mobilnych grup leczących i diagnozujących przypadki trądu w warunkach ambulatoryjnych (Palit i Kar, 2020).

W 2020 roku został zaakceptowany kolejny wieloletni międzynarodowy program wczesnego wykrywania trądu, darmowego leczenia tej choroby i monitorowania rozpoznanych przypadków (przez 10 lat od zakończenia terapii przeciwtrądowej, ponieważ możliwe są nawroty infekcji). Kraje będące sygnatariuszami programu zobowiązane są do zorganizowania do 2030 roku opieki rehabilitacyjnej ozdrowieńców, a także wsparcia, szkoleń i opieki psychologicznej oraz poradnictwa terapeutycznego dla chorych i ich rodzin. Program zobowiązuje do zwalczania zjawiska stygmatyzacji z powodu trądu i przestrzegania praw człowieka wobec osób dotkniętych chorobą i ich najbliższych (WHO, 2021).

Nadal poszukuje się skutecznej szczepionki przeciwko zakażeniom prątkiem trądu. Pewien stopień protekcji przeciwko *M. leprae*, głównie wskutek pobudzania odporności typu komórkowego, wykazuje atenuowana szczepionka przeciwgruźlicza BCG (*Bacillus Calmette–Guerin*) (Setia i in., 2006).

Bibliografia

- Ahmed S., Ali M., Adegbite N., Vaidhyanath R., Avery C. 2019. Actinomycosis of tongue: rare presentation mimicking malignancy with literature review and imaging features. *Radiology Case Reports* 14(2), str. 190–194. DOI: [10.1016/j.radcr.2018.10.022](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.10.022).
- Álvarez- García J.F., Chiquero M., Sánchez- Sánchez T., Costo A. 2005. Gas gangrene. *Ciruga Espanola* 78(1), nr art. 58. DOI: [10.1016/s0009-739x\(05\)70887-3](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(05)70887-3).
- Bang P.D., Suzuki K., Phuong L.T., Chu T.M., Ishii N., Khang T.H. 2009. Evaluation of polymerase chain reaction-based detection of *Mycobacterium leprae* for the diagnosis of leprosy. *Journal of Dermatology* 36(5), str. 269–276. DOI: [10.1111/j.1346-8138.2009.00637.x](https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00637.x).
- Borrel V., Gannesen A.V., Barreau M., Gaviard C., Duclairoir-Poc C., Hardouin J., Konto-Ghiorghi Y., Lefeuvre L., Feuilloley M.G.J. 2019. Adaptation of acneic and non acneic strains of *Cutibacterium acnes* to sebum-like environment. *Microbiologyopen* 8(9), nr art. e00841. DOI: [10.1002/mbo3.841](https://doi.org/10.1002/mbo3.841).
- Brzychczy-Włoch M., Ochońska D., Piotrowska A., Bulanda M. 2017. Gas gangrene of different origin associated with *Clostridium perfringens* type A in three patients simultaneously hospitalized in a Single Department of Orthopedics and Traumatology in Poland. *Polish Journal of Microbiology* 65(4), str. 399–406. DOI: [10.5604/17331331.1227665](https://doi.org/10.5604/17331331.1227665).

- Chen K.W., Lu C.W., Huang T.C., Lu C.F., Liao Y.L., Lin J.F., Li S.Y. 2013. Cutaneous manifestations of *Nocardia brasiliensis* infection in Taiwan during 2002 – 2012 – clinical studies and molecular typing of pathogen by *gyrB* and 16S gene sequencing. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 77(1), str. 74–78. DOI: [10.1016/j.diagmikrobio.2013.05.008](https://doi.org/10.1016/j.diagmikrobio.2013.05.008).
- Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. 2008. Skin microbiota: a source of disease or defence? *British Journal of Dermatology* 158(3), str. 442–455. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x).
- Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., McDonald L.C., Pepin J., Wilcox M.H., Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 2010. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31(5), str. 431–455. DOI: [10.1086/651706](https://doi.org/10.1086/651706).
- Conville P.S., Brown-Elliott B.A., Smith T., Zelazny A.M. 2017. The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification. *Journal of Clinical Microbiology* 56(1), nr art. e01419-17. DOI: [10.1128/JCM.01419-17](https://doi.org/10.1128/JCM.01419-17).
- Corti M.E., Fiotti M.E.V. 2003. Nocardiosis: a review. *International Journal of Infectious Diseases* 7(4), str. 243–250. DOI: [10.1016/s1201-9712\(03\)90102-0](https://doi.org/10.1016/s1201-9712(03)90102-0).
- Cundell A.M. 2018. Microbial ecology of the human skin. *Microbial Ecology* 76(1), str. 113–120. DOI: [10.1007/s00248-016-0789-6](https://doi.org/10.1007/s00248-016-0789-6).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Dacka P., Kondej B. 2006. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2005 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2005/Ch_2005.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Dacka P., Kondej B. 2008. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2007/Ch_2007.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B., Staszewska E. 2009. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/Ch_2008.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B., Staszewska E. 2010. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B., Staszewska E. 2012. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/Ch_2011.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B., Staszewska E. 2014. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/Ch_2013.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Staszewska-Jakubik E., Kondej B. 2016. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2015 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2015/Ch_2015.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Staszewska-Jakubik E., Kondej B. 2018. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Stępień E., Kondej B. 2001. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2000 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2000/Ch_2000.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Stępień E., Kondej B. 2002. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2001 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2001/Ch_2001.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Stępień E., Kondej B. 2004. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2003 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2003/Ch_2003.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Niewęglowska A., Szmulik-Misiurek K., Zbrzeźniak J. 2020. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Dave C.A. 2017. A rapid qualitative assay for detection of *Clostridium perfringens* in canned food products. *Acta Biochimica Polonica* 64(2), str. 207–213. DOI: [10.18388/abp.2015_1169](https://doi.org/10.18388/abp.2015_1169).
- Delgado S., Suárez A., Mayo B. 2011. Identification, typing and characterisation of *Propionibacterium* strains from healthy mucosa of the human stomach. *International Journal of Food Microbiology* 149(1), str. 65–72. DOI: [10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.028](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.028).
- Dréno B. 2017. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31(Suppl. 5), str. 8–12. DOI: [10.1111/jdv.14374](https://doi.org/10.1111/jdv.14374).
- Dréno B., Pécastaings S., Corvec S., Veraldi S., Khammari A., Roques C. 2018. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 32(Suppl. 2), str. 5–14. DOI: [10.1111/jdv.15043](https://doi.org/10.1111/jdv.15043).

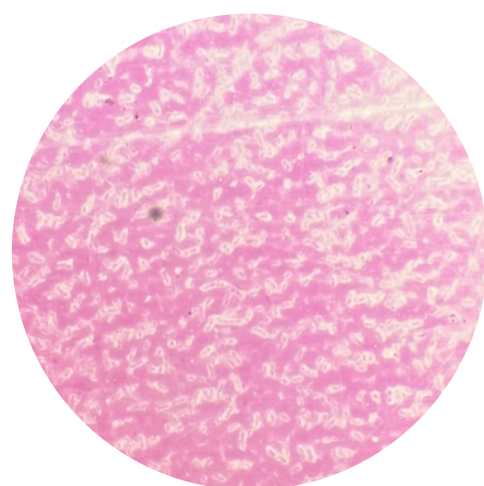
- Drozd-Werel M., Porzezińska M., Cynowska B., Garbicz S., Kuziemski K., Słomiński J.M., Iżycka-Świeszewska E. 2012. Promienica płuc – opis przypadku. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 80(4), str. 349–359.
- El Othmany R., Zahira H., Ellouali M., Latrache H. 2021. Current understanding on adhesion and biofilm development in *Actinobacteria*. *International Journal of Microbiology* 2021, nr art. 6637438. DOI: [10.1155/2021/6637438](https://doi.org/10.1155/2021/6637438).
- Elsaie M.L. 2016. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 9, str. 241–248. DOI: [10.2147/CCID.S114830](https://doi.org/10.2147/CCID.S114830).
- Fournière M., Latire T., Souak D., Feuilloley M.G.J., Bedoux G. 2020. *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*: two major sentinels of skin microbiota and the influence of cosmetics. *Microorganisms* 8(11), nr art. 1752. DOI: [10.3390/microorganisms8111752](https://doi.org/10.3390/microorganisms8111752).
- Gliński Z., Chełmiński A. 2014. Zakażenia zwierząt i ludzi wywołane przez *Actinomyces*. *Życie Weterynaryjne* 89(6), str. 499–504.
- Gohari I.M., Mauricio A., Navarro M.A., Li J., Shrestha A., Uzal F., McClane B.A. 2021. Pathogenicity and virulence of *Clostridium perfringens*. *Virulence* 12(1), str. 723–753. DOI: [10.1080/21505594.2021.1886777](https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1886777).
- Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C., NISC Comparative Sequencing Program; Bouffard G.G., Blakesley R.W., Murray P.R., Green E.D., Turner M.L., Segre J.A. 2009. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 324(5931), str. 1190–1192. DOI: [10.1126/science.1171700](https://doi.org/10.1126/science.1171700).
- Hémar V., Danjean M.P., Imbert Y., Rispal P. 2018. Retrospective analysis of nocardiosis in a general hospital from 1998 to 2017. *Médecine et Maladies Infectieuses* 48(8), str. 516–525. DOI: [10.1016/j.medmal.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.06.004).
- Hess S., Rambukkana A. 2019. Cell biology of intracellular adaptation of *Mycobacterium leprae* in the peripheral nervous system. *Microbiology Spectrum* 7(4). DOI: [10.1128/microbiolspec.BAI-0020-2019](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAI-0020-2019).
- Karanfilian K.M., Valentin M.N., Kapila R., Bhate C., Fatahzadeh M., Micali G., Schwartz R.A. 2020. Cervicofacial actinomycosis. *International Journal of Dermatology* 59(10), str. 1185–1190. DOI: [10.1111/ijd.14833](https://doi.org/10.1111/ijd.14833).
- Kądzielska J., Obuch-Woszczatynski P., Pituch H., Młynarczyk G. 2012. *Clostridium perfringens* jako czynnik etiologiczny biegunki poantybiotykowej. *Postępy Mikrobiologii* 51(1), str. 17–25.
- Kiu R., Hall L.J. 2018. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerging Microbes and Infections* 7(1), nr art. 141. DOI: [10.1038/s41426-018-0144-8](https://doi.org/10.1038/s41426-018-0144-8).
- Könönen E., Wade W.G. 2015. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clinical Microbiology Reviews* 28(2), str. 419–442. DOI: [10.1128/CMR.00100-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00100-14).
- Kowalska H., Sysa-Jędrzejowska A., Woźniacka A. 2018. Rola diety w etiopatogenezie trądziku. *Przegląd Dermatologiczny* 105, str. 15–62. DOI: [10.5114/dr.2018.74166](https://doi.org/10.5114/dr.2018.74166).
- Kozieł N., Kukier E., Kwiatek K., Goldsztejn M. 2019. *Clostridium perfringens* – znaczenie epidemiologiczne i diagnostyka zachorowań. *Medycyna Weterynaryjna* 75(05), str. 265–270. DOI: [dx.doi.org/10.21521/mw.6161](https://doi.org/10.21521/mw.6161).
- Kreft B., Dalhoff K., Sack K. 2000. Necrotizing enterocolitis: a historical and current review. *Medizinische Klinik* 95(8), str. 435–441. DOI: [10.1007/s000630050003](https://doi.org/10.1007/s000630050003).
- Lastória J.C., Morgado de Abreu M.A.M. 2014. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects – part 2. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 89(3), str. 389–401. DOI: [10.1590/abd1806-4841.20142460](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142460).
- Lewis F.S. 2018. Dermatologic manifestations of leprosy. Dostępne online: <https://emedicine.medscape.com/article/1104977-overview> (dostęp: 1.07.2021).
- Łanowy P., Bichalski M., Ślusarz K., Pyka W., Dzindzio J., Błaszczowska M., Oczko-Grzesik B., Jaroszewicz J. 2020. Actinomycosis – a forgotten chronic infectious disease – case report series. *Przegląd Epidemiologiczny* 74(4), str. 644–651.
- Ma M., Li J., McClane B.A. 2012. Genotypic and phenotypic characterization of *Clostridium perfringens* isolates from Darmbrand cases in post-World War II Germany. *Infection and Immunity* 80(12), str. 4354–4363. DOI: [10.1128/IAI.00818-12](https://doi.org/10.1128/IAI.00818-12).
- Mangieri N.A., Nuñez D.G., Echavarría G., Bertona E., Castello L., Benchetrit G., De Paulis A.N. 2021. Sporotrichoid nocardiosis by *Nocardia brasiliensis*. *Revista Argentina de Microbiología* 53(1), str. 43–47. DOI: [10.1016/j.ram.2020.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.06.007).
- Marek L. 2017. Trądzik. *Dermatologia – Medycyna Praktyczna dla pacjentów*. Dostępne online: <https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/74475,tradzik-pospolity> (dostęp: 01.06.2021).

- Martínez-Barricarte R. 2020. Isolated nocardiosis, an unrecognized primary immunodeficiency? *Frontiers in Immunology* 11, str. 590239. DOI: [10.3389/fimmu.2020.590239](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590239).
- Matsuda T., Okada Y., Inagi E., Tanabe Y., Shimizu Y., Nagashima K., Sakurai J., Nagahama M., Tanaka S. 2007. Enteritis necroticans 'pigbel' in a Japanese diabetic adult. *Pathology International* 57(9), str. 622–626. DOI: [10.1111/j.1440-1827.2007.02149.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02149.x).
- McHugh K.E., Sturgis C.D., Procop G.W., Rhoads D.D. 2017. The cytopathology of *Actinomyces*, *Nocardia*, and their mimickers. *Diagnostic Cytopathology* 45(12), str. 1105–1115. DOI: [10.1002/dc.23816](https://doi.org/10.1002/dc.23816).
- Mehdizadeh Gohari I., Navarro M.A., Li J., Shrestha A., Uzal F., McClane B.A. 2021. Pathogenicity and virulence of *Clostridium perfringens*. *Virulence* 12(1), str. 723–753. DOI: [10.1080/21505594.2021.1886777](https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1886777).
- Mishra A., Prabhuraj A.R., Bhat D., Nandeesh B.N., Mhatre R. 2018. Intracranial actinomycosis manifesting as a parenchymal mass lesion: a case report and review of literature. *World Neurosurgery* 122, str. 190–194. DOI: [10.1016/j.wneu.2018.10.134](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.134).
- Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. 2020. *Mycobacterium leprae*: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microbial Pathogenesis* 149, nr art. 104475. DOI: [10.1016/j.micpath.2020.104475](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104475).
- Munoyath S.K., Gopalraju P., Pal N., Ahuja K., Prashanth. 2015. An infection in disguise. *International Journal of Medical and Dental Sciences* 4(2), str. 865–869. DOI: [10.19056/ijmidsjssmes/2015/v4i2/79856](https://doi.org/10.19056/ijmidsjssmes/2015/v4i2/79856).
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. 2016. *Medical microbiology*, wyd. 8. Elsevier, Philadelphia.
- Ohtani K., Shimizu T. 2016. Regulation of toxin production in *Clostridium perfringens*. *Toxins* 8(7), nr art. 207. DOI: [10.3390/toxins8070207](https://doi.org/10.3390/toxins8070207).
- Paetzold B., Willis J.R., Pereira de Lima J., Knödseder N., Brüggemann H., Quist S.R., Gabaldón T., Güell M. 2019. Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome* 7(1), nr art. 95. DOI: [10.1186/s40168-019-0709-3](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0709-3).
- Palit A., Kar H.K. 2020. Prevention of transmission of leprosy: the current scenario. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 86(2), str. 115–123. DOI: [10.4103/ijdv.IJDVL.326.19](https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL.326.19).
- Peleg A.Y., Husain S., Qureshi Z.A., Silveira F.P., Sarumi M., Shutt K.A., Kwak E.J., Paterson D.L. 2007. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clinical Infectious Diseases* 44(10), str. 1307–1314. DOI: [10.1086/514340](https://doi.org/10.1086/514340).
- Pituch H., van den Braak N., van Belkum A., Van Leeuwen W., Obuch-Woszczyński P., Łuczak M., Verbrugh H., Meisel-Mikołajczyk F., Martirosian G. 2002. Characterization of *Clostridium perfringens* strains isolated from Polish patients with suspected antibiotic-associated diarrhea. *Medical Science Monitor* 8(3), str. BR85–88.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 roku w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala. 2011. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000240/O/D20210240.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Sarkonen N., Könönen E., Eerola E., Könönen M., Jousimies-Somer H., Laine P. 2005. Characterization of *Actinomyces* species isolated from failed dental implant fixtures. *Anaerobe* 11(4), str. 231–237. DOI: [10.1016/j.anaerobe.2005.01.002](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2005.01.002).
- Setia M.S., Steinmaus C., Ho C.S., Rutherford G.W. 2006. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 6(3), str. 162–170. DOI: [10.1016/S1473-3099\(06\)70412-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70412-1).
- Sharma S., Hashmi M.F., Valentino III D.J. 2021. Actinomycosis. StatPearls Publishing. Dostępny online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482151/> (dostęp: 1.06.2021).
- Shimoji Y., Ng V., Matsumura K., Fischetti V.A., Rambukkana A. 1999. A 21-kDa surface protein of *Mycobacterium leprae* binds peripheral nerve laminin-2 and mediates Schwann cell invasion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(17), str. 9857–9862. DOI: [10.1073/pnas.96.17.9857](https://doi.org/10.1073/pnas.96.17.9857).
- Sobel J., Mixer C.G., Kolhe P., Gupta A., Guarner J., Zaki S., Hoffman N.A., Songer J.G., Fremont-Smith M., Fischer M., Killgore G., Britz P.H., MacDonald C. 2005. Necrotizing enterocolitis associated with *Clostridium perfringens* type A in previously healthy north american adults. *Journal of the American College Surgeons* 201(1), str. 48–56. DOI: [10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.029](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.029).
- Stasiak M. 2008. Zakażenia tkanek miękkich u chorych po urazie – analiza epidemiologiczno-kliniczna oraz próba wyznaczenia algorytmu diagnostyczno-leczniczego. Niepublikowana praca doktorska. Katedra i Klinika Chirurgii Urazowej Akademii Medycznej w Gdańsku.

- Szabó K., Erdei L., Bolla B.Sz., Tax G., Bíró T., Kemény L. 2017. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *British Journal of Dermatology* 176(2), str. 344–351. DOI: [10.1111/bjd.14967](https://doi.org/10.1111/bjd.14967).
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, Wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Świerszcz Ł., Roszkowska A., Rutkowski M., Pieciewicz-Szczęśna H. 2017. Epidemiological analysis of bacterial food poisonings in Poland in 2005-2015. *Journal of Education, Health and Sport* 7(8), str. 423–434. DOI: [10.5281/zenodo.883446](https://doi.org/10.5281/zenodo.883446).
- Tippett E., Goyal N., Guy S., Wong J. 2019. *Actinomyces* spp. bloodstream and deep vein thrombus infections in people who inject drugs. *Infection* 47(3), str. 479–482. DOI: [10.1007/s15010-018-1246-x](https://doi.org/10.1007/s15010-018-1246-x).
- Valour F., Sénéchal A., Dupieux C., Karsenty J., Lustig S., Breton P., Gleizal A., Bousset L., Laurent F., Braun E., Chidiac C., Ader F., Ferry T. 2014. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infection and Drug Resistance* 7, str. 183–197. DOI: [10.2147/IDR.S39601](https://doi.org/10.2147/IDR.S39601).
- WHO. 2021. Towards zero leprosy. Global Leprosy (Hansen's Disease) Strategy 2021–2030. World Health Organization. Dostępne online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340774> (dostęp: 1.06.2021).
- Wojtowicz A., Hulisz-Secomska M., Kubicka-Pertkiewicz M., Jeziorski M., Grzegorzówka J. 2014. Czy promienica nadal stanowi problem terapeutyczny? Analiza kliniczna i histopatologiczna. *Nowa Stomatologia* 2, str. 91–94.
- Zaręba K.P., Dawidziuk T., Zińczuk J., Pryczynicz A., Guzińska-Ustymowicz K., Kędra B. 2019. Gas gangrene as a surgical emergency – own experience. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 91(6), str. 1–5. DOI: [10.5604/01.3001.0013.5076](https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.5076).
- Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E. 2017. Trąd – jedna z wielu zapomnianych chorób tropikalnych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 71, str. 69–77. DOI: [10.5604/01.3001.0010.3791](https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3791).
- Żukowska A., Hryniewicz W. 2020. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf (dostęp: 1.06.2021).

ROZDZIAŁ III
BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE
ZAKAŻEŃ UKŁADU ODDECHOWEGO,
CZĘŚĆ 1

CHAPTER III
BACTERIAL ETIOLOGICAL FACTORS
OF THE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, PART 1



Wprowadzenie

Zakażenia układu oddechowego, ostre lub przewlekłe, są jednymi z najczęściej rozpoznawanych rodzajów infekcji u ludzi. Jak podaje Jain i in. (2001), nawet 20–40% przypadków ostrych zakażeń układu oddechowego wymaga interwencji ze strony lekarza pierwszego kontaktu, wiele staje się też bezpośrednią przyczyną hospitalizacji. U 12–35% pacjentów hospitalizowanych w trakcie pobytu w szpitalu rozwija się ostre zakażenie układu oddechowego. Infekcje mogą rozwijać się w górnych drogach oddechowych, zwykle pod postacią zapalenia gardła, migdałków, krtani, ucha środkowego, błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (są to najczęstsze infekcje dróg oddechowych, stanowią co najmniej 87% zakażeń w obrębie systemu oddechowego człowieka) lub w dolnych drogach oddechowych, najczęściej pod postacią zapalenia oskrzeli i płuc. Ponad połowa wszystkich pozaszpitalnych infekcji dotyczy układu oddechowego (Carroll i Adams, 2016; Jain i in., 2001).

Do głównych czynników etiologicznych infekcji dróg oddechowych należą wirusy i bakterie. Dominująca rola w etiologii zakażeń układu oddechowego przynależy wirusom (Nascimento-Carvalho i in., 2016). Wśród wirusów zakażających układ oddechowy człowieka, posiadających materiał genetyczny pod postacią kwasu rybonukleinowego (tzw. wirusy RNA), znajdują się przede wszystkim: (a) wirusy grypy A i B, (b) *Parainfluenzavirus* typu 1–4, (c) wirusy z rodziny *Picornaviridae* – rinowirusy oraz enterowirusy (wirusy Coxsackie A i B, wirusy ECHO), (d) oddechowy wirus syncytialny, (e) *Metapneumovirus*, (f) *Bocavirus*, (g) koronawirusy. Infekcje dróg oddechowych wywołują także wirusy, których materiał genetyczny ma postać kwasu deoksyrybonukleinowego (tzw. wirusy DNA), m.in. adenowirusy oraz wirus Epsteina–Barr z rodziny *Herpesviridae* (Beka i in., 2013; Da Silva i in., 2015). W początkowej fazie wielu wirusowych infekcji, w tym zakażeń skóry i błon śluzowych, często pojawiają się objawy ze strony górnych dróg oddechowych (np. nieżyt nosa, zapalenie gardła lub migdałków).

Infekcje wirusowe zwykle nie wymagają szczególnego zaangażowania ze strony systemu opieki zdrowotnej, są łagodnymi, samoograniczającymi się w ciągu kilku dni stanami chorobowymi. Jeśli nawet sięga się po jakieś formy leczenia, to mają one na celu wyłącznie łagodzenie objawów zakażenia i przyspieszenie procesu powrotu do zdrowia. Nie ma konieczności stosowania celowanej terapii przeciwwirusowej, co więcej – w przypadku większości wirusowych czynników etiologicznych infekcji oddechowych po prostu nią nie dysponujemy.

U pacjenta, u którego zakażenie dróg oddechowych ma etiologię bakteryjną, początkowe objawy infekcji z reguły są silniejsze. Stan osoby zakażonej szybko się zmienia i zaostrza. Najczęściej konieczna jest antybiotykoterapia. Obraz kliniczny zakażenia i czynniki ryzyka (np. wiek pacjenta, jego choroby podstawowe, nabyte lub wrodzone niedobory odporności, rodzaj kontaktów społecznych, pora roku) to wszystko, czym podczas pierwszej wizyty pacjenta w gabinecie lekarskim dysponuje lekarz, który ma zdecydować o najbardziej prawdopodobnej etiologii zakażenia (wirusowej bądź bakteryjnej), a następnie o najbardziej optymalnej terapii – zwykle jedynie objawowej (jak w przypadku zakażeń wirusowych) lub swoistej przeciwdrobnoustrojowej, z wykorzystaniem antybiotyku (jak w przypadku zakażeń bakteryjnych). Trzeba zauważyć, że wirusowa infekcja układu oddechowego może stanowić przyczynek do nadkażeń bakteryjnych, wymagających leczenia przeciwbakteryjnego, zwłaszcza w przebiegu grypy (Bal i in., 2020) i choroby COVID-19 (ang. *Coronavirus disease-2019*) (Ripa i in., 2021).

Gros bakteryjnych zakażeń układu oddechowego wywołują drobnoustroje, które dysponują wyjątkowymi właściwościami adhezyjnymi, przez co kolonizują górne drogi oddechowe pewnego (zmiennego) odsetka ludzi. Łatwo się między nimi przenoszą (zwykle drogą kropelkową), a gdy trafiają do organizmu gospodarza obarczonego różnymi czynnikami ryzyka i osiągną odpowiednią liczebność swojej populacji bakteryjnej – przełamują mechanizmy obronne człowieka i wywołują infekcję w obrębie dróg oddechowych, a często także zakażenie inwazyjne. Mowa tu o następujących gatunkach drobnoustrojów: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Wśród bakteryjnych czynników etiologicznych zakażeń układu oddechowego można wskazać też takie, które ze względu na swój chorobotwórczy potencjał (wyjątkowe czynniki zjadliwości) są w stanie prawie zawsze, nawet u zdrowego człowieka bez dodatkowych obciążeń, doprowadzić do

zakażenia układu oddechowego i rozwoju swoistej choroby dróg oddechowych. Są to: toksynogenne szczepy *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Nocardia* spp. i część z nich zaliczono do grupy tzw. bakterii atypowych (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). Wyjątkowe pod wieloma względami, jednak niezaliczane do bakterii atypowych, są również mikroorganizmy *Mycobacterium tuberculosis* i *Legionella pneumophila*.

Liczna grupa gatunków bakteryjnych jest izolowana z przypadków zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z opieką zdrowotną, gdy zapalenie płuc rozwija się u pacjenta np. z powodu hospitalizacji i stosowanych w jej trakcie procedur diagnostyczno-terapeutycznych. Zakażenie takie pogarsza stan pacjenta i wydłuża jego pobyt w szpitalu, wymaga dodatkowego leczenia oraz generuje wyższe koszty kuracji (Bigos i Łysakowska, 2012). Są to wspomniane wcześniej gatunki *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, a ponadto: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i bakterie ściśle beztlenowe. W odniesieniu do związanych z opieką medyczną (szpitalnych) infekcji dolnych dróg oddechowych dodatkowy problem stanowi lekooporność bakteryjnych czynników etiologicznych. Niestety, coraz częściej są to trudne w leczeniu infekcje, które nie odpowiadają na terapię antybiotykami pierwszego wyboru (Garcin i in., 2010).

Drobnoustroje z gatunku *Streptococcus agalactiae* stanowią z kolei jedną z ważniejszych przyczyn zakażeń okołoporodowych. U nowo narodzonego dziecka mogą wywołać zapalenie płuc, bakteriemię, posocznicę i ZOMR (Bigos i in., 2012; Łysakowska i in., 2013).

Warto w końcu wymienić bakterie, które rzadko wywołują infekcje układu oddechowego (ich rezerwuar w głównej mierze stanowią zwierzęta): *Francisella tularensis*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci*, *Brucella* spp., *Salmonella* spp., *Pasteurella multocida*.

Niniejsze opracowanie poświęcono trzem istotnym, konwencjonalnym bakteryjnym czynnikom etiologicznym zakażeń układu oddechowego, które u wielu osób wchodzi w skład mikrobioty górnych dróg oddechowych, tj. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*, jak również dwóm gatunkom bakterii odpowiedzialnych za swoiste choroby dróg oddechowych, tj. *C. diphtheriae* i *B. pertussis*. Przybliżono mikroskopową i makroskopową charakterystykę bakterii oraz ich podstawowe wymagania wzrostowe, opisano rolę najważniejszych czynników chorobotwórczości drobnoustrojów w patogenezie zakażeń, przedstawiono aktualną sytuację epidemiologiczną zakażeń w Polsce oraz przebieg kliniczny infekcji, przywołano aktualne wytyczne na temat terapii zakażeń. Zasygnalizowano równocześnie najważniejsze problemy związane z lekoopornością omawianych mikroorganizmów, wskazano wreszcie najbardziej skuteczne drogi profilaktyki infekcji.

Ważnym bakteryjnym czynnikiem etiologicznym infekcji górnych dróg oddechowych, przebiegających zwykle pod postacią zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, jest *S. pyogenes*. Zważywszy jednak na fakt, iż gatunek ów stanowi również główną – obok *S. aureus* – przyczynę zakażeń skóry, został on – podobnie jak *S. aureus* – szczegółowo omówiony w innym rozdziale monografii (Rozdział I: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, część 1), w którym uwzględniono udział obu gatunków w zakażeniach dróg oddechowych.

Rodzaj *Streptococcus* (paciorkowce)
***Streptococcus pneumoniae* (dwoinka zapalenia płuc, pneumokok)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z rodzaju *Streptococcus* są małymi Gram-dodatnimi ziarenkowcami (średnica komórki bakteryjnej mieści się w przedziale 0,5–1 μm). W preparacie mikroskopowym najczęściej tworzą różnej długości łańcuszki (po podziale, zawsze w jednej płaszczyźnie, komórki nie rozdzielają się – przypominają paciorki nanizane na sznurek, stąd nazwa rodzaju). Gatunek *S. pneumoniae* różni się pod względem morfologicznym od innych paciorkowców, ponieważ jego komórki zwykle układają się w pary (Gram-dodatnie dwoinki). Mają ponadto lancetowaty kształt (są delikatnie wydłużone i z jednej strony płaskie, a z drugiej – spiczasto zakończone, dwoinki przylegają do siebie spłaszczonymi powierzchniami) (Tille, 2017). Komórki pneumokoków otoczone są zwykle grubą wielocukrową otoczką – jednym z najważniejszych czynników chorobotwórczości omawianych mikroorganizmów.

Bakterie z gatunku *S. pneumoniae*, podobnie jak inne paciorkowce, są auksotrofami. Rosną na pożywkach wzbogaconych. Ich hodowlę prowadzi się najczęściej na podłożu agarowym suplementowanym erytrocytami baraniami. Wymagają 24-godzinnej inkubacji w temp. 35–37°C. Są najczęściej względnie beztlenowcami (Szewczyk, 2019).

Kolonie pneumokoków mogą osiągać średnicę 2-4 mm, są szarawe i śluzowate, początkowo wypukłe, jednak z czasem pojawiają się w nich charakterystyczne pępkowate wgłębienia. Na podłożu krwawym paciorkowce manifestują ważną cechę diagnostyczną, hemolizę. Pneumokoki, podobnie jak większość paciorkowców bytujących naturalnie w jamie ustnej, są alfa-hemolizujące, podczas gdy inne istotne klinicznie gatunki, *S. pyogenes* i *S. agalactiae*, są beta-hemolizujące. Wiele gatunków paciorkowców nie wykazuje na podłożu krwawym ani hemolizy alfa ani hemolizy beta; te opisuje się mianem paciorkowców gamma-hemolizujących (Tille, 2017).

Pneumokoki, jak wszystkie mikroorganizmy z rodzaju *Streptococcus*, są katalazoujemne, co odróżnia je od innych Gram-dodatnich ziarenkowców: gronkowców ważnych z klinicznego punktu widzenia (*Staphylococcus* spp.), a także komensalnych mikrokoków (*Micrococcus* spp.) – te prokaryoty są katalazododatnie.

Gatunek *S. pneumoniae* zalicza się obecnie do paciorkowcowej grupy filogenetycznej Mitis – wraz z takimi alfa-hemolizującymi paciorkowcami jamy ustnej, jak *S. mitis*, *S. oralis* i *S. sanguis*, zgodnie z doniesieniem Abranches i in. (2018). Ponadto opisano pięć innych grup filogenetycznych paciorkowców: paciorkowce ropotwórcze, Bovis, Mutans, Salivarius i Anginosus (Szewczyk, 2019).

Kadioglu i in. (2008) w swojej publikacji podkreśla znaczenie tych czynników chorobotwórczości *S. pneumoniae*, które szczególnie predysponują gatunek do kolonizacji błon śluzowych układu oddechowego. Autor opisuje też czynniki zjadliwości odgrywające istotną rolę nie tylko w patogenezie zakażeń oddechowych, ale także infekcji inwazyjnych. Najważniejsze czynniki zjadliwości bakterii z gatunku *S. pneumoniae* wymieniono i scharakteryzowano w Tabeli 1.

Tabela 1. Czynniki chorobotwórczości *S. pneumoniae* (Kadioglu i in., 2008; Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Otoczka wielocukrowa	Najważniejszy czynnik chorobotwórczości (szczepy bezotoczkowe, tzw. szorstkie, zwykle nie są zjadliwe). Ma działanie antyfagocytarne. Istnieje ponad 90 odmian antygenowych otoczek pneumokoków (tzw. szczepy gładkie), ale tylko niektóre z nich odpowiadają za większość zakażeń (Kolkman i in., 1998). Wielocukry otoczkowe tych szczepów służą do przygotowywania szczepionek.
Proteaza IgA	Hydrolizuje przeciwciała wydzielnicze, przez co ułatwia bakteriom kolonizację nabłonka dróg oddechowych.
Białka powierzchniowe	Adhezyny niezbędne do skolonizowania powierzchni tkanek.
Pneumolizyna	Cytolizyna o aktywności hemolitycznej, uszkadza nabłonek urzęsiony, hamuje przeciwbakteryjną aktywność makrofagów i granulocytów, bierze udział w formowaniu bakteryjnego biofilmu. Według Shak i in. (2013) pneumolizyna może być komponentem skutecznej szczepionki, niezależnie od typu otoczki <i>S. pneumoniae</i> .
Autolizyna (amidaza)	Uwalnia toksyczne dla człowieka białka na skutek lizy komórek bakterii (np. składniki ściany komórkowej), rozdziela komórki bakterii po ich podziale. Według Afshar i in. (2020) amidaza mogłaby być niezależnym od serotypu otoczkowego punktem uchwytu dla przyszłych szczepionek skierowanych przeciwko pneumokokom.
Kwas rybitolotejchojowy (antygen C) i mureina	Składniki ściany komórkowej bakterii pobudzające miejscową odpowiedź zapalną (w surowicy osoby zakażonej wzrasta m.in. stężenie białka C-reaktywnego).
Fibrylizyna, hialuronidaza	Enzymy ułatwiające rozprzestrzenianie się infekcji.

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem pneumokoków są ludzie, zarówno chorzy, jak i bezobjawowi nosiciele. Bakterie kolonizują górne drogi oddechowe, szczególnie często u dzieci w wieku przedszkolnym (nawet połowa dzieci do 2. roku życia może posiadać otoczkowe szczepy *S. pneumoniae* w mikrobiocie jamy nosowo-gardłowej (Szewczyk, 2019). Odsetek nosicieli tych bakterii w gardle spada wraz z wiekiem. Transmisja bakterii pomiędzy ludźmi odbywa się zwykle drogą kropelkową. Dzieci stanowią istotne ogniwo transmisji pneumokoków do dorosłych, wśród których szczególnie narażone na groźne infekcje są osoby w podeszłym wieku. Według Pekuz i in. (2019) do czynników ryzyka predysponujących dziecko do nosicielstwa *S. pneumoniae* należą: przebycie zapalenia ucha środkowego lub płuc, posiadanie rodzeństwa w wieku poniżej 8. roku życia oraz wrodzone niedobory odporności.

S. pneumoniae może szerzyć się w organizmie poza skolonizowaną jamę nosowo-gardłową drogą krwi, przez ciągłość lub poprzez aspirację do dolnych dróg oddechowych i wywoływać zagrażające życiu infekcje inwazyjne (Weiser i in., 2018). Badania Hamaguchi i in. (2018) wskazują nową rolę otoczki bakteryjnej pneumokoków: ma ona przedłużać żywotność patogenów w warunkach ograniczenia dostępności do składników odżywczych, np. w okresie, gdy bakterie

znajdują się poza organizmem gospodarza. Wtedy to komórki bakteryjne szczepu otoczkowego, a zatem tego o wyższym potencjale chorobotwórczym, są w stanie katabolizować wielocukry własnych otoczek, by przetrwać w trudnych warunkach, jakie napotykać poza organizmem gospodarza.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Pneumokoki są głównym czynnikiem etiologicznym bakteryjnego pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci w wieku od 5 do 15 lat oraz u osób powyżej 60. roku życia (Goering i in., 2013). Jest to płatowe zapalenie płuc z produktywnym kaszlem (plwocina bywa podbarwiona krwią), często rozwijające się jako nadkażenie po infekcji wirusowej. Ponadto drobnoustroje powodują ropne zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zapalenie oskrzeli, a także infekcje inwazyjne, bakteriemię, posocznicę i septyczne ZOMR (oprócz pneumokoków ciężkie ZOMR wywołują także *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* typu b oraz niektóre rodzaje pałeczek jelitowych). Pacjenci z wrodzonymi niedoborami odporności są szczególnie narażeni na zakażenia pneumokokowe.

W Polsce inwazyjne zakażenia o etiologii *S. pneumoniae* podlegają obowiązkowi zgłaszania służbom sanitarnym. Według danych NIZP PZH – PIB (Czarkowski i in., 2020), w 2019 roku odnotowano 1541 takich zachorowań (zapadalność oszacowano na poziomie 4,01 na 100 tys. ludności), z czego 181 przypadków miało postać ZOMR, a 1045 przypadków – postać posocznicy. W roku 2018 było 1355 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (zapadalność 3,53 na 100 tys. ludności). Infekcje te najczęściej dotyczyły dzieci poniżej 5. roku życia i osób powyżej 60. roku życia. Wszystkie przypadki wymagały hospitalizacji.

Materiał do badań, w zależności od postaci zakażenia, stanowią: plwocina, wydzielina oskrzelowa, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe, bioptat z płuc, płyn opłucnowy, ropa, krew, PMR. W infekcjach inwazyjnych krew, a w przypadku podejrzenia ZOMR dodatkowo także PMR, to podstawowe materiały do badań mikrobiologicznych (Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *S. pneumoniae* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019; Tille, 2017):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie dwójki).
2. Hemoliza typu alfa.
3. Test pęcznienia otoczek – dodatni.
4. Test na katalazę – ujemny.
5. Wrażliwość na optochinę.
6. Test na rozpuszczalność w żółci (stosowany dawniej) – dodatni.

W przypadku ZOMR do identyfikacji wstępnej przydatny jest szybki wieloważny test lateksowy do wykrywania swoistych antygenów *H. influenzae* typu b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* (serotypy A, B, C) i *Escherichia coli* serotypu K1, bezpośrednio w supernatancie z odwirowanego PMR (osad PMR wykorzystuje się m.in. do wykonania bezpośredniego preparatu mikroskopowego barwionego np. metodą Grama).

LECZENIE

Lekiem z wyboru w zapaleniu płuc o etiologii *S. pneumoniae* są antybiotyki beta-laktamowe (amoksylicyna, penicylina) (Hryniewicz i in., 2016). W przypadku nadwrażliwości lub oporności na penicyliny, a także w ciężkich zakażeniach, sięga się po cefalosporyny (ceftriakson lub cefotaksym), fluorochinolony (lewofloksacyna, moksifloksacyna), linezolid lub wankomycynę (także w skojarzeniu, np. w terapii empirycznej stosuje się wankomycynę z ceftriaksonem) (Żukowska i Hryniewicz, 2020). U podstaw oporności szczepów *S. pneumoniae* na penicyliny (tzw. oporność typu PRSP, ang. *penicillin-resistant S. pneumoniae*) leżą mutacje w genach kodujących białka wiążące penicyliny

(są to enzymy biorące udział w biosyntezie bakteryjnej ściany komórkowej). Antybiotyki wykazują zmniejszone powinowactwo do zmienionych (i dodatkowo nadprodukowanych) punktów uchwytu (Heczko i Wójkowska-Mach, 2009). W terapii zakażeń pneumokokowych, zwłaszcza gdy rozważa się leczenie antybiotykiem z grupy ketolidów, istotny problem stanowi indukcyjna lub konstytutywna oporność na makrolidy, linkosamidy i streptograminy B (tzw. oporność typu MLS_B) wynikająca zwykle z nabycia przez szczep genów *erm* i metylacji rybosomalnych białek bakteryjnych (Heczko i Wójkowska-Mach, 2009). Aby zminimalizować ryzyko niepowodzenia terapii przeciwdrobnoustrojowej, niezbędna jest zatem ocena lekowrażliwości klinicznych izolatów *S. pneumoniae*.

PROFILAKTYKA

Szczepionka wieloważna, w której składzie znajdują się oczyszczone polisacharydy najczęściej izolowanych i najbardziej zjadliwych serotypów otoczkowych *S. pneumoniae*, zapobiega ciężkim zakażeniom inwazyjnym (zaszczepiona osoba jest chroniona wyłącznie przeciwko zakażeniom wywołanym przez te serotypy). Szczepienia dzieci przeciwko zakażeniom pneumokokowym są w Polsce obowiązkowe dopiero od 2017 roku i – jak wszystkie inne szczepienia – realizowane są w oparciu o aktualny program szczepień ochronnych (Kalendarz szczepień, 2021). Obowiązkowe szczepienia przeciwko pneumokokom istotnie przyczyniają się do spadku częstości występowania zagrażających życiu zakażeń o etiologii *S. pneumoniae* wśród najmłodszych pacjentów. Dla osób w wieku podeszłym szczepienia przeciwpneumokokowe są zalecane.

Rodzaj *Haemophilus* (pałeczki hemofilne) *Haemophilus influenzae*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z rodzaju *Haemophilus* to różnej długości (0,2 × 0,5–2 μm) Gram-ujemne pałeczki (opisywane też jako ziarniako-pałeczki), które mogą wytwarzać otoczkę (Tille, 2017).

Pałeczki hemofilne są częstym składnikiem mikrobioty jamy nosowo-gardłowej (głównie *H. parainfluenzae* i bezotoczkowe szczepy *H. influenzae*). Najbardziej zjadliwe dla człowieka są otoczkowe szczepy *H. influenzae* serotypu b (ang. *H. influenzae b type*, Hib) (Naranjo i in., 2012). *H. ducreyi* wywołuje endemiczną chorobę tropikalną zwaną wrzodem miękkim lub wrzodem wenerycznym (jest to bolesne owrzodzenie narządów płciowych z miejscową limfadenopatią), a *H. aegyptius* powoduje ostre lub przewlekłe ropne zapalenie spojówek (przypadki takich zakażeń odnotowuje się głównie w krajach tropikalnych).

Z nazwy rodzajowej omawianych patogenów wynika, że są one auksotrofami. Do ich wzrostu *in vitro* konieczne są składniki krwi: czynnik X, czyli hemina, i/lub czynnik V, czyli NAD⁺. Gatunki *H. influenzae* i *H. aegyptius* do wzrostu potrzebują obu powyższych składników, *H. parainfluenzae* – tylko czynnika V, a *H. ducreyi* – tylko czynnika X. Są one obecne w podłożu czekoladowym, tj. pożywce agarowej z delikatnie ogrzaną krwią baranią (dodatek bacytracyny czyni z niej podłoże wybiórcze dla pałeczek hemofilnych). Alternatywą dla podłoża czekoladowego jest podłoże z nieogrzewaną krwią baranią, posiane w jednym z sektorów bakteriami wytwarzającymi NAD⁺ i uwalniającymi heminę ze zlizowanych erytrocytów, np. szczepem z gatunku *S. aureus*. Uzyskuje się w ten sposób charakterystyczny typ wzrostu pałeczek hemofilnych w pobliżu kolonii gronkowca (tzw. wzrost satelitarny). Można też na podłożu agarowym umieścić krążki bibułowe z czynnikami V, X i ich mieszanką – VX, wówczas *H. influenzae* wyrośnie wokół krążka VX (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Haemophilus spp. są względnie beztlenowcami, dobrze rosną w obecności 5–10% CO₂. Ich hodowlę prowadzi się w temp. 35–37°C przez 24 godziny. Kolonie są drobne, opalizujące, wypukłe i gładkie (Tille, 2017).

Bakterie z gatunku *H. influenzae* dysponują czynnikami chorobotwórczości, które mogą przyczynić się do rozwoju zagrażających życiu zakażeń inwazyjnych (Kostyanev i Sechanova, 2012). Najważniejsze z nich pokrótce scharakteryzowano w Tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki chorobotwórczości *H. influenzae* (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Otoczka wielocukrowa	Ma właściwości antyfagocytarne i antykomplementarne. Wśród szczepów <i>H. influenzae</i> wyróżniono sześć serotypów otoczkowych (a–f). Serotyp b, oznaczany jako Hib, wywołuje najpoważniejsze infekcje, choć – jak donoszą Kostyanev i Sechanova (2012) – ciężki przebieg infekcji o etiologii <i>H. influenzae</i> można też zaobserwować w przypadku szczepów bezotoczkowych. W otoczce Hib obecny jest unikalny składnik, polimer fosforanu polirybozylorybitolu (ang. <i>polyribosyl-ribitol phosphate</i> , PRP).
Hemocyna	Bakteriocyna, hamuje wzrost innych pałeczek hemofilnych i w ten sposób promuje namnażanie Hib w zakażonym organizmie.
Proteaza IgA	Hydrolizuje przeciwciała wydzielnicze, przez co ułatwia bakteriom kolonizację nabłonka dróg oddechowych.
Fimbrie	Adhezyny.
Lipooligosacharyd (ang. <i>lipooligosaccharide</i> , LOS)	Endotoksyna, silny aktywator wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza i czynnik wykrzepiania. Upośledza funkcję nabłonka rzęskowego i ułatwia penetrację do OUN (Kostyanev i Sechanova, 2012; Swords i in., 2003).

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem pałeczek *H. influenzae* jest człowiek chory bądź skolonizowany (Messina i in., 2020). Transmisja bakterii wśród ludzi odbywa się drogą kropelkową. Gdy bakterie skolonizują nabłonek jamy nosowo-gardłowej, zakażenie szerzy się naczyniami krwionośnymi, np. do OUN. Nawet 80% zdrowych osób może być nosicielami bezotoczkowych szczepów *H. influenzae* w jamie nosowo-gardłowej (Szewczyk, 2019).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

H. influenzae i *S. pneumoniae* to najczęstsze czynniki etiologiczne ostrego lub przewlekłego zapalenia ucha środkowego i zatok. Szczepy bezotoczkowe *H. influenzae* najczęściej wywołują zakażenia nieinwazyjne, np. nadkażenia bakteryjne w przebiegu grypy (zapalenie płuc, przewlekłe zapalenie oskrzeli, ostre zapalenie ucha środkowego, zatok i spojówek) oraz zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). U chorych na mukowiscydozę przebieg zakażeń jest cięższy (Jones, 2019).

Szczepy Hib wywołują poważne infekcje – uogólnione, inwazyjne, wymagające hospitalizacji, szczególnie u niemowląt powyżej 2. miesiąca życia i dzieci poniżej 2. roku życia oraz u osób w podeszłym wieku: ZOMR z późniejszymi powikłaniami neurologicznymi, ciężkie zapalenie płuc z bakteriami, zapalenie nagłośni, tj. ostre podgłośniowe zapalenie krtani, zapalenie kości i stawów, a także tkanki łącznej, posocznice (Goering i in., 2013).

W Polsce, podobnie jak w przypadku zakażeń pneumokokowych, inwazyjne zakażenia wywoływane przez Hib podlegają obowiązkowi zgłaszania służbom sanitarnym. Według danych NIZP

PZH – PIB w 2019 roku odnotowano zaledwie 99 takich zachorowań, a w roku 2018 było to 115 przypadków. Infekcje te najczęściej przyjmowały postać posocznicy, a także ZOMR (Czarkowski i in., 2020).

W Polsce aktualnych danych na temat zakażeń inwazyjnych *H. influenzae*, jak również inwazyjnej choroby pneumokokowej i meningokokowej, dostarcza również KOROUN (Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń OUN) (Skoczyńska i in., 2021a; Skoczyńska i in. 2021b).

Gram-ujemne, słabo patogenne bakterie z rodzajów *Haemophilus* (*H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. parainfluenzae*), *Aggregatibacter* (*A. actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium* (*C. hominis*), *Eikenella* (*E. corrodens*) i *Kingella* (*K. kingae*) – wszystkie z wyjątkiem rodzaju *Eikenella* są pałeczkami – wchodzi w skład grupy HACEK (akronim od wymienionych nazw rodzajowych). Są to bakterie mikrobioty górnych dróg oddechowych, izolowane z przypadków bakteryjnego zapalenia wsierdza (Sharara i in., 2016).

Materiał do badań, w zależności od postaci klinicznej zakażenia, stanowią: krew, PMR, płyn opłucnowy, wydzielina oskrzelowa, plwocina, płyn stawowy, aspirat z ucha środkowego lub zatok (Szewczyk, 2019). W przypadku zapalenia nagłośni nie należy pobierać wymazu spod nagłośni, z tylnej ściany gardła (sprowokowany w ten sposób odruch kaszlowy może zwięzić światło dróg oddechowych).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji Hib wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019; Tille, 2017):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne pałeczki, mogą tworzyć skupiska i łańcuszki).
2. Bakterie auksotroficzne (zapotrzebowanie na czynniki V i X).
3. Testy na katalazę i oksydazę – dodatnie.
4. Obecność antygeny otoczkowego b (pozytywny test aglutynacji szkiełkowej).

LECZENIE

Lekami z wyboru są amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym (Hryniewicz i in., 2016). W dalszej kolejności rozważa się zastosowanie doksycykliny, ciprofloksacyny, azytromycyny, cefuroksymu (Żukowska i Hryniewicz, 2020). Zakażenia inwazyjne o etiologii *H. influenzae* należy natychmiast leczyć antybiotykami (zwykle stosuje się ceftriakson). Nieleczone ZOMR, zapalenie nagłośni lub posocznica o etiologii Hib kończą się zgonem pacjenta.

Terapia empiryczna z zastosowaniem antybiotyków beta-laktamowych bywa nieskuteczna, zwłaszcza gdy odpowiedzialny za zakażenie szczep *H. influenzae* prezentuje oporność typu BLNAR (ang. *beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant*), BLPACR (ang. *beta-lactamase-positive, amoxicillin with clavulanate-resistant*) lub BLPAR (ang. *beta-lactamase-positive, ampicillin-resistant*) (Heczko i Wójkowska-Mach, 2009).

PROFILAKTYKA

Szczepienia dzieci przeciwko Hib są obowiązkowe (Kalendarz szczepień, 2021), dlatego obecnie w Polsce odnotowuje się nieliczne przypadki ostrego podgłośniowego zapalenia krtani oraz inwazyjnych zakażeń o tej etiologii. Szczepionka zawiera oczyszczony PRP skoniugowany z nośnikiem białkowym (np. toksoidem tężcowym lub błoniczym lub białkami błony zewnętrznej meningokoków). W przypadku rozpoznania ZOMR o etiologii *H. influenzae* chemioprophilaktyką z wykorzystaniem rifampicyny powinny zostać objęte wszystkie osoby z najbliższego otoczenia chorego (np. domownicy), szczególnie jeśli znajduje się wśród nich dziecko poniżej 4. roku życia (Albrecht i in., 2011).

Rodzaj *Moraxella* ***Moraxella catarrhalis***

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Są to Gram-ujemne pleomorficzne ziarenkowce (średnica komórki wynosi 2 µm) (Tille, 2017). Tworzą pary lub występują pojedynczo. Mogą posiadać otoczki. Kolonizują błony śluzowe układów oddechowego i moczowo-płciowego. Są ścisłymi tlenowcami. W ciągu 24-godzinnej inkubacji w temp. 35–37°C wyrastają w postaci drobnych kolonii na pożywkach agarowych prostych lub suplementowanych erytrocytami baraniami.

Wśród najważniejszych czynników chorobotwórczości *M. catarrhalis* należy wymienić fimbrie biorące udział w adhezji do komórek nabłonka oddechowego, otoczki o właściwościach antyfagocytnych i siderofory (Blakeway i in., 2017; Murphy i in., 2019). W zewnętrznej błonie cytoplazmatycznej bakterii obecny jest LOS. Drobnooustroje są zdolne do tworzenia biofilmu (Perez i in., 2014).

EPIDEMIOLOGIA

M. catarrhalis jest częścią mikrobiomu dróg oddechowych zdrowych ludzi, ale u osób z przewlekłymi chorobami płuc lub z obniżoną odpornością bakterie te są znacznie bardziej liczne i w sprzyjających warunkach mogą wywoływać zakażenia endogenne. Drobnooustroje przenoszą się zwykle poprzez kontakt z wydzielinami z dróg oddechowych osoby zakażonej.

CHOROBTWÓRCZOŚĆ

M. catarrhalis wywołuje zapalenie ucha środkowego i zatok u dzieci oraz zapalenie oskrzeli i odoskrzelowe zapalenie płuc u osób starszych z przewlekłymi chorobami płuc, np. POChP (Murphy i in., 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *M. catarrhalis* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne ziarenkowce).
2. Brak rozkładu cukrów, glukozy, maltozy i laktozy.
3. Test na DNazę – dodatni.
4. Testy na katalazę i oksydazę – dodatnie.

LECZENIE

M. catarrhalis wykazuje naturalną oporność na trimetoprim, wankomycynę, klindamycynę. Większość szczepów wydziela beta-laktamazy (spośród antybiotyków beta-laktamowych można zastosować amoksycylinę z kwasem klawulanowym). Ponadto w leczeniu stosuje się cefalosporyny II i III generacji, kotrimoksazol, doksycylinę, ciprofloksacynę (Hryniewicz i in., 2016).

PROFILAKTYKA

Brak swoistej profilaktyki zakażeń *M. catarrhalis*.

Rodzaj *Corynebacterium* (maczugowce)
***Corynebacterium diphtheriae* (maczugowiec błonicy)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Najważniejszym chorobotwórczym dla człowieka gatunkiem jest *C. diphtheriae*. Są to nieregularnie wybarwione Gram-dodatnie pleomorficzne pałeczki (0,5–1 × 1–7 μm), które w preparacie mikroskopowym prezentują charakterystyczny obraz palisad, pisma klinowego, drukowanych liter V, L, Y (Tille, 2017). Maczugowaty kształt komórek *C. diphtheriae* wynika z obecności położonych biegunowo wewnątrzkomórkowych polifosforanowych ziarnistości metachromatycznych, czyli zapasowych ziaren wolutyny (tzw. ciałek Ernsta–Babeśa), wybarwiających się metodą Neissera (fioletowe ziarnistości w żółtej cytoplazmie bakterii).

Maczugowce w ścianie komórkowej posiadają kwas mezo-diaminopimelinowy, galaktozę, arabinozę oraz kwas mykolowy i są pod tym względem podobne do bakterii kwasoopornych, ale nie wykazują cechy kwasooporności, jak np. prątki (Szewczyk, 2019).

Maczugowce to katalazododatnie względne beztlenowce. Rosną w atmosferze tlenowej na podłożach wzbogaconych krwią lub surowicą bydłą (podłoże Loefflera) lub na podłożach wybiórczych z krwią baranią bądź surowicą bydłą i dodatkiem tellurynu potasu, cysteiny, kwasu naldyksowego, kolistyny (podłoże Clauberga, podłoże Tinsdale'a). Wymagają 48-godzinnej inkubacji w temp. 37°C. Kolonie bakteryjne prezentują różną morfologię (Szewczyk, 2019).

C. diphtheriae jest czynnikiem etiologicznym błonicy (*C. pseudodiphtheriticum* i *C. ulcerans* mogą wywoływać infekcje błonicopodobne).

Pozostałe maczugowce zakażają pacjentów z obniżoną odpornością, określa się je mianem „coryneform”. Wśród nich na uwagę zasługują następujące gatunki: *C. jeikeium* (może wywoływać bakterieję), *C. minutissimum* (odpowiedzialny za łupież rumieniowy), *C. urealyticum* (powoduje infekcje układu moczowego) (Janeczek i in., 2020; Pagnoux i in., 2011; Sato i Uchiyama, 2012). Inne, spokrewnione z maczugowcami maczugokształtne rodzaje bakterii to np. *Arcanobacterium*, *Rothia*, *Brevibacterium*. Wszystkie one stanowią część mikrobioty skóry.

Znanym i jak się wydaje głównym, choć nie jedynym, jak informują Weerasekera i in. (2019), czynnikiem chorobotwórczości *C. diphtheriae* jest ciepłowrażliwe białko, egzotoksyna błonicza. Cytotoksyna ta silnie hamuje biosyntezę białek w zakażonej komórce (blokuje wydłużanie łańcucha białkowego poprzez rybozylację ADP, ang. *adenosine diphosphate*, czynnika EF-2), co prowadzi do jej śmierci. Pełnoobjawowe zakażenie wywołują tylko te szczepy *C. diphtheriae*, które w swoim genomie zawierają lizogenego faga beta z genem *tox*. Jeśli szczep maczugowca błonicy nie jest nosicielem tego łagodnego bakteriofaga, to nie produkuje on toksyny błonicznej i nie wywołuje błonicy. Ekspresję genu *tox* reguluje gen kodujący represor toksyny błonicznej, DTxR. Białko DTxR, aktywowane przez wysokie stężenia Fe²⁺, hamuje wytwarzanie toksyny błonicznej. Niski poziom Fe²⁺, ograniczający podziały komórkowe bakterii, zwiększa ekspresję genu *tox* i nasila syntezę toksyny błonicznej. Receptory dla toksyny błonicznej znajdują się na wielu komórkach organizmu gospodarza (komórki górnych dróg oddechowych, mięśnia sercowego, układu nerwowego, nerek, nadnerczy). Według doniesień Sangal i Hoskisson (2016) także niewydzielające toksyny błonicznej, ale dysponujące innymi czynnikiem chorobotwórczości szczepy *C. diphtheriae* mogą wywoływać poważne infekcje przebiegające pod postacią zapalenia gardła, migdałków, wsierdza, kości i stawów.

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem *C. diphtheriae* są ludzie (zakażeni i ozdrowieńcy, a także nosiciele, u których bakterie kolonizują część ustną gardła i skórę), a transmisja patogenów odbywa się głównie drogą kropelkową, ale też przez kontakt bezpośredni (Sangal i Hoskisson, 2016).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Toksynotwórcze szczepy *C. diphtheriae* wywołują błonicę gardła (Hadfield i in., 2000). Zdarzają się przypadki błonicy skóry lub nosa. W przebiegu błonicy powstają błony rzekome (zbudowane z bakterii, fibryny, martwych komórek gospodarza), najczęściej na migdałkach i języczku podniebiennym, sięgające nawet do części nosowej gardła i krtani. Błony rzekome utrudniają chorej osobie oddychanie. Ich oderwanie od tkanek, na których zostały uformowane, powoduje krwawienie. Bakterie nie rozsiewają się z miejsca wniknięcia, ale toksyna błonicza może trafić do krwi (toksemia) i w ciągu 1–2 tygodni spowodować m.in. zapalenie mięśnia sercowego czy polineuropatie (np. porażenie nerwów ruchowych).

Materiał do badań stanowią wymazy z obwodu błon rzekomych (Szewczyk, 2019). Aby potwierdzić nosicielstwo, wymazuje się gardło i nos. Należy pobrać dwa wymazy – jeden do barwienia, a drugi na posiew. Jeśli w preparacie mikroskopowym widoczne są maczugowce, a błonica jest pełnoobjawowa, należy o tym szybko, nawet bez wyniku posiewu, poinformować lekarza.

Świat nie jest wolny od błonicy, w Europie zalicza się ją jednak do chorób rzadkich. W Polsce, na skutek wprowadzenia ponad pół wieku temu powszechnych szczepień ochronnych (Kalendarz szczepień, 2021), od wielu lat nie odnotowuje się przypadków tej choroby. Ostatnich 25 przypadków błonicy zdiagnozowano w naszym kraju w latach 1992–1996; miały one związek z narastającym problemem zakażeń *C. diphtheriae* za wschodnią granicą Polski (Borysiewicz i in., 1999). Nadal istnieje obowiązek zgłaszania przypadków błonicy odpowiednim służbom sanitarno-epidemiologicznym.

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *C. diphtheriae* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019; Tille, 2017):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie pałeczki, układ pisma klinowego, palisady).
2. Barwienie metodą Neissera (widoczne ziarnistości Ernsta–Babeşa).
3. Testy na katalazę i cysteinazę – dodatnie.
4. Na podłożu Clauberga bakterie prezentują następujące typy wzrostu: gravis, mitis, belfanti i intermedius (kolonie bakteryjne różnią się między sobą morfologicznie, od chorych na błonicę najczęściej izoluje się typ mitis).
5. Toksynogenność szczepu – potwierdzona testem podwójnej dyfuzji, tj. precypitacji, Eleka lub testem cytotoksyczności na komórkach Vero, lub metodą immunoenzymatyczną czy metodą biologii molekularnej.

Test Eleka wykonuje się na podłożu stałym z surowicą, ubogim w Fe^{2+} (Szewczyk, 2019). Umieszcza się w nim pasek bibuły nasączony przeciwciałami przeciwko toksynie błonicznej. Prostopadle do niego wysiewa się badany szczep. Jeśli po okresie inkubacji w podłożu pojawiają się linie precypitacyjne, potwierdzona zostaje toksynogenność bakterii.

LECZENIE

Należy jak najszybciej, najpóźniej w drugiej dobie od klinicznego rozpoznania błonicy, podać immunoglobuliny skierowane przeciwko toksynie błonicznej (tzw. antytoksyny) (Hryniewicz i in., 2016). W ten sposób uniemożliwia się związanie bakteryjnych egzotoksyn z komórkami gospodarza. Im dłużej toksyna błonicza krąży w ustroju, tym wyższe ryzyko wystąpienia poważnych komplikacji kardiologicznych, neurologicznych i innych ciężkich postaci błonicy. Ponadto podaje się antybiotyki: penicylinę lub erytromycynę (także nosicielom). Chory przebywa w izolacji do ustąpienia objawów klinicznych i uzyskania ujemnych wyników posiewów kontrolnych. Należy go też zaszczepić przeciwko błonicy, jeśli od ostatniej dawki szczepionki minęło więcej niż pięć lat. Przechorowanie błonicy nie pozostawia trwałej odporności.

PROFILAKTYKA

W Polsce szczepienie przeciwko błonicy jest obowiązkowe (Kalendarz szczepień, 2021). Realizowany program szczepień skutecznie eliminuje błonicę (od wielu lat nie odnotowuje się w Polsce przypadków tej choroby zakaźnej). Najczęściej stosowana, skojarzona szczepionka Di-Per-Te (ang. *diphtheria–pertussis–tetanus*) zawiera immunogenne inaktywowane toksyny, czyli toksoidy (lub inaczej anatoksyny), błonicy i tężca, jak również antygeny pałeczek krztuśca (tzw. bezkomórkowy komponent krztuścowy). W przypadku konieczności doszczepienia pacjenta, np. po przechorowaniu błonicy, można zastosować szczepionkę monowalentną, skierowaną wyłącznie przeciwko zakażeniom o etiologii *C. diphtheriae*, aczkolwiek zaleca się przyjmowanie dawek przypominających szczepionki skojarzonej przeciwko błonicy i tężcowi co 10 lat. Od osób z kontaktu należy pobrać materiał z nosowej części gardła na posiew i profilaktycznie podać penicylinę lub erytromycynę. Należy też uzupełnić szczepienie.

Rodzaj *Bordetella*

Bordetella pertussis (pałeczka krztuśca)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z rodzaju *Bordetella* są małymi pleomorficznymi Gram-ujemnymi pałeczkami (ziarniako-pałeczkami, $0,2 \times 1 \mu\text{m}$) o mocniej wybarwionych biegunach (Tille, 2017). Pałeczki krztuśca w zakażonym organizmie wytwarzają otoczkę. *B. pertussis* jest czynnikiem etiologicznym krztuśca (koklusu). *B. parapertussis* i *B. bronchiseptica* wywołują łagodniejsze zakażenia krztuśco-podobne.

Bordetella spp. są auksotroficznymi mikroorganizmami tlenowymi. Rosną na pożywkach wzbogaconych (krwią, glicerolem, skrobią, węglem drzewnym) z dodatkiem antybiotyków (metycyлина, cefaleksyna), np. agar Bordet–Gengou, podłoże transportowe Regana–Lowe’a. Dodatek węgla drzewnego w podłożach hodowlanych neutralizuje związki toksyczne dla *B. pertussis* (kwasy tłuszczowe, siarczki, nadtlutki). Bakterie wzrastają w ciągu 2–3 dni, ale płytkę inkubuje się aż 7 dni w temp. 35°C. Kolonie, podobne do kropelek rtęci, z wąską beta-hemolizą, są bardzo drobne i łatwo je przeoczyć (Szewczyk, 2019). *B. pertussis* wykorzystuje różne złożone mechanizmy, by przełamać funkcje obronne układu immunologicznego zdrowego człowieka. W patogenezie krztuśca niezwykle istotne jest wzajemne i wielokierunkowe oddziaływanie różnych czynników chorobotwórczości bakterii na organizm osoby zakażonej (Melvin i in., 2014). W Tabeli 3 pokrótce scharakteryzowano najważniejsze z nich.

Tabela 3. Czynniki chorobotwórczości *B. pertussis* (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Toksyna krztuścowa (pertussigen)	Cytotoksyna białkowa o aktywności ADP-rybozylotransferazy. Zwiększa aktywność cyklazy adenylowej, co skutkuje wzmożonym wydzielaniem śluzu (zalegający śluz prowokuje kaszel) (Zamith i in., 2021). Osłabia aktywność makrofagów. Powoduje limfocytozę i hipoglikemię (wskutek stymulacji syntezy insuliny), zwiększa wrażliwość na histaminę i serotoninę (anafilaksja), co nasila ogólnoustrojowe objawy toksemii.

Tabela 3. Czynniki chorobotwórczości *B. pertussis* (cd.)

Hemaglutynina włókienkowa, pertaktyna, fimbrie	Adhezyny białkowe biorące udział w kolonizacji.
Cytotoksyna tchawicza	Porażenie nabłonka rzęskowego. Toksyna wzmacnia też gorączkę i kaszel.
Toksyna dermonekrotyczna	Uszkodzenie nabłonka migawkowego, zwężanie światła naczyń krwionośnych.
LOS	Endotoksyna, silny aktywator wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza i czynnik wykrzepiania.
Otoczka	Chroni przed fagocytozą.

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem pałeczek krztuśca jest człowiek. Zakażenie przenosi się głównie drogą kropelkową (bakterie są wysoce zakaźne). Najczęściej chorują dzieci, choć obserwuje się zwiększoną częstość występowania krztuśca u starszych osób dorosłych, z powodu wygasania odporności po szczepieniu w wieku dziecięcym (Cherry, 2014). Coraz częściej, w wyniku zmienności antygenowej bakterii, chorują też osoby nastoletnie (Rumik i in., 2019).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Celem dla bakterii *B. pertussis* są urzęsione komórki nabłonka dróg oddechowych. Mikroorganizmy nie wysiewają się do krwi, a objawy zakażenia mają związek z wielokierunkową aktywnością czynników zjadliwości mikroorganizmów.

Okres inkubacji zakażenia wynosi 7–10 dni. W przebiegu krztuśca obserwuje się fazy: (a) nieżytową (przypomina przeziębienie, trwa od 1 do 2 tygodni), (b) napadowego kaszlu ze świszczącym wdechem (niczym pianie koguta) aż do wymiotów, z sinicą i bezdechem (trwa od 2 do 4 tygodni), (c) zdrowienia (trwa co najmniej 3–4 tygodnie) (Kuchar i in., 2016). W fazie zanoszenia się może wystąpić kilkadziesiąt napadów kaszlu w ciągu doby. Chory jest bardzo zakaźny w fazie kataralnej i na początku fazy kaszlu napadowego (zanoszenia się). U niemowląt po krztuścu mogą rozwinąć się powikłania neurologiczne (drgawki, encefalopatie), a u dorosłych – zapalenie płuc (Nguyen i Simon, 2018).

W Polsce wszystkie przypadki krztuśca podlegają obowiązkowi zgłaszania służbom sanitarnym. Według danych NIZP PZH – PIB (Czarkowski i in., 2020) w 2019 roku odnotowano 1629 takich zachorowań (zapadalność oszacowano na poziomie 4,24 na 100 tys. ludności), a w roku 2018 – 1548 zachorowań (4,03 na 100 tys. ludności), z czego niemal 30% chorych wymagało hospitalizacji.

DIAGNOSTYKA KRZTUŚCA

Bakterie z gatunku *B. pertussis* najłatwiej wyhodować w fazie nieżytowej krztuśca, ale ich hodowla, ze względu na wysoką zakaźność, odbywa się wyłącznie w laboratoriach o poziomie bezpieczeństwa biologicznego klasy 3. Dlatego w rutynowej diagnostyce w kierunku pałeczek krztuśca sprawdzają się przede wszystkim techniki immunoenzymatyczne (badanie surowicy pacjenta na obecność przeciwciał klas IgA, IgM i IgG skierowanych przeciwko pertussigenowi i adhezynom bakteryjnym), techniki immunofluorescencji bezpośredniej (badanie z wymazu z tylnej części gardła – materiał pobiera się na wymazówkę dakronową lub z alginianem wapnia; nie należy używać wymazówek bawełnianych, ponieważ bawełna zawiera składniki hamujące wzrost *B. pertussis*) i techniki biologii molekularnej (Szewczyk, 2019).

LECZENIE

W leczeniu krztuśca antybiotykami z wyboru są makrolidy (azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna) (Hryniewicz i in., 2016). Należy monitorować funkcje oddechowe pacjenta.

PROFILAKTYKA

Obowiązkowe szczepienia dzieci chronią przed krztuścem (Kalendarz szczepień, 2021). Podobnie jak w przypadku profilaktyki swoistej błonicy, najczęściej stosuje się skojarzoną szczepionkę Di-Per-Te, zawierającą toksoidy błonicy i tężca oraz bezkomórkowy komponent krztuścowy (pertussigen, hemaglutyninę włóknkową i pertaktynę). Osobom dorosłym, szczególnie narażonym na zakażenie *B. pertussis* lub w przypadku których zachorowanie na krztusiec może być bardzo niebezpieczne (np. personel medyczny, osoby w podeszłym wieku, kobiety w ciąży), a które w dzieciństwie przyjęły podstawowe szczepienie przeciwkrztuścowe, zaleca się przyjęcie dawki przypominającej szczepienia (najlepiej co 10 lat, w tym przypadku zwykle stosuje się szczepionkę skojarzoną przeciwko krztuścowi i tężcowi, z antygenami *B. pertussis* i toksoidem błoniczym w roli adiuwanta). U osób z kontaktu profilaktycznie można podać jeden z makrolidów.

Bibliografia

- Abranches J., Zeng L., Kajfasz J.K., Palmer S.R., Chakraborty B., Wen Z.T., Richards V.P., Brady L.J., Lemos J.A. 2018. Biology of oral streptococci. *Microbiology Spectrum* 6(5). DOI: [10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018).
- Afshar D., Rafiee F., Kheirandish M., Ohadian Moghadam S., Azarsa M. 2020. Autolysin (lytA) recombinant protein: a potential target for developing vaccines against pneumococcal infections. *Clinical and Experimental Vaccine Research* 9(2), str. 76–80. DOI: [10.7774/cevr.2020.9.2.76](https://doi.org/10.7774/cevr.2020.9.2.76).
- Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A., Przyjałkowski W., Skoczyńska A., Szenborn L. 2011. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/rekomendacje-ukl-nerwowy_2011.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Bal A., Casalegno J.S., Melenotte C., Daviet F., Ninove L., Edouard S., Morfin F., Valette M., De Lamballerie X., Lina B., Papazian L., Nougairède A., Hraïech S. 2020. Influenza-induced acute respiratory distress syndrome during the 2010 – 2016 seasons: bacterial co-infections and outcomes by virus type and subtype. *Clinical Microbiology and Infection* 26(7), str. 947.e1–947.e4. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.03.010](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.010).
- Beka H., Kilic A., Unuvar E., Onel M., Oguz F., Sidal M., Aslan S., Bozkaya E., Badur S., Agacfidan A. 2013. Frequency of common viruses in etiology of acute respiratory tract infections. *Indian Journal of Pediatrics* 80(2), str. 91–96. DOI: [10.1007/s12098-012-0880-z](https://doi.org/10.1007/s12098-012-0880-z).
- Bigos M., Łysakowska M. 2012. Czynniki etiologiczne zakażeń szpitalnych. W: Denys A. (red.) *Zakażenia szpitalne. Wybrane zagadnienia*. ABC Wolters Kluwer, Warszawa, str. 39–81.
- Bigos M., Łysakowska M., Wasiela M. 2012. Zakażenia okołoporodowe o etiologii *Streptococcus agalactiae*. *Postępy Mikrobiologii* 51(4), str. 299–308.
- Blakeway L.V., Tan A., Peak I.R.A., Seib K.L. 2017. Virulence determinants of *Moraxella catarrhalis*: distribution and considerations for vaccine development. *Microbiology* 163(10), str. 1371–1384. DOI: [10.1099/mic.0.000523](https://doi.org/10.1099/mic.0.000523).
- Borysiewicz J., Caban J., Garlicki A., Zakrzewska A. 1999. Evaluation of the effectiveness of vaccination against diphtheria among medical staff of the chair and the Jagiellonian University Hospital of Infectious Diseases in Cracow, Poland. Some epidemiological observations. *Zentralblatt für Bakteriologie* 289(2), str. 227–233. DOI: [10.1016/s0934-8840\(99\)80112-1](https://doi.org/10.1016/s0934-8840(99)80112-1).
- Carroll K.C., Adams L.L. 2016. Lower respiratory tract infections. *Microbiology Spectrum* 4(4). DOI: [10.1128/microbiolspec.DMIH2-0029-2016](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0029-2016).
- Cherry J.D. 2014. Adult pertussis in the pre- and post-vaccine eras: lifelong vaccine-induced immunity? *Expert Review of Vaccines* 13(9), str. 1073–1080. DOI: [10.1586/14760584.2014.935765](https://doi.org/10.1586/14760584.2014.935765).

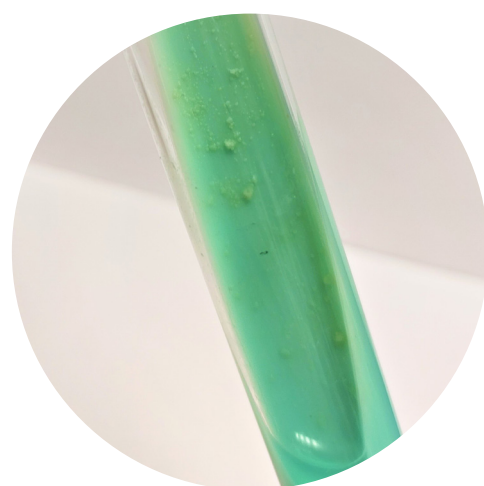
- Czarkowski M.P., Niewęglowska A., Szmulik-Misiurek K., Zbrzeźniak J. 2020. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Da Silva R.C., da Silva Mendes G., Rojas M.A., Amorim A.R., Couceiro J.N., Lupi O., Elabras J., Pires G., Valle S., Santos N. 2015. Frequency of viral etiology in symptomatic adult upper respiratory tract infections. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 19(1), str. 30–35. DOI: [10.1016/j.bjid.2014.08.005](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.08.005).
- Garcin F., Leone M., Antonini F., Charvet A., Albanèse J., Martin C. 2010. Non-adherence to guidelines: an avoidable cause of failure of empirical antimicrobial therapy in the presence of difficult-to-treat bacteria. *Intensive Care Medicine* 36(1), str. 75–82. DOI: [10.1007/s00134-009-1660-8](https://doi.org/10.1007/s00134-009-1660-8).
- Goering R.V., Dockrell H.M., Zuckerman M., Roitt I.M., Chiodini P.L. 2013. *Mims' medical microbiology*, wyd. 5. Elsevier, Londyn.
- Hadfield T.L., McEvoy P., Polotsky Y., Tzinslerling V.A., Yakovlev A.A. 2000. The pathology of diphtheria. *Journal of Infectious Diseases* 181(Suppl. 1), str. S116–S120. DOI: [10.1086/315551](https://doi.org/10.1086/315551).
- Hamaguchi S., Zafar M.A., Cammer M., Weiser J.N. 2018. Capsule prolongs survival of *Streptococcus pneumoniae* during starvation. *Infection and Immunity* 86(3), nr art. e00802–17. DOI: [10.1128/IAI.00802-17](https://doi.org/10.1128/IAI.00802-17).
- Heczko P.B., Wójkowska-Mach J. 2009. *Zakażenia szpitalne*, wyd. 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A. 2016. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Dostępne online: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Jain N., Lodha R., Kabra S.K. 2001. Upper respiratory tract infections. *Indian Journal of Pediatrics* 68(12), str. 1135–1138. DOI: [10.1007/BF02722930](https://doi.org/10.1007/BF02722930).
- Janeczek M., Kozel Z., Bhasin R., Tao J., Eilers D., Swan J. 2020. High prevalence of erythrasma in patients with inverse psoriasis: a cross-sectional study. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 13(3), str. 12–14.
- Jones A.M. 2019. Which pathogens should we worry about? *Paediatric Respiratory Reviews* 31, str. 15–17. DOI: [10.1016/j.prrv.2019.02.007](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.02.007).
- Kadioglu A., Weiser J.N., Paton J.C., Andrew P.W. 2008. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nature Reviews Microbiology* 6(4), str. 288–301. DOI: [10.1038/nrmicro1871](https://doi.org/10.1038/nrmicro1871).
- Kalendarz szczepień na 2021 rok. 2021. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/07/Kalendarz-szczepien-2021.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Kolkman M.A., van der Zeijst B.A., Nuijten P.J. 1998. Diversity of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Biochemistry* 123(5), str. 937–945. DOI: [10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022028](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022028).
- Kostyanov T.S., Sechanova L.P. 2012. Virulence factors and mechanisms of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *Folia Medica* 54(1), str. 19–23.
- Kuchar E., Karlikowska-Skwarnik M., Han S., Nitsch-Osuch A. 2016. Pertussis: history of the disease and current prevention failure. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 934, str. 77–82. DOI: [10.1007/5584_2016_21](https://doi.org/10.1007/5584_2016_21).
- Łysakowska M., Bigos M., Wasiela M. 2013. Budowa, regulacja i znaczenie czynników wirulencji szczepów *Streptococcus agalactiae*. *Postępy Mikrobiologii* 52(1), str. 41–52.
- Melvin J.A., Scheller E.V., Miller J.F., Cotter P.A. 2014. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nature Reviews Microbiology* 12(4), str. 274–288. DOI: [10.1038/nrmicro3235](https://doi.org/10.1038/nrmicro3235).
- Messina N.L., Williamson D.A., Robins-Browne R., Bryant P.A., Curtis N. 2020. Risk factors for carriage of antibiotic-resistant bacteria in healthy children in the community: a systematic review. *Pediatric Infectious Disease Journal* 39(5), str. 397–405. DOI: [10.1097/INF.0000000000002532](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002532).
- Murphy T.F., Brauer A.L., Pettigrew M.M., LaFontaine E.R., Tettelin H. 2019. Persistence of *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease and regulation of the Hag/MID adhesin. *Journal of Infectious Diseases* 219(9), str. 1448–1455. DOI: [10.1093/infdis/jiy680](https://doi.org/10.1093/infdis/jiy680).
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. 2016. *Medical microbiology*, Wyd. 8. Elsevier, Philadelphia.
- Naranjo L., Suarez J.A., DeAntonio R., Sanchez F., Calvo A., Spadola E., Rodríguez N., Andrade O., Bertuglia F., Márquez N., Castrejon M.M., Ortega-Barra E., Colindres R.E. 2012. Non-capsulated and capsulated *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media in Venezuela: a prospective epidemiological study. *BMC Infectious Diseases* 12, str. 40. DOI: [10.1186/1471-2334-12-40](https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-40).

- Nascimento-Carvalho A.C., Ruuskanen O., Nascimento-Carvalho C.M. 2016. Comparison of the frequency of bacterial and viral infections among children with community-acquired pneumonia hospitalized across distinct severity categories: a prospective cross-sectional study. *BMC Pediatrics* 16, nr art. 105. DOI: [10.1186/s12887-016-0645-3](https://doi.org/10.1186/s12887-016-0645-3).
- Nguyen V.T.N., Simon L. 2018. Pertussis: the whooping cough. *Primary Care* 45(3), str. 423–431. DOI: [10.1016/j.pop.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.003).
- Pagnoux C., Bérezné A., Damade R., Paillot J., Aouizerate J., Le Guern V., Salmon D., Guillevin L. 2011. Encrusting cystitis due to *Corynebacterium urealyticum* in a patient with ANCA-associated vasculitis: case report and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 41(2), str. 297–300. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2010.11.004](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.11.004).
- Pekuz S., Soysal A., Akkoc G., Atici S., Yakut N., Gelmez G.A., Kadayifci K.K., Güneser D., Demir S.O., Söyletir G., Bakir M. 2019. Prevalence of nasopharyngeal carriage, serotype distribution, and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children with chronic diseases. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 72(1), str. 7–13. DOI: [10.7883/yoken.JJID.2017.410](https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2017.410).
- Perez A.C., Pang B., King L.B., Tan L., Murrah K.A., Reimche J.L., Wren J.T., Richardson S.H., Ghandi U., Swords W.E. 2014. Residence of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* within polymicrobial biofilm promotes antibiotic resistance and bacterial persistence *in vivo*. *Pathogens and Disease* 70(3), str. 280–288. DOI: [10.1111/2049-632X.12129](https://doi.org/10.1111/2049-632X.12129).
- Ripa M., Galli L., Poli A., Oltolini C., Spagnuolo V., Mastrangelo A., Muccini C., Monti G., De Luca G., Landoni G., Dagna L., Clementi M., Querini Rovere P., Ciceri F., Tresoldi M., Lazzarin A., Zangrillo A., Scarpellini P., Castagna A. 2021. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clinical Microbiology and Infection* 27(3), str. 451–457. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.10.021](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021).
- Rumik A., Paradowska-Stankiewicz I., Rudowska J., Wiktor A. 2019. Pertussis in Poland in 2017. *Przegląd Epidemiologiczny* 73(3), str. 289–295. DOI: [10.32394/pe.73.33](https://doi.org/10.32394/pe.73.33).
- Sangal V., Hoskisson P.A. 2016. Evolution, epidemiology and diversity of *Corynebacterium diphtheriae*: new perspectives on an old foe. *Infection, Genetics and Evolution* 43, str. 364–370. DOI: [10.1016/j.meegid.2016.06.024](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.06.024).
- Sato K., Uchiyamam M. 2012. *Corynebacterium jeikeium* bacteraemia and pulmonary infiltrates in a patient with acute myelogenous leukaemia. *BMJ Case Reports* 2012. DOI: [10.1136/bcr.11.2011.5097](https://doi.org/10.1136/bcr.11.2011.5097).
- Shak J.R., Ludewick H.P., Howery K.E., Sakai F., Yi H., Harvey R.M., Paton J.C., Klugman K.P., Vidal J.E. 2013. Novel role for the *Streptococcus pneumoniae* toxin pneumolysin in the assembly of biofilms. *mBio* 4(5), nr art. e00655-13. DOI: [10.1128/mBio.00655-13](https://doi.org/10.1128/mBio.00655-13).
- Sharara S.L., Tayyar R., Kanafani Z.A., Kanj S.S. 2016. HACEK endocarditis: a review. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 14(6), str. 539–545. DOI: [10.1080/14787210.2016.1184085](https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1184085).
- Skoczyńska A., Gołębiowska A., Wróbel-Pawelczyk I., Kiedrowska M., Ronkiewicz P., Kuch A., Hryniewicz W. 2021a. Zakażenia inwazyjne *Haemophilus influenzae* w Polsce w latach 1997–2020 (dane KOROUN). Dostępne online: <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2021/04/Zakazenia-inwazyjne-H.influenzae-w-Polsce-w-latach-1997-2020.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Skoczyńska A., Gołębiowska A., Wróbel-Pawelczyk I., Kiedrowska M., Ronkiewicz P., Kuch A., Hryniewicz W. 2021b. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2020 roku (dane KOROUN). Dostępne online: <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2020-roku.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Swords W.E., Jones P.A., Apicella M.A. 2003. The lipo-oligosaccharides of *Haemophilus influenzae*: an interesting array of characters. *Journal of Endotoxin Research* 9(3), str. 131–144.
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Tille P.M. 2017. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*, wyd. 14. Elsevier, St. Louis.
- Weerasekera D., Möller J., Kraner M.E., Azevedo Antunes C., Mattos-Guaraldi A.L., Burkovski A. 2019. Beyond diphtheria toxin: cytotoxic proteins of *Corynebacterium ulcerans* and *Corynebacterium diphtheriae*. *Microbiology* 165(8), str. 876–890. DOI: [10.1099/mic.0.000820](https://doi.org/10.1099/mic.0.000820).
- Weiser J.N., Ferreira D.M., Paton J.C. 2018. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nature Reviews Microbiology* 16(6), str. 355–367. DOI: [10.1038/s41579-018-0001-8](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8).

- Zamith H.P.D.S., Godinho R.O., da Costa Jr. V.L., Corrado P. 2021. The quantitative analysis of the mechanism involved in pertussis toxin-mediated cell clustering and its implications in the *in vitro* quality control of diphtheria tetanus and whole cell pertussis vaccines. *Toxicology in Vitro* 70, str. 105029.
DOI: [10.1016/j.tiv.2020.105029](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105029).
- Żukowska A., Hryniewicz W. 2020. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf (dostęp: 1.06.2021).

ROZDZIAŁ IV
BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE
ZAKAŻEŃ UKŁADU ODDECHOWEGO,
CZĘŚĆ 2

CHAPTER IV
BACTERIAL ETIOLOGICAL FACTORS
OF THE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, PART 2



Wprowadzenie

Zakażenia górnego odcinka układu oddechowego najczęściej przebiegają pod postacią ostrego zapalenia gardła i migdałków, zapalenia błony śluzowej jam nosowych i zatok przynosowych, zapalenia krtani oraz zapalenia ucha środkowego. W dolnej części układu oddechowego jest to zwykle zapalenie płuc lub zapalenie oskrzeli (Goering i in., 2013). Do najważniejszych czynników etiologicznych zakażeń dróg oddechowych należą wirusy (najczęściej) i bakterie, ale infekcje tego typu mogą być wywoływane także przez grzyby i pierwotniaki (znacznie rzadziej). Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń oddechowych można podzielić na dwie grupy: drobnoustroje konwencjonalne (typowe) i drobnoustroje pod wieloma względami wyjątkowe (m.in. bakterie atypowe).

Do typowych bakteryjnych czynników etiologicznych infekcji dróg oddechowych należą zarówno bakterie Gram-dodatnie (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*), jak i bakterie Gram-ujemne (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, pałeczki jelitowe, pałeczki niefermentujące, *Bordetella pertussis*). Spośród wymienionych wiodące w etiologii bakteryjnych zakażeń układu oddechowego gatunki omówiono w innych rozdziałach niniejszej monografii (Rozdział I: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, część 1; Rozdział III: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego, część 1). Są to mikroorganizmy z łatwością poddające się barwieniu podstawową w mikrobiologii różnicującą dla bakterii metodą barwienia, czyli metodą Grama. Ich wzrost w warunkach laboratoryjnych uzyskuje się stosunkowo łatwo, przy zastosowaniu rutynowych technik hodowlanych. Dostępne metody diagnostyki bakteriologicznej pozwalają następnie zidentyfikować odpowiedzialny za zakażenie patogen i określić jego lekowrażliwość, wszystko maksymalnie w ciągu kilku dni (pełna diagnostyka bakteriologiczna trwa zwykle od 48 do 72 godzin).

Współpraca na linii lekarz – mikrobiolog ma na celu jak najszybsze ustalenie etiologii zakażenia, by w oparciu o tę wiedzę możliwe było następnie wdrożenie najbezpieczniejszej i najskuteczniejszej z punktu widzenia pacjenta i systemu opieki zdrowotnej terapii przeciwdrobnoustrojowej, jaką jest terapia celowana. O ile jednak w przypadku podejrzenia ostrego zapalenia gardła łatwo pobrać wymaz z gardła, a badanie mikrobiologiczne jest zalecane, o tyle w sytuacji stwierdzenia ostrego zapalenia zatok przynosowych, ostrego zapalenia ucha środkowego, ostrego zapalenia oskrzeli i oskrzelików, zapalenia płuc czy zaostrzenia POChP nie zaleca się wykonywania rutynowych badań mikrobiologicznych (trudniej jest bowiem pozyskać od pacjenta pełnowartościowy materiał diagnostyczny, często wtedy w grę wchodzi metody inwazyjne) i stosuje się terapię empiryczną (Hryniewicz i in., 2016). Dopiero gdy ta nie przynosi oczekiwanych efektów, a stan pacjenta pogarsza się na tyle, że konieczna staje się np. jego hospitalizacja, mikrobiologiczne badania diagnostyczne są wykonywane w celu ustalenia etiologii infekcji.

Diagnozy stawiane w przypadku zakażeń układu oddechowego często opierają się o prezentację kliniczną choroby z uwzględnieniem dostępnych dla lekarza w danym momencie informacji epidemiologicznych dotyczących określonego pacjenta. Tego typu podejście pozwala jedynie przypuszczać, jaka jest najbardziej prawdopodobna etiologia zakażenia, i zawsze jest obarczone pewnym marginesem błędu. Terapia przeciwdrobnoustrojowa wdrożona na podstawie takich przypuszczeń, zwana empiryczną, może okazać się nieskuteczna (kiedy w spektrum zastosowanego leku nie znajdzie się faktyczny mikrobiologiczny sprawca zakażenia bądź będzie on na ów lek oporny, czy to naturalnie, czy poprzez nabycie genów lekooporności). Zgubne w skutkach może też być niepodjęcie decyzji o wdrożeniu specyficznej terapii przeciwdrobnoustrojowej, np. kiedy za najbardziej prawdopodobną przyjmie się etiologię wirusową, a przyczyną infekcji w rzeczywistości okażą się bakterie. Wreszcie, etiologia infekcji może odbiegać od typowej.

W przypadku bakteryjnej etiologii infekcji układu oddechowego (szczególnie płuc) możliwy jest scenariusz, gdy za rozwój zakażenia odpowiedzialne są nietypowe drobnoustroje, czyli pod różnymi acz zasadniczymi względami odmienne od konwencjonalnych. Są to mikroorganizmy, które nie poddają się barwieniu metodą Grama lub efekt tego barwienia jest niezadowalający i nie pozwala na jednoznaczną ocenę preparatu mikroskopowego. Ponadto drobnoustroje te często wymagają zastosowania wyjątkowych technik hodowlanych, a na ich wzrost – nawet gdy hodowla prowadzona

jest w najbardziej optymalnych dla bakterii warunkach – czeka się znacznie dłużej niż w przypadku typowych bakterii. W procesie diagnostycznym trzeba sięgnąć do metod niekonwencjonalnych, często rutynowo niedostępnych. Leczenie empiryczne lekami pierwszego wyboru stosowanymi w terapii zakażeń oddechowych wywoływanych przez typowe bakterie (w dużej mierze są to antybiotyki beta-laktamowe) zwykle nie przynosi sukcesu terapeutycznego, gdy etiologia okazuje się inna od typowej.

Niniejsze opracowanie poświęcono dwóm niekonwencjonalnym bakteryjnym czynnikom etiologicznym zakażeń układu oddechowego, tj. *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*. Określa się je mianem bakterii atypowych (do grupy tej należą jeszcze przenoszone przez insekty bakterie zwane riketsjami). W ostatniej części rozdziału szczegółowo omówiono natomiast mikroorganizmy z rodzaju *Mycobacterium*, ze szczególnym uwzględnieniem gatunku *Mycobacterium tuberculosis* – czynnika etiologicznego gruźlicy, który również wyróżnia się właściwościami odbiegającymi od typowych. Scharakteryzowano także *Legionella pneumophila*, gatunek bakterii odpowiedzialnych za atypowe zapalenie płuc – chorobę legionistów. Wszystkie wymienione mikroorganizmy wywołują zakażenia w układzie oddechowym rzadziej niż typowe bakterie, a najczęstszą lokalizacją anatomiczną tych infekcji są płuca. Przybliżono mikroskopową i makroskopową charakterystykę tych bakterii oraz ich podstawowe wymagania wzrostowe. Opisano rolę najważniejszych czynników chorobotwórczości drobnoustrojów w patogenezie zakażeń, przedstawiono aktualną sytuację epidemiologiczną zakażeń w Polsce oraz przebieg kliniczny infekcji, przywołano także aktualne wytyczne na temat terapii zakażeń oraz zasygnalizowano równocześnie najważniejsze problemy z lekoopornością omawianych mikroorganizmów. Wskazano przy tym możliwe drogi profilaktyki infekcji. W przypadku każdego z tych patogenów wiele miejsca poświęcono omówieniu ich wyjątkowych cech (w porównaniu z typowymi bakteriami zakażającymi układ oddechowy).

Rodzaj *Mycoplasma* (mykoplazmy)

Mycoplasma pneumoniae

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Drobnoustroje z rodziny *Mycoplasmataceae* (mykoplazmy), do której zaliczono rodzaje *Mycoplasma* i *Ureaplasma*, w trójwarstwowej błonie cytoplazmatycznej zawierają sterole (wykazują tu podobieństwo do grzybów). Ponadto nie mają ściany komórkowej i nie syntetyzują peptydoglikanu, a więc nie barwią się metodą Grama (można je wybarwić metodą Giemsy), choć prawdopodobnie pochodzą od bakterii Gram-dodatnich (filogenetycznie są spokrewnione z *Clostridium* spp.). Są bardzo wrażliwe na zmiany ciśnienia osmotycznego i wysychanie. Brak mureiny powoduje, że są polimorficzne (ziarenkowce, pałeczki, formy nitkowate, także rozgałęzione). Są to jedne z najmniejszych bakterii (0,3–0,8 µm), a ponieważ ich komórki nie chroni sztywna warstwa mureiny, z łatwością przesączają się przez filtry membranowe o średnicy 0,45 µm używane do usuwania typowych bakterii (posiadających ścianę komórkową) z roztworów. Nie mają rzęsek, ale potrafią pętać. Wytwarzają wielocukrowe otoczki. Ze względu na omówione cechy mykoplazmy zalicza się do bakterii atypowych (Gwee i Curtis, 2014; Tille, 2017)

Niektóre gatunki mykoplazm są komensalami, inne – patogenami oportunistycznymi. Mykoplazmy wywołujące zakażenia u człowieka należą do następujących gatunków: *M. pneumoniae* (infekcje dróg oddechowych) oraz *M. hominis*, *M. genitalium* i *U. urealyticum* (tzw. mykoplazmy genitalne). *M. pneumoniae* jest bezwzględnie chorobotwórczym gatunkiem (Szewczyk, 2019).

Hodowla *M. pneumoniae* w warunkach *in vitro* jest trudna. Do podłoża hodowlanych trzeba dodać surowicę zwierzęcą jako źródło steroli, wyciąg drożdżowy jako źródło prekursorów kwasów nukleinowych, prekursory białek i lipidów, witaminy – są to zatem auktotrofy. Do pożywek dodaje się również antybiotyki (np. penicylinę), aby zahamować namnażanie innych bakterii. Ze względu na 6-godzinny czas generacji wzrost *M. pneumoniae* trwa kilka tygodni (optymalne pH 7,8, temp. inkubacji 35°C). *M. pneumoniae* jest ścisłym tlenowcem. Wyrosłe kolonie są małe (ogląda się je pod

lupą), wyglądem przypominają owoce morwy (kolonie mykoplazm genitalnych wyglądają jak jajka sadzone) (Szewczyk, 2019). Szczepy *M. pneumoniae* – w przeciwieństwie do mykoplazm genitalnych – są zdolne do rozkładu glukozy, ale nie rozkładają argininy i mocznika.

Do najważniejszych czynników chorobotwórczości *M. pneumoniae* należą białka adhezyjne błony cytoplazmatycznej i toksyna dysponująca aktywnością ADP-rybozylotransferazy – opisano je w Tabeli 1. Ponadto bakterie silnie aktywują komórki zapalne organizmu gospodarza (Szewczyk, 2019; Chaudhry i in., 2016; Murray i in., 2016; Lluch-Senar i in., 2015). Komponenty komórek mykoplazmatycznych mają bowiem właściwości superantygenów: stymulują migrację komórek zapalnych do miejsca zakażenia i uwalnianie cytokin prozapalnych, co nasila objawy infekcji. Wydzielany przez bakterie H_2O_2 wpływa niekorzystnie na komórki nabłonka oddechowego. Ich uszkodzenie prowokuje napady kaszlu.

Tabela 1. Czynniki chorobotwórczości *M. pneumoniae* (Chaudhry i in., 2016; Murray i in., 2016; Lluch-Senar i in., 2015).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Transmembranowe białka adhezyjne	Są to głównie białka P1, P90, P40, P30, z których najważniejszą adhezyną, wykazującą powinowactwo do komórek nabłonka rzęskowego, jest P1 – kwas sjałowy stanowi jej punkt uchwytu. P1 upośledza ruch rzęsek w drogach oddechowych, co skutkuje napadami przewlekłego kaszlu. Białko P1 ma dwa podtypy (1 i 2), które pojawiają się naprzemiennie, stąd występowanie epidemii zakażeń co jakiś czas (zmienność antygenowa pozwala unikać odpowiedzi immunologicznej gospodarza i czyni infekcję przewlekłą). Kwas sjałowy obecny jest na powierzchni erytrocytów, dlatego ich kontakt z mykoplazmami skutkuje hemolizą krwinek czerwonych.
Toksyna o aktywności ADP-rybozylotransferazy	Podobna do toksyny krztuścowej, warunkuje ciężki przebieg infekcji.
Lipazy i nukleazy	Enzymy degradujące tkanki dróg oddechowych.

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem *M. pneumoniae* jest człowiek (chory bądź skolonizowany). Transmisja odbywa się drogą kropelkową. Okres wylegania zakażenia wynosi 2–3 tygodnie. Choroba może trwać tygodniami (pacjent długo pozostaje zakaźny). Infekcje częściej odnotowuje się u dzieci w wieku 5–15 lat (patogeny z łatwością szerzą się wśród członków ustalonej społeczności, np. uczniów szkoły czy członków rodziny). Badania Gramegna i in. (2018) wskazują na konieczność opracowania odpowiednich procedur diagnostycznych ułatwiających diagnostykę atypowych zapaleń płuc wśród osób hospitalizowanych, ponieważ bakterie atypowe mogą być ważnym czynnikiem etiologicznym zakażeń związanych z opieką medyczną.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

M. pneumoniae wywołuje różnie nasilone, a często bezobjawowe zakażenia dróg oddechowych dzieci i dorosłych. Zwykle są to infekcje łagodne, u niektórych pacjentów rozwija się śródmiąższowe atypowe zapalenie płuc – 10% atypowych zapaleń płuc wywołuje *M. pneumoniae*. Mykoplazmy oddechowe mogą powodować także zapalenie oskrzeli, gardła, krtani i tchawicy. W wyniku ciężkiej infekcji może rozwinąć się zapalenie osierdzia, stawów, niedokrwistość hemolityczna i powikłania neurologiczne (Waites i in., 2017).

Ze względu na fakt, że większość zakażeń wywoływanych przez *M. pneumoniae* ma charakter łagodny, częstość zakażeń o tej etiologii pozostaje nieznana (Waites i in., 2017). Niewątpliwie jednak należy rozważać udział bakterii atypowych w przypadku poważnych zakażeń dolnych dróg oddechowych, gdy terapia przeciwbakteryjna z wykorzystaniem antybiotyków pierwszego wyboru nie przynosi sukcesu terapeutycznego, a podłożem tego nie jest nabyta antybiotykooporność typowego czynnika etiologicznego, np. *S. pneumoniae*.

DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ *M. PNEUMONIAE*

Hodowla *M. pneumoniae* jest skomplikowana, długotrwała i często kończy się niepowodzeniem. Szybkie testy do wykrywania antygenów mykoplazm mają niską czułość i swoistość. W rutynowej diagnostyce najchętniej sięga się po metody immunoenzymatyczne (anty-P1 IgM, IgG i IgA), techniki immunofluorescencji bezpośredniej oraz techniki biologii molekularnej (Szewczyk, 2019). Materiał do badań, w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej, stanowią popłuczyny gardła lub oskrzeli, surowica, ewentualnie płwocina (ale kaszel jest zwykle suchy).

Dawniej w diagnostyce zakażeń mykoplazmami oddechowymi stosowano test do wykrywania zimnych aglutynin, tj. IgM, które w temp. 4°C wiążą antygen I na powierzchni ludzkich erytrocytów (badanie charakteryzowało się niską czułością i swoistością). Wykonywano też test hemadsorpcji krwinek świnki morskiej, którego wynik oceniano na podłożu stałym (Tille, 2017).

LECZENIE

Ze względu na brak ściany komórkowej mykoplazmy są naturalnie odporne na antybiotyki hamujące syntezę peptydoglikanu. Na mykoplazmy nie działają także aminoglikozydy. Lekami z wyboru są makrolidy (klarytromycyna lub azytromycyna), ewentualnie tetracykliny (doksycyklina) lub fluorochinolony najnowszych generacji (Hryniewicz i in., 2016; Żukowska i Hryniewicz, 2020).

PROFILAKTYKA

Wśród potencjalnych rozwiązań profilaktycznych, możliwych do zastosowania w przyszłości, wymienia się preparaty szczepionkowe zawierające całe komórki *M. pneumoniae* (inaktywowane lub atenuowane), a także szczepionki podjednostkowe i szczepionki DNA (Jiang i in., 2021). Po infekcji rozwija się jedynie krótkotrwała odporność.

Rodzaj *Chlamydia* (chlamydie)

Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENÓW

Chlamydie mają postać drobnych ziarenek (0,2–1,5 µm, podobnie jak mykoplazmy, z powodu niewielkich rozmiarów komórek, przechodzą przez filtry bakteriologiczne). Nie rosną na sztucznych podłożach. Namnażają się wyłącznie wewnątrz zakażonych komórek eukariotycznych, ponieważ nie są zdolne do biosyntezy adenosynotryfosforanu. Produkują natomiast własne białka, lipidy i kwasy nukleinowe (posiadają zarówno kwas deoksyrybonukleinowy, jak i rybonukleinowy). W Gram-ujemnej ścianie komórkowej znajduje się słabo toksyczny lipopolisacharyd, ale w jej przestrzeni periplazmatycznej nie ma peptydoglikanu (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Są to jedyne bakterie o złożonym cyklu rozwojowym, w którym naprzemiennie pojawiają się dwie postacie tych mikroorganizmów: ciało podstawowe (elementarne) i ciało siateczkowate (retikularne) (Tille, 2017). Ciało podstawowe (ang. *elementary body*) jest metabolicznie nieaktywne i bardzo małe (0,2–0,4 µm, jest to przedział wielkości dużych wirusów), a jego rolą jest adhezja i wnikięcie do komórki nabłonkowej, stąd zwiększona oporność owej formy na warunki środowiska zewnętrznego. Ciało siateczkowate (ang. *reticulate body*) jest większe (0,6–1,5 µm), a jego funkcja

polega na intensywnych podziałach i produkcji ciałek podstawowych wewnątrz zakażonej komórki, co skutkuje jej rozpadem. Ciało siateczkowate jest bardziej wrażliwe na warunki środowiska zewnętrznego. Ciało podstawowe, po wnikięciu do komórki docelowej, przekształca się w cytotoksyczne ciało siateczkowate, które w wyniku dzielenia się produkuje setki ciałek podstawowych i doprowadza do lizy zainfekowanej komórki gospodarza (cały proces trwa od 48 do 72 godzin). Skupisko ciałek podstawowych w fagosomie komórki zakażonej, tzw. wtręt, widoczne jest w mikroskopie świetlnym.

Z powodu wymienionych cech chlamydie – podobnie jak mykoplazmy – zalicza się do bakterii atypowych. Chlamydie wywołują zakażenia objawowe i bezobjawowe. Do chorobotwórczych dla człowieka gatunków należą: *C. pneumoniae*, *C. psittaci* i *C. trachomatis*. Wszystkie mogą wywoływać m.in. atypowe zapalenie płuc u człowieka.

Do najważniejszych chorobotwórczych właściwości chlamydii należą: zdolności adhezyjne bakterii, hamowanie fuzji fagosomu z lizosomem w zakażonej komórce gospodarza, cytotoksyczność ciałek siateczkowatych, prozapalne właściwości białek drobnoustrojów, zakażenie makrofagów (Christensen i in., 2019). Objawy kliniczne infekcji chlamydii mają związek przede wszystkim z bezpośrednim niszczeniem komórek pacjenta w czasie cyklu reprodukcyjnego bakterii oraz generowanym przez nie procesem zapalnym.

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem *C. pneumoniae* i *C. trachomatis* jest zakażony człowiek (chory objawowy lub bezobjawowy). Zakażenia *C. pneumoniae* szerzą się powoli, drogą kropelkową, w zamkniętych populacjach (np. w szkole, rodzinie). Jeden z biotypów *C. pneumoniae* (TWAR) częściej zakaża dzieci w wieku od 5 do 15 lat i osoby powyżej 50. roku życia (Grayston, 1994; Roulis i in., 2013). Transmisja zakażeń *C. trachomatis* najczęściej odbywa się na drodze kontaktów seksualnych lub okołoporodowo – gatunek omówiono w dalszej części monografii (Rozdział VI: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego). Rezerwuarem *C. psittaci* są ptaki (Knittler i in., 2014).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Chorobotwórcze dla człowieka chlamydie powodują zapalenie płuc o atypowym przebiegu (rzadziej – zapalenie oskrzeli, gardła i zatok). Bakterie namnażają się w urzęsionych komórkach nabłonka oddechowego i niszczą je. Zakażenia są często bezobjawowe lub stosunkowo łagodne (uczucie rozbicia i kaszel, który może utrzymywać się tygodniami), ale mogą też wymagać hospitalizacji. Atypowe zapalenia płuc, wywoływane przez *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* lub *L. pneumophila*, są klinicznie trudne do rozróżnienia.

Możliwy jest udział *C. pneumoniae* w patogenezie miażdżycy naczyń wieńcowych i choroby wieńcowej, stwardnienia rozsianego, choroby Alzheimera i zapalenia stawów (Altun i in., 2004; Mussa i in., 2006; Sessa i in., 2009).

C. trachomatis u osób dorosłych wywołuje głównie zakażenia układu moczowo-płciowego, natomiast zapalenie płuc, a także infekcja narządu wzroku mogą rozwinąć się u dziecka urodzonego przez zakażoną kobietę (Cevenini i in., 2002).

DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ CHLAMYDIE

Hodowla jest podstawową metodą diagnostyczną w kierunku chlamydii, ale mogą ją stosować tylko laboratoria referencyjne. Do akceptowanych metod identyfikacji chlamydioz należą techniki immunoenzymatyczne, immunofluorescencyjne i genetyczne. Materiał do badań stanowią wymazy (z gardła lub dróg moczowo-płciowych), surowica, mocz (Szewczyk, 2019).

W warunkach laboratoryjnych wzrost chlamydii – obowiązkowych patogenów wewnątrzkomórkowych – można uzyskać wyłącznie w hodowlach tkankowych lub zarodkach ptasich (Szewczyk, 2019; Tille, 2017). Następnie wykonuje się barwienie metodą Giemsa w celu uwidocznienia ciałek elementarnych i retikularnych w materiale badanym.

LECZENIE

Ze względu na brak peptydoglikanu w ścianie komórkowej wszystkie chlamydie są naturalnie odporne na antybiotyki hamujące syntezę tego polimeru. Brak aktywności w stosunku do tych drobnoustrojów wykazują też aminoglikozydy. W leczeniu zakażeń chlamydowych stosuje się makrolidy (azytromycyna), fluorochinolony (lewofloksacyna) lub doksycyklinę (Hryniewicz i in., 2016; Żukowska i Hryniewicz, 2020).

PROFILAKTYKA

Obecnie zapobieganie zakażeniom wywoływanym przez chlamydie jest możliwe wyłącznie na drodze nieswoistej. Pomoże w tym wiedza na temat rezerwuarów i dróg transmisji bakterii. Diagnostyka zakażeń chlamydowych, choć niełatwa i wykraczająca poza rutynową diagnostykę mikrobiologiczną, a następnie wdrożenie odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego ograniczają proces szerzenia się chlamydioz wśród ludzi. Badania Sharma i in. (2016) wskazują, iż niektóre białka bakterii z gatunku *C. pneumoniae* mogłyby posłużyć do skonstruowania skutecznej szczepionki. Badania nad potencjalnymi szczepionkami podejmowane są również w odniesieniu do *C. trachomatis* (Hafner i Timms, 2018) i *C. psittaci* (Li i in., 2019).

Rodzaj *Legionella* *Legionella pneumophila*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Są to jedyne Gram-ujemne pałeczki z kwasami tłuszczowymi w ścianie komórkowej (ale nie są kwasooporne). Ich długość wynosi 2–20 µm. Mają jedną lub kilka rzęsek na biegunie komórki (Tille, 2017).

L. pneumophila jest gatunkiem najczęściej izolowanym z zakażeń człowieka (spośród 15 opisanych serotypów za 90% przypadków infekcji odpowiadają serotypy 1 i 6). Wywołuje infekcje dróg oddechowych, tzw. legionelozy (Principe i in., 2017). Bakterie, wewnątrzkomórkowe pasożyty, mnożą się w makrofagach pęcherzyków płucnych i w monocytach. Są auksotrofami (hodowla jest możliwa np. na agarze wzbogaconym solami żelaza, cysteiną, wyciągiem drożdżowym, węglem drzewnym i antybiotykami). Są tlenowe, a do wzrostu wymagają wysokiej wilgotności. Małe kolonie bakteryjne w kolorze matowego szkła pojawiają się na pożywce hodowlanej po 4–10-dniowej inkubacji w temp. 37°C (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Bakterie *L. pneumophila* posiadają system sekrecji białek typu IV ułatwiający inwazję komórek gospodarza, blokujący powstawanie fagolizosomów. W ścianie komórkowej drobnoustrojów znajduje się fazowo zmienny lipopolisacharyd. Ponadto bakterie dysponują białkami hamującymi fagocytozę, fimbriami pełniącymi rolę adhezyn, sideroforami (legiobaktyna), enzymami (fosfatazy, fosfolipazy, proteazy, nukleazy, beta-laktamazy) i cytolizynami (Arslan-Aydogdu i Kimiran, 2018; Mou i Leung, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem *L. pneumophila* jest wilgotne środowisko (zbiorniki wodne, ujęcia wody, sieci wodociągowe) (Principe i in., 2017). Bakterie kolonizują systemy do przesyłu wody i wchodzą w skład pokrywającego je biofilmu mikrobiologicznego (Abu-Khweek i Amer, 2018). Trudno je stamtąd usunąć (są odporne na związki chloru, w wodzie o temp. 50°C giną dopiero po dwóch godzinach). Dobrze mnożą się w temp. 25–48°C, w temp. poniżej 20°C są mniej aktywne, ale nadal zdolne do podziałów. Namnażają się też w komórkach glonów i pierwotniaków, np. ameb (tych szczepów często nie udaje się hodować na podłożach sztucznych, a mogą mieć one znaczenie w rozwoju zakażeń wśród ludzi) (Kao i in., 2014; König i in., 2019).

Bakterie trafiają do organizmu człowieka w wyniku inhalacji zakaźnego aerozolu z takich urządzeń jak klimatyzatory, natryski, nawilżacze powietrza, hydromasażery, myjnie, spryskiwacze, turbiny dentystyczne, a także w wyniku zachłyśnięcia się wodą z patogenami. Istnieje obowiązek badania wody z wodociągów w kierunku *L. pneumophila*. Zakażenia nie przenoszą się z człowieka na człowieka. Częściej pojawiają się latem. Mogą być sporadyczne, epidemiczne lub szpitalne (Graells i in., 2018).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Legionelozy mogą mieć przebieg ciężki (choroba legionistów z ostrym płatowym zapaleniem płuc i mikroropniami płuc – jest to atypowe zapalenie płuc, któremu towarzyszy ból w klatce piersiowej, gorączka, sptycony oddech, kaszel i ryzyko rozwoju niewydolności wielonarządowej, w szczególności wątroby i nerek) lub łagodniejszy (gorączka Pontiac, samoistnie ustępująca grypopodobna infekcja dróg oddechowych, z gorączką i bólami mięśni, bez zapalenia płuc). Na legionelozy częściej chorują osoby starsze i z obniżoną odpornością. W Polsce są to rzadkie zakażenia (ich rejestracja jest obowiązkowa). W roku 2019 i w roku 2018 zdiagnozowano odpowiednio 74 i 70 przypadków choroby legionistów oraz 13 i 5 przypadków gorączki Pontiac (niemal wszystkie osoby chore były hospitalizowane) (Czarkowski i in., 2020; Stypulkowska-Misiurewicz i Czerwiński, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *L. pneumophila* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019; Tille, 2017):

1. Barwienie metodą Grama (smukłe Gram-ujemne pałeczki, jednak słabo barwią się metodą Grama, lepiej – metodą srebrzenia tkanek według Dieterle).
2. Wzrost możliwy wyłącznie na agarze wzbogaconym cysteiną.
3. Brak fermentacji i utleniania cukrów (bakterie czerpią energię z metabolizmu aminokwasów).
4. Testy na hydrolizę żelatyny i hipuranu – dodatnie.
5. Testy na katalazę i oksydazę – dodatnie.
6. Test na beta-laktamazy – dodatni.

Hodowla *L. pneumophila* jest standardem diagnostycznym (Szewczyk, 2019). Do poszukiwania bakterii w materiałach od chorych stosuje się również techniki immunofluorescencji bezpośredniej. W 2–3 tygodniu infekcji rozpuszczalne w moczu antygeny bakterii można wykryć przy użyciu testów immunochromatograficznych lub immunoenzymatycznych. Techniki immunoenzymatycznych używa się też do oznaczania miana przeciwciał klas IgA, IgM i IgG w surowicy osoby zakażonej. Metody molekularne mają czułość porównywalną z hodowlą. Materiał do badań stanowią: płwocina, bioptat płuc, krew, surowica, moczu.

LECZENIE

Nieleczona postać płucna legionelozy charakteryzuje się wysoką śmiertelnością (wśród osób immunologicznie kompetentnych jest to 15–20% chorych, u pacjentów z immunosupresją odsetek przypadków śmiertelnych legionelozy może sięgać 75%). W leczeniu ciężkich zakażeń stosuje się fluorochinolony (lewofloksacyna) lub makrolidy (azytromycyna) (Hryniewicz i in., 2016; Żukowska i Hryniewicz, 2020). Antybiotyki beta-laktamowe są nieprzydatne (szczepy *L. pneumophila* są naturalnymi producentami beta-laktamaz, poza tym antybiotyki beta-laktamowe nie penetrują do zakażonych makrofagów).

PROFILAKTYKA

Brak profilaktyki swoistej zakażeń wywołanych przez *L. pneumophila*. Do nieswoistych metod zapobiegania infekcjom należą: dezynfekcja wody w jej ujęciach (wysokie stężenia chloru lub jonizacja miedziowo-srebrowa), ogrzewanie wody (w temp. 80°C bakterie giną w ciągu minuty),

obowiązkowe badania sanitarne wody i rejestracja zakażeń (Herwaldt i Marra, 2018; Van Kenhove i in., 2019).

Rodzaj *Mycobacterium* (prątki) ***Mycobacterium tuberculosis* (prątek gruźlicy)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENÓW

Prątki, bakterie z rodziny *Mycobacteriaceae*, mają kształt cylindryczny. Ich komórki są proste lub lekko zakrzywione i osiągają długość 1–10 µm. Nie posiadają rzęsek i otoczek, nie wytwarzają endospor. Ich ściana komórkowa jest bogata w bakteryjne kwasy tłuszczowe (głównie kwas mykolowy, czyli kwas N-glikolilomuraminowy – zamiast kwasu N-acetylomuraminowego), woski i glikolipidy, dlatego słabo barwią się zasadowymi barwnikami anilinowymi stosowanymi w metodzie Grama (prątki są bakteriami słabo Gram-dodatnimi). Znacznie lepiej barwią się metodą Ziehla–Neelsena z gorącą fuksyną karbolową lub metodą Kinyouna z zimną fuksyną karbolową, które ujawniają ich ważną cechę, tj. kwasooporność. Do barwienia prątków służy też metoda mikroskopii fluorescencyjnej Truanta z zastosowaniem barwników fluorochromowych, auraminy i rodaminy (Tille, 2017).

Podczas barwienia prątków metodą Ziehla–Neelsena kwasy mykolowe mocno wiążą się z fuksyną karbolową, w wyniku czego komórki bakterii stają się różowe. W kolejnym etapie procedury nie odbarwią ich ani kwas, ani zasada, ani alkohol, ani nawet ich mieszaniny – tę właściwość prątków nazwano kwasoopornością. Kwasy mykolowe występują nie tylko u prątków, ale także u bakterii z rodzajów *Corynebacterium*, *Nocardia* i *Rhodococcus* (Szewczyk, 2019). Spośród nich bakteriami silnie kwasoopornymi są prątki.

Bogata w związki lipidowe ściana komórkowa prątków jest hydrofobowa i nieprzepuszczalna dla wielu antybiotyków, detergentów, dezynfektantów, zasadowych barwników anilinowych. W ścianie komórkowej prątków znajdują się także substancje o właściwościach antygenowych (lipoarabinomannan, peptydy muramyłowe, sulfatydy, czynnik wiązkowy) (Jankute i in., 2015).

Kilkadziesiąt gatunków prątków jest saprofitami. Występują powszechnie w glebie i wodzie. Natomiast najważniejsze chorobotwórcze dla człowieka prątki należą do grupy MTC (ang. *Mycobacterium tuberculosis complex*). Grupa ta mieści w sobie gatunki prątków ludzkich, tj. *M. tuberculosis* (najczęściej izolowany od osób zakażonych) i *M. africanum*, a także gatunki prątków bydłowych, tj. *M. bovis* i *M. bovis* – szczep BCG oraz gatunki: *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microtii*, *M. pinnipedii*. Wszystkie wyżej wymienione gatunki prątków wywołują gruźlicę (Tille, 2017).

Choroby zwane mykobakteriozami powodowane są przez prątki niegruźlicze (określane jako MOTT lub NTM, ang. *nontuberculous mycobacteria*). Gatunki grupy MOTT (np. *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. avium*, *M. marinum*) wywołują infekcje u ludzi znacznie rzadziej niż prątki odpowiedzialne za gruźlicę (z reguły w krajach, gdzie gruźlica występuje rzadko). Prątki należące do grupy MOTT wywołują mykobakteriozy płuc, kości, stawów, skóry (Tortoli, 2014; Gonzalez-Santiago i Drage, 2015). Prątki grupy MOTT zostały podzielone na trzy podgrupy prątków wolno rosnących, tj. powyżej 7 dni (fotochromogenne, skotochromogenne, niefotochromogenne) i jedną podgrupę prątków szybko rosnących, tj. do 7 dni. Jest to klasyfikacja według Runyona. Różnicowanie gatunkowe w obrębie grupy MOTT na podstawie cech fenotypowych przysparzało mikrobiologom wielu problemów. Dziś ułatwiają je nowsze i szybsze metody diagnostyczne (Kunduracilar, 2020).

Do rodzaju *Mycobacterium* należy również czynnik etiologiczny trądu, *M. leprae* (jedeny gatunek prątków, którego wzrostu na podłożach hodowlanych nie jesteśmy w stanie uzyskać).

Główny czynnik etiologiczny gruźlicy, *M. tuberculosis*, to wymagające bakterie – rosną na pożywkach wzbogaconych białkiem zwierzęcym, np. masą jajową (zestalone zdenaturowanym białkiem podłoże Loewensteina–Jensena czy podłoże Ogawy) lub albuminami (podłoże Middlebrooka, zestalone agarą) (Szewczyk, 2019). Wzrost na podłożu Loewensteina–Jensena

w postaci kalafiorowatych kremowych kolonii uzyskuje się dopiero po 4–6 tygodniach inkubacji (drobnoustroje mają długi, 8–20-godzinny czas generacji, są prątkami wolno rosnącymi). W dostępnych dziś zautomatyzowanych systemach do wczesnego wykrywania prątków do ich namnażania stosuje się bulion Middlebrooka z radioizotopowo znakowanymi kwasami tłuszczowymi (wzrost bakterii jest wykrywalny w ciągu 14 dni, ale na ostateczny wynik również trzeba poczekać kilka tygodni). Prątki gruźlicy są drobnoustrojami tlenowymi lub mikroaerofilnymi, a ich hodowlę prowadzi się w temp. 37°C. Hodowla prątków jest najbardziej czułą metodą diagnostyki gruźlicy.

Drobnoustroje wywołujące gruźlicę dysponują wieloma czynnikami chorobotwórczości. Najważniejsze czynniki zjadliwości *M. tuberculosis* wymieniono i scharakteryzowano w Tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki chorobotwórczości *M. tuberculosis* (Szewczyk, 2019; Madacki i in., 2019; Orgeur i Brosch, 2018; Murray i in., 2016).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Sulfatydy	Glikolipidy ściany komórkowej, hamują powstawanie fagolizosomu.
Czynnik wiązkowy	Glikolipidowa pochodna kwasu mykolowego, obecna na powierzchni bakterii. Hamuje migrację neutrofilów do miejsca zakażenia. Bierze udział w procesie powstawania gruzełka gruźliczego. W zakażonych komórkach blokuje formowanie się fagolizosomu oraz upośledza funkcje mitochondrialne. Z powodu obecności czynnika wiązkowego hodowane w podłożu płynnym prątki wykazują tzw. wzrost sznurowy, który można zaobserwować w preparacie barwionym metodą Ziehla–Neelsena pod postacią długich sznurów, utworzonych przez równolegle ułożone względem siebie komórki bakterii.
Hemaglutynina wiążąca heparynę	Białko powierzchniowe, pełniące rolę adhezyny, biorące udział w procesie przylegania do niefagocytarnych komórek gospodarza i szerzenia się infekcji.
Mykobaktyny	Siderofory ściany komórkowej, pozwalają bakteriom pozyskiwać żelazo związane z białkami gospodarza, laktoferyną i transferyną.
Katalaza, peroksydaza, dysmutaza nadadtlenkowa	Enzymy wydzielane zewnątrzkomórkowo, chronią bakterie przed toksycznymi rodnikami tlenowymi.
Nitroreduktaza	Enzym umożliwiający bakteriom pozyskiwanie energii i namnażanie w beztlenowych warunkach panujących w martwiczych masach serowatych gruzełka gruźliczego.

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem *M. tuberculosis* jest człowiek. Transmisja bakterii następuje głównie drogą kropelkową (Gagneux, 2018). W przypadku *M. bovis* możliwa jest także droga pokarmowa (za pośrednictwem skażonego mleka od chorej na gruźlicę krowy); od 2009 roku Polskę oficjalnie uznaje się za kraj wolny od zakażeń *M. bovis* wśród ludzi (Krajewska-Wędzina i in., 2019). Prątki gruźlicze są niewrażliwe na warunki środowiska zewnętrznego (wysuszenie, niższe lub wyższe pH i temperaturę). Poza organizmem gospodarza szczególnie długo utrzymują się w miejscach zaciemnionych i pozbawionych wentylacji, także na różnego rodzaju powierzchniach.

Bakterie, zamknięte w najdrobniejszym aerozolu zakaźnym z dróg oddechowych osoby prątkującej, trafiają do pęcherzyków płucnych kolejnego gospodarza. Najbardziej zakaźni są pacjenci prątkujący, w których płucninie lub popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych bądź żołądkowych stwierdza się obecność prątków, a także pacjenci z widocznymi na zdjęciu RTG zmianami jamistymi w płucach. W 1 ml popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych może znajdować się ponad 10^6 komórek prątków (Szewczyk, 2019). Należy jednak zauważyć, że gruźlica nie jest chorobą o wysokiej zakaźności (Ma i in., 2018).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Wszystkie gatunki prątków MTC wywołują gruźlicę. Jest to w głównej mierze gruźlica płuc (z zajęciem ich środkowych lub dolnych pól), ale może się także rozwinąć gruźlica pozapłucna (kości i stawów, skóry, układu moczowo-płciowego, OMR) (Carrol i in., 2001).

Prątki grupy MTC są zdolne do przeżywania wewnątrz makrofagów, przez które zostały sfagocytowane (są patogenami względnie wewnątrzkomórkowymi) (Cardona, 2018). Zakażone komórki prezentują antygeny drobnoustrojów i pobudzają do działania limfocyty T, które zaczynają wydelać duże ilości interferonu gamma, aktywującego z kolei zainfekowane makrofagi do niszczenia obecnych w ich wnętrzu bakterii. W atakowanych przez prątki tkankach – najczęściej w płucach – wskutek opisanego mechanizmu pobudzenia odporności komórkowej z czasem powstają gruzełki gruźlicze. Rozsiana forma gruźlicy pierwotnej, w której drobne gruzełki gruźlicze (niczym ziarenka prosa) pojawiają się w wielu narządach wewnętrznych – to gruźlica prosówkowa, najcięższa, obarczona wysokim ryzykiem zgonu postać kliniczna gruźlicy (rozwija się u osób z wrodzonymi zaburzeniami odporności i u pacjentów HIV-pozytywnych, szczególnie narażone są na nią dzieci).

Nie każdy kontakt z osobą prątkującą kończy się zakażeniem, a nie każde zakażenie – czynną, objawową chorobą. Makrofagi pęcherzyków płucnych są zwykle w stanie sfagocytować i zneutralizować bakterie. Nie dochodzi do rozwoju infekcji. Natomiast jeśli tak się nie stanie, prątki namnażają się w makrofagach, ale w międzyczasie, w ciągu kilku tygodni, rozwija się odpowiedź immunologiczna typu komórkowego, aktywność organizmu gospodarza przeciw prątkom wzrasta, nacieki zapalne cofają się, bakterie przestają się namnażać i rozsiewać, zostają uwięzione w gruzełkach gruźliczych, mają spowolniony metabolizm. Jest to tzw. gruźlica pierwotna z wytworzeniem tzw. ogniska pierwotnego, zwykle pojedynczego, które – jeśli ulegnie zwapnieniu – będzie widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Charakterystyczne jest powiększenie śródpiersiowych węzłów chłonnych. Taka osoba zakażona nie jest zakaźna. Bakterie mogą przez wiele lat trwać w swoistym stanie uśpienia w gruzełkach i nigdy nie doprowadzić do czynnej infekcji. Jednak mogą też, na skutek rozwoju infekcji lub reaktywacji gruźlicy pierwotnej w wyniku immunosupresji, niedożywienia czy starzenia się organizmu gospodarza, doprowadzić do rozwoju pełnoobjawowej gruźlicy popierwotnej (bakterie uwalniają się wtedy z ogniska pierwotnego do naczyń limfatycznych i krwionośnych).

Formowanie się gruzełków gruźliczych w przebiegu gruźlicy pierwotnej jest wynikiem prowokowania przez prątki reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego. Jest to efekt odpowiedzi zapalnej stymulowanej przez bakterie namnażające się w makrofagach. Gruzełek gruźliczy jest zbudowany z nabłonków, rozpadłych makrofagów, limfocytów, fibroblastów i żywych prątków, które – uwięzione w tych tzw. masach serowatych tworzące się gruzełka – są pozbawione optymalnych do rozwoju warunków (deficyt tlenu i substancji pokarmowych).

Reasumując, jeśli po ekspozycji na prątki gruźlicy odpowiedź komórkowa zakażonej osoby będzie wystarczająco sprawna, dojdzie do ograniczenia infekcji poprzez gojenie ognisk zapalnych w wyniku ich zwłóknienia i zwapnienia (gruzełki będą widoczne w RTG płuc, ale objawy czynnej infekcji nie rozwiną się). W przeciwnym razie rozwinie się gruźlica popierwotna.

Gruźlica stanowi poważny ogólnoswiatowy problem epidemiologiczny. Co roku na całym świecie odnotowuje się niemal 10 mln nowych przypadków zachorowań i nawet 3 mln zgonów (Grzelewska-Rzymowska i in., 2013). W 2017 roku zdiagnozowano w Polsce 5787 zachorowań na gruźlicę, w związku z czym zapadalność na tę chorobę wyniosła 15,1 na 100 tys. ludności i była niższa

w porównaniu z rokiem 2016 (16,8 zachorowań na 100 tys. ludności) (Korzeniewska-Koseła, 2019; Korzeniewska-Koseła, 2018). W roku 2008 było to 21,2 nowych zachorowań na 100 tys. mieszkańców, a w latach 1957–1959 – nawet 300 zachorowań na 100 tys. ludności (Korzeniewska-Koseła, 2010). Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) zalicza Polskę do krajów o niskiej zapadalności na gruźlicę (czyli poniżej 20 zachorowań na 100 tys. osób). Nadal jednak konieczne jest podejmowanie wysiłków na rzecz ograniczania szerzenia się gruźlicy (mniej niż 10 zachorowań na każde 100 tys. mieszkańców wprowadziłyby nasz kraj w początkową fazę eliminacji gruźlicy) (Lönnroth i in., 2015).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *M. tuberculosis* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019; Tille, 2017):

1. Barwienie metodą Ziehla–Neelsena (smukłe pałeczki, wyraźnie kwasooporne).
2. Test niacynowy – dodatni.
3. Test na katalazę i peroksydazę (tzw. czasem zwany testem Bogeny) – dodatni.

Klasyczna diagnostyka gruźlicy, oparta na hodowli bakterii, wraz z oceną lekowrażliwości szczepu, trwa kilka tygodni (nawet ponad 2 miesiące), jednak jest konieczna. Diagnoza kliniczna gruźlicy opiera się na RTG klatki piersiowej (obecność gruzełków gruźliczych czy jam w płucach), dodatnim wyniku śródskórnego testu tuberkulinowego lub testu gamma-interferonowego oraz wykryciu prątków w badaniu mikroskopowym i w posiewie. Przy czym należy zaznaczyć, że dodatni śródskórny test tuberkulinowy świadczy o tym, że pacjent przebył gruźlicę w przeszłości, cierpi na czynną gruźlicę w chwili wykonania testu lub był szczepiony przeciwko gruźlicy szczepionką zawierającą szczep *M. bovis* BCG (test tuberkulinowy pozostaje ujemny 3–7 tygodni od zakażenia), natomiast test gamma-interferonowy wskazuje wyłącznie na zakażenie prątkiem gruźlicy (Szewczyk, 2019).

W diagnostyce zakażeń prątkami gruźliczymi coraz częściej wykorzystuje się metody biologii molekularnej lub spektrometrię mas. Jednak mikroskopia świetlna i hodowla tych bakterii nadal pozostają złotym standardem diagnostyki gruźlicy. Konieczne jest określenie lekowrażliwości odpowiedzialnego za infekcję izolatu bakteryjnego (Tille, 2017). W zależności od postaci klinicznej gruźlicy materiał do badań stanowią: płwocina (najczęściej), broncho-aspirat, popłuczyny żołądkowe, moc, PMR, krew.

LECZENIE

W leczeniu gruźlicy płuc – obowiązkowym (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.) – stosuje się trwającą wiele tygodni terapię skojarzoną z użyciem czterech leków przeciwprątkowych pierwszego wyboru, tj. izoniazylu, etambutolu, pyrazynamidu i rifampicyny (przez 2 miesiące), a następnie izoniazylu i rifampicyny (przez 4–6 miesięcy) (Augustynowicz-Kopeć i in., 2013). Ma to uniemożliwić prątkom rozwinięcie lekooporności i wyeliminować je z organizmu człowieka. Prątki łatwo i szybko nabywają oporność na związki przeciwprątkowe, a oporność ta może dotyczyć dostępnych przeciwprątkowych leków z kilku, a nawet wszystkich grup chemicznych – odpowiednio: gruźlica wielolekooporna (ang. *multidrug-resistant tuberculosis*, MDR-TB) i gruźlica o rozszerzonej oporności, „całkowicie oporna” (ang. *extensively drug-resistant tuberculosis*, XDR-TB). Niepokoi wzrastający odsetek szczepów *M. tuberculosis* opornych na rifampicynę (Grzelewska-Rzymowska i in., 2013).

PROFILAKTYKA

M. bovis BCG jest odzjadliwioną (na skutek delecji w genomie bakterii) wersją szczepu *M. bovis*, wykorzystywaną do szczepień profilaktycznych przeciw gruźlicy. Jest to żywy atenuowany szczep bakterii. W Polsce szczepionka przeciwko gruźlicy jest obowiązkowa, ponieważ gruźlica jest tu chorobą endemiczną (Kalendarz szczepień, 2021). W pierwszej dobie po porodzie szczepi się noworodki zdrowe, z prawidłową masą ciała. W wyniku szczepienia rozwija się przeciwgruźlica

odporność komórkowa (odporność typu humoralnego nie odgrywa istotnej roli w zakażeniach o etiologii *M. tuberculosis*).

W celu zapobiegania szerzeniu się gruźlicy, opracowano zalecenia dotyczące postępowania profilaktycznego wobec osób z kontaktu (zwykle jest to kilkumiesięczne przyjmowanie izoniazydu) (Augustynowicz-Kopeć i in., 2013). Wszystkie przypadki zakażeń prątkami gruźlicy są rejestrowane i monitorowane (Grzelewska-Rzymowska i in., 2013).

Bibliografia

- Abu Khweek A., Amer A.O. 2018. Factors mediating environmental biofilm formation by *Legionella pneumophila*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 8, nr art. 38. DOI: [10.3389/fcimb.2018.00038](https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00038).
- Altun S., Kasapcopur O., Aslan M., Karaarslan S., Koksall V., Saribas S., Ergin S., Arisoy N., Kocazeybek B. 2004. Is there any relationship between *Chlamydomphila pneumoniae* infection and juvenile idiopathic arthritis? *Journal of Medical Microbiology* 53(8), str. 787–790. DOI: [10.1099/jmm.0.45583-0](https://doi.org/10.1099/jmm.0.45583-0).
- Arslan-Aydoğdu E.Ö., Kimiran A. 2018. An investigation of virulence factors of *Legionella pneumophila* environmental isolates. *Brazilian Journal of Microbiology* 49(1), str. 189–199. DOI: [10.1016/j.bjm.2017.03.012](https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.03.012).
- Augustynowicz-Kopeć E., Demkow U., Grzelewska-Rzymowska I., Korzeniewska-Koseła M., Langfort R., Michałowska-Mitczuk D., Rowińska-Zakrzewska E., Zielonka T.M., Ziołkowski J., Zwolska Z. 2013. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 81(4), str. 323–379.
- Cardona P.J. 2018. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 36(1), str. 38–46. DOI: [10.1016/j.eimc.2017.10.015](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.015).
- Carroll E.D., Clark J.E., Cant A.J. 2001. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2(2), str. 113–119. DOI: [10.1053/prrv.2000.0118](https://doi.org/10.1053/prrv.2000.0118).
- Cevenini R., Donati M., Sambri V. 2002. *Chlamydia trachomatis* – the agent. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology* 16(6), str. 761–773. DOI: [10.1053/beog.2002.0323](https://doi.org/10.1053/beog.2002.0323).
- Chaudhry R., Ghosh A., Chandolia A. 2016. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: an update. *Indian Journal of Medical Microbiology* 34(1), str. 7–16. DOI: [10.4103/0255-0857.174112](https://doi.org/10.4103/0255-0857.174112).
- Christensen S., McMahon R.M., Martin J.L., Huston W.M. 2019. Life inside and out: making and breaking protein disulfide bonds in *Chlamydia*. *Critical Reviews in Microbiology* 45(1), str. 33–50. DOI: [10.1080/1040841X.2018.1538933](https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1538933).
- Czarkowski M.P., Niewęglowska A., Szmulik-Misiurek K., Zbrzeźniak J. 2020. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Gagneux S. 2018. Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology* 16(4), str. 202–213. DOI: [10.1038/nrmicro.2018.8](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2018.8).
- Goering R.V., Dockrell H.M., Zuckerman M., Roitt I.M., Chiodini P.L. 2013. *Mims' medical microbiology*, wyd. 5. Elsevier, Londyn.
- Gonzalez-Santiago T.M., Drage L.A. 2015. Nontuberculous mycobacteria. *Dermatologic Clinics* 33(3), str. 563–577. DOI: [10.1016/j.det.2015.03.017](https://doi.org/10.1016/j.det.2015.03.017).
- Graells T., Hernández-García M., Pérez-Jové J., Guy L., Padilla E. 2018. *Legionella pneumophila* recurrently isolated in a Spanish hospital: two years of antimicrobial resistance surveillance. *Environmental Research* 166, str. 638–646. DOI: [10.1016/j.envres.2018.06.045](https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.045).
- Gramegna A., Sotgiu G., Di Pasquale M., Radovanovic D., Terraneo S., Reyes L.F., Vendrell E., Neves J., Menzella F., Blasi F., Aliberti S., Restrepo M.I. 2018. Atypical pathogens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a worldwide perspective. *BMC Infectious Diseases* 18(1), nr art. 677. DOI: [10.1186/s12879-018-3565-z](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3565-z).
- Grayston J.T. 1994. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 13(8), str. 675–685. DOI: [10.1097/00006454-199408000-00001](https://doi.org/10.1097/00006454-199408000-00001).
- Grzelewska-Rzymowska I., Mańkowska-Baczyńska K., Górski P. 2013. Gruźlica – od diagnostyki do leczenia według standardów dla krajów Unii Europejskiej. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 9(3), str. 224–231.

- Gwee A., Curtis N. 2014. *Ureaplasma* – are you sitting comfortably? *Journal of Infection* 68(Suppl. 1), str. S19–S23. DOI: [10.1016/j.jinf.2013.09.027](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.027).
- Hafner L.M., Timms P. 2018. Development of a *Chlamydia trachomatis* vaccine for urogenital infections: novel tools and new strategies point to bright future prospects. *Expert Review of Vaccines* 17(1), str. 57–69. DOI: [10.1080/14760584.2018.1417044](https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1417044).
- Herwaldt L.A., Marra A.R. 2018. *Legionella*: a reemerging pathogen. *Current Opinion of Infectious Diseases* 31(4), str. 325–333. DOI: [10.1097/QCO.0000000000000468](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000468).
- Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A. 2016. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Dostępne online: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Jankute M., Cox J.A., Harrison J., Besra G.S. 2015. Assembly of the mycobacterial cell wall. *Annual Review of Microbiology* 69, str. 405–423. DOI: [10.1146/annurev-micro-091014-104121](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104121).
- Jiang Z., Li S., Zhu C., Zhou R., Leung P.H.M. 2021. *Mycoplasma pneumoniae* infections: pathogenesis and vaccine development. *Pathogens* 10(2), nr art. 119. DOI: [10.3390/pathogens10020119](https://doi.org/10.3390/pathogens10020119).
- Kalendarz szczepień na 2021 rok. 2021. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/07/Kalendarz-szczepien-2021.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Kao P.M., Hsu B.M., Hsu T.K., Ji W.T., Huang P.H., Hsueh C.J., Chiang C.S., Huang S.W., Huang Y.L. 2014. Application of TaqMan fluorescent probe-based quantitative real-time PCR assay for the environmental survey of *Legionella* spp. and *Legionella pneumophila* in drinking water reservoirs in Taiwan. *Science of the Total Environment* 490, str. 416–421. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2014.04.103](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.103).
- Knittler M.R., Berndt A., Böcker S., Dutow P., Hänel F., Heuer D., Kägebein D., Klos A., Koch S., Liebler-Tenorio E., Ostermann C., Reinhold P., Saluz H.P., Schöfl G., Sehnert P., Sachse K. 2014. *Chlamydia psittaci*: new insights into genomic diversity, clinical pathology, host-pathogen interaction and anti-bacterial immunity. *International Journal of Medical Microbiology* 304(7), str. 877–893. DOI: [10.1016/j.ijmm.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.06.010).
- König L., Wentrup C., Schulz F., Wascher F., Escola S., Swanson M.S., Buchrieser C., Horn M. 2019. Symbiont-mediated defense against *Legionella pneumophila* in *Amoebae*. *mBio* 10(3), nr art. e00333-19. DOI: [10.1128/mBio.00333-19](https://doi.org/10.1128/mBio.00333-19).
- Korzeniewska-Koseła M. 2010. Tuberculosis in Poland in 2008. *Przegląd Epidemiologiczny* 64(2), str. 275–279.
- Korzeniewska-Koseła M. 2018. Tuberculosis in Poland in 2016. *Przegląd Epidemiologiczny* 72(2), str. 189–205.
- Korzeniewska-Koseła M. 2019. Tuberculosis in Poland in 2017. *Przegląd Epidemiologiczny* 73(2), str. 211–226.
- Krajewska-Wędzina M., Weiner M., Anusz K., Augustynowicz-Kopeć E., Lipiec M., Szulowski K. 2019. Human as a potential vector of bovine tuberculosis in cattle. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 26(3), str. 396–399. DOI: [10.26444/aaem/102814](https://doi.org/10.26444/aaem/102814).
- Kunduracılar H. 2020. Identification of mycobacteria species by molecular methods. *International Wound Journal* 17(2), str. 245–250. DOI: [10.1111/iwj.13238](https://doi.org/10.1111/iwj.13238).
- Li Y., Zheng K., Tan Y., Wen Y., Wang C., Chen Q., Yu J., Xu M., Tan M., Wu Y. 2019. A recombinant multi-epitope peptide vaccine based on MOMP and CPSIT_{p6} protein protects against *Chlamydia psittaci* lung infection. *Applied Microbiology and Biotechnology* 103(2), str. 941–952. DOI: [10.1007/s00253-018-9513-4](https://doi.org/10.1007/s00253-018-9513-4).
- Lluch-Senar M., Cozzuto L., Cano J., Delgado J., Llórens-Rico V., Pereyre S., Bebear C., Serrano L. 2015. Comparative "-omics" in *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates reveals key virulence factors. *PLoS One* 10(9), nr art. e0137354. DOI: [10.1371/journal.pone.0137354](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137354).
- Lönnroth K., Migliori G.B., Abubakar I., D'Ambrosio L., de Vries G., Diel R., Douglas P., Falzon D., Gaudreau M.A., Goletti D., González Ochoa E.R., LoBue P., Matteelli A., Njoo H., Solovic I., Story A., Tayeb T., van der Werf M.J., Weil D., Zellweger J.P., Abdel Aziz M., Al Lawati M.R., Aliberti S., Arrazola de Oñate W., Barreira D., Bhatia V., Blasi F., Bloom A., Bruchfeld J., Castelli F., Centis R., Chemtob D., Cirillo D.M., Colorado A., Dadu A., Dahle U.R., De Paoli L., Dias H.M., Duarte R., Fattorini L., Gaga M., Getahun H., Glaziou P., Gogvadze L., Del Granado M., Haas W., Järvinen A., Kwon G.Y., Mosca D., Nahid P., Nishikiori N., Noguer I., O'Donnell J., Pace-Asciak A., Pompa M.G., Popescu G.G., Robalo Cordeiro C., Rønning K., Ruhwald M., Sculier J.P., Simunović A., Smith-Palmer A., Sotgiu G., Sulis G., Torres-Duque C.A., Umeki K., Uplekar M., van Weezenbeek C., Vasankari T., Vitillo R.J., Voniatis C., Wanlin M., Raviglione M.C. 2015. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *European Respiratory Journal* 45(4), str. 928–952. DOI: [10.1183/09031936.00214014](https://doi.org/10.1183/09031936.00214014).

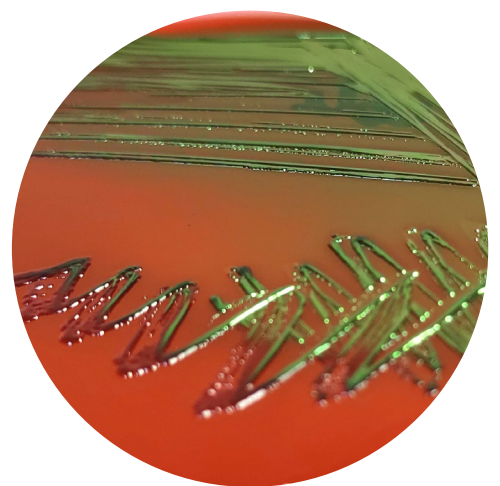
- Ma Y., Hosburgh C.R. Jr., White L.F., Jenkins H.E. 2018. Quantifying TB transmission: a systemic review of reproduction number and serial interval estimates for tuberculosis. *Epidemiology & Infection* 146(12), str. 1478–1494. DOI: [10.1017/S0950268818001760](https://doi.org/10.1017/S0950268818001760).
- Madacki J., Mas Fiol G., Brosch R. 2019. Update on the virulence factors of the obligate pathogen *Mycobacterium tuberculosis* and related tuberculosis-causing mycobacteria. *Infection, Genetics and Evolution* 72, str. 67–77. DOI: [10.1016/j.meegid.2018.12.013](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.12.013).
- Mou Q., Leung P.H.M. 2018. Differential expression of virulence genes in *Legionella pneumophila* growing in *Acanthamoeba* and human monocytes. *Virulence* 9(1), str. 185–196. DOI: [10.1080/21505594.2017.1373925](https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1373925).
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. 2016. *Medical microbiology*, wyd. 8. Elsevier, Filadelfia.
- Mussa F.F., Chai H., Wang X., Yao Q., Lumsden A.B., Chen C. 2006. *Chlamydia pneumoniae* and vascular disease: an update. *Journal of Vascular Surgery* 43(6), str. 1301–1307. DOI: [10.1016/j.jvs.2006.02.050](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.02.050).
- Orgeur M., Brosch R. 2018. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Current Opinion in Microbiology* 41, str. 68–75. DOI: [10.1016/j.mib.2017.11.021](https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.021).
- Principe L., Tomao P., Visca P. 2017. Legionellosis in the occupational setting. *Environmental Research* 152, str. 485–495. DOI: [10.1016/j.envres.2016.09.018](https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.018).
- Roulis E., Polkinghorne A., Timms P. 2013. *Chlamydia pneumoniae*: modern insights into an ancient pathogen. *Trends in Microbiology* 21(3), str. 120–128. DOI: [10.1016/j.tim.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.10.009).
- Sessa R., Nicoletti M., Di Pietro M., Schiavoni G., Santino I., Zagaglia C., Del Piano M., Cipriani P. 2009. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: current state and future perspectives. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 22(1), str. 9–14. DOI: [10.1177/039463200902200102](https://doi.org/10.1177/039463200902200102).
- Sharma A., Soundhara Rajan G., Kharb R., Biswas S. 2016. Genome wide analysis of *Chlamydia pneumoniae* for candidate vaccine development. *Current Computer-Aided Drug Design* 12(3), str. 206–215. DOI: [10.2174/1573409912666160526143114](https://doi.org/10.2174/1573409912666160526143114).
- Stypulkowska-Misiurewicz H., Czerwiński M. 2019. Legionellosis in Poland in 2017. *Przegląd Epidemiologiczny* 73(2), str. 151–155.
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, Wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Tille P.M. 2017. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*, Wyd. 14. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Tortoli E. 2014. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clinical Microbiology Reviews* 27(4), str. 727–752. DOI: [10.1128/CMR.00035-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00035-14).
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Van Kenhove E., Dinne K., Janssens A., Laverge J. 2019. Overview and comparison of *Legionella* regulations worldwide. *American Journal of Infection Control* 47(8), str. 968–978. DOI: [10.1016/j.ajic.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.10.006).
- Waites K.B., Xiao L., Liu Y., Balish M.F., Atkinson T.P. 2017. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. *Clinical Microbiology Reviews* 30(3), str. 747–809. DOI: [10.1128/CMR.00114-16](https://doi.org/10.1128/CMR.00114-16).
- Żukowska A., Hryniewicz W. 2020. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf (dostęp: 1.06.2021).

ROZDZIAŁ V

BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ZAKAŻEŃ UKŁADU POKARMOWEGO

CHAPTER V

BACTERIAL ETIOLOGICAL FACTORS
OF THE DIGESTIVE TRACT INFECTIONS



Wprowadzenie

Zakażenie, zarażenie, zatrucie pokarmowe są wywoływane przez wiele czynników etiologicznych: bakterie i pasożyty, produkty ich metabolizmu (toksyny), a także wirusy. Mogą przebiegać pod postacią nieżyty żołądka (*gastritis*), nieżyty żołądka i jelit (*gastroenteritis*), zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy (*enterocolitis*), zapalenia okrężnicy (*colitis*) (Szewczyk, 2019).

Zakażenia układu pokarmowego mają zwykle przebieg łagodny, samoograniczający się. Do ich objawów zalicza się najczęściej biegunkę, następnie wymioty, ból brzucha, obecność śluzu lub krwi w kale, a niekiedy także gorączkę. Diagnostyka mikrobiologiczna jest prowadzona zazwyczaj tylko w przypadkach ciężkich, przebiegających z gorączką i biegunką trwającymi dłużej niż 14 dni lub z obecnością krwi i śluzu w kale, jak też u pacjentów z chorobami podstawowymi bądź hospitalizowanych (Wierzbicka i in., 2019).

Ostre zakażenia układu pokarmowego to jedna z głównych przyczyn zgonów niemowląt i dzieci poniżej 5. roku życia (WHO, 2021a). Szczególnie dotyczy to dzieci żyjących w ubogich społecznościach, w złych warunkach sanitarno-higienicznych, z utrudnionym dostępem do podstawowej opieki zdrowotnej.

Większość infekcji jest powodowana przez wirusy (najczęściej norowirusy), ale bakterie i pasożyty są również ważnymi czynnikami etiologicznymi ostrych lub przewlekłych infekcji żołądkowo-jelitowych i ich powikłań (WHO, 2021b).

Wśród wirusów RNA przenoszonych zwykle drogą fekalno-oralną, zakażających układ trawienny człowieka, znajdują się przede wszystkim: wirus zapalenia wątroby typu A (ang. *Hepatitis A virus*, HAV), wirus zapalenia wątroby typu E (ang. *Hepatitis E virus*, HEV), *Norovirus*, *Rotavirus*, *Astrovirus*. Tego typu infekcje wywołują także wirusy DNA, *Adenovirus* (Tabela 1) (Tille, 2017). Zakażenia wirusowe na ogół nie wymagają leczenia, lecz jeśli tak się stanie, dąży się do złagodzenia objawów i przyspieszenia powrotu do zdrowia poprzez nawodnienie czy m.in. podawanie suplementów cynku, co może skracać czas trwania biegunki (WHO, 2021a). W Polsce w 2019 roku zarejestrowano 62 333 przypadki wirusowych zakażeń jelitowych, a w roku 2018 – 48 577 takich zachorowań (Czarkowski i in., 2020). Byli to chorzy zdiagnozowani, zatem ich stan był na tyle poważny, by zgłosić się do lekarza, a wielu z nich (około 75%) musiało być hospitalizowanych. Cięższy przebieg wirusowych zakażeń jelitowych, ze względu na konsekwencje silnego odwodnienia organizmu, obserwuje się u dzieci i osób starszych. Większość wirusowych zakażeń jelitowych pozostaje jednak niezdiagnozowana.

U pacjentów z infekcjami o etiologii bakteryjnej przebieg choroby może być zaostrzony, chociaż antybiotykoterapia z reguły nie jest stosowana. Bakterie odpowiedzialne za omawiane schorzenia (Tabela 1) są pod wieloma względami zróżnicowane, dysponują szeregiem czynników wirulencji ułatwiających im adhezję i namnażanie w obrębie układu pokarmowego. Bakteryjna infekcja układu pokarmowego może mieć również, choć rzadziej, charakter inwazyjny (Szewczyk, 2019).

Tabela 1. Czynniki etiologiczne chorób układu pokarmowego (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Choroba	Czynnik etiologiczny
Bakteryjne infekcje układu pokarmowego	
Biegunka powodowana przez określony serotyp <i>Escherichia coli</i>	EPEC (ang. <i>enteropathogenic E. coli</i>)
	DAEC (ang. <i>diffusely adherent E. coli</i>)
	EIEC (ang. <i>enteroinvasive E. coli</i>)
Kampylobakterioza	<i>Campylobacter fetus</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i>
Jersinioza	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
	<i>Yersinia enterocolitica</i>

Tabela 1. Czynniki etiologiczne chorób układu pokarmowego (cd.)

Salmonelloza	<i>Salmonella</i> Enteridis <i>Salmonella</i> Typhimurium i inne odzwierzęce serowary
Dur brzuszny	<i>Salmonella</i> Typhi
Dur rzekomy	<i>Salmonella</i> Paratyphi A <i>Salmonella</i> Paratyphi B (<i>Salmonella</i> Schottmulleri) <i>Salmonella</i> Paratyphi C (<i>Salmonella</i> Hirschfeldii)
Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	<i>Helicobacter pylori</i>
Czerwonka bakteryjna	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i>
Biegunka	<i>Bacillus cereus</i>
Biegunka	<i>Aeromonas</i> spp. <i>Plesiomonas</i> spp.
Toksykoinfekcje	
Biegunka spowodowana przez określony serotyp <i>Escherichia coli</i>	ETEC (ang. enterotoxigenic <i>E. coli</i>) EHEC lub VTEC, lub STEC (ang. enterohemorrhagic <i>E. coli</i> , verotoxigenic <i>E. coli</i> , Shiga toxin-producing <i>E. coli</i>) EAEC/EAggEC (ang. enteroaggregative <i>E. coli</i>)
Cholera	<i>Vibrio cholerae</i>
Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy	<i>Clostridioides difficile</i>
Botulizm niemowląt	<i>Clostridium botulinum</i>
Zatrucie pokarmowe	<i>Clostridium perfringens</i>
Listerioza	<i>Listeria monocytogenes</i>
Intoksykacje	
Gronkowcowe zatrucie pokarmowe	<i>Staphylococcus aureus</i>
Zatrucie pokarmowe	<i>Bacillus cereus</i>
Botulizm klasyczny	<i>Clostridium botulinum</i>
Wirusowe infekcje układu pokarmowego	
Ostre zapalenie żołądka i jelit (głównie u niemowląt i małych dzieci)	<i>Rotavirus</i> (Reoviridae)
Biegunka (głównie u nastolatków i dorosłych)	<i>Norovirus</i> (Calciviridae)
Biegunka	Astroviridae
Biegunka	Adenoviridae
Biegunka	Picornaviridae
Biegunka	Coronaviridae

Tabela 1. Czynniki etiologiczne chorób układu pokarmowego (cd.)

Wirusowe zapalenie wątroby przenoszone na drodze fekalno-oralnej	
Zapalenie wątroby typu A	HAV (<i>Picornaviridae</i>)
Zapalenie wątroby typu E	HEV (<i>Hepeviridae</i>)

Wśród bakterii wywołujących zakażenia układu pokarmowego są gatunki z rodzajów *Salmonella* i *Shigella*, które prawie zawsze, także u człowieka bez obciążających schorzeń podstawowych, doprowadzają do rozwoju infekcji. Spożycie wraz z pokarmem nawet niewielkiej liczby komórek tych bakterii prowadzi do rozwinięcia się choroby (Levine i in., 2013). Natomiast zakażenia gatunkiem *C. difficile* zasługują na szczególną uwagę, ponieważ najczęściej związane są z opieką zdrowotną, rozwijają się u pacjentów hospitalizowanych, zwykle po zastosowaniu antybiotykoterapii, szczególnie szerokiego spektrum (Wilcox i in., 2017). Niestety, mogą to być trudne w leczeniu infekcje ze względu na oporność drobnoustrojów na antybiotyki pierwszego rzutu (Martirosian i in., 2018).

Niezmiernie istotnym zagadnieniem, które należy w tym miejscu poruszyć, jest ochronna rola mikrobioty jelitowej. Stała zmiana w składzie i funkcjonowaniu mikrobioty (dysbioza) może powodować m.in. zmiany wrażliwości jelit, ich naturalnej perystaltyki i przepuszczalności, jak również promować rozwój stanów zapalnych. Zmiany jakościowe mikrobioty jelitowej potwierdzono u pacjentów z zapaleniem jelit, cukrzycą, otyłością, zaburzeniami neurologicznymi lub autoimmunologicznymi, u osób cierpiących na zespół jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*, IBS), celiakię, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby czy nowotwory układu pokarmowego (Thursby i Juge, 2017; Jenkins i in., 2019). Przykładowo, u pacjentów z IBS oraz biegunkami wykrywa się w kale mniejsze ilości *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp., a większe – pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*. Natomiast na poinfekcyjny IBS (wiążany z *C. jejuni*, *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli*, rotawirusami, adenowirusami, kalciwirusami oraz infekcjami pasożytniczymi) cierpi do 20% pacjentów z nieżytem żołądkowo-jelitowym. Podawanie probiotyków może poprawić stan pacjenta z IBS, ponieważ wpływają one korzystnie na skład mikrobioty jelitowej, hamują kolonizację patogenami, nasilają syntezę defensyn i hamują syntezę cytokin prozapalnych, np. IL-10, IL-12 (Thursby i Juge, 2017).

Niniejszy rozdział poświęcono głównym bakteryjnym czynnikom etiologicznym zakażeń i zatruczeń układu pokarmowego. Przedstawiono w nim mikroskopową i makroskopową charakterystykę bakterii, zasady ich hodowli, zaprezentowano znaczenie wybranych czynników chorobotwórczości drobnoustrojów oraz bieżące rekomendacje dotyczące terapii zakażeń. Wymieniono również możliwe sposoby zapobiegania tym infekcjom.

Rząd *Enterobacterales* (pałeczki jelitowe)

Rodzina *Enterobacteriaceae*

Rodzaj *Escherichia*

***Escherichia coli* (pałeczka okrężnicy)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Do *Escherichia* spp. należą Gram-ujemne, aktywne biochemicznie, proste i krótkie pałeczki (0,5 × 2 μm), zwykle peritrichalnie urzęsione. Posiadają fimbrie. Mogą wytwarzać otoczki.

Przedstawicielem rodzaju, mającym znaczenie kliniczne, jest *E. coli*. Pozostałe z sześciu gatunków należących do rodzaju *Escherichia* powodują zakażenia oportunistyczne, głównie ran.

Są to bakterie względnie beztlenowe, niewybredne, rosnące na pożywkach prostych (kolonie bakteryjne wyrastają w ciągu 18–24 godzin w temp. 37°C) (Szewczyk, 2019). Ich hodowlę prowadzi

się najczęściej na podłożach z laktozą, dla pałeczek jelitowych (np. pożywka MacConkeya lub pożywka EMB, ang. eosin-methylene blue, czyli podłoże Levine'a).

Wyróżnia się kilka klinicznie istotnych wirotypów *E. coli*, dysponujących różnym zestawem czynników chorobotwórczości. W Tabeli 2 zebrano i opisano te z nich, które odgrywają szczególną rolę w patogenezie zakażeń układu pokarmowego.

Tabela 2. Czynniki chorobotwórczości *E. coli* (Kaper i in., 2004; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
LPS (ang. <i>lipopolysaccharide</i>)	Endotoksyna (zawiera toksyczny lipid A), może wywołać wstrząs septyczny.
Otoczka	Chroni przed fagocytozą.
Toksyna ciepłowrażliwa (ang. <i>heat-labile toxin</i> , LT)	Egzotoksyna białkowa z grupy toksyn A–B, wrażliwa na działanie temperatury (inaktywowana w ciągu kilkunastu minut poprzez ogrzewanie w temp. 56–65°C). Receptorem dla podjednostki B egzotoksyny LT-1 jest gangliozyd GM1 rąbka szczoteczki enterocytów, natomiast podjednostka A egzotoksyny LT-1 wnika do komórki gospodarza i aktywuje cyklazę adenylową, w wyniku czego w komórce tej zachodzą następujące zmiany: wzrost stężenia cAMP (ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i>), zaburzenie działania pompy sodowo-chlorkowej, nadmierne wydzielanie wody i jonów chlorkowych, zahamowanie wchłaniania zwrotnego jonów sodowych i wody. W konsekwencji zmian na poziomie komórki obserwuje się gromadzenie wody w jelicie i jego wzmożoną perystaltykę – pojawia się biegunka sekrecyjna, skutkująca odwodnieniem tkanek. Toksyna LT <i>E. coli</i> i toksyna choleryczna <i>V. cholerae</i> mają ten sam mechanizm działania (w przypadku <i>V. cholerae</i> cyklaza adenylowa, aktywowana przez toksynę choleryczną, jest znacznie bardziej wydajna).
Toksyna ciepłostała (ang. <i>heat-stable toxin</i> , ST)	Egzotoksyna białkowa niewrażliwa na działanie podwyższonej temperatury (w przeciwieństwie do LT nie jest inaktywowana poprzez ogrzewanie w temp. 56–65°C). Aktywuje cyklazę guanylową, co prowadzi do wewnątrzkomórkowego wzrostu stężenia cGMP (ang. <i>cyclic guanosine monophosphate</i>) i w konsekwencji – do utraty płynów. Większość enterotoksyn ciepłostałych działa w ten sposób.
Toksyna Shiga-podobna (werotoksyna)	Hamuje syntezę białek w komórkach jelitowych i prowadzi do ich śmierci. Podobnie działają toksyny Shiga wydzielane przez pałeczki z rodzaju <i>Shigella</i> .
Rzęski	Warunkują zdolność ruchu bakterii.
Intimina	Białko umożliwiające przyleganie bakterii do enterocytów, powoduje także zanik kosmków i zmiany w cytoszkieletie komórek jelitowych.
Fimbrie	Adhezyny uczestniczące w procesie kolonizacji.

Tabela 2. Czynniki chorobotwórczości *E. coli* (cd.)

Hemolizyny	Cytotoksyny białkowe wydzielane poza komórkę bakterii. W błonie cytoplazmatycznej tworzą tunele, przez które następuje utrata elektrolitów i napływ dużych ilości wody, co skutkuje rozerwaniem komórki gospodarza.
Fosfolipazy	Enzymy lipolityczne biorące udział w hydrolizie fosfolipidów błony cytoplazmatycznej komórek gospodarza. Są produkowane przez wirotypy EAEC i <i>S. flexneri</i> . Ich działanie wymaga bezpośredniego kontaktu komórki bakteryjnej z komórką gospodarza.

EPIDEMIOLOGIA

Pateczki okrężnicy występują naturalnie w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt, skąd trafiają także do środowiska, gleby i wody. Są wskaźnikiem stopnia zanieczyszczenia środowiska, leków, żywności oraz wody (tzw. wskaźnik kałowego zanieczyszczenia wody) (Szewczyk, 2019).

W organizmie gospodarza biorą udział w syntezie witamin z grupy B i K. Są to drobnoustroje oportunistyczne, zdolne także do wywoływania zakażeń inwazyjnych. Jednak najczęściej są przyczyną infekcji w obrębie układów pokarmowego i moczowego, niekiedy ze śmiertelnym skutkiem.

Trudne warunki życia (niewystarczające zaopatrzenie w czystą wodę, złe warunki sanitarne oraz niedostateczna edukacja) sprzyjają zakażeniom (Gomes i in., 2016). Większość infekcji o etiologii *E. coli* ma charakter endogenny.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Pateczka okrężnicy jest najważniejszym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowego (ZUM). Wszystkie szczepy *E. coli* mogą powodować ZUM, jednak najczęściej są to określone wirotypy omawianego gatunku, tzw. uropatogenne szczepy *E. coli* (ang. *uropathogenic E. coli*, UPEC) (Szewczyk, 2019). Według danych z lat 2014–2015 (Chmielewska i in., 2016) szczepy *E. coli* stanowią przyczynę aż 90% przypadków ZUM wśród pacjentów ambulatoryjnych i 60% przypadków ZUM u osób hospitalizowanych. Z danych tych jasno wynika, że etiologia szpitalnych ZUM, w porównaniu z etiologią pozaszpitalnych ZUM, jest bardziej złożona i nieprzewidywalna. Udział *E. coli* i innych pateczek rzędu *Enterobacterales* w ZUM omówiono w innym rozdziale monografii (Rozdział VI: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego).

E. coli może też powodować infekcje inwazyjne (ZOMR, bakterie i posocznicy), zapalenie płuc, zapalenie wsierdzia, zakażenie ran (odleżynowych i innych).

Jednak drugim (po układzie moczowym) najważniejszym systemem ludzkiego organizmu, atakowanym przez ten drobnoustrój, są drogi pokarmowe. *E. coli* wywołuje biegunki, zapalenie żołądkowo-jelitowe, zapalenie wyrostka robaczkowego. Może być przyczyną zapalenia otrzewnej i pęcherzyka żółciowego (Szewczyk, 2019).

Szczepy *E. coli* wywołujące infekcje układu pokarmowego są klasyfikowane na podstawie obecności w ich komórkach następujących antygenów: O (antygen somatyczny), H (antygen rzęskowy), K (antygen otoczkowy), F (antygen fimbrialny), a także w oparciu o czynniki wirulencji, którymi dysponują (Szewczyk, 2019). Dotychczas wyróżniono sześć wirotypów *E. coli* związanych z infekcjami przewodu pokarmowego: ETEC, EAEC, EPEC, EHEC, EIEC, DAEC (Robins-Browne i in., 2016).

ETEC, czyli enterotoksynogenne szczepy *E. coli*, wywołują infekcje, które pod względem patomechanizmu przypominają zakażenia o etiologii *V. cholerae*. Mają one postać wodnistych, sekrecyjnych biegunek i wymiotów, zwykle samoograniczających się, ustępujących bez leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Są to tzw. biegunki podróżnych, ponieważ często występują u osób podróżujących do różnych części świata. Stosunkowo często występują też u dzieci (tzw. cholera

dzieci), szczególnie w krajach rozwijających się. Źródłem patogenów są fekalnie zanieczyszczone woda i pokarm. Zakażenie rozpoczyna się adhezją szczepu ETEC do błony śluzowej jelita cienkiego (bez cech inwazji), namnażaniem bakterii i syntezą enterotoksyn bakteryjnych, ciepłowrażliwej LT i/lub ciepłostajnej ST (Tabela 2) (Quadri i in., 2005). Biegunka sekrecyjna rozwija się w ciągu 1–2 dni i trwa 3–5 dni. Do objawów biegunki podróżnych należą zwykle wielokrotnie oddawane w ciągu doby wodniste stolce i bolesne skurcze brzucha, rzadziej mdłości i wymioty (Gomes i in., 2016; Kaper i in., 2004; Szewczyk, 2019).

EAEC (lub EAaggEC), czyli enteroagregacyjne szczepy *E. coli*, są odpowiedzialne za przewlekłe, sekrecyjne biegunki, najczęściej niemowląt i dzieci, rzadziej dorosłych (głównie podróżujących). Infekcje o tej etiologii występują w krajach słabiej rozwiniętych. W kale chorych obecna jest duża ilość śluzu, a czasami także krew. Bieguncie mogą towarzyszyć wymioty i niezbyt wysoka gorączka. Komórki szczepu EAEC przylegają do błony śluzowej jelita cienkiego (zwykle bez cech inwazji) w sposób bardzo charakterystyczny, mianowicie za pośrednictwem agregacyjnych fimbrii adhezyjnych (ang. *aggregative adherence fimbriae*, AAF), w postaci biofilmu przypominającego stosy cegieł (Nataro i in., 1987). Szczepy EAEC mogą syntetyzować podobną do toksyny ST enterotoksynę ciepłostajną EAST1 (ang. *enteroaggregative heat-stable enterotoxin 1*) oraz cytotoksynę (hemolizynę) – obie wywołują biegunkę sekrecyjną (Kaper i in., 2004; Gomes i in., 2016; Szewczyk, 2019).

EPEC, czyli enteropatogenne szczepy *E. coli*, najczęściej wywołują śluzowo-wodniste biegunki niemowląt, szczególnie w krajach rozwijających się. W początkowej fazie zakażenia komórki bakteryjne luźno przyczepiają się do błony śluzowej jelita cienkiego za pośrednictwem fimbrii tworzących charakterystyczne wiązki. Dalsza ścisła adhezja EPEC, uwarunkowana obecnością białka adhezyjnego błony zewnętrznej, intyminy (Kenny i in., 1997), związana jest ze zmianami zachodzącymi w obrębie cytoszkieletu enterocytów i zaburzeniem ich morfologii (w komórkach gospodarza dochodzi m.in. do akumulacji włókien aktyny i innych komponentów cytoszkieletu) oraz funkcji, co stanowi bezpośrednią przyczynę wodnistej biegunki. Może jej towarzyszyć stan podgorączkowy. Szczepy EPEC wykazują słabe zdolności inwazji enterocytów, ale już sama adhezja komórek bakteryjnych do śluzówki jelit może prowadzić do rozwoju odczynu zapalnego. Wirotypy EPEC nie syntetyzują żadnej charakterystycznej toksyny, ale mogą nabywać geny kodujące egzotoksyny LT, ST, EAST1, a także toksynę Shiga-podobną i hemolizyny. Możliwa jest transmisja EPEC od człowieka do człowieka (Kaper i in., 2004; Gomes i in., 2016; Szewczyk, 2019).

EHEC (lub VTEC lub STEC), czyli enterokrwtocenne szczepy *E. coli* (lub werotoksyczne szczepy *E. coli*, lub szczepy *E. coli* wytwarzające toksynę Shiga), których przedstawicielem jest serotyp *E. coli* O157:H7, należą do najczęstszych przyczyn chorób układu pokarmowego w krajach rozwiniętych, w miesiącach letnich, szczególnie wśród dzieci poniżej 5. roku życia (Wierzbicka i in., 2019). Źródłem drobnoustrojów są: poddane niewystarczającej obróbce termicznej mięso, niepasteryzowane mleko i niepasteryzowane soki. Transmisja patogenów od człowieka do człowieka jest możliwa. Bakterie przylegają do błony śluzowej jelita grubego w sposób podobny do EPEC, następnie syntetyzują cytotoksyny, które budową i mechanizmem działania przypominają toksynę Shiga (Kaper i in., 2004), wytwarzaną przez *S. dysenteriae* typu 1, dlatego są nazywane toksynami Shiga-podobnymi SLT1 i SLT2 (ang. *Shiga-like toxin-1*, *Shiga-like toxin-2*) lub werotoksynami VT1 i VT2 (ang. *verotoxin-1*, *verotoxin-2*), przy czym SLT1 odpowiada VT1, a SLT2 – to VT2. Egzotoksyny te kodowane są na lizogennych bakteriofagach. Szczepy EHEC mogą ponadto wytwarzać enterohemolizynę o cechach cytotoksyny, hamującą – podobnie jak toksyny VT – syntezę białek (Gomes i in., 2016). W wyniku zakażenia o etiologii EHEC po 3–4-dniowym okresie inkubacji pojawiają się wodnisto-krwawa biegunka i bolesne skurcze brzucha, a u połowy chorych także wymioty. W większości przypadków objawy infekcji ustępują w ciągu 4–10 dni. U niektórych zakażonych może się jednak rozwinąć bezpośrednio zagrażające życiu krwotoczne zapalenie jelita grubego, do którego następstw i powikłań należą: zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepica małopłytkowa, niewydolność nerek, zaburzenia neurologiczne (Kaper i in., 2004; Gomes i in., 2016; Szewczyk, 2019). W 2019 roku w Polsce odnotowano 17 przypadków zakażeń werotoksycznym szczepem *E. coli*, a w roku 2018 – 9 zachorowań (Czarkowski i in., 2020). Większość chorych musiała być hospitalizowana.

EIEC, czyli enteroinwazyjne szczepy *E. coli*, wywołują zakażenia przypominające czerwonkę bakteryjną. Drobnoustroje aktywnie przedostają się do komórek nabłonka okrężnicy i niszczą je, co może prowadzić do owrzodzeń błony śluzowej i wodnistej biegunki z obecnością erytrocytów i leukocytów w stolcu, silnych bólów brzucha i gorączki (Gomes i in., 2016; Kaper i in., 2004; Szewczyk, 2019).

W przypadku wirotypu DAEC (są to szczepy *E. coli* o rozsianym typie adhezji) brak jest wyraźnego związku z określonym typem biegunki (Kaper i in., 2004; Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *E. coli* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne pałeczki).
2. Test na oksydazę – ujemny.
3. Test na ureazę – ujemny.
4. Rozkład laktozy (laktozo-dodatnie pałeczki jelitowe).
5. Test na rozkład tryptofanu do indolu – dodatni (pałeczki jelitowe indolo-dodatnie).
6. W przypadku zakażeń układu pokarmowego konieczne jest określenie wirotypu *E. coli*.

W zakażeniach układu pokarmowego o etiologii *E. coli* materiał do badań stanowi kał. Od pacjentów z innymi postaciami klinicznymi infekcji pałeczką okrężnicy pobiera się: mocz, ropę, wymazy z ran, krew, PMR, rzadziej żółć czy wydzielinę dróg oddechowych (Szewczyk, 2019).

LECZENIE

Zakażenie układu pokarmowego spowodowane przez *E. coli* jest zwykle leczone objawowo, dopóki nie dochodzi do jego rozsiania. Wówczas stosowana jest antybiotykoterapia według wyniku badania lekowrażliwości dla wyizolowanego szczepu bakteryjnego. Możliwe do zastosowania antybiotyki to: azytromycyna, ciprofloksacyna, rifaksymina, kotrimoksazol. Drobnoustroje mogą wytwarzać beta-laktamazy, np. ESBL (ang. *extended-spectrum beta-lactamases*) (Tribble, 2017; Mach i Szczeklik, 2018; Dzierżanowska-Fangrat, 2021).

PROFILAKTYKA

Metody zapobiegania zakażeniom układu pokarmowego o etiologii *E. coli* obejmują: przestrzeganie zasad higieny, kontrolę jakości wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi, właściwą obróbkę termiczną produktów spożywczych, stosowanie praktyk ograniczających rozprzestrzenianie się zakażeń szpitalnych. Profilaktyki swoistej brak (Kaper i in., 2004).

Rząd *Enterobacterales* (pałeczki jelitowe)

Rodzina *Enterobacteriaceae*

Rodzaj *Shigella*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENÓW

Są to krótkie, nieurzęsione, Gram-ujemne pałeczki (0,5–2 μm). Należą do bakterii względnie beztlenowych, niewybrednych. Rosną na pożywkach prostych (kolonie bakteryjne wyrastają w ciągu jednej doby, w temp. 37°C). Ich hodowlę prowadzi się najczęściej na podłożach z laktozą, dla pałeczek jelitowych, np. na pożywce MacConkeya lub podłożu SS (ang. *Salmonella-Shigella agar*). Do wstępnego namnożenia tych bakterii, obecnych w kale, stosuje się podłoża płynne, np. wybiórczo-namnażające podłoże SF z selenianem sodu (ang. *selenite F broth*). Pałeczki *Shigella* spp. wykazują słabą aktywność biochemiczną (Szewczyk, 2019).

Przedstawiciele rodzaju należą do czterech różnych podgrup serologicznych, odpowiadających gatunkom bakteryjnym: A (*S. dysenteriae*), B (*S. flexneri*), C (*S. boydii*), D (*S. sonnei*) (Szewczyk, 2019).

W Tabeli 3 scharakteryzowano najważniejsze czynniki chorobotwórczości pałeczek jelitowych *Shigella* spp.

Tabela 3. Czynniki chorobotwórczości *Shigella* spp. (Mattock i in., 2017; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
LPS	Endotoksyna (zawiera toksyczny lipid A), może wywołać wstrząs septyczny.
Toksyna Shiga (ang. <i>Shiga toxin</i> , Stx)	Cytotoksyna syntetyzowana przez <i>S. dysenteriae</i> typu 1, odpowiedzialna za hamowanie biosyntezy białka w komórce i jej śmierć. Jest to toksyna dwuskładnikowa, A-5B, jej receptorem jest globotriaosylceramid (Gb3) jelitowych komórek nabłonkowych, a ponieważ znajduje się on także w błonie cytoplazmatycznej komórek nerek i mózgu, w wyniku zakażenia <i>S. dysenteriae</i> typu 1 może rozwinąć się zespół hemolityczno-mocznicowy.
Enterotoksyny ShET (ang. <i>Shigella enterotoxins</i>)	Egzotoksyny ShET-1 i ShET-2 wywołują biegunkę o cechach sekrecyjnych (są wydzielane także w przebiegu czerwonki bakteryjnej, powodowanej przez <i>S. dysenteriae</i> typu 1, szczególnie w początkowej fazie zakażenia).
Inwazyjny i białka sekrecyjne	Umożliwiają bakteriom międzykomórkowe rozprzestrzenianie się.

EPIDEMIOLOGIA

W przypadku pałeczek *Shigella* spp. dawka zakaźna dla człowieka jest niska i wynosi 10–100 komórek bakteryjnych (wysoka zakaźność drobnoustrojów związana jest z ich zdolnością do przeżycia w kwaśnej treści żołądka) (Levine i in., 2013).

Rezerwuarem *Shigella* spp. jest człowiek. Szerzenie zakażeń ma miejsce przez kontakt bezpośredni lub skontaminowane produkty żywnościowe i wodę. Ważnymi wektorami bakterii są muchy. Wzrost częstości zachorowań notuje się latem i wczesną jesienią. Wszystkie gatunki *Shigella* są patogenne dla człowieka (Szewczyk, 2019).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Bakterie z rodzaju *Shigella* to drobnoustroje inwazyjne. Przyłączają się do komórek M w kępkach Peyera i penetrują je. Są zdolne do namnażania wewnątrzkomórkowego. Unikają sfagocytowania przez indukcję apoptozy komórek nabłonka jelit. Synteza cytokin i werbowanie leukocytów do zainfekowanych tkanek prowadzi do powstania w jelicie grubym owrzodzeń i rozwoju odczynu zapalnego, w wyniku którego w kale osób zakażonych stwierdza się obecność krwi i komórek leukocytnych. Niekorzystny wpływ na komórki śluzówki jelit ma zarówno endotoksyna bakteryjna (LPS), jak i wydzielane egzotoksyny bakteryjne, szczególnie Stx (Schroeder i Hilbi, 2008; Mattock i in., 2017).

Shigella spp. powodują czerwonkę bakteryjną, czyli szigelozę (łac. *dysenteria bacterialis*, *shigellosis*), biegunki (szczególnie u dzieci), zatrucia pokarmowe. Okres inkubacji czerwonki bakteryjnej wynosi 1–3 dni, po czym u chorego pojawiają się następujące objawy zakażenia: bolesne skurcze brzucha, początkowo wodnista biegunka (w wyniku działania enterotoksyn), a następnie gorączka i obecność krwi i leukocytów w kale (w wyniku inwazji komórek nabłonka jelit i aktywności Stx). Rzadko, zwykle wśród niemowląt, infekcja może przybrać formę uogólnioną (ze śpiączką, drgawkami, hemolitycznym zespołem mocznicowym) (WHO, 2005; Mayer i in., 2012; Szewczyk, 2019). Możliwe jest nosicielstwo bakterii w jelicie grubym (Rohmer i in., 2014).

W Polsce zakażenia o etiologii *Shigella* spp. podlegają obowiązkowi zgłaszania służbom sanitarnym. Według danych NIZP PZH – PIB w 2019 roku odnotowano 37 zachorowań na czerwonkę bakteryjną (zapadalność oszacowano na poziomie 0,10 na 100 tys. ludności) – połowa tych zakażonych wymagała hospitalizacji, natomiast w roku 2018 zgłoszono 284 przypadki tej choroby (zapadalność 0,74 na 100 tys. ludności) – niemal 25% chorych musiało być hospitalizowanych (Czarkowski i in., 2020).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *Shigella* spp. drobnoustrojów wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne pałeczki).
2. Test na oksydazę – ujemny.
3. Brak rozkładu laktozy (laktozo-ujemne pałeczki jelitowe).
4. Nie wytwarzają siarkowodoru (pałeczki jelitowe siarkowodoro-ujemne).
5. Brak rzęsek.
6. Gatunek bakterii oznacza się w oparciu o różnice w budowie antygeny somatycznego O (zwykle w teście aglutynacji).

LECZENIE

Z reguły czerwonka bakteryjna jest zakażeniem samoograniczającym się. Antybiotykoterapia może jednak skrócić przebieg choroby i ograniczyć szerzenie się patogenów. Empirycznie stosuje się fluorochinolony, trimetoprim-sulfametoksazol, ale leczenie powinno wynikać ze wskazań antybiogramu (Riddle, 2020). Coraz więcej szczepów *Shigella* spp. wykazuje oporność na fluorochinolony (Dzierżanowska-Fangrat, 2021).

PROFILAKTYKA

Brak swoistych metod zapobiegania infekcjom. Pozostaje edukacja, higiena rąk i prawidłowa gospodarka odpadami. Niektóre osoby zobowiązane są do wykonania obowiązkowych badań na nosicielstwo pałeczek z rodzajów *Salmonella* i *Shigella* (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.).

Rząd *Enterobacterales* (pałeczki jelitowe)

Rodzina *Enterobacteriaceae*

Rodzaj *Salmonella*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENÓW

Są to Gram-ujemne krótkie pałeczki (0,7–1,5 μm \times 2–5 μm), zwykle urzęsione peritrichalnie. Te względnie beztlenowe drobnoustroje, podobnie jak większość pałeczek jelitowych, nie mają dużych wymagań pokarmowych. W temp. 37°C wyrastają na pożywkach prostych w ciągu jednej doby. Hodowlę prowadzi się najczęściej na podłożach z laktozą, dla pałeczek jelitowych, np. na pożywkę MacConkeya lub podłożu SS. Do ich wstępnego namnożenia z materiału klinicznego, podobnie jak w przypadku *Shigella* spp., stosuje się bulion SF. Wyłącznie do izolacji *Salmonella* spp. służy natomiast pożywka Wilsona–Blaira (Szewczyk, 2019).

Wszystkie pałeczki *Salmonella* spp. należą do jednego z dwóch gatunków: *S. enterica* lub *S. bongori*. Klinicznie istotny jest gatunek *S. enterica*, obejmujący ponad 2500 odmian serologicznych (tzw. serowarów) i 6 podgatunków (*S. enterica* subspecies: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae*, *indica*). Odmiany serologiczne w podgatunkach wyrażane są przez podanie formuły antygenowej, określającej antygen somatyczny (O), rzęskowy (H) i otoczkowy (Vi). Np. formuła 6,7:r1,7 oznacza: antygen somatyczny O 6,7 oraz antygen rzęskowy H fazy I – r i fazy II – 1,7.

Wszystkie tego rodzaju szczegóły dotyczące antygenowego zróżnicowania *Salmonella* spp. ujęte zostały w schemacie Kauffmanna–White’a–Le Minora (Issenhuth-Jeanjean i in., 2014). Serowary *S. enterica* subsp. *enterica* określa się ich dawnymi dwuczłonowymi nazwami, ale ponieważ nie stanowią one nazw gatunkowych, używa się druku prostego (antykwy) i zapisuje je wielką literą, np. *Salmonella* Typhi (*S. Typhi*), *Salmonella* Enteritidis (*S. Enteritidis*).

W Tabeli 4 opisano najważniejsze czynniki wirulencji bakterii z rodzaju *Salmonella*.

Tabela 4. Czynniki chorobotwórczości *Salmonella* spp. (Johnson i in., 2018; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
LPS	Endotoksyna (zawiera toksyczny lipid A), może wywołać wstrząs septyczny.
Inwazyjność i specjalne systemy sekrecyjne	Warunkują oporność bakterii na kwaśne pH żołądka, umożliwiają przeżycie wewnątrz makrofagów (niektóre z białek stymulują apoptozę komórek fagocytarnych) i penetrację komórek gospodarza.
Otoczka	Warunkuje oporność na działanie białek dopełniacza i wybuch tlenowy (zawiera otoczkowe antygeny, u <i>Salmonella</i> spp. oznaczone jako Vi).
Rzęski	Warunkują zdolność ruchu bakterii.

EPIDEMIOLOGIA

S. Typhi (pałeczka duru brzuszego) wywołuje dur brzuszny (łac. *typhus abdominalis*), zakażenie swoiste szerzące się wyłącznie wśród ludzi (rezerwuarem patogenów jest człowiek). Do zakażenia dochodzi na drodze fekalno-oralnej. Dawka zakaźna jest wysoka ($> 10^5$ komórek bakterii).

Rezerwuarem *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Virchow*, *S. Infantis* i *S. Hadar*, wywołujących z kolei salmonellozy, są zwierzęta hodowlane (drób, bydło, trzoda chlewna) i zwierzęta dzikie. Infekcja jest zwykle wynikiem spożycia skontaminowanych pokarmów, które nie zostały poddane właściwej obróbce termicznej. Wszystkie bakterie z rodzaju *Salmonella* są chorobotwórcze dla człowieka (Szewczyk, 2019).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Dur brzuszny rozwija się stosunkowo długo (okres inkubacji zakażenia wynosi 10–14 dni). W pierwszym etapie choroby bakterie dokonują inwazji komórek M błony śluzowej jelita cienkiego, gdzie zostają sfagocytowane przez leukocyty wielojądrowe. Przeżywają w ich wnętrzu, a następnie dostają się do krwiobiegu, skąd rozprzestrzeniają się po organizmie i w efekcie zasiedlają przede wszystkim śledzionę i wątrobę. Mnożą się tam i ponownie wysiewają do krwi. Trwa to około 2–3 tygodni i jest związane z utrzymywaniem się (wskutek bakteriemii) wysokiej gorączki (tzw. gorączki durowej, temp. 39–40°C) i wysypki durowej (tzw. różyczka durowa). Za objawy te w dużej mierze odpowiada LPS stymulujący uwalnianie cytokin prozapalnych (Parry i in., 2002).

Z wątroby bakterie dostają się do pęcherzyka żółciowego i żółci, a z nią ponownie do grudek chłonnych jelita, gdzie mogą powodować owrzodzenie śluzówki jelit. Objawom ze strony układu pokarmowego (wymiotom oraz bieguncie lub zaparciom) towarzyszy wspomniana wcześniej wysypka skórna. U osób, które przebyły dur brzuszny (ozdrowieńców), z powodu utrzymywania się obecności pałeczek *S. Typhi* w pęcherzyku żółciowym może rozwinąć się stan nosicielstwa, co stanowi zagrożenie dla osób z otoczenia (Johnson i in., 2018; Szewczyk, 2019).

W Polsce zakażenia o etiologii *Salmonella* spp. podlegają obowiązkowi zgłaszania służbom sanitarnym. Według danych NIZP PZH – PIB w 2019 roku odnotowano zaledwie 3 przypadki zachorowań na dur brzuszny, a w roku 2018 – 2 zachorowania. Chorzy byli hospitalizowani (Czarkowski i in., 2020).

Łagodniejsze zakażenia ogólnoustrojowe, dury rzekome (paradury, łac. *paratyphus*), są wywoływane przez *S. Paratyphi* A, B (*S. Schottmüller*) i C (*S. Hirschfeldii*). W porównaniu z *S. Typhi* rzadziej obserwuje się nosicielstwo (Coburn i in., 2007). Przypadki zachorowań na dury rzekome w Polsce są również nieliczne (2 w 2019 roku i 6 w 2018 roku) (Czarkowski i in., 2020). Hospitalizacji wymagało sześciu chorych.

Odmiany serologiczne pałeczek z rodzaju *Salmonella*: *S. Enetritudis*, *S. Typhimurium*, *S. Virchow*, *S. Infantis* i *S. Hadar* (także bezwzględnie chorobotwórcze) wywołują salmonellozę, czyli zapalenie jelita cienkiego i grubego (wskutek zakażenia inwazyjnego lub pokarmowej toksykoinfekcji). Salmonelloza ma krótki, 6–48-godzinny okres wylegania. Towarzyszą jej: wysoka gorączka, bolesne skurcze jelit i śluzowo-krwawa biegunka. Choroba trwa zwykle nie dłużej niż 6 dni i zwykle ustępuje samoistnie, bez leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Jednak z uwagi na zdolności inwazyjne tych patogenów zakażenie może przybierać formę uogólnioną (Ke i in., 2021). Salmonellozy to najczęściej odnotowywane w Polsce zakażenia wywoływane przez pałeczki *Salmonella* spp. W 2019 roku zarejestrowano 9234 przypadki salmonelloz (zapadalność oszacowano na poziomie 24,1 na 100 tys. ludności), natomiast w roku 2018 było to 9957 zachorowań (zapadalność 25,9 na 100 tys. ludności) (Czarkowski i in., 2020). Około 65% tych chorych wymagało hospitalizacji. W roku 2019 u 194 chorych na salmonellozę rozwinęła się posocznica (w roku 2018 inwazyjna forma salmonellozy dotknęła 179 zakażonych).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *Salmonella* spp. wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne pałeczki).
2. Test na oksydazę – ujemny.
3. Brak rozkładu laktozy (laktozo-ujemne pałeczki jelitowe).
4. Wytwarzają siarkowodór (pałeczki jelitowe siarkowodoro-dodatnie) – cecha widoczna np. na podłożu SS.
5. Test na rozkład tryptofanu do indolu – ujemny (pałeczki jelitowe indolo-ujemne).
6. Obecne rzęski.
7. Konieczne oznaczenie odmiany serologicznej w oparciu o typ antygeny somatycznego, rzęskowego i otoczkowego (metody serologiczne).

W diagnostyce duru brzuszego i paradurów bardzo istotne jest pobranie odpowiedniego materiału do badań mikrobiologicznych. W fazie inwazji i rozprzestrzeniania się bakterii w ustroju to krew jest podstawowym materiałem diagnostycznym. Z krwi hoduje się i identyfikuje patogeny. Po upływie 2–3 tygodni, gdy bakterie są wydalane z żółcią do jelita, można je izolować z próbek kału. Obecność komórek bakteryjnych we krwi pobudza syntezę swoistych przeciwciał aglutynujących skierowanych przeciwko antygenom O i H, które pojawiają się w surowicy 3–4 tygodnie po zakażeniu. Poziom tych przeciwciał obniża się podczas zdrowienia. Przeciwciała aglutynujące można wykrywać w surowicy odczynem aglutynacji probówkowej Widala. Wynik testu ma wartość diagnostyczną, gdy poziom przeciwciał oznaczy się dwukrotnie: w czasie objawów i powtórnie – w okresie zdrowienia (wykazanie czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał świadczy o przebyłym zakażeniu) (Szewczyk, 2019). W przypadku salmonelloz materiałem do badań jest zwykle kał.

Pełna identyfikacja szczepów bakterii z rodzaju *Salmonella* jest możliwa dzięki zastosowaniu diagnostyki serologicznej przy użyciu zestawu surowic według schematu Kauffmanna–White’a–Le Minora (Szewczyk, 2019).

LECZENIE

W przypadku salmonelloz leczenie antybiotykami nie jest wskazane. Natomiast dur brzuszny i dury rzekome, będące zakażeniami ogólnoustrojowymi, najczęściej leczy się cefalosporynami III generacji, fluorochinolonami, makrolidami, zgodnie ze wskazaniami antybiogramu. Niepokojący jest wzrost odsetka szczepów *Salmonella* spp. opornych na fluorochinolony (Medalla, i in., 2021).

PROFILAKTYKA

Zapobieganie zakażeniom o etiologii *Salmonella* spp. polega na prawidłowej termicznej obróbce pokarmów (szczególnie mięsa i jaj), unikaniu zanieczyszczenia przeznaczonych do spożycia gotowych produktów (Cardoso i in., 2021). Szczepionki gwarantujące trwałą odporność nie są dostępne. Np. Ty21a, atenuowana szczepionka przeciw *S. Typhi*, może być podawana dorosłym i dzieciom powyżej 5. roku życia, ale powinno się ją powtarzać co 3 lata (szczepienie rekomenduje się osobom podróżującym do krajów, w których dur brzuszny stanowi realny problem) (Booth i in., 2020). Należy identyfikować nosicieli (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.).

Rodzaj *Vibrio* (przecinkowce) *Vibrio cholerae* (przecinkowiec cholery)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Są to Gram-ujemne, zagięte, jednorzęse pałeczki ($0,8 \times 2,5 \mu\text{m}$). Nie wytwarzają otoczek. Są względnie beztlenowcami. Tolerują obecność podwyższonego stężenia chlorku sodu w środowisku, np. w wodzie morskiej. Nie są to bakterie wymagające, rosną na podłożach zwykłych. Mogą namnażać się w środowisku zasadowym (pH 8,5–9,5), co wykorzystuje się w konstruowaniu wybiórczych pożywek bakteriologicznych do hodowli *Vibrio* spp. (Szewczyk, 2019).

Przecinkowce występują naturalnie w wodach słodkich i słonych, kolonizują też owoce morza. Dla człowieka patogenne są następujące gatunki: *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*, *V. alginolyticus*. Epidemie o etiologii *Vibrio* spp. są notowane po naturalnych katastrofach, kiedy dochodzi do bakteryjnego zanieczyszczenia wody (Dutta i in., 2021).

Ze względu na budowę antygeny somatycznego O drobnoustroje należące do gatunku *V. cholerae* są sklasyfikowane do grup serologicznych O1 i O139 Bengal (powodujących cholerę) oraz grupy NAG (ang. *non-agglutinating Vibrio*, tj. przecinkowce, które nie reagują z surowicą O1 i powodują mniej groźne w skutkach zaburzenia żołądkowo-jelitowe).

Szczepy *V. cholerae* O1 występują w dwóch biotypach, klasycznym i El-Tor (każdy z nich dzieli się jeszcze na serotypy Inawa, Ogawa, Hikojima). Podziały te mają znaczenie w dochodzeniu epidemiologicznym (Szewczyk, 2019).

W Tabeli 5 wymieniono czynniki wirulencji najbardziej chorobotwórczego spośród przecinkowców – *V. cholerae*.

Tabela 5. Czynniki chorobotwórczości *V. cholerae* (Perez-Reytor i in., 2018; Ramamurthy i in., 2020).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Enterotoksyna choleryczna (cholera-gen)	Ciepłowrażliwa, kodowana przez lizogenego bakteriofaga, dwuskładnikowa toksyna, A-5B, która wiąże się do komórek nabłonkowych jelita cienkiego i bardzo mocno aktywuje cyklazę adenylową, co prowadzi do rozwoju niezwykle nasilonej biegunki sekrecyjnej.

Tabela 5. Czynniki chorobotwórczości *V. cholerae* (cd.)

Choleryczna enterotoksyna pomocnicza ACE (ang. <i>accessory cholera enterotoxin</i>)	Egzotoksyna wzmagająca wydzielanie płynów do światła jelita.
Toksyna ZOT (ang. <i>zonula occludens toxin</i>)	Toksyna zamykająca przestrzenie międzykomórkowe i uszkodzająca komórki nabłonka jelitowego, przez co nasila się przepuszczalność jelit.
Hemolizyny	Cytolizyny uszkodzające błonę cytoplazmatyczną komórek gospodarza.
Mucynaza	Enzym powodujący nadmierne złuszczenie nabłonka kosmków jelitowych.
Rzęska	Warunkuje zdolność ruchu bakterii.

EPIDEMIOLOGIA

Cholera szerzy się na drodze pokarmowej, fekalno-oralnej. Źródłem *V. cholerae* jest chory człowiek lub nosiciel (nosicielstwo obserwuje się zarówno u ozdowieńców, jak i osób zdrowych). Toksykoinfekcja rozwija się po spożyciu zanieczyszczonej kałem wody lub pokarmów; tego rodzaju kontaminacja sprzyja rozwojowi stanu epidemii (Rafique i in. 2016).

Corocznie na całym świecie odnotowuje się ponad 100 tys. przypadków cholery. Większość epidemii cholery jest wywoływana przez biotyp El-Tor, co związane jest z jego zdolnością do przeżycia w środowisku naturalnym, jak również do kolonizacji człowieka. Jako że przecinkowce są wrażliwe na działanie kwaśnej treści żołądka, do zakażeń dochodzi po spożyciu pokarmów zawierających dużą liczbę komórek bakterii, po wypiciu zanieczyszczonej bakteriami wody lub przy niedokwaśności żołądka, a także gdy stosuje się leki podwyższające pH soku żołądkowego (Kaper i in., 1995).

W Polsce cholera nie występuje. Odnotowuje się tylko przypadki zakażeń nabytych w czasie podróży do krajów, w których infekcje o etiologii *V. cholerae* stanowią poważny problem epidemiologiczny. W 2019 roku w naszym kraju zarejestrowano jedno zachorowanie na cholere, w 2018 roku nie zdiagnozowano w Polsce żadnego przypadku cholery (Czarkowski i in., 2020).

V. parahaemolyticus, *V. vulnificus*, *V. mimicus* i *V. alginolyticus* to, podobnie jak przecinkowiec cholery, bakterie halofilne, dobrze namnażające się w owocach morza i rybach morskich, które są następnie źródłem zakażeń człowieka (Austin, 2010).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Cholera zaczyna się po 2–5-dniowym okresie wylegania. U osoby zakażonej pojawiają się nagłe bóle brzucha, wymioty i biegunka. Objawy są wynikiem przedostania się *V. cholerae* do jelita cienkiego, skolonizowania przez nie błony śluzowej jelita, a następnie syntezy i wydzielania enterotoksyny cholerycznej, która poważnie zaburza funkcjonowanie enterocytów poprzez niezwykle nasiloną aktywację cykazy adenylowej. Choroba odpowiada za masywną utratę wody (około 1 litra w ciągu godziny) i elektrolitów. Stolce stają się „ryżopodobne” (wodniste z białymi grudkami) (Harris i in., 2012). Tak duża utrata płynów może prowadzić do silnego odwodnienia, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i wstrząsu hipowolemicznego. Może dochodzić do zapaści naczyniowej i toksycznego uszkodzenia nerek (Tille, 2017).

Szczep *V. parahaemolyticus*, odpowiadające za zakażenia u ludzi, syntetyzują zwykle ciepłostłą cytotoksynę i są zdolne do inwazji komórek nabłonka jelita. Po okresie inkubacji, trwającym do 2 dni, u chorego pojawia się biegunka z towarzyszącymi kolkowymi bólami brzucha i podwyższoną temperaturą ciała. Objawy trwają około 3 dni i ustępują samoistnie (Yeung i Bohr, 2004). *V. parahaemolyticus* wywołuje także zakażenia krwi lub ran (choć są to rzadkie przypadki).

V. vulnificus powoduje infekcje jelitowe i pozajelitowe (np. zakażenie powięzi, posocznicę). *V. alginolyticus* bywa odpowiedzialny za zakażenia jelitowe i pozajelitowe (ran, spojówek, ucha środkowego) (Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *V. cholerae* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne pałeczki w kształcie przecinka).
2. Test na oksydazę – dodatni.
3. Bakterie namnażają się w pożywkach bakteriologicznych o zasadowym pH.

Materiałem do badań w kierunku cholery jest kał, rzadziej wymiociny. Diagnostyka zakażenia opiera się na izolacji *Vibrio* spp. i ich identyfikacji. W stolcu nie stwierdza się obecności krwi i leukocytów, natomiast preparat mikroskopowy ujawnia ruchliwe przecinkowce (tzw. preparat przyżyciowy). Wykonuje się posiew kału na podłoże płynne (woda peptonowa o pH 8,4) (Harris i in., 2012). Już po 6 godzinach inkubacji na jego powierzchni pojawia się błonka, którą przesiewa się na stałe podłoże agarowe TCBS (ang. *thiosulfate-citrate-bile-sucrose*) – bakterie *V. cholerae* wyrastają na nim w ciągu 18–24 godzin, w postaci żółtych kolonii (Szewczyk, 2019).

Należy określić serotyp *V. cholerae*, zwykle metodą aglutynacji z surowicą poliwalentną O1. Techniki biologii molekularnej są przydatne głównie w dochodzeniu epidemiologicznym. Ze względu na ostry przebieg choroby metody serologiczne wykrywające przeciwciała nie są stosowane (Tille, 2017).

LECZENIE

Nieleczone zakażenie o etiologii *V. cholerae* w połowie przypadków prowadzi do śmierci. Zastosowanie leczenia objawowego w postaci szybkiego uzupełnienia płynów i elektrolitów obniża śmiertelność do 1%. Antybiotyki zwykle nie są stosowane. Wykazano jednak, że makrolidy (azytromycyna) i tetracykliny skracają czas wydzielania przez bakterie toksyny cholerycznej, trwania objawów infekcji i wydalania przecinkowców z kałem, a tym samym zmniejszają ryzyko zakażenia innych osób (Harris i in., 2012).

PROFILAKTYKA

Po podaniu szczepionek będących zawiesiną zabitych przez ogrzanie lub formaldehydem komórek *V. cholerae* u 85% zaszczepionych uzyskuje się krótkotrwałą (od 6-miesięcznej do 2-letniej) odporność (Harris i in., 2012). Należy przestrzegać zasad higieny i spożywać pokarm i wodę po uprzedniej obróbce termicznej.

Rodzaj *Campylobacter* *Campylobacter jejuni*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie należące do rodzaju *Campylobacter* są smukłymi, zakrzywionymi, biegunowo urzęsionymi, Gram-ujemnymi pałeczkami ($0,3 \times 8 \mu\text{m}$). Ich kształt jest porównywany do skrzydeł mowy (Szewczyk, 2019) lub litery S – w mikroskopie świetlnym widoczne są łańcuszki pałeczek, dające obraz falistej linii (wyraźnie widocznej, gdy preparat mikroskopowy z materiału klinicznego, barwiony metodą Grama, wykona się w ostrej fazie zakażenia).

Do hodowli bakterii stosuje się podłoża wybiórcze (np. podłoże z węglem drzewnym, cefoperazonem i dezoksyholanem sodu, ang. *charcoal-cefoperazone-deoxycholate agar*, CCDA). Posiewu dokonuje się najpóźniej dwie godziny od pobrania materiału i hoduje trzy doby

w warunkach mikroaerofilnych w temp. 42°C (dla *C. jejuni* i *C. coli*) oraz 35–37°C (dla pozostałych *Campylobacter* spp.). Większość gatunków z rodzaju *Campylobacter* jest mikroaerofilna, ale niektóre są beztlenowe (Szewczyk, 2019).

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń człowieka jest *C. jejuni* (ponad 90% przypadków *gastroenteritis* powodowanych przez *Campylobacter* spp.), ponadto *C. coli* (2–5% przypadków), *C. upsaliensis* (częstość zakażeń trudna do oszacowania ze względu na problemy z hodowlą drobnoustroju, infekcje są głównie wynikiem kontaktu z zakażonymi psami), *C. fetus* (Szewczyk, 2019).

Campylobacter spp. dysponują kilkoma ważnymi czynnikami chorobotwórczości (Tabela 6).

Tabela 6. Czynniki chorobotwórczości *C. jejuni* (Lai i in., 2016; Szosland-Fałtyn i in., 2018).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Enterotoksyna	Pod względem mechanizmu działania egzotoksyna ta jest podobna do enterotoksyny ciepłowrażliwej. Powoduje gromadzenie płynu w jelitach i biegunkę.
LPS	Endotoksyna (zawiera toksyczny lipid A), może wywołać wstrząs septyczny.
Toksyna cytoletalna	Egzotoksyna syntetyzowana przez niektóre szczepy <i>C. jejuni</i> , podobna do toksyn wydzielanych przez bakterie <i>Shigella</i> spp. Prowadzi do wystąpienia krwawej biegunki z infiltracją neutrofilów i monocytów, atrofii i owrzodzenia nabłonka jelita.
Rzęski	Umożliwiają bakteriom dotarcie do środowiska jelita cienkiego i grubego, w którym panują warunki sprzyjające kolonizacji i namnażaniu.

EPIDEMIOLOGIA

Mikroorganizmy z gatunku *C. jejuni* powodują zoonozy, będące zakażeniami jelitowymi i pozajelitowymi zwanymi kamylobakteriozami. Rezerwuarem bakterii są zwierzęta dzikie, hodowlane i domowe, często ptactwo (Szosland-Fałtyn i in., 2018). Źródłem patogenów są odchody i zanieczyszczone nimi powierzchnie, woda, żywność (np. mięso poddane niewystarczającej obróbce termicznej, mleko niepasteryzowane). Do zakażeń dochodzi drogą pokarmową (dawka zakaźna wynosi około 1000 komórek bakteryjnych). Drobnoustroje są wrażliwe na kwaśne środowisko żołądka (infekcji sprzyja podwyższenie pH soku żołądkowego) (Gharst i in., 2013). Zakażenia są notowane we wszystkich grupach wiekowych, często u małych dzieci (Skarp i in., 2016).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Okres wylęgania zakażenia bakteriami *C. jejuni* wynosi 1–4 dni. Infekcja dotyczy jelita czczego, krętego i okrężnicy. Śluzówka jelit wykazuje cechy owrzodzenia i obrzęku, krwawi. Następuje infiltracja blaszki właściwej błony śluzowej neutrofilami, komórkami jednojądrzastymi i eozynofilami, pojawiają się ropnie (Wassenaar i Blaser, 1999).

Początkowo infekcji towarzyszą: brak łaknienia, gorączka, nudności, bóle głowy i przerywane bóle brzucha. Z czasem pojawia się wodnista zwykle biegunka (niekiedy bywa krwawa, w stolcu obecny jest także śluz i leukocyty). Objawy utrzymują się od kilku dni do nawet miesiąca. Kamylobakterioza najczęściej kończy się samoistnie. Powikłania występują rzadko (zapalenie pęcherzyka żółciowego, przewodów moczowych, trzustki, stawów, wsierdza, ZOMR, posocznica) (Igwaran i Okoh, 2019).

W Polsce w 2019 roku zdiagnozowano 715 przypadków kampylobakteriozy, rok wcześniej – 726 zachorowań (zapadalność wynosiła 1,86 na 100 tys. ludności w roku 2019 i 1,89 na 100 tys. ludności w 2018 roku) (Czarkowski i in., 2020).

C. jejuni i *C. upsaliensis* są powiązane z rozwojem zespołu Guillaina–Barrégo, schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, w którym dochodzi do krzyżowego wiązania pomiędzy lipopolisacharydami niektórych serotypów *Campylobacter* spp. i gangliozydami nerwów obwodowych, co może prowadzić do zniszczenia neuronów przez przeciwciała skierowane przeciwko antygenom bakteryjnym (Igwarań i Okoh, 2019).

C. fetus (w przeciwieństwie do *C. jejuni* i *C. coli*) ma tendencję do szerzenia się do układu krwionośnego (może być przyczyną zakrzepowego zapalenia żył) i innych lokalizacji w organizmie (zapalenie stawów, ZOMR), szczególnie u osób z obniżoną odpornością (Silva i Teixeira, 2015; Szewczyk, 2019).

Materiałem do badań mikrobiologicznych jest najczęściej kał lub wymaz z odbytnicy. W identyfikacji wykorzystuje się metody biochemiczne, metody aglutynacji lateksowej, immunoenzymatyczne, a także spektrometrię mas (Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *C. jejuni* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne delikatnie zakrzywione pałeczki).
2. Test na oksydazę – dodatni.

LECZENIE

Z reguły nie stosuje się antybiotyków, lecz nawodnienie i lekkostrawną dietę, aż do ustąpienia objawów. W przypadku infekcji przewlekłych lub uogólnionych można podać m.in. makrolidy, tetracykliny, ciprofloksacynę. Coraz więcej szczepów *Campylobacter* spp. wykazuje oporność na fluorochinolony (Żukowska i Hryniewicz, 2020).

PROFILAKTYKA

Profilaktyki specyficznej brak. Metodami zapobiegania są: właściwa obróbka cieplna produktów spożywczych, pasteryzacja mleka, zapobieganie zanieczyszczeniu wody.

Rodzaj *Helicobacter* *Helicobacter pylori*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z rodzaju *Helicobacter* to cienkie, zakrzywione, Gram-ujemne pałeczki (0,3 × 5 μm). Mają biegunowo zlokalizowane rzęski. Są organizmami mikroaerofilnymi (inkubacja posiewu w temp. 37°C, przez 5 dni, odbywa się w atmosferze, w której CO₂ i O₂ stanowią odpowiednio 10% i 5%) (Szewczyk, 2019).

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń człowieka jest *H. pylori* (ponadto *H. cinaedi*, *H. fennelliae* i inne). W Tabeli 7 omówiono najważniejsze czynniki chorobotwórczości *H. pylori*.

Tabela 7. Najważniejsze czynniki wirulencji *H. pylori* (Atherton i in., 1995; Censini i in., 1996).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Cytotoksyna VacA	Białko, które po endocytozie przez komórki nabłonka, powoduje powstawanie kwaśnych wewnątrzkomórkowych wodniczek, co prowadzi do obumierania komórek błony śluzowej żołądka.
Onkoproteina CagA	Białko zaburzające strukturę cytoszkieletu komórek śluzówki żołądka. Jest immunogenne, indukuje odpowiedź zapalną, zwiększa ryzyko wystąpienia raka żołądka.
Ureaza	Enzym neutralizujący działanie soku żołądkowego w wyniku uwalniania amoniaku.
Rzęski	Warunkują zdolność ruchu bakterii.
Mucynaza	Enzym niszczący ochronną warstwę śluzówki żołądka.
Katalaza i dysmutaza ponadtlenkowa	Enzymy inaktywujące wolne rodniki tlenowe.

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarami bakterii z rodzaju *Helicobacter* są ludzie i zwierzęta. Infekcje o etiologii *H. pylori* szerzą się na drodze fekalno-oralnej. Zakażenia są powszechne, szczególnie w krajach rozwijających się, gdzie nawet 70–90% populacji uważa się za skolonizowaną tymi drobnoustrojami – w Polsce to 84% osób dorosłych. Częstość kolonizacji wzrasta wraz z wiekiem (Fedorowicz i in., 2020; Łaszewicz, 2004).

Mikroorganizmy zasiedlają błonę śluzową żołądka (głównie odźwiernika, gdzie znajdują się liczne, swoiste glikoproteinowe receptory dla *H. pylori*), są także obecne w płytce nazębnej, na śluzówce przełyku i dwunastnicy oraz w kale. WHO uznała *H. pylori* za czynnik rakotwórczy klasy I (IARC Working Group, 1994).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Przyleganie komórek *Helicobacter* sp. do nabłonka indukuje wydzielanie IL-8, będącej chemoatraktantem dla neutrofilów (Aihara i in., 1997). Rozwija się stan zapalny, nasilany przez cytotoksynę i uwalniany w wyniku aktywności ureazy amoniak. W trakcie zakażenia powstają przeciwciała, reagujące krzyżowo z błoną śluzową żołądka, co prowadzi do obumierania komórek ściennych i atrofii śluzówki.

Schorzenia wywoływane przez *Helicobacter* sp. są ściśle powiązane z miejscem kolonizacji. *H. pylori* powoduje przewlekły nieżyt żołądka, a inne *Helicobacter* spp. są odpowiedzialne za zapalenie żołądkowo-jelitowe. Niezmiennie jednak kolonizacja tymi bakteriami prowadzi do infiltracji śluzówki żołądka neutrofilami i komórkami jednojądrzastymi. Rozwijający się stan zapalny może być przewlekłym, niezanimowanym, czynnym zapaleniem błony śluzowej (bezobjawowym lub prowadzącym do powstania wrzodów żołądka lub dwunastnicy). W ostrej fazie infekcji u pacjenta obserwuje się uczucie pełności, nudności, wymioty i niedobór kwasu solnego (Testerman i in., 2001).

Natomiast wieloogniskowe zapalenie zanikowe powstaje w wyniku zaniku, a także przekształcania się komórek nabłonka śluzówki. W tym przypadku z ulegających nadmiernemu namnożeniu komórek błony śluzowej żołądka może rozwinąć się np. gruczolakorak. Nadmierny rozrost tkanki limfatycznej śluzówki może z kolei powodować rozwój chłoniaka (Testerman i in., 2001; Tille, 2017; Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Następujące cechy *H. pylori* wykorzystywane są do laboratoryjnej identyfikacji gatunku (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne delikatnie zakrzywione pałeczki).
2. Test na ureazę – dodatni.
3. Test na oksydazę – dodatni.

Diagnostyka zakażeń o etiologii *H. pylori* może być prowadzona z zastosowaniem metod inwazyjnych i nieinwazyjnych. Badanie inwazyjne (tj. po endoskopowym pobraniu materiału, jakim jest wycinek błony śluzowej żołądka) obejmuje: (a) ocenę histopatologiczną biopsji, (b) wykonanie preparatu mikroskopowego, barwionego metodą Grama lub metodą Giemsy, (c) test ureazowy (w roztworze mocznika ze wskaźnikiem zmiany pH umieszcza się wycinek błony śluzowej żołądka, reakcja dodatnia, widoczna dzięki zmianie zabarwienia roztworu mocznika, świadczy o aktywności ureazy *H. pylori*) i ewentualnie (d) posiew (zalecany po dwóch nieudanych próbach leczenia eradykacyjnego – pobiera się dwa biopsy z trzonu żołądka, które następnie umieszcza się na podłożu transportowym, np. Stuerta; konieczny jest jak najszybszy transport do laboratorium, posiew na podłoże selektywne, np. *Helicobacter* agar, a także inkubacja w atmosferze mikroaerofilnej; po identyfikacji manualnymi bądź automatycznymi metodami możliwy jest przesiew na podłoże nieselektywne celem określenia lekowrażliwości) (Szewczyk, 2019).

Metody nieinwazyjne opierają się na: (a) teście oddechowym (pacjentowi podaje się do wypicia roztwór mocznika znakowanego izotopami C^{13} lub C^{14} – jeśli bakteryjna ureaza jest obecna w żołądku, rozkłada znakowany mocznik, powstający w ten sposób znakowany CO_2 jest wchłaniany do krwi, a następnie pojawia się w powietrzu wydychanym chorego – zawartość izotopów mierzy się w wydychanym powietrzu dwukrotnie, przed wypiciem roztworu mocznika i 30 minut po jego podaniu), (b) poszukiwaniu antygenów *H. pylori* w próbkach kału (metodą immunoenzymatyczną lub immunochromatograficzną, są one stosowane jako badanie wstępne lub po leczeniu przeciwbakteryjnym, również u dzieci) lub (c) wykrywaniu swoistych IgG w surowicy pacjenta z zastosowaniem metod immunoenzymatycznych (nie stosuje się do oceny eradykacji drobnoustrojów) (Bartnik i in. 2014; Szewczyk, 2019).

Metod biologii molekularnej, pozwalających na amplifikację specyficznych regionów genów *cagA* i *vacA*, używa się w celu potwierdzenia obecności DNA *H. pylori* w próbkach kału i śliny oraz w materiale biopsyjnym. Możliwe jest również badanie występowania u patogenu genetycznych determinantów oporności na leki (Seligova i in. 2020).

LECZENIE

W skład klasycznej, standardowej terapii potrójnej wchodzi dwa z trzech leków przeciwbakteryjnych, takich jak: amoksycylina, klarytromycyna i pochodna nitroimidazolu (metronidazol lub tynidazol), oraz lek hamujący wydzielanie kwasu żołądkowego. Leczenie prowadzi się przez 14 dni. W populacjach, w których oporność na klarytromycynę jest wysoka (m.in. w Polsce), leczeniem pierwszego wyboru jest 10- lub 14-dniowa terapia poczwórna, z bizmutem (pacjent przyjmuje zatem: inhibitor pompy protonowej, tetracyklinę, metronidazol i bizmut). *H. pylori* może wykazywać oporność na stosowane leki, szczególnie niepokoi wzrost odsetka szczepów opornych na klarytromycynę (Bartnik i in. 2014).

PROFILAKTYKA

Tylko nieswoista. Bakterie mogą przenosić się za pośrednictwem przedmiotów codziennego użytku, takich jak sztućce czy kubki.

Rodzaj *Listeria* ***Listeria monocytogenes***

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Listeria spp. to małe Gram-dodatnie pałeczki (0,5 × 2 μm) (Jamshidi i Zeinali, 2019). Są względnie beztlenowymi fakultatywnymi patogenami wewnątrzkomórkowymi. Do wzrostu nie wymagają podłoż wzbogaconych (Szewczyk, 2019).

Najbardziej chorobotwórczym dla człowieka gatunkiem jest *L. monocytogenes* – jego czynniki chorobotwórczości przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Czynniki chorobotwórczości *L. monocytogenes* (Tille, 2017; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Internaliny (InlA-InlJ)	Wiążą się z receptorami na powierzchni komórek gospodarza i umożliwiają bakteriom inwazję, m.in. nabłonka jelit, śródbłonka naczyń, hepatocytów.
Listeriolizyna O	Egzotoksyna będąca beta-hemolizyną. Poprzez niszczenie błon fagosomów umożliwia bakteriom ucieczkę do cytoplazmy i uniknięcie strawienia przez wewnątrzkomórkowe enzymy lizosomalne.
Fosfolipazy	Enzymy, które podobnie jak listeriolizyna O niszczą błony fagosomów.
Białko ActA	Polimeryzuje aktynę w zakażonej komórce, przez co w pobliżu komórek bakterii tworzą się kurcliwe „ogony aktynowe”, przepychające je do sąsiednich komórek gospodarza.
Deacetylaza peptydoglikanu	Enzym, który modyfikuje ścianę komórkową bakterii, przez co stają się one trudniejsze do sfagocytowania i bardziej odporne na działanie lizozymu.
Katalaza i dysmutaza ponadtlenkowa	Enzymy chroniące bakterie przed toksycznym działaniem wolnych rodników tlenowych.
Rzęski	Warunkują zdolność ruchu bakterii.

EPIDEMIOLOGIA

Siedliskami bakterii z rodzaju *Listeria* są gleba, rozkładające się szczątki roślin, woda, ścieki. Ich źródłem mogą być udomowione i dzikie zwierzęta oraz rośliny. Transmisja odbywa się na drodze pokarmowej (bakterie mogą zanieczyszczać mięso, niepasteryzowane mleko, miękkie sery, surowe owoce i warzywa, kiełki), a także drogą wertykalną, w czasie ciąży lub porodu (patogeny pokonują barierę łożyskową i barierę krew – mózg). Możliwe jest też przeniesienie mikroorganizmów przez chore zwierzę (np. infekcje wśród weterynarzy) lub przez kontakt z materiałem klinicznym zawierającym *L. monocytogenes* (Szewczyk, 2019). Niedobory immunologiczne zwiększają ryzyko rozwoju zakażeń tymi bakteriami (Mateus i in., 2013; Pagliano i in., 2016).

CHOROBTWÓRCZOŚĆ

L. monocytogenes powoduje listeriozę noworodków (łac. *granulomatosis infantiseptica*). Postać wczesna listeriozy noworodków ma miejsce, gdy do infekcji dochodzi przez łożysko (zakażenia w I i II trymestrze ciąży prowadzą do poronienia lub urodzenia martwego płodu, zakażenie w III trymestrze skutkuje rozsianą infekcją wielonarządową o wysokiej śmiertelności – wewnątrz narządów powstają

ropnie, ziarniniaki, jest to tzw. granulomatoza noworodków). Postać późna listeriozy noworodków to ZOMR z posocznicą. Objawy infekcji pojawiają się w ciągu 1–3 tygodni po urodzeniu (Wang i in., 2021).

Bakterie bywają też odpowiedzialne za listeriozę starszych dzieci i osób dorosłych, mają postać objawów grypopodobnych lub nieżytu żołądka i jelit, najczęściej latem. Jest to nieinwazyjna, łagodna forma infekcji z biegunką (stolec może zawierać ślady krwi), czemu towarzyszą ból brzucha i gorączka. Bakterie z jelit mogą przedostać się do wątroby i rozsiać po całym organizmie (Szewczyk, 2019).

U weterynarzy i rzeźników odnotowuje się przypadki listeriozy skórnej. U osób poddawanych dializie może rozwinąć się zapalenie otrzewnej (Bierhoff i in., 2011), a u pacjentów z endoprotezami stawu kolanowego – septyczne zapalenie stawów.

Istnieje obowiązek zgłaszania ciężkich infekcji o etiologii *L. monocytogenes* (tj. zakażeń krwi, zakażeń noworodków i kobiet ciężarnych, ZOMR, wsierdzia i stawów). W Polsce w 2019 roku odnotowano 121 przypadków ciężkiej listeriozy (zapadalność wynosiła 0,32 na 100 tys. ludności) (Czarkowski i in., 2020). W roku 2018 było to 128 zachorowań na ciężką postać listeriozy (zapadalność 0,33 na 100 tys. mieszkańców). Wśród nich listeriozę wrodzoną rozpoznano kilkakrotnie (9 przypadków w roku 2019 i 3 przypadki w roku 2018). Przypadków zakażeń jelitowych nie rejestruje się.

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *L. monocytogenes* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie pałeczki ułożone w pary lub niewielkie grupy).
2. Test CAMP (Christie–Atkins–Munch–Peterson) – dodatni (widoczna charakterystyczna poszerzona strefa beta-hemolizy).
3. Zdolne do namnażania w temp. 4°C (drobnoustroje psychrofilne).
4. Ruchliwe w temp. 25°C („parasolowaty” typ wzrostu w miękkim słupku agarowym).
5. Wzrastają na pożywkach z dodatkiem 10% chlorku sodu (bakterie halofilne).
6. Rozkładają eskulinę.
7. Test na katalazę – dodatni.

W diagnostyce zakażeń wywoływanych przez *L. monocytogenes* można zastosować podłoża wybiórcze, np. selektywną pożywkę różnicującą PALCAM Listeria Agar (ang. *polymyxin acriflavine lithium chloride ceftazidime aesculin mannitol*). Drobnoustrój ten hydrolizuje eskulinę, ale nie fermentuje mannitolu. Pozostałe składniki podłoża hamują wzrost większości prokariotów zwykle obecnych w pokarmach i materiałach biologicznych. Do identyfikacji używa się także testów lateksowych i metod biologii molekularnej.

Materiał do badań stanowią próbki krwi, PMR, wody płodowe, smółka i mocz noworodka, próbki z pochwy i macicy, a także próbki żywności. W przypadku krwi i PMR – materiałów klinicznych fizjologicznie jałowych – bez względu na podejrzewany czynnik etiologiczny zakażenia bakteryjnego prowadzi się wstępną inkubację, namnażanie drobnoustrojów, np. przy użyciu aparatu Versa TREK lub BD Bactec (Tille, 2017; Szewczyk, 2019).

LECZENIE

W przypadku ciężkich zakażeń stosuje się m.in. ampicylinę, cefotaksym, trimetoprim-sulfametoksazol, meropenem (Żukowska i Hryniewicz, 2020).

PROFILAKTYKA

Brak profilaktyki swoistej. Należy unikać spożywania mięsa czy mleka i jego przetworów, które nie zostały poddane obróbce termicznej, a także dokładnie myć owoce i warzywa (Szewczyk, 2019).

Rodzaj *Bacillus* *Bacillus cereus* (laseczka woskowa)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Są to Gram-dodatnie, urzęsione, powszechnie występujące w przyrodzie laseczki ($1 \times 3\text{--}10 \mu\text{m}$). Wytwarzają położone centralnie spory o średnicy mniejszej niż poprzeczny przekrój komórki bakteryjnej (nie zmieniają zatem jej kształtu). Namnażają się zarówno na podłożach prostych, jak i wzbogaconych (mają małe wymagania odżywcze). Tworzą duże „woskowe” kolonie. Są ścisłymi tlenowcami (Szewczyk, 2019).

W Tabeli 9 opisano najważniejsze czynniki wirulencji laseczki woskowej, drobnoustroju wywołującego zakażenia układu pokarmowego (Szewczyk, 2019).

Tabela 9. Czynniki chorobotwórczości *B. cereus* (Szewczyk, 2019; Dietrich i in., 2021).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Toksyna wymiotna (cereulid)	Ciepłostała egzotoksyna (przez 90 minut nie ulega inaktywacji podczas ogrzewania w temp. 120°C). Pobudza aktywność nerwu błędnego w żołądku oraz zaburza funkcje hepatocytów, co może prowadzić do uszkodzenia wątroby. Skutkiem jej działania jest gwałtownie rozwijająca się postać wymiotna zatrucia pokarmowego (okres inkubacji schorzenia wynosi zaledwie kilka godzin i ustępuje pod tym względem jedynie intoksykacjom o etiologii <i>S. aureus</i>).
Enterotoksyny ciepłowrażliwe	Egzotoksyny produkowane w jelicie po spożyciu komórek bakterii lub ich endospor, najczęściej w produktach bogatych w białko lub warzywnych.
Endospory	Zapewniają bakteriom brak wrażliwości na trudne warunki środowiska (dzięki endosporom drobnoustroje długo utrzymują się w środowisku).

EPIDEMIOLOGIA

Endospory *B. cereus* zanieczyszczają produkty spożywcze, np. warzywa, mięso, zboża (szczególnie ryż). Bakterie mogą być częścią mikrobiomu człowieka, ale zwykle w jelitach nie występują zbyt licznie. *B. cereus* namnaża się w produktach spożywczych i powoduje zatrucia pokarmowe (Kotiranta i in., 2000; Szewczyk, 2019).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Istnieją dwie formy zatruc pokarmowych o etiologii *B. cereus*: postać wymiotna i postać biegunkowa. Postać wymiotna to intoksykacja, wynika ze spożycia zanieczyszczonych bakteriami potraw bogatych w węglowodany, np. ryżu. Początkowo obróbka termiczna inaktywuje komórki wegetatywne bakterii, ale jednocześnie obecne w pożywieniu endospory bakteryjne ulegają germinacji i przeistaczają się w komórki wegetatywne, po czym syntetyzowany jest cereulid. Okres inkubacji infekcji wynosi 1–5 godzin, a schorzenie trwa krócej niż 24 godziny (Szewczyk, 2019).

Pojawiają się mdłości, wymioty, skurcze brzucha (gorączki brak). Bardzo rzadko obserwowane jest piorunujące uszkodzenie wątroby.

Postać biegunkowa to infekcja rozwijająca się po spożyciu bakterii zanieczyszczających mięso, warzywa, sosy. Okres inkubacji wynosi w tym przypadku 8–16 godzin, a schorzenie trwa 1–2 doby. Do najczęstszych objawów należą: wodnista biegunka, nudności, skurcze brzucha (gorączki również brak) (Kotiranta i in., 2000).

Oportunistyczne drobnoustroje z rodzaju *Bacillus* (np. *B. subtilis*) mogą powodować pourazowe zakażenie gałki ocznej, zakażenie rogówki związane z noszeniem soczewek kontaktowych, rzadziej zapalenie płuc, wsierdza, OMR oraz infekcje uogólnione (Colaco i in., 2021). Zakażają rany pooperacyjne i oparzeniowe (Panghal i in., 2015).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *B. cereus* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie regularne laseczki z centralnie położonymi endosporami, nie zmieniającymi kształtu komórek bakterii).
2. Barwienie metodą Schaeffer–Fultona (wybarwione na zielono spory widoczne są wewnątrz różowych ciał komórkowych bakterii, a także poza nimi).
3. Test na katalazę – dodatni.
4. Testy wykrywające toksynę ciepłostalą i ciepłowrażliwą (choć nie są zwykle wykonywane).

LECZENIE

W zakażeniach układu pokarmowego o etiologii *B. cereus*, ze względu na łagodny przebieg, stosuje się tylko leczenie objawowe. W innych zakażeniach, inwazyjnych, sięga się po wankomycynę lub linezolid (Koizumi i in., 2020).

Rodzina *Clostridiaceae*

Rodzaj *Clostridioides*

Clostridioides difficile

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Są to duże (0,5–2 μm \times 3–17 μm), urzęsione, sporujące laseczki Gram-dodatnie. Ich owalne lub okrągłe endospory ułożone są w komórce podbiegunowo, co nadaje komórkom charakterystyczny kształt rakiety tenisowej. Bieguny komórek są zawsze zaokrąglone. Niektóre komórki bakteryjne wytwarzają otoczkę (Tijerina-Rodríguez i in., 2019).

Wraz z takimi neurotoksynogennymi drobnoustrojami jak *C. botulinum* i *C. tetani* bakterie *C. difficile* jeszcze do niedawna należały do rodzaju *Clostridium*, jednak przeniesiono je stosunkowo niedawno do osobnego rodzaju, *Clostridioides* spp. Chorobotwórczość niezwykle patogennych dla człowieka gatunków, *C. botulinum* i *C. tetani*, omówiono w rozdziale monografii poświęconym neuroinfekcjom bakteryjnym (Rozdział IX: Bakteryjne czynniki etiologiczne neuroinfekcji i choroby wywoływane przez neurotoksyny bakterii sporujących).

Laseczki z rodzaju *Clostridioides* nie wytwarzają katalazy, są ściśle beztlenowe. Mimo iż bakterie z rodziny *Clostridiaceae* nie mają dużych wymagań pokarmowych, hoduje się je najczęściej na pożywkach agarowych z dodatkiem krwi, ponieważ pozwala to na ocenę ich właściwości hemolitycznych. W przypadku gatunku *C. difficile* nie stwierdza się hemolizy krwinek czerwonych w pożywce. Do hodowli tych bakterii (podobnie jak w przypadku wszystkich bakterii z rodziny *Clostridiaceae*) stosuje się pożywki zapewniające niski potencjał oksydo-redukcyjny, np. podłoże Schaedlera, ponieważ są to bezwzględnie beztlenowce. Hodowle prowadzi się zwykle w temp. 35–37°C, w warunkach beztlenowych (Szewczyk, 2019).

W Tabeli 10 opisano najważniejsze czynniki wirulencji *C. difficile*.

Tabela 10. Czynniki chorobotwórczości *C. difficile* (Szewczyk, 2019; Tijerina-Rodríguez i in., 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Toksyna A	Wykazuje aktywność enterotoksyny, odpowiada za hipersekrecję płynów do światła jelita (co prowadzi do wodnisto-krwawej biegunki), uszkodzenie śluzówki i powstawanie nacieku zapalnego ściany jelita.
Toksyna B	Cytotoksyna odpowiedzialna za rozbicie połączeń międzykomórkowych nabłonka jelitowego, ze szczególną aktywnością w śluzówce jelita grubego. Odpowiada też za powstawanie błon rzekomych w obrębie ściany jelita grubego.
Białkowa toksyna binarna (ang. <i>C. difficile toxin</i> , CDT)	Egzotoksyna dwuskładnikowa, A-2B. Niektóre szczepy <i>C. difficile</i> , tzw. hiperzjadliwe, wytwarzają zwiększoną ilość toksyn A i B oraz (dodatkowo) białkową toksynę binarną, co w efekcie prowadzi do zakażenia o ciężkim przebiegu. CDT wykazuje działanie genotoksyczne w stosunku do wrażliwych komórek eukariotycznych, przez co hamuje ich cykl życiowy i prowadzi do śmierci.

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem *C. difficile* jest przewód pokarmowy ssaków. Bakterie występują w przewodzie pokarmowym 3,4–8% osób dorosłych (Zacharioudakis i in., 2015; Meltzer i in., 2019), wśród chorych hospitalizowanych odsetek ten sięga 30%, natomiast u noworodków i niemowląt obecność w kale laseczek *C. difficile* (lub jednej z ich toksyn) stwierdza się w 50% przypadków, tak więc przewód pokarmowy małych dzieci jest istotnym źródłem tego drobnoustroju w środowisku (Szewczyk, 2019).

Zakażenie może rozwijać się w wyniku spożycia zanieczyszczonych endosporami produktów spożywczych, choć ta droga nabycia infekcji wydaje się mieć drugorzędne znaczenie. W patogenezie zakażeń o etiologii *C. difficile* kluczowa jest obecność tych bakterii w jelicie grubym pacjenta oraz niekorzystny wpływ zastosowanej u niego – w celu wyleczenia infekcji o innej etiologii – antybiotykoterapii, szczególnie jeśli leczenie to przedłuża się i przebiega z wykorzystaniem leków szerokowidmowych. Dysbioza rozwijająca się w następstwie antybiotykoterapii umożliwia namnażanie *C. difficile* i toksyczne działanie tych bakterii na jelito grube (Martirosian i in., 2018).

Do leków przeciwbakteryjnych o silnym destrukcyjnym wpływie na mikrobiotę jelit należą: fluorochinolony, cefalosporyny II i III generacji, klindamycyna, ampicylina, amoksycylina, penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami beta-laktamaz (oprócz tikarcyliny z kwasem klawulanowym i piperacyliny z tazobaktamem) (Martirosian i in., 2018; Lee i in., 2021).

Do leków przeciwbakteryjnych o umiarkowanym destrukcyjnym wpływie na mikrobiotę jelit zaliczamy: makrolidy, kotrimoksazol, sulfonamidy i penicyliny inne niż te, które są silnie destrukcyjne (Martirosian i in., 2018; Lee i in., 2021).

Nieznaczny wpływ na mikrobiotę jelit wykazują: aminoglikozydy, bacytracyna, metronidazol, teikoplanina, wankomycyna, rifampicyna, chloramfenikol, tetracyklina, karbapenemy, daptomycyna, tigecyklina, cefalosporyny I i IV generacji (Martirosian i in., 2018; Lee i in., 2021).

W celu utrzymania prawidłowej mikrobioty jelit, szczególnie w trakcie terapii przeciwdrobnoustrojowej i po niej, zaleca się przyjmowanie probiotyków (Liao i in., 2021).

W warunkach szpitalnych drobnoustroje z gatunku *C. difficile* mogą zanieczyszczać środowisko. Ponadto mogą być przejściowo obecne na rękach personelu, skąd są łatwo przenoszone na kolejnego chorego. Pacjenta z infekcją o etiologii *C. difficile* należy bezwzględnie izolować celem zminimalizowania ryzyka szerzenia się zakażenia. Spory *C. difficile* zachowują żywotność przez wiele

miesiący ze względu na znaczną oporność na działanie czynników fizycznych i chemicznych, w tym na podwyższoną temperaturę i wysychanie, a także działanie środków dezynfekcyjnych (Martirosian i in., 2018).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Postaci kliniczne infekcji wywoływanych przez bakterie z gatunku *C. difficile* opisano w Tabeli 11.

Tabela 11. Postaci kliniczne zakażeń o etiologii *C. difficile* (Czepiel i in., 2019; Szewczyk, 2019).

Jednostka chorobowa	Opis
Biegunka poantybiotykowa	Biegunka ma zwykle charakter sekrecyjny, jest wodnista, rzadko z domieszką krwi i śluzu, pojawia się między 5 i 10 dniem antybiotykoterapii, chociaż może także wystąpić już w pierwszym dniu lub nawet po 10 tygodniach od jej zakończenia. Biegunce niekiedy towarzyszą gorączka i leukocytoza. Podczas kolonoskopii nie obserwuje się zmian zapalnych w błonie śluzowej jelita.
Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy (łac. <i>colitis pseudomembranacea</i>)	Poantybiotykowe zapalenie okrężnicy. Stolce bardzo liczne, zawierają śluz i krew, a na śluzówce jelita występują nacieki zapalne, błony rzekome i szaro-żółte tarczki zawierające włóknik, leukocyty i bakterie. Częste są nawroty, wywoływane przez ten sam szczep <i>C. difficile</i> , nawet w odstępie kilku miesięcy od pierwszego epizodu chorobowego.
Inne	Czasem zakażenie może przebiegać bez biegunki, a obraz kliniczny przypomina „ostry brzuch” lub tzw. <i>megacolon toxicum</i> – stan, w którym może dojść do perforacji ściany jelita (postać kliniczna obarczona wysoką śmiertelnością). <i>C. difficile</i> bywa przyczyną biegunek u chorych poddawanych terapii przeciwnowotworowej, może także powodować nawroty nieswoistych chorób zapalnych, jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy choroba Crohna. Może mieć też udział w infekcjach związanych z niedrożnością jelit.

W 2019 roku w Polsce zarejestrowano 11 310 przypadków zapalenia jelit o etiologii *C. difficile* (zapadalność wyniosła 29,5 na 100 tys. ludności) (Czarkowski i in., 2020), w roku 2018 były to 11 592 zachorowania (zapadalność 30,2 na 100 tys. ludności). Ponad 85% tych chorych musiało być poddanych leczeniu zakażenia *C. difficile* w warunkach szpitalnych. Najwyższą zapadalność odnotowywano wśród osób powyżej 60. roku życia.

DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ O ETIOLOGII *C. DIFFICILE*

Badanie w kierunku toksynotwórczych szczepów *C. difficile* należy wykonywać u wszystkich hospitalizowanych chorych z podejrzeniem biegunki infekcyjnej. Ponieważ u noworodków i niemowląt często stwierdza się nosicielstwo, w tym także szczepów toksynotwórczych, dlatego też w tej grupie chorych bardzo istotne jest wykluczenie innych czynników etiologicznych biegunki (Martirosian i in., 2018).

Zaleca się obecnie co najmniej dwustopniowy algorytm diagnostyczny. W pierwszym etapie w kale pacjenta poszukuje się swoistego antygeny *C. difficile* – dehydrogenazy glutaminianowej (ang. *glutamate dehydrogenase*, GDH). Wynik ujemny świadczy o braku *C. difficile* i kończy diagnostykę. Wynik dodatni świadczy o obecności *C. difficile* w kale i wymaga dalszego badania w celu stwierdzenia obecności toksyn tych bakterii. Wykrycie toksyn wskazuje na obecność szczepu toksynotwórczego w kale. W celu przyspieszenia diagnostyki w praktyce często równocześnie

wykonuje się badanie w kierunku obecności GDH i toksyn *C. difficile* przy użyciu szybkich testów immunochromatograficznych. Brak toksyn wymaga dalszej weryfikacji. Wtedy najczęściej w kale poszukuje się obecności materiału genetycznego drobnoustrojów, tj. genów kodujących toksyny *C. difficile*. Można też wykonać posiew kału, a następnie zbadać obecność toksyn wydzielanych przez wyhodowany szczep. Możliwe jest również rozpoczęcie diagnostyki od badania molekularnego – wynik ujemny świadczy o braku szczepu toksynotwórczego i kończy proces diagnostyczny. Jeśli zachodzi potrzeba wyhodowania *C. difficile* z kału chorego, to hodowlę prowadzi się na wybiórczej pożywce zawierającej m.in. antybiotyki: cykloserynę i cefoksytynę, jak np. podłoże CCFA (ang. *cycloserine cefoxitin fructose agar*) (Martirosian i in., 2018; Szewczyk, 2019; Lee i in., 2021).

LECZENIE

Jeśli to możliwe, należy jak najszybciej zaprzestać stosowania antybiotyków, które spowodowały chorobę o etiologii *C. difficile*. Czasem odstawienie antybiotyku wystarcza do jej opanowania. W zależności od ciężkości epizodu lub nawrotów w leczeniu stosuje się metronidazol, wankomycynę, fidaksozomycynę jako leki pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu w monoterapii lub w skojarzeniu (Martirosian i in., 2018; Czepiel i in., 2019). W ciężkich przypadkach i nawracających zakażeniach można rozważyć przeszczep mikrobioty jelitowej („przeszczep kału”) od zdrowego członka rodziny (Juszczuk i in., 2017).

PROFILAKTYKA

Do metod prewencyjnych zaliczamy: wczesną diagnostykę mikrobiologiczną, natychmiastową terapię przeciwdrobnoustrojową, bezwzględną izolację lub kohortowanie osób zakażonych, mycie i dezynfekcję rąk, wzmożenie reżimu sanitarnego w oddziale, w którym wystąpił przypadek zakażenia o etiologii *C. difficile*, właściwe mycie i dezynfekcję pomieszczeń szpitalnych, zmniejszenie zużycia antybiotyków w szpitalu i racjonalizację ich stosowania (Martirosian i in., 2018). Chorobotwórcze szczepy *C. difficile* oraz wytwarzane przez nie toksyny znajdują się na liście czynników alarmowych (Rozporządzenie Ministra Zdrowia, 2011).

Bibliografia

- Aihara M., Tsuchimoto D., Takizawa H., Azuma A., Wakebe H., Ohmoto Y., Imagawa K., Kikuchi M., Mukaida N., Matsushima K. 1997. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 production by a gastric cancer cell line, MKN45. *Infection and Immunity* 65(8), str. 3218–3224.
DOI: [10.1128/iai.65.8.3218-3224.1997](https://doi.org/10.1128/iai.65.8.3218-3224.1997).
- Atherton J.C., Cao P., Peek R.M. Jr, Tummuru M.K., Blaser M.J., Cover T.L. 1995. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *Journal of Biological Chemistry* 270(30), str. 17771–17777.
DOI: [10.1074/jbc.270.30.17771](https://doi.org/10.1074/jbc.270.30.17771).
- Austin B. 2010. Vibrios as causal agents of zoonoses. *Veterinary Microbiology* 140(3–4), str. 310–317.
DOI: [10.1016/j.vetmic.2009.03.015](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.015).
- Bartnik W., Celińska-Cedro D., Dzieniszewski J., Łaszewicz W., Mach T., Przytułski K., Skrzydło-Radomańska B. 2014. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologia Kliniczna* 6(2), str. 41–49.
- Bierhoff M., Krutwagen E., van Bommel E.F., Verburgh C.A. 2011. *Listeria* peritonitis in patients on peritoneal dialysis: two cases and a review of the literature. *Netherlands Journal of Medicine* 69(10), str. 461–464.
- Booth J.S., Goldberg E., Barnes R.S., Greenwald B.D., Szein M.B. 2020. Oral typhoid vaccine Ty21a elicits antigen-specific resident memory CD4⁺ T cells in the human terminal ileum lamina propria and epithelial compartments. *Journal of Translational Medicine* 18(1), nr art. 102. DOI: [10.1186/s12967-020-02263-6](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02263-6).
- Cardoso M.J., Nicolau A.I., Borda D., Nielsen L., Maia R.L., Møretrø T., Ferreira V., Knøchel S., Langsrud S., Teixeira P. 2021. *Salmonella* in eggs: From shopping to consumption – a review providing an evidence-

- based analysis of risk factors. *Comprehensive Reviews of Food Science and Food Safety* 20(3), str. 2716–2741. DOI: [10.1111/1541-4337.12753](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12753).
- Censini S., Lange C., Xiang Z., Crabtree J.E., Ghiara P., Borodovsky M., Rappuoli R., Covacci A. 1996. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, str. 14648–14653. DOI: [10.1073/pnas.93.25.14648](https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14648).
- Chmielewska S.J., Fiedoruk K., Daniluk T., Ściepuk M., Kaczmarzyk D., Leszczyńska K. 2016. Znaczenie uropatogennych szczepów *Escherichia coli* (UPEC) w etiopatogenezie zakażeń układu moczowego. *Postępy Mikrobiologii* 55(1), str. 45–56.
- Coburn B., Grassl G.A., Finlay B.B. 2007. *Salmonella*, the host and disease: a brief review. *Immunology and Cell Biology* 85, str. 112–118. DOI: [10.1038/sj.icb.7100007](https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100007).
- Colaco C.M.G., Basile K., Draper J., Ferguson P.E. 2021. Fulminant *Bacillus cereus* food poisoning with fatal multi-organ failure. *BMJ Case Reports* 14(1), nr art. e238716. DOI: [10.1136/bcr-2020-238716](https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238716).
- Czarkowski M.P., Niewęglowska A., Szmulik-Misiurek K., Zbrzeźniak J. 2020. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A., Goldman S., Wultańska D., Garlicki A., Biesiada G. 2019. *Clostridium difficile* infection: review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 38(7), str. 1211–1221. DOI: [10.1007/s10096-019-03539-6](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6).
- Dietrich R., Jessberger N., Ehling-Schulz M., Märtilbauer E., Granum P.E. 2021. The food poisoning toxins of *Bacillus cereus*. *Toxins* 13(2), nr art. 98. DOI: [10.3390/toxins13020098](https://doi.org/10.3390/toxins13020098).
- Dutta B.P., Kumar N., Meshram K.C., Yadav R., Sodha S.V., Gupta S. 2021. Cholera outbreak associated with contaminated water sources in paddy fields, Mandla District, Madhya Pradesh, India. *Indian Journal of Public Health Research and Development* 65(Suppl.), str. S46–S50. DOI: [10.4103/ijph.IJPH_1118_20](https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_1118_20).
- Dzierżanowska-Fangrat K. 2021. *Przewodnik antybiotykoterapii 2021*. Wydawnictwo Medyczne Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała.
- Fedorowicz S.A., Radzikowska K.J., Mende K., Ferenc S., Gnus J. 2020. *Helicobacter pylori* – dotychczasowa terapia i leczenie współczesne. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne* 10(1), str. 49–55. DOI: [10.17219/pzp/118082](https://doi.org/10.17219/pzp/118082).
- Gharst G., Oyarzabal O.A., Hussain S.K. 2013. Review of current methodologies to isolate and identify *Campylobacter* spp. from foods. *Journal of Microbiological Methods* 95, str. 84–92. DOI: [10.1016/j.mimet.2013.07.014](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2013.07.014).
- Gomes T.A., Elias W.P., Scaletsky I.C., Guth B.E., Rodrigues J.F., Piazza R.M., Ferreira L.C., Martinez M.B. 2016. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Brazilian Journal of Microbiology* 47(Suppl. 1), str. 3–30. DOI: [10.1016/j.bjm.2016.10.015](https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.015).
- Harris J.B., LaRocque R.C., Qadri F., Ryan E.T., Calderwood S.B. 2012. Cholera. *Lancet* 379(9835), str. 2466–2476. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60436-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60436-X).
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1994. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, tom 61. WHO, Lyon.
- Igwaran A., Okoh A. 2019. Human campylobacteriosis: a public health concern of global importance. *Heliyon* 5(11), nr art. e02814. DOI: [10.1016/j.heliyon.2019.e02814](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02814).
- Issenhuth-Jeanjean S., Roggentin P., Mikoleit M., Guibourdenche M., de Pinna E., Nair S., Fields P.I., Weill F.X. 2014. Supplement 2008–2010 (no. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. *Research in Microbiology* 165(7), str. 526–530. DOI: [10.1016/j.resmic.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004).
- Jamshidi A., Zeinali T. 2019. Significance and characteristics of *Listeria monocytogenes* in poultry products. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2019, nr art. 7835253. DOI: [10.1155/2019/7835253](https://doi.org/10.1155/2019/7835253).
- Jenkins S.V., Robeson M.S. 2nd, Griffin R.J., Quick C.M., Siegel E.R., Cannon M.J., Vang K.B., Dings R. 2019. Gastrointestinal tract dysbiosis enhances distal tumor progression through suppression of leukocyte trafficking. *Cancer Research* 79(23), str. 5999–6009. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-18-4108](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-4108).
- Johnson R., Mylona E., Frankel G. 2018. Typhoidal *Salmonella*: distinctive virulence factors and pathogenesis. *Cellular Microbiology* 20, str. 1–14. DOI: [10.1111/cmi.12939](https://doi.org/10.1111/cmi.12939).
- Juszczyk K., Grudlewska K., Mikucka A., Gospodarek-Komkowska E. 2017. Przeszczepienie mikrobioty jelitowej – metoda leczenia nawracających zakażeń o etiologii *Clostridium difficile* i innych chorób. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 71, str. 220–226.

- Kaper J.B., Morris J.G. Jr, Levine M.M. 1995. Cholera. *Clinical Microbiology Reviews Journal* 8(1), str. 48–86. DOI: [10.1128/CMR.8.1.48](https://doi.org/10.1128/CMR.8.1.48).
- Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L. 2004. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology* 2(2), str. 123–140. DOI: [10.1038/nrmicro818](https://doi.org/10.1038/nrmicro818).
- Ke Y., Lu W., Liu W., Zhu P., Chen Q., Zhu Z. 2020. Non-typhoidal *Salmonella* infections among children in a tertiary hospital in Ningbo, Zhejiang, China, 2012–2019. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 14(10), nr art. e0008732. DOI: [10.1371/journal.pntd.0008732](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008732).
- Kenny B., DeVinney R., Stein M., Reinscheid D.J., Frey E.A., Finlay B.B. 1997. Enteropathogenic *E. coli* transfers its receptor for intimin adherence into mammalian cells. *Cell* 91, str. 511–520. DOI: [10.1016/S0092-8674\(00\)80437-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80437-7).
- Koizumi Y., Okuno T., Minamiguchi H., Hodohara K., Mikamo H., Andoh A. 2020. Survival of a case of *Bacillus cereus* meningitis with brain abscess presenting as immune reconstitution syndrome after febrile neutropenia – a case report and literature review. *BMC Infectious Diseases* 20(1), nr art. 15. DOI: [10.1186/s12879-019-4753-1](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4753-1).
- Kotiranta A., Lounatmaa K., Haapasalo M. 2000. Epidemiology and pathogenesis of *Bacillus cereus* infections. *Microbes and Infection* 2(2), str. 189–198. DOI: [10.1016/s1286-4579\(00\)00269-0](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)00269-0).
- Lai C.K., Chen Y.-A., Lin C.-J., Lin H.-J., Kao M.-C., Huang M.-Z., Lin Y.-H., Chiang-Ni C., Chen C.-J., Lo U.-G. 2016. Molecular mechanisms and potential clinical applications of *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 6, str. 9. DOI: [10.3389/fcimb.2016.00009](https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00009).
- Lee H.S., Plechot K., Gohil S., Le J. 2021. *Clostridium difficile*: diagnosis and the consequence of over diagnosis. *Infectious Diseases and Therapy* 10(2), str. 687–697. DOI: [10.1007/s40121-021-00417-7](https://doi.org/10.1007/s40121-021-00417-7).
- Levine M.M., Kotloff K.L., Barry E.M., Pasetti M.F., Sztein M.B. 2013. Clinical trials of *Shigella* vaccines: two steps forward and one step back on a long, hard road. *Nature Reviews Microbiology* 5, str. 540–553. DOI: [10.1038/nrmicro1662](https://doi.org/10.1038/nrmicro1662).
- Liao W., Chen C., Wen T., Zhao Q. 2021. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Gastroenterology* 55(6), str. 469–480. DOI: [10.1097/MCG.0000000000001464](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001464).
- Łaszewicz W. 2004. Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. Trans Humana Wydawnictwo Uniwersyteckie, Białystok.
- Mach T., Szczeklik K. 2018. Algorytmy postępowania w ostrej bieguncie infekcyjnej. *Zakażenia XXI wieku* 1(5), str. 245–225.
- Martirosian G., Hryniewicz W., Ozorowski T., Pawlik K., Deptuła A. 2018. Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Dostępne online: http://antybio-tyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/clostridium-difficile-2018-3_12_net.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Mateus T., Silva J., Maia R.L., Teixeira P. 2013. Listeriosis during pregnancy: a public health concern. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2013, nr art. 851712. DOI: [10.1155/2013/851712](https://doi.org/10.1155/2013/851712).
- Mattock E., Blocker A.J. 2017. How do the virulence factors of *Shigella* work together to cause disease? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 7, nr art. 64. DOI: [10.3389/fcimb.2017.00064](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00064).
- Mayer C.L., Leibowitz C.S., Kurosawa S., Stearns-Kurosawa D.J. 2012. Shiga toxins and the pathophysiology of hemolytic uremic syndrome in humans and animals. *Toxins* 4, str. 1261–1287. DOI: [10.3390/toxins4111261](https://doi.org/10.3390/toxins4111261).
- Medalla F., Gu W., Friedman C.R., Judd M., Folster J., Griffin P.M., Hoekstra R.M. 2021. Increased incidence of antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* infections, United States, 2004–2016. *Emerging Infectious Diseases* 27(6), str. 1662–1672. DOI: [10.3201/eid2706.204486](https://doi.org/10.3201/eid2706.204486).
- Meltzer E., Smollan G., Huppert A., Fluss R., Tal I., Gilboa M., Zilberman-Daniels T., Keller N., Rahav G., Regev-Yochay G. 2019. Universal screening for *Clostridioides difficile* in a tertiary hospital: risk factors for carriage and clinical disease. *Clinical Microbiology and Infection* 25(9), str. 1127–1132. DOI: [10.1016/j.cmi.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.002).
- Nataro J.P., Kaper J.B., Robins-Browne R., Prado V., Vial P., Levine M.M. 1987. Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells. *Pediatric Infectious Disease Journal* 6, str. 829–831. DOI: [10.1097/00006454-198709000-00008](https://doi.org/10.1097/00006454-198709000-00008).
- Pagliano P., Ascione T., Boccia G., De Caro F., Esposito S. 2016. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Le Infezioni in Medicina* 24(2), str. 105–111.

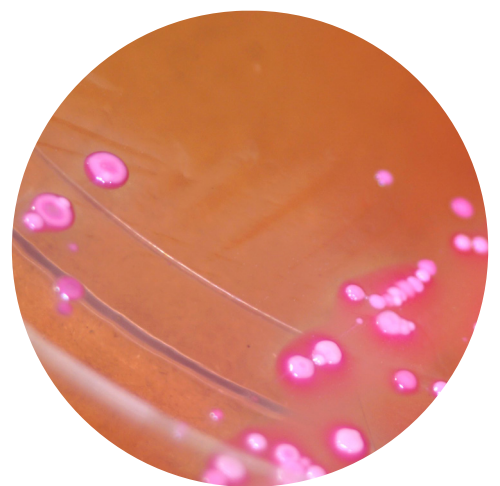
- Panghal M., Singh K., Kadyan S., Chaudary U., Yadav J.P. 2015. The analysis of distribution of multidrug resistant *Pseudomonas* and *Bacillus* species from burn patients and burn ward environment. *Burns* 41(4), str. 812–819. DOI: [10.1016/j.burns.2014.10.014](https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.10.014).
- Parry C., Hien T.T., Dougan G., White N.J., Farrar J.J. 2002. Typhoid fever. *New England Journal of Medicine* 347(22), str. 1770–1782. DOI: [10.1056/NEJMra020201](https://doi.org/10.1056/NEJMra020201).
- Pérez-Reytor D., Jaña V., Pavez L., Navarrete P., García K. 2018. Accessory toxins of *Vibrio* pathogens and their role in epithelial disruption during infection. *Frontiers in Microbiology* 9, nr art. 2248. DOI: [10.3389/fmicb.2018.02248](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02248).
- Qadri F., Svennerholm A.M., Faruque A.S., Sack R.B. 2005. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. *Clinical Microbiology Reviews* 18, str. 465–483. DOI: [10.1128/CMR.18.3.465-483.2005](https://doi.org/10.1128/CMR.18.3.465-483.2005).
- Rafique R., Rashid M.-U., Monira S., Rahman Z., Mahmud M. T., Mustafiz M., Saif-Ur-Rahman K.M., Johura F.T., Islam S., Parvin T., Bhuyian M.S., Sharif M.B., Rahman S.R., Sack D.A., Sack R.B., George C.M., Alam M. 2016. Transmission of infectious *Vibrio cholerae* through drinking water among the household contacts of cholera patients (CHoBI7 Trial). *Frontiers in Microbiology* 7, nr art. 1635. DOI: [10.3389/fmicb.2016.01635](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01635).
- Ramamurthy T., Nandy R.K., Mukhopadhyay A.K., Dutta S., Mutreja A., Okamoto K., Miyoshi S.I., Nair G.B., Ghosh A. 2020. Virulence regulation and innate host response in the pathogenicity of *Vibrio cholerae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10, nr art. 572096. DOI: [10.3389/fcimb.2020.572096](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572096).
- Riddle M. 2018. Current management of acute diarrheal infections in adults. *Polish Archives of Internal Medicine* 128(11), str. 685–692. DOI: [10.20452/pamw.4363](https://doi.org/10.20452/pamw.4363).
- Robins-Browne R.M., Holt K.E., Ingle D.J., Hocking D.M., Yang J., Tauschek M. 2016. Are *Escherichia coli* pathotypes still relevant in the era of whole-genome sequencing? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 6, nr art. 141. DOI: [10.3389/fcimb.2016.00141](https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00141).
- Rohmer L., Jacobs M.A., Brittnacher M.J., Fong C., Hayden H.S., Hocquet D., Weiss E.J., Radey M., Germani Y., Talukder K.A., Hager A.J., Kemner J.M., Sims-Day E.H., Matamouros S., Hager K.R., Miller S.I. 2014. Genomic analysis of the emergence of 20th century epidemic dysentery. *BMC Genomics* 15(1), nr art. 355. DOI: [10.1186/1471-2164-15-355](https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-355).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 roku w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala. 2011. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000240/O/D20210240.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Schroeder G.N., Hilbi H. 2008. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signalling, invasion, and death by type III secretion. *Clinical Microbiology Reviews* 21, str. 134–156. DOI: [10.1128/cmr.00032-07](https://doi.org/10.1128/cmr.00032-07).
- Šeligová B., Lukáč L., Bábelová M., Vávrová S., Sulo P. 2020. Diagnostic reliability of nested PCR depends on the primer design and threshold abundance of *Helicobacter pylori* in biopsy, stool, and saliva samples. *Helicobacter* 5(2), nr art. e12680. DOI: [10.1111/hel.12680](https://doi.org/10.1111/hel.12680).
- Silva J., Teixeira P. 2015. Tackling *Campylobacter*: a review. *American Journal of Food Science and Technology* 3(2), str. 107–124. DOI: [10.7726/ajafst.2015.1008](https://doi.org/10.7726/ajafst.2015.1008).
- Skarp C.P.A., Hänninen M.L., Rautelin H.I.K. 2016. Campylobacteriosis: the role of poultry meat. *Clinical Microbiology and Infection* 22, str. 103–109. DOI: [10.1016/j.cmi.2015.11.019](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.019).
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Szosland-Fałtyń A., Bartodziejska B., Laskarys J., Chmiela M. 2018. Zakażenia *Campylobacter* – poważny problem higieniczno-epidemiologiczny dwudziestego pierwszego wieku. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 72, str. 678–685.
- Testerman T.L., McGee D.J., Mobley H.L.T. 2001. Chapter 34. Adherence and colonization. W: Mendz G.L., Hazell S.L. (red.) *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. ASM Press, Waszyngton. Dostępne online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2437/> (dostęp: 1.06.2021).
- Thursby E., Juge N. 2017. Introduction to the human gut microbiota. *Journal of Biochemistry* 474, str. 1823–1836. DOI: [10.1042/BCJ20160510](https://doi.org/10.1042/BCJ20160510).
- Tijerina-Rodríguez L., Villarreal-Treviño L., Morfín-Otero R., Camacho-Ortíz A., Garza-González E. 2019. Virulence factors of *Clostridioides (Clostridium) difficile* linked to recurrent infections. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2019, nr art. 7127850. DOI: [10.1155/2019/7127850](https://doi.org/10.1155/2019/7127850).
- Tille P. 2017. *Bailey & Scotts Diagnostic Microbiology*, Wyd. 14. Elsevier, St. Louis, Missouri.

- Tribble D.R. 2017. Antibiotic therapy for acute watery diarrhea and dysentery. *Military Medicine* 182(Suppl. 2), str. 17–25. DOI: [10.7205/MILMED-D-17-00068](https://doi.org/10.7205/MILMED-D-17-00068).
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf> (dostęp: 01.06.2021).
- Wang Z., Tao X., Liu S., Zhao Y., Yang X. 2021. An update review on *Listeria* infection in pregnancy. *Infection and Drug Resistance* 14, str. 1967–1978. DOI: [10.2147/IDR.S313675](https://doi.org/10.2147/IDR.S313675).
- Wassenaar T.M., Blaser M.J. 1999. Pathophysiology of *Campylobacter jejuni* infections of humans. *Microbes and Infection* 1, str. 1023–1033. DOI: [10.1016/s1286-4579\(99\)80520-6](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(99)80520-6).
- WHO. 2005. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. Dostępne online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43252> (dostęp: 1.06.2021).
- WHO. 2021a. Diarrhoeal disease. Dostępne online: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/diarrhoeal-disease> (dostęp: 1.06.2021).
- WHO. 2021b. Ending preventable deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. Dostępne online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79207/WHO_FWC_MCA_13_01_eng.pdf;jsessionid=CDE622A0540317401EA2EF025D3A8B25?sequence=1 (dostęp: 1.06.2021).
- Wierzbicka D., Podsiadły E. 2019. Zakażenia i zarażenia przewodu pokarmowego w kontekście diagnostyki mikrobiologicznej wykonywanej w Polsce. *Zakażenia XXI Wieku* 2(4), str. 175–179. DOI: [10.31350/zakazenia/2019/4/Z201901](https://doi.org/10.31350/zakazenia/2019/4/Z201901).
- Wilcox M.H., Chalmers J.D., Nord C.E., Freeman J., Bouza E. 2017. Role of cephalosporines in the era of *C. difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72, str. 1–18. DOI: [10.1093/jac/dkw385](https://doi.org/10.1093/jac/dkw385).
- Yeung P.S., Boor K.J. 2004. Epidemiology, pathogenesis, and prevention of foodborne *Vibrio parahaemolyticus* infections. *Foodborne Pathogens and Disease* 1(2), str. 74–88. DOI: [10.1089/153531404323143594](https://doi.org/10.1089/153531404323143594).
- Zacharioudakis I.M., Zervou F.N., Pliakos E.E., Ziakas P.D., Mylonakis E. 2015. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 110(3), str. 381–390. DOI: [10.1038/ajg.2015.22](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.22).
- Żukowska A., Hryniewicz W. 2020. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf (dostęp: 1.06.2021).

ROZDZIAŁ VI

BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO

CHAPTER VI
BACTERIAL ETIOLOGICAL FACTORS
OF THE URINARY TRACT INFECTIONS



Wprowadzenie

Zakażenie układu moczowego (ZUM, ang. *urinary tract infection* – UTI) to jedna z częściej występujących u ludzi infekcji. Może rozwijać się zarówno w dolnych, jak i górnych drogach moczowych. Najczęściej dotyczy cewki moczowej oraz pęcherza moczowego, a u starszych mężczyzn także gruczołu krokowego. Znacznie rzadziej zakażenia obejmują miąższ nerek (Grabe i in., 2017; Hryniewicz, 2017; Kupilas, 2006; Myśliwiec, 2011).

ZUM stanowią około 40% wszystkich zakażeń szpitalnych i 10–20% infekcji pozaszpitalnych. Wśród pacjentów w wieku od 2 do 50 lat ZUM występują nawet 50 razy częściej u osób płci żeńskiej w porównaniu z populacją osób płci męskiej. Związane jest to z długością cewki moczowej (zdecydowanie krótszej u kobiet). W grupie mężczyzn po 60. roku życia wzrasta co prawda częstość zachorowań na ZUM, głównie na skutek powiększenia gruczołu krokowego, jednak kobiety z tego przedziału wiekowego i tak chorują dwukrotnie częściej niż mężczyźni. Szacuje się, że około połowa populacji kobiet i 12% mężczyzn doświadcza przynajmniej jednego epizodu ZUM w życiu (Duława i Drabczyk, 2020; Holecki i in., 2015).

Mocz zdrowego człowieka nie zawiera drobnoustrojów. W warunkach fizjologicznych bakterie przedostające się okresowo drogą wstępującą do cewki moczowej lub pęcherza moczowego są eliminowane dzięki sprawnym miejscowym mechanizmom obronnym układu moczowego, takim jak np. kwaśny odczyn moczu (pH 5,5), wysokie stężenie mocznika i kwasów organicznych w moczu, a także obecność immunoglobulin klas IgA i IgG, białek Tamma–Horsfalla oraz mukopolisacharydów, tworzących barierę ochronną na powierzchni błony śluzowej pęcherza moczowego, utrudniających adhezję prokariotów. Regularne opróżnianie pęcherza podczas mikcji, prawidłowa perystaltyka moczowodów, szczelne ujścia moczowodów warunkują skuteczne wyptukiwanie bakterii.

W przypadku upośledzenia któregokolwiek z wymienionych mechanizmów obronnych organizmu dochodzi do niekontrolowanego namnożenia się bakterii w drogach moczowych i wystąpienia objawów klinicznych infekcji. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi ZUM są fizyczne przeszkody w odpływie moczu, zwykle u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi układu moczowego lub jego wadami anatomicznymi, w których następstwie dochodzi do zalegania moczu w pęcherzu moczowym, wstecznego odpływu pęcherzowo-moczowodowego, zwężenia moczowodów lub ujścia zewnętrznego cewki moczowej. Do ZUM predysponują zaburzenia czynności nabłonka dróg moczowych, obecność złogów w układzie moczowym, wtórne nefropatie z powodu cukrzycy lub chorób układowych, zabiegi urologiczne, np. cewnikowanie dróg moczowych. ZUM występują częściej u osób bardzo aktywnych seksualnie, u osób stosujących nadmierną lub niedostateczną higienę okolic ujścia cewki moczowej, a także u kobiet korzystających z dopochwowych środków antykoncepcyjnych. ZUM są zwykle spowodowane przedostaniem się bakterii zasiedlających okolice krocza do ujścia cewki moczowej.

W wyniku ZUM u pacjenta pojawiają się nieprzyjemne i uciążliwe objawy kliniczne (uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uporczywa potrzeba oddania moczu oraz częste oddawanie niewielkich objętości moczu, u kobiet mogą dodatkowo wystąpić bóle podbrzusza). U dzieci ZUM należy podejrzewać w przypadku wystąpienia gorączki o nieustalonej przyczynie, której towarzyszą różnorodne objawy: wymioty, biegunka, brak łaknienia, brak przyrostu masy ciała, bóle brzucha, nadmierna senność, drażliwość, zaburzenia oddawania moczu, objawy dyzuryczne, a także zmiana barwy, przejrzystości i zapachu moczu (Sikorska-Siudek, 2004; Żurowska i in., 2016).

ZUM diagnozuje się na podstawie objawów prezentowanych przez pacjenta oraz badań laboratoryjnych moczu, ogólnych i bakteriologicznych. Próbkę moczu na posiew uzyskuje się zwykle ze środkowego strumienia, po wcześniejszej higienie okolic intymnych (Holecki i in., 2015).

Po zdiagnozowaniu ZUM pacjenta należy poddać leczeniu zgodnie ze wskazaniami antybiogramu wykonanego dla wyizolowanego z próbki moczu drobnoustroju odpowiedzialnego za infekcję. Jeśli leczenie będzie nieprawidłowe, to zakażenie może szerzyć się w górę moczowodów, aż do nerek. Zakażenie nerek jest z kolei bardzo niebezpieczną infekcją, która może doprowadzić do trwałego uszkodzenia tych narządów. U części pacjentów, zwłaszcza z obniżoną odpornością, ZUM może prowadzić do zakażenia krwi, posocznicy (urosepsy) i wstrząsu septycznego (Grabe i in., 2017).

Czynnikami etiologicznymi ZUM są najczęściej bakterie wchodzące w skład flory endogennej pacjenta. Większość infekcji (nawet 80–90%) jest wywołana przez Gram-ujemną pałeczkę z gatunku *Escherichia coli*, naturalnie bytującą w przewodzie pokarmowym i kolonizującą okolice odbytu. Od pacjentów z ZUM izolowane są też pałeczki jelitowe z rodzajów *Klebsiella* i *Proteus*. U pacjentów hospitalizowanych możliwe są również ZUM wywołane przez jeszcze inne rodzaje pałeczek rzędu *Enterobacterales*. Również mikroorganizmy *Pseudomonas* spp., rodzaj Gram-ujemnych pałeczek nie należących do rzędu *Enterobacterales*, są ważnym czynnikiem etiologicznym ZUM. Spośród bakterii Gram-dodatnich przyczyną infekcji mogą być „paciorkowce kałowe” (*Enterococcus* spp., najczęściej *E. faecalis*, znacznie rzadziej *E. faecium*), CNS, głównie *Staphylococcus saprophyticus*, a także *Corynebacterium urealyticum*. ZUM mogą też, aczkolwiek rzadko, wywołać drożdżaki z rodzaju *Candida* – dotyczy to przede wszystkim pacjentów leczonych antybiotykami (Duława i Drabczyk, 2020; Kupilas, 2006; Piecha, 2017; Sikorska-Siudek, 2004).

Wirusy sporadycznie odpowiadają za infekcje dróg moczowych. Od pacjentów z obniżoną odpornością, po przeszczepach, u których rozwinęło się ostre krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, izolowano materiał genetyczny wirusa cytomegalii, wirusa BK, adenowirusa lub wirusa opryszczki pospolitej (Brauncajs i Moskwa, 2021; Uusküla i Raukas, 2004).

Bakterie powodujące ZUM są bardzo dobrze przystosowane do przeżycia w drogach moczowych człowieka pomimo wielu występujących tu mechanizmów obronnych. Z jednej strony zatem o rozwoju ZUM decyduje wirulencja drobnoustrojów, z drugiej – sprawność naturalnych mechanizmów obronnych organizmu. Drobnoustroje są zdolne do szybkiego namnażania się w moczu i skutecznej kolonizacji okolic cewki moczowej z wykorzystaniem białek adhezyjnych i wyspecjalizowanych do tego celu fimbrii (dzięki nim bakterie mocno przylegają do nabłonka dróg moczowych) (Chmielewska i Leszczyńska, 2020; Holecki i in., 2015; Piecha, 2017; Róžański, 2010). Mogą produkować różne, wydzielane pozakomórkowo enzymy, np. ureazę, proteazę, elastazę, a także hemolizyny. Ureaza zwiększa stężenie amoniaku w moczu i alkalizuje go. Amoniak działa bezpośrednio cytotoksycznie na komórki nabłonkowe dróg moczowych oraz inaktywuje białka dopełniacza. Ponadto alkalizacja moczu jest przyczyną odkładania się w drogach moczowych fosforanowo-magnezowo-amoniowych kamieni moczowych (tzw. struwitów). Wytwarzanie przez bakterie dużych ilości ureazowego białka enzymatycznego zapewnia drobnoustrojom nieograniczony i do warunkującego ich wzrost azotu, a wytrącające się kamienie moczowe stanowią siedlisko bakterii – wyjąłowanie takich złogów jest praktycznie niemożliwe. Proteaza degraduje immunoglobuliny IgA i IgG, których fragmenty wiążą się wprawdzie z epitopami powierzchniowymi komórki bakteryjnej, ale nie są zdolne do zapoczątkowania fagocytozy. Uszkodzone przeciwciała blokują ponadto miejsca receptorowe dla zdolnych do prawidłowego funkcjonowania immunoglobulin. Elastaza degraduje szkielet komórkowy i umożliwia wnikanie bakterii w głąb tkanki. Hemolizyny (cytolizyny) uszkodzają błony cytoplazmatyczne nabłonka dróg moczowych oraz zaburzają gospodarkę jonową komórki (Chmielewska i Leszczyńska, 2020; Holecki i in. 2015; Piecha, 2017; Róžański, 2010).

Na przestrzeni wielu lat lista najważniejszych czynników etiologicznych ZUM nie uległa zmianie, ale patogeny współcześnie odpowiedzialne za te infekcje nabyły szereg nowych mechanizmów oporności na antybiotyki, co sprawiło, że skuteczne leczenie ZUM jest coraz trudniejsze. Najbardziej niepokoi dziś zdolność Gram-ujemnych pałeczek do wytwarzania beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL). W pojedynczych przypadkach takie szczepy bakteryjne mogą być wrażliwe na cefalosporyny III generacji i penicyliny z inhibitorami beta-laktamaz, ale ich zastosowanie możliwe jest tylko w oparciu o wskazania antybiogramu. Gram-ujemne pałeczki mogą też wykazywać oporność na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe (z wyjątkiem cefepimu i karbapenemów), co z kolei jest spowodowane horyzontalnym rozprzestrzenieniem się genu *ampC*, kodującego cefalosporynazę AmpC. Wreszcie w ostatnich latach pojawiły się i rozprzestrzeniły na całym świecie, także w Polsce, pałeczki Gram-ujemne wytwarzające różnorodne karbapenemazy, z których najgroźniejsze to KPC (ang. *K. pneumoniae carbapenemases*), NDM-1 (ang. *New Delhi metallo-beta-lactamases-1*) i OXA (ang. *oxacillinases*). Leczenie zakażeń wywoływanych przez drobnoustroje dysponujące karbapenemazami jest trudne, ponieważ ich szczepy są zwykle wrażliwe wyłącznie na kolistynę i tigecyklinę (brak rejestracji do

leczenia ZUM), niekiedy na gentamicynę i amikacynę (Hryniewicz, 2018; Nalewajek i Bobela, 2019; Sękowska i in., 2008; Wierzba i in., 2009; Żabicka, 2020).

Zakażenie cewki moczowej często jest powodowane przez mikroorganizmy przenoszone drogą płciową: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

W rozdziale omówiono najważniejsze bakteryjne czynniki etiologiczne ZUM: pałeczki Gram-ujemne (rzędu *Enterobacterales* i gatunku *Pseudomonas aeruginosa*), ziarenkowce Gram-dodatnie (*Enterococcus* spp. i *Staphylococcus saprophyticus*), pałeczki Gram-dodatnie (*Corynebacterium urealyticum*), bakterie atypowe (mykoplazmy genitalne i *Chlamydia trachomatis*). Przedstawiono ich ogólną charakterystykę i czynniki zjadliwości, epidemiologię, chorobotwórczość i leczenie zakażeń.

Neisseria gonorrhoeae to czynnik etiologiczny choroby swoistej przenoszanej drogą kontaktów seksualnych, rzeżączki, która – nie leczona – może prowadzić do groźnych powikłań, m.in. zapalenia narządów miednicy mniejszej, niepłodności jajowodowej, ciąży pozamacicznej, przedwczesnego porodu, zapalenia jąder i najądrzy (Carey i Beagley, 2010; Lanjouw i in., 2017). Drobnoustrój ten omówiono w kolejnym rozdziale monografii (Rozdział VII: Bakteryjne czynniki etiologiczne chorób przenoszonych drogą płciową i zakażeń okołoporodowych).

Rząd *Enterobacterales* (pałeczki jelitowe)

Rodzina *Enterobacteriaceae* (rodzaje: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*)

Rodzina *Morganellaceae* (rodzaje: *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*)

Rodzina *Yersiniaceae* (rodzaj: *Serratia*)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA, EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENÓW

W rzędzie *Enterobacterales* znajdują się Gram-ujemne, polimorficzne, krótkie pałeczki (2–6 µm), będące częścią mikrobioty jelit zdrowych ludzi i zwierząt. Są szeroko rozpowszechnione w środowisku naturalnym. Kolonizują też błony śluzowe okolic ujścia cewki moczowej i krocza. Są patogenami oportunistycznymi. Stanowią istotny czynnik etiologiczny zakażeń związanych z opieką medyczną – szczególnie u pacjentów cewnikowanych, poddawanych wielokierunkowej terapii antybiotykowej, mechanicznie wentylowanych, a także u noworodków i dzieci – najczęściej w obrębie dróg moczowych, dolnych dróg oddechowych i łożyska krwionośnego (Baka-Ostrowska, 2006). ZUM mają zwykle charakter endogenny.

Ściana komórkowa wszystkich bakterii rzędu *Enterobacterales* zawiera LPS, czyli endotoksynę. Wszystkie te drobnoustroje posiadają także fimbrie (adhezyjne i płciowe). Mogą tworzyć otoczki i posiadać rzęski. Nie sporują.

Omawiane mikroorganizmy to niewymagające względne beztlenowce. Rosną zarówno na podłożach prostych, jak i wzbogaconych. W diagnostyce zakażeń wywoływanych przez pałeczki jelitowe najchętniej używa się wybiórczo-różnicujących pożywek bakteriologicznych z laktozą, np. podłoże MacConkeya lub agar EMB (podłoże Levine'a). W Tabeli 1 przedstawiono podział pałeczek jelitowych ze względu na ich zdolność do fermentacji laktozy. Potwierdzenie tej cechy w przypadku szczepu wyizolowanego od pacjenta pozwala prawidłowo dobrać metody w dalszych etapach procesu diagnostycznego.

Tabela 1. Podział pałeczek jelitowych ze względu na zdolność fermentacji laktozy.

Pałeczki jelitowe laktozo-dodatnie	Pałeczki jelitowe laktozo-ujemne
<i>Escherichia</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Morganella</i> spp.
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Providencia</i> spp.
<i>Citrobacter</i> spp.	<i>Serratia</i> spp.

Na pożywkach stałych pałeczki jelitowe tworzą duże połyskujące kolonie (inkubacja posiewów trwa zwykle od 18 do 24 godzin i odbywa się w temp. 37°C).

Ważnym czynnikiem chorobotwórczości niektórych rodzajów bakterii, w tym pałeczek jelitowych odpowiedzialnych za ZUM, jest ureaza. Enzym ten rozkłada mocznik z uwolnieniem amoniaku, który uszkadza komórki nabłonkowe dróg moczowych i alkalizuje moc. Zasadowy odczyn moczu sprawia, że łatwo dochodzi w nim do krystalizacji struwitu, witlokitu oraz apatytów, co może prowadzić do wytrącania się kamieni moczowych. W Tabeli 2 wymieniono bakterie, nie tylko z rzędu *Enterobacterales*, będące czynnikami etiologicznymi ZUM, wytwarzające ureazę.

Tabela 2. Bakterie odpowiedzialne za ZUM, wytwarzające ureazę.

Grupa bakterii	Rodzaj lub gatunek bakterii
Pałeczki Gram-ujemne	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Morganella</i> spp.
Ziarenkowce Gram-dodatnie	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Pałeczki Gram-dodatnie	<i>Corynebacterium urealyticum</i>
Bakterie atypowe	<i>Ureaplasma</i> spp.

Do istotnych czynników zjadliwości pałeczek jelitowych należą także: LPS, białka adhezyjne, fimbrie (zwykłe i płciowe), hemolizyny, rzęski. Wiele z nich wytwarza otoczki i siderofory (Duława i Drabczyk, 2020; Nawrotek i in., 2017; Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Escherichia coli (pałeczka okrężnicy)

E. coli może być przyczyną różnych postaci klinicznych zakażeń, jest to jednak najważniejszy czynnik etiologiczny ZUM, zwykle pod postacią zapalenia pęcherza moczowego lub ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Odpowiada za ponad 90% przypadków ZUM wśród pacjentów ambulatoryjnych i około 60% szpitalnych ZUM (Chmielewska i in., 2016). W Tabeli 3 wymieniono i opisano czynniki wirulencji uropatogennych szczepów *E. coli* (UPEC) (Chmielewska i Leszczyńska, 2020; Chmielewska i in., 2016). Szczepy zasiedlające jelito grube mogą zapoczątkować ZUM na drodze wstępującej, przemieszczając się w kierunku pęcherza moczowego (Baka-Ostrowska, 2006; Chmielewska i in., 2016; Holecki i in., 2015; Köves i Wullt, 2016; Szewczyk, 2019).

Tabela 3. Czynniki chorobotwórczości szczepów *E. coli* powodujących ZUM (Chmielewska i Leszczyńska, 2020; Mirecka, 2011).

Nazwa	Właściwości biologiczne
LPS	Endotoksyna (zawiera toksyczny lipid A), może wywołać wstrząs endotoksyczny.
Adhezyny	Fimbrie typu 1 oraz fimbrie P i S, umożliwiają adhezję do nabłonka dróg moczowych, kolonizację tkanki i tworzenie biofilmu. Białka te, obecne na powierzchni komórek bakteryjnych, chronią też przed bójącym działaniem surowicy.
Otoczka	Chroni przed fagocytozą, bierze udział w adhezji i formowaniu biofilmu.
Hemolizyna	Powodują lizę komórek gospodarza poprzez dezorganizację ich cytoszkieletu, dzięki czemu proces kolonizacji przebiega sprawniej.
Aerobaktyna	Siderofor umożliwiający bakteriom wiązanie jonów żelaza pochodzących z ustroju gospodarza.
ESBL	Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym, warunkujące oporność na stosowane w leczeniu ZUM antybiotyki beta-laktamowe.

Rodzaj *Klebsiella*

Klinicznie istotne, należące do rodzaju *Klebsiella* mikroorganizmy, to *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* oraz *K. oxytoca*. Pałeczki wytwarzają wyjątkowo grube, wielocukrowe otoczki, które można wykryć w preparacie mikroskopowym barwionym metodą pozytywno-negatywną. Obecność tego typu otoczek powoduje, że wyrosłe na pożywkach stałych kolonie bakteryjne *Klebsiella* spp. są większe i bardziej błyszczące w porównaniu z koloniami innych rodzajów pałeczek jelitowych. Otoczki chronią komórki mikroorganizmów przed fagocytozą i ułatwiają im tworzenie biofilmu. Pałeczki *Klebsiella* spp. dysponują białkami adhezyjnymi, biorącymi udział w procesie kolonizacji tkanek, a także chroniącymi przed opsonizacją i bakteriobójczym działaniem surowicy. Wytwarzają aerobaktynę, chelatującą jony żelaza, zapewniającą bakteriom korzystne warunki do namnażania w układzie moczowym. Produkują duże ilości ureazy rozkładającej mocznik z uwolnieniem amoniaku, który działa cytotoksycznie na komórki nabłonka dróg moczowych i predysponuje do rozwoju stanów zapalnych. Ponadto związana z obecnością amoniaku alkalizacja moczu sprzyja formowaniu kamieni moczowych, a w konsekwencji – ograniczeniu drożności moczowodów, jak również uszkodzeniu nerek (martwica kanalików w brodawce, rdzeniu i korze nerek).

K. pneumoniae subsp. *pneumoniae* jest drugim (po *E. coli*) pod względem częstości występowania czynnikiem etiologicznym ZUM (Duława i Drabczyk, 2020; Holecki i in., 2015). Postaci klinicznych zakażeń tym drobnoustrojem jest jednak więcej (zapalenie zatok przynosowych i ucha środkowego, ciężkie zapalenie płuc, zakażenia ran, posocznica i wstrząs endotoksyczny). W szpitalach coraz częściej izoluje się szczepy *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* odporne na działanie różnych grup antybiotyków, w tym antybiotyków beta-laktamowych. Jeden szczep bakteryjny może być producentem kilku enzymów o różnym spektrum, unieczynnających antybiotyki beta-laktamowe, np. ESBL, AmpC, KPC (Nikonorow i in., 2013; Hryniewicz, 2018; Sękowska i in., 2008).

Dwa podgatunki *K. pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* i *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*, wywołują rzadko występujące w Polsce schorzenia: cuchnący zanikowy nieżyt błony śluzowej nosa (ozena) oraz przewlekłą ziarniniakową chorobę górnych dróg oddechowych (twardziel) (Baraniak, 2011; Hryniewicz, 2017; Sękowska i in., 2008; Tille, 2017).

Rodzaj *Enterobacter*

Pałeczki występujące powszechnie w środowisku. Do kompleksu *Enterobacter cloacae* należy kilka gatunków bakterii (*E. cloacae*, *E. asburiae*, *E. hormaechei*, *E. kobei*, *E. ludwigii*, *E. nimipressuralis*), spośród nich z materiałów klinicznych od ludzi zwykle izoluje się *E. cloacae*.

Ze względu na często występującą wśród tych pałeczek oporność na środki dezynfekcyjne stanowią one ważny czynnik etiologiczny zakażeń związanych z opieką medyczną (infekcji szpitalnych). Dodatkowym problemem jest brak wrażliwości omawianych drobnoustrojów na ważne leki przeciwbakteryjne, powszechnie stosowane w terapii zakażeń. Lekooporność ta ma przede wszystkim związek z wytwarzaniem enzymów unieczyniających antybiotyki beta-laktamowe (np. ESBL, karbapenemazy) (Baraniak, 2011; Holecki i in., 2015; Hryniewicz, 2017; Nikonorow i in., 2013).

Poza ZUM *Enterobacter* spp. mogą wywoływać infekcje ran i tkanek miękkich oraz bakteriemię (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Rodzaj *Citrobacter*

Pałeczki stanowiące florę jelitową zdrowych ludzi. Klinicznie ważne gatunki to *C. freundii* i *C. koseri*. Jako bakterie oportunistyczne najczęściej powodują ZUM i infekcje układu oddechowego, także szpitalne (Szewczyk, 2019; Tille, 2017). Szczepy mogą dysponować różnymi typami beta-laktamaz (Hryniewicz, 2018; Jarzab i in., 2011; Nikonorow i in., 2013).

Rodzaj *Proteus*

Pałeczki powszechnie występujące zarówno w jelitach ludzi i zwierząt, jak i w środowisku zewnętrznym. Klinicznie istotne gatunki to *P. vulgaris* (pałeczka odmieńca) i *P. mirabilis*. Jest to trzeci pod względem częstości występowania rodzaj pałeczek jelitowych (po *Escherichia* spp. i *Klebsiella* spp.) odpowiedzialny za ZUM.

Bakterie posiadają liczne, pokrywające całą powierzchnię komórki rzęski (peritrichalny typ urzęsienia, tzw. bakterie wkołorzęse). Umożliwia im to dużą ruchliwość (na pożywkach stałych wykazują charakterystyczny wzrost mgławicowy).

Prezentują nabytą oporność na różne antybiotyki. Ponadto oba wymienione gatunki są naturalnie odporne na tetracykliny, kolistynę i nitrofurantoinę (Dzierżanowska-Fangrat, 2020; Leclercq i in., 2020). To poważnie ogranicza możliwości terapeutyczne w przypadku zakażeń o etiologii *Proteus*.

Ze względu na zdolności proteolityczne, wynikające z niezwyklej aktywności bakteryjnych proteaz, pałeczki *Proteus* spp. obecne są wszędzie tam, gdzie zachodzą procesy gnilne (m.in. dlatego hodowle tych drobnoustrojów wydzielają nieprzyjemny zapach) (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Rodzaj *Morganella*

Pałeczki z gatunku *M. morganii* rzadko wywołują zakażenia u zdrowych ludzi, jednak mogą być przyczyną oportunistycznych zakażeń szpitalnych o ciężkim przebiegu i wysokiej śmiertelności, szczególnie w przypadku przedłużającej się hospitalizacji. Najczęściej wywołują ZUM i infekcje ran pooperacyjnych oraz bakteriemię.

Utrata przez te bakterie genów dla hemolizyn może skutkować spadkiem lub utratą wirulencji. Posiadają adhezyny fimbrialne i nefimbrialne. Dysponują skutecznym systemem pozyskiwania żelaza z laktoferyny i hemoglobiny (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Rodzaj *Providencia*

Klinicznie ważne gatunki to *P. stuartii*, *P. rettgeri*, *P. alcalifaciens*. Bakterie izoluje się przede wszystkim z przypadków ZUM wśród chorych z cewnikiem moczowym. Powodują zespół „fioletowego worka na mocz”. To rzadkie zjawisko jest następstwem reakcji chemicznej pomiędzy związkami chemicznymi obecnymi w moczu i tworzywem sztucznym, z którego wykonane są cewnik moczowy i worek na mocz. W obecności enzymów bakteryjnych, fosfatazy i sulfatazy, powstają

barwniki (indygo, indirubina), w efekcie czego mocz, cewnik urologiczny i worek na mocz mogą ulec zabarwieniu na kolor czerwony, niebieski lub fioletowy (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Providencia spp. charakteryzują się naturalną opornością na wiele antybiotyków. Mogą wytwarzać beta-laktamazy typu ESBL (Skarżyńska i in., 2020).

Rodzaj *Serratia*

Kliniczne znaczenie ma gatunek *S. marcescens*, odpowiedzialny za zakażenia szpitalne pod postacią ZUM, bakteryjnego zapalenia wsierdza oraz bakteriemii.

Swą wirulencję bakterie zawdzięczają endotoksynie, cytotoksycznym hemolizynom oraz zdolności wytwarzania czerwonego barwnika, prodigiozyny, powodującego apoptozę komórek gospodarza i immunosupresję limfocytów T. Ponadto pałeczki wytwarzają liczne, wydzielane pozakomórkowo enzymy uszkodzające tkanki człowieka, takie jak nukleazy, lipazy, żelatynazy, proteazy (np. kazeinaza). Z kolei cefalosporynazy AmpC i beta-laktamazy typu ESBL warunkują oporność na leki przeciwbakteryjne z grupy antybiotyków beta-laktamowych (Skarżyńska i in., 2020; Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji odpowiedzialnych za ZUM pałeczek jelitowych (najczęściej z rodzajów *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* i *Serratia*) wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne polimorficzne pałeczki).
2. Fermentują glukozę.
3. Redukują azotany do azotynów.
4. Test na oksydazę – ujemny.
5. Niektóre fermentują laktozę, inne nie (Tabela 1).
6. Są urzęsione (*Proteus* spp. są bardzo ruchliwe), poza *Klebsiella* spp.
7. *Klebsiella* spp. posiadają grube otoczki wielocukrowe.
8. Niektóre (np. *Proteus* spp.) wytwarzają siarkowodór.

W przypadku podejrzenia ZUM podstawowym materiałem do badań mikrobiologicznych w kierunku pałeczek jelitowych jest mocz. Jeśli infekcja przyjmuje inną postać kliniczną, bada się też krew, wymazy z ran, PMR. Podstawą diagnostyki jest hodowla bakterii. Metody biologii molekularnej wykorzystywane są wyłącznie w dochodzeniach epidemiologicznych.

LECZENIE

Pałeczki jelitowe bardzo często wykazują oporność na powszechnie stosowane w terapii ZUM leki o aktywności przeciwbakteryjnej. Dysponują m.in. szerokim wachlarzem enzymów wyłączających z leczenia różne antybiotyki beta-laktamowe (oporność typu ESBL, AmpC, KPC, OXA, MBL, np. NDM-1). U pałeczek z rodzajów *Escherichia*, *Klebsiella* i *Enterobacter*, odpowiedzialnych za trudne w leczeniu przypadki ZUM, notuje się również oporność na kolistynę warunkowaną obecnością kodowanego plazmidowo genu *mcr-1* (Dzierżanowska-Fangrat, 2020). Dlatego zawsze należy wykonać antybiogram i leczyć pacjenta w oparciu o jego wskazania.

PROFILAKTYKA

Brak swoistej profilaktyki w kierunku ZUM. Pozostaje przestrzeganie zasad higieny intymnej. Należy stosować praktyki ograniczające szerzenie się zakażeń związanych z opieką zdrowotną.

Rodzaj *Pseudomonas* ***Pseudomonas aeruginosa* (pałeczka ropy błękitnej)**

Jest to gatunek Gram-ujemnych bakterii, należących do grupy tzw. pałeczek niefermentujących (*P. aeruginosa* nie jest pałeczką jelitową). To niezwykle istotny czynnik etiologiczny oportunistycznych zakażeń, głównie tych związanych z opieką medyczną (został szczegółowo opisany w innym rozdziale niniejszej monografii – Rozdział XI: Znaczenie pałeczek niefermentujących w zakażeniach u osób hospitalizowanych). W tym miejscu warto jednak podkreślić jego istotną rolę w etiologii ZUM, szczególnie wśród pacjentów z cewnikiem urologicznym, przebywających długo w szpitalu, poddawanych zabiegom na drogach moczowych. Infekcje o tej etiologii pojawiają się najczęściej u dzieci (do czynników ryzyka należą wady rozwojowe w obrębie dróg moczowych, odpływ pęcherzowo-moczowodowy, wcześniejsze stosowanie antybiotyków, przebyte w przeszłości ZUM).

P. aeruginosa dysponuje wieloma czynnikami wirulencji, które pełnią istotną rolę w patogenezie ZUM. Bakterie wytwarzają liczne enzymy, wydzielane zewnątrzkomórkowo. Spalniają lub hamują odpowiedź immunologiczną gospodarza poprzez hamowanie fagocytozy, uszkodzenie makrofagów i inaktywację immunoglobulin klas IgA i IgG. Toksyny bakteryjne uszkodzają komórki i tkanki organizmu ludzkiego. Pałeczki ropy błękitnej mają także niekorzystny wpływ na naturalny mikrobiom człowieka. Ilość i różnorodność czynników chorobotwórczości, które mają do dyspozycji pałeczki *P. aeruginosa*, jest porównywalna z tym, czym dysponują bakterie z gatunku *Staphylococcus aureus* (Baka-Ostrowska, 2006; Holecki i in., 2015; Urbanowicz, 2016; Wojciechowska i in., 2015).

Rodzaj *Enterococcus* (enterokoki)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Enterokoki są Gram-dodatnimi, względnie beztlenowymi ziarenkowcami, których komórki mają średnicę 2 µm i owalny kształt. W preparacie mikroskopowym formują krótkie łańcuszki, pary lub są widoczne pojedynczo.

Od ludzi izoluje się głównie *E. faecalis* (80%) i *E. faecium* (20%). Rzadziej hodzi się *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. durans*.

Bakterie wyrastają na podłożach prostych w ciągu 18–24-godzinnej inkubacji w temp. 37°C. Tworzą spore szaro-białe kolonie. Podstawowym podłożem diagnostycznym do izolacji *Enterococcus* spp. jest Coccusel Agar z eskuliną i żółcią, na którym mikroorganizmy wyrastają w postaci szarych kolonii otoczonych czarną strefą wytrąconych kompleksów chemicznych – produktów reakcji soli żelaza z eskuletyną (Szewczyk, 2019; Tille, 2017). Enterokoki dawniej należały do rodzaju *Streptococcus*. Były to tzw. paciorkowce grupy D według Lancefield (Lancefield, 1933) – typowanie nadal stosuje się w diagnostyce *Enterococcus* spp. Ponieważ omawiane drobnoustroje stanowią ważny składnik mikrobioty jelita grubego, nazywano je „paciorkowcami kałowymi”.

W Tabeli 4 wymieniono czynniki chorobotwórczości najczęściej izolowanych z zakażeń u ludzi gatunków enterokoków – *E. faecalis* i *E. faecium*. Bakterie mają zdolność tworzenia biofilmu. Ukryte w jego warstwach, stają się mniej dostępne dla antybiotyków i mechanizmów obronnych układu immunologicznego, w tym fagocytozy.

Tabela 4. Czynniki chorobotwórczości enterokoków (Prażmo i in., 2016).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Białka adhezyjne	Umożliwiają kolonizację tkanek gospodarza, hamują aktywność granulocytów.
Enzymy sprzyjające szerzeniu się infekcji	Proteinaza serynowa, żelatynaza, hialuronidaza (m.in. hydroliza kolagenu, hemoglobiny, kazeiny, składników macierzy komórkowej).
Hemolizyny	Cytolizyny. Powodują lizę błon cytoplazmatycznych komórek gospodarza, przez co kolonizacja tkanek staje się łatwiejsza. Niektóre wykazują aktywność bakteriocyn.

EPIDEMIOLOGIA

Enterokoki występują naturalnie w wodzie, glebie, na powierzchni roślin oraz w jamie ustnej, przewodzie pokarmowym i drogach moczowych człowieka. Są też obecne w przewodzie pokarmowym wielu zwierząt. Są to patogeny oportunistyczne.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Enterococcus spp. powodują ZUM, bakterieamię i posocnicę, zapalenie wsierdza, infekcje ran odleżynowych, ran w obrębie jamy brzusznej, w tym ran pooperacyjnych. Bywają także przyczyną wtórnego zakażenia kanalików zębinowych. Szczepy odporne na antybiotyki są ważnym czynnikiem etiologicznym zakażeń szpitalnych (Bronk i in., 2010; Holecki i in., 2015; Prażmo i in., 2016).

W ZUM podstawowym materiałem do badań bakteriologicznych w kierunku enterokoków jest moc. W zależności od postaci klinicznej zakażenia do badań mikrobiologicznych pobiera się także krew i wymazy z ran.

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji enterokoków wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie ziarenkowce w nieregularnych układach).
2. Test na katalazę – ujemny.
3. Zdolność do namnażania w temp. 10°C i 45°C oraz w obecności 6,5% chlorku sodu i 40% soli żółci.
4. Rozkładają eskulinę.
5. Typowanie w oparciu o rodzaj kwasu lipoteichojuowego ściany komórkowej (grupa D paciorkowców, ang. *group D Streptococcus*, GDS).

LECZENIE

W przypadku zakażeń o etiologii enterokokowej antybiotyki powinno się stosować w oparciu o wskazania antybiogramu. *Enterococcus* spp. mogą prezentować nabytą oporność na aminoglikozydy (ang. *high-level aminoglycoside resistance*, HLAR) i wankomycynę (ang. *vancomycin-resistant enterococci*, VRE). Są też naturalnie odporne na wiele grup antybiotyków, m.in. na wszystkie cefalosporyny.

PROFILAKTYKA

Tylko nieswoista (odpowiednia higiena, kontrola zakażeń szpitalnych).

Rodzaj *Staphylococcus* (gronkowce)
***Staphylococcus saprophyticus* (gronkowiec saprofityczny)**

Gronkowce koagulazo-dodatnie (*S. aureus*) są najważniejszą przyczyną zakażeń skóry. CNS (m.in. *S. epidermidis*) stanowią istotny czynnik etiologiczny infekcji krwi. Dlatego bakteriom z rodzaju *Staphylococcus* dużo miejsca poświęcono w dwóch innych rozdziałach monografii (Rozdział I: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, część 1; Rozdział X: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń łożyska naczyniowego).

Natomiast podczas omawiania bakteryjnych czynników etiologicznych ZUM nie można nie wspomnieć o gatunku *S. saprophyticus*. Jest to, podobnie jak inne gronkowce, ziarenkowiec Gram-dodatni, który w preparacie mikroskopowym tworzy charakterystyczne skupiska komórek bakteryjnych przypominające kiście winogron. Jest jednym z gatunków CNS. Bywa przyczyną nawracającego zapalenia pęcherza moczowego u młodych i aktywnych seksualnie kobiet (tzw. syndrom miesiąca miodowego). Innych zakażeń nie wywołuje. Głównym czynnikiem wirulencji tego drobnoustroju jest ureaza (Holecki i in., 2015; Stolarczyk i in., 1981).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *S. saprophyticus* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie ziarenkowce w skupiskach).
2. Gamma-hemoliza.
3. Test na katalazę – dodatni.
4. Test na koagulazę – ujemny.
5. Na podłożu Chapmana z chlorkiem sodu i mannitolem widoczny rozkład mannitolu (gronkowiec mannitolo-dodatni).
6. Test na obecność CF i białka A – ujemny.

Rodzaj *Corynebacterium* (maczugowce)
Corynebacterium urealyticum

Ze względu na fakt, iż najbardziej wirulentnym dla człowieka gatunkiem z rodzaju *Corynebacterium* jest *C. diphtheriae* odpowiedzialny za swoistą chorobę układu oddechowego, błonicę, ogólną charakterystykę maczugowców omówiono w innym rozdziale monografii (Rozdział III: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego, część 1).

Gatunek *C. urealyticum* to także przedstawiciel Gram-dodatnich, układających się w palisady pałeczek. Wchodzi on jednak w skład mikrobioty skóry człowieka. Zasiedla zwykle okolice pach, pachwin, odbytu i fałdów brzusznych. Kolonizacja skóry tym patogenem jest częstsza u pacjentów hospitalizowanych.

Bakteria wytwarza duże ilości ureazy. W przebiegu ZUM z udziałem *C. urealyticum* charakterystyczne jest wytrącanie złożeń fosforanów magnezowo-amonowych (struwitu), które sprzyjają powstawaniu kamieni w pęcherzu moczowym i nerkach (Stolarczyk i in., 1981).

Drobnoustrój jest odpowiedzialny za zakażenia oportunistyczne. Wywołuje głównie ZUM pod postacią zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, bezobjawowej bakteriiurii – przede wszystkim w warunkach szpitalnych. U osób z obniżoną odpornością może być również przyczyną bakteriemii i zapalenia wsierdza. Czynnikiem predysponującym do zakażeń o etiologii *C. urealyticum* są zabiegi operacyjne w obrębie dróg moczowych, długotrwała antybiotykoterapia, immunoterapia, uszkodzenia pęcherza moczowego, transplantacje nerek (Mikucka i in., 2000; Salem, 2015).

Materiałem do badań w kierunku *C. urealyticum* jest zwykle mocz, ale także wymazy z ran czy drenów i krew. Pałeczka jest oporna na wiele antybiotyków, jednak wykazuje wrażliwość na wankomycynę i teikoplaninę.

Rodzaje *Mycoplasma* i *Ureaplasma* (mykoplazmy)
***M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* (mykoplazmy genitalne)**

Mykoplazmy należą do grupy bakterii atypowych. Ich ogólną charakterystykę, a w szczególności właściwości, które tak wyraźnie odróżniają mykoplazmy od pozostałych bakterii (co wpływa zarówno na proces diagnostyczny, jak i terapeutyczny) omówiono w innym rozdziale niniejszej monografii (Rozdział IV: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego, część 2), ze względu na fakt, iż jednym z bardziej istotnych bakteryjnych czynników etiologicznych infekcji dróg oddechowych jest gatunek mykoplazm – *M. pneumoniae*.

W Tabeli 5 zestawiono najważniejsze informacje na temat epidemiologii mykoplazm.

Tabela 5. Charakterystyka występujących u ludzi mykoplazm (Tille, 2017).

Gatunek	Miejsce bytowania	Relacja gospodarz – mikroorganizm	Drogi transmisji
<i>M. salivarium</i>			
<i>M. orale</i>			
<i>M. faucium</i>		drobnoustroje komensalne	
<i>M. buccale</i>	jama ustna i górne		
<i>M. pneumoniae</i>	drogi oddechowe	patogen odpowiedzialny za zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych	kropelkowa
<i>M. hominis</i>		patogeny oportunistyczne odpowiedzialne	
<i>M. genitalium</i>		za ZUM, zakażenia i powikłania	
<i>U. urealyticum</i>	drogi moczowo-płciowe	położnicze, zakażenia u noworodków, bakteriemie, głównie u osób z obniżoną odpornością	
<i>M. fermentans</i>		patogeny oportunistyczne wywołujące	
<i>M. penetrans</i>		zapalenie dróg moczowo-płciowych u pacjentów z AIDS	kontakty seksualne
<i>M. pirum</i>	nieokreślone (bakterie izolowane z krwi osób HIV-pozytywnych)	patogeny oportunistyczne oddziałujące supresyjnie na układ immunologiczny	

Mykoplazmy genitalne kolonizują błony śluzowe dróg moczowo-płciowych zdrowych osób. Są to patogeny oportunistyczne. Rutynowo nie są hodowane, ponieważ słabo i długo rosną na podłożach sztucznych, zwykle z dodatkiem antybiotyków hamujących namnażanie innych bakterii. W odpowiednich warunkach inkubacji, tj. w temp. 35–37°C, pH 6–7 i atmosferze tlenowej wzbogaconej CO₂ wyrastają w ciągu 5–7 dni, jednak ich kolonie są bardzo małe i drobne (oglądane przy użyciu szkła powiększającego, wyglądem przypominają jaja sadzone).

Do najważniejszych czynników wirulencji mykoplazm genitalnych należą lipoproteiny o działaniu prozapalnym i enzymy bakteryjne (np. fosfolipazy degradujące błony cytoplazmatyczne komórek gospodarza, proteazy rozkładające immunoglobuliny z klasy IgA). Ponadto mykoplazmy – w wyniku swej aktywności metabolicznej – uwalniają duże ilości amoniaku (szczególnie *U. urealyticum*, gatunek dysponujący ureazą) i rozkładają argininę (szczególnie *M. hominis*). Biorą też udział w formowaniu biofilmu (Szewczyk, 2019; Tille, 2017).

Pomimo że mykoplazmy genitalne wchodzą w skład mikrobioty dróg moczowo-płciowych, mogą wywoływać wymagające antybiotykoterapii infekcje, w tym ZUM. Wśród najważniejszych postaci klinicznych zakażeń mykoplazmowych należy wymienić: zapalenie jajników i jajowodów, gorączkę poporodową, nierzeźączkowe zapalenie cewki moczowej z zapaleniem najądrzy i gruczołu krokowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek. Zakażenia mykoplazmami genitalnymi mogą prowadzić do bezpłodności, poronień, martwych porodów i przedwczesnych porodów. Bakterie przeniesione w trakcie porodu z matki na dziecko są w stanie wywołać infekcję układu oddechowego i nerwowego u noworodka. Obniżona odporność sprzyja zakażeniom, także mieszanym.

DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ MYKOPLAZMY GENITALNE

Materiałem do badań jest głównie mocz. Klasyczna hodowla mykoplazm genitalnych jest trudna i dlatego nie stosuje się jej rutynowo. Bakterie różnicuje się w oparciu o aktywność biochemiczną, przy użyciu gotowych testów biochemicznych (Szewczyk, 2019). Mykoplazmy genitalne nie rozkładają glukozy. *M. hominis* rozkłada argininę (w przeciwieństwie do *U. urealyticum*). *U. urealyticum* rozkłada mocznik (w przeciwieństwie do *M. hominis*). Mykoplazmy nie posiadają ściany komórkowej i nie barwią się metodą Grama.

LECZENIE

Mykoplazmy są naturalnie odporne na antybiotyki zaburzające syntezę mureiny (Daley i in., 2014). Nie działają na nie także aminoglikozydy. Lekami z wyboru – w zależności od postaci klinicznej infekcji – są makrolidy (klarytromycyna lub azytromycyna), tetracykliny (doksycyklina) lub fluorochinolony najnowszych generacji.

PROFILAKTYKA

Tylko nieswoista. Szczepionek brak.

Rodzaj *Chlamydia* (chlamydie)

Chlamydia trachomatis

Chlamydie, podobnie jak mykoplazmy, są bakteriami atypowymi. Ich ogólna charakterystyka i cechy, które odróżniają je od typowych bakterii, omówiono w innym rozdziale niniejszej monografii (Rozdział IV: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego, część 2), ponieważ wszystkie najważniejsze gatunki chorobotwórczych dla człowieka chlamydii, tj. *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* i *C. psittaci*, mogą wywoływać infekcje dolnych dróg oddechowych.

Pośród nich jedynie *C. trachomatis* odpowiada także za zakażenia w obrębie dróg moczowo-płciowych. Gatunek ten jest przenoszony drogą kontaktów seksualnych lub okołoporodowo (w tym drugim przypadku może dojść do aspiracji bakterii obecnych w drogach rodnych kobiety do dróg oddechowych noworodka, w następstwie czego u dziecka rozwinię się atypowe zapalenie płuc).

Rezerwuarem *C. trachomatis* jest człowiek chory, objawowy lub bezobjawowy. Infekcje są wywoływane przez szczepy należące do jednego z dwóch biotypów, TRACHOMA lub LGV (łac. *lymphogranuloma venerum*). Zakażenia przenoszą się z człowieka na człowieka poprzez bezpośredni kontakt błon śluzowych podczas stosunku płciowego (pochwowego, analnego oraz

oralnego), w trakcie porodu (gdy zakażona jest matka) lub w wyniku autoinokulacji. Zakażenia urogenitalne nie pozostawiają trwałej odporności (Szewczyk, 2019; Tille 2017). Transmisja chlamydiozy zwanej jaglicą może odbywać się za pośrednictwem skontaminowanych przedmiotów lub wektorów owadzych.

Chorobotwórczość *C. trachomatis* przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Chorobotwórczość *C. trachomatis* (Szewczyk, 2019).

Serotyp	Choroba	Drogi transmisji
TRACHOMA (A, B, Ba, C)	jaglica (trachoma) – choroba oczu	kontakt z wydzieliną spojówkową chorego (obecną np. na ręcznikach czy ubraniach), wektorem transmisji mogą być muchy
	wtrętowe zapalenie spojówek u dorosłych	autoinokulacja (przeniesienie zakażenia z układu moczowo-płciowego do oka)
TRACHOMA (D-K, Da, Ia)	wtrętowe zapalenie spojówek u noworodków, zapalenie płuc u niemowląt nierzeźączkowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy	zakażenie okołoporodowe
LGV (L1, L2, L3, L4)	ziarniniak weneryczny (choroba obejmująca zewnętrzne narządy płciowe i pachwinowe węzły chłonne)	kontakt seksualny

Jaglica to przewlekłe zapalenie spojówek i rogówki. Prowadzi do utraty wzroku. W zakażonych tkankach, ze zlewających się ze sobą grudek jagliczych zbudowanych z komórek zakażonych, komórek plazmatycznych i leukocytarnych, powstają blizny. Powieki podwijają się w kierunku powierzchni gałki ocznej, przez co rzęsy przewlekłe drażnią rogówkę. Jaglica to najważniejsza infekcyjna przyczyna utraty wzroku na świecie. Swe żniwo zbiera głównie w biedniejszych krajach Afryki i Azji, to znaczy tam, gdzie panują trudne warunki sanitarne, przede wszystkim z powodu ograniczeń w dostępie do czystej wody.

Przenoszone drogą kontaktów seksualnych choroby o etiologii TRACHOMA (D-K, Da, Ia) są jednymi z najczęstszych infekcji układu płciowego na świecie, także w Polsce. Bakterie zakażają nieurzęsiony nabłonek kolumnowy, sześcienny i przejściowy cewki moczowej, macicy, jajników, jajowodów, odbytnicy, układu oddechowego i spojówek. Zakażenia są zazwyczaj przewlekłe, mogą trwać wiele lat, współistnieć z innymi zakażeniami płciowymi (np. rzeźączką) i prowadzić do bezpłodności, ciąży pozamacicznej, poronień lub obumierania płodu. Zapadają na nie głównie młodzi i aktywni seksualnie ludzie. W wielu przypadkach przebieg kliniczny zakażenia jest bezobjawowy (u 70% kobiet i 50% mężczyzn). Najczęstsze objawy infekcji u kobiet to: zmiana barwy lub zapachu i ilości wydzieliny z pochwy, krwawienia między miesiączkami lub obfite miesiączki, krwawienia po stosunku seksualnym, pieczenie podczas mikcji, bóle w dole brzucha. U mężczyzn obserwuje się pieczenie przy oddawaniu moczu, obecność wydzieliny z cewki moczowej, ból jąder.

Ziarniniak weneryczny (*lymphogranuloma venerum*) na wczesnym etapie infekcji pojawia się pod postacią niewielkiej grudki bądź owrzodzenia zewnętrznych narządów płciowych, po czym powiększeniu ulegają węzły chłonne pachwinowe, a następnie dochodzi do formowania się bolesnych przetok (Lanjouw i in., 2017).

DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ *C. TRACHOMATIS*

C. trachomatis, podobnie jak inne gatunki chlamydii, jest bezwzględny patogenem wewnątrzkomórkowym. Niemożliwa jest rutynowa hodowla gatunku, tym bardziej na podłożach sztucznych. Do wykrywania zakażeń o tej etiologii rekomenduje się metody biologii molekularnej. Do innych akceptowanych metod diagnostycznych należą techniki immunoenzymatyczne, dzięki którym w badanym materiale można wykryć antygeny bakterii. Chlamydie nie posiadają peptydoglikanu w ścianie komórkowej i nie barwią się metodą Grama.

Materiałem do badań w przypadku infekcji *C. trachomatis* u kobiet są wymazy szczoteczkowe z szyjki macicy, od mężczyzn pobiera się wymazy z cewki moczowej, mocz lub wydzielinę gruczołu krokowego. Ponadto bada się wymazy ze zmienionej chorobowo powierzchni oka, dróg oddechowych, okolic odbytu, jak również krew (gdy infekcja jest powikłana) (Carey i Beagley, 2010).

Jeśli u pacjenta stwierdza się zakażenie chlamydiami w obrębie układu moczowo-płciowego, to jego partner seksualny także powinien zostać zbadany w tym kierunku.

LECZENIE

Ze względu na brak peptydoglikanu w ścianie komórkowej wszystkie chlamydie są naturalnie odporne na antybiotyki hamujące syntezę tego polimeru, przede wszystkim na antybiotyki beta-laktamowe. Lekami z wyboru są w tym przypadku makrolidy (erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna), tetracykliny (doksycyklina) lub fluorochinolony (lewofloksacyna).

PROFILAKTYKA

Brak profilaktyki swoistej. Zmniejszenie ryzyka zakażenia chlamydiami przenoszonymi drogą kontaktów seksualnych jest możliwe poprzez ograniczenie liczby partnerów seksualnych oraz właściwe zabezpieczenie poprzez stosowanie prezerwatyw. Pośredni wpływ na zapobieganie rozprzestrzenianiu się infekcji ma szybkie diagnozowanie i leczenie zakażonych oraz badania profilaktyczne osób mających kontakty seksualne z większą liczbą partnerów.

Aby zapobiec rozwojowi wtrętowego zapalenia spojówek u noworodka urodzonego przez zakażoną matkę, stosuje się 1-procentową maść tetracyklinową lub 0,5-procentową maść erytromycynową (Majewski i in., 2018).

Duże znaczenie w profilaktyce zakażeń określonymi serotypami *C. trachomatis* mają odpowiednie standardy higieniczne (dostęp do świeżej wody), szczególnie w ciepłych krajach, gdzie muchy mogą być wektorem transmisji trachomy.

Bibliografia

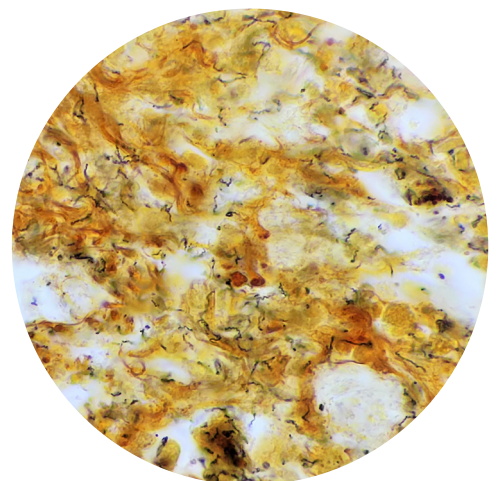
- Baka-Ostrowska M. 2006. Zakażenie układu moczowego u dzieci. *Przegląd Urologiczny* 6(40). Dostępne online: <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1145> (dostęp: 1.06.2021).
- Baraniak A. 2011. Mechanizmy oporności bakterii na antybiotyki beta-laktamowe. *Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków* 1–2. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Biuletyn/biuletyn-npoa-2011_1_2.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Brauncajs M., Moskwa S. 2021. Mocz pod lupą, czyli jak szukać, aby znaleźć rzadko wykrywane czynniki etiologiczne ZUM. *Diagnosta Laboratoryjny* 19(1), str. 13–16.
- Bronk M., Kochowska-Bronk M., Śledzińska A., Samet A. 2010. Bakterie z rodzaju *Enterococcus* jako ważny czynnik etiologiczny zakażeń układu moczowego u pacjentów ambulatoryjnych. *Forum Medycyny Rodzinnej* 4(3), str. 189–193.
- Carey A.J., Beagley K.W. 2010. Ukryta epidemia *Chlamydia trachomatis*: wpływ na zdolności rozrodcze kobiet i metody leczenia. *Dermatologia po Dyplomie* 1(5), str. 55–65.
- Chmielewska S.J., Fiedoruk K., Daniluk T., Ściepuk M., Kaczmarzyk D., Leszczyńska K. 2016. Znaczenie uropatogennych szczepów *Escherichia coli* (UPEC) w etiopatogenezie zakażeń układu moczowego. *Postępy Mikrobiologii* 55(1), str. 45–56.

- Chmielewska S.J., Leszczyńska K. 2020. Rola i znaczenie wybranych czynników wirulencji determinujących chorobotwórczość uropatogennych szczepów *Escherichia coli*. *Postępy Mikrobiologii* 59(1), str. 25–37. DOI: [10.21307/pm-2020.59.1.003](https://doi.org/10.21307/pm-2020.59.1.003).
- Daley G.M., Russell D.B., Tabrizi S.N., McBride J. 2014. *Mycoplasma genitalium*: a review. *International Journal of STD & AIDS* 25(7), str. 475–487. DOI: [10.1177/0956462413515196](https://doi.org/10.1177/0956462413515196).
- Duława J., Drabczyk R. 2020. Zakażenia układu moczowego. *Medycyna Praktyczna dla Lekarzy*. Dostępne online: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.8> (dostęp: 1.06.2021).
- Dzierżanowska-Fangrat K., Hryniewicz W., Żabicka D. 2020. Zasady prezentowania wyników lekowrażliwości bakterii na leki przeciwdrobnoustrojowe – propozycje dla mikrobiologicznych laboratoriów diagnostycznych. Dostępne online: <https://kidl.org.pl/get-file/3021> (dostęp: 1.06.2021).
- Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E., Cai T., Çek M., Köves B., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wult B. 2017. Rekomendacje dotyczące postępowania w zakażeniach układu moczowego. *Postępy Andrologii* 4(1), str. 36–108. Dostępne online: <https://postepyandrologii.pl/wp-content/uploads/2021/09/Rekomendacje-EAU.pdf> (dostęp: 19.07.2022).
- Holecki M., Duława J., Hryniewicz W., Imiela J., Klinger M., Pawlik K., Wanke-Rytt M. 2015. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. Dostępne online: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/uklmoczowyinternet.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Hryniewicz W. 2017. Rekomendacje laboratoryjnej diagnostyki zakażeń. 1. Zakażenia układu moczowego. Dostępne online: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/rekuklmoczowy200317.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Hryniewicz W. 2018. Wielokierunkowa strategia zapobiegania rozprzestrzeniania się pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy (CPE) w podmiotach leczniczych m.st. Warszawy. Dostępne online: http://www.antybiotyki.nil.kylos.pl/pdf/PostepowanieCPE_M.st.Warszawa.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Jarząb A., Górska-Frączek S., Rybka J., Witkowska D. 2011. *Enterobacteriaceae* infection – diagnosis, antibiotic resistance and prevention. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 16(65), str. 55–72. DOI: [10.5604/17322693.933273](https://doi.org/10.5604/17322693.933273).
- Köves B., Wult B. 2016. The roles of the host and the pathogens in urinary tract infections. *European Urology Supplements* 15(4), str. 88–94. DOI: [10.1016/j.eursup.2016.04.005](https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.005).
- Kupilas A. 2006. Zakażenie układu moczowego. *Przegląd Urologiczny* 4(38). Dostępne online: <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?1093> (dostęp: 1.06.2021).
- Lancefield R.C. 1933. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *Journal of Experimental Medicine* 57(4), str. 571–595.
- Lanjouw E., Ouburg S., de Vries H.J., Stary A., Radcliffe K., Unemo M. 2017. Europejskie zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego w zakażeniach *Chlamydia trachomatis* 2015. *Przegląd Dermatologiczny* 104, str. e1–e17. DOI: [10.5114/dr.2017.68817](https://doi.org/10.5114/dr.2017.68817).
- Leclercq R., Cantón R., Brown D.F.J., Giske C.G., Heisig P., MacGowan A.P., Mouton J.W., Nordmann P., Rodloff A.C., Rossolini G.M., Soussy G.M., Steinbakk M., Winstanley T.G., Kahlmeter G. 2020. Eksperckie zasady interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów – zalecenia EUCAST. Dostępne online: https://korid.nil.gov.pl/pdf/eucast/Expert_rules_v.2.0_2013.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Majewski S., Rudnicka I., Pniewski T. 2018. *Dermatozy i zakażenia okolic zewnętrznych narządów płciowych*, Wyd. 1. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- Mikucka A., Gospodarek E., Paprzycka M. 2000. *Corynebacterium urealyticum* w zakażeniach szpitalnych. *Urologia Polska* 53(2). Dostępne online: <http://www.urologiapolska.pl/artukul.php?2143> (dostęp: 1.06.2021).
- Mirecka A. 2011. Adhezja uropatogennych szczepów *Escherichia coli* do komórek nabłonka moczowego. Patomechanizm zakażeń układu moczowego. *Przegląd Urologiczny* 4(68). Dostępne online: <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2119> (dostęp: 1.06.2021).
- Myśliwiec M. 2011. Zakażenia układu moczowego u osób starszych. *Medycyna po Dyplomie* 4(181), str. 88–92.
- Nalewajek T., Bobela E. 2019. Przegląd wykrywanych mechanizmów oporności bakterii. *Laboratorium Medyczne* 3, str. 20–27.
- Nawrotek P., Grygorcewicz B., Augustyniak A. 2017. Zmiany w taksonomii gamma-*Proteobacteria*, modyfikacja nazwy rzędu *Enterobacterales* i nowe rodziny w obrębie *Enterobacterales* ord. nov. *Postępy Mikrobiologii* 56(4), str. 465–469.

- Nikonorow E., Baraniak A., Gniadkowski M. 2013 Oporność bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* na antybiotyki beta-laktamowe wynikająca z wytwarzania beta-laktamaz. *Postępy Mikrobiologii* 52(3), str. 261–271.
- Piecha T. 2017. Rola gospodarza i patogenu w zakażeniu układu moczowego. *Przegląd Urologiczny* 1(101). Dostępne online: <http://www.przegląd-urologiczny.pl/arttykul.php?3090> (dostęp: 1.06.2021).
- Prażmo E., Godlewska R., Kwaśny M., Mielczarek A. 2016. Udział czynników wirulencji *Enterococcus faecalis* w rozwoju chorób mięzi i tkanek około wierzchołkowych. *Postępy Mikrobiologii* 55(3), str. 247–254.
- Różański W. 2010. Kamica struwitowa. *Przegląd Urologiczny* 2(60), str. 16–20. Dostępne online: <http://www.przegląd-urologiczny.pl/arttykul.php?1735> (dostęp: 1.06.2021).
- Salem N. 2015. *Corynebacterium urealyticum*: a comprehensive review of an understated organism. *Infection and Drug Resistance* 8, str. 129–145. DOI: [10.2147/idr.s74795](https://doi.org/10.2147/idr.s74795).
- Sękowska A., Wróblewska J., Gospodarek E. 2008. ESBL-dodatnie i ESBL-ujemne szczepy *Klebsiella pneumoniae* i *Klebsiella oxytoca* – występowanie w materiale klinicznym i wrażliwość na wybrane antybiotyki. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia* 60, str. 39–44.
- Sikorska-Siudek K. 2004. Rozpoznawanie i leczenie ostrych zakażeń układu moczowego w praktyce lekarza rodzinnego. *Medycyna Rodzinna* 6, str. 291–296.
- Skarżyńska M., Zajac M., Wasyl D. 2020. Antybiotyki i bakterie: mechanizmy działania i strategie oporności. *Postępy Mikrobiologii* 59(1), str. 49–62. DOI: [10.21307/pm-2020.59.1.005](https://doi.org/10.21307/pm-2020.59.1.005).
- Stolarczyk J., Lorenz J., Otręba L., Dembowski J. 1981. Zakażenie drobnoustrojami rozkładającymi mocznik w kamicy nerkowej. *Urologia Polska* 34(1). Dostępne online: <http://www.urologiapolska.pl/arttykul.php?481> (dostęp: 1.06.2021).
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Tille P.M. 2017. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*, Wyd. 14. Elsevier, St. Louis.
- Tkaczyk M. 2018. Zakażenia układu moczowego u dzieci w POZ – zastosowanie antybiotyków i chemioterapeutyków. *Pediatrya po Dyplomie* 1. Dostępne online: <https://podyplomie.pl/pediatrya/29727,zakazenia-ukladu-moczowego-u-dzieci-w-poz-zastosowanie-antybiotykow-i-chemioterapeutykow> (dostęp: 1.06.2021).
- Urbanowicz P. 2016. Skomplikowany *Pseudomonas aeruginosa* – portret niezwykle groźnej bakterii. *Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków* 2. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Biuletyn/biuletyn-npoa-2016_2.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Uusküla A., Raukas E. 2004. Atypical genital herpes: report of five cases. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 36(1), str. 37–39. DOI: [10.1080/00365540310017276](https://doi.org/10.1080/00365540310017276).
- Wierzbą J., Rybak B., Bronk M., Samet A., Neuman-Łaniec M., Balcerska A., Kaczorowska-Hań B. 2009. Nosicielstwo i zakażenia pałeczkami z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzającymi szeroko spektralne beta-laktamazy ESBL u pacjentów oddziału niemowlęcego Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2002–2005. *Annales Academiae Medicae Gedanensis* 39, str. 155–162.
- Wojciechowska M., Sikora P., Wiczorkiewicz-Płaza A., Bieniaś B., Borzęcka H., Majewski M., Zajączkowska M. 2015. Bakteryjne zakażenia układu moczowego u dzieci – obserwacje własne ośrodka. *Forum Medycyny Rodzinnej* 9(2), str. 146–148.
- Żabicka D. 2020. Oporność na antybiotyki w Polsce i Europie w 2019 roku – dane sieci EARS-Ne. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2019/02/biuletyn_npoa_3_2018.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Żurowska A., Wasilewska A., Jung A., Kiliś-Pstrusińska K., Pańczyk-Tomaszewska M., Sikora P., Tkaczyk M., Zagożdżon I. 2016. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 10(4), str. 159–178.

ROZDZIAŁ VII
BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE
CHORÓB PRZENOSZONYCH
DROGĄ PŁCIOWĄ I ZAKAŻEŃ
OKOŁOPORODOWYCH

CHAPTER VII
BACTERIAL ETIOLOGICAL FACTORS
OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES
AND PERINATAL INFECTIONS



Wprowadzenie

Choroby przenoszone drogą płciową (ang. *sexually transmitted diseases*, STD) to grupa najczęstszych chorób zakaźnych na świecie, a oficjalnie publikowane wskaźniki zachorowań prawdopodobnie nie przedstawiają rzeczywistego obrazu ze względu na zaniżoną liczbę zgłoszeń oraz fakt, że większość przypadków STD przebiega bezobjawowo. Pomimo że narażona na zachorowanie jest cała aktywna seksualnie populacja, to STD dotyczą głównie młodych dorosłych – osób w wieku od 15 do 30 lat. Głównym czynnikiem ryzyka są niebezpieczne i nieodpowiedzialne zachowania seksualne, jak przypadkowe stosunki seksualne czy niestosowanie barierowych środków antykoncepcyjnych (Boroń-Kaczmarek i Wiercińska-Drapała, 2017).

Czynnikami etiologicznymi STD bywają różne drobnoustroje – bakterie, wirusy, pierwotniaki oraz grzyby. Część z nich powoduje zakażenia miejscowe – ograniczone do skóry i błon śluzowych narządów biorących udział w kontaktach seksualnych. Inne patogeny wywołują zakażenia ogólnoustrojowe, dotyczące wielu narządów (Szewczyk, 2019). STD mogą skutkować długotrwałymi następstwami reprodukcyjnymi, w tym niepłodnością, powikłaniami ciąży czy nowotworami okolicy urogenitalnej. Większość STD przebiega bezobjawowo, a osoba zakażona może nie zdawać sobie sprawy, że bierze udział w transmisji infekcji. Niektóre STD ustępują bez leczenia, podczas gdy inne są przewlekłymi zakażeniami, trwającymi całe życie (Boroń-Kaczmarek i Wiercińska-Drapała, 2017).

W rozdziale omówiono istotne bakteryjne czynniki etiologiczne STD i infekcji okołoporodowych – *Neisseria gonorrhoeae* i *Treponema pallidum*, a także *Haemophilus ducreyi* i *Klebsiella granulomatis*. Przedstawiono ogólną charakterystykę drobnoustrojów, ich czynniki wirulencji oraz epidemiologię i najczęstszy obraz kliniczny zakażeń. Wskazano również najważniejsze problemy dotyczące bakteryjnej lekooporności oraz możliwości zastosowania profilaktyki.

Podczas omawiania STD należy zwrócić uwagę na gatunek *Chlamydia trachomatis*. Ta atypowa bakteria może być przyczyną nierzęzączkowego zapalenia cewki moczowej lub zapalenia szyjki macicy, które są jednymi z najczęstszych infekcji układu płciowego (Szewczyk, 2019). *C. trachomatis* może powodować też zakażenia okołoporodowe. Jest coraz częstszą przyczyną wtrętowego zapalenia spojówek u noworodków, którego profilaktyka polega na zmodyfikowanej wersji zabiegu Credégo (Majewski i in., 2018), jak również zapalenia płuc u niemowląt. Ze względu na fakt, że *C. trachomatis* jest jednym z czynników etiologicznych zapalenia cewki moczowej, patogen ten został szczegółowiej omówiony w innym rozdziale monografii (Rozdział VI: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego).

STD mogą być wywoływane również przez drobnoustroje niebędące bakteriami: (a) wirusy (m.in. *Herpes simplex virus* – HSV, *Human papillomavirus* – HPV, HIV, wirus mięczaka zakaźnego), (b) pasożyty (m.in., *Trichomonas vaginalis*, *Pthirus pubis*) (Boroń-Kaczmarek i Wiercińska-Drapała, 2017; Szewczyk, 2019).

W niniejszym rozdziale opisano także najważniejszy bakteryjny czynnik zakażeń okołoporodowych – *Streptococcus agalactiae*. Przedstawiono ogólną charakterystykę patogenu, jego czynniki wirulencji, epidemiologię oraz zalecane profilaktykę i leczenie, dotyczące zarówno okresu ciąży, jak i samego porodu. *S. agalactiae*, obok gatunków *Listeria monocytogenes* i *Escherichia coli* (szczególnie serotypu K1), jest jedną z głównych przyczyn zakażeń inwazyjnych u noworodków. *L. monocytogenes* opisano w rozdziale monografii poświęconym bakteryjnym infekcjom układu pokarmowego (Rozdział V: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu pokarmowego), ponieważ drobnoustrój ten jest w głównej mierze przenoszony poprzez skontaminowaną żywność. *E. coli* K1 omówiono natomiast w rozdziale poświęconym bakteryjnym infekcjom układu nerwowego (Rozdział IX: Bakteryjne czynniki etiologiczne neuroinfekcji i choroby wywoływane przez neurotoksyny bakterii sporujących), gdyż mikroorganizm ten jest jednym z ważniejszych czynników etiologicznych inwazyjnych zakażeń noworodków pod postacią bakteriemii i ZOMR.

W kontekście zakażeń okołoporodowych należy koniecznie wspomnieć o zespole TORCH, czyli zespole objawów spowodowanych przez wrodzone infekcje patogenami, których pierwsze litery nazw gatunkowych (z wyjątkiem litery O) tworzą akronim:

(T) *Toxoplasma gondii*

(O) ang. *other* (inne), m.in. *T. pallidum*, *L. monocytogenes*, HPV, HIV, HBV – *Hepatitis B virus*, HCV – *Hepatitis C virus*, VZV – *Varicella-zoster virus*, parwowirus B19

(R) *Rubella virus*

(C) CMV – *Cytomegalovirus*

(H) HSV.

Zespół TORCH, chociaż jest wywoływany przez niejednorodną grupę drobnoustrojów, daje zwykle u chorych dzieci zbliżone objawy, obejmujące głównie: gorączkę, trudności w jedzeniu, krwotoki podskórne, hepatosplenomegalię, żółtaczkę, upośledzenie słuchu i wzroku. Do zakażenia dziecka może dojść różnymi drogami, przede wszystkim drogą przezłożyskową (z krążenia matki), śródporodowo z kanału rodowego lub w trakcie karmienia piersią (Wójkowska-Mach, 2019).

Dokładna identyfikacja i leczenie STD oraz zakażeń okołoporodowych to ważna strategia poprawy zdrowia reprodukcyjnego. Kluczową rolę w epidemiologii tych chorób odgrywa wstyd pacjentów i strach przed stygmatyzacją, które skutecznie redukuje zgłaszanie się chorych do lekarzy oraz powiadamianie partnerów o chorobie (Morris i in., 2014). Postawy pacjentów związane z niestosowaniem się do zaleceń lekarskich dodatkowo negatywnie wpływają na ograniczenie rozprzestrzeniania się patogenów przenoszonych drogą płciową (Boroń-Kaczmarek i Wiercińska-Drapała, 2017). Edukacja seksualna w zakresie lekcji w szkołach podstawowych i średnich oraz kampanie skierowane do dorosłych odbiorców powinny kłaść większy nacisk na promowanie pozytywnych postaw w tym zakresie (Morris i in., 2014).

Rodzaj *Neisseria*

Neisseria gonorrhoeae (dwoinka rzeżączki, gonokok)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Mikroorganizmy z gatunku *N. gonorrhoeae* to ziarenkowce Gram-ujemne (0,5–1 µm). W preparatach mikroskopowych występują pojedynczo lub – najczęściej – w postaci dwoinek, których stykające się powierzchnie są spłaszczone, przypominając takim ułożeniem kształt ziarenka kawy (Bulanda i Szostek, 2020). Są nieruchliwe, nie mają otoczek i nie tworzą endospor.

Bakterie należą do bezwzględnych tlenowców. Rosną wyłącznie na podłożach specjalnych z dodatkiem białka zwierzęcego, np. na agarze czekoladowym (bez antybiotyków) lub na podłożu Thayera–Martina (ang. *modified Thayer-Martin*, MTM) – z wankomycyną, kolistyną, nystatyną i trimetoprimem, czy też na podłożu Roiron (z wankomycyną, kolistyną i amfoterycyną B). Po 24–48-godzinnej hodowli w temp. 35–37°C i w atmosferze wzbogaconej w CO₂ (3–5%), tworzą drobne, szarobiałe, opalizujące i błyszczące kolonie o średnicy 0,5–1 mm. Gonokoki są bardzo wrażliwe na środki dezynfekcyjne i niską temperaturę (Szewczyk, 2019).

W Tabeli 1. przedstawiono czynniki chorobotwórczości *N. gonorrhoeae*.

Tabela 1. Czynniki chorobotwórczości *N. gonorrhoeae* (Murray i in., 2016).

Nazwa	Właściwości biologiczne
LOS	Endotoksyna, silny aktywator wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza i czynnik wykrzepiania.
Białko PorB	Białko porynowe, które umożliwia bakteriom przeżycie wewnątrz neutrofilów wskutek zahamowania fuzji fagosomu z lizosomem.

Tabela 1. Czynniki chorobotwórczości *N. gonorrhoeae* (cd.)

Białko Opa	Białko pośredniczące w adhezji do komórek gospodarza.
Białko Rmp	Białko chroniące inne antygeny powierzchniowe, m.in. białko Por i LOS, przed przeciwciałami.
Białka wiążące transferynę, laktoferynę i hemoglobinę	Białka pośredniczące w pozyskiwaniu żelaza niezbędnego do wzrostu i metabolizmu bakteryjnego.
Proteaza IgA1	Enzym degradujący immunoglobuliny klasy IgA1.
Fimbrie	Adhezyny uczestniczące w przyleganiu do komórek gospodarza. Zaburzają również proces niszczenia bakterii przez neutrofile.
Beta-laktamazy	Enzymy warunkujące oporność na antybiotyki beta-laktamowe.

EPIDEMIOLOGIA

Infekcja szerzy się przez bezpośredni kontakt błon śluzowych z wydzieliną zawierającą gonokoki, np. podczas kontaktów seksualnych lub pocałunków (Hook i Bernstein, 2019; Quillin i Seifert, 2018). Możliwe jest przeniesienie infekcji drogą okołoporodową – z zakażonej matki na noworodka (Quillin i Seifert, 2018).

Gonokoki izolowane są wyłącznie od ludzi, a głównym rezerwuarem są bezobjawowi zakażeni. *N. gonorrhoeae* nie wchodzi w skład mikrobioty człowieka (Quillin i Seifert, 2018). W Polsce rocznie diagnozuje się kilkaset przypadków rzeżączki, co daje zapadalność nieco ponad 1 osoby na 100 tys. (Czarkowski i in., 2014; Czarkowski i in., 2017; Czarkowski i in., 2020).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

N. gonorrhoeae wywołuje chorobę zwaną rzeżączką. W miejscu zakażenia rozwija się zapalenie i pojawia się ropna wydzielina, najczęściej dotyczy to dolnych odcinków dróg moczowo-płciowych (u mężczyzn – cewki moczowej i gruczołu krokowego, u kobiet w wieku prokreacyjnym – kanału szyjki macicy i gruczołów przedstonkowych, przy czym u kobiet infekcja ma zwykle charakter bezobjawowy), ale również okolic gardła i odbytnicy. Dolegliwości mogą trwać do kilku tygodni, a nieleczone – przejść w postać przewlekłą lub zakażenie uogólnione (Boroń-Kaczmarek i Wiercińska-Drapała, 2017; Majewski i in., 2018; Murray i in., 2016).

Jedną z postaci klinicznych zakażeń gonokokowych jest także rzeżączkowe zapalenie spojówek (ropne zapalenie spojówek u osób aktywnych seksualnie lub nabyte w trakcie porodu, podczas kontaktu oczu noworodka z zakażoną wydzieliną dróg rodnych). Zbierająca się wydzielina ropna może powodować sklejanie się ze sobą rzęs i powiek (u noworodków taka infekcja szybko prowadzi do utraty wzroku). Gonokoki są również ważnym czynnikiem etiologicznym zakażeń uogólnionych, w tym sepsy (Boroń-Kaczmarek i Wiercińska-Drapała, 2017; Majewski i in., 2018; Murray i in., 2016).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji gonokoków wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne dwoinki).
2. Test na katalazę – dodatni.
3. Test na oksydazę – dodatni.
4. Zdolność do utleniania cukrów, z wyjątkiem glukozy oraz maltozy.

Materiał do badań stanowi przede wszystkim ropna wydzielina z cewki moczowej mężczyzny (preparat bezpośredni uwidaczniający liczne Gram-ujemne dwowinki lub ich agregaty, bardzo często wewnątrz granulocytów, stanowi podstawę rozpoznania rzeżączki) oraz wydzielina z szyjki macicy (preparat bezpośredni jest podstawą tylko wstępnego rozpoznania, należy wykonać posiew na podłoża hodowlane). W przypadku zakażeń rozsianych bada się krew i PMR. Gonokokowe zakażenie spojówek potwierdzi posiew wydzieliny oka (Bulanda i Szostek, 2020; Szewczyk, 2019).

LECZENIE

Leczenie rzeżączki jest obowiązkowe (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.). Ze względu na bardzo często występującą oporność na penicyliny jako leczenie I rzutu zalecane jest podawanie spektynomycyny (nieдоступna w Polsce – zamiast niej stosuje się w tym przypadku azytromycynę) w połączeniu z ceftriaksonem. W leczeniu II rzutu ceftriakson zastępuje się cefepimem albo fluorochinolonom – ciprofloksacyną lub ofloksacyną (Bręborowicz i in., 2019; Majewski i in., 2018). Ponieważ wśród szczepów *N. gonorrhoeae* niebezpiecznie wzrasta odsetek izolatów opornych na cefalosporyny III generacji, a także na fluorochinolony, należy bezwzględnie wykonać badanie lekowrażliwości bakterii (Quillin i Seifert, 2018).

U partnerów seksualnych, którzy mieli kontakt z pacjentem z rzeżączką, należy równolegle przeprowadzić diagnostykę i wdrożyć leczenie (zwykle takie samo), nawet jeśli nie ma widocznych objawów zakażenia (Bręborowicz i in., 2019).

PROFILAKTYKA

Bezpieczne praktyki seksualne – unikanie przypadkowych kontaktów seksualnych oraz stosowanie barierowych metod antykoncepcyjnych – są podstawą nieswoistej profilaktyki rzeżączki (Bulanda i Szostek, 2020).

Zabieg Credégo, wykonywany bezpośrednio po urodzeniu, to profilaktyka rzeżączkowego zapalenia spojówek. Polega on na zakropleniu oczu noworodka 1-procentowym roztworem azotanu srebra (Bulanda i Szostek, 2020). W związku z coraz częstszymi infekcjami *C. trachomatis*, można zamiast azotanu stosować 1-procentową maść tetracyklinową lub 0,5-procentową maść erytromycynową (Majewski i in., 2018).

Rodzina *Spirochaetaceae* (krętki)

Rodzaj *Treponema*

***Treponema pallidum* (krętek błądy)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Treponema spp. to zależne od gospodarza spiralne bakterie o średnicy 0,2 µm i długości 6–20 µm. Ich komórki są ciasno skręcone i zastrzone na końcach, z których wystają po 2–4 rzęski periplazmatyczne (bakterie są bardzo ruchliwe). Z powodu obecności LPS zaliczane są do mikroorganizmów Gram-ujemnych, jednak nie barwią się metodami Grama lub Giemsy. Najlepiej uwidacznia się je przyżyciowo w mikroskopie z ciemnym polem widzenia lub w mikroskopie kontrastowo-fazowym albo – zabite bakterie – poprzez barwienie metodą negatywną, metodami immunofluorescencji czy metodą wysrebrzenia (np. wykorzystującą azotan srebra metodą Dieterlego) (Bulanda i Szostek, 2020; Szewczyk, 2019).

Treponema spp. są mikroaerofilami (optymalne stężenie O₂ w atmosferze zawiera się w przedziale 1–5%). Nie dają się jednak hodować na pożywkach sztucznych, można je utrzymać przez kilka podziałów w hodowli tkankowej. Są wyjątkowo wrażliwe na wysychanie i inne warunki środowiska, poza organizmem gospodarza szybko giną (Bulanda i Szostek, 2020; Szewczyk, 2019).

Krętki *Treponema* spp. występują naturalnie w jamie ustnej, przewodzie pokarmowym oraz na śluzówce narządów płciowych. Spośród kilkunastu gatunków tego rodzaju tylko dwa nie stanowią

prawidłowej mikrobioty człowieka: *Treponema pallidum* (ze wszystkimi podtypami) i *Treponema carateum*. Ze względu na chorobotwórczość wśród *Treponema* spp. wyróżniamy trzy podtypy (wcześniej klasyfikowane jako podgatunki) krętka bladego: *T. pallidum* subsp. *pallidum*, *T. pallidum* subsp. *pertenue* i *T. pallidum* subsp. *endemicum*, wywołujące odpowiednio kiłę, malinię i bejel (Bulanda i Szostek, 2020; Murray i in., 2016).

W Tabeli 2. wymieniono i opisano najważniejsze czynniki wirulencji *Treponema* spp. Mimo iż błona cytoplazmatyczna krętków jest bogata w antygeny lipoproteinowe, to jednak nie wszystkie one są ekspozowane na powierzchni komórki bakteryjnej, co więcej – ekspresja genów, które je kodują, może być ograniczona lub wyłączona. To skutecznie chroni patogeny przed mechanizmami obronnymi gospodarza (Murray i in., 2016).

Tabela 2. Czynniki chorobotwórczości *Treponema* spp. (Murray i in., 2016).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Glikolipidy błony zewnętrznej	Są silnym aktywatorem wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza.
Adhezyny	Umożliwiają mikroorganizmom wiązanie się z komórkami gospodarza oraz przyleganie do białek macierzy zewnątrzkomórkowej.
Hialuronidaza	Enzym degradujący kwas hialuronowy macierzy zewnątrzkomórkowej gospodarza.
Aparat ruchu	Rzęski krętków są endoflagellami (biegną wzdłuż całej komórki bakteryjnej, dlatego mikroorganizmy te są wyjątkowo ruchliwe). Umożliwiają patogenom penetrację tkanek i barier naczyniowych.

EPIDEMIOLOGIA

Człowiek to jedyny naturalny gospodarz krętka bladego. Kiła jest chorobą występującą na całym świecie, we wszystkich strefach klimatycznych. Do zakażenia krętkiem kiły dochodzi najczęściej drogą kontaktów seksualnych. Innymi drogami nabycia kiły są zakażenia przezłożyskowe lub transfuzje krwi. Według WHO kiła jest obecnie jedną z rzadszych STD na świecie (Bulanda i Szostek, 2020). Jednakże w Polsce obserwuje się rosnącą liczbę przypadków tej choroby. W roku 2013 zapadalność na kiłę nabytą wynosiła 3,24 na 100 tys. mieszkańców, a w 2019 roku – 4,21. W Polsce notuje się rocznie od kilku do kilkunastu przypadków rocznie (Czarkowski i in., 2014; Czarkowski i in., 2017; Czarkowski i in., 2020).

Malinica i bejel występują w tropikalnych regionach świata i sporadycznie w strefie śródziemnomorskiej. Krętki je powodujące przenoszone są wyłącznie drogą kontaktu bezpośredniego z wydzieliną ze zmian chorobowych (Marks i in., 2015a; Marks i in., 2015b).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Kiła to przewlekła, wielookresowa choroba o zróżnicowanej symptomatologii, wywołana zakażeniem *T. pallidum* subsp. *pallidum* (Szewczyk, 2019).

W przebiegu kiły nabytej wyróżnia się okres kiły wczesnej, obejmujący kiłę pierwotną (pierwszorzędową) i wtórną (drugorzędową), oraz okres kiły późnej (trzeciorzędowej). Według ECDC kiła wczesna objawia się w ciągu jednego roku od momentu zakażenia, zaś według WHO – do 2 lat od chwili zakażenia (Boroń-Kaczmarek i Wiercińska-Drapała, 2017; Majewski i in., 2018; Murray i in., 2016).

Kiła pierwszorzędowa charakteryzuje się wystąpieniem zmiany pierwotnej w miejscu wtargnięcia krętków do ustroju (najczęściej na narządach płciowych). Początkowo jest to guzek,

a następnie niebolesne owrzodzenie, tzw. wrzód twardy. Zmiana ta pojawia się średnio 3–4 tygodnie od wnikięcia patogenu do organizmu gospodarza i utrzymuje się przez około 2–6 tygodni, a następnie goi się bez pozostawiania blizny (Boroń-Kaczmarska i Wiercińska-Drapało, 2017; Majewski i in., 2018; Murray i in., 2016).

Kiła drugorzędowa rozpoczyna się w 9–10 tygodniu choroby. Jej objawy to: plamisto-grudkowa wysypka na całym ciele, łysienie plackowate oraz płaskie kłykciny kiłowe (lepieże kiłowe) – *condylomata lata* (bezbolesne, płaskie, aksamitne, wilgotne i szerokie śluzówkowe i brodawkowe erozje). Zmiany te utrzymują się około 3 tygodni, po czym ustępują bez pozostawienia śladu. Do 12 miesięcy od zakażenia zmiany skórne mogą nawracać. Jeżeli choroba nie jest leczona, wchodzi w okres utajenia, po którym następuje kolejne jej stadium, kiła trzeciorzędowa (Boroń-Kaczmarska i Wiercińska-Drapało, 2017; Majewski i in., 2018; Murray i in., 2016).

Objawami kiły trzeciorzędowej są kilaki umiejscowione w różnych narządach i zmiany w OUN oraz układzie krążenia – mogą pojawić się po kilku lub kilkunastu latach trwania infekcji (Boroń-Kaczmarska i Wiercińska-Drapało, 2017; Majewski i in., 2018; Murray i in., 2016).

Kiła wrodzona to infekcja wielonarządowa, wywołana zakażeniem płodu w trakcie ciąży lub śródporodowo. Objawia się ciężkimi deformacjami płodu lub jego śmiercią. Wyróżnia się kiłę wrodzoną wczesną (objawia się do 2 roku życia) i późną (objawy pojawiają się po 2 roku życia). Objawy wczesne to sapka, zmiany skórne, deformacja kości, hepatosplenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość i żółtaczka. Częstymi objawami późnymi są: zapalenie rogówki, głuchota oraz nawracające wysięki stawowe. Charakterystyczną cechą kiły wrodzonej są tzw. zęby Hutchinsona, szeroko rozstawione zagłębione górne siekacze i trzonowce w kształcie owoców morwy (Majewski i in., 2018; Murray i in., 2016).

T. pallidum subsp. *pertenue* wywołuje malinicę. W przebiegu tego zakażenia zmiana pierwotna w postaci bezbolesnej grudki lub zmiany brodawczakowej zanika w przeciągu pół roku, pozostaje tylko przebarwiona blizna. Później, wskutek rozsiewu krętków, pojawiają się kolejne, liczne zmiany skórne o podobnym charakterze, jednak mogą one być bolesne i zanikać (pozostawiają ślady lub nie). W miarę postępu choroby może dojść do zajęcia węzłów chłonnych, a także zapalenia kości, ich destrukcji i zaniku tkanki kostnej, zwłaszcza w obrębie twarzoczaszki (Marks i in., 2015a; Murray i in., 2016).

T. pallidum subsp. *endemicum* jest czynnikiem etiologicznym bejelu (kiły endemicznej), choroby wieku dziecięcego, objawiającej się zmianami w postaci grudek lub kłykcin na skórze i błonach śluzowych. W zaawansowanej postaci choroby mogą pojawić się zapalenie kości oraz kilaki (Marks i in., 2015b; Murray i in., 2016).

DIAGNOSTYKA KIŁY

Wszystkie postaci kliniczne kiły nabytej (kiła pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowa) są potwierdzane odczynami serologicznymi (Szewczyk, 2019; Bulanda i Szostek, 2020).

W pierwszym etapie procesu diagnostycznego stosuje się testy nieswoiste (niekrętkowe), tj. VDRL (ang. *venereal disease research laboratory*), czyli odczyn Wassermanna (ang. *Wassermann reaction*, WR),USR (ang. *unheated serum reagin*) lub RPR (ang. *rapid plasma reagin*). Wynik pozytywny odczytuje się, gdy z badanej surowicy pacjenta, po dodaniu odczynnika, np. kardiolipiny, wytrąca się „kłaczkę” (są to tzw. odczyny kłaczkujące) (Szewczyk, 2019; Bulanda i Szostek, 2020).

Następnie, w celu potwierdzenia wyniku badania przesiewowego, wykonuje się badanie z wykorzystaniem testów swoistych (krętkowych), np. FTA (ang. *fluorescent treponemal antibody*),TPHA (ang. *T. pallidum haemagglutination*), EIA (ang. *enzyme immunoassay*), TPI (ang. *T. pallidum immobilization*) (Szewczyk, 2019; Bulanda i Szostek, 2020).

Diagnostyka kiły pierwszorzędowej dodatkowo opiera się na mikroskopii bezpośredniej (poszukiwanie żywych krętków bezpośrednio w materiale pobranym od pacjenta) (Szewczyk, 2019; Bulanda i Szostek, 2020).

Podstawowym materiałem klinicznym wykorzystywanym w odczynach serologicznych jest surowica, a w przypadku mikroskopowania – wydzielina z wrzodu twardego. Ponieważ krętki blade

nie dają się hodować, zastosowanie w diagnostyce kiły znajdują także metody biologii molekularnej (Szewczyk, 2019; Bulanda i Szostek, 2020).

LECZENIE

Leczenie kiły jest obowiązkowe (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.). Zaleca się penicylinę G (penicylina krystaliczna, benzylopenicylina). W przypadku uczulenia na penicyliny zastosowanie znajdują m.in. antybiotyki z grupy tetracyklin – doksycyklina lub tetracyklina (Bręborowicz i in., 2019; Majewski i in., 2018). U pacjentek ciężarnych uczulonych na penicyliny, ze względu na niebezpieczeństwo dla płodu związane ze stosowaniem większości antybiotyków, należy przeprowadzić odczulanie, a następnie wdrożyć terapię penicyliną G (Roberts i in., 2019).

PROFILAKTYKA

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia kiły wrodzonej lub jej powikłań stosuje się leczenie penicyliną G kobiet z dodatnim wynikiem w przesiewowym badaniu VDRL, wykonywanym do 10 tygodnia ciąży lub w chwili pierwszego zgłoszenia się do lekarza (Majewski i in., 2018; Rozporządzenie Ministra Zdrowia, 2018). W grupie kobiet ze zwiększonym populacyjnym lub indywidualnym ryzykiem zakażenia (w wywiadzie m.in. nadużywanie substancji psychoaktywnych, niewłaściwa opieka prenatalna, niski status socjo-ekonomiczny, zachowania seksualne wysokiego ryzyka) wykonuje się dodatkowo badanie VDRL między 33 a 37 tygodniem ciąży (Majewski i in., 2018; Rozporządzenie Ministra Zdrowia, 2018).

Edukacja seksualna i bezpieczne zachowania seksualne – unikanie przypadkowych kontaktów seksualnych oraz stosowanie barierowych metod antykoncepcyjnych – są podstawą nieswoistej profilaktyki chorób powodowanych przez *Treponema* spp. (Bulanda i Szostek, 2020).

Rodzaj *Haemophilus*

***Haemophilus ducreyi* (pałeczka wrzodu miękkiego)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Drobnoustroje z gatunku *H. ducreyi* to niewielkie Gram-ujemne pałeczki, ziarniako-pałeczki ($0,2 \times 0,3-2 \mu\text{m}$). Mają duże wymagania wzrostowe. Do ich izolacji stosuje się wyłącznie podłoża wzbogacone białkiem zwierzęcym (np. podłoże czekoladowe). Należą do grupy bakterii względnie beztlenowych (Spinola i in., 2002).

Wśród najważniejszych czynników chorobotwórczości *H. ducreyi* należy wymienić endotoksynę ściany komórkowej, adhezyny, białka o właściwościach antyfagocytarnych i lipoproteiny stabilizujące błonę zewnętrzną (Spinola i in., 2002).

EPIDEMIOLOGIA

Do infekcji o etiologii *H. ducreyi* najczęściej dochodzi poprzez mikrouszkodzenia skóry i błon śluzowych, głównie w wyniku stosunku seksualnego, ale odnotowuje się też transmisję patogenów za pośrednictwem skontaminowanych przedmiotów (dotyczy dzieci). Zakażenia występują przede wszystkim na wyspach południowego Pacyfiku, w Australii i Nowej Zelandii. O ile w Australii i Nowej Zelandii, dzięki rozwiniętej świadomości i możliwości skutecznego leczenia, infekcje te nie stanowią dużego problemu, o tyle w obrębie wspólnot plemiennych zamieszkujących wyspy Oceanu Spokojnego dochodzi do przewlekłych zakażeń, często dotyczących znaczną część lokalnej populacji, także dzieci (González-Beiras i in., 2016; Basing i in., 2020; Grant i in., 2018). Spośród dorosłych częściej chorują mężczyźni. Jedynym rezerwuarem drobnoustroju jest człowiek (Basing i in., 2020).

Zakażenia *H. ducreyi* rozpoznaje się głównie na podstawie objawów klinicznych. Dostępne dane epidemiologiczne na temat zapadalności na chorobę o tej etiologii różnią się w zależności od źródła (González-Beiras i in., 2016; Lautenschlager i in., 2017).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

H. ducreyi wywołuje wrzód miękki (wrzód weneryczny, łac. *ulcus venereum*) (Lautenschlager i in., 2017). Objawy zakażenia mogą być miejscowe i uogólnione. Po 1–2 tygodniach inkubacji w miejscu wniknięcia bakterii tworzy się grudka lub guzek, który w ciągu 2–3 dni przekształca się w owrzodzenie przypominające kiłę pierwszorzędowną. Jednak w przeciwieństwie do wrzodu twardego wrzód miękki jest zmianą bolesną. Owrzodzenie jest płytkie, owalnego kształtu, ma nieregularne brzegi, zwykle otoczone wyraźną, czerwona obwódka. Powstałe owrzodzenie wypełnione jest ropną wydzieliną. W trakcie rozwoju choroby może dojść do zapalenia pachwinowych węzłów chłonnych – ulegają one wtedy ropieniu i obrzękowi. Jeśli nie zostaną nakłute i zdrenowane, mogą samoistnie pękać i tworzyć przetoki. Owrzodzenia najczęściej lokują się w okolicach miejsc intymnych, ale u dzieci może rozwinąć się postać ogólna infekcji (grudkowa wysypka całego ciała lub jego części) (Lautenschlager i in., 2017; Grant i in., 2018).

Infekcjom o etiologii *H. ducreyi* przenoszonym drogą płciową często towarzyszą zakażenia współistniejące o etiologii wirusowej, HSV typu 2 lub HIV (González-Beiras i in., 2016).

DIAGNOSTYKA WRZODU MIĘKKIEGO

Na terenach endemicznych dla wrzodu miękkiego chorobę najczęściej rozpoznaje się na podstawie objawów prezentowanych przez osobę zakażoną, choć możliwe jest pobranie wymazów z podstawy wrzodu miękkiego za pomocą wymazówek z alginianu wapnia lub dakronu i hodowla odpowiedzialnych za infekcję mikroorganizmów. *H. ducreyi* jest bardzo wrażliwy na czynniki środowiskowe. Próbkę materiału do badania, potencjalnie zawierające te pałeczki, muszą być dostarczone do laboratorium w ciągu 4 godzin od pobrania i wysiane na podłoża wzbogacone (np. agar czekoladowy). Pożywki należy inkubować w wilgotnym środowisku, w atmosferze wzbogaconej CO₂, w temp. 33–35°C (Lautenschlager i in., 2017).

W diagnostyce wrzodu miękkiego można stosować metody immunofluorescencji lub biologii molekularnej. Po odczyny serologiczne sięga się wyłącznie w celu wykluczenia zakażenia o etiologii *T. pallidum* subsp. *pallidum* (Szewczyk, 2019).

LECZENIE

W terapii wrzodu miękkiego stosuje się azytromycynę, erytromycynę, ceftriakson lub ciprofloksacynę. Należy podkreślić, że schorzenie ulega samoograniczeniu, co wymaga jednak czasu, od 3 tygodni do nawet kilku miesięcy (González-Beiras i in., 2016; Basing i in., 2020; Lautenschlager i in., 2017).

PROFILAKTYKA

Szczepionka przeciwko wrzodowi miękkiemu nie jest dostępna. Pozostaje edukacja na temat STD (González-Beiras i in., 2016; Lautenschlager i in., 2017).

Rząd *Enterobacterales* (pałeczki jelitowe)
Rodzina *Enterobacteriaceae*
Rodzaj *Klebsiella*
Klebsiella granulomatis

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

K. granulomatis to względnie beztlenowa, pozbawiona rzęsek, Gram-ujemna pałeczka, która wytwarza otoczkę. Gatunek należy do rzędu *Enterobacterales*, tej samej jednostki taksonomicznej, w której uplasowane zostały istotne z klinicznego punktu widzenia pałeczki jelitowe: najważniejsze czynniki etiologiczne ZUM (pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* – rodzaje *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* i *Citrobacter*; pałeczki z rodziny *Morganellaceae* – rodzaje *Proteus*, *Morganella* i *Providencia*; pałeczki z rodziny *Yersiniaceae* – rodzaj *Serratia*) i zakażeń układu pokarmowego (pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* – rodzaje *Escherichia*, *Shigella* i *Salmonella*) (Kharsany i in., 1997).

Gatunek *K. granulomatis* od pozostałych przedstawicieli rodzaju *Klebsiella* (np. *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) różni się tym, że jest bezwzględny patogenem wewnątrzkomórkowym i nie wyrasta na podłożach sztucznych. W warunkach laboratoryjnych jego wzrost można uzyskać w zarodkach ptasich lub w hodowli tkankowej (Kharsany i in., 1997).

Do podstawowych czynników chorobotwórczości *K. granulomatis* należą: endotoksyna ściany komórkowej, fimbrie adhezyjne, otoczka, siderofory (Kharsany i in., 1997).

EPIDEMIOLOGIA

K. granulomatis jest czynnikiem etiologicznym STD zwanej donowanozą. Obszarami endemicznymi dla donowanozy są Indie, Brazylia, wyspy południowej części Oceanu Spokojnego. Rezerwuarem drobnoustroju pozostaje człowiek (Hajare i in., 2019; Velho i in., 2008; O'Farrell i in., 2016).

CHOROBTWÓRCZOŚĆ

K. granulomatis wywołuje ziarniniaka pachwinowego (donowanozę, łac. *granuloma inguinale*) (Hajare i in., 2019, Norberciak i Pasadzy-Małczyńska, 2017; O'Farrell i in., 2016). Po kilkutygodniowym okresie inkubacji w okolicach narządów płciowych pojawiają się grudkowate, twarde, niebolesne zmiany, z czasem przyjmujące postać owrzodzeń, zaś pachwinowe węzły chłonne ulegają powiększeniu (Hajare i in., 2019).

DIAGNOSTYKA DONOWANOZY

Do badań diagnostycznych pobiera się próbkę materiału ze zmienionych chorobowo tkanek, z której wykonuje się preparat bezpośredni barwiony metodą Giemsy lub Wrighta. W obrazie mikroskopowym wewnątrz makrofagów widoczne są niewielkie skupiska posiadających otoczki pałeczek (są to tzw. ciała Donovan). W celu wykluczenia kiły wykonuje się stosowne odczyny serologiczne (Velho i in., 2008; O'Farrell i in., 2016).

LECZENIE I PROFILAKTYKA

W leczeniu donowanozy stosuje się azytromycynę, alternatywnie doksycyklinę, ciprofloksacynę lub erytromycynę. Brak profilaktyki swoistej. Pozostają wyłącznie niespecyficzne sposoby zapobiegania STD (O'Farrell i in., 2016).

Rodzaj *Streptococcus* (paciorkowce)

Streptococcus agalactiae

Paciorkowiec grupy B (ang. group B *Streptococcus*, GBS)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

S. agalactiae to względnie beztlenowe Gram-dodatnie ziarenkowce (0,5–1 µm), w preparacie mikroskopowym prezentujące układy podobne do łańcuszków (najczęściej długich, rzadko utworzonych z mniej niż 4 komórek). Są nieruchliwe i nie tworzą endospor (Szewczyk, 2019).

Bakterie te dobrze rosną na podłożach wzbogaconych. Po 24 godzinach hodowli na stałym podłożu, w warunkach tlenowych, w temperaturze 35–37°C tworzą bezbarwne, żółte, pomarańczowe lub ceglastoczerwone kolonie o średnicy 0,5–1,0 mm. Na podłożach krwawych wykazują typowo beta-hemolizę, ale z wąską strefą. Zgodnie z podziałem na grupy serologiczne według Lancefield (opartym na różnicach w budowie antygenowej wielocukru C ściany komórkowej paciorkowców beta-hemolizujących) *S. agalactiae* należy do grupy B – w praktyce, zamiennie z nazwą gatunkową *S. agalactiae*, używa się skrótu GBS (Bulanda i Szostek, 2020; Lancefield, 1933; Szewczyk, 2019).

W Tabeli 3 opisano najważniejsze czynniki wirulencji GBS.

Tabela 3. Czynniki chorobotwórczości *S. agalactiae* (Murray i in., 2016).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Beta-hemolizyna	Cytolizyna uszkadzająca błony cytoplazmatyczne komórek gospodarza.
Czynnik CAMP	Czynnik uszkadzający błony cytoplazmatyczne komórek gospodarza.
Otoczka polisacharydowa	Zapobiega odkładaniu czynnika C3 dopełniacza i fagocytozie.
Peptydaza C5a	Enzym inaktywujący czynnik C5a dopełniacza. Zapobiega również rekrutacji neutrofilów.
Antygen beta związany z białkiem powierzchniowym	Antygen umożliwiający wiązanie immunoglobulin klasy IgA1 oraz czynnika H dopełniacza.
Proteinaza serynowa	Enzym degradujący komponenty macierzy zewnątrzkomórkowej gospodarza, np. fibrynogen.
Hialuronidaza	Enzym degradujący kwas hialuronowy macierzy zewnątrzkomórkowej gospodarza.
Adhezyny	Biorą udział w adhezji bakterii do komórek gospodarza.
Białko alfa-C	Ułatwia inwazję komórek nabłonka szyjki macicy.
Dysmutaza ponadtlenkowa	Enzym determinujący oporność komórek bakterii na niszczące działanie rodników tlenowych.
Fimbrie	Uczestniczą w przyleganiu bakterii do komórek gospodarza, biorą udział w tworzeniu biofilmu, chronią przed peptydami przeciwdrobnoustrojowymi.

EPIDEMIOLOGIA

Ryzyko wystąpienia choroby o etiologii GBS u dorosłych jest niskie, wzrasta u osób z upośledzonym układem immunologicznym, np. chorych na cukrzycę, kobiet ciężarnych czy osób starszych. GBS mogą stanowić część mikrobioty jelitowej człowieka oraz przejściowo kolonizować pochwę i odbył (Bulanda i Szostek, 2020).

Około 70% noworodków urodzonych przez kobiety będące nosicielkami bakterii z gatunku *S. agalactiae* zostaje nimi zakażonych. Do infekcji dochodzi przede wszystkim w trakcie porodu, choć możliwa jest także transmisja przezłożyskowa, jeszcze w życiu płodowym. Śmiertelność objawowych zakażeń noworodków o etiologii GBS jest wysoka, oscyluje wokół 5%. Na podstawie typowo-swoistych otoczkowych polisacharydów wyodrębniono 10 serotypów GBS. Z zakażeniami związane są najczęściej serotypy I–V (Szewczyk, 2019).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Zakażenia noworodkowe wczesne (objawiają się zwykle w ciągu 7 dni od narodzin) to bakteriemia z ryzykiem rozwoju sepsy oraz zapalenie płuc. Zakażenia noworodkowe późne (objawiają się zwykle między 7 a 90 dniem życia) to bakteriemia, sepsa i ZOMR (Bulanda i Szostek, 2020; Szczapa, 2015).

U osób dorosłych *S. agalactiae* może być przyczyną ZUM, zapalenia płuc, zapalenia błony śluzowej pochwy, a także zakażeń kości, stawów, skóry i tkanek miękkich (Bulanda i Szostek, 2020; Szczapa, 2015).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *S. agalactiae* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie ziarenkowce tworzące łańcuszki).
2. Wąska strefa beta-hemolizy.
3. Test na katalazę – ujemny.
4. Paciorkowiec oporny na bacytracynę.
5. Paciorkowiec grupy B (GBS).
6. Test CAMP – dodatni.

Materiał do badań, w zależności od postaci klinicznej zakażenia, stanowią: wymazy z pochwy, krew, PMR, wydzielina dolnych dróg oddechowych, mocz. W profilaktyce okołoporodowych zakażeń GBS pobiera się wymazy z pochwy i odbytu ciężarnej (Szewczyk, 2019).

LECZENIE I PROFILAKTYKA

Śródporodowe podanie penicyliny G lub amoksycyliny ma zapobiec transmisji patogenu na noworodka. Profilaktykę antybiotykową stosuje się u ciężarnych, u których stwierdzono: obecność GBS w badaniu przesiewowym wykonanym między 35 a 37 tygodniem ciąży lub obecność GBS w moczu w dowolnym tygodniu ciąży, lub wystąpienie zakażenia GBS u noworodka we wcześniejszej ciąży. Również, gdy brak jest wyniku badania przesiewowego (Rozporządzenie Ministra Zdrowia, 2018; Puopolo i in., 2019; Szczapa, 2015). W przypadku uczulenia na penicyliny stosuje się cefazolinę, a gdy wyizolowany w badaniu przesiewowym szczep GBS wykazuje oporność typu MLS_B – należy wykorzystać wankomycynę. U dorosłych pacjentów z objawowymi infekcjami *S. agalactiae* stosuje się te same antybiotyki (Bręborowicz i Dworacka, 2018).

Bibliografia

- Basing L.A.W., Djan M., Simpson S.V., Adu-Sarkodie Y. 2020. Mapping of yaws endemicity in Ghana; Lessons to strengthen the planning and implementation of yaws eradication. *medRxiv. The Preprint Server for Health Sciences*. DOI: [10.1101/2020.02.20.20025122](https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025122).
- Boroń-Kaczmarska A., Wiercińska-Drapała A. 2017. *Choroby zakaźne i pasożytnicze*, wyd. 1. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- Bręborowicz G.H., Dworacka M. 2018. *Farmakoterapia w położnictwie*, wyd. 1. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- Bręborowicz G.H., Rechberger T., Męczekalski B., Chuchracki M. 2019. *Farmakoterapia w ginekologii, uroginekologii i endokrynologii ginekologicznej*, wyd. 1. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- Bulanda M., Szostek S. 2020. *Podstawy mikrobiologii i epidemiologii szpitalnej*, wyd. 1. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B., Staszewska E. 2014. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/Ch_2013.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Staszewska-Jakubik E., Kondej B. 2017. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Ch_2016.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Niewęglowska A., Szmulik-Misiurek K., Zbrzeźniak J. 2020. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- González-Beiras C., Marks M., Chen C.Y., Roberts S., Mitjà O. 2016. Epidemiology of *Haemophilus ducreyi* infections. *Emerging Infectious Diseases* 22(1), str. 1–8. DOI: [10.3201/eid2201.150425](https://doi.org/10.3201/eid2201.150425).
- Grant J.C., González-Beiras C., Amick K.M., Fortney K.R., Gangaiah D., Humphreys T.L., Mitjà O., Abecasis A., Spinola S.M. 2018. Multiple class I and class II *Haemophilus ducreyi* strains cause cutaneous ulcers in children on an endemic island. *Clinical Infectious Diseases* 67(11), str. 1768–1774. DOI: [10.1093/cid/ciy343](https://doi.org/10.1093/cid/ciy343).
- Hajare S.A., Mukhi J.I., Rambhia K.D., Singh R.P. 2019. Donovanosis in central India: a series of six cases and review of literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 13(4), str. WR01–WR-05. DOI: [10.7860/JCDR/2019/39500.12790](https://doi.org/10.7860/JCDR/2019/39500.12790).
- Hook E.W., Bernstein K. 2019. Kissing, saliva exchange, and transmission of *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet Infectious Diseases* 19(10), str. e367–e369. DOI: [10.1016/S1473-3099\(19\)30306-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30306-8).
- Kharsany A.B., Hoosen A.A., Kiepiela P., Naicker T., Sturm A.W. 1997. Growth and cultural characteristics of *Calymmatobacterium granulomatis* – the aetiological agent of granuloma inguinale (donovanosis). *Journal of Medical Microbiology* 46(7), str. 579–585. DOI: [10.1099/00222615-46-7-579](https://doi.org/10.1099/00222615-46-7-579).
- Lancefield R.C. 1933. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *Journal of Experimental Medicine* 57(4), str. 571–595.
- Lautenschlager S., Kemp M., Christensen J.J., Mayans M.V., Moi H. 2017. 2017 European guideline for the management of chancroid. *International Journal of STD & AIDS* 28(4), str. 324–329. DOI: [10.1177/0956462416687913](https://doi.org/10.1177/0956462416687913).
- Majewski S., Rudnicka I., Pniewski T. 2018. *Dermatozy i zakażenia okolic zewnętrznych narządów płciowych*, Wyd. 1. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- Marks M., Lebari D., Solomon A.W., Higgins S.P. 2015a. Yaws. *International Journal of STD & AIDS* 26(10). DOI: [10.1177/0956462414549036](https://doi.org/10.1177/0956462414549036).
- Marks M., Solomon A.W., Mabey D.C. 2015b. Endemic treponemal diseases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 108(10), str. 601–607. DOI: [10.1093/trstmh/tru128](https://doi.org/10.1093/trstmh/tru128).
- Morris J.L., Lippman S.A., Philip S., Bernstein K., Neilands T.B., Lightfoot M. 2014. Sexually transmitted infection related stigma and shame among African American male youth: implications for testing practices, partner notification, and treatment. *AIDS Patient Care and STDs* 28(9), str. 499–506. DOI: [10.1089/apc.2013.0316](https://doi.org/10.1089/apc.2013.0316).
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. 2016. *Medical microbiology*, wyd. 8e. Elsevier, Filadelfia.
- Norberciak E., Pasadzy-Mańczyńska A. 2017. Zakażenia przenoszone drogą płciową a płodność w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 11(1), str. 7–20.
- O'Farrell N., Moi H. 2016. 2016 European guideline on donovanosis. *International Journal of STD & AIDS* 27(8), str. 605–607. DOI: [10.1177/0956462416633626](https://doi.org/10.1177/0956462416633626).

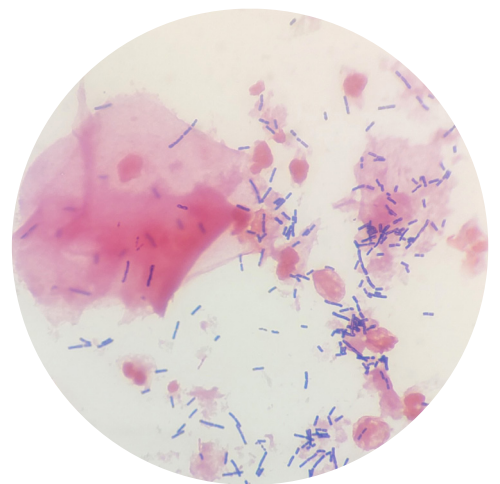
- Puopolo K.M., Lynfield R., Cummings J.J. 2019. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics* 144(2), nr art. e20191881. DOI: [10.1542/peds.2019-1881](https://doi.org/10.1542/peds.2019-1881).
- Quillin S.J., Seifert H.S. 2018. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology* 16(4), str. 226–240. DOI: [10.1038/nrmicro.2017.169](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.169).
- Roberts C.P., Raich A., Stafylis C., Klausner J.D. 2019. Alternative treatments for syphilis during pregnancy. *Sexually Transmitted Diseases* 46(10), str. 637–640. DOI: [10.1097/OLQ.0000000000001050](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001050).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. 2018. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180001756/O/D20181756.pdf> (dostęp: 01.06.2021).
- Spinola S.M., Bauer M.E., Munson R.S. Jr. 2002. Immunopathogenesis of *Haemophilus ducreyi* infection (chancroid). *Infection and Immunity* 70(4), str. 1667–1676. DOI: [10.1128/IAI.70.4.1667-1676.2002](https://doi.org/10.1128/IAI.70.4.1667-1676.2002).
- Szczapa J. 2015. *Neonatologia*, wyd. 2. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, Wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Velho P.E., Souza E.M., Belda Junior W. 2008. Donovanosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 12(6), str. 521–525. DOI: [10.1590/s1413-86702008000600015](https://doi.org/10.1590/s1413-86702008000600015).
- Wójkowska-Mach J. 2019. *Profilaktyka zakażeń połogowych*, wyd. 1. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.

ROZDZIAŁ VIII

INFEKCJE BŁONY ŚLUZOWEJ POCHWY

CHAPTER VIII

VAGINAL MUCOSA INFECTIONS



Wprowadzenie

Skład flory bakteryjnej jest kluczowym elementem zachowania homeostazy układu moczowo-płciowego. Prawidłowa biocenoza pochwy to jeden z głównych czynników zabezpieczających przed kolonizacją nabłonka pochwy drobnoustrojami niepożądanymi, w tym atypowymi, a zatem chroniących przed rozwojem potencjalnych infekcji oraz stanów zapalnych błony śluzowej tego narządu (Bertuccini i in., 2017).

W stanie fizjologicznym górna część układu płciowego kobiety (jajniki, jajowody i macica) pozbawiona jest drobnoustrojów, podczas gdy dolna część tego systemu (pochwa) to miejsce bytowania licznych mikroorganizmów. Czop śluzowy, umiejscowiony w kanale szyjki macicy, stanowi barierę chroniącą przed drobnoustrojami obecnymi na błonach śluzowych pochwy. W ciągu życia kobiety skład mikroflory pochwy ulega zmianom i jest ściśle powiązany z aktywnością hormonalną ustroju, głównie z działaniem estrogenów. W trakcie życia wewnątrzmacicznego płód jest pozbawiony drobnoustrojów, ale podczas przechodzenia przez kanał rodny zostaje skolonizowany mikroflorą pochwy matki. Wysokie stężenie estrogenów w organizmie dziecka w pierwszych 2–3 tygodniach życia pochodzi od matki i jest czynnikiem sprzyjającym zasiedleniu pochwy dziewczynek przez drobnoustroje *Lactobacillus* spp. (Gabriel i in., 2018).

Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* (pałeczki kwasu mlekowego) to Gram-dodatnie pałeczki (0,6–0,8 × 2–8 μm), które metabolizują glikogen zmagazynowany w nabłonku pochwy do kwasu mlekowego i powodują obniżenie pH wydzieliny pochwy do wartości 3,7–4,0. Ponadto wytwarzają nadtlenek wodoru i bakteriocyny. Współzawodniczą z innymi drobnoustrojami o składniki odżywcze i miejsca receptorowe na powierzchni nabłonka pochwy. Pobudzają również komórki układu odpornościowego kobiety do wytwarzania przeciwciał (Bertuccini i in., 2017).

Zasiedlenie śluzówki pochwy przez *Lactobacillus* spp. oraz obecność ich metabolitów sprawiają, że środowisko pochwy, warunki w nim panujące, są względnie stałe. W okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa ściany pochwy stają się gładkie, jej nabłonek jest cienki i ubogi w glikogen, a pH ma odczyn obojętny. W tym okresie mikrobiotę pochwy tworzą różne rodzaje bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (m.in. *Corynebacterium*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Porphyromonas*, *Escherichia*) (Attasi i in., 2006; Blacha i Machczyński, 2015).

W okresie pokwitania, gdy wzrasta stężenie estrogenów, nabłonek pochwy staje się wielowarstwowy, a jego warstwa pośrednia magazynuje glikogen, co sprzyja zasiedlaniu pochwy pałeczkami *Lactobacillus* spp. Wraz z pojawieniem się cykli owulacyjnych środowisko pochwy zmienia się w poszczególnych fazach cyklu miesięczkowego. Hormony estrogenowe powodują wzrost, dojrzewanie oraz złuszczenie komórek nabłonka pochwy z jednoczesnym zwiększaniem liczby dojrzałych komórek warstw powierzchniowych śluzówki. Obserwuje się także – wspomniane już wcześniej – zwiększanie ilości glikogenu w komórkach nabłonkowych pochwy i pojawianie się znacznej ilości pałeczek kwasu mlekowego, zmieniających odczyn pochwy na kwaśny. Także progesteron, który powoduje zmiany w nabłonku pochwy, m.in. przerost komórek warstwy pośredniej, przyczynia się do zwiększenia liczby bakterii *Lactobacillus* spp. – jest ona największa w fazie wydzielniczej, natomiast liczba komórek bakterii innych rodzajów wzrasta w fazie proliferacyjnej. Liczebność drożdżaków z rodzaju *Candida* jest zwykle najwyższa przed miesiączką (Matytsina i in. 2010).

Skład prawidłowej biocenozy pochwy dojrzałych kobiet jest bardzo różnorodny. Tworzą ją zarówno bakterie tlenowe, jak i beztlenowe, w stosunku 2 : 5. W okresie dojrzałości płciowej pałeczki *Lactobacillus* spp. stanowią 96% mikrobiomu pochwy. W skład ekosystemu pochwy dojrzałej kobiety wchodzi także bakterie z rodzajów: *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Gardnerella*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* (Szewczyk, 2019).

W okresie pomenopauzalnym, z powodu niedoborów estrogenów, w dolnym odcinku układu moczowo-płciowego pojawiają się zmiany zanikowe nazywane atrofią urogenitalną. Liczba bakterii z rodzaju *Lactobacillus* zmniejsza się, podnosi się pH i wzrasta podatność kobiety na zakażenia układu moczowo-płciowego (Caretto i in., 2017)

Skład mikrobiomu pochwy może również ulegać zmianom pod wpływem stosowanych antybiotyków, leków hormonalnych, leków immunostymulujących oraz w ciąży. Zakażenia w okresie poprzedzającym ciążę lub w czasie jej trwania stanowią duże ryzyko zakażenia dziecka w każdym okresie życia płodowego oraz podczas porodu (Gałęcka i Szachta, 2013).

W rozdziale omówiono jedno z częściej występujących schorzeń pochwy, bakteryjną waginozę, wskazano na konsekwencje tego zaburzenia biocenozy pochwy i scharakteryzowano jego główne czynniki etiologiczne, jak również leczenie.

BAKTERYJNA WAGINOZA

Bakteryjna waginoza (ang. *bacterial vaginosis*, BV), kandydoza pochwy i sromu (ang. *vulvovaginal candidiasis*, VVC) oraz zapalenie błony śluzowej pochwy wywoływane przez bakterie prowadzące metabolizm tlenowy (ang. *aerobic vaginitis*, AV) to infekcje, które według ekspertów u każdej kobiety wystąpią przynajmniej raz w życiu. VVC to schorzenie powodowane przez drożdżaki z gatunku *Candida albicans*. AV może mieć następującą etiologię: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium* spp. Zapalenie błony śluzowej pochwy wywołuje również *Trichomonas vaginalis* (rzęsistek pochwoy, pierwotniak) (Wielgoś i Pietrzak, 2012; Staniszevska, 2014; Szewczyk, 2019).

BV jest najczęściej spotykanym schorzeniem pochwy. W USA częstość występowania BV szacowana jest na poziomie niemal 30% u kobiet w przedziale wiekowym 14–49 lat. W populacji Polski częstość występowania BV szacuje się na około 20–23%. W początkowym etapie rozwoju schorzenia objawy mogą być mało wyraźne, w związku z czym kobiety nie zgłaszają się do lekarza. Z czasem pojawia się nieprawidłowa wydzielina z pochwy (zwykle białawo-szara, jednorodna), której często towarzyszy nieprzyjemna woń – to skłania kobiety do wizyty lekarskiej (Waleśkiewicz-Ogórek, 2018a).

BV to schorzenie, u którego podstaw leży wiele czynników, zależnych od stanu metabolicznego, hormonalnego i immunologicznego pacjentki, jak również różnorodne czynniki zewnętrzne. Na te ostatnie mogą składać się m.in. praktyki higieniczne, palenie tytoniu, dieta, stosowanie antykoncepcji (zwłaszcza hormonalnej). Wciąż nie wiadomo, jaki związek z rozwojem tej choroby ma aktywność seksualna, ale dane wskazują, iż prevalencja BV wzrasta wśród kobiet z większą liczbą partnerów seksualnych (Kochan i Peterek, 1999).

Drobnoustroje naturalnie kolonizujące nabłonek pochwy tworzą złożony ekosystem (mikrobiom pochwy), który podlega istotnym zmianom w trakcie życia osobniczego. Jego skład jest ściśle skorelowany ze stanem hormonalnym ustroju. Mikroorganizmami dominującymi w pochwie zdrowych kobiet są bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, a spośród nich przede wszystkim gatunki: *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii*.

BV to najczęściej występujący stan zapalny dróg rodnych u kobiet, następstwo zaburzeń biocenozy pochwy, w którym – zamiast prawidłowego składu mikrobiomu pochwy – w nieprawidłowych proporcjach występują patogenne bakterie beztlenowe. W pochwie i części przedniej cewki moczowej zawsze przeważają bakterie beztlenowe w fizjologicznym stosunku 2 : 5 (bakterie tlenowe : bakterie beztlenowe). Natomiast w BV stosunek bakterii tlenowych do beztlenowych wynosi 1 : 10. W schorzeniu tym następuje zmiana stosunków ilościowych i jakościowych w mikrobiomie, bez cech zapalenia nabłonka (Szewczyk, 2019). Obserwuje się znaczną redukcję liczby pałeczek *Lactobacillus* spp. aż do ich całkowitego zaniku. Miejsce pałeczek kwasu mlekowego zajmują inne bakterie. W preparacie barwionym metodą Grama, wykonanym z wymazu z pochwy, można zobaczyć złuszczone komórki nabłonkowe opłaszczane polimorficznymi Gram-ujemnymi lub Gram-zmiennymi pałeczkami oraz Gram-dodatnimi pałeczkami. Najczęściej należą one odpowiednio do rodzajów: *Gardnerella* i *Mobiluncus*. Mikroskopia świetlna stanowi zresztą podstawę diagnostyki BV (jest to tzw. ocena biocenozy pochwy, innymi słowy – badanie czystości pochwy) (Szewczyk, 2019).

Pałeczki kwasu mlekowego, w tym najliczniej występujące w pochwie bakterie z gatunku *L. acidophilus*, nadają środowisku pochwy właściwe pH (3,6–4,5), dzięki czemu skutecznie konkurują z innymi, występującymi w pochwie w marginalnych ilościach bakteriami, o przestrzeń do

namnażania. Tę przewagę *Lactobacillus* spp. uzyskują na skutek prowadzonych przez siebie przemian metabolicznych, zwłaszcza w wyniku rozkładu glikogenu do kwasu mlekowego, ale także wydzielania nadtlenu wodoru i bakteriocyn (np. laktacyny i acidoliny). W ten sposób populacja potencjalnie chorobotwórczych patogenów bakteryjnych, które mogą być obecne w pochwie, utrzymywana jest pod kontrolą bądź wprost eliminowana, a w ekosystemie pochwy panuje homeostaza, wspomagana przez fizjologiczne mechanizmy obronne układu odpornościowego (Bertuccini i in., 2017). Reasumując, działanie antagonistyczne pałeczek z rodzaju *Lactobacillus* wobec innych drobnoustrojów polega głównie na współzawodniczeniu o składniki odżywcze i miejsca receptorowe na powierzchni komórek nabłonka śluzówki pochwy (Vanechoutte, 2017). Do zaburzenia trofiki *Lactobacillus* spp. dochodzi poprzez wydzielanie przez bakterie beztlenowe dużej ilości metabolitów, takich jak octany i pochodne kwasu masłowego, aminy biogenne i kwas bursztynowy, podwyższających pH środowiska pochwy.

Wśród najważniejszych czynników etiologicznych BV należy wymienić następujące drobnoustroje: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisi* i *M. mulieris*, *Prevotella disiens* i *P. bivia*, *Bacteroides fragilis* (Strus i in., 2016). Z BV wiąże się również Gram-dodatnią, względnie beztlenową ziarniako-pałeczkę *Atopobium vaginae*, której obecność w przebiegu schorzenia koreluje z nasilonym procesem formowania biofilmu przy udziale innych bakterii beztlenowych. Wykazano ponadto, że mikroorganizmy *A. vaginae* są odporne na niektóre substancje przeciwdrobnoustrojowe, co może skutkować niepowodzeniem terapii BV (Castro i in., 2021; De Backer i in., 2006; Mendling i in., 2019; Zimmer i in., 2020).

Pacjentka z BV, pozbawiona naturalnej ochrony ze strony mikrobiomu pochwy, jest bardziej narażona na zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych, m.in. o etiologii *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, HSV, HIV. BV wiąże się również z niekorzystnymi następstwami ginekologiczno-położniczymi, zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań w czasie ciąży. Może prowadzić do poronienia, przedwczesnego porodu (ze względu na przedwczesne pęknięcie błon płodowych czy odpływ płynu owodniowego), zapalenia błon płodowych, zakażenia wewnątrzmacicznego, zapalenia błony śluzowej macicy po cięciu cesarskim, infekcji narządów płciowych i narządów miednicy mniejszej (Hardy i in., 2016; Waleśkiewicz-Ogórek, 2018a).

Wśród drobnoustrojów, które dominują w pochwie w przebiegu BV, należy wymienić przede wszystkim bakterie z gatunku *G. vaginalis*. W stanie fizjologicznym (w stanie zdrowia kobiety) są one składnikiem mikrobioty pochwy o znaczeniu marginalnym, natomiast uważa się je za główny czynnik etiologiczny BV (Schwebke i in., 2014).

Poza *G. vaginalis* istotną rolę w rozwoju BV odgrywiają mikroorganizmy z rodzajów *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* i *Leptotrichia* – bezwzględnie beztlenowe Gram-ujemne pałeczki, które zasiedlają śluzówkę jamy ustnej, przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego człowieka. Liczebność ich populacji zależy od naturalnych barier organizmu, które – gdy zostaną przełamane (np. na skutek urazów mechanicznych, zabiegów medycznych, niedoborów immunologicznych, dysbiozy lub chorób towarzyszących) – stanowią wrota infekcji dla endogennych czynników infekcyjnych. Obrzęki, martwica tkanek (np. na skutek zmiążdżenia lub odmrożenia), obecność ciał obcych sprzyjają infekcjom tymi beztlenowcami, bardzo często o charakterze mieszanym (aktywność poszczególnych rodzajów i gatunków bakterii nasila proces chorobowy). Zakażenia bakteriami beztlenowymi komplikują przebieg chorób podstawowych, np. sercowo-naczyniowych, wpływają negatywnie na rozwój i utrzymanie ciąży (wzrasta ryzyko przedwczesnego porodu i niskiej masy urodzeniowej dziecka), przyczyniają się do rozwoju kłębuszkowego zapalenia nerek, zapalenia tęczówki i siatkówki oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (Kierzkowska i in., 2016; Szewczyk, 2019).

W przebiegu BV istotną rolę odgrywiają również bezwzględnie beztlenowe Gram-dodatnie bakterie cylindryczne z rodzajów *Mobiluncus* i *Atopobium*.

W dalszej części opracowania scharakteryzowano wyżej wymienione czynniki etiologiczne BV i opisano aktualne możliwości terapii schorzenia.

Rodzaj *Gardnerella* ***Gardnerella vaginalis***

Jest to gatunek względnie beztlenowych Gram-ujemnych (często opisywanych także jako Gram-zmienne), polimorficznych pałeczek. Ma duże wymagania odżywcze – w warunkach laboratoryjnych namnaża się w obecności podwyższonego stężenia CO₂. Rośnie bardzo wolno. Stanowi składnik mikrobioty pochwy. W trakcie przemian metabolicznych wytwarza aminokwasy, dlatego w pochwie może być uwalniany amoniak, związek podwyższający pH tego środowiska. Syntetyzowane przez *G. vaginalis* aminokwasy są również składnikami odżywczymi dla innych drobnoustrojów, np. *P. bivia* (Castro i in., 2021). *Gardnerella* sp. silnie wiąże się z komórkami nabłonka pochwy i zaczyna pokrywać go wytwarzanym przez siebie biofilmem. Do zapoczątkowanego przez *G. vaginalis* biofilmu przyklejają się inne bakterie, m.in. z gatunku *A. vaginae* (Hardy i in., 2000; Schwebke i in., 2014).

W Tabeli 1 wymieniono najważniejsze czynniki chorobotwórczości bakterii z gatunku *G. vaginalis* – patogenu, który jest główną przyczyną BV i który powoduje powikłania położnicze, zakażenia noworodków i bakteriemię (Saunders i in., 2007; Szewczyk, 2019; Tomusiak i in., 2011).

Tabela 1. Czynniki wirulencji *G. vaginalis* (Saunders i in., 2007; Szewczyk, 2019; Tomusiak i in., 2011).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Hemolizyny	Cytotoksyny formujące pory w błonach cytoplazmatycznych komórek gospodarza.
Otoczka	Chroni bakterie przed opsonizacją, fagocytozą i bójczym działaniem surowicy.
Fimbrie	Ułatwiają adhezję bakterii do nabłonka dróg moczowo-płciowych.
Lipaza, fosfolipaza	Enzymy hydrolizujące lipidy.

Rodzaj *Bacteroides*

Bacteroides spp. to Gram-ujemne, ściśle beztlenowe pałeczki, uczestniczące w zakażeniach endogennych, często o charakterze ropnym (np. ropnie narządów wewnętrznych), które wyraźnie partycypują też w rozwoju BV. Najważniejszym patogennym dla człowieka gatunkiem jest *B. fragilis*, którego potencjał chorobotwórczy wiąże się z silnymi właściwościami adhezyjnymi bakterii, obecnością otoczki bakteryjnej (unikatowa struktura wielocukru otoczkowego predysponuje do tworzenia ropni) i wydzielaniem licznych, aktywnych poza komórką prokariotyczną, enzymów. Z zakażeń od człowieka izoluje się również gatunek *B. thetaiotaomicron*. Czynniki wirulencji drobnoustrojów z rodzaju *Bacteroides* przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki chorobotwórczości *Bacteroides* spp. (Kierzkowska i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Białka adhezyjne Fimbrie adhezyjne Śluz zewnątrzkomórkowy	Umożliwiają drobnoustrojom silne przyleganie do komórek nabłonkowych gospodarza i tworzenie agregatów z innymi bakteriami.
Otoczka	Chroni bakterie przed fagocytozą, hamuje odpowiedź immunologiczną makroorganizmu, bierze udział w tworzeniu ropni w tkankach.
Enzymy zewnętrz- komórkowe	Enzymy niszczące tkanki gospodarza i umożliwiające szerzenie się infekcji. Są to m.in. kolagenaza, fibrylizyna, hemolizyna, neuraminidaza, hialuronidaza, lecytynaza, lipaza, DNaza.
Systemy poboru jonów żelaza ze środowiska	Wzmagają namnażanie bakterii.
Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe	Wydzielane zewnątrzkomórkowo, hamują chemotaksję i aktywność przeciwdrobnoustrojową neutrofilii.
Fragilizyna	Enterotoksyna.

Rodzaj *Prevotella*

Prevotella spp. to kolejna grupa ściśle beztlenowych Gram-ujemnych pałeczek. Są to bakterie biorące udział w inwazyjnych, polietiologicznych zakażeniach u ludzi. Podobnie jak drobnoustroje z gatunku *Fusobacterium nucleatum* aktywnie uczestniczą w formowaniu biofilmu płytki nazębnej. Do czynników chorobotwórczości *Prevotella* spp. należą fimbrie adhezyjne i otoczki bakteryjne umożliwiające kolonizację tkanek, a także proteazy (enzymy odpowiedzialne za niszczenie składowych dopełniacza i immunoglobulin) oraz niszczące tkanki gospodarza hemolizyny. *P. bivia* korzysta z aminokwasów syntetyzowanych przez *G. vaginalis* i wytwarza duże ilości amoniaku, co podwyższa pH pochwy. Wraz z *G. vaginalis* formuje też w pochwie szkodliwy biofilm bakteryjny (Castro i in., 2021; Pybus i Onderdonk, 1997). Niektóre szczepy *Prevotella* spp. mają zdolność wytwarzania bakteriocyn hamujących wzrost innych rodzajów bakterii (Kierzkowska i in., 2016).

Oprócz *P. bivia* z zakażeń od człowieka izoluje się również gatunki *P. intermedia* i *P. melaninogenica* – są to drobnoustroje uczestniczące w rozwoju anginy Plauta–Vincenta, ropni mózgu lub innych narządów wewnętrznych, zgorzeli płuc, zapalenia otrzewnej, zapalenia opłucnej, zakażenia ran pooperacyjnych, bakteriemii i BV (Kierzkowska i in., 2016; Rodríguez i Fernández, 2020; Szewczyk, 2019).

Rodzaj *Porphyromonas*

Bakterie te są bezwzględnie beztlenowymi, Gram-ujemnymi pałeczkami. Przedstawiciel rodzaju, *P. gingivalis*, dysponuje wieloma czynnikami wirulencji. Posiada fimbrie adhezyjne, lipopolisacharyd stymulujący układ odpornościowy gospodarza do wydzielania cytokin prozapalnych, otoczkę cukrową zapobiegającą fagocytozie. Bakteryjne białka o właściwościach hemaglutynin wraz z wydzielanymi przez drobnoustroje hemolizynami uczestniczą w procesach pozyskiwania hemu. Gingipainy, czyli cysteinowe proteazy, degradują cytokiny, gamma-interferon i czynnik martwicy nowotworów, przez co osłabiają odpowiedź układu odpornościowego gospodarza wobec komórek bakteryjnych. Degradują też tkanki gospodarza, które stają się następnie źródłem substancji odżywczych dla bakterii (Śmiga i in., 2020).

Gatunek *P. somerae* indukuje uwalnianie cytokin prozapalnych, co – w połączeniu z aktywnością innych beztlenowców i wysokim pH pochwy – jest silnie skorelowane z rozpoznaniem raka endometrium (Caselli i in., 2019). Może też być przyczyną poronień nawykowych – wzrost produkcji prozapalnych cytokin i zmniejszenie uwalniania cytokin przeciwzapalnych predysponują do poronień (Opala i in., 2003). Oprócz *P. gingivalis* i *P. somerae* od człowieka izoluje się też gatunki *P. asaccharolytica* i *P. endodontalis*.

Wszystkie wymienione gatunki *Porphyromonas* uczestniczą w zakażeniach kanałów zębowych, martwicy miazgi, przewlekłym zapaleniu migdałków, infekcjach ran kęsanych, zapaleniu płuc, ropniach płuc, BV (Kierzkowska i in., 2016; Rodríguez i Fernández, 2020; Szewczyk, 2019).

Rodzaj *Fusobacterium*

Bezwzględnie beztlenowe, Gram-ujemne pałeczki z rodzaju *Fusobacterium* (np. *F. nucleatum*, *F. necrophorum*) mogą powodować zakażenia mieszane z udziałem bakteryjnej mikroflory tlenowej (bakterie tlenowe wykorzystują tlen do własnych procesów metabolicznych, przez co obniża się potencjał oksydo-redukcyjny środowiska, co z kolei stwarza dogodne warunki do namnażania *Fusobacterium* spp). Tego typu ropne infekcje rozwijają się w różnych narządach wskutek uwalniania przez omawiane beztlenowce cytotoxyn (np. toksyn dermonekrotycznych i hemolizyn), enzymów proteolitycznych, fosfatazy. Białka adhezyjne i fimbrie pozwalają bakteriom skutecznie przylegać do błon śluzowych człowieka i stopniowo je kolonizować. Obecna na powierzchni komórek bakteryjnych plazmina umożliwia inwazję tkanek gospodarza. Hemaglutynina prowadzi do agregacji płytek krwi i w efekcie – do rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC) i trombocytopenii. Bakterie mogą też wydzielać amoniak i siarkowodór z rozkładu cysteiny i melatoniny, co ma bezpośredni toksyczny wpływ na tkanki (Kierzkowska i in., 2016; Sobczuk i in., 2007).

Fusobacterium spp. izolowano od chorych na anginę Plauta–Vincenta, pacjentów z ropniem mózgu lub innych narządów, zgorzelą płuc, zapaleniem otrzewnej lub opłucnej, zakażeniami ran pooperacyjnych, bakteriecią, a także BV (Kierzkowska i in., 2016; Rodríguez i Fernández, 2020; Szewczyk, 2019).

Rodzaj *Leptotrichia*

Najczęściej izolowanym od człowieka gatunkiem tych ściśle beztlenowych, Gram-ujemnych, cylindrycznych bakterii jest *L. buccalis*, składnik mikrobiomu jamy ustnej oraz okolic cewki moczowej i jelit. Jako patogen oportunistyczny może powodować infekcje u pacjentów z obniżoną odpornością. Najważniejszym czynnikiem wirulencji bakterii jest lipopolisacharyd, który stymuluje rozwój reakcji zapalnej w zajętych tkankach. Nadmierna odpowiedź organizmu człowieka na endotoksynę *Leptotrichia* spp. może prowadzić do ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, posocznicy

(Couturier, 2012; Rodríguez i Fernández, 2020; Szewczyk, 2019). *L. buccalis* izolowano od pacjentów z anginą Plauta–Vincenta, zapaleniem szyjki macicy, zakażeniem ropno-zgorzelinowym, bakteriami i BV (Kierzkowska i in., 2016; Rodríguez i Fernández, 2020; Szewczyk, 2019).

Rodzaj *Mobiluncus*

M. curtisii i *M. mulieris* to ruchliwe (urzęsione), małe, zakrzywione Gram-dodatnie pałeczki, choć metodą Grama barwią się nieregularnie i często obserwuje się je jako Gram-ujemne ze względu na cienką warstwę peptydoglikanu. Drobnoustroje te nie posiadają lipopolisacharydu. Należą do bakterii bezwzględnie beztlenowych. W trakcie swych przemian metabolicznych wytwarzają kwasy bursztynowy i octowy, a niektóre szczepy także kwas mlekowy. Stanowią niewielką część naturalnej mikrobioty pochwy (Szewczyk, 2019). Uczestniczą w patogenezie BV, izoluje się je z beztlenowych zakażeń mieszanych o profilu położniczym i ginekologicznym. Mogą również powodować ropnie piersi oraz być przyczyną bakteriemii (Glupczynski, 1984; Sturm, 1989).

Rodzaj *Atopobium*

A. vaginae to nieurzęsione (a zatem pozbawione zdolności ruchu) Gram-dodatnie ziarniako-pałeczki. W preparacie mikroskopowym ich komórki bakteryjne występują pojedynczo, w parach lub w krótkich łańcuchach. Należą do ścisłych beztlenowców. Produkują duże ilości kwasu mlekowego oraz kwas octowy i kwas mrówkowy. Bakterie te, poprzez stymulację wrodzonej odpowiedzi immunologicznej komórek nabłonka pochwy, powodują nasilenie wydzielania interleukin prozapalnych oraz defensyn, co prawdopodobnie przyczynia się do rozwoju BV. Gatunki *Atopobium* spp. są obecne w szczelinach dziąsłowych człowieka (*A. rimae*, *A. parvulum*). Bakterie z rodzaju *Atopobium* mogą być izolowane z szeregu infekcji, np. ropni zębowych (*A. rimae*, *A. parvulum*), zakażonych ran brzucha, ropni miednicy (*A. minutom*, *A. vaginae*) (Jovita i in., 1999; Mendling i in., 2019).

LECZENIE BV

Dysbioza mikrobioty pochwy, czyli przewlekłe zaburzenia jakościowe i ilościowe ekosystemu pochwy, wymaga działania przyczynowego. W trakcie BV liczba bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w pochwie spada, w następstwie czego podnosi się pH, co sprzyja namnażaniu drobnoustrojów odpowiedzialnych za omawiane schorzenie. W terapii BV stosuje się substancje zakwaszające środowisko pochwy, dzięki czemu zmniejsza się ilość flory beztlenowej, a pałeczki kwasu mlekowego mogą się namnażać, nawet jeśli początkowo stanowią mało liczną populację bakterii. Najczęściej stosowany jest kwas hialuronowy, który nie tylko obniża pH pochwy (co hamuje wnikanie i dalsze namnażanie niepożądanych patogenów), ale działa również nawilżająco, regeneruje uszkodzony nabłonek śluzówki pochwy i aktywuje naturalne mechanizmy przeciwzapalne organizmu (Tomusiak i in., 2011; Zimmer i in., 2020).

Do leczenia BV wprowadza się też probiotyki – łączy się suplementację probiotykiem ginekologicznym doustnym z probiotykiem dopochwowym. Probiotyki doustne korzystnie modulują działanie układu odpornościowego, a dopochwowe – dzięki wysokiej koncentracji bakterii probiotycznych wprowadzonych bezpośrednio na nabłonek pochwy – odbudowują prawidłową mikrobiotę narządu. Niestety, w bardzo zaawansowanych przypadkach BV takie leczenie może być niewystarczające. U pacjentek z nawracającą BV i u kobiet w ciąży rekomendowane jest podawanie metronidazolu lub klindamycyny (Waleśkiewicz-Ogórek, 2018b). Podawanie tych antybiotyków prowadzi jednak często do dalszego zaburzania biocenozy pochwy, może również sprzyjać rozwojowi kandydozy pochwy. Wśród szczepów *G. vaginalis* narasta też oporność na metronidazol,

co poważnie ogranicza możliwości skutecznego leczenia BV i przyczynia się do zwiększenia częstości nawrotów choroby (Kochan i in., 2016; Tomusiak i in., 2011).

W terapii BV stosuje się też preparaty zawierające substancje powierzchniowo czynne o szerokim spektrum aktywności biologicznej, w tym o działaniu przeciwbakteryjnym – chlorek benzalkoniowy i chlorek dekwaliniowy rekomendowane są w leczeniu zarówno bakteryjnych zapaleń pochwy, jak również grzybiczych, mieszanych czy o nieznannej etiologii (Kochan i in., 2016; Szachta i in., 2015; Tomusiak i in., 2011; Zimmer i in., 2020).

Po leczeniu BV i odbudowaniu mikrobioty dróg płciowych należy unikać płukanek dopochwowych, które mogłyby ponownie przyczynić się do naruszenia równowagi w biocenozie pochwy.

Bibliografia

- Atassi F., Brassart D., Grob P., Graf F., Servin A.L. 2006. *Lactobacillus* strains isolated from the vaginal microbiota of healthy women inhibit *Prevotella bivia* and *Gardnerella vaginalis* in coculture and cell culture. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 48(3), str. 424–432.
DOI: [10.1111/j.1574-695X.2006.00162.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00162.x).
- Bertuccini L., Russo R., Iosi F., Superti F. 2017. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 30(2), str. 163–167. DOI: [10.1177/0394632017697987](https://doi.org/10.1177/0394632017697987).
- Blacha A., Machczyński M. 2015. Ocena wybranych wykładników stanu zapalnego u kobiet ciężarnych w kontekście czystości mikrobiologicznej pochwy. Rozprawa doktorska. Dostępne online: <https://www.wbc.poznan.pl/Content/393687/index.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Caretto M., Giannini A., Russo E., Simoncini T. 2017. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas* 99, str. 43–46. DOI: [10.1016/j.maturitas.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004).
- Caselli E., Soffritti I., D'Accolti M., Piva I., Greco P., Bonaccorsi G. 2019. *Atopobium vaginae* and *Porphyromonas somerae* induce proinflammatory cytokines expression in endometrial cells: a possible implication for endometrial cancer? *Cancer Management and Research* 11, str. 8571–8575.
DOI: [10.2147/CMAR.S217362](https://doi.org/10.2147/CMAR.S217362).
- Castro J., Rosca A.S., Muzny C.A., Cerca N. 2021. *Atopobium vaginae* and *Prevotella bivia* are able to incorporate and influence gene expression in a pre-formed *Gardnerella vaginalis* biofilm. *Pathogens* 10(2), nr art. 247. DOI: [10.3390/pathogens10020247](https://doi.org/10.3390/pathogens10020247).
- Couturier M.R., Slechta E.S., Goulston C., Fisher M.A., Hanson K.E. 2012. *Leptotrichia* bacteremia in patients receiving high-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Microbiology* 50(4), str. 1228–1232.
DOI: [10.1128/JCM.05926-11](https://doi.org/10.1128/JCM.05926-11).
- De Backer E., Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G., Verschraegen G., Temmerman M., Vaneechoutte M. 2006. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. *BMC Infectious Diseases* 6, nr art. 51.
DOI: [10.1186/1471-2334-6-51](https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-51).
- Gabriel I., Olejek A., Stencel-Gabriel K., Wielgoś M. 2018. The influence of maternal vaginal flora on the intestinal colonization in newborns and 3-month-old infants. *Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine* 31(11), str. 1448–1453. DOI: [10.1080/14767058.2017.1319352](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1319352).
- Gałęcka M., Szachta P. 2013. Nawrotowe grzybice i bakteryjne zapalenia pochwy – charakterystyka przyczyn oraz możliwości terapeutycznych i profilaktycznych. *Forum Zakazeń* 4(2), str. 121–125.
- Glupczynski Y., Labb M., Crokaert F., Pepersack F., Van Der Auwera P., Yourassowsky E. 1984. Isolation of *Mobiluncus* in four cases of extragenital infections in adult women. *European Journal of Clinical Microbiology* 3(5), str. 433–435. DOI: [10.1007/BF02017365](https://doi.org/10.1007/BF02017365).
- Hardy L., Jaspers V., Abdellati S., Mwambarangwe L., Musengamana V., van de Wijger J., Vaneechoutt M., Crucitti T. 2016. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sexually Transmitted Infections* 92, str. 487–491.
DOI: [10.1136/sextrans-2015-052475](https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052475).

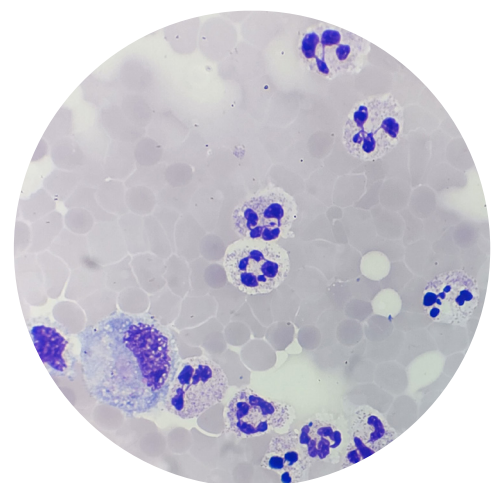
- Jovita M.R., Collins M.D., Sjoden B., Falsen E. 1999. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology* 49(1), str. 573–576. DOI: [10.1099/00207713-49-4-1573](https://doi.org/10.1099/00207713-49-4-1573).
- Kierzkowska M., Sawicka-Grzelak A., Majewska A., Młynarczyk G.R. 2016. Pałeczki Gram-ujemne beztlenowo rosnące – diagnostyka i znaczenie kliniczne. *Postępy Mikrobiologii* 55(1), str. 91–98.
- Kochan P., Strus M., Heczko P.B. 2016. Najnowsze wytyczne postępowania w przypadku bakteryjnej waginozy w ciąży. *Forum Położnictwa i Ginekologii* 29, str. 773–777.
- Matytsina L.A., Greydanus D.E., Gurkin Y.A. 2010. Vaginal microbiocoenosis and cytology of prepubertal and adolescent girls: their role in health and disease. *World Journal of Pediatrics* 6(1), str. 32–37. DOI: [10.1007/s12519-010-0003-8](https://doi.org/10.1007/s12519-010-0003-8).
- Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. 2019. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 300(1), str. 1–6. DOI: [10.1007/s00404-019-05142-8](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05142-8).
- Opala T., Woźniak J., Rzymiski P., Chmaj-Wierzchowska K., Winconek-Oberc U., Wilczak M. 2003. Rola czynników immunologicznych w poronieniach nawykowych. *Ginekologia Praktyczna* 11(5), str. 2–4.
- Peterek J. 1999. Występowanie, rozpoznawanie i leczenie zakażenia Bacterial Vaginosis. *Nowa Medycyna* 6, str. 36–38.
- Pybus V., Onderdonk A.B. 1997. Evidence for a commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *Journal of Infectious Diseases* 175, str. 406–413. DOI: [10.1093/infdis/175.2.406](https://doi.org/10.1093/infdis/175.2.406).
- Rodríguez A.M.T., Fernández C.R. 2020. Septic shock caused by *Leptotrichia buccalis* in a neutropenic patient secondary to chemotherapy. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 38(1), str. 41–42. DOI: [10.1016/j.eimc.2019.01.008](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.008).
- Saunders S., Bocking A., Challis J., Reid G. 2007. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella vaginalis* biofilms. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 55(2), str. 138–142. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2006.11.040](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2006.11.040).
- Schwebke J.R., Muzny C.A., Josey W.E. 2014. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *Journal of Infectious Diseases* 210(3), str. 338–343. DOI: [10.1093/infdis/jiu089](https://doi.org/10.1093/infdis/jiu089).
- Sobczuk A., Wrona M., Pertyński T. 2007. Stany zapalne pochwy u kobiet w wieku menopauzalnym. *Przegląd Menopauzalny* 3, str. 155–161.
- Staniszewska M., Bondaryk M., Kowalska M., Magda U., Łuka M., Ochal Z., Kurzątkowski W. 2014. Patogeneza i leczenie zakażeń *Candida* spp. *Postępy Mikrobiologii* 53(3), str. 229–240.
- Sturm A.W. 1989. *Mobiluncus* species and other anaerobic bacteria in non-puerperal breast abscesses. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 8, str. 789–791. DOI: [10.1007/BF02185846](https://doi.org/10.1007/BF02185846).
- Szachta P., Gałęcka M., Bartnicka A. 2015. Bioróżnorodność mikroflory pochwy. Rola probiotyków ginekologicznych w utrzymaniu równowagi ekosystemu pochwy. *Forum Zakażeń* 6(2), str. 139–143. DOI: [10.15374/fz2015017](https://doi.org/10.15374/fz2015017).
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Śmiga M., Ślęzak P., Siemińska K., Olczak T. 2020. Mechanizmy wirulencji wykorzystywane w patogenezie chorób przyzębia przez bakterie *Porphyromonas gingivalis*. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 74, str. 247–259. DOI: [10.5604/01.3001.0014.3053](https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.3053).
- Tomusiak A., Heczko P.B., Janeczko J., Adamski P., Pilarczyk-Zurek M., Strus M. 2013. Bacterial infections of the lower genital tract in fertile and infertile women from the southeastern Poland. *Ginekologia Polska* 84, str. 352–358.
- Tomusiak A., Strus M., Heczko P.B. 2011. Lekowrażliwość szczepów *Gardnerella vaginalis* wyizolowanych z przypadków bakteryjnej waginozy. *Ginekologia Polska* 82, str. 900–904.
- Vanechoutte M. 2017. The human vaginal microbial community. *Research in Microbiology* 168(9–10), str. 811–825. DOI: [10.1016/j.resmic.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.08.001).
- Waleśkiewicz-Ogórek K. 2018a. Infekcje mieszane – powszechny problem współczesnej kobiety. *Forum Położnictwa i Ginekologii* 39. Dostępne online: <https://www.forumginekologii.pl/arttykul/infekcje-mieszane-powszechny-problem-wspolczesnej-kobiety> (dostęp: 1.06.2021).
- Waleśkiewicz-Ogórek K. 2018b. Leczenie bakteryjnej waginozy w ciąży. *Forum Położnictwa i Ginekologii* 41. Dostępne online: <https://www.forumginekologii.pl/arttykul/leczenie-bakteryjnej-waginozy-w-ciazy> (dostęp: 1.06.2021).

- Wielgoś M., Pietrzak B. 2012. Bacterial vaginosis – diagnostyka i leczenie. *Przegląd Menopauzalny* 5, str. 356–363. DOI: [10.5114/pm.2012.31459](https://doi.org/10.5114/pm.2012.31459).
- Zimmer M., Huras H., Kamiński P., Karowicz-Bilińska A., Drews K., Fuchs T., Pomorski M. 2020. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników — zastosowanie antyseptyków w przypadkach nieswoistych stanów zapalnych pochwy. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 5(2), str. 90–97.

ROZDZIAŁ IX
BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE
NEUROINFEKCJI I CHOROBY
WYWOŁYWANE PRZEZ
NEUROTOKSYNY BAKTERII
SPORUJĄCYCH

CHAPTER IX

BACTERIAL ETIOLOGICAL AGENTS
OF NEUROINFECTIONS AND DISEASES
CAUSED BY THE NEUROTOXINS
OF SPORE-FORMING BACTERIA



Wprowadzenie

Zakażenia OUN w sposób bezpośredni zagrażają życiu. Często prowadzą do odległych powikłań i trwałego kalectwa. Z tego powodu wymagają niezwłocznej pomocy lekarskiej, diagnostyki i terapii. Tylko szybko rozpoczęte, właściwe leczenie może zapobiec ich nieodwracalnym konsekwencjom. Czynnikiem etiologicznymi zakażeń OUN bywają zarówno bakterie, wirusy, jak i grzyby i pierwotniaki.

Zakażenia OUN mogą przebiegać pod postacią ZOMR (łac. *meningitis*), zapalenia mózgu (łac. *encephalitis*), zapalenia opon i mózgu (łac. *meningoencephalitis*), a także ropnych zakażeń ogniskowych (podtwardówkowych, nadtwardówkowych, w tkance mózgu). Najczęściej dochodzi do rozwoju ZOMR, na które z kolei najczęściej zapadają dzieci do 5 roku życia. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń OUN są zróżnicowane w zależności od wieku i stanu klinicznego pacjenta (Szewczyk, 2019). Do najważniejszych bakteryjnych czynników etiologicznych ZOMR należą *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* (Skoczyńska i in., 2019a; Skoczyńska i in., 2019b). Wspólną cechą bakterii odpowiedzialnych za infekcje OUN jest występowanie otoczki bakteryjnej (Cisowska, 2003). Jej obecność zarówno u szczepów należących do wyżej wymienionych gatunków, jak i u innych bakterii powodujących zakażenia OUN (np. *E. coli* K1 czy *Streptococcus agalactiae*) pozwala drobnoustrojom uniknąć mechanizmów obronnych gospodarza i osiągnąć progowy poziom bakteriemii, warunkujący inwazję OMR (Kim, 2001).

Bakterie dostają się do organizmu gospodarza drogą kropelkową albo przez bezpośredni kontakt z wydzieliną dróg oddechowych osoby chorej lub – częściej – bezobjawowego nosiciela. Do zakażenia OUN najczęściej dochodzi jednak na skutek przedostania się czynników zakaźnych z innych rejonów ciała objętych infekcją (np. w konsekwencji zapalenia dróg oddechowych, zatok lub ucha środkowego) do OUN przez krew, rzadziej przez ciągłość (np. z objętych zakażeniem zatok, ucha środkowego czy kości czaszki). U noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia ZOMR rozwija się w następstwie zakażenia wewnątrzmacicznego lub infekcji nabytej w czasie przechodzenia przez kanał rodny. W tej grupie wiekowej dominują pałeczki Gram-ujemne, kolonizujące drogi rodne kobiety, powodujące zwykle ZUM (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.), jak również paciorkowce grupy B, czyli *S. agalactiae* (Jędrasiak i in., 2004).

Zakażenia OMR u osób w podeszłym wieku mają najczęściej etiologię *S. pneumoniae* i *Klebsiella* spp. U osób z obniżoną odpornością etiologia infekcji może obejmować bakterie z wszystkich wymienionych wyżej grup, ponadto należy w tym miejscu wspomnieć o *Listeria monocytogenes*, gatunku, który może skolonizować układ pokarmowy i drogą krwi przedostać się do OUN (Jurkiewicz i Oleszczak-Momot, 2015).

Staphylococcus aureus MSSA (ang. *methicillin-susceptible S. aureus*), *S. aureus* MRSA, metycylino-oporne gronkowce koagulazo-ujemne (ang. *methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci*, MR-CNS), np. *Staphylococcus epidermidis* (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis*, MRSE), jak również metycylino-wrażliwe gronkowce koagulazo-ujemne (ang. *methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci*, MS-CNS) związane są z zakażeniami szpitalnymi rozwijającymi się po operacjach neurochirurgicznych (Stienen i in., 2019).

Klasyczne objawy ZOMR, takie jak: wysoka gorączka, bóle głowy, nudności, wymioty, drażliwość, przeczulica i światłowstręt, które są typowo stwierdzane u dzieci starszych i dorosłych, często są nieobecne u najmłodszych pacjentów. W pierwszym roku życia dziecka choroba może się objawiać gorączką lub hipotermią (zły czynnik rokowniczy), dusznością, żółtaczką, zmniejszonym łaknieniem, wymiotami, biegunką, drgawkami, drażliwością lub apatią. Napady nasilonego niepokoju lub nieukojonego płaczu mogą stanowić objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego w tej grupie wiekowej. Choroba może rozwijać się powoli, w ciągu kilku dni, może też mieć gwałtowny przebieg, z objawami posocznicy narastającymi w ciągu zaledwie kilku godzin i szybkim pogarszaniem się stanu ogólnego pacjenta, jak np. w przypadku zakażenia meningokokowego (Okarska-Napierała i Kuchar, 2017).

Porażenia spastyczne lub wiotkie powodowane są przez bakterie wytwarzające neurotoksyny, odpowiednio – *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum* (Śliwińska-Mossoń i Małolepsza, 2011). Występują one powszechnie w środowisku naturalnym (w glebie, kurzu, wodzie) w postaci

endospor, zachowując żywotność przez okres co najmniej 10 lat (Parasion i in., 2007). Do organizmu gospodarza mogą wnikać spory bakterii lub wytworzone przez nie *in vitro* neurotoksyny. W przypadku *C. botulinum* człowiek najczęściej ulega zatruciu przez spożycie zanieczyszczonej żywności (botulizm pokarmowy), zawierającej toksynę botulinową (jad kiełbasiany), powstałą podczas namnażania się bakterii w produkcie spożywczym. Większość przypadków zatruc jadem kiełbasianym w Europie jest związana ze spożyciem przetworów mięsnych, przygotowywanych w warunkach domowych, skażonych toksyną botulinową typu B (Rasetti-Escargueil i in., 2020). Endospory natomiast dostają się do organizmu np. przez uszkodzoną skórę, gdzie ulegają germinacji i przechodzą w formy wegetatywne, zdolne do wydzielania neurotoksyn, jak w przypadku *C. tetani* i syntetyzowanej przez ten gatunek toksyny tężcowej, uwalnianej podczas procesu autolizy komórek bakteryjnych (Yen i Thwaites, 2019).

Wirusowe zakażenia OUN przebiegają najczęściej pod postacią ZOMR, mogą występować sporadycznie lub jako infekcje epidemiczne i mają szeroką etiologię (Tabela 1) (Rynans i in., 2013). W klimacie umiarkowanym, w porze letniej i wczesną jesienią, dominują zachorowania na enterowirusowe ZOMR, występujące w formie epidemii lub endemii, które rozprzestrzeniają się przede wszystkim na drodze fekalno-oralnej, rzadziej drogą kropelkową (Park i in., 2010).

Tabela 1. Najważniejsze wirusowe czynniki etiologiczne zakażeń układu nerwowego.

Wirusy DNA	Wirusy RNA
<i>Cytomegalovirus</i>	<i>Enterovirus</i>
<i>Epstein-Barr virus</i>	(wirusy Coxsackie, echowirusy, poliovirus)
wirus opryszczki pospolitej (HSV-1, HSV-2)	wirus różyczki
<i>Human herpesvirus</i> typu 6	wirus odry
wirus ospy wietrznej i półpaśca	wirus świnki
wirus mięczaka zakaźnego	arbowirusy
<i>Adenovirus</i>	wirus wścieklizny
	flawiwirusy
	<i>Lymphocytic choriomeningitis virus</i>

Do pasożytów penetrujących barierę krew–mózg zaliczamy pierwotniaki z rodzajów *Plasmodium*, *Babesia*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma*, *Naegleria*, *Acanthamoeba* i *Balamuthia*. Większość z nich żyje wolno w środowisku naturalnym i tylko okazjonalnie może stać się pasożytami człowieka. Kilka gatunków z rodzaju *Acanthamoeba* (*A. castellani*, *A. culbertsoni*, *A. hatchetti*, *A. healyi*, *A. polyphaga*, *A. rhyodes*, *A. astronyxis*, *A. divionensis*), jeden gatunek rodzaju *Balamuthia* (*B. mandrillaris*) i jeden gatunek rodzaju *Naegleria* (*N. fowleri*) są uznane za patogenne dla ludzi (Sołtysiak i in., 2006). Zakażenia grzybicze OUN są wywoływane przez drobnoustroje z rodzajów *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Histoplasma* (Jia i Thakur, 2019).

Identyfikacja czynnika etiologicznego ma kluczowe znaczenie w podjęciu decyzji o terapii pacjenta. Bakteryjne zakażenia OUN wymagają wprowadzenia natychmiastowej antybiotykoterapii. Terapia empiryczna opiera się na znajomości czynnika etiologicznego w danej grupie wiekowej i swoim działaniem musi obejmować nie tylko drobnoustroje, ale również mechanizmy oporności, które mogą u nich występować, szczególnie przy podejrzeniu zakażenia szpitalnego. W przypadku zakażeń *N. meningitidis* empiryczna terapia powinna być wdrożona w ciągu 3 godzin od przyjęcia pacjenta na szpitalny oddział ratunkowy. Zaobserwowano znaczny spadek zakażeń inwazyjnych o etiologii *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* w dobie pandemii SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2*), wynikający z powszechnie obowiązujących obostrzeń przeciwpandemicznych (Brueggemann i in., 2021).

Wirusowe ZOMR, z wyjątkiem etiologii opryszczkowej (HSV), wymaga wyłącznie leczenia objawowego, obejmującego nawadnianie dożylnie, leczenie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (Dobrzańska i Ryżko, 2014). Terapia zakażeń inwazyjnych wywołanych przez grzyby i pasożyty jest zwykle długotrwała i skomplikowana (Jia i Thakur, 2019; Sołtysiak i in., 2006).

W przypadku podejrzenia chorób, za które odpowiedzialne są neurotoksyny bakteryjne, podstawowe znaczenie ma ich neutralizacja poprzez zastosowanie specyficznych antytoksyn (Berkowitz, 2018).

Podsumowując, zależna od wieku i chorób podstawowych pacjenta bakteryjna etiologia ZOMR jest bardzo złożona. Wiele wymienionych wyżej grup bakterii zakażających OUN jest uwikłanych najpierw w infekcje zlokalizowane poza OUN, by tylko w niektórych przypadkach dokonać inwazji OUN i poważnie zagrozić zdrowiu i życiu pacjenta. Dlatego występujące wśród ludzi zakażenia o etiologii *S. aureus* omówiono w rozdziale dotyczącym bakteryjnych czynników etiologicznych infekcji skóry i tkanki podskórnej (Rozdział I: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, część 1), *S. pneumoniae* i *H. influenzae* – bakterie zakażające przede wszystkim drogi oddechowe – omówiono w rozdziale na temat bakteryjnych czynników etiologicznych zakażeń układu oddechowego (Rozdział III: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego, część 1), *S. agalactiae* – drobnoustrój stanowiący zagrożenie przede wszystkim dla noworodków – opisano w rozdziale poświęconym zakażeniom okołoporodowym (Rozdział VII: Bakteryjne czynniki etiologiczne chorób przenoszonych drogą płciową i zakażeń okołoporodowych), *L. monocytogenes* – gatunek przenoszący się drogą pokarmową i odpowiedzialny m.in. za infekcje w obrębie układu pokarmowego – scharakteryzowano w rozdziale przeznaczonym zakażeniom układu pokarmowego (Rozdział V: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu pokarmowego), natomiast Gram-ujemne pałeczki rzędu *Enterobacterales* omówiono w części monografii opisującej ZUM (Rozdział VI: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego).

Niniejsze opracowanie poświęcono Gram-ujemnym bakteriom *N. meningitidis* i *E. coli* K1 oraz Gram-dodatnim sporującym bakteriom, producentom neurotoksyn – *C. botulinum* i *C. tetani*.

Rodzaj *Neisseria*

Neisseria meningitidis (dwoinka nagminnego ZOMR, meningokok)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z gatunku *N. meningitidis* to Gram-ujemne ziarenkowce (0,5–1 µm). Ich komórki przypominają kształtem zwrócone ku sobie wklęsłymi powierzchniami ziarenka kawy, zwykle tworzą dwoinki. Posiadają otoczkę, nie mają rzęsek, nie tworzą endospor.

Meningokoki są nieobowiązkowymi (fakultatywnymi) patogenami wewnątrzkomórkowymi, ściśle tlenowymi, o dużych aukstotroficznym wymaganiach pokarmowych. Rosną na pożywkach wzbogaconych, suplementowanych cysteiną, purynami, pirymidynami i witaminami (np. podłoże Thayera–Martina). Posiewy inkubuje się w temp. 35–37°C przez 24–48 godzin w atmosferze wzbogaconej CO₂ (bakterie są kapnofilami). Meningokoki są bardzo wrażliwe na niską temperaturę otoczenia (Murray i in., 2016).

Oprócz *N. meningitidis* gatunkiem patogennym dla człowieka jest *N. gonorrhoeae* (gonokok, czynnik etiologiczny rzeżączki, choroby przenoszonej drogą płciową). Gatunki z rodzaju *Neisseria*, inne niż *N. meningitidis* i *N. gonorrhoeae*, występują naturalnie na błonach śluzowych dróg oddechowych i moczowo-płciowych (np. *N. lactamica*, *N. subflava*, *N. sicca*, *N. mucosa*) i biorą udział w oporze kolonizacyjnym (Szewczyk, 2019).

Otoczka jest niezwykle istotnym czynnikiem chorobotwórczości meningokoków. Ze względu na różnice antygenowe wielocukrów otoczkowych szczepy *N. meningitidis* podzielono na 12 grup serologicznych (A, B, C, X, Y, Z, W-135, 29E, H, I, K i L), z których serogrupy A, B, C, Y i W-135 odpowiadają za ponad 90% zakażeń na całym świecie (Albrecht i in., 2011). W Tabeli 2 wymieniono i opisano najważniejsze czynniki wirulencji meningokoków.

Bakterie z gatunku *N. meningitidis* mogą przemieszczać się przez komórki śluzówki dróg oddechowych oraz mają zdolność do tworzenia kompleksów immunologicznych, uszkadzających naczynia krwionośne (Rouphael i Stephens, 2012).

Tabela 2. Czynniki chorobotwórczości *N. meningitidis* (Szewczyk, 2019; Murray i in., 2016).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Otoczka wielocukrowa	Hamuje fagocytozę.
LOS	Składnik ściany komórkowej, będący endotoksyną bez antygeny somatycznego O (endotoksyna odmienna od typowej endotoksyny bakterii Gram-ujemnych, czyli LPS). Toksycznym składnikiem LOS jest, jak w przypadku LPS, lipid A. LOS meningokoków to silny aktywator wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza i czynnik wykrzepiania, hamuje też ruch rzęsek nabłonka oddechowego i pełni rolę adhezyny.
Fimbrie	Umożliwiają drobnoustrojom silną adhezję do komórek nabłonka (bakterie łączą się z nieurzęsionym nabłonkiem cylindrycznym jamy nosowo-gardłowej) i hamują ruch rzęsek nabłonka układu oddechowego.
Białka OpA	Adhezyny ułatwiające bakteriom kolonizację tkanek gospodarza.
Białka PorA i PorB	Białka porynowe, które służą bakteriom do pozyskiwania substancji odżywczych i wydalania produktów przemiany materii.
Proteaza IgA1	Enzym rozkładający przeciwciała wydzielnicze klasy IgA1.
Białka wiążące laktoferynę, transferynę i hemoglobinę	Umożliwiają bakteriom pozyskiwanie niezbędnego do ich wzrostu żelaza z ludzkich białek transportowych.

EPIDEMIOLOGIA

Transmisja *N. meningitidis* odbywa się drogą kropelkową, jak też w wyniku bezpośredniego kontaktu z wydzielinami układu oddechowego bezobjawowego nosiciela (głównie) lub osoby chorej. Człowiek jest jedynym naturalnym rezerwuarem i źródłem meningokoków. Bakterie kolonizują jamę nosowo-gardłową. Stan nosicielstwa może utrzymywać się miesiącami. Nosiciele stanowią około 2–25% populacji ogólnej, ale w środowiskach zamkniętych ich odsetek sięga 40–80% (Albrecht i in., 2011).

Według danych NIZP PZH – PIB na świecie co roku notuje się 1,2 mln przypadków inwazyjnej choroby meningokokowej (IChM), z których 135 tys. kończy się zgonem (Szczepionka przeciw meningokokom, 2021). W 2017 roku w Europie zgłoszono 3221 przypadków IChM, 282 zakażone osoby zmarły (ECDC, 2017).

W Polsce każdego roku rejestruje się około 150–200 zachorowań na IChM, z czego większość wywołwana jest przez meningokoki serogrupy B, a następnie C (Skoczyńska i in., 2021a). W patogenezie IChM coraz większe znaczenie mają również meningokoki serogrupy W.

IChM może rozwinąć się u każdego człowieka, bez względu na wiek. Najwięcej przypadków tej choroby występuje jednak wśród najmłodszych. Szczególnie narażone są niemowlęta, ale także dzieci w wieku od 1 do 4 lat. Również wśród starszych dzieci (w wieku przedszkolnym i szkolnym, w tym nastolatków) przypadki IChM zdarzają się częściej niż wśród osób dorosłych powyżej 20 roku życia, jednak nie tak często jak wśród dzieci, które nie ukończyły 4 lat (Skoczyńska i in., 2021a).

Infekcje meningokokowe występują nie tylko pod postacią zachorowań sporadycznych, endemicznych, hiperendemicznych, ale również jako epidemie i pandemie. Obserwuje się sezonowość zachorowań meningokokowych, ale nie udowodniono wpływu pór roku na odsetek nosicieli meningokoków w populacji. W północnej części Europy i w Ameryce Północnej najwięcej zachorowań odnotowuje się w pierwszym kwartale roku, a najmniej – późnym latem. Na kontynencie afrykańskim, w tzw. pasie ZOMR, epidemie o etiologii meningokokowej rozpoczynają się w porze suchej i kończą, gdy nadchodzi pora deszczowa (Albrecht i in., 2011; Cooper i in., 2019).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Dwoinka nagminnego ZOMR wywołuje m.in. ciężkie zakażenia inwazyjne, takie jak ZOMR i sepsa (posocznica), łącznie określane jako IChM. Okres wylegania choroby wynosi 2–10 dni (najczęściej są to 3–4 dni) (Albrecht i in., 2011; Szczepionka przeciw meningokokom, 2021). ZOMR objawia się wysoką gorączką (powyżej 39°C), silnym i narastającym bólem głowy (nie ustępującym po lekach przeciwbólowych), sztywnością karku, nudnościami, wymiotami, światłowstrętem oraz napadami drgawkowymi. Posocznicy towarzyszą dreszcze, tachykardia, zwiększenie liczby oddechów, bóle mięśni, stawów, brzucha. Typowym i wczesnym objawem sepsy jest pojawienie się wybroczyn skórnych, które nie bledną pod wpływem ucisku (jest to tzw. zespół DIC). Następnie obserwuje się spadek ciśnienia tętniczego, blednięcie powłok skórnych, oziębienie kończyn, skąpomocz i sinicę (Albrecht i in., 2011). IChM może mieć niezwykle gwałtowny przebieg, kiedy to stan pacjenta pogarsza się drastycznie w ciągu zaledwie kilku godzin (połowa zgonów ma miejsce w ciągu 24 godzin od chwili wystąpienia pierwszych objawów IChM) (Szczepionka przeciwko meningokokom, 2021).

N. meningitidis może powodować krwiopochodne infekcje w różnych fizjologicznie jałowych miejscach organizmu (np. ropne zapalenie stawów, zapalenie osierdzia i wsierdzia, zapalenie szpiku kostnego, zapalenie płuc – rzadko) (Albrecht i in., 2011). Notowano przypadki zapalenia spojówek, ucha środkowego, gardła, zakażeń układu moczowo-płciowego i miednicy mniejszej o etiologii meningokokowej.

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *N. meningitidis* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne dwoinki).
2. Test na katalazę – dodatni.
3. Test na oksydazę – dodatni.
4. Zdolność do utleniania cukrów, w tym glukozy (maltoza nie jest utleniana).

W przypadku IChM podstawowymi materiałami do badań mikrobiologicznych są PMR i krew. Są to materiały kliniczne, których przed posiewem nie wolno oziębic – nawet podczas transportu próbek (jak najszybszego) do laboratorium powinny one znajdować się w temperaturze zbliżonej do temperatury ciała człowieka (Szewczyk, 2019). Bakterie należy wyhodować i zidentyfikować, przy czym w przypadku ZOMR do identyfikacji wstępnej przydatny jest szybki test lateksowy do wykrywania swoistych antygenów *H. influenzae* serotypu b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* (serogrup A, B, C) i *E. coli* serotypu K1 bezpośrednio w supernatancie z odwirowanego PMR (z osadu PMR wykonuje się natomiast preparat bezpośredni barwiony np. metodą Grama).

LECZENIE

Terapię empiryczną stosuje się w zależności od wieku pacjenta i najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego. W terapii celowanej podaje się cefalosporyny III generacji, cefotaksym lub ceftriakson. Zawsze należy określić lekowrażliwość odpowiedzialnego za zakażenie szczepu bakteryjnego (Albrecht i in., 2011).

Mimo odpowiedniej i szybkiej pomocy medycznej nie udaje się uratować 20% chorych. Zbyt późna diagnoza i leczenie zwiększają śmiertelność z powodu IChM. Ponadto 20% osób, które przeżyją IChM, boryka się z jej negatywnymi skutkami (są to np. niewydolność nerek, ubytki skóry wymagające przeszczepu tkanki, amputacja palców lub kończyn, powikłania neurologiczne pod postacią głuchoty, padaczki, niedowładów, notuje się także trudności w nauce, zaburzenia koncentracji, opóźniony rozwój intelektualny) (Szczepionka przeciwko meningokokom, 2021).

PROFILAKTYKA

Szczepienia przeciw *N. meningitidis* znajdują się w polskim kalendarzu szczepień, należą do zalecanych (Kalendarz szczepień, 2021). W Polsce dostępne są szczepionki: skoniugowane przeciw meningokokom serogrupy C, skoniugowane przeciw meningokokom serogrup A, C, W i Y oraz białkowe przeciw meningokokom serogrupy B.

Chemioprophylaktyka choroby meningokokowej polega na podaniu jednego z antybiotyków – ciprofloksacyny, ceftriaksonu lub rifampicyny – osobom z bliskiego otoczenia chorego i ma za zadanie eradykację potencjalnego nosicielstwa nosogardłowego. Profilaktykę należy wdrożyć wśród najbliższych kontaktów osoby chorej, jak najszybciej od momentu wystąpienia objawów, najlepiej w ciągu pierwszych 24 godzin (Albrecht i in., 2011).

Rząd *Enterobacterales* (pałeczki jelitowe)

Rodzina *Enterobacteriaceae*

Rodzaj *Escherichia*

***Escherichia coli* serotypu K1 (pałeczka okrężnicy serotypu K1)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z gatunku *E. coli* to najważniejsza przyczyna ZUM i jedna z bardziej istotnych przyczyn infekcji w obrębie układu pokarmowego, dlatego wiele miejsca poświęcono tym patogenom w innych rozdziałach monografii (Rozdział VI: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego; Rozdział V: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu pokarmowego). Są to Gram-ujemne bakterie cylindryczne. W ścianie komórkowej zawierają endotoksynę w postaci LPS (podobnie jak wiele innych Gram-ujemnych patogenów bakteryjnych, w tym pałeczki jelitowe).

Serotyp K1 pałeczki okrężnicy posiada otoczkę, najważniejszy czynnik chorobotwórczości, w której znajduje się polisacharyd K1, chemicznie identyczny z polisacharydem otoczki *N. meningitidis* serogrupy B (Cisowska, 2003). Obecność antygenu K1 pozwala drobnoustrojom uniknąć mechanizmów obronnych gospodarza, w tym fagocytozy. Przeciwciała klasy IgG i białka C3b układu dopełniacza – wchłaniane, otulane przez otoczkę bakteryjną – nie są w stanie przeprowadzić bowiem skutecznej opsonizacji, dotrzeć do miejsc docelowych zlokalizowanych w zewnętrznej błonie cytoplazmatycznej mikroorganizmu. Brak zatem indukcji procesu fagocytozy. W infekcjach wywoływanych przez *E. coli* K1 indukcja mechanizmów obronnych jest mocno osłabiona także z powodu cząsteczkowej mimikry drobnoustrojów.

Szczepy *E. coli*, wytwarzające otoczkowy antygen K1, są przyczyną 75–80% przypadków ZOMR o etiologii *E. coli* wśród noworodków (Cisowska, 2003). ZOMR zwykle poprzedzone jest posocznicą. Transmisja patogenu do organizmu dziecka ma miejsce w czasie przechodzenia noworodka przez kanał rodny, a także drogą wstępującą z układu moczowego matki (możliwe jest też zakażenie wewnątrzmaciczne). Rezerwuarem patogenów jest zatem kobieta ciężarna (bakterie są obecne w jej układzie moczowo-płciowym i pokarmowym). Bakterie *E. coli* K1, obok *S. agalactiae*, to najczęstszy etiologiczny czynnik ZOMR u noworodków. W przypadku zakażeń o etiologii *E. coli* K1 podstawowymi materiałami diagnostycznymi są PMR i krew (jako materiał pośredni można pobrać wymaz z pochwy).

LECZENIE

W posocznicy i ZOMR o etiologii *E. coli* K1 stosuje się ceftazydym lub ceftriakson i aminoglikozydy. Trzeba określić lekowrażliwość izolatu odpowiedzialnego za zakażenie, ponieważ pałeczki jelitowe dysponują ważnymi mechanizmami oporności na antybiotyki (Albrecht i in., 2011).

PROFILAKTYKA

Należy badać czystość pochwy u kobiet będących w ciąży i leczyć bezobjawowe ZUM ciężarnych.

Rodzina Clostridiaceae

Rodzaj Clostridium

***Clostridium botulinum* (laseczka jadu kiełbasianego)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBYBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie należące do rodzaju *Clostridium* są beztlenowymi, Gram-dodatnimi komórkami o kształcie cylindrycznym ($0,5\text{--}1,5 \times 15\text{--}18 \mu\text{m}$) i zaokrąglonych biegunach. Wytwarzają endospory. Spora *C. botulinum* położona jest subterminalnie i zmienia kształt komórki bakteryjnej, która zyskuje wygląd rakiety tenisowej. Spory nie barwią się metodą Grama (można je wybarwić metodą Schaeffer–Fultona). Komórki *C. botulinum* posiadają rzęski (Szewczyk, 2019).

Hodowla *Clostridium* spp. zawsze odbywa się w warunkach beztlenowych, zwykle na podłożach wzbogaconych (np. suplementowanych erytrocytami baraniami) w temp. $35\text{--}37^\circ\text{C}$ i trwa kilka dni. Trzeba jednak podkreślić, że hodowla nie jest podstawą diagnostyki chorób wywoływanych przez *C. botulinum* (Szewczyk, 2019).

Trzy gatunki drobnoustrojów z rodzaju *Clostridium* – *C. botulinum*, *C. baratii* i *C. butricum* – wywołują chorobę zwaną botulizmem, ponieważ są zdolne do syntezy silnej egzotoksyny, jaką jest toksyna botulinowa (toksyna jadu kiełbasianego), ich najważniejszy czynnik chorobotwórczości. Toksyna botulinowa (ang. *botulinum neurotoxin*, BoNT) jest neurotoksyną o strukturze toksyny AB. Komponenta A ma aktywność właściwej toksyny, natomiast fragment B ochrania aktywną biologicznie część BoNT przed proteolitycznym działaniem pepsyny soku żołądkowego. BoNT jest jedną z najsilniejszych znanych toksyn pochodzenia naturalnego, a jej dawka letalna dla człowieka wynosi $0,1\text{--}1 \mu\text{g}/\text{kg}$ i zależy od rodzaju ekspozycji. Przyczyną botulizmu ludzi są najczęściej następujące typy neurotoksyny: BoNT/A, BoNT/B, BoNT/E lub BoNT/F, a botulizmu zwierząt – BoNT/C lub BoNT/D (Kukier i in., 2017).

Ich mechanizm działania polega na blokowaniu uwalniania acetylocholinę na synapsach w płycie nerwowo-mięśniowej w wyniku hydrolizy białek z rodziny SNARE (np. synaptobrewiny), uczestniczących w fuzji pęcherzyków synaptycznych z błoną neuronów. Prowadzi to do wiotkich porażań mięśni (Pirazzini i in., 2017).

Botulizm klasyczny to choroba nieinfekcyjna, powstająca najczęściej w wyniku spożycia pokarmu zawierającego BoNT (tzw. zatrucie jadem kiełbasianym, zaliczane do intoksykacji). Botulizm niemowlęcy jest toksykoinfekcją (rozwija się w wyniku spożycia przez dziecko pożywienia skontaminowanego sporami drobnoustrojów, które trafiają do jelit, gdzie ulegają germinacji i przemianie do komórek wegetatywnych, zdolnych następnie do syntezy BoNT). Botulizm przyranny, również toksykoinfekcja, rozwija się w wyniku kontaktu bezpośredniego rany z kurzem lub glebą, gdzie znajdują się endospory bakteryjne. Drogą wziewną szerzy się natomiast botulizm aerogeny, będący intoksykacją.

Naturalnymi rezerwuarami endospor *C. botulinum* są gleba, piasek, wodne osady denne, a nawet kurz domowy; mogą być obecne w odchodach zwierząt. Dlatego spory z łatwością trafiają na powierzchnię warzyw bulwiastych, ryb i mięs, ale także kwiatów i owadów, do nektaru i pyłku pszczelego oraz miodu (Kukier i in., 2017).

W Polsce zachorowania na botulizm występują rzadko: w 2019 roku odnotowano 15 przypadków zatrucia jadem kiełbasianym, a w roku 2018 – 22 przypadki (zapadalność w 2019 roku i w 2018 roku wyniosła odpowiednio: 0,04 na 100 tys. ludności i 0,06 na 100 tys. ludności) (Czarkowski i in., 2020). Mimo wszystko zapadalność na zatrucie jadem kiełbasianym w Polsce jest najwyższa wśród krajów Unii Europejskiej (Śliwińska-Mossoń i Małolepsza, 2011).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Wyróżniono cztery rodzaje botulizmu (Parasion i in., 2007). Botulizm klasyczny rozwija się w wyniku spożycia pokarmu zawierającego BoNT, która wchłania się w jelitach i wiąże się z komórkami nerwowymi, a w niedługim czasie (średnio po upływie 18–36 godzin) powoduje objawy symetrycznego i zstępującego paraliżu obwodowego. Botulizm niemowlęcy jest następstwem spożycia pokarmu zawierającego spory *C. botulinum* (głównie miodu). Rozwija się u dzieci poniżej 12. miesiąca życia. Bakterie tymczasowo kolonizują przewód pokarmowy, po czym uwalniają BoNT do światła jelita (jest to toksykoinfekcja). Liczba endospor, która zagraża życiu niemowlęcia, jest nieszkodliwa dla osób dorosłych, posiadających w pełni wykształcony mikrobiom jelit, który chroni przed kolonizacją laseczkami jadu kiełbasianego. Botulizm przyranny jest poprzedzony zanieczyszczeniem rany sporami *C. botulinum* (BoNT jest następnie wydzielana przez komórki wegetatywne w miejscu zranienia, okres wylegania wynosi 14 dni). Botulizm aerogeny jest następstwem zainhalowania BoNT (to potencjalna broń biologiczna).

Objawy zatrucia BoNT rozpoczynają się od męczliwości mięśni, szczególnie w okolicy głowy i szyi. Jednymi z pierwszych objawów są nudności, wymioty i biegunka (Parasion i in., 2007). Dochodzi do porażenia nerwów czaszkowych, występują opadanie powiek i zaburzenia widzenia (diplopia), trudności w artykułowaniu słów, problemy z żuciem i połykaniem, uczucie osłabienia mięśni kończyn i klatki piersiowej – chory pozostaje jednak świadomy. Zajęcie autonomicznego układu nerwowego objawia się suchością jamy ustnej i spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Śmierć następuje w wyniku porażenia mięśni oddechowych, czyli przez uduszenie.

BoNT jest najsilniejszą biologiczną toksyną – 1 g tej substancji wystarczy, aby zabić ponad 5,5 mln osób o średniej masie ciała 70 kg (Kukier i in., 2017). Jest to najtańsza broń biologiczna, jeśli weźmie się pod uwagę koszty produkcji i siłę rażenia (Tanaś i Welskop, 2017). Z drugiej strony BoNT znalazła zastosowanie w lecznictwie. Działanie BoNT jest wysoce specyficzne wobec obwodowych zakończeń nerwowych i w pełni odwracalne. Małe dawki BoNT, wstrzyknięte miejscowo, nie rozprzestrzeniają się poza miejsce podania. Jest to pierwsza biologiczna toksyna dopuszczona przez FDA (ang. Food and Drug Administration) do stosowania w lecznictwie (w terapii zaburzeń neurologicznych, np. dystonii kraniowej, dystonii karku oraz kończyn, kurczu powiek, kurczów dłoni, nadmiernej potliwości, nadmiernego ślinienia się, migrenowych bólów głowy oraz zęza). BoNT ma również zastosowanie kosmetyczne, wykorzystuje się ją m.in. do wygładzania zmarszczek (częściej stosuje się w tym celu BoNT/A, ponieważ jej działanie utrzymuje się dwa razy dłużej w porównaniu do BoNT/B) (Dong i in., 2019).

DIAGNOSTYKA BOTULIZMU

Rozpoznanie najczęstszej postaci klinicznej botulizmu, czyli botulizmu klasycznego, opiera się głównie na objawach klinicznych, które występują u pacjenta, i zebranych wywiadzie lekarskim. Diagnoza ta jest potwierdzana badaniem laboratoryjnym stolca, surowicy, wymiocin lub resztek jedzenia w celu wykrycia BoNT. W przypadku zatrucia jadem kiełbasianym szybka diagnostyka ma decydujące znaczenie, ponieważ pozwala natychmiast podać choremu typowo swoistą surowicę antytoksykacyjną. Dlatego w procesie diagnostycznym stosuje się głównie metody biologii molekularnej. Skrócenie czasu trwania diagnostyki do kilku godzin umożliwiają także metody immunoenzymatyczne, odczyn hemaglutynacji pośredniej i odczyn immunofluorescencyjno-adsorpcyjny (Rudnicka i in., 2020).

LECZENIE

Częstość występowania botulizmu u ludzi jest niska, jednak śmiertelność w wyniku zachorowania na tę chorobę jest bardzo wysoka, jeżeli nie podejmie się natychmiastowej i właściwej terapii. Podstawowym celem w leczeniu botulizmu jest wyłączenie aktywności biologicznej BoNT. Efekt ten uzyskuje się poprzez dożylną podanie antytoksyny, która neutralizuje wolną jeszcze toksynę, tzn. taką, która nie związała się z zakończeniami nerwowymi. Związana ze swoistymi dla siebie receptorami BoNT nie jest usuwana po podaniu antytoksyny. Stopniowo, po około trzech miesiącach od momentu zachorowania, w obrębie płytki ruchowej dochodzi do wytworzenia alternatywnych zakończeń nerwowo-mięśniowych i powrotu funkcji przekazywania impulsów nerwowo-mięśniowych. Poza układem nerwowym BoNT uszkadzają również komórki innych narządów i naczyń krwionośnych (Śliwińska-Mossoń i Małolepsza, 2011).

PROFILAKTYKA

Wiedza na temat prawidłowego przygotowywania przetworów w gospodarstwie domowym (np. za pomocą metody zwanej tyndalizacją) przyczynia się do spadku częstości występowania botulizmu. Przemysłowa produkcja żywności wymaga odpowiedniego zaplecza technologicznego i przestrzegania ustalonych zasad higieny. Stosowanie dodatków do produktów spożywczych (np. azotynów, pałeczek kwasu mlekowego i ich produktów, jak nizyna będąca bakteriocyną) ogranicza możliwość namnażania się laseczek jadu kiełbasianego i syntezy BoNT (Kukier i in., 2017).

BoNT jest ciepłowrażliwa. Pokarm, który przed spożyciem zostanie poddany 10-minutowej obróbce termicznej, będzie pozbawiony aktywnej neurotoksyny. Należy zaznaczyć, że BoNT nie zmienia właściwości organoleptycznych produktów spożywczych (Dong i in., 2019).

Botulizm jest chorobą podlegającą obowiązkowi zgłaszania (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.).

Rodzina Clostridiaceae
Rodzaj *Clostridium*
***Clostridium tetani* (laseczka tężca)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Jeśli w komórce *C. tetani* obecna jest spora, to ma ona położenie terminalne i zmienia jej kształt (komórka bakteryjna zyskuje wygląd pałeczki dobosza). Komórki *C. tetani* posiadają rzęski.

Laseczki tężca bardzo wolno rosną na podłożach hodowlanych, a eksponowane na tlen – szybko giną. Ich hodowla musi być prowadzona w warunkach bezwzględnie beztlenowych (kilkudniowa inkubacja odbywa się w temp. 35–37°C). Do hodowli *C. tetani* najczęściej stosuje się podłoża agarowe z dodatkiem krwi, co umożliwia ocenę właściwości hemolitycznych bakterii. Laseczki tężca intensywnie namnażają się też w pożywce Taroziego–Wrzoska, wydzielają charakterystyczny nieprzyjemny zapach (Szewczyk, 2019).

Najważniejsze czynniki chorobotwórczości *C. tetani* to tetanospazmina (neurotoksyna tężcowa, ang. *tetanus neurotoxin*, TeNT) i tetanolizyna (Śmietańska i in., 2013; Szewczyk, 2019). TeNT jest kodowaną plazmidowo białkową egzotoksyną typu AB. Podjednostka B służy nieodwracalnemu wiązaniu TeNT z receptorem błonowym neuronu motorycznego. Podjednostka A, po wnikięciu do komórek nerwowych, przemieszcza się wzdłuż aksonów do OUN, trafia do pęcherzyków synaptycznych i hamuje uwalnianie glicyny (neuroprzekaźnika blokującego wydzielanie acetylocholiny). Następuje równoczesny skurcz par mięśni – prostowników i zginaczy – i porażenie spastyczne. To najbardziej charakterystyczny objaw tężca, choroby wywoływanej przez *C. tetani*. Tetanolizyna jest cytotoksyną (hemolizyną).

EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem bakterii (zwykle pod postacią spor) są gleba, woda, kurz, przewód pokarmowy człowieka i zwierząt. Źródło zakażeń stanowią gleba oraz odchody zwierząt i ludzi (Rhinesmith, 2018). Infekcja jest najczęściej następstwem zanieczyszczenia formami przetrwalnymi ran powstałych w wyniku urazu, operacji, porodu lub iniekcji. Namnażanie bakterii odbywa się głównie we wrotach zakażenia. Sprzyja temu słabe utlenowanie okolicznych tkanek.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Okres inkubacji tężca wynosi 3–50 dni (zwykle 3–14 dni; im krótszy dystans pomiędzy zakażoną raną i OUN, tym krótszy okres inkubacji choroby) (Śmietańska i in., 2013).

U większości pacjentów rozwija się tężec uogólniony objawiający się szczykościskiem (skurczem mięśni żuchwy), porażeniem nerwu twarzowego VII i następowymi skurczami mięśni mimicznych twarzy (tzw. uśmiech sardoniczny), potliwością i ślinotokiem, wyraźnym poirytowaniem (Śmietańska i in., 2013; WHO, 2019). Skurcze dużych grup mięśni, głównie grzbietu i karku (tzw. *opisthotonus*), wywołują napady kilkusekundowych, bolesnych prężeń (spontanicznych bądź indukowanych bodźcami świetlnymi, dźwiękowymi, dotykowymi). Postać miejscowa tężca daje objawy napięcia mięśniowego w okolicy zranienia, utrzymujące się kilka tygodni.

Tężec u noworodka to zwykle konsekwencja porodu odbywającego się w niehigienicznych warunkach. Kikut pępowinowy stanowi wrota infekcji. Choroba najczęściej przyjmuje postać uogólnioną z napadowymi drgawkami i bezdechem. Jest obarczona 90-procentowym ryzykiem zgonu bądź poważnymi następstwami neurologicznymi (Rhinesmith, 2018; Śmietańska i in., 2013; WHO, 2019).

DIAGNOSTYKA TĘŻCA

Tężec rozpoznawany jest głównie na podstawie objawów klinicznych, w wyniku badania lekarskiego. Klasyczna diagnostyka bakteriologiczna nie jest powszechnie stosowana (hodowla jest zbyt czasochłonna, podczas gdy w przypadku podejrzenia tężca należy jak najszybciej przystąpić do ograniczenia potencjalnych skutków zakażenia). W diagnostyce tężca wykorzystywane są techniki biologii molekularnej. Najczęściej poszukuje się fragmentów genów kodujących neurotoksynę *C. tetani*, np. genu *TeTx*. W referencyjnych ośrodkach diagnostycznych możliwe jest wykonanie testu neutralizacji TeNT *in vivo* na myszach w celu wykazania obecności neurotoksyny w surowicy zakażonego człowieka (próbkę materiału klinicznego pobiera się przed podaniem immunoglobuliny przeciw-tężcowej). Do monitorowania odpowiedzi poszczepiennej przeciwko tężcowi stosowane są testy immunoenzymatyczne (Szewczyk, 2019; Śmietańska i in., 2013).

LECZENIE

U pacjenta z tężcem należy opracować ranę, podać immunoglobulinę przeciw-tężcową (czyli antytoksynę – jest to immunizacja bierna), wykonać szczepienie przeciw-tężcowe toksoidem tężcowym (czyli anatoksyną – jest to immunizacja czynna) i zastosować lek aktywny wobec bakterii beztlenowych (np. metronidazol lub doksycyklinę, ewentualnie makrolid lub klindamycynę) (Śmietańska i in., 2013).

PROFILAKTYKA

W Polsce szczepienia przeciw-tężcowe są obowiązkowe (Kalendarz szczepień, 2021). Podaje się szczepionkę skojarzoną (np. Di-Per-Te) lub monowalentną (zawierającą anatoksynę tężcową). Przed wprowadzeniem powszechnych szczepień ochronnych w 1954 roku na tężec chorowało rocznie ponad 400 osób, z których 300 umierało. Istotnym problemem był tężec noworodkowy (Śmietańska i in., 2013). Obecnie w naszym kraju co roku odnotowuje się od kilku do kilkunastu przypadków tężca, głównie wśród osób starszych, od dawna nieszczepionych (Czarkowski i in.; 2020; Czarkowski i in., 2017; WHO, 2019). Od 1984 roku nie wykryto zachorowania na tężec wśród noworodków (Śmietańska i in., 2013). Każdy przypadek tężca należy zgłosić służbom sanitarnym (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.).

Bibliografia

- Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A., Przyjałkowski W., Skoczyńska A., Szenborn L. 2011. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/rekomendacje-ukl-nerwowo_2011.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Berkowitz A.L. 2018. Tetanus, botulism, and diphtheria. *Continuum* 24(5), str. 1459–1488. DOI: [10.1212/CON.0000000000000651](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000651).
- Brueggemann A.B., Jansen van Rensburg M.J., Shaw D., McCarthy N.D., Jolley K.A., Maiden M.C.J., van der Linden M.P.G., Amin-Chowdhury Z., Bennett D.E., Borrow R., Brandileone M.C.C., Broughton K., Campbell R., Cao B., Casanova C., Choi E.H., Chu Y.W., Clark S.A., Claus H., Coelho J., Corcoran M., Cottrell S., Cunney R.J., Dalby T., Davies H., de Gouveia L., Deghmane A.E., Demczuk W., Desmet S., Drew R.J., du Plessis M., Erlensdottir H., Fry N.K., Fuursted K., Gray S.J., Henriques-Normark B., Hale T., Hilty M., Hoffmann S., Humphreys H., Ip M., Jacobsson S., Johnston J., Kozakova J., Kristinsson K.G., Krizova P., Kuch A., Ladhani S.N., Lãm T.T., Lebedova V., Lindholm L., Litt D.J., Martin I., Martiny D., Mattheus W., McElligott M., Meehan M., Meiring S., Mölling P., Morfeldt E., Morgan J., Mulhall R.M., Muñoz-Almagro C., Murdoch D.R., Murphy J., Musilek M., Mzabi A., Perez-Argüello A., Perrin M., Perry M., Redin A., Roberts R., Roberts M., Rokney A., Ron M., Scott K.J., Sheppard C.L., Siira L., Skoczyńska A., Sloan M., Slotved H.C., Smith A.J., Song J.Y., Taha M.K., Toropainen M., Tsang D., Vainio A., van Sorge N.M., Varon E., Vlach J., Vogel U., Vohnova S., von Gottberg A., Zanella R.C., Zhou F. 2021. Changes in the incidence of invasive

- disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digital Health* 3(6), str. 360–370. DOI: [10.1016/S2589-7500\(21\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00077-7).
- Cisowska A. 2003. Polisacharydowa otoczka K1 pałeczek *Escherichia coli* i jej znaczenie w chorobotwórczości tych drobnoustrojów. *Postępy Mikrobiologii* 42(1), str. 3–22.
- Cooper L.V., Kristiansen P.A., Christensen H., Karachaliou A., Trotter C.L. 2019. Meningococcal carriage by age in the African meningitis belt: a systemic review and meta-analysis. *Epidemiology and Infection* 147, nr art. e228. DOI: [10.1017/S0950268819001134](https://doi.org/10.1017/S0950268819001134).
- Czarkowski M.P., Cielebąk E., Staszewska-Jakubik E., Kondej B. 2017. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2016 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Ch_2016.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Czarkowski M.P., Niewęglowska A., Szmulik-Misiurek K., Zbrzeźniak J. 2020. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Dostępne online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Dobrzańska A., Ryzko J. 2014. *Pediatrics. Podręcznik do Lekarskiego Egzaminu Końcowego i Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego*, wyd. 2. Elsevier Urban & Partner, Wrocław.
- Dong M., Masuyer G., Stenmark P. 2019. Botulinum and tetanus neurotoxins. *Annual Review of Biochemistry* 88, str. 811–837. DOI: [10.1146/annurev-biochem-013118-111654](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111654).
- ECDC. 2017. Surveillance report. Invasive meningococcal disease. Annual epidemiological report for 2017. Dostępne online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Jędrasiak U., Tarasiuk A., Wyględowska G. 2004. Paciorkowiec b-hemolizujący z grupy B – dominujący czynnik w patogenezie infekcji okresu noworodkowego. *Nowa Pediatria* 3, str. 106–109.
- Jia D.T., Thakur K. 2019. Fungal infections of the central nervous system. *Seminars in Neurology* 39(3), str. 343–357. DOI: [10.1055/s-0039-1688916](https://doi.org/10.1055/s-0039-1688916).
- Jurkiewicz A., Oleszczak-Momot W. 2015. *Listeria monocytogenes* jako problem zdrowia publicznego. *Medycyna Ogólna i Nauki Zdrowiu* 21(1), str. 29–32.
- Kalendarz szczepień na 2021 rok. 2021. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/07/Kalendarz-szczepien-2021.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Kim K.S. 2001. *Escherichia coli* translocation at the blood-brain barrier. *Infection and Immunity* 69(9), str. 5217–5222. DOI: [10.1128/IAI.69.9.5217-5222.2001](https://doi.org/10.1128/IAI.69.9.5217-5222.2001).
- Kukier E., Zacharczuk K., Goldsztejn G., Kozieł N., Kwiatek K. 2017. *Clostridium botulinum* i toksyny botulinowe. Potencjalne zagrożenie w mleku i produktach mlecznych. *Przemysł Spożywczy* 71(12), str. 24–28. DOI: [10.15199/65.2017.12.5](https://doi.org/10.15199/65.2017.12.5).
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. 2016. *Medical microbiology*, wyd. 8. Elsevier, Philadelphia.
- Okarska-Napierała M., Kuchar E. 2017. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci – postępowanie praktyczne. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 14, str. 241–250.
- Parasion S., Bartoszcze M., Gryko R. 2007. Struktura i mechanizm działania neurotoksyn bakterii rodzaju *Clostridium*. *Przegląd Epidemiologiczny* 61(3), str. 519–527.
- Park S.K., Park B., Kim H., Lee K., Jung C., Sohn Y.M., Choi S.M., Kim D.K., Lee D.S., Ko J.T., Kim M.K., Cheong H.K. 2010. Transmission of seasonal outbreak of childhood enteroviral aseptic meningitis and hand-foot-mouth disease. *Journal of Korean Medical Science* 25(5), str. 677–683. DOI: [10.3346/jkms.2010.25.5.677](https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.5.677).
- Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C. 2017. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacological Reviews* 69(2), str. 200–235. DOI: [10.1124/pr.116.012658](https://doi.org/10.1124/pr.116.012658).
- Rasetti-Escargueil C., Lemichez E., Popoff M.R. 2020. Human botulism in France, 1875–2016. *Toxins* 12(5), nr art. 338. DOI: [10.3390/toxins12050338](https://doi.org/10.3390/toxins12050338).
- Rhinesmith E., Fu L. 2018. Tetanus disease, treatment, management. *Pediatrics in Review* 39(8), str. 430–432. DOI: [10.1542/pir.2017-0238](https://doi.org/10.1542/pir.2017-0238).
- Rouphael N.G., Stephens D.S. 2012. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods in Molecular Biology* 799, str. 1–20. DOI: [10.1007/978-1-61779-346-2_1](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-346-2_1).
- Rudnicka K., Durka K., Chwaluk P., Chmiela M. 2020. Metody stosowane do wykrywania i identyfikacji toksyn botulinowych w próbkach klinicznych i żywności. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 74, str. 116–130. DOI: [10.5604/01.3001.0014.1439](https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.1439).

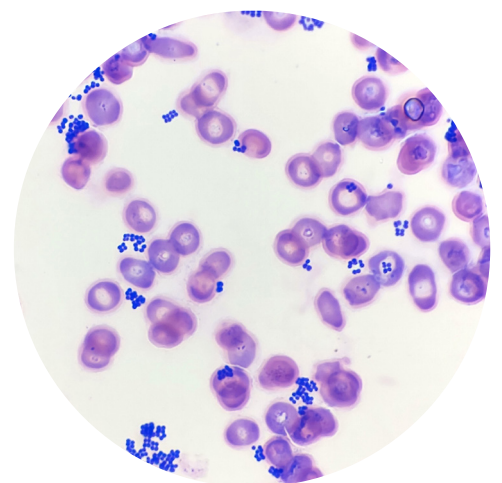
- Rynans S., Walter de Walthoffen S., Dzieciatkowski T., Młynarczyk G. 2013. Wirusowe zakażenia ośrodkowego układu nerwowego. Część I: wirusy DNA. *Postępy Mikrobiologii* 52(4), str. 343–347, 349–354.
- Skoczyńska A., Gołębiowska A., Wróbel-Pawelczyk I., Kiedrowska M., Ronkiewicz P., Kuch A., Hryniewicz W. 2021a. Inwazyjna choroba meningokokowa (ICHM) w Polsce w 2020 roku (dane KOROUN), 2021. Dostępne online: <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/Inwazyjna-choroba-meningokokowa-ICHM-w-Polsce-w-2020-roku.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Skoczyńska A., Gołębiowska A., Wróbel-Pawelczyk I., Kiedrowska M., Ronkiewicz P., Kuch A., Hryniewicz W. 2021b. Zakażenia inwazyjne *Haemophilus influenzae* w Polsce w latach 1997–2020 (dane KOROUN). Dostępne online: <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2021/04/Zakazenia-inwazyjne-H.influenzae-w-Polsce-w-latach-1997-2020.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- Sołtysiak Z., Pawlas M., Glińska K. 2006. Parazytyzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zwierząt i ludzi. *Acta Scientiarum Polonorum, Medicina Veterinaria* 5(1), str. 83–93.
- Stienen M.N., Moser N., Krauss P., Regli L., Sarnthein J. 2019. Incidence, depth, and severity of surgical site infections after neurosurgical interventions. *Acta Neurochirurgica* 161(1), str. 17–24. DOI: [10.1007/s00701-018-3745-z](https://doi.org/10.1007/s00701-018-3745-z).
- Szczepionka przeciw meningokokom. 2021. Dostępne online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/meningokoki/?strona=1#podsumowanie---szczepionka-przeciw-meningokokom> (dostęp: 1.06.2021).
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Śliwińska-Mossoń M., Małolepsza K. 2011. Diagnostyka i leczenie zatruc toksyną botulinową. *Family Medicine & Primary Care Review* 13(1), str. 68–73.
- Śmietańska K., Rokosz-Chudziak N., Rastawicki W. 2013. Charakterystyka *Clostridium tetani* i laboratoryjna diagnostyka tężca. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia* 65(4), str. 285–295.
- Tanaś V., Welskop W. 2017. *Człowiek wobec zagrożeń współczesności*. Wydawnictwo Naukowe Wyższej Szkoły Biznesu i Nauk o Zdrowiu, Łódź.
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dostępne online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf> (dostęp: 1.06.2021).
- WHO. 2019. Protecting all against tetanus: Guide to sustaining maternal and neonatal tetanus elimination (MNTE) and broadening tetanus protection for all populations. Dostępne online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329882/9789241515610-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (dostęp: 1.06.2021).
- Yen L.M., Thwaites C.L. 2019. Tetanus. *Lancet* 393(10181), str. 1657–1668. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)33131-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33131-3).

ROZDZIAŁ X

BAKTERYJNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ZAKAŻEŃ ŁOŻYSKA NACZYNIOWEGO

CHAPTER X

BACTERIAL ETIOLOGICAL FACTORS
OF BLOODSTREAM INFECTIONS



Wprowadzenie

Bakteriemia to stan, w którym we krwi pacjenta stwierdza się obecność żywych bakterii. Wyróżnia się bakteriemię przejściową, nawracającą i ciągłą. Wysiew bakterii do łożyska krwionośnego jest częstym (choć nie jedynym) następstwem obecności ogniska infekcyjnego w organizmie człowieka (Bharadwaj i in., 2014; Hugonnet i in., 2004). Według Szewczyk (2019) do najważniejszych źródeł (i odpowiednio do nich – najczęstszych etiologii) bakteriemii należą: (a) układ moczowo-płciowy (pałeczki jelitowe, *Enterococcus* spp., CNS, *Corynebacterium urealyticum*), (b) układ oddechowy (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), (c) ropnie skóry i tkanek miękkich (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), (d) układ pokarmowy (pałeczki jelitowe, *Enterococcus* spp., Gram-ujemne pałeczki beztlenowe), (e) obwodowe lub centralne linie naczyniowe (CNS, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp.). Wśród istotnych czynników etiologicznych bakteriemii u pacjentów z neutropenią i chorobami nowotworowymi znajdują się także paciorkowce grupy viridans (Beteille i in., 2018; Guerrero-Del-Cueto i in., 2018; Freifeld i Razonable, 2014).

Najważniejsze wirusy przenoszone drogą krwi to wirusy zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV (ich transmisja odbywa się również w wyniku kontaktów seksualnych i przez łożysko) (Thompson i in., 2003).

Zakażenia łożyska krwionośnego mogą nie mieć związku z opieką medyczną (tzw. zakażenia pozaszpitalne), ale są także jedną z bardziej istotnych postaci klinicznych infekcji związanych z opieką medyczną (tzw. zakażenie szpitalne lub szerzej: zakażenie związane z opieką medyczną). Obecność bakterii we krwi wraz z towarzyszącymi jej objawami klinicznymi nazywana jest zakażeniem łożyska naczyniowego (ang. *bloodstream infection*, BSI).

Infekcje te pozostają wciąż jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności na całym świecie. W następstwie BSI może dojść do infekcji uogólnionej o charakterze sepsy. Definicja sepsy i jej kryteria rozpoznania zmieniały się na przestrzeni lat, co odzwierciedla rosnącą wiedzę na temat mechanizmów biorących udział w tym procesie w oparciu o sukcesy i niepowodzenia diagnostyczne i terapeutyczne (Seymour i in., 2016; Shankar-Hari i in., 2016). Według obecnie obowiązującej definicji, zaproponowanej w 2016 roku przez specjalistów z Society of Critical Care Medicine, sepsa określana jest jako „zagrożająca życiu dysfunkcja narządów wewnętrznych spowodowana przez nieprawidłową odpowiedź organizmu albo ustroju na infekcję” (Singer i in., 2016). Aktualnie kryteria rozpoznania sepsy oraz szacowanie stopnia uszkodzenia narządów oparte są na dwóch skalach: SOFA – sekwencyjnej ocenie niewydolności narządowej (ang. *sequential organ failure assessment*) oraz qSOFA – szybkiej sekwencyjnej ocenie niewydolności wielonarządowej (ang. *quickSOFA*). Pełna skala – SOFA (możliwa do zastosowania w oddziałach intensywnej opieki medycznej u pacjentów ze zdiagnozowaną lub bardzo prawdopodobną infekcją) – pozwala na ocenę następujących zmiennych: przytomności pacjenta, efektywności wentylacji, liczby płytek krwi, średnich wartości ciśnienia tętniczego, stopnia wydolności wątroby i nerek (Szewczyk, 2019; Vincent i in., 1996). Im wyższy wynik SOFA, tym większe ryzyko zachorowalności i śmiertelności pacjenta (Raith i in., 2017). Natomiast skala uproszczona – qSOFA – stosowana jest u pacjentów ze zdiagnozowaną lub prawdopodobną infekcją spoza oddziałów intensywnej opieki medycznej i opiera się na ocenie następujących parametrów: wartości skurczowego ciśnienia krwi (obniżonej), obecności zaburzeń świadomości, częstości oddechów (przyspieszonej). Bezpośrednim następstwem sepsy jest wstrząs septyczny. Dochodzi do niego w momencie, gdy zaburzenia krążenia i zaburzenia komórkowe (metaboliczne) są tak zaawansowane, że znacząco zwiększają śmiertelność (o ponad 40%) (Singer i in., 2016).

Kilka lat temu, 26 maja 2017 roku, WHO uznała sepsę za światowy priorytet zdrowotny i w efekcie przyjęła rezolucję mającą na celu uzyskanie wielokierunkowej poprawy sytuacji dotyczącej sepsy, głównie na polu profilaktyki, diagnostyki i terapii. W Polsce w 2001 roku została powołana Polska Grupa Robocza ds. Sepsy. Następnie w 2015 roku, z inicjatywy Stowarzyszenia na Rzecz Badania i Leczenia Sepsy „Pokonać Sepsę”, uruchomiono polską platformę będącą kompendium wiedzy na temat sepsy (pokonacsepsę.pl). Zawarto tu informacje na temat rozpoznawania objawów, profilaktyki oraz najnowszych wytycznych dotyczących leczenia tej

choroby. Dostępne na platformie materiały opracowali eksperci z różnych dziedzin medycyny, m.in. mikrobiologii, kardiologii, chirurgii, nefrologii czy pediatrii, specjaliści z zakresu intensywnej terapii, lekarze podstawowej opieki zdrowotnej. Według portalu w Polsce sepsa często zostaje rozpoznana dopiero na oddziałach intensywnej terapii (OIT), gdy chory jest już w ciężkim stanie. Rejestr przypadków ciężkiej sepsy na OIT prowadzony w Polsce w latach 2003–2010 wykazał ponad 50-procentową śmiertelność z powodu sepsy (spis ten nie był obowiązkowy, zarejestrowano wtedy ochotniczo przypadki sepsy ze 134 OIT).

Profesor Andrzej Kübler wraz z zespołem w swoim raporcie z 2004 roku (Kübler i in., 2004), na podstawie analizy przebiegu 1043 przypadków posocznicy, wykazał występowanie niewydolności wielonarządowej dotyczącej czterech lub więcej narządów u 61% chorych z sepsą. Śmiertelność w tej grupie wynosiła 65,9%. Najlicniejszą grupę chorych z ciężką sepsą stanowili pacjenci po operacjach chirurgicznych (55%), a najczęstszym pierwotnym ogniskiem zakażenia była jama brzuszna (47%). Wśród patogenów uznanych za czynnik etiologiczny ciężkiej sepsy przeważały bakterie Gram-ujemne (48%), w 43% przypadków były to bakterie Gram-dodatnie, a w 21% – grzyby. Pozytywne wyniki posiewów krwi uzyskano od 471 chorych (45%), ale zakażenie krwi jako ognisko pierwotne tylko w 10% przypadków było punktem wyjścia dla ciężkiej sepsy.

Rosnącą częstość występowania sepsy przypisuje się starzeniu populacji, powszechnemu występowaniu chorób przewlekłych i zaburzeń odporności, a także stosowaniu na szeroką skalę antybiotyków oraz inwazyjnych zabiegów diagnostyczno-terapeutycznych (Dellinger i in., 2012). Wiedza na temat poszczególnych czynników etiologicznych BSI oraz ich mechanizmów chorobotwórczości jest kluczowa w przeprowadzeniu odpowiedniej diagnostyki i doborze właściwej terapii empirycznej oraz celowanej, ponieważ u pacjentów z sepsą wczesna identyfikacja i szybka interwencja są najważniejsze.

Większość wymienionych we wstępie czynników etiologicznych bakteriemii uwikłana jest najpierw w proces infekcyjny toczący się w innej lokalizacji anatomicznej organizmu człowieka, jak np. pęcherz moczowy, płuca, skóra. Dopiero wraz z upływem czasu i postępującym rozwojem zakażenia bakterie te są w stanie uzyskać dostęp do naczyń krwionośnych i wywołać bakteriemie, a w niektórych przypadkach także posocznicę. Nieco inaczej przedstawia się patogenеза BSI, których przyczyną są CNS. Ich udział w zakażeniach krwi i innych infekcjach omówiono na przykładzie gatunku *Staphylococcus epidermidis*. W przypadku paciorkowców grupy viridans zwrócono szczególną uwagę na rolę tych mikroorganizmów w patogenеза próchnicy i infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW). Częstość występowania IZW zwiększa się wraz ze wzrostem dostępności i złożoności inwazyjnych zabiegów medycznych.

Gronkowce koagulazo-ujemne (CNS)

***Staphylococcus epidermidis* (gronkowiec naskórkowy)**

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Gronkowiec naskórkowy należy do zbioru heterogennych nieprzetrwalnikujących bakterii o kulistym kształcie (średnica 0,5–1,5 μm). W mikroskopie świetlnym, w preparacie barwionym metodą Grama, bakterie te widoczne są jako Gram-dodatnie ziarenkowce, a ich komórki zwykle układają się w skupiska przypominające kiść winogron, ale mogą również tworzyć dwoinki i krótkie łańcuchy lub występować pojedynczo. Nie posiadają rzęsek.

Omawiane drobnoustroje są względnie beztlenowe. Dobrze rosną w atmosferze tlenowej, zarówno na pożywkach prostych (np. podłoże agarowe), jak i wzbogaconych (np. podłoże agarowe z krwią baranią), na których tworzą małe, gładkie, białe kolonie o równych brzegach. Są zdolne do namnażania w pożywkach z wysokim stężeniem chlorku sodu, dlatego w diagnostyce wywoływanych przez nie zakażeń używa się m.in. pożywek wybiórczo-różnicujących z chlorkiem sodu i mannitolem, np. podłoża Chapmana (bakterie z gatunku *S. epidermidis* nie rozkładają

mannitolu, w przeciwieństwie do najbardziej chorobotwórczego gatunku gronkowców – *S. aureus*). Gronkowce są bakteriami mezofilnymi (Szewczyk, 2019).

Najważniejszym patogenem człowieka z rodzaju *Staphylococcus* jest *S. aureus*, będący gronkowcem koagulazo-dodatnim, podstawowy czynnik etiologiczny zakażeń skóry (omówiony w innym rozdziale niniejszej monografii – Rozdział I: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, część 1). Różnicowanie w obrębie rodzaju *Staphylococcus* opiera się na podziale tych bakterii na gronkowce koagulazo-dodatnie (*S. aureus* czy izolowany od zwierząt gatunek *S. intermedius*) i CNS, do których należą m.in. gatunki: *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. caprae*, *S. auricularis*, *S. lugdunensis*. Wszystkie gatunki gronkowców są natomiast katalazododatnie.

Produkowany przez *S. epidermidis* zewnątrzkomórkowy śluz (ang. *extracellular slime substance*, ESS) jest jednym z najistotniejszych czynników chorobotwórczości gatunku. Nadaje on niektórym szczepom bakteryjnym zdolność do nieodwracalnej adhezji do powierzchni biomateriałów (Bales i in., 2013; Jansen i in., 1989). Bakteryjne receptory dla różnych białek macierzy pozakomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM) stanowią podstawę do tworzenia na powierzchni tkanek i wszczepów biofilmu chroniącego drobnoustroje przed działaniem antybiotyków i aktywnością układu immunologicznego. Dojrzały biofilm może stać się ciągłym źródłem zakażenia łożyska naczyniowego, a w konsekwencji także sepsy (Kleinschmidt i in., 2015; Theocharis i in., 2016; Wi i in., 2018). *S. epidermidis* wydziela również cytolizyny, które przyczyniają się do rozprzestrzeniania infekcji (Cheung i in., 2010).

EPIDEMIOLOGIA

S. epidermidis to najczęstszy czynnik etiologiczny wszystkich zakażeń powodowanych przez CNS, mikroorganizmy wchodzące w skład mikrobioty skóry i błon śluzowych człowieka. CNS są klasycznym przykładem drobnoustrojów oportunistycznych. Ponieważ występują na skórze i w jamie nosowo-gardłowej człowieka, ich transmisja jest łatwa i częsta. Są główną przyczyną zakażeń u osób, u których w terapii lub diagnostyce zastosowano obce ciało, wprowadzone na stałe lub okresowo do ustroju, np. linie naczyniowe, oprzyrządowanie do ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnej, cewniki, endoprotezy, metalowe płytki i śruby do łączenia brzegów odłamków kości, rozruszniki serca czy sztuczne zastawki serca (Oliveira i in., 2018; Uçkay i in., 2009; Vuong i in., 2002).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

S. epidermidis jest jednym z najczęściej izolowanych CNS z materiałów klinicznych, głównie z krwi. Gatunek jest notowany jako jedna z głównych przyczyn szpitalnej sepsy (Kleinschmidt i in., 2015). Powoduje infekcje przede wszystkim u osób z obniżoną odpornością, jak np. wcześniaki, pacjenci poddani chemioterapii, biorcy przeszczepów (Vuong i in., 2002).

W Tabeli 1 opisano pokrótce najważniejsze postaci kliniczne zakażeń o etiologii *S. epidermidis*. Wiele z nich powodowanych jest także przez inne gatunki CNS.

Do celów diagnostycznych pobiera się od chorych różne materiały kliniczne, przede wszystkim aspiraty i wymazy ze zmian ropnych, ale także krew, mocz, PMR czy wyskrobiny kostne.

Tabela 1. Najważniejsze postaci kliniczne zakażeń wywołanych przez *S. epidermidis*.

Jednostka chorobowa	Opis
Zapalenie wsierdzia	Rozwój infekcji jest powolny, objawy mogą pojawić się nawet po roku od wprowadzenia sztucznej zastawki serca. Infekcji towarzyszy wytworzenie ropnia, prowadzące do oddzielenia się miejsca szycia, w wyniku czego dochodzi do mechanicznego uszkodzenia mięśnia sercowego, wymagającego natychmiastowej interwencji chirurgicznej (Holland i in., 2016).
Infekcje OUN	Związane z wprowadzeniem do mózgu skontaminowanych zastawek, np. u dzieci z wszczepionymi zastawkami dokomorowymi (Snowden i in., 2012).
Infekcje związane z cewnikami oraz wszczepami	CNS są przystosowane do zasiedlania tych biomateriałów dzięki wytwarzaniu biofilmu, z którego bakterie mają dostęp do krwiobiegu. Mogą być przyczyną bakteriemii, a często także sepsy u pacjentów poddanych długotrwałemu dożylnemu cewnikowaniu lub zabiegom kardiochirurgicznym. Gdy infekcja związana z cewnikiem trwa przez dłuższy czas, u chorych dochodzi do kłębuszkowego zapalenia nerek, powodowanego przez odkładanie się w nich kompleksów immunologicznych (Kleinschmidt i in., 2015; Wi i in., 2018).
Infekcje związane z endoprotezami stawowymi	Zakażenia są następstwem intensywnego produkowania przez CNS śluzu i budowania biofilmu. Pacjenci odczuwają zazwyczaj miejscowy ból, dochodzi też u nich do mechanicznego uszkodzenia stawu, brak jednak objawów ogólnoustrojowych (posiew krwi jest zazwyczaj ujemny) (Uçkay i in., 2009).
Stan zapalny ujścia mieszka włosowego	Wykwitem pierwotnym jest pęcherzyk ropny, często przebity włosem, otoczony rąbką zapalną.
Zakażenia zębopochodne	Zakażenia jamy ustnej związane z płytką nazębną.
Zapalenie gałki ocznej	Zwykle pooperacyjne.
Zapalenie otrzewnej	U chorych dializowanych, a także po przeszczepie soczewki oka, plastyce piersi, plastyce ujścia cewki moczowej oraz u chorych po przeszczepie narządów (McGuire i in., 2017).
Zakażenia głębokie ran chirurgicznych	Występują rzadko, najczęściej jest to zapalenie śródpiersia po operacjach na otwartym sercu (Levi i Olsen, 2000).
Bakteriemia noworodków	Noworodki są w warunkach szpitalnych szybko kolonizowane przez CNS (bakterie te pojawiają się na skórze, błonie śluzowej nosa, w gardle, w okolicach pępka), ale zakażenie rzadko rozwija się w pierwszym tygodniu hospitalizacji. Bakteriemia zwykle ujawnia się w 3–4 tygodniu po urodzeniu. Do czynników ryzyka należą: niska masa urodzeniowa, obecność centralnych linii naczyniowych, całkowite żywienie parenteralne, a szczególnie stosowanie emulsji lipidowych oraz uszkodzenie naskórka (Dong i in., 2018).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *S. epidermidis* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie ziarenkowce w skupiskach).
2. Brak hemolizy.
3. Test na katalazę – dodatni.
4. Test na koagulazę – ujemny.
5. Brak rozkładu mannitolu (gronkowiec mannitolo-ujemny).
6. Test na obecność czynnika skupiania i białka A – ujemny.
7. Wrażliwy na nowobiocynę (w przeciwieństwie do *S. saprophyticus*, CNS opornego na nowobiocynę).

LECZENIE

Lekiem z wyboru w przypadku zakażeń wywoływanych przez gronkowce metycylinowrażliwe jest kloksacylina. Szczepy metycylinowrażliwe i wrażliwe na penicyliny pozostają wrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe. Ogromna większość szczepów gronkowcowych wytwarza jednak penicylinazy, co pociąga za sobą oporność na penicyliny przy jednoczesnej wrażliwości na pozostałe antybiotyki beta-laktamowe. Dlatego, ogólnie rzecz ujmując, w przypadku zakażeń gronkowcowych nie należy stosować penicylin bez inhibitorów beta-laktamaz.

Niektóre szczepy CNS (zwykle szczepy szpitalne) wykazują oporność na metycylinę (szczepy MR-CNS), w tym gatunek *S. epidermidis* (MRSE). W tym przypadku antybiotyki beta-laktamowe nie mogą być stosowane w terapii zakażenia. Wyjątkiem są cefalosporyny V generacji (np. ceftobiprol, ceftarolina) (Żukowska i Hryniewicz, 2020).

Bakterie z rodzaju *Staphylococcus* mogą wykazywać wrażliwość na makrolidy, linkosamidy i streptograminy. Jednak coraz więcej szczepów ziarenkowców Gram-dodatnich, w tym gronkowców, dysponuje mechanizmem oporności MLS_B, eliminującym z leczenia te grupy leków przeciwbakteryjnych.

Jeśli odpowiedzialny za zakażenie gronkowiec jest metycylinooporny i MLS_B-dodatni, sięga się po inne opcje terapeutyczne, takie jak tetracykliny, kotrimoksazol, a w wyjątkowych sytuacjach rifampicynę, jednak oporność i na te leki jest wysoce prawdopodobna, dlatego w przypadku wyizolowania od pacjenta szczepu z rodzaju *Staphylococcus* należy zawsze wykonać antybiogram i w oparciu o jego wskazania dobrać odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe (Żukowska i Hryniewicz, 2020). Lekiem z wyboru w przypadku zakażeń wywoływanych przez metycylinooporne szczepy gronkowców jest antybiotyk glikopeptydowy, wankomycyna (choć zdarzają się szczepy wankomycynooporne). Aktywność wykazuje też antybiotyk z grupy oksazolidynonów – linezolid. W terapii trudnych zakażeń gronkowcowych stosuje się także lipopeptyd daptomycynę i glicylcyklinę tigecyklinę.

PROFILAKTYKA

Konieczne jest przestrzeganie higieny rąk przez personel medyczny przed kontaktem z chorym i po nim. W zapobieganiu odcewnikowego BSI niezwykle ważne jest zapewnienie aseptycznych warunków podczas zakładania wkłucia centralnego, jak również późniejsza pielęgnacja miejsca wkłucia oraz stosowanie zamkniętych zestawów do przetoczeń i płynoterapii (Hryniewicz i in., 2013).

Paciorkowce grup Bovis, Mitis, Mutans, Salivarius i Anginosus

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENÓW

Jest to zespół paciorkowców będący kolejnym (obok CNS) przykładem patogenów oportunistycznych, które przemieszczają się drogą krwionośną z naturalnego miejsca bytowania do innych części organizmu człowieka, co może wywoływać poważne zakażenia. Paciorkowce grup Bovis, Mitis, Mutans, Salivarius i Anginosus określano kiedyś mianem paciorkowców grupy viridans bądź paciorkowców zieleniących, nie są to jednak nazwy jednostek taksonomicznych. Określenia pochodzą od słowa „zielony” (łac. *viridis*) z powodu zielonkawego zabarwienia agaru z krwią, czyli alfa-hemolizy wokół wzrastających kolonii bakteryjnych. Wiele gatunków paciorkowców grup Bovis, Mitis, Mutans, Salivarius i Anginosus stale bytuje w jamie ustnej, stąd określa się je często mianem paciorkowców jamy ustnej.

Omawiane mikroorganizmy są zbiorem różnorodnych, najczęściej alfa-hemolizujących, Gram-dodatnich drobnych ziarenkowców o średnicy 0,6–1 µm (Szewczyk, 2019). W przypadku paciorkowców określenie typu hemolizy na podłożu suplementowanym erytrocytami baraniami ma dużą wartość diagnostyczną. Dwa ważne patogeny paciorkowcowe, które nie należą do grupy *Streptococcus viridans*, a do grupy paciorkowców ropotwórczych – *S. pyogenes* i *S. agalactiae* – są beta-hemolizujące (ale pierwszy z nich wykazuje wrażliwość na bacytracynę, drugi natomiast jest na bacytracynę odporny). Inny istotny drobnoustrój z rodzaju *Streptococcus*, pneumokok (*S. pneumoniae*), jest paciorkowcem alfa-hemolizującym, podobnie jak paciorkowce grupy viridans, ale w przeciwieństwie do nich wykazuje wrażliwość na optochinę.

W preparatach bezpośrednich paciorkowce grup Bovis, Mitis, Mutans, Salivarius i Anginosus widoczne są zwykle w postaci dwoinek lub krótkich łańcuszków ziarenkowców Gram-dodatnich. Wiele gatunków tworzy otoczki, jednak w preparatach z hodowli nie są one widoczne.

Wszystkie paciorkowce mają duże wymagania wzrostowe, dlatego m.in. należy je hodować np. na podłożu z krwią baranią. Są względnie beztlenowcami. Wiele gatunków lepiej rośnie w atmosferze wzbogaconej CO₂. Drobne kolonie paciorkowców pojawiają się po 24-godzinnej hodowli w temp. 35–37°C (Szewczyk, 2019).

Najważniejszym czynnikiem chorobotwórczości paciorkowców jamy ustnej jest wytwarzany przez nie dekstran, wchodzący w skład zewnątrzkomórkowego śluzu, który uczestniczy w tworzeniu biofilmu (Lemos i in., 2019).

EPIDEMIOLOGIA

Paciorkowce grup Bovis, Mitis, Mutans, Salivarius i Anginosus wchodzi przede wszystkim w skład mikrobiomu jamy ustnej i gardła (kolonizują jego przednią część), a także przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych. Rzadko można je znaleźć na powierzchni skóry, gdyż powierzchniowe kwasy tłuszczowe są dla nich toksyczne (Murray i in., 2011).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Omawiane bakterie, głównie gatunek *S. mutans*, odpowiedzialne są za powstawanie próchnicy zębów (Forssten i in., 2010). Co więcej, jeżeli dostaną się do krwiobiegu (np. po ekstrakcji zęba lub w wyniku długo utrzymującego się stanu zapalnego dziąseł), mogą spowodować IZW (Poveda-Roda i in., 2008), szczególnie groźne u osób z uszkodzonymi lub sztucznymi zastawkami serca. Zidentyfikowano kilkadziesiąt gatunków paciorkowców jamy ustnej, z których większość zaklasyfikowano do grup: Mitis, Mutans, Salivarius, Anginosus. Ten system klasyfikacji jest istotny z klinicznego punktu widzenia, ponieważ gatunki z poszczególnych grup mogą łatwo zostać przyporządkowane do określonych typów zakażeń wywoływanych u człowieka (Tabela 2). Wymienione poniżej gatunki paciorkowców stanowią także aż połowę izolatów w przypadku zapalenia tkanek oczodołu – przez ciągłość – z zapalenia zatok.

Tabela 2. Chorobotwórczość paciorkowców grup Bovis, Mitis (z wyłączeniem gatunku *S. pneumoniae*), Mutans, Salivarius i Anginosus (Szewczyk, 2019).

Grupa	Reprezentatywne gatunki	Zakażenia
Anginosus	<i>S. anginosus</i> <i>S. constellatus</i> <i>S. intermedius</i>	Ropnie mózgu u chorych z zakażeniami zębopochodnymi, ropnie w obrębie jamy ustnej, ropnie otrzewnej, zapalenie wyrostka robaczkowego, ropnie wątroby po ekstrakcji zęba.
Mitis	<i>S. mitis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. sanguinis</i>	Bakteriemia u chorych z neutropenią, która może prowadzić do zespołu wstrząsu toksycznego z ostrą niewydolnością oddechową lub do IZW.
Mutans	<i>S. mutans</i> <i>S. sobrinus</i>	Próchnica zębów, bakteriemia.
Salivarius	<i>S. salivarius</i>	Bakteriemia, IZW.
Bovis	<i>S. gallolyticus</i>	Bakteriemia związana z rakiem przewodu pokarmowego, ZOMR.

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE PACIORKOWCÓW GRUPY STREPTOCOCCUS VIRIDANS I INNYCH

Różnicowanie gatunków w obrębie rodzaju *Streptococcus* jest dość skomplikowane, ponieważ stosowane są trzy nakładające się schematy klasyfikacji: (a) podział oparty na własnościach antygenowych, tj. podział według Lancefield – na podstawie obecności określonego typu wielocukru C w ścianie komórkowej (Lancefield, 1933); (b) podział na podstawie typu hemolizy (głównie alfa lub beta); (c) podział w oparciu o cechy biochemiczne szczepów bakteryjnych (ocena aktywności metabolicznej bakterii) (Szewczyk, 2019).

Izolacja z materiału klinicznego katalazoujemnych ziarenkowców Gram-dodatnich (pod mikroskopem ułożonych zwykle w łańcuszki), otoczonych strefą hemolizy beta wskazuje na konieczność określenia ich przynależności gatunkowej za pomocą schematu według Lancefield. Spodziewamy się wtedy gatunku *S. pyogenes* lub *S. agalactiae*. W celu ich rozróżnienia bada się wrażliwość na bacytracynę: *S. pyogenes* jest wrażliwy, a *S. agalactiae* wykazuje oporność. Pierwszy z wymienionych tu gatunków opisano w rozdziale monografii omawiającym najważniejsze bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry (Rozdział I: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń skóry i tkanki podskórnej, część 1), drugi – w rozdziale poświęconym bakteryjnym czynnikom etiologicznym zakażeń okołoporodowych (Rozdział VII: Bakteryjne czynniki etiologiczne chorób przenoszonych drogą płciową i zakażeń okołoporodowych).

Wśród paciorkowców alfa-hemolizujących (będących także Gram-dodatnimi ziarenkowcami katalazoujemnymi) zwykle poszukuje się pneumokoków. Ich identyfikacji służy wykazaniu wrażliwości na optochinę (w przeszłości wykonywano również test rozpuszczalności tych bakterii w żółci). *S. pneumoniae* zalicza się do grupy Mitis, jednak z uwagi na fakt, iż jest on najbardziej patogennym spośród paciorkowców alfa-hemolizujących, a jego chorobotwórczość różni się od chorobotwórczości pozostałych paciorkowców grupy Mitis, gatunek ten został szczegółowo omówiony w rozdziale monografii poświęconym infekcjom układu oddechowego (Rozdział III: Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego, część 1). Pozostałe paciorkowce grupy Mitis oraz paciorkowce grup Bovis, Mutans, Salivarius i Anginosus można odróżnić od gatunku *S. pneumoniae* poprzez wykazanie ich braku wrażliwości na optochinę (ponadto nie rozpuszczają się w podłożu płynnym z solami żółci – test ten nie jest dziś rutynowo stosowany) (Szewczyk, 2019).

Do laboratoryjnej identyfikacji paciorkowców grup Bovis, Mitis (z wyłączeniem gatunku *S. pneumoniae*), Mutans, Salivarius i Anginosus wykorzystuje się zatem następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-dodatnie drobne ziarenkowce tworzące krótkie łańcuszki).
2. Test na katalazę – ujemny.
3. Alfa-hemoliza (najczęściej).
4. Brak wrażliwości na optochinę.
5. Test na rozpuszczalność w solach żółci – ujemny.

Podsumowując, ostatecznej identyfikacji paciorkowców dokonuje się w oparciu o typ hemolizy, rodzaj wielocukru C ściany komórkowej (podział według Lancefield) i metabolizm drobnoustrojów. U każdego chorego z podejrzeniem IZW przed rozpoczęciem antybiotykoterapii należy pobrać zestawy krwi na posiew i oznaczyć lekowrażliwość szczepu odpowiedzialnego za infekcję (Gould i in., 2012; Żukowska i Hryniewicz, 2020).

LECZENIE

Aktywne wobec paciorkowców grupy *Streptococcus viridans* są: penicylina benzylowa (występują jednak szczepy odporne), penicyliny szerokowidmowe (amoksycylina, piperacylina; w Polsce około 20% szczepów wykazuje oporność), cefalosporyny II, III i IV generacji, aminoglikozydy (ale tylko w wysokich stężeniach, dla szczepów bez nabytej oporności i w skojarzeniu z antybiotykami beta-laktamowymi lub glikopeptydami), klindamycyna, fluorochinolony (moksifloksacyna), imipenem, meropenem, glikopeptydy (wankomycyna, teikoplanina), rifampicyna (Żukowska i Hryniewicz, 2020).

PROFILAKTYKA

Profilaktykę antybiotykową należy stosować u osób z grup umiarkowanego i dużego ryzyka wystąpienia IZW. Do zabiegów stomatologicznych, przed którymi zaleca się podanie antybiotyku, należą: ekstrakcja zębów, chirurgiczne zabiegi periodontologiczne, usuwanie kamienia nazębnego, leczenie endodontyczne i zabiegi implantologiczne (Kaczmarzyk i in., 2019). W tych przypadkach profilaktyka ukierunkowana jest przede wszystkim na paciorkowce alfa-hemolizujące. U osób bez alergii na penicyliny zaleca się jednorazowe doustne podanie amoksycyliny na godzinę przed zabiegiem. Jeżeli chory nie jest w stanie przyjąć leku doustnie, należy dożylnie zastosować amoksycylinę bądź ampicylinę na godzinę przed zabiegiem. W przypadku osób uczulonych na penicyliny zaleca się podanie klindamycyny lub azytromycyny bądź klarytromycyny na godzinę przed zabiegiem. Jeżeli chory nie otrzymał antybiotyku przed zabiegiem, uzasadnione jest dożylnie podanie antybiotyku w ciągu 2–3 godzin po zabiegu (Habib i in., 2009; Horstkotte i in., 2007; Wilson i in., 2007).

Profilaktyka zakażeń jamy ustnej opiera się na czyszczeniu zębów po każdym posiłku, a przynajmniej 2–3 razy dziennie. Warto stosować nici dentystyczne oraz płyny do płukania jamy ustnej, które mają działanie przeciwbakteryjne. Przy okazji szczotkowania zębów należy oczyszczać również język. Regularne czyszczenie zębów zapobiega osiadaniu na ich powierzchni spożywanych pokarmów i tworzeniu się płytki nazębnej, która z czasem może przekształcić się w kamień nazębny, a także utrudnia bakteriom kariogennym kolonizację powierzchni zębów. Warto pamiętać o regularnych wizytach u stomatologa.

Bibliografia

- Bales P.M., Renke E.M., May S.L., Shen Y., Nelson D.C. 2013. Purification and characterization of biofilm-associated EPS exopolysaccharides from ESKAPE organisms and other pathogens. *PLoS One* 8(6), nr art. e67950. DOI: [10.1371/journal.pone.0067950](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067950).
- Beteille E., Guarana M., Nucci M. 2018. Infective endocarditis in neutropenic patients with viridans streptococci bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection* 24(8), str. 916–917. DOI: [10.1016/j.cmi.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.012).
- Bharadwaj R., Bal A., Kapila K., Mave V., Gupta A. 2014. Blood stream infections. *Biomed Research International* 2014, nr art. 515273. DOI: [10.1155/2014/515273](https://doi.org/10.1155/2014/515273).
- Cheung G.Y., Rigby K., Wang R., Queck S.Y., Braughton K.R., Whitney A.R., Teintze M., DeLeo F.R., Otto M. 2010. *Staphylococcus epidermidis* strategies to avoid killing by human neutrophils. *PLoS Pathogens* 6(10), nr art. e1001133. DOI: [10.1371/journal.ppat.1001133](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001133).
- Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R., The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup 2012. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Critical Care Medicine* 41(2), str. 580–637. DOI: [10.1097/CCM.0b013e31827e83af](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af).
- Dong Y., Speer C.P., Glaser K. 2018. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence* 9(1), str. 621–633. DOI: [10.1080/21505594.2017.1419117](https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1419117).
- Forssten S.D., Björklund M., Ouwehand A.C. 2010. *Streptococcus mutans*, caries and simulation models. *Nutrients* 2(3), str. 290–298. DOI: [10.3390/nu2030290](https://doi.org/10.3390/nu2030290).
- Freifeld A.G., Razonable R.R. 2014. Viridans group streptococci in febrile neutropenic cancer patients: what should we fear? *Clinical Infectious Diseases* 59(2), str. 231–233. DOI: [10.1093/cid/ciu264](https://doi.org/10.1093/cid/ciu264).
- Gould F.K., Denning D.W., Elliott T.S., Foweraker J., Perry J.D., Prendergast B.D., Sandoe J.A., Spry M.J., Watkin R.W. 2012. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(2), str. 269–289. DOI: [10.1093/jac/dkr450](https://doi.org/10.1093/jac/dkr450).
- Guerrero-Del-Cueto F., Ibanes-Gutiérrez C., Velázquez-Acosta C., Cornejo-Juárez P., Vilar-Compte D. 2018. Microbiology and clinical characteristics of viridans group streptococci in patients with cancer. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 22(4), str. 323–327. DOI: [10.1016/j.bjid.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.06.003).
- Habib G., Hoen B., Tornos P., Thuny F., Prendergast B., Vilacosta I., Moreillon P., de Jesus Antunes M., Thilen U., Lekakis J., Lengyel M., Müller L., Naber C.K., Nihouannopoulos P., Moritz A., Zamorano J.L., 2009. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *European Heart Journal* 30(19), str. 2369–2413. DOI: [10.1093/eurheartj/ehp285](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp285).
- Holland T.L., Baddour L.M., Bayer A.S., Hoen B., Miro J.M., Fowler V.G. Jr. 2016. Infective endocarditis. *Nature Reviews Disease Primers* 2, nr art. 16059. DOI: [10.1038/nrdp.2016.59](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.59).
- Horstkotte D., Follath F., Gutschik E., Lengyel M., Oto A., Pavie A., Soler-Soler J., Thiene G., von Graevenitz A., Priori S.G., Alonso Garcia M.A., Blanc J.J., Budaj A., Cowie M., Dean V., Deckers J., Fernández Burgos E., Lekakis J., Lindahl B., Mazzotta G., Morais J., Oto A., Smiseth O.A., Lekakis J., Vahanian A., Delahaye F., Parkhomenko A., Filipatos G., Aldershvile J., Vardas P. 2004. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *European Heart Journal* 25(3), str. 267–276. DOI: [10.1016/j.ehj.2003.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.008).
- Hryniewicz W., Kusza K., Ozorowski T., Misiewska-Kaczur A., Fleischer M., Trejnowska E., Deptuła A. 2013. Strategia zapobiegania lekooporności w oddziałach intensywnej terapii. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje_profilaktyki_zakazen_w_OIT.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Hugonnet S., Sax H., Eggimann P., Chevrolet J.C., Pittet D. 2004. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerging Infectious Diseases* 10(1), str. 76–81. DOI: [10.3201/eid1001.030407](https://doi.org/10.3201/eid1001.030407).
- Jansen B., Schumacher-Perdreau F., Peters G., Pulverer G. 1989. New aspects in the pathogenesis and prevention of polymer-associated foreign-body infections caused by coagulase-negative staphylococci. *Journal of Investigative Surgery* 2(4), str. 361–80. DOI: [10.3109/08941938909018262](https://doi.org/10.3109/08941938909018262).

- Kaczmarzyk T., Babiuch K., Bołtacz-Rzepkowska E., Dominiak M., Konopka T., Lipski M., Olczak-Kowalczyk D., Szeląg A., Szuta M., Hryniewicz W. 2019. Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego i Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków w zakresie stosowania antybiotyków w stomatologii. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2019/01/stomatologia-zalecenia-25_01-net.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Kleinschmidt S., Huygens F., Faoagali J., Rathnayake I.U., Hafner L.M. 2015. *Staphylococcus epidermidis* as a cause of bacteremia. *Future Microbiology* 10(11), str. 1859–1879. DOI: [10.2217/fmb.15.98](https://doi.org/10.2217/fmb.15.98).
- Kübler A., Adamik B., Ciszewicz-Adamiczka B., Ostrowska E. 2004. Severe sepsis in intensive care units in Poland – a point prevalence study in 2012 and 2013. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 47(4), str. 315–319. DOI: [10.5603/AIT.2015.0047](https://doi.org/10.5603/AIT.2015.0047).
- Lancefield R.C. 1933. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *Journal of Experimental Medicine* 57(4), str. 571–595.
- Lemos J.A., Palmer S.R., Zeng L., Wen Z.T., Kajfasz J.K., Freires I.A., Abranches J., Brady L.J. 2019. The biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiology Spectrum* 7(1). DOI: [10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018).
- Levi N., Olsen P.S. 2000. Primary closure of deep sternal wound infection following open heart surgery: a safe operation? *Journal of Cardiovascular Surgery* 41(2), str. 241–245.
- McGuire A.L., Mulrone K.T., Carson C.F., Ram R., Morahan G., Chakera A. 2017. Analysis of early mesothelial cell responses to *Staphylococcus epidermidis* isolated from patients with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *PLoS One* 12(5), nr art. e0178151. DOI: [10.1371/journal.pone.0178151](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178151).
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. 2018. *Mikrobiologia*, wyd. 8. Wydawnictwo Edra Urban&Partner, Wrocław.
- Oliveira W.F., Silva P.M.S., Silva R.C.S., Silva G.M.M., Machado G., Coelho L.C.B.B., Correia M.T.S. 2018. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* infections on implants. *Journal of Hospital Infection* 98(2), str. 111–117. DOI: [10.1016/j.jhin.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.11.008).
- PokonacSepsis.pl – portal poświęcony leczeniu sepsy i jej problematyce (2015–2019). Dostępny online: <http://pokonacsepsis.pl/> (dostęp: 16.03.2022).
- Poveda-Roda R., Jiménez Y., Carbonell E., Gavalda C., Margaix-Muñoz M.M., Sarrión-Pérez G. 2008. Bacteremia originating in the oral cavity. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 13(6), str. E355–E362.
- Raith E.P., Udy A.A., Bailey M., McGloughlin S., MacIsaac C., Bellomo R., Pilcher D.V. 2017. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 317(3), str. 290–300. DOI: [10.1001/jama.2016.20328](https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328).
- Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman C.S., Escobar G.J., Angus D.C. 2016. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8), str. 762–774. DOI: [10.1001/jama.2016.0288](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288).
- Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M. 2016 Sepsis definitions task force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8), str. 775–787. DOI: [10.1001/jama.2016.0289](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289).
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8), str. 801–810. DOI: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287).
- Snowden J.N., Beaver M., Smeltzer M.S., Kielian T. 2012. Biofilm-infected intracerebroventricular shunts elicit inflammation within the central nervous system. *Infection and Immunity* 80(9), str. 3206–3214. DOI: [10.1128/IAI.00645-12](https://doi.org/10.1128/IAI.00645-12).
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. 2016. Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews* 97, str. 4–27. DOI: [10.1016/j.addr.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001).
- Thompson S.C., Boughton C.R., Dore G.J. 2003. Blood-borne viruses and their survival in the environment: is public concern about community needlestick exposures justified? *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 27(6), str. 602–607. DOI: [10.1111/j.1467-842x.2003.tb00606.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-842x.2003.tb00606.x).

- Uçkay I., Pittet D., Vaudaux P., Sax H., Lew D., Waldvogel F. 2009. Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*. *Annals of Medicine* 41(2), str. 109–119. DOI: [10.1080/07853890802337045](https://doi.org/10.1080/07853890802337045).
- Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 22(7), str. 707–710. DOI: [10.1007/BF01709751](https://doi.org/10.1007/BF01709751).
- Vuong C., Otto M. 2002. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes and Infection* 4(4), str. 481–489. DOI: [10.1016/s1286-4579\(02\)01563-0](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)01563-0).
- Wang Y., Kuo S., Shu M., Yu J., Huang S., Dai A., Two A., Gallo R.L., Huang C.M. 2014. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Applied Microbiology and Biotechnology* 98(1), str. 411–424. DOI: [10.1007/s00253-013-5394-8](https://doi.org/10.1007/s00253-013-5394-8).
- Wi Y.M., Patel R. 2018. Understanding biofilms and novel approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of medical device-associated infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 32(4), str. 915–929. DOI: [10.1016/j.idc.2018.06.009](https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.009).
- Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., Lockhart P.B., Baddour L.M., Levison M., Bolger A., Cabell C.H., Takahashi M., Baltimore R.S., Newburger J.W., Strom B.L., Tani L.Y., Gerber M., Bonow R.O., Pallasch T., Shulman S.T., Rowley A.H., Burns J.C., Ferrieri P., Gardner T., Goff D., Durack D.T. 2007. Prevention of infective endocarditis. *Circulation* 116(15), str. 1736–1754. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095).
- Żukowska A., Hryniewicz W. 2020. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf (dostęp: 1.06.2021).

ROZDZIAŁ XI
ZNACZENIE PAŁECZEK
NIEFERMENTUJĄCYCH
W ZAKAŻENIACH
U OSÓB HOSPITALIZOWANYCH

CHAPTER XI
NON-FERMENTATIVE RODS
IN THE INPATIENT INFECTIONS



Wprowadzenie

Drobnoustroje, które zwyczajowo nazywane są pałeczkami niefermentującymi, to tlenowe Gram-ujemne bakterie o podobnej morfologii. Wszystkie mają kształt pałeczek lub ziarniako-pałeczek. Większość z nich ma zdolność do ruchu.

Mają też zbliżone cechy metaboliczne. Są w stanie utleniać glukozę (ale nie fermentować). Mikroorganizmy z rodzajów *Pseudomonas* i *Burkholderia* wytwarzają oksydazę, *Acinetobacter* spp. i *Stenotrophomonas* spp. pozostają oksydazo-ujemne.

Pałeczki niefermentujące są prototrofami i charakteryzują się minimalnymi wymaganiami odżywczymi. Z tego powodu mogą występować w środowiskach ubogich w substancje odżywcze, takich jak woda czy gleba, a także na powierzchni roślin. Preferują miejsca wilgotne. Są to drobnoustroje wykazujące niską zjadliwość, obecne przede wszystkim w środowisku naturalnym (Dzierżanowska, 2007; Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

U ludzi mogą jednak wywoływać choroby będące zakażeniami oportunistycznymi. Często występują w środowisku szpitalnym i właśnie za zakażenia szpitalne są w głównej mierze odpowiedzialne. Stanowią jedną z najczęstszych przyczyn HAI (Deptuła i in., 2016; Korotetskiy, 2019). Pojawienie się w ostatnich latach wielolekoopornych (ang. *multidrug-resistant*, MDR) szczepów pałeczek niefermentujących, a także ich naturalna oporność na wiele antybiotyków powodują, że drobnoustroje te stanowią duże zagrożenie dla człowieka, przez co są ważnymi czynnikami etiologicznymi HAI, zwłaszcza wśród pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej (Hryniewicz i in., 2014).

U wielolekoopornych szczepów pałeczek niefermentujących występują mechanizmy antybiooporności typu MBL i KPC, czego następstwem jest oporność tych drobnoustrojów na karbapenemy, czyli antybiotyki uznawane za leki ostatniej szansy. Wśród izolowanych z zakażeń pałeczek niefermentujących pojawiła się także oporność na kolistynę, antybiotyk stosowany w leczeniu infekcji szczepami opornymi na karbapenemy (Diene i Rolain, 2014; Jeannot i in., 2017).

Do najważniejszych pałeczek niefermentujących należą następujące rodzaje bakterii: *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*.

Rodzaj *Pseudomonas*

Pseudomonas aeruginosa (pałeczka ropy błękitnej)

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z rodzaju *Pseudomonas* są prostymi lub lekko zakrzywionymi, dość dużymi (0,5–1 × 1,5–5 μm) pałeczkami Gram-ujemnymi. W obrazie mikroskopowym często układają się w pary, które wyglądają jak jedna komórka, stąd właśnie nazwa rodzaju *Pseudomonas*.

Najczęściej izolowanym z zakażeń gatunkiem jest *P. aeruginosa*. Bakterie te poruszają się za pomocą jednej lub kilku rzęsek zlokalizowanych na biegunie komórki. Posiadają grubą otoczkę polisacharydową, co ma duże znaczenie w patogenezie zakażeń szczepami omawianego gatunku u chorych na mukowiscydozę i inne przewlekłe choroby układu oddechowego (m.in. POChP).

Wytwarzają oksydazę, co odróżnia je od pałeczek jelitowych. Są tlenowcami, jednak niektóre z nich mogą rosnąć w warunkach beztlenowych przy wykorzystaniu azotanów lub argininy jako ostatecznego akceptora elektronów. Pałeczki te mogą rosnąć również w warunkach mikroaerofilnych. Mają małe wymagania wzrostowe (dlatego zalicza się je do prototrofów) (Szewczyk, 2019).

Rosną na pożywkach prostych w szerokim zakresie temperatur (5–45°C, temp. optymalna to 37°C). Hodowla w temp. 37°C trwa zazwyczaj 24 godziny. Po tym czasie na pożywkach stałych można zobaczyć duże, szare, lekko matowe kolonie bakteryjne, czasem z metalicznym połyskiem. Izolaty pochodzące od chorych na mukowiscydozę tworzą śluzowe i błyszczące kolonie. Na podłożu agarowym wokół kolonii można zaobserwować charakterystyczne zabarwienie związane

z wytwarzaniem przez komórki bakterii barwników rozpuszczalnych w wodzie, które dyfundują do pożywki. Barwniki te mają różne kolory: niebieski (piocjanina), żółty (piowerdyna), czerwony (piorubryna), brązowy (piomelanina), a także żółto-zielony (fluoresceina). Niektóre z nich, np. fluoresceina, wykazują fluorescencję w świetle ultrafioletowym. Wytwarzanie barwników nie jest cechą gatunkowo stałą. Różne szczepy gatunku *P. aeruginosa* mogą wytwarzać różne barwniki, ten sam szczep *P. aeruginosa* może też wydzielać kilka barwników jednocześnie. Hodowla *P. aeruginosa* ma niekiedy charakterystyczny zapach, porównywany do zapachu jaśminu (decyduje o tym wydzielanie przez komórki bakterii związku chemicznego – trimetyloaminy) (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

P. aeruginosa dysponuje wieloma czynnikami chorobotwórczości, które wymieniono i scharakteryzowano w Tabeli 1. Wiele z nich, jak również zdolność do tworzenia biofilmu, jest kontrolowanych przez zjawisko zwane *quorum sensing* (Strateva i Mitov, 2011; Crousilles i in., 2015; Huber i in., 2016).

Tabela 1. Czynniki chorobotwórczości *P. aeruginosa* (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
Alginate	Śluzowy egzopolisacharyd, będący adhezyną, wytwarzany tylko przez szczepy chorobotwórcze. Jest podstawowym składnikiem biofilmu budowanego przez te bakterie w przestrzeniach międzykomórkowych nabłonka płuc. Hamuje fagocytozę i chroni bakterie przed opsonizacją. Należy do najważniejszych czynników chorobotwórczości <i>P. aeruginosa</i> .
Fimbrie typu 4	Adhezyny.
Rzęski	Warunkują zdolność ruchu bakterii.
LPS	Adhezyna, endotoksyna (zawiera toksyczny lipid A).
Egzotoksyna A	Cytotoksyna należąca do najważniejszych czynników chorobotwórczości <i>P. aeruginosa</i> . Hamuje syntezę białek w komórkach gospodarza i prowadzi do ich śmierci. Ma działanie immunosupresyjne.
Enzymy LasA (proteaza serynowa) i LasB (metaloproteaza cynkowa)	Enzymy proteolityczne. Hydrolizują elastynę, co powoduje niszczenie mięszu płuc i naczyń krwionośnych, prowadząc do rozwoju zmian krwotocznych. Rozkładają immunoglobuliny i składowe dopełniacza, hamują chemotaksję i aktywność neutrofilów.
Fosfolipaza C	Hemolizyna. Niszczy lipidy i lecytynę błon cytoplazmatycznych komórek gospodarza.
Ramnolipid	Działa jak detergent. Rozpuszcza fosfolipidy nabłonka płuc, co ułatwia aktywność fosfolipazy C.
Egzoenzymy S i T	Blokują syntezę białek w komórkach gospodarza, powodują nieodwracalną dezorganizację cytoszkieletu komórkowego poprzez niekorzystne oddziaływanie na aktynę. Ich aktywność prowadzi do nekrozy tkanek.

Tabela 1. Czynniki chorobotwórczości *P. aeruginosa* (cd.)

Piocyjanina	Katalizuje produkcję toksycznych form tlenu, takich jak nadtlenek wodoru i rodniki ponadtlenkowe, przez co stymuluje proces zapalny. Pobudza wytwarzanie interleukiny 8, która przyciąga neutrofile.
Piowerdyna	Siderofor. Ponadto reguluje działanie innych czynników wirulencji <i>P. aeruginosa</i> .

EPIDEMIOLOGIA

Pałeczki z gatunku *P. aeruginosa* są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, głównie w środowisku wilgotnym (gleba, woda, ścieki), są też obecne na powierzchni roślin i zwierząt. Ich niskie wymagania odżywcze, zdolność do wzrostu w szerokim zakresie temperatur (4–42°C), oporność na środki dezynfekcyjne oraz naturalna i nabyta oporność na wiele antybiotyków sprawiają, iż z łatwością utrzymują się w środowisku szpitalnym. Dlatego też mogą szybko zasiedlić organizm pacjenta hospitalizowanego. Powodują zakażenia oportunistyczne lub bezobjawową – nie wymagającą leczenia – kolonizację (Streeter i Katouli, 2016). Szczepy występujące w środowisku szpitalnym i te izolowane od pacjentów są podobne pod względem fenotypowym i genetycznym (Fazeli i in., 2012). W ostatnich latach szczególnym problemem stały się zakażenia szczepami wielolekoopornymi, głównie u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej (Raman i in., 2018; Hopman i in., 2019; Palavutitotai i in., 2018).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Pałeczki ropy błękitnej mogą być przyczyną zakażeń o bardzo różnej lokalizacji. Powodują infekcje dolnych dróg oddechowych: zapalenie płuc, w tym inwazyjne zapalenie płuc u chorych na mukowiscydozę i zaostrzenie przebiegu POChP. Mogą wywoływać zakażenia skóry i tkanek miękkich: infekcje ran pooperacyjnych i pooperacyjnych, a także zapalenie mieszków włosowych. Są przyczyną ZUM (głównie u pacjentów z założonym cewnikiem moczowym), zakażeń rogówki (po jej mechanicznym uszkodzeniu), zapaleń ucha środkowego i ucha zewnętrznego (tzw. ucho pływaka), zapaleń wsierdza (u chorych poddawanych zabiegom inwazyjnym), bakteriemii i – w następstwie zakażeń pierwotnych – posocznicy (Streeter i Katouli, 2016). Zakażenia szpitalne, w tym bakteriemia, mogą być powodowane także przez inne gatunki z rodzaju *Pseudomonas* (Kirsyzewska i in., 2015; Savaryn i in., 2020).

Materiał do badań powinien być adekwatny do postaci klinicznej zakażenia. Najczęściej są to materiały z dolnych dróg oddechowych (plwocina, bronchoaspirat, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe, bioptat z płuc, płyn opłucnowy), wymazy oraz próbki tkanek z biopsji, ropa, krew, mocz, materiał z ucha środkowego i wydzieliny oka (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *P. aeruginosa* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne pałeczki).
2. Beta-hemoliza.
3. Wytwarzanie barwników (piocyjanina wytwarzana jest tylko przez *P. aeruginosa*). Barwniki wytwarzane są na różnych pożywkach, jednak najlepiej można je zaobserwować na podłożach specjalnie do tego przeznaczonych (np. piocyjanina wytwarzana jest na podłożu z cetrymidem).
4. Zdolność do wzrostu w temp. 42°C.
5. Test na obecność oksydazy – dodatni (dla odróżnienia od pałeczek jelitowych, które są oksydazo-ujemne).

6. Test na rozkład glukozy w warunkach tlenowych – dodatni (dla odróżnienia od pałeczek jelitowych, które fermentują glukozę) – dlatego bakterie z rodzaju *Pseudomonas* nazywa się pałeczkami niefermentującymi.
7. Podobnie jak pałeczki jelitowe rosną na podłożu MacConkeya, ale są zawsze laktozo-ujemne (kolonie są bezbarwne).

LECZENIE

W leczeniu zakażeń o etiologii *P. aeruginosa* stosuje się antybiotyki beta-laktamowe: (a) cefalosporyny – ceftazydym (lek z wyboru), ceftazydym z awibaktamem, cefepim i ceftolozan z tazobaktamem, (b) penicyliny – piperacylinę i tikarcylinę (również w połączeniu z inhibitorami beta-laktamaz), (c) karbapenemy – imipenem i meropenem (także w połączeniu z inhibitorami beta-laktamaz), (d) aztreonam.

Poza antybiotykami beta-laktamowymi podaje się: (a) fluorochinolony – ciprofloksacynę i lewofloksacynę, (b) aminoglikozydy – amikacynę i tobramycynę (w zakażeniach układowych tylko w skojarzeniu z antybiotykami beta-laktamowymi), (c) kolistynę (Żukowska i Hryniewicz, 2020).

Szpitalne szczepy *P. aeruginosa* są często wielolekooporne, oznaczane jako MDR. Dlatego bezwzględnie zawsze należy wykonać antybiogram. Wśród szczepów z tego gatunku coraz częściej odnotowuje się oporność na karbapenemy (MBL i KPC), a także na kolistynę (Bassetti i in., 2018; EUCAST; Horcajada i in., 2019; Żukowska i Hryniewicz, 2020).

PROFILAKTYKA

Zapobieganie zakażeniom o etiologii *P. aeruginosa* polega głównie na higienie rąk wśród personelu szpitalnego i higienie środowiska szpitalnego, a także na stosowaniu zasad racjonalnej antybiotykoterapii (Hryniewicz i in., 2013).

Rodzaj *Acinetobacter* *Acinetobacter baumannii*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie z rodzaju *Acinetobacter* to krótkie, pękate, Gram-ujemne ziarniako-pałeczki (drobnoustroje pleomorficzne). Są zróżnicowane pod względem wielkości. W preparatach mikroskopowych mogą tworzyć różne niecharakterystyczne układy: pary, łańcuszki lub grona. Nie posiadają rzęsek, nie mają więc zdolności ruchu. Są oksydazo-ujemne. Najczęściej izolowanym gatunkiem jest *A. baumannii*. W odróżnieniu jednak od innych gatunków z rodzaju *Acinetobacter* *A. baumannii* ma zdolność do utleniania glukozy.

Omawiane bakterie charakteryzują się bardzo małymi wymaganiami odżywczymi (są zatem prototrofami), rosną na podłożach prostych. Do hodowli, która trwa zazwyczaj 24 godziny, wymagają warunków tlenowych i temp. 33–35°C. Na podłożach stałych tworzą bezbarwne, wypukłe, okrągłe kolonie. Niektóre szczepy mogą wytwarzać otoczkę (wtedy kolonie mają charakter śluzowy) (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

W Tabeli 2 wymieniono i opisano najważniejsze czynniki wirulencji *A. baumannii*. Poza poniższymi na uwagę zasługuje też szerzej badana w ostatnim czasie przez naukowców zdolność tych bakterii do tworzenia biofilmu, jak również nowo zidentyfikowane systemy wydzielania i pozyskiwania mikroelementów (Harding i in., 2017).

Tabela 2. Czynniki chorobotwórczości *A. baumannii* (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
LPS	Adhezyna, endotoksyna (z toksycznym lipidem A).
Otoczka	Wytwarzana tylko przez niektóre szczepy bakterii.
Glukozamina	Adhezyna, bierze udział w tworzeniu biofilmu.
Enzymy	Niszczą komórki nabłonka, ułatwiają bakteriom kolonizację i szerzenie się infekcji (proteazy, amylaza, lipazy, ureaza, lecytynaza, fosfolipazy, hemolizyny).

EPIDEMIOLOGIA

Środowiskiem bytowania omawianych drobnoustrojów są głównie gleba i woda. Zdolność *A. baumannii* do utrzymywania się w niesprzyjających warunkach środowiska, oporność na wysychanie i małe wymagania odżywcze są przyczyną ich powszechnej obecności w środowisku szpitalnym, głównie w miejscach wilgotnych, ale też na powierzchniach suchych (Antunes i in., 2014). Dlatego też mogą wchodzić w skład mikrobiomu skóry człowieka. Jeśli występują na rękach personelu medycznego lub na przedmiotach znajdujących się w szpitalu, możliwa jest ich transmisja na pacjentów (w sposób bezpośredni lub pośredni). Szczególnie niebezpieczna jest kolonizacja tymi patogenami osób hospitalizowanych, zwłaszcza jeśli są to szczepy szpitalne, często wielolekooporne. W ostatnich latach pojawia się ich coraz więcej, stanowią ogromny problem, przede wszystkim na OIT (Duszynska i in., 2018; Rebic i in., 2018; Villar i in., 2014).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Pałeczki *A. baumannii* do niedawna uznawano za bakterie o niskim potencjale chorobotwórczym. Obecnie uważa się je za ważny czynnik etiologiczny zakażeń, głównie szpitalnych. Powodują infekcje oportunistyczne. Mogą być przyczyną zakażeń o różnej lokalizacji, najczęściej są to zakażenia układu oddechowego, moczowego, infekcje ran pooperacyjnych i zakażenia łożyska krwionośnego (Rebic i in., 2018).

Materiał do badań powinien być adekwatny do postaci klinicznej zakażenia. Najczęściej są to materiały z dolnych dróg oddechowych (plwocina, bronchoaspirat, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe, bioptat z płuc, płyn opłucnowy), wymazy oraz próbki tkanek z biopsji, ropa, krew, mocz (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *A. baumannii* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne ziarniako-pałeczki).
2. Test na obecność oksydazy – ujemny.
3. Test na rozkład glukozy w warunkach tlenowych – dodatni (dla odróżnienia od pałeczek jelitowych, które fermentują glukozę). Są to tzw. pałeczki niefermentujące.
4. Rosną na podłożu MacConkeya i tworzą laktozo-ujemne (bezbarwne) kolonie.

LECZENIE

Lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń o etiologii *A. baumannii* są karbapenemy (imipenem, meropenem). Spośród antybiotyków beta-laktamowych można też podać imipenem z relebaktamem. Z innych grup antybiotyków stosuje się: fluorochinolony (ciprofloksacynę lub lewofloksacynę), aminoglikozydy (amikacynę, gentamicynę lub tobramycynę – w zakażeniach

układowych tylko w skojarzeniu z antybiotykami beta-laktamowymi), kolistynę, trimetoprim z sulfametoksazolem (Żukowska i Hryniewicz, 2020).

Szczepy *A. baumannii* są często wielolekooporne (szczepy MDR). Co więcej, coraz częściej wykazują oporność na wszystkie dostępne antybiotyki – określa się je jako szczepy PDR (ang. *pandrug-resistant*). Dlatego w przypadku wyizolowania od pacjenta bakterii z gatunku *A. baumannii* zawsze trzeba ocenić ich lekowrażliwość, czyli wykonać antybiogram. Niepokoi wzrastający odsetek izolatów opornych na karbapenemy (typu MBL i KPC, a także OXA), jak również na kolistynę (EUCAST; Ibrahim, 2019; Sharma i in., 2021; Żukowska i Hryniewicz, 2020).

PROFILAKTYKA

Podobnie jak w przypadku drobnoustrojów z rodzaju *Pseudomonas* zapobieganie zakażeniom o etiologii *A. baumannii* polega głównie na higienie rąk i środowiska szpitalnego, jak również na stosowaniu zasad racjonalnej antybiotykoterapii (Hryniewicz i in., 2013).

Rodzaj *Stenotrophomonas* *Stenotrophomonas maltophilia*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBTWÓRCZOŚCI PATOGENU

Bakterie należące do rodzaju *Stenotrophomonas* to proste Gram-ujemne pałeczki. Ich komórki posiadają rzęski zlokalizowane biegunowo, co warunkuje zdolność tych drobnoustrojów do poruszania się.

Mają małe wymagania odżywcze (są zatem także prototrofami). Rosną na pożywkach prostych w warunkach tlenowych w temp. 35°C. Hodowle na agarze z krwią mają charakterystyczny silny zapach amoniaku. Uzyskane na tej pożywce młode hodowle dają błyszczące, fioletowo-zielone (lawendowe) kolonie bakteryjne, które z czasem stają się żółto-zielone (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

W Tabeli 3 wymieniono czynniki chorobotwórczości najważniejszego z klinicznego punktu widzenia gatunku – *S. maltophilia*. Nie jest wysoce zjadliwym mikroorganizmem, ale okazał się ważnym patogenem szpitalnym wiązany ze znaczną śmiertelnością pacjentów z bakteriami o tej etiologii (Brooke, 2012).

Tabela 3. Czynniki chorobotwórczości *S. maltophilia* (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
LPS	Adhezyna, endotoksyna (obecność toksycznego lipidu A).
Fimbrie	Adhezyny, biorą udział w tworzeniu biofilmu.
Enzymy	Proteazy, lecytynaza, deoksykarboksynukleaza, lipazy, elastazy, hialuronidaza (intensywnie wytwarzane przez bakterie, ułatwiają kolonizację i szerzenie się infekcji).

EPIDEMIOLOGIA

Występują naturalnie w glebie i wodzie. Mogą również bytować w środowisku szpitalnym.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Pałeczki z gatunku *S. maltophilia* uznawano za bakterie o niskim potencjale chorobotwórczym. Notuje się jednak wzrost częstości zakażeń przez nie wywoływanych. Są częstą przyczyną infekcji związanych ze służbą zdrowia, szczególnie tych szpitalnych. Powodują zakażenia oportunistyczne. Najczęściej wywołują infekcje krwi i dróg oddechowych, obciążonych wysoką śmiertelnością. Są także przyczyną zapaleń płuc u chorych na mukowiscydozę. Mogą być czynnikiem etiologicznym ZOMR, wsierdzia, kości i szpiku, zakażenia ran i dróg moczowych (Looney, 2005; Nyc i Matejkova, 2010).

Materiałem do badań mikrobiologicznych są najczęściej: plwocina, bronchoaspirat, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe, biopłat z płuc, płyn opłucnowy, wymazy oraz próbki tkanek z biopsji, ropa, krew, PMR, mocz (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *S. maltophilia* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne pałeczki).
2. Test na obecność oksydazy – ujemny.
3. Test na dekarboksylację lizyny – dodatni (dla odróżnienia od innych niefermentujących pałeczek).
4. Test na rozkład glukozy w warunkach tlenowych – dodatni (dla odróżnienia od pałeczek jelitowych, które fermentują glukozę). Są to tzw. pałeczki niefermentujące.
5. Rosną na podłożu MacConkeya i tworzą laktozo-ujemne (a zatem bezbarwne) kolonie.

LECZENIE

Bakterie wykazują naturalną oporność na wiele antybiotyków, m.in. na antybiotyki beta-laktamowe (w tym karbapenemy), aminoglikozydy i chinolony. Są producentami beta-laktamaz. Lekiem z wyboru jest trimetoprim z sulfametoksazolem. Konieczny jest antybiogram, gdyż występują szczepy odporne (Brooke, 2014; EUCAST; Żukowska i Hryniewicz, 2020).

PROFILAKTYKA

Jest to przede wszystkim higiena rąk i środowiska szpitalnego.

Rodzaj *Burkholderia* *Burkholderia cepacia* i *Burkholderia gladioli*

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I CZYNNIKI CHOROBOTWÓRCZOŚCI PATOGENÓW

Bakterie z rodzaju *Burkholderia* to małe, proste lub zakrzywione, pałeczki Gram-ujemne. Posiadają jedną lub kilka rzęsek umieszczonych na komórce biegunowo.

Są prototrofami, mają niewielkie wymagania odżywcze. Wyrastają na pożywkach prostych, gdzie tworzą gładkie kolonie. Wytwarzają barwniki fenazyne (Szewczyk, 2019), rozpuszczalne w wodzie, dyfundujące do podłoża, w kolorze żółtym lub zielonym. Mają imponujące możliwości metaboliczne, dzięki czemu przeżywają, a nawet namnażają się w środkach dezynfekcyjnych, jak również w płynach infuzyjnych, soli fizjologicznej czy nawet wodzie destylowanej. Optymalna temperatura ich wzrostu wynosi 30°C, ale mogą też dzielić się w temp. 40°C.

Dla człowieka chorobotwórcze są przede wszystkim gatunki *B. cepacia* i *B. gladioli* – to one odpowiadają za zakażenia występujące wśród pacjentów hospitalizowanych (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019). W Tabeli 4 wymieniono najważniejsze czynniki chorobotwórczości *B. cepacia*

i *B. gladioli*. Patogeny uznawano za słabo wirulentne, okazuje się jednak, że mogą być przyczyną poważnych zakażeń (Martin i in., 2011).

Tabela 4. Czynniki chorobotwórczości *B. cepacia* i *B. gladioli* (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Nazwa	Właściwości biologiczne
LPS	Szczepy izolowane od chorych na mukowiscydozę, u których rozwija się zgorzelinowe zapalenie płuc, wytwarzają bardzo toksyczny LPS (znacznie bardziej toksyczny niż LPS występujący u szczepów <i>P. aeruginosa</i>).
Kwaśna fosfataza	Enzym wytwarzany przez szczepy izolowane od chorych na mukowiscydozę, u których rozwija się zgorzelinowe zapalenie płuc.
Inne enzymy	Katalaza, aminopeptydaza walinowa, lipaza, alginaza, trypsyna – wytwarzane przez szczepy izolowane od chorych na mukowiscydozę.

EPIDEMIOLOGIA

Bakterie z rodzaju *Burkholderia* są szeroko rozpowszechnione w środowisku, szczególnie w miejscach wilgotnych. Ich właściwości metaboliczne sprawiają, że łatwo utrzymują się w środowisku szpitalnym, skąd w sposób bezpośredni lub pośredni mogą być przenoszone na pacjentów. Mogą utrzymywać się w skażonych roztworach medycznych i środkach do dezynfekcji (Häfliger i in., 2020).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

B. cepacia i *B. gladioli* powodują oportunistyczne zakażenia szpitalne. Są przyczyną infekcji układu oddechowego u osób chorujących na mukowiscydozę i przewlekłą chorobę ziarniniakową płuc. Odpowiadają również za ZUM (głównie u pacjentów z założonym cewnikiem moczowym) oraz sepsę (u chorych z cewnikiem naczyniowym). Zakażenia przez nie wywoływane, choć mogą być poważne, rzadko prowadzą do śmierci ze względu na niski potencjał chorobotwórczy bakterii (Baylan, 2012).

Materiał do badań powinien być adekwatny do postaci klinicznej zakażenia. Najczęściej są to materiały z dolnych dróg oddechowych (plwocina, bronchoaspirat, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe, bioptat z płuc, płyn opłucnowy), krew, mocz (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

Przy omawianiu drobnoustrojów z rodzaju *Burkholderia* warto wspomnieć o dwóch innych gatunkach, mianowicie *B. mallei* i *B. pseudomallei*, które również wywołują infekcje wśród ludzi, ale ich rezerwuarem nie jest środowisko szpitalne, a zwierzęta – są zatem czynnikami etiologicznymi zoonoz (Hatcher i in., 2015; Titball i in., 2017).

B. mallei wywołuje nosaciznę. Jest to ciężka, inwazyjna choroba, głównie koni, osłów i mułów (Cárdenas i in., 2019). Człowiek ulega zakażeniu po kontakcie z chorym zwierzęciem lub jego zakaźnymi wydzielinami. Do infekcji najczęściej dochodzi przez uszkodzoną skórę lub błony śluzowe jamy nosowej. Choroba może mieć charakter miejscowy pod postacią zmiany ropnej w miejscu wniknięcia bakterii lub przyjmuje postać płucną. *B. mallei* to bakterie bezwzględnie chorobotwórcze, które nie są w stanie przetrwać poza organizmem gospodarza. Nosacizna występuje obecnie w Afryce, Azji i Ameryce Południowej. W Polsce w ostatnich latach nie zarejestrowano zachorowań na tę chorobę (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

B. pseudomallei wywołuje natomiast melioidozę. Jest to choroba gryzoni, małąp, koni, a także innych zwierząt. U człowieka do zakażenia dochodzi poprzez kontakt bezpośredni z glebą lub wodą, w której bytują pałeczki lub drogą inhalacyjną. W przypadku wniknięcia drobnoustrojów przez uszkodzoną skórę rozwija się miejscowa, ropna zmiana z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych. Może ustąpić samoistnie lub prowadzić do ciężkiej sepsy. Po zainhalowaniu bakterii rozwija się zakażenie dolnych dróg oddechowych o zróżnicowanej ciężkości. Jest to choroba strefy

tropikalnej, występuje na terenach południowo-wschodniej Azji. *B. mallei* i *B. pseudomallei* uważane są za potencjalną broń biologiczną (Murray i in., 2016; Szewczyk, 2019).

NAJWAŻNIEJSZE CECHY DIAGNOSTYCZNE

Do laboratoryjnej identyfikacji *B. cepacia* i *B. gladioli* wykorzystuje się następujące metody oraz cechy bakterii (Szewczyk, 2019):

1. Barwienie metodą Grama (Gram-ujemne pałeczki).
2. Test na obecność oksydazy – dodatni.
3. Test na rozkład glukozy w warunkach tlenowych – dodatni (dla odróżnienia od pałeczek jelitowych, które fermentują glukozę). Są to tzw. pałeczki niefermentujące.
4. Rosną na podłożu MacConkeya, choć wolniej niż *P. aeruginosa* i pałeczki jelitowe. Tworzą laktozo-ujemne kolonie (bezbarwne).
5. Na agarze z krwią bydlęcą powodują beta-hemolizę, a na pożywce agarowej suplementowanej krwią końską lub króliczą – alfa-hemolizę.

LECZENIE

Pałeczki *B. cepacia* i *B. gladioli* są naturalnie odporne na wiele antybiotyków, m.in. z grupy penicylin i aminoglikozydów. *In vitro* mogą być wrażliwe na piperacylinę, cefalosporyny o szerokim zakresie działania i ciprofloksacynę, jednak klinicznie środki te są nieskuteczne. Drobnoustroje wykazują natomiast wrażliwość na trimetoprim z sulfametoksazolem (Murray i in., 2016; EUCAST, 2022).

PROFILAKTYKA

Profilaktyka zakażeń pałeczkami *B. cepacia* i *B. gladioli* to przede wszystkim higiena rąk. W środowisku szpitalnym to także dbałość o czystość różnych powierzchni, w tym aparatury i sprzętu medycznego.

Bibliografia

- Antunes L.C., Visca P., Towner K.J. 2014. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease* 71(3), str. 292–301. DOI: [10.1111/2049-632X.12125](https://doi.org/10.1111/2049-632X.12125).
- Bassetti M., Vena A., Croxatto A., Righi E., Guery B. 2018. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* 7, nr art. 212527. DOI: [10.7573/dic.212527](https://doi.org/10.7573/dic.212527).
- Baylan O. 2012. An opportunistic pathogen frequently isolated from immunocompromised patients: *Burkholderia cepacia* complex. *Mikrobiyoloji Bülteni* 46(2), str. 304–318.
- Brooke J.S. 2012. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology Reviews* 25(1), str. 2–41. DOI: [10.1128/CMR.00019-11](https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11).
- Brooke J.S. 2014. New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 12(1), str. 1–4. DOI: [10.1586/14787210.2014.864553](https://doi.org/10.1586/14787210.2014.864553).
- Cárdenas N.C., Galvis J.O.A., Farinati A.A., Grisi-Filho J.H.H., Diehl G.N., Machado G. 2019. *Burkholderia mallei*: the dynamics of networks and disease transmission. *Transboundary and Emerging Diseases* 66(2), str. 715–728. DOI: [10.1111/tbed.13071](https://doi.org/10.1111/tbed.13071).
- Crousilles A., Maunders E., Bartlett S., Fan C., Ukor E.F., Abdelhamid Y., Baker Y., Floto A., Spring D.R., Welch M. 2015. Which microbial factors really are important in *Pseudomonas aeruginosa* infections? *Future Microbiology* 10(11), str. 1825–1836. DOI: [10.2217/fmb.15.100](https://doi.org/10.2217/fmb.15.100).

- Deptuła A., Trejnowska E., Ozorowski T., Pawlik K., Hryniewicz W. 2016. Badanie punktowe zakażeń związanych z opieką zdrowotną i stosowania antybiotyków w szpitalach pracujących w systemie ostrego dyżuru (PPS HAI&AU) w Polsce. Raport z badania prowadzonego w latach 2014–2015. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/dokumenty/raport_PPS_20160110.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Diene J.M., Rolain M. 2014. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clinical Microbiology and Infection* 20(9), str. 831–838. DOI: [10.1111/1469-0691.12655](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12655).
- Duszynska W., Litwin A., Rojek S., Szczesny A., Ciasullo A., Gozdzik W. 2018. Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study. *Infection and Drug Resistance* 11, str. 629–635. DOI: [10.2147/IDR.S162232](https://doi.org/10.2147/IDR.S162232).
- Dzierżanowska D. 2007. *Patogeny zakażeń szpitalnych*, wyd. 1. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała.
- EUCAST – The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2022. Dostępne online: <https://www.eucast.org/> (dostęp: 1.06.2021).
- Fazeli H., Akbari R., Moghim S., Narimani T., Arabestani M.R., Ghoddousi A.R. 2012. *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients, hospital means, and personnel's specimens. *Journal of Research in Medical Sciences* 17(4), str. 332–337.
- Häfliger E., Atkinson A., Marschall J. 2020. Systematic review of healthcare-associated Burkholderia cepacia complex outbreaks: presentation, causes and outbreak control. *Infection Prevention in Practice* 2(3), nr art. 100082. DOI: [10.1016/j.infpip.2020.100082](https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100082).
- Harding C.M., Hennon S.W., Feldman M.F. 2017. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiology* 16(2), str. 91–102. DOI: [10.1038/nrmicro.2017.148](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148).
- Hatcher C.L., Muruato L.A., Torres A.G. 2015. Recent advances in *Burkholderia mallei* and *B. pseudomallei* research. *Current Tropical Medicine Reports* 2(2), str. 62–69. DOI: [10.1007/s40475-015-0042-2](https://doi.org/10.1007/s40475-015-0042-2).
- Hopman J., Meijer C., Kenters N., Coolen J.P.M., Ghamati M.R., Mehtar S., van Crevel R., Morshuis W.J., Verhagen A.F.T.M., van den Heuvel M.M., Voss A., Wertheim H.F.L. 2019. Risk Assessment after a severe hospital-acquired infection associated with carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *JAMA Network Open* 2(2), nr art. e187665. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2018.7665](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7665).
- Horcajada J.P., Montero M., Oliver A., Sorlí L., Luque S., Gómez-Zorrilla S., Benito N., Grau S. 2019. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clinical Microbiology Reviews* 32(4), nr art. e00031-19. DOI: [10.1128/CMR.00031-19](https://doi.org/10.1128/CMR.00031-19).
- Hryniewicz W., Kusza K., Ozorowski T., Misiewska-Kaczur A., Fleischer M., Trejnowska E., Deptuła A. Strategia zapobiegania lekooporności w oddziałach intensywnej terapii. 2013. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje_profilaktyki_zakazen_w_OIT.pdf (dostęp: 1.06.2021).
- Hryniewicz W., Ładny J.R., Kübler A., Ozorowski T. 2014. Postępowanie z pacjentem z podejrzeniem ciężkiego zakażenia w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR). Dostępne online: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/zakazenie-SOR.pdf> (dostęp: 1.06.2021)
- Huber P., Basso P., Reboud E., Attrée I. 2016. *Pseudomonas aeruginosa* renews its virulence factors. *Environmental Microbiology Reports* 8(5), str. 564–571. DOI: [10.1111/1758-2229.12443](https://doi.org/10.1111/1758-2229.12443).
- Ibrahim M.E. 2019. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia: risk factors, antimicrobial resistance patterns and mechanisms of carbapenem resistance. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 18(1), nr art. 1. DOI: [10.1186/s12941-018-0301-x](https://doi.org/10.1186/s12941-018-0301-x).
- Jeannot K., Bolard A., Plésiat P. 2017. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *International Journal of Antimicrobial Agents* 49(5), str. 526–535. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029).
- Kiryszewska A., Szczerba I., Grzegorzczak J.Ł., Gaszyński W. 2015. *Pseudomonas mendocina* as an agent of bacteremia, case study and literature review. *Journal of Clinical Case Reports* 5, nr art. 9. DOI: [10.4172/2165-7920.1000598](https://doi.org/10.4172/2165-7920.1000598).
- Korotetskiy I.S. 2019. Isolation and characterization of nosocomial infections. *Bulletin of National Academy of Science of the Republic of Kazakhstan* 5(381), str. 199–209. DOI: [10.32014/2019.2518-1467.140](https://doi.org/10.32014/2019.2518-1467.140).
- Looney W.J. 2005. Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospital-acquired Infection. *British Journal of Biomedical Science* 62(3), str. 145–154. DOI: [10.1080/09674845.2005.11732702](https://doi.org/10.1080/09674845.2005.11732702).

- Martin M., Christiansen B., Caspari G., Hogardt M., von Thomsen A.J., Ott E., Mattner F. 2011. Hospital-wide outbreak of *Burkholderia contaminans* caused by prefabricated moist washcloths. *Journal of Hospital Infection* 77(3), str. P267–P270, DOI: [10.1016/j.jhin.2010.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.10.004).
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. 2016. *Mikrobiologia*, Wyd. 8. Edra Urban&Partner, Wrocław.
- Nyc O., Matejkova J. 2010. *Stenotrophomonas maltophilia*: significant contemporary hospital pathogen – review. *Folia Microbiologica* 55, str. 286–294. DOI: [10.1007/s12223-010-0043-4](https://doi.org/10.1007/s12223-010-0043-4).
- Palavutitotai N., Jitmuang A., Tongchai S., Kiratisin P., Angkasekwinai N. 2018. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS One* 13(2), nr art. e0193431. DOI: [10.1371/journal.pone.0193431](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193431).
- Raman G., Avendano E.E., Chan J., Merchant S., Puzniak L. 2018. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 7, str. 79. DOI: [10.1186/s13756-018-0370-9](https://doi.org/10.1186/s13756-018-0370-9).
- Rebic V., Masic N., Teskeredzic S., Aljicevic M., Abduzaimovic A., Rebic D. 2018. The importance of *Acinetobacter* species in the hospital environment. *Medical Archives* 72(5), str. 325–329. DOI: [10.5455/medarh.2018.72.330-334](https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.330-334).
- Savaryn B., Van Der Walt P., Smith S. 2020. Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections; susceptibility pattern and mortality at a tertiary care centre in Edmonton, Alberta, Canada. *Open Forum Infectious Diseases* 7(1), str. S462–S463. DOI: [10.1093/ofid/ofaa439.1033](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1033).
- Sharma S., Das A., Banerjee T., Barman H., Yadav G., Kumar A. 2021. Adaptations of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in the hospital environment causing sustained outbreak. *Journal of Medical Microbiology* 70(3). DOI: [10.1099/jmm.0.001345](https://doi.org/10.1099/jmm.0.001345).
- Strateva T., Mitov I. 2011. Contribution of an arsenal of virulence factors to pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Annals of Microbiology* 61, str. 717–732. DOI: [10.1007/s13213-011-0273-y](https://doi.org/10.1007/s13213-011-0273-y).
- Streeter K., Katouli M. 2016. *Pseudomonas aeruginosa*: a review of their pathogenesis and prevalence in clinical settings and the environment. *Infection Epidemiology and Medicine* 2(1), str. 25–32. DOI: [10.7508/iem.2016.01.008](https://doi.org/10.7508/iem.2016.01.008).
- Szewczyk E.M. 2019. *Diagnostyka bakteriologiczna*, wyd. 3. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Titball R.W., Burtneck M.N., Bancroft G.J., Brett P. 2017. *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* vaccines: are we close to clinical trials? *Vaccine* 35(44), str. 5981–5989. DOI: [10.1016/j.vaccine.2017.03.022](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.022).
- Villar M., Cano M.E., Gato E., Garnacho-Montero J., Miguel Cisneros J., Ruíz de Alegría C., Fernández-Cuenca F., Martínez-Martínez L., Vila J., Pascual A., Tomás M., Bou G., Rodríguez-Baño J., 2014. Epidemiologic and clinic impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. *Medicine* 93, str. 202–210. DOI: [10.1097/MD.0000000000000036](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000036).
- Żukowska A., Hryniewicz W. 2020. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Dostępne online: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf (dostęp: 1.06.2021).