

Katarzyna Król-Turmińska<sup>1\*</sup>, Alina Olender<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wpłynęło w maju 2015 r.  
Zaakceptowano w lipcu 2015 r.

1. Wstęp. 2. Taksonomia. 3. Identyfikacja i hodowla. 4. Znaczenie kliniczne. 4.1. Zakażenia dzieci. 4.1.1. Ostre zapalenie ucha środkowego. 4.1.2. Zapalenie zatok. 4.1.3. Zapalenie płuc. 4.2. Zakażenia dorosłych. 4.2.1. Zapalenie krtani. 4.2.2. Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. 4.2.3. Zapalenie płuc. 4.3. Zakażenia szpitalne. 4.4. Kolonizacja. 5. Mechanizmy patogenezы i czynniki wirulencji. 5.1. Adhezja. 5.2. Inwazja. 5.3. Tworzenie biofilmu. 5.4. Oporność na działanie dopełniacza. 6. Lekooporność. 7. Potencjalna możliwość stosowania szczepień. 8. Podsumowanie

### **Moraxella catarrhalis – a respiratory tract pathogen**

**Abstract:** *Moraxella catarrhalis* is an important, exclusively human respiratory tract pathogen. For many years, *M. catarrhalis* was considered a harmless commensal of the human upper respiratory tract. *M. catarrhalis* is an emerging pathogen responsible for acute otitis media in children, and also for recurrent and persistent respiratory tract infections in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease. The prevalence of colonization of the upper respiratory tract is high in children, and the risk factors are as follows: a large concentration of people, low social status, and genetic predisposition. *M. catarrhalis* resembles commensal *Neisseria* species in culture, and thus, may be overlooked in samples from the human respiratory tract. The bacteria is highly susceptible to most of the antibiotics commonly used in the treatment of respiratory infections, although inherent resistance to penicillin, vancomycin, trimethoprim, and clindamycin has been documented. The major virulence factors are numerous adhesins, invasion abilities, complement resistance and biofilm formation. The recent works have elucidated mechanisms of pathogenesis focusing on vaccine development to reduce colonization rate and to prevent infections. Due to the fact that for many years a little clinical significance has been attributed to these bacteria, they have not yet been sufficiently studied, and therefore, there is an urgent need to carry out further research, especially based on molecular analysis.

1. Introduction. 2. Taxonomy. 3. Identification and culture. 4. Clinical significance. 4.1. Infections in children. 4.1.1. Acute otitis media. 4.1.2. Sinusitis. 4.1.3. Pneumonia. 4.2. Infections in adults. 4.2.1. Laryngitis. 4.2.2. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. 4.2.3. Pneumonia. 4.3. Nosocomial infections. 4.4. Colonization. 5. Pathogenesis mechanisms and virulence factors. 5.1. Adherence. 5.2. Invasion. 5.3. Biofilm formation. 5.4. Complement resistance. 6. Drug resistance. 7. Vaccines. 8. Summary

**Słowa kluczowe:** *Moraxella catarrhalis*, oporność na leki, wirulencja, zakażenia układu oddechowego

**Key words:** *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, drug resistance, respiratory tract infections, virulence

## **1. Wstęp**

*Moraxella catarrhalis* jest tlenową, Gram-ujemną dwoinką często izolowaną od ludzi. Przez wiele lat *M. catarrhalis* uznawano za nieszkodliwą, typowo komensalną bakterię, stanowiącą składnik flory fizjologicznej górnych dróg oddechowych. Ostatnie 30 lat dostarczyło wielu dowodów na chorobotwórczość *M. catarrhalis*, która dziś jest uznawana za ważny patogen wywołujący przede wszystkim infekcje układu oddechowego. Za uznaniem patogenności tego drobnoustroju przemawia stale wzrastająca ilość izolacji tego drobnoustroju z materiałów pochodzących z układu oddechowego osób chorych oraz pojawienie się szczepów wielolekoopornych. Do chorób najczęściej wywoływanych przez ten gatunek należą ostre zapalenie ucha środkowego i zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

## **2. Taksonomia**

Bakterii znanej dziś jako *Moraxella catarrhalis*, początkowo nadano nazwę *Micrococcus catarrhalis*. Nazwę tę następnie zmieniono w latach 50. XX wieku, na *Neisseria catharralis*, ze względu na podobieństwo morfologii i właściwości biochemicznych tych bakterii do cech uznawanych za wspólne dla rodzaju *Neisseria* [42]. W 1963 roku Berger [8] wykazał, że rodzaj ten obejmuje dwa odrębne gatunki (*Neisseria cinerea* i *Neisseria catarrhalis*) różniące się zdolnością do redukcji azotanu i rozkładu tributyrinu (trójmasłanu glicerolu). Rozwój technologii badań molekularnych wkrótce dostarczył dowodów na brak homologii chromosomalnego DNA *N. catarrhalis* i innych bakterii z rodzaju *Neisseria*. W związku z tym w 1970 roku nazwę drobnoustroju zmieniono z *N. catarrhalis* na *Branhamella catarrhalis*, ustanawiając nowy rodzaj [17].

\* Autor korespondencyjny: Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. W. Chodźki 1; 20-093 Lublin; tel./fax: +48 81448 6400; e-mail: katarzyna.k.krol@gmail.com

W 1984 roku na podstawie pokrewieństwa genetycznego *Branhamella catarrhalis* została przeniesiona do rodzaju *Moraxella* jako *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* [13]. Rodzaj *Moraxella* należy obecnie do rodziny *Moraxellaceae* i obejmuje dwie grupy bakterii o różnej morfologii (pałeczki i ziarniaki) i o różnym znaczeniu klinicznym (bakterie oportunistyczne i chorobotwórcze). W 1991 roku pojawiły się sugestie, aby utworzyć nową rodzinę *Branhamaceae*, a w jej obrębie dwa rodzaje: *Branhamella* i *Moraxella*, uwzględniając te różnice [18]. Propozycja ta została jednak odrzucona m.in., na podstawie badań genetycznych [25]. Ostatecznie przyjęto wcześniej ustanowioną klasyfikację, która jest aktualnie obowiązującą, uznając, że najlepiej odzwierciedla relacje pomiędzy rodzajami należącymi do rodziny *Moraxellaceae*: *Moraxella*, *Acinetobacter* i *Psychrobacter* [92]. Nie wyklucza się, że badania ostatnich lat dostarczą nowych informacji, na podstawie których pozycja taksonomiczna *M. catarrhalis* zostanie wkrótce zrewidowana. Niektórzy badacze sugerują, że obecny gatunek *M. catharrhalis* składa się z dwóch odległych filogenetycznie linii lub być może nawet z dwóch odrębnych gatunków [12, 91]. Według Wirtha i wsp. [99] starsza linia (typ 2) istnieje od ok. 50 milionów lat, podczas gdy młodsza (subpopulacja 1) pojawiła się ok. 5 milionów lat temu wraz z *Homo sapiens*. Filogenetycznie młodsza subpopulacja 1 jest dobrze przystosowana do bytowania w tkankach człowieka, posiada szereg czynników wirulencji (m.in. odporność na działanie układu dopełniacza), a także zdolność do adherencji do nabłonków gospodarza. Co ciekawe, wykazano, że większość izolatów klinicznych *M. catarrhalis* należy do subpopulacji 1 [99].

### 3. Identyfikacja i hodowla

Optymalne warunki hodowli *M. catarrhalis* zapewnia temperatura 35–37°C i atmosfera wzbogacona o CO<sub>2</sub> w stężeniu 3–7%. Wzrost drobnoustrojów jest również możliwy w szerszym zakresie temperatur (od 20 do 42°C) w atmosferze tlenowej. Na agarze krwawym *M. catarrhalis* tworzy okrągłe, jasno-szare, nieprzezroczyste, wypukłe, lśniące kolonie o równym brzegu. Kolonie mogą być łatwo przesuwane po powierzchni agaru za pomocą ezy bakteriologicznej, bez naruszenia ich struktury (tzw. test krążka hokejowego) [33]. *M. catarrhalis* jest często mylona z komensalnymi bakteriami z rodzaju *Neisseria* spp. ze względu na zajmowanie wspólnej niszy, podobny wygląd kolonii i morfologię komórek obserwowaną mikroskopowo po barwieniu metodą Grama. Oba gatunki można różnicować za pomocą testów biochemicznych: *M. catarrhalis* wytwarza DNazę, katalazę i oksydazę, rozkłada tributyryn, redukuje NO<sub>3</sub> i nie tworzy kwasów z węglowo-

danów (glukoza, maltoza, laktoza, fruktoza, sacharoza) na drodze oksydacji. Wymienione cechy są podstawą do laboratoryjnej identyfikacji *Moraxella*. Opracowano również bardziej czułe molekularne metody wykrywania *Moraxella*, oparte na reakcji PCR (real-time PCR, multiplex PCR). Zestawy do przeprowadzania tych reakcji są już dostępne handlowo [9, 43, 36]. Metody molekularne pozwalają na szybką i pewną diagnostykę pacjentów, umożliwiają równoczesne wykrywanie najczęstszych czynników etiologicznych diagnozowanych chorób, a także pozwalają na ilościową ocenę badanego materiału.

## 4. Znaczenie kliniczne

*M. catarrhalis* jest chorobotwórczym drobnoustrojem wywołującym zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. Dwie najczęściej występujące postaci kliniczne tych zakażeń to ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci oraz zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych [42]. Rzadziej *M. catarrhalis* jest przyczyną ciężkich zakażeń nie związanych z układem oddechowym (dotychczas opisano ok. 80 przypadków tego typu zachorowań) [74] w tym m.in. bakteriami [2, 74], zapalenia wsierdza [84, 90], zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [21, 40], zapalenia wyściółki komór mózgowych [70], septycznego zapalenia stawów [59], zapalenia kości i szpiku [97] czy zapalenia spojówek [61].

### 4.1. Zakażenia dzieci

Spośród zakażeń układu oddechowego, które *M. catarrhalis* wywołuje u dzieci najczęściej występuje ostre zapalenie ucha środkowego, a także zapalenie zatok. O wiele rzadziej opisywane są zakażenia dolnych odcinków układu oddechowego.

#### 4.1.1. Ostre zapalenie ucha środkowego

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) jest jedną z najczęściej występujących chorób wieku dziecięcego, jednocześnie jest również najczęstszym powodem stosowania antybiotyków w tej grupie wiekowej [3]. Szczyt zachorowalności obserwuje się w okresie dwóch pierwszych lat życia, a niemowlęta i małe dzieci są bardziej narażone na wystąpienie choroby, niż starsze dzieci i osoby dorosłe. Wynika to z niedojrzałości układu immunologicznego u dzieci, jak również anatomicznych cech sprzyjających zakażeniom (krótka trąbka słuchowa o poziomym przebiegu) [57]. Blisko 80% dzieci w wieku do lat 3 doświadcza epizodu tej choroby przynajmniej jednokrotnie w ciągu życia. W Polsce około 65% dzieci poniżej 2-go roku życia

choruje przynajmniej jednokrotnie, a 30% więcej niż trzy razy, co więcej nawrotowość zapaleń uszu ma tendencję wzrastającą [32, 57, 71]. *M. catarrhalis*, poza *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym OZUŚ u dzieci. Diagnostyka mikrobiologiczna, polegająca na posiewie płynu pobranego z jamy bębnekowej w czasie tympanocentezy nie jest rutynowo wykonywana, w związku z czym dokładne ustalenie za jaki odsetek zachorowań odpowiedzialna jest *M. catarrhalis* nie jest możliwe. Na podstawie przypadków OZUŚ w których wykonano szczegółową diagnostykę szacuje się, że *M. catarrhalis* odpowiada za ok. 15–20% zachorowań [5, 56]. W badaniach przeprowadzonych przez Sheikh i wsp. [79] na grupie 45 dzieci w wieku od 1 do 15 roku życia, obecności *M. catarrhalis* wykryto za pomocą metody PCR u 12% pacjentów z OZUŚ. Badania Kaur i wsp. [41] wykazały że *M. catarrhalis* izolowana była w 34,9% przypadków od dzieci zdrowych, a w 47,4% od tych samych dzieci badanych w trakcie epizodu OZUŚ. Na przebieg choroby ma wpływ wiele czynników. W porównaniu do *S. pneumoniae*, obraz choroby wywołanej przez *M. catarrhalis* jest bardziej łagodny. W przypadku zakażeń *M. catarrhalis* rzadko obserwuje się spontaniczną perforację błony bębnekowej [14]. Zakażenie *S. pneumoniae* częściej wiąże się z wysoką gorączką, ostrym bólem ucha, a także uwypukleniem i przekrwieniem błony bębnekowej [69]. Udowodniono, że kolonizacja *M. catarrhalis* w jamie nosowo-gardłowej zwiększa ryzyko zachorowania. Poza kolonizacją, pierwotne zakażenie wirusami oddechowymi np. wirusem RSV, jest kolejnym mikrobiologicznym czynnikiem ryzyka wystąpienia OZUŚ u dzieci [9]. Infekcja wirusowa powoduje powstanie stanu zapalnego i wytworzenie podciśnienia w trąbce Eusachiusza. Bakterie w trakcie infekcji wirusowej mogą migrować z jamy nosowo-gardłowej w kierunku ucha środkowego lub być aspirowane przez różnicę ciśnień. Proliferacja bakterii w okolicach ucha środkowego może doprowadzić do nadkażenia i rozwoju wtórnego, po wirusowym, OZUŚ [10].

#### 4.1.2. Zapalenie zatok

Zapalenie zatok jest chorobą często występującą u dzieci, stanowi powikłanie 5–10% zakażeń górnych dróg oddechowych w tej grupie wiekowej. Anatomicznie budowa zatok u dzieci znacznie różni się od budowy zatok dorosłych. Zatoki szczękowa i klinowa, a także błędnik sitowy są obecne w chwili urodzenia, natomiast zatoki czołowe rozwijają się około 5-go r.ż. Zatoki przynosowe dzieci zostają w pełni wykształcone dopiero w okolicach 5–7-go r.ż. [100]. W większości przypadków bakteryjne zapalenie zatok u dzieci rozwija się po wcześniejszym zakażeniu wirusowym, a przebieg

choroby jest niemal identyczny jak w przypadku zakażenia wirusowego. Ostre bakteryjne zapalenie zatok jest stwierdzane, gdy objawy, takie jak obecność wydzieliny z nosa i kaszel w trakcie dnia i nocy utrzymują się przez więcej niż 10, ale mniej 30 dni [15]. Badania mikrobiologiczne wykonywane są rzadko, w przypadku wystąpienia powikłań [100]. Bakteriami najczęściej izolowanymi od dzieci z zapaleniem zatok są *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, beta-hemolizujące streptokoki z grupy A i *S. aureus* [15]. *M. catarrhalis* odpowiada za wywoływanie 15–30% zakażeń [4]. W badaniach Marom i wsp. [51] przeprowadzonych na 294 dzieciach u których wystąpiło łącznie 1295 epizodów zakażeń górnych dróg oddechowych, *M. catarrhalis* była izolowana w 20% przypadków. W badaniach tych wykazano pozytywną korelację pomiędzy obecnością *M. catarrhalis* a występowaniem ostrego zapalenia zatok. Shaikh i wsp. [78] izolowali *M. catarrhalis* od 15% badanych dzieci. W pracy tej analizowano wyniki posiewów materiału z jamy nosowo-gardłowej pozyskanego od 150 dzieci z objawami zakażenia zatok. Poza *M. catarrhalis* izolowano również *S. pneumoniae* (29%) i *H. influenzae* (15%).

#### 4.1.3. Zapalenie płuc

Przypadki zakażeń dolnych odcinków układu oddechowego u dzieci przez *M. catarrhalis* są dobrze udokumentowane, jednak występują znacznie rzadziej niż infekcje innego typu [85]. *M. catarrhalis* należy do grupy 3–4 gatunków bakterii najczęściej izolowanych od dzieci z zapaleniem płuc. Najczęściej są to mieszane infekcje bakteryjne i wirusowe z takimi patogenami jak *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, wirus RSV, adenowirus, wirusy paragrypy i rinowirusy [48, 73, 85]. Również czyste kultury *M. catarrhalis* były izolowane z aspiratów z tchawicy od noworodków, niemowląt i dzieci z objawami zapalenia płuc [92]. Zapalenie płuc wywołane przez *Moraxella* ma łagodny przebieg, najczęściej dotyczy dzieci z niedoborami immunologicznymi lub chorujących na przewlekłe schorzenia dolnego odcinka układu oddechowego. Opisano również ponad 1500 przypadków pozaszpitalnych zachorowań na zapalenie płuc wywołane *M. catarrhalis* wśród dzieci wcześniej nie cierpiących z powodu żadnych schorzeń związanych z układem oddechowym [85].

#### 4.2. Zakażenia dorosłych

Zakażenia układu oddechowego u dorosłych, których przyczyną jest *M. catarrhalis* mają różne postaci kliniczne. Do najważniejszych zalicza się zapalenie krtani, zaostrenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zapalenie płuc u osób starszych i szpitalne zakażenia oddechowe.

#### 4.2.1. Zapalenie krtani

Rola *M. catarrhalis* jako bezpośredniego czynnika etiologicznego zapalenia krtani nie jest w pełni potwierdzona, mimo to *Moraxella* jest najczęściej izolowaną bakterią od dorosłych z objawami tej choroby. Bakteria ta jest izolowana od ponad 50% przypadków, a większość izolatów to fenotyp odporny na działanie układu dopełniacza [38, 75]. Rozwinięcie tej jednostki chorobowej w wyniku zakażenia *M. catarrhalis* udowodniono również na modelu zwierzęcym [39].

#### 4.2.2. Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowia publicznego i jest jedną z głównych przyczyn wysokiej umieralności na całym świecie. POChP zajmuje obecnie 4 miejsce wśród najczęściej występujących przyczyn zgonów [7]. W przebiegu tej choroby obserwuje się sporadyczne pogorszenia stanu pacjenta, które nazywane są zaostrzeniami choroby. Większość zaostrzeń POChP jest spowodowanych przez infekcje bakteryjne, pozostała część przez infekcje wirusowe i przyczyny nie zakaźne [76]. *M. catarrhalis* jest częstą przyczyną zaostrzeń POChP [92]. Jest to druga, po *H. influenzae*, najczęściej izolowana bakteria od chorych z objawami zaostrzenia POChP. Szacuje się, że *M. catarrhalis* powoduje ok. 10% przypadków zaostrzeń POChP, co stanowi 2–4 milionów zaostrzeń rocznie na terenie samych Stanów Zjednoczonych [55]. Kliniczne objawy zaostrzenia spowodowanego przez *M. catarrhalis* są podobne do objawów wywoływanych przez inne bakterie patogene, w tym *H. influenzae* i *S. pneumoniae*. Głównymi objawami są zwiększona, w porównaniu do objawów początkowych, produkcja płwociny, pojawienie się płwociny ropnej, duszności, kaszel, gorączka i zmęczenie. Podczas badania klatki piersiowej zwykle słyszalne są gwizdy i trzaski. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej należy wykluczyć zapalenie płuc. W rozmarze płwociny barwionym metodą Grama widoczne są neutrofile i duża ilość dwoinek Gram-ujemnych, w tym zlokalizowanych wewnątrzkomórkowo [45, 56]. W połowie przypadków zaostrzenie POChP związane jest z nabyciem nowego szczepu *M. catarrhalis* [55]. Wykazano również, że *M. catarrhalis* jest obecna w dolnych drogach oddechowych u 2,5–10% pacjentów z POChP w stanie stabilnym, pomimo, że fizjologicznie okolice te winny być w pełni jałowe [53].

#### 4.2.3. Zapalenie płuc

Zapalenie płuc spowodowane przez *M. catarrhalis* jest najbardziej powszechne wśród osób starszych, zwłaszcza tych u których występują istotne choroby

współistniejące m.in. POChP, cukrzyca, czy zaburzenia krążenia takie jak zastoinowa niewydolność serca. W badaniach Lutwick'a i wsp. [49], które obejmowały grupę 109 pacjentów z zapaleniem płuc o potwierdzonej etiologii *M. catarrhalis*, średnia wieku badanych osób wynosiła 74,9 lat, a ponad 67% osób było chorych na POChP, miało zaburzenia sercowo-naczyniowe, cukrzycę lub inne schorzenia współistniejące. W badaniu tym 75 infekcji było związanych ze środowiskiem szpitalnym, a 34 zachorowania były pozaszpitalne. Duża część pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez *M. catarrhalis* to palacze [92]. Typowy obraz kliniczny zapalenia płuc wywołanego przez *M. catarrhalis* jest łagodny. Najczęstsze objawy to kaszel, obecność ropnej płwociny i duszności. W badaniu rentgenowskim widoczne są płatowe lub częściowe nacieki oskrzelowe. W tomografii komputerowej obserwowano tzw. ogniska matowej szyby, pogrubienie ścian oskrzeli, rozstrzenie, oraz guzki środkowej części zrazika [58]. Wysoka gorączka, ból w klatce piersiowej, ropnie i bakteriami występują bardzo rzadko [49]. Collazos i wsp. [20] opisali 15 przypadków zapalenia płuc wywołanego przez *M. catarrhalis* w przebiegu którego wystąpiła bakteriemia. Diagnostyka mikrobiologiczna w większości przypadków obejmuje posiew z płwociny.

#### 4.3. Zakażenia szpitalne

Opisano wiele przypadków zakażeń *M. catarrhalis* związanych ze środowiskiem szpitalnym [47, 66]. Patterson i wsp. [60] opisali pierwszy przypadek wewnątrzszpitalnej epidemii spowodowanej przez *M. catarrhalis*, która objęła 5 pacjentów i 2 członków personelu oddziału zajmującego się chorobami układu oddechowego. Również Richards i wsp. [68] opisali epidemię szpitalną spowodowaną przez *Moraxella*, badacze wyizolowali 6 szczepów od 5 pacjentów, a wystąpienie epidemii było potwierdzone poprzez analizę wielkości fragmentów restrykcyjnych DNA, SDS-PAGE i immunoblotting. Czynniki ryzyka, które mogą przyczyniać się do wewnątrzszpitalnego rozprzestrzeniania się *M. catarrhalis* są wielołożkowe sale, wydłużony czas hospitalizacji i zanieczyszczenie środowiska szpitalnego. Udowodniono, że *Moraxella* może przenosić się pomiędzy pacjentami, a także bakteria ta jest zdolna do przetrwania nawet do 3 tygodni w próbce płwociny [92].

#### 4.4. Kolonizacja

Zjawisko kolonizacji układu oddechowego przez *M. catarrhalis* jest bardzo częste, szczególnie wśród bardzo małych dzieci i wynosi średnio 22–55% w 6 miesiącu życia [9]. Odsetek osób dorosłych skolonizowanych przez *M. catarrhalis* jest niski i wynosi 1–5%, a większość z tych osób cierpi z powodu POChP lub innych schorzeń związanych z układem oddechowym.

Częstość kolonizacji wzrasta ponownie wśród starszych osób po 60 roku życia [9, 24, 42]. Badania wykazały, że kolonizacja niemowląt następuje tuż po urodzeniu, a jej częstość jest zmienna i zależy w dużej mierze od wieku, pory roku, a także rozpatrywanego obszaru geograficznego. Verhaegh i wsp. [93] w swojej pracy przeprowadzonej na terenie Holandii odnotowali wzrost częstości kolonizacji małych dzieci wraz z wiekiem. Według tych badań kolonizacja wśród dzieci w wieku 1,5 miesiąca wynosiła 12%, 22% wśród dzieci w wieku 6 miesięcy i 25% w wieku 14 miesięcy. Podobne wyniki otrzymali Vuononvirta i wsp. [98] w swoich badaniach przeprowadzonych na terenie Finlandii. Częstość kolonizacji w pracy tych autorów wzrastała z 25% w 2 miesiącu życia, do 48% w 12 miesiącu i 58% w 24 miesiącu. Inne badania przeprowadzone przez Faden'a i wsp. [26] w Stanach Zjednoczonych, wykazały że kolonizacja dzieci do 1 r.ż. wynosiła 66% i wzrastała do 78% do 2 r.ż. Autorzy Ci za pomocą analizy DNA ustalili, że dzieci do 2 roku życia nabywają i tracą średnio od 3 do 4 różnych szczepów *Moraxella*. Badania przeprowadzone w 1994 roku na terenie Australii, wykazały 100% kolonizację wśród niemowląt pochodzenia aborygeńskiego w wieku do 3 miesięcy [46]. Obecnie powód znacznych różnic w częstości kolonizacji pomiędzy dziećmi i dorosłymi nie jest w pełni znany. Jako jedno z wyjaśnień podaje się zależny od wieku rozwój wydzielniczych przeciwciał IgA. Co więcej, poziom przeciwciał IgG nie koreluje z częstością kolonizacji i występowaniem zakażeń *Moraxella* u dzieci [92]. W wielu badaniach odnotowano sezonową zmienność częstości kolonizacji *M. catarrhalis* ze szczytem w miesiącach chłodniejszych jesień-zima [94] lub zima-wiosna [92]. Zjawisko to tłumaczy się większą wykrywalnością *M. catarrhalis* ze względu na wykonywanie w tych okresach większej liczby badań związanych z diagnostyką infekcji górnych dróg oddechowych. Związek między sezonowymi infekcjami wirusowymi i wynikającymi z nich wtórnymi zakażeniami bakteryjnymi został opisany przez wielu autorów [94]. Spośród czynników sprzyjających kolonizacji wymieniane są przebywanie w dużych skupiskach ludzi (uczęszczanie do przedszkoli, przebywanie w wielołożkowych salach szpitalnych), palenie, niski status społeczny, predyspozycje genetyczne, choroby współistniejące, pory roku, płęć i przebyte szczepienia [47, 93]. Zaobserwowano również zwiększony udział *M. catarrhalis* w kolonizacji jamy nosowo-gardłowej u dzieci, które były szczepione przeciwko pneumokokom [67].

## 5. Mechanizmy patogenezы i czynniki wirulencji

O wirulencji drobnoustroju decyduje szereg cech, które umożliwiają wiązanie, kolonizację i infekowanie organizmu gospodarza, wnikanie do jego komórek,

replikację *in vivo*, interakcję z układem odpornościowym i zdolność do przeciwstawiania się jego mechanizmom, oraz uszkodzenie komórek i tkanek. Chorobotwórczość *M. catarrhalis* jest dobrze udokumentowana, a wiedza temat mechanizmów patogenezы tego drobnoustroju stale rośnie. Wykazano, że *M. catarrhalis* posiada zdolność do kolonizacji dróg oddechowych pacjentów z POCHP [77] i śluzówki ucha środkowego [31]. Kolonizację umożliwiają liczne receptory wiążące elementy nabłonka gospodarza oraz składniki macierzy pozakomórkowej (ECM – *extra cellular matrix*). Drobnoustroj ten posiada również zdolność do inwazji komórek nabłonkowych, co ma znaczenie w unikaniu odpowiedzi immunologicznej [83]. Wykazano również, że *M. catarrhalis* ma zdolność do interakcji i konkurencji z florą komensalną obecną w drogach oddechowych, oraz może się namnażać i rozwijać w środowisku ubogim w składniki pokarmowe. Warunki te sprzyjają formowaniu mikrokolonii oraz biofilmu [30]. Dla drobnoustroju tego opisano również mechanizmy umożliwiające unikanie elementów układu immunologicznego gospodarza, zwłaszcza działania układu dopełniacza [54].

### 5.1. Adhezja

Adhezja bakterii do komórek nabłonkowych dróg oddechowych, za pośrednictwem różnego typu struktur powierzchniowych, jest uważana za pierwszy etap zasiedlania organizmu człowieka. Opisano i scharakteryzowano szereg adhezyn występujących u *M. catarrhalis* (Tabela I), a wśród nich lipooligosacharyd (LOS), pily typu IV, białka błony zewnętrznej OMPs (*outer membrane proteins*) do których należą m.in. rodzina białek

Tabela I  
Wybrane adhezyny *M. catarrhalis*

Adhezyny	Funkcja i działanie
<b>Hag/MID</b>	Wiązanie IgD, hemaglutynina
<b>Usp A1</b>	Wiązanie lamininy, autotransporter
<b>Usp A2</b>	Wiązanie białek układu dopełniacza, wiązanie witronektyny i lamininy, autotransporter
<b>McaP</b>	Aktywność fosfolipazy B
<b>OMP B1</b>	Wiązanie transferryny
<b>OMP CD</b>	Wiązanie mucyny
<b>OMP G1a</b>	Lipoproteina, transport jonów miedzi
<b>OMP E</b>	Transport kwasów tłuszczowych (prawdopodobnie)
<b>Pile typu IV</b>	Transformacja, udział w tworzeniu biofilmu
<b>LOS</b>	Adhezyna, potencjalny składnik szczepionki, unikanie działania układu dopełniacza
<b>Olp A</b>	Unikanie działania układu dopełniacza
<b>Msp</b>	Transport jonów dwuwartościowych
<b>M35</b>	Poryna

UspA (*ubiquitous surface proteins*), białko Hag/MID (*hemagglutinin/Moraxella immunoglobulin D-binding protein*), białko OMP CD czy białko McaP (*M. catarrhalis adherence protein*) [56, 65].

Rodzina białek UspA jest najbardziej intensywnie badaną grupą adhezyn u *M. catarrhalis*. Do rodziny tej należą białka UspA1, UspA2 i hybrydowe białko UspA2H. Białka UspA posiadają trzyczęściową strukturę podobną do lizaka, złożoną z regionów głowy i wydłużonego trzonu oraz domeny zakotwiczonej w błonie komórkowej. Budowa ta jest homologiczna do budowy białka YadA u *Yersinia* spp. [37]. N-koniec białka UspA2H jest podobna do domeny UspA1, a jego C-koniec przypomina UspA2. Homologia pomiędzy UspA1 i UspA2 dotyczy regionu trzonu, natomiast region kotwiczący i N-koniec regionu głowy w obu białkach znacznie się różnią. UspA1 należy do głównych adhezyn *M. catarrhalis* [16]. Gen dla UspA1 jest obecny w obu liniach filogenetycznych, ale tylko typ 1 odporny na działanie dopełniacza wykazuje ekspresję tego białka [65]. UspA1 i UspA2 wiążą się do komórek gospodarza przez wielofunkcyjne miejsca wiązania [9]. Wykazano, że UspA1 wiąże się za pomocą miejsca wiązania znajdującego się w regionie trzonu z CEACAMs (cząsteczki adhezji międzykomórkowej związane z antygenem rakowocembryonalnym; *carcino-embryonic antigen-related cell adhesion molecules*), obecnymi na powierzchni ludzkich komórek nabłonkowych jamy gardłowej i dolnych dróg oddechowych [9, 65]. UspA1 i UspA2 wiążą również białka macierzy zewnątrzkomórkowej takie jak witronektyna, laminina i fibronektyna [65, 86, 87]. Badania wykazały, że białka UspA wykazują szeroki wachlarz funkcji i potencjalnych zdolności wiązania różnych struktur, co może bezpośrednio przekładać się na zdolność do adhezji i wirulencję poszczególnych szczepów *M. catarrhalis*. Białka UspA oprócz funkcji adhezyjnych, są autotransporterami a także biorą udział w unikaniu działania układu dopełniacza [16].

Białko Hag/MID jest kolejnym wielofunkcyjnym białkiem błony zewnętrznej *M. catarrhalis*. Posiada unikalną zdolność do wiązania IgD, pełni funkcję hemagglutyniny, jest autotransporterem, a także adhezyną wiążącą się do różnego typu komórek układu oddechowego (m.in. nabłonkowe komórki alweolarne typu II, komórki ucha środkowego, komórki spojówkowe Changa, komórki raka płuc linii A549) [9, 29].

Białko OMP CD *M. catarrhalis* również pełni funkcję adhezyny i wiąże się z mucyną ucha środkowego i jamy nosowej [33].

Lipooligosacharyd (LOS) jest ważnym składnikiem błony zewnętrznej *M. catarrhalis*, pełni funkcję adhezyjną umożliwiającą wiązanie bakterii do komórek układu oddechowego. Badania wykazały występowanie trzech różnych serotypów LOS (A, B i C), o wspólnej budowie rdzenia polisacharydowego lecz różniących

się długością i składem końcowych grup cukrowych w rozgałęzieniach. Najczęściej występującym serotypem jest LOS A, szczególnie często wykrywany u bakterii izolowanych od osób z POChP. Serotyp B częściej występuje w bakteriach wyizolowanych od dorosłych niż tych pochodzących od dzieci [23, 33].

## 5.2. Inwazja

Wnikanie do komórek jest kolejnym, po adhezji, krytycznym etapem zasiedlania organizmu gospodarza. Inwazja do komórek gospodarza umożliwia bakteriom uniknięcie odpowiedzi immunologicznej i chroni przed antybiotykami działającymi pozakomórkowo. Inwazja *M. catarrhalis* do komórek nabłonka układu oddechowego była obserwowana głównie w badaniach prowadzonych *in vitro* [82, 83]. W badaniach *in vivo* wykazano zdolność *Moraxella* do inwazji podnabłonkowej tkanki limfoidalnej gardła osób chorych na ciężkie infekcje dróg oddechowych [34]. Badania Slevogt i wsp. [82] przeprowadzone z wykorzystaniem skaningowej i transmisyjnej mikroskopii elektronowej wykazały, że adhezja *M. catarrhalis* do komórek nabłonkowych linii BEAS-2B i A549 powoduje zmiany fenotypowe w obu typach komórek. Zaobserwowano formowanie lamelliopodiów i filopodiów otaczających komórki bakteryjne, a inwazja odbywała się na drodze mechanizmu przypominającego makropinocytozę. W badaniach tych wykazano również, że *M. catarrhalis* sama inicjuje proces internalizacji do komórek za pośrednictwem mechanizmu zależnego od mikrofilamentów (polimeryzacja aktyny i klatryny). W badaniach tych nie odnotowano internalizacji martwych komórek bakteryjnych. Proces inwazji *M. catarrhalis* jest regulowany poprzez ekspresję LOS i UspA1, a także inne białka powierzchniowe. Odnotowano znaczny spadek efektywności adhezji oraz inwazji do komórek nabłonkowych u szczepów z mutacjami genów dla tych białek [82]. Praca innych autorów wykazała również, że blokowanie domeny wiążącej CEACAM-1 hamuje inwazję komórek nabłonkowych przez *M. catarrhalis*, *H. influenzae* i *N. meningitidis* [34]. Dokładny mechanizm inwazji *M. catarrhalis* nie został jeszcze w pełni wyjaśniony i istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie [22, 65].

## 5.3. Tworzenie biofilmu

Tworzenie biofilmu jest ważnym etapem kolonizacji, pozwala na utrzymywanie się bakterii w organizmie wyższym przez długi czas, chroni je przed działaniem antybiotyków oraz pozwala uniknąć odpowiedzi immunologicznej. Patogenne bakterie uwalniane ze struktury biofilmu mogą być przyczyną rozwoju zakażenia. Badania prowadzone zarówno *in vitro* jak i *in vivo* wykazały,

że *M. catarrhalis* posiada zdolność do wytwarzania biofilmu [31, 62]. Praca Pearsona i wsp. [63] wykazała, że obecność białka UspA1 ma pozytywny wpływ na formowanie biofilmu, podczas gdy obecność białka Hag wpływa negatywnie na ten proces. Inne badania wykazały, że czynnikami, które warunkują zdolność do tworzenia mikrokolonii i formowania biofilmu u *Moraxella* są przede wszystkim białka UspA, TPF, pile typu IV, oraz regulatorowe białko Hfq, którego mutacja zmienia skład białek powierzchniowych (wzrost ekspresji CopB, OMP J i OMP G1b) i pośrednio wpływa na ułatwienie formowania biofilmu. Formowanie biofilmu ma kluczową rolę w długotrwałym utrzymywaniu się *M. catarrhalis* w drogach oddechowych dzieci [22]. Biofilm z udziałem *M. catarrhalis* był obserwowany wśród dzieci z OZUŚ [31]. Badania Verhaegh'a i wsp. [95] wykazały, że biofilm wytwarzany przez *Moraxella* jest częściej obecny w organizmie dzieci poniżej 5 r.ż. niż u dorosłych. Te dwie obserwacje mogą być klinicznie istotne i być może przyczynią się do lepszego zrozumienia patogenyzy OZUŚ. Wykazano, że tworzenie biofilmu z koegzystującymi w tym samym obszarze drobnoustrojami ma duży wpływ na ich właściwości. W badaniach Perez i wsp. [64] mieszany biofilm z udziałem *M. catarrhalis* i *S. pneumoniae* powodował bierną ochronę obu drobnoustrojów przed antybiotykami dzięki występowaniu lekooporności u jednego z gatunków, oraz dzięki mechanizmowi quorum sensing przedłużał występowanie obu patogenów w modelu *in vivo*. Badania Verhaegh i wsp. [96] wykazały również, że kokultura *M. catarrhalis* i *S. pyogenes* znacznie wpływa na wzrost ekspresji genów odgrywających ważną rolę w wirulencji *S. pyogenes*.

#### 5.4. Oporność na działanie układu dopełniacza

Układ dopełniacza jest elementem odporności wrodzonej i często stanowi pierwszą linię obrony ustroju przed bakteryjnymi patogenami. Aktywacja układu dopełniacza drogą klasyczną, alternatywną lub lektynową prowadzi do opłaszczenia powierzchni bakteryjnej przez białka dopełniacza. Prowadzi to do wytworzenia kompleksu atakującego błonę (MAC – *Membrane Attack Complex*) oraz opsonizacji bakterii, która ułatwia fagocytozę komórkom żernym. Oporność na działanie dopełniacza należy do grupy bardziej istotnych mechanizmów chorobotwórczości. Większość szczepów *M. catarrhalis* jest opornych na działanie dopełniacza. Bakterie te wykazują zdolność do przeżywania w surowicy zdrowych ludzi, a cecha ta częściej dotyczy szczepów izolowanych od osób z objawami zakażenia dróg oddechowych, niż tych pozyskiwanych od ludzi skolonizowanych, nie wykazujących objawów chorobowych [54]. Opisano wiele białek, które warunkują ochronę bakterii przed działaniem dopełniacza, a wśród nich

UspAs, OMP CD, OMP E, CopB. Udział w tym procesie ma również bakteryjny LOS [22]. Najważniejszymi OMPs uczestniczącymi w oporności *Moraxella* są UspAs, które hamują zarówno klasyczną drogę aktywacji dopełniacza poprzez wiązania białka wiążącego inhibitor dopełniacza C4 (C4BP) i alternatywną drogę przez neutralizację białka C3. Wykazano również, że UspA2 ma zdolność blokowania wytwarzania kompleksu MAC poprzez wiązanie się z witronektyną [6]. W badaniach Singh i wsp. [81] wykazano również, że białka UspA2 i UspA2H mają zdolność do wiązania plazminogenu, który następnie jest przekształcany do plazminy, która degradowuje białka C3b i C5. Wiązanie plazminogenu może prowadzić do zwiększonej wirulencji i tym samym bardziej efektywnej kolonizacji gospodarza. Dla *M. catarrhalis* opisano również mechanizm blokowania aktywacji układu dopełniacza polegający na wytwarzaniu pęcherzyków z błony zewnętrznej (OMVs, *outer membrane vesicles*). Pęcherzyki te zawierają struktury znajdujące się w błonie zewnętrznej: białka OMPs (m.in. UspA1 i UspA2), pory, porony, receptory, oraz lipopolisacharyd. Pęcherzyki zawierające białka UspAs są zdolne do inaktywacji składnika C3 dopełniacza. Co więcej, wykazano, że obecność tych pęcherzyków w środowisku zwiększa zdolność przetrwania wrażliwych na działanie surowicy szczepów *H. influenzae* [88].

#### 6. Lekooporność

*M. catarrhalis* jest wrażliwa na większość antybiotyków stosowanych w leczeniu infekcji dróg oddechowych. Dla bakterii tej opisano, oprócz powszechnej oporności na penicyliny wynikającej z wytwarzania β-laktamazy, występowanie naturalnej oporności na trimetoprim, wankomycynę i klindamycynę [52]. Pierwszy szczep *M. catarrhalis* wytwarzający β-laktamazy został wyizolowany w Szwecji w 1977 roku [75]. Od lat 70. liczba szczepów laktamazododatnich drastycznie wzrastała, w tempie nie obserwowanym dla żadnego innego gatunku bakterii. Obecnie, niemal wszystkie izolaty kliniczne *M. catarrhalis* (90–100%) wytwarzają β-laktamazy. β-laktamazy *M. catarrhalis* są enzymami unikalnymi dla tego rodzaju i występują w formie 3 izotypów: BRO-1, BRO-2 i BRO-3 [11, 72]. Izotypy BRO-1 i BRO-2 różnią się pojedynczym aminokwasem i są związane z błoną komórkową. Oba enzymy kodowane są przez geny chromosomowe, które mogą być łatwo przenoszone pomiędzy bakteriami w wyniku procesu koniugacji [52]. Izotyp BRO-3 został opisany tylko dla pojedynczego szczepu [19]. Aktywność β-laktamazy *Moraxella* jest łatwo hamowana przez inhibitory tych enzymów, a niemal wszystkie izolaty są wrażliwe na działanie amoksycyliny z kwasem klawulonowym [50]. BRO-1 jest najczęściej wytwarzanym typem enzymu,

syntezuje go blisko 90% szczepów. Izotyp ten wykazuje wyższą aktywność niż BRO-2, a szczepy syntezujące BRO-1 wykazują silniejszą oporność na penicyliny i charakteryzują się wyższymi wartościami MIC. Wyższa aktywność BRO-1 jest związana z nawet trzykrotnie wydajniejszą ekspresją genu dla tego enzymu w porównaniu do poziomu ekspresji genu dla BRO-2 [52, 72]. Badania wskazują, że  $\beta$ -laktamazy *Moraxella* zostały nabyte w toku ewolucji i pochodzą od bakterii Gram-dodatnich. Za teorią tą przemawiają obniżona zawartość par G+C w genach *bla* kodujących  $\beta$ -laktamazy BRO oraz fakt że  $\beta$ -laktamazy *Moraxella* są lipidowane [33]. Powszechne występowanie oporności *M. catarrhalis* na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe ma wpływ na obniżenie skuteczności terapii tymi lekami skierowanej przeciwko szczepom współwystępującym z *Moraxella* w obrębie dróg oddechowych [22, 64]. Pomimo naturalnej oporności na trimetoprim, większość szczepów *M. catarrhalis* jest wrażliwa na trimetoprim w połączeniu z sulfametoksazolem (kotrimoksazol). Według badań Flamm'a i wsp. [27] powyżej 90% szczepów w Europie, USA, Ameryce Południowej i Regionie Zachodniego Wybrzeża Pacyfiku było wrażliwych na kotrimoksazol. Ostatnio coraz częściej pojawiają się jednak informacje na temat wzrastającej oporności na ten antybiotyk. W pracy Maraki i Papadakis'a [50] przeprowadzonej na terenie Grecji zaobserwowano wzrost liczby szczepów opornych na kotrimoksazol z 30% w 2009 roku do 32,3% w latach 2011–2012. Abdullah i wsp. [1] w swoich badaniach przeprowadzonych na terenie Pakistanu, odnotowali oporność wśród 90% wyizolowanych szczepów. Również Gupta i wsp. [30] w swoich badaniach odnotowali wysoką oporność na ten antybiotyk tj. 82,5% badanych szczepów. Izolaty *M. catarrhalis* w większości przypadków są wrażliwe na działanie takich antybiotyków jak erytromycyna, chloramfenikol, tetracyklina, gentamycyna i rifampicyna. Fluorochinolony również są bardzo skuteczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez *M. catarrhalis*. Doniesienia na temat oporności na wymienione antybiotyki pojawiają się sporadycznie w literaturze światowej [1, 80, 30].

## 7. Potencjalna możliwość stosowania szczepień

Dwie najczęściej występujące choroby wywoływane przez *M. catarrhalis* to OZUŚ oraz zaostrzenie POChP. Obie choroby mają duże znaczenie kliniczne i ekonomiczne. Efektywna szczepionka mająca zapobiegać OZUŚ u dzieci powinna być skierowana przeciwko trzem najczęstszym bakteriom wywołującym tego typu zakażenie: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* oraz *M. catarrhalis*. Opracowanie skutecznej szczepionki przeciwko *Moraxella* stanowi jednak duże wyzwanie. Pierwszym problemem, z którym muszą zmierzyć się badacze, jest

brak odpowiedniego modelu zwierzęcego [56]. Jako laboratoryjny model aktualnie używane są myszy, jednak jest to model niedoskonały, cechujący się licznymi ograniczeniami. Kilka antygenów jest obecnie przedmiotem badań jako potencjalne składniki szczepionki. Istotną cechą tych antygenów jest ich konstytutywna ekspresja na powierzchni bakterii w trakcie infekcji. Ekspresja genów dla potencjalnie odpowiednich antygenów (np. UspA1 i MID/Hag) jest zmienna fazowo, co z kolei stanowi kolejną przeszkodę w pracach nad szczepionką [89]. Nie mniej jednak białka te zawierają wysoce konserwatywne regiony, które być może zostaną użyte do skonstruowania dobrej szczepionki [44]. Obecne badania wskazują, że skuteczna szczepionka przeciw *M. catarrhalis* powinna być szczepionką poliwalentną [22].

## 8. Podsumowanie

*M. catarrhalis* jest ważnym patogenem dróg oddechowych. Drobnoustrój ten przez wiele lat uznawany był za małoistotny, niechorobotwórczy organizm kolonizujący ciało człowieka. Z tego względu chorobotwórczość, oporność na antybiotyki oraz inne cechy tej bakterii są wciąż zbyt słabo zbadane i wyjaśnione. Zakażenia, wywoływane przez tę bakterię mają duże znaczenie kliniczne z uwagi na częstość występowania oraz ekonomiczne ze względu na generowane koszty leczenia. Obecnie zwraca się szczególną uwagę na potrzebę skonstruowania skutecznej szczepionki, która mogła by zapobiegać zakażeniom i ograniczyć odsetek kolonizacji zwłaszcza wśród małych dzieci. Dlatego też istnieje potrzeba prowadzenia dalszych prac, które pozwolą lepiej poznać mechanizmy warunkujące chorobotwórczość *M. catarrhalis*, zwłaszcza na poziomie molekularnym.

## Piśmiennictwo

1. Abdullah F.E., Ahuja K.R., Kumar H.: Prevalence and emerging resistance of *Moraxella catarrhalis* in lower respiratory tract infections in Karachi. *J. Pak. Med. Assoc.* **63**, 1342–1344 (2013)
2. Ahmed A., Broides A., Givon-Lavi N., Peled N., Dagan R., Greenberg D.: Clinical and laboratory aspects of *Moraxella catarrhalis* bacteremia in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **27**, 459–461 (2008)
3. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, **113**, 1451–1465 (2004)
4. Anon J.B.: Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr. Drugs*, **5**, 25–33 (2003)
5. Arguedas, A., Dagan R., Leibovitz E., Hoberman A., Pichichero M., Paris M.: A multicenter, open label, double tympanocentesis study of high dose cefdinir in children with acute otitis media at high risk of persistent or recurrent infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **25**, 211–218 (2006)



6. Attia A.S., Ram S., Rice P.A., Hansen E.J.: Binding of vitronectin by the *Moraxella catarrhalis* UspA2 protein interferes with late stages of the complement cascade. *Infect. Immun.* **74**, 1597–1611 (2006)
7. Bąk-Drabik K., Ziara D.: Jakość życia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* **72**, 128–133 (2004)
8. Berger U.: Die anspruchlosen Neisserien. *Ergeb. Microbiol. Immunitätsforsch. Exp. Ther.* **36**, 97–167 (1963)
9. Bernhard S., Spaniol V., Aebi C.: Molecular pathogenesis of infections caused by *Moraxella catarrhalis* in children. *Swiss Med. Wkly.* **142**, w13694 (2012)
10. Bluestone C.D.: Pathogenesis of otitis media: role of eustachian tube. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **15**, 281–291 (1996)
11. Bootsma H.J., van Dijk H., Vauterin P., Verhoef J., Mooi F.R.: Genesis of BRO beta-lactamase-producing *Moraxella catarrhalis*: evidence for transformation-mediated horizontal transfer. *Mol. Microbiol.* **36**, 93–104 (2000)
12. Bootsma H.J., van der Heide H.G., van de Pas S., Schouls L.M., Mooi F.R.: Analysis of *Moraxella catarrhalis* by DNA typing: Evidence for a distinct sub-population associated with virulence traits. *J. Infect. Dis.* **181**, 1376–1387 (2000)
13. Bovre K. The Genus *Moraxella* (w) Bergey's manual of systematic bacteriology, red. N.R. Krieg, J.G. Holt, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md., 1984, tom 1, s. 296–303
14. Broides A., Dagan R., Greenberg D., Givon-Lavi N., Leibovitz E.: Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis*: epidemiologic and clinical characteristics. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 1641–1647 (2009)
15. Brook I.: Acute sinusitis in children. *Pediatr. Clin. North. Am.* **60**, 409–424 (2013)
16. Brooks M.J., Sedillo J.L., Wagner N., Laurence C.A., Wang W., Attia A.S., Hansen E.J., Gray-Owen S.D.: Modular arrangement of allelic variants explains the divergence in *Moraxella catarrhalis* UspA protein function. *Infect. Immun.* **76**, 5330–5340 (2008)
17. Catlin B.W.: Transfer of the organism named *Neisseria catarrhalis* to *Branhamella* gen. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **20**, 155–159 (1970)
18. Catlin B.W.: *Branhamaceae* fam. nov., a proposed family to accommodate the genera *Branhamella* and *Moraxella*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **41**, 320–323 (1991)
19. Christensen J.J., Keiding J., Schumacher H., Bruun B.: Recognition of a new *Branhamella catarrhalis*/3-lactamase – BRO-3. *J. Antimicrob. Chemother.* **28**, 774–775 (1991)
20. Collazos J., de Miguel J., Ayarza R.: *Moraxella catarrhalis* bacteremic pneumonia in adults: two cases and review of the literature. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **11**, 237–240 (1992)
21. Daoud A., Abuekteish F., Masaadeh H.: Neonatal meningitis due to *Moraxella catarrhalis* and review of the literature. *Ann. Trop. Paediatr.* **16**, 199–201 (1996)
22. de Vries S.P., Bootsma H.J., Hays J.P., Hermans P.W.: Molecular aspects of *Moraxella catarrhalis* pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **73**, 389–406 (2009)
23. Edwards K.J., Schwingel J.M., Datta A.K., Campagnari A.A.: Multiplex PCR assay that identifies the major lipooligosaccharide serotype expressed by *Moraxella catarrhalis* clinical isolates. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 6139–6143 (2005)
24. Ejlersen T., Thisted E., Ebbesen F., Olesen B., Renneberg J.: *Branhamella catarrhalis* in children and adults: a study of prevalence, time of colonisation, and association with upper and lower respiratory tract infections. *J. Infect.* **29**, 23–31 (1994)
25. Enright M.C., Carter P.E., MacLean I.A., McKenzie H.: Phylogenetic relationships between some members of the genera *Neisseria*, *Acinetobacter*, *Moraxella*, and *Kingella* based on partial 16S ribosomal DNA sequence analysis. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **44**, 387–391 (1994)
26. Faden H., Harabuchi Y., Hong J.J.: Epidemiology of *Moraxella catarrhalis* in children during the first two years of life: relationship to otitis media. *J. Infect. Dis.* **169**, 1312–1317 (1994)
27. Flamm R.K., Sader H.S., Farrell D.J., Jones R.N.: Macrolide and tetracycline resistance among *Moraxella catarrhalis* isolates from 2009 to 2011. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **74**, 198–200 (2012)
28. Forsgren A., Brant M., Karamehmedovic M., Riesbeck K.: The immunoglobulin D-binding protein MID from *Moraxella catarrhalis* is also an adhesin. *Infect. Immun.* **71**, 3302–3309 (2003)
29. Gupta N., Arora S., Kundra S.: *Moraxella catarrhalis* as a respiratory pathogen. *Indian J. Pathol. Microbiol.* **54**, 769–771 (2011)
30. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P.: Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* **2**, 95–108 (2004)
31. Hall-Stoodley L., Kerschner J.E. i wsp.: Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA*, **296**, 202–211 (2006)
32. Harnes K.M., Blackwood R.A., Burrows H.L., Cooke J.M., Harrison R.V., Passamani P.P.: Otitis media: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician.* **88**, 435–440 (2013)
33. Hays J.P. Chapter 3.3.38. The Genus *Moraxella* (w) The Prokaryotes. red. M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.H. Schleifer, E. Stackebrandt. Springer-Verlag, New York, 2006, **6**, 958–987.
34. Heiniger N., Spaniol V., Troller R., Vischer M., Aebi C.: A reservoir of *Moraxella catarrhalis* in human pharyngeal lymphoid tissue. *J. Infect. Dis.* **196**, 1080–1087 (2007)
35. Hill D.J., Edwards A.M., Rowe H.A., Virji M.: Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule (CEACAM)-binding recombinant polypeptide confers protection against infection by respiratory and urogenital pathogens. *Mol. Microbiol.* **55**, 1515–1527 (2005)
36. Hiramata T., Hagiwara K. i wsp.: HIRA-TAN: a real-time PCR-based system for the rapid identification of causative agents in pneumonia. *Respir. Med.* **108**, 395–404 (2014)
37. Hoiczky E., Roggenkamp A., Reichenbecher M., Lupas A., Heesemann J.: Structure and sequence analysis of *Yersinia* YadA and *Moraxella* UspAs reveal a novel class of adhesins. *EMBO J.* **19**, 5989–5999 (2000)
38. Hol C., Schalén C., Verduin C.M., Van Dijke E.E., Verhoef J., Fleer A., Van Dijk H.: *Moraxella catarrhalis* in acute laryngitis: infection or colonization? *J. Infect. Dis.* **174**, 636–638 (1996).
39. Jecker P., McWilliam A., Napoli S., Holt P.G., Pabst R., Westhofen M., Westermann J.: Acute laryngitis in the rat induced by *Moraxella catarrhalis* and *Bordetella pertussis*: number of neutrophils, dendritic cells, and T and B lymphocytes accumulating during infection in the laryngeal mucosa strongly differs in adjacent locations. *Pediatr. Res.* **46**, 760–766 (1999)
40. Jin Y.: *Moraxella catarrhalis* meningitis: a case report. *Chin. Med. J.* **113**, 381–382 (2000)
41. Kaur R., Czup K., Casey J.R., Pichichero M.E.: Correlation of nasopharyngeal cultures prior to and at onset of acute otitis media with middle ear fluid cultures. *BMC Infect. Dis.* **5**, 640 (2014)
42. Karalus R., Campagnaria A.: *Moraxella catarrhalis*: a review of an important human mucosal pathogen. *Microbes Infect.* **2**, 547–559 (2000)
43. Kunthalert D., Henghiranyawong K., Sistanarain A., Khoothiam K.: A single-step polymerase chain reaction for simultaneous detection and differentiation of nontypeable and serotypeable *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **77**, 275–280 (2013)
44. La Fontaine E.R., Snipes L.E., Bullard B., Brauer A.L., Sethi S., Murphy T.F.: Identification of domains of the Hag/MID surface protein recognized by systemic and mucosal antibodies in adults

- with chronic obstructive pulmonary disease following clearance of *Moraxella catarrhalis*. *Clin. Vaccine Immunol.* **16**, 653–659 (2009)
45. Larsen M.V., Janner J.H., Nielsen S.D., Friis-Møller A., Ringbaek T., Lange P.: Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital. *Scand. J. Infect. Dis.* **41**, 26–32 (2009)
  46. Leach A.J., Boswell J.B., Asche V., Nienhuys T.G., Mathews J.D.: Bacterial colonization of the nasopharynx predicts very early onset and persistence of otitis media in Australian Aboriginal infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **13**, 983–989 (1994)
  47. Levy F., Leman S.C., Sarubbi F.A., Walker E.S.: Nosocomial transmission clusters and risk factors in *Moraxella catarrhalis*. *Epidemiol. Infect.* **137**, 581–590 (2009)
  48. Liu X.T., Wang G.L., Luo X.F., Chen Y.L., Ou J.B., Huang J., Rong J.Y.: Spectrum of pathogens for community-acquired pneumonia in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, abstrakt **15**, 42–45 (2013)
  49. Lutwick L., Fernandes L.: The Other Siblings: Respiratory Infections Caused by *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **8**, 215–221 (2006)
  50. Maraki S., Papadakis I.S.: Antimicrobial Resistance Trends among Community-Acquired Respiratory Tract Pathogens in Greece, 2009–2012. *Sci. World J.* **2014**, 941564. (2014)
  51. Marom T., Alvarez-Fernandez P.E., Jennings K., Patel J.A., McCormick D.P., Chonmaitree T.: Acute Bacterial Sinusitis Complicating Viral Upper Respiratory Tract Infection in Young Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **33**, 803–808 (2014)
  52. McGregor K., Chang B.J., Mee B.J., Riley T.V.: *Moraxella catarrhalis*: clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO betalactamases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **17**, 219–234 (1998)
  53. Monso E., Ruiz J., Rosell A., Manterola J., Fiz J., Morera J., Ausina V.: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **152**, 1316–1320 (1995)
  54. Murphy S., Fitzgerald M., Mulcahy R., Keane C., Coakley D., Scott T.: Studies on haemagglutination and serum resistance status of strains of *Moraxella catarrhalis* isolated from the elderly. *Gerontol.* **43**, 277–282 (1997)
  55. Murphy T.F., Brauer A.L., Grant B.J., Sethi S.: *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **172**, 195–199 (2005)
  56. Murphy T.F., Parameswaran G.I.: *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 124–131 (2009)
  57. Niedzielska G.: Ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci. *Nowa Med.* **2**, 113–116 (2009)
  58. Okada F., Ando Y., Nakayama T., Tanoue S., Ishii R., Ono A., Watanabe M., Takaki H., Maeda T., Mori H.: Pulmonary thin-section CT findings in acute *Moraxella catarrhalis* pulmonary infection. *Br. J. Radiol.* **84**, 1109–1114 (2011)
  59. Olivieri I., Padula A., Armignacco L., Sabatella V., Mancino M.: Septic arthritis caused by *Moraxella catarrhalis* associated with infliximab treatment in a patient with undifferentiated spondylarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 105–106 (2004)
  60. Patterson T.F., Patterson J.E., Masecar B.L., Barden G.E., Hierholzer W.J., Zervos M.J.: A nosocomial outbreak of *Branhamella catarrhalis* confirmed by restriction endonuclease analysis. *J. Infect. Dis.* **157**, 996–1001 (1988)
  61. Paul A.C., Varkki S., Mathews M.S., Moses P.D.: Pseudo-gonococcal ophthalmia neonatorum. *Indian Pediatr.* **37**, 1368–1370 (2000)
  62. Pearson M.M., Hansen E.J.: Identification of gene products involved in biofilm production by *Moraxella catarrhalis* ETSU-9 *in vitro*. *Infect. Immun.* **75**, 4316–4325 (2007)
  63. Pearson M.M., Laurence C.A., Guinn S.E., Hansen E.J.: Biofilm formation by *Moraxella catarrhalis* *in vitro*: roles of the UspA1 adhesin and the Hag hemagglutinin. *Infect. Immun.* **74**, 1588–1596 (2006)
  64. 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.: Residence of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* within polymicrobial biofilm promotes antibiotic resistance and bacterial persistence *in vivo*. *Pathog. Dis.* **70**, 280–288 (2014)
  65. Perez Vidakovics M.L., Riesbeck K.: Virulence mechanisms of *Moraxella* in the pathogenesis of infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **22**, 279–285 (2009)
  66. Qin L., Masaki H., Gotoh K., Furumoto A., Terada M., Watanabe K., Watanabe H.: Molecular epidemiological study of *Moraxella catarrhalis* isolated from nosocomial respiratory infection patients in a community hospital in Japan. *Intern. Med.* **48**, 797–803 (2009)
  67. Revai K., McCormick D.P., Patel J., Grady J.J., Saeed K., Chonmaitree T.: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatr.* **117**, 1823–1829 (2006)
  68. Richards S.J., Greening A.P., Enright M.C., Morgan M.G., McKenzie H.: Outbreak of *Moraxella catarrhalis* in a respiratory unit. *Thorax.* **48**, 91–92 (1993)
  69. Rodriguez W.J., Schwartz R.H.: *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **18**, 942–944 (1999)
  70. Rotta A.T., Asmar B.I., Ballal N., Canady A.: *Moraxella catarrhalis* ventriculitis in a child with hydrocephalus and an external ventricular drain. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **14**, 397–398 (1995)
  71. Rovers M.M., Glasziou P., Appelman C.L., Burke P., McCormick D.P., Damoiseaux R.A., Little P., Le Saux N., Hoes A.W.: Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with Otitis media not treated initially with antibiotics: A meta-analysis of individual patient data. *Pediatr.* **119**, 579–585 (2007)
  72. Saito R., Nonaka S., Fujinami Y., Matsuoka S., Nakajima S., Nishiyama H., Okamura N.: The frequency of BRO  $\beta$ -lactamase and its relationship to antimicrobial susceptibility and serum resistance in *Moraxella catarrhalis*. *J. Infect. Chemother.* **20**, 6–8 (2014)
  73. Sakwinska O., Bastic Schmid V., Berger B., Bruttin A., Keitel K., Lepage M., Moine D., Ngom Bru C., Brüssow H., Gervais A.: Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients. *J. Clin. Microbiol.* **52**, 1590–1594 (2014)
  74. Sano N., Matsunaga S., Akiyama T., Nakashima Y., Kusaba K., Nagasawa Z., Koizumi S., Goto M., Miyamoto H.: *Moraxella catarrhalis* bacteraemia associated with prosthetic vascular graft infection. *J. Med. Microbiol.* **59**, 245–250 (2010)
  75. Schale'n L., Christensen P., Kamme C., Miorner H., Pettersson K.I., Schale'n C. High isolation rate of *Branhamella catarrhalis* from the nasopharynx in adults with acute laryngitis. *Scand. J. Infect. Dis.* **12**, 277–280 (1980)
  76. Sethi S., Murphy T.F.: Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* **359**, 2355–2365 (2008)
  77. Sethi S., Sethi R., Eschberger K., Lobbins P., Cai X., Grant B.J., Murphy T.F.: Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **176**, 356–361 (2007)
  78. Shaikh N., Wald E.R., Jeong J.H., Kurs-Lasky M., Bowen A., Flom L.L., Hoberman A.: Predicting response to antimicrobial therapy in children with acute sinusitis. *J. Pediatr.* **164**, 536–541 (2014)

79. Sheikh S.O., Fasih N., Irfan S., Zafar A.:  $\beta$ -Lactamase production and antimicrobial susceptibility pattern of *Moraxella catarrhalis* isolates: report from Pakistan. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **7**, 228–231 (2014)
80. Sheikh AF., Saki N., Roointan M., Ranjbar R., Yadyad M.J., Kaydani A., Aslani S., Babaei M., Goodarzi H.: Identification of *Alloiococcus otitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in Children With Otitis Media With Effusion. *Jundishapur. J. Microbiol.* **21**, 8: e17985 (2015)
81. Singh B., Al-Jubair T., Voraganti C., Andersson T., Mukherjee O., Su Y.C., Zipfel P., Riesbeck K.: *Moraxella catarrhalis* binds plasminogen to evade host innate immunity. *Infect Immun.* DOI: 10.1128/IAI.00310-15 (2015)
82. Slevogt H., Seybold J., Tiwari K.N., Hocke A.C., Jonat C., Dietel S., Hippenstiel S., Singer B.B., Bachmann S., Suttorp N., Opitz B.: *Moraxella catarrhalis* is internalized in respiratory epithelial cells by a trigger-like mechanism and initiates a TLR2- and partly NOD1-dependent inflammatory immune response. *Cell Microbiol.* **9**, 694–707 (2007)
83. Spaniol V., Heiniger N., Troller R., Aebi C.: Outer membrane protein UspA1 and lipooligosaccharide are involved in invasion of human epithelial cells by *Moraxella catarrhalis*. *Microbes Infect.* **10**, 3–11 (2008)
84. Stefanou J., Agelopoulou A.V., Sipsas N.V., Smilakou N., Avlami A.: *Moraxella catarrhalis* endocarditis: case report and review of the literature. *Scand. J. Infect. Dis.* **32**, 217–218 (2000)
85. Sy M.G., Robinson J.L.: Community-Acquired *Moraxella catarrhalis* Pneumonia in Previously Healthy Children. *Pediatr. Pulm.* **45**, 674–678 (2010)
86. Tan T.T., Nordstrom T., Forsgren A., Riesbeck K.: The respiratory pathogen *Moraxella catarrhalis* adheres to epithelial cells by interacting with fibronectin through ubiquitous surface proteins A1 and A2. *J. Infect. Dis.* **192**, 1029–1038 (2005)
87. Tan T.T., Forsgren A., Riesbeck K.: The respiratory pathogen *Moraxella catarrhalis* binds to laminin via ubiquitous surface proteins A1 and A2. *J. Infect. Dis.* **194**, 493–497 (2006)
88. Tan T.T., Morgelin M., Forsgren A., Riesbeck K.: *Haemophilus influenzae* survival during complement-mediated attacks is promoted by *Moraxella catarrhalis* outer membrane vesicles. *J. Infect. Dis.* **195**, 1661–1670 (2007)
89. Tan T.T., Riesbeck K.: Current progress of adhesins as vaccine candidates for *Moraxella catarrhalis*. *Expert. Rev. Vaccines*, **6**, 949–956 (2007)
90. Tanyel E., Taşdelen Fişgin N., Esen S., Darka O., Bahçivan M., Leblebicioğlu H., Tülek N.: A rare case of endocarditis due to *Moraxella catarrhalis* in an immunocompetent patient. *Mikrobiol. Bul.* **43**, 667–670 (2009)
91. Verduin C.M., Kools-Sijmons M., van der Plas J., Vlooswijk J., Tromp M., van Dijk H., Banks J., Verbrugh H., van Belkum A.: Complement-resistant *Moraxella catarrhalis* forms a genetically distinct lineage within the species. *FEMS Microbiol. Lett.* **184**, 1–8 (2000)
92. Verduin C.M., Hol C., Fleer A., Dijk H.J., Berkum A.V.: *Moraxella catarrhalis* from emerging to established pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**, 125–144 (2002)
93. Verhaegh S.J.C., Lebon A., Saarloos J.A., Verbrugh H.A., Jad-doe V.W.V., Hofman A., Hays J.P., Moll H.A., van Belkum A.: Determinants of *Moraxella catarrhalis* colonization in healthy Dutch children during the first 14 months of life. *Clin. Microbiol. Infect.* **16**, 992–997 (2010)
94. Verhaegh S.J., Snippe M.L., Levy F., Verbrugh H.A., Jad-doe V.W., Hofman A., Moll H.A., van Belkum A., Hays J.P.: Colonization of healthy children by *Moraxella catarrhalis* is characterized by genotype heterogeneity, virulence gene diversity and co-colonization with *Haemophilus influenzae*. *Microbiol.* **157**, 169–178 (2011)
95. Verhaegh S.J., Streefland A., Dewnarain J.K., Farrell D.J., van Belkum A., Hays J.P.: Age-related genotypic and phenotypic differences in *Moraxella catarrhalis* isolates from children and adults presenting with respiratory disease in 2001–2002. *Microbiol.* **154**, 1178–1184 (2008)
96. Verhaegh S.J.C., Flores A.R., van Belkum A., Musser J.M., Hays J.P.: Differential Virulence Gene Expression of Group A *Streptococcus* Serotype M3 in Response to Co-Culture with *Moraxella catarrhalis*. *PLoS ONE*. **8**, e62549 (2013)
97. Verjano S.F., Calvo R.C., Pérez N.V.: *Moraxella catarrhalis* as a cause of osteomyelitis in the infant. *An. Esp. Pediatr.* **56**, 190–191 (2002)
98. Vuononvirta J., Peltola V., Mertsola J., He Q.: Risk of repeated *Moraxella catarrhalis* colonization is increased in children with Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32**, 1185–1188 (2013)
99. Wirth T., Morelli G., Kusecek B., van Belkum A., van der Schee C., Meyer A., Achtman M.: The rise and spread of a new pathogen: seroresistant *Moraxella catarrhalis*. *Genome Res.* **17**, 1647–1656 (2007)
100. Zielnik-Jurkiewicz B., Fudalej P.: Specyfika diagnostyki i leczenia zapalenia zatok w wieku rozwojowym. *Terapia*, **5**, 28–34 (2009)