

## دراسة بحثية حول الخمج بالمتقلبات ومضاعفات الإنتانات البولية وتطوير تدابير السيطرة

د. سمير طوفان \*

د. فهيم عبد العزيز \*\*

(تاريخ الإيداع ١١/٢١ / 2023 - تاريخ النشر 13 / 7 / 2023)

□ ملخص □

خمج المسالك البولية، هو الالتهاب الذي يصيب جزء أو أكثر من الجهاز البولي. إن المسالك البولية السفلى (الإحليل والمثانة)، هي الأكثر عرضة للالتهاب. تشاهد سريرياً تبعاً لمكان الالتهاب : التهابات الحويضة والكلية الحادة Acute pyelonephritis، التهابات المثانة Cystitis، التهاب الإحليل Urethritis، وقد تلتحق بها في كثير من الحالات التهابات بعض أجزاء الجهاز التناسلي. تحدث معظم الأخماج بعد دخول العوامل الممرضة إلى المسالك البولية من خلال الإحليل، ثم تبدأ بالتكاثر والانتشار والتصاعد. تشمل عوامل الخطر للأخماج البولية: جنس المريض، الفعالية الجنسية، السن وبعض العوامل الأخرى كاستخدام القناطر، الأمراض المزمنة والحصيات.

تنتشر المتقلبات الرائعة *Proteus mirabilis* على نطاق واسع في الطبيعة، والمسالك المعوية عامل رئيسي في التهاب الحويضة والكلية والتهاب المسالك البولية والتهاب البروستات، والتهابات المسالك البولية المرتبطة بالقسطرة (CAUTIs)

يؤدي الاستعمار الجرثومي بالمتقلبة للمسالك البولية والقنطرة إلى الإصابة بالخمج، ومع زيادة المجمع الميكروبي في الأغشية الحيوية وزيادة مدة بقاء القسطرة، تعزل المتقلبات بكثرة. تمتلك المتقلبات الرائعة طيفاً واسعاً من عوامل الفوعة، ومن أكثر عوامل الفوعة التي تعبر عن ضراوة هذه الجراثيم (الحركية، الالتصاق والتجمع على الأسطح وتشكيل الأغشية الحيوية).

إن المتقلبات الرائعة *Proteus mirabilis* هي جراثيم سالبة الغرام، متحركة، ومع وجود عوامل الالتصاق، والفوعة الأخرى مثل اليورياز، والبروتياز والسموم الخلوية كالهيموليزين تسبب ضرراً نسيجياً أثناء العدوى، فتسبب التهابات بولية معقدة، مصحوبة بتطور حصيات في المثانة أو الكلى.

تمتلك المتقلبة الرائعة *P. mirabilis* سياتاً، وتنتج عديد السكاريد وهذا ما يسمح لها بالحركة السهلة والارتباط على طول الأسطح (المعدات الطبية، القناطر) ويساعدها في الغزو والاستعمار وتكوين الأغشية الحيوية، ومقاومة دفاعات الثوي وبعض الصادات الحيوية.

في هذه الدراسة البحثية، نسلط الضوء على دور المتقلبة الرائعة *P. mirabilis* وعوامل فوعتها الرئيسية المرتبطة بمراحل مختلفة من الخمج، في التهابات المسالك البولية، وأفاق التطورات الحالية في السيطرة والتحكم.

**كلمات مفتاحية:** المتقلبة الرائعة، خمج المسالك البولية، الفوعة، الأمراض، المعالجة، الوقاية، اللقاحات.

\* مدرس في قسم الجراحة، كلية الطب، جامعة طرطوس

\*\*أستاذ: قسم الطب المخبري - كلية الطب - جامعة طرطوس

## research study about *Proteus* Infection and complications of urinary infection , development of control measures

Dr. Samir Toufan\*

Dr. Faheem Abdel Aziz\*\*

(Received 21/11/2023. Accepted 13/7/2023)

### □ ABSTRACT □

Urinary tract infection (UTI) is the inflammation that affects one or more parts of the urinary system, , but the lower urinary tract, that is, the urethra and bladder, is the most susceptible to infection. And depending on the area in which it occurs. Inflammation, seen clinically: acute pyelonephritis, cystitis, urethritis, and infections of some parts of the reproductive system may join in many infections.

Most infections occur after pathogenic microorganisms, enter the urinary tract through the urethra, and then begin to multiply, spread and escalate. risk factors for urinary infections include :Gender, sexual activity, age, and other factors such as catheter use, chronic diseases and stones .

*Proteus Mirabilis* is widespread in nature, and the intestinal tract is a major factor in pyelonephritis, urinary tract infection, prostatitis, and catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs).

Bacterial colonization of *Proteus mirabilis* in the urinary tract and catheters leads to infection, and as the microbial community of biofilms increases and the duration of catheter placement increases, *Proteus mirabilis* are sequestered abundantly for their ability to assemble and form biofilms. *Proteus mirabilis* possesses a wide spectrum of virulence factors, and among the most virulent factors that express the virulence of these bacteria (kinetics, adhesion and aggregation on surfaces and the formation of biofilms).

*Proteus mirabilis* are Gram-negative bacteria, motile, and their movement mediated by flagella is a virulence factor that helps them to reach the host's urinary tract and initiate invasion and colonization. With movement ,adhesion and other virulence factors such as urease, proteases and cytotoxins such as hemolysin, they cause tissue damage during infection, causing complex urinary infections, Accompanied by the development of stones in the bladder or kidneys. *P. mirabilis* has flagella, produces a polysaccharide that allows it to easily move and bind along surfaces (medical equipment, catheters) and aids in invasion, colonization, formation of biofilms, resistance to host defenses and some antibiotics.

In this reference study, we highlight the role of *P. mirabilis* and its main virulence factors associated with different stages of infection, in urinary tract infections, and the prospects for current developments in control.

**Keywords:** *Proteus mirabilis*, Urinary tract infection, virulence, pathogenicity, treatment, prevention, Vaccines.

\*Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tartous University

\*\*Professor: Laboratory Medicine Department - Faculty of Medicine - Tartous University

## مقدمة

المتقلبة الرائعة *Proteus mirabilis* من عائلة الجراثيم المعوية، سالبة الغرام، مسبب متكرر لخمج المسالك البولية عامة، والمسالك البولية المرتبطة بالفتطرة catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs))، وهذا يعزى إلى قدرتها على تكوين الأغشية الحيوية على أسطح القسطرة، ويسهم في ذلك عدد من عوامل الفوعة، التي تشمل بروتينات الالتصاق وعديدات السكاريد الدهنية وإنزيم اليورياز [1]. إنتاج اليوريا والحركة القوية من السمات المميزة للمتقلبة *P. mirabilis*، إضافة إلى كونها سلبية اللاكتوز، وسلبية الإندول، وتنتج كبريت الهيدروجين H<sub>2</sub>S [2]. وهي تشكل عبئاً كبيراً على الصحة العامة، إذ يؤدي الخمج الحاد إلى التهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية وتحصي المسالك البولية وتجرثم الدم [3]. تمتلك المتقلبة خاصية الالتصاق والحركة المحددة التي تسمح لها بالصعود إلى المثانة ضد تدفق البول، وبعد الاستعمار الأولي، تصعد بالحالب ويبدأ التفاعل مع الخلايا الظهارية في الحويضة الكلوية، مما يسمح لها باستعمار الكلى [4]. وقد تخترق جدار الأنبوب الكلوي وتدخل إلى الدم [5]. يتفاح استمرار الإصابة بالخمج بالمتقلبة الرائعة *P. mirabilis*. بسبب قدرة هذه الجرثومة على التسبب في تكوين حصيات المسالك البولية، وتشكيل غلاف حيوي على أسطح الفتطرة الداخلية [6] التي توفر مكاناً محمياً من الخلايا المناعية المضيفة والصادات الحيوية، مما يجعل العلاج بالصادات الحيوية غير فعال [7]. يحفز يورياز المتقلبة الرائعة *P. mirabilis* التحلل المائي لليوريا إلى ثاني أكسيد الكربون والنشادر، ويرفع تركيز النشادر المتزايد درجة الحموضة البيئية، التي تتوسط في ترسيب الأيونات متعددة التكافؤ القابلة للذوبان بشكل طبيعي من البول، وبالتحديد يؤدي ترسيب أيونات المغنيسيوم والأمونيوم والفوسفات والكالسيوم إلى تكوين بلورات ستروفيت وكربونات هيدروكسيباتيت التي تتكون منها حصيات المسالك البولية [8]. مما قد يؤدي إلى حدوث تلف شديد في المثانة والكلى وانسداد القسطرة البولية [9]. وصف Chi. Yu, Chena Yen [10] المتقلبة الرائعة بأنها مسبب شائع مسؤول عن التهابات المسالك البولية المعقدة (UTIs) complicated urinary tract infections التي قد تسبب تجرثم الدم، لذلك قام بتحديد عوامل خطر تجرثم الدم ومعدلات الوفيات من *P. mirabilis* UTI. وتضمنت دراسته ٦٧ حالة لخمج المسالك البولية جرثومي المنشأ و ١٢٤ حالة لخمج المسالك البولية غير الجرثومية، وتم اعتبار النتائج:

- الخمج المكتسب من المجتمع ( $p = 0.017$ )
- استسقاء الكلية ( $p = 0.017$ )،
- العدلات < ١٠٪ من عدد خلايا الدم البيضاء ( $p = 0.001$ )،
- ارتفاع الحرارة أو انخفاض حرارة الجسم ( $p = 0.047$ )،
- تركيز البروتين التفاعلي CRP في الدم < ١٠٠ مجم / لتر ( $p = 0.002$ )،

عوامل خطر مستقلة لإنتانات المسالك البولية الجرثومية بـ *P. mirabilis*. إذ توفي ١١ مريضاً من المجموعة الجرثومية و ٦ مرضى من لمجموعة غير الجرثومية. لذلك يجب على الأطباء التعامل بعناية مع الحالات التي تتضمن عوامل خطر تجرثم الدم وأخذ هذه النتائج بعين الاعتبار.

في دراسة لتوصيف أنماط الحساسية للصادات الحيوية، وعوامل الضراوة، والارتباط النسيلي لمزارع المتقلبة الرائعة من المرضى المصابين بخمج المسالك البولية في إيران، أظهرت جميع المزارع القدرة على تكوين الغشاء

الحيوي (الببوفيلم) وحالات الدم (الهيموليزين) ، وتراوحت مقاومة الصادات الحيوية من ٥٩.١٪ للكوتريموكسازول إلى ٢.٧٪ للأموكسيسيلين- حمض كلافلونيك. وتم تصنيف ١٦ من العزلات (١٤.٥٪) على أنها مقاومة لأدوية متعددة (MDR) multi-drug resistant [11].

تلعب الهياكل الغشائية للمتقلبة الرائعة *P. mirabilis* مثل الأغشية الحيوية البلورية *crystalline biofilms* دوراً مهماً في تطور وتفاقم التهابات المسالك البولية وإعادة العدوى، خاصة خمج المسالك البولية الناجم عن القثطرة، [ 12] . مع زيادة مدة بقاء القثطرة البولية، يمكن عزل المتقلبة الرائعة من أكثر من ٤٠٪ من المرضى الذين يخضعون للقسطرة على المدى الطويل [ 13]. وهي سبب رئيسي لخمج المسالك البولية المرتبط بالقثطرة (CAUTIs) ، وتشكل عبئاً كبيراً على الصحة العامة مرتبطاً بالرعاية الصحية في جميع أنحاء العالم. تؤدي العدوى الحادة بالمتقلبة الرائعة إلى التهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية وتحصي المسالك البولية وتجترم الدم في كثير من الأحيان [14]. حسب معطيات [15] Allison N Norsworthy فإن المتقلبة الرائعة المنتجة لليوريز ممرضة نموذجية للمسالك البولية، وتسبب هذه الجراثيم المتنوعة عدوى حصوية في المسالك البولية وتشكل أغشية حيوية بلورية في القناطر البولية المستقرة، مما يؤدي في كثير من الأحيان إلى خمج متعدد مختلط. وقد اكتشف أن هذه البكتيريا تشكل مجموعات كبيرة في تجويف المثانة التي تشكل مواقع لتشكيل الحصيات.

### أهداف ومواضيع الدراسة

- دراسة خصائص المتقلبات وعوامل الفوعة والأمراض
- تحديد وبائيات الخمج بالمتقلبات .
- وصف الأمراض والمظاهر السريرية للخمج بالمتقلبات .
- تحديد وتطوير أساليب العلاج والوقاية من الخمج بالمتقلبات

### الدراسة البحثية

#### المتقلبات *Proteus*

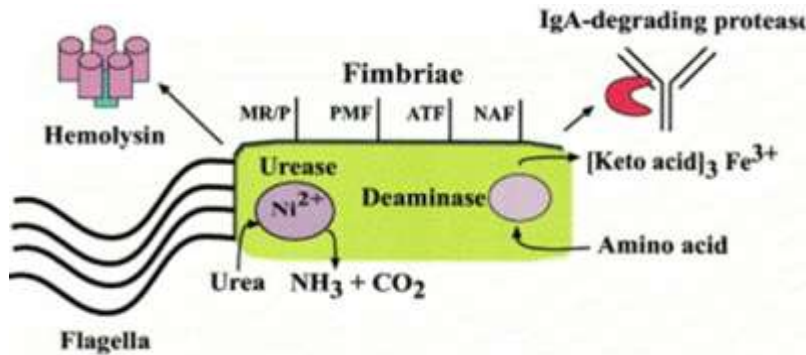
تنتشر المتقلبات *Proteus* في الطبيعة، وتعيش في التربة والمياه، والمجاري، كما توجد في المخلفات العضوية، وتعد جزءاً من النبيت المعوي البشري. تنتمي لعائلة *Enterobacteriaceae*، متحركة بالأسواط، بدون محفظة، وغير متبوعة. غير مخمرة للاكتوز (NLF). تسبب أحياناً انتهازية في المسالك البولية، و تضم عدة أنواع أهمها، النوعان المتقلبات الرائعة *P. mirabilis* والمتقلبة الاعتيادية *P. vulgaris*. بالإضافة إلى *P. myxofaciens*, *P. penneri* ، وهي عصيات سالبة الغرام، متعددة الأشكال، مستقيمة غالباً، حجمها ٣-١ ميكرومتر × ٠.٥ ميكرومتر. هوائية أو لا هوائية مخرية، تنمو على المستنبتات الجرثومية العادية بين حرارة ١٠-٤٠ درجة مئوية بشكل منتشر وزاحف. تُظهر المستعمرات على أجار الدم نمواً كثيفاً (احتشاد)، وعلى أجار MacConkey تنتج الـ *Proteus* مستعمرات فردية، غير مخمرة للاكتوز، بعد ٢٤ ساعة من الحضانة بالحرارة ٣٥-٣٧ درجة مئوية. وفي *CLED agar* تكون المستعمرات أيضاً فردية، شفافة وذات اللون الأزرق الرمادي. [16,17]

### عوامل الفوعة والإمراضية

عديد السكاريد الدهني من المستضدات السطحية للمتقلبة lipopolysaccharide ويسمى بالمستضد الجسدي O، وهو مستضد ثابت حرارياً. يوجد تنوع كبير في مستضدات O، وتم التعرف على العديد من الأنماط المصلية لهذا المستضد، ويعد تنوع المستضد O مهماً لتكيف المتقلبة مع النوي والبيئات المختلفة، وقد تم استخدامه لتحديد الأنماط المصلية لمزارع الـ *Proteus*. أما المستضدات السوطية H فهي متأثرة بالحرارة، وتخضع لتباينات مستضدية نتيجة إعادة التركيب. FlaA هو السوط الرئيسي، يمكن أن يحدث إعادة التركيب بين السوطين flaA و flaB. ينتج عنها سوط مميز مستضدياً flaAB. المتقلبات التي تمتلك سوطاً هجيناً محددًا من FlaAB أكثر حركية في ظل ظروف الملوحة العالية (255-425 mM NaCl) أو درجة الحموضة الشديدة (Ph 5,2-8,2) مقارنةً بذات السوط البري من النوع FlaA، على العكس من ذلك فإن السوط من النوع البري يمنح ميزة حركية في الملوحة المنخفضة (85 mM NaCl) [18].

تنمو ذراري (سلالات) المتقلبة *Proteus* المسوطة على الآجار كغشاء سطحي رقيق، بينما تكون الأنماط غير المسوطة بدون غشاء سطحي.. [16,17].

تعتبر المتقلبات من مسببات الأخماج الانتهازية. منتشرة على نطاق واسع في الطبيعة وتلعب أنواع المتقلبة دوراً بيئياً مهماً. والمتقلبة الرائعة *Proteus mirabilis*، والمتقلبة الاعتيادية *P. vulgaris*، و *P. penneri*، قادرة على إثارة أحداث مرضية في مناطق مختلفة من جسم الإنسان، حيث لديها العديد من عوامل الفوعة مثل الأهداب والأسواط واليوريز والهيموليزين (الصورة (١)) [19].



الصورة (١) عوامل فوعة المتقلبة الرائعة

تقوم الأهداب fimbriae بالالتصاق الجرثومي بالأسطح الظهارية، وتعتبر هذه الخاصية أهم عوامل الفوعة، ويلعب دوراً مهماً في بدء التهاب المسالك البولية. تتواجد الـ *Proteus spp* في الغالب في الجزء المعوي، وتستعمر المنطقة المحيطة بالإحليل ثم تصعد إلى المثانة، مما يتسبب في ظهور أعراض الإصابة الجرثومية، وإصابة خلايا الظهارة البولية مهمة جداً في هذه العملية لحالات الخمج التي يسببها *Proteus spp* [20]. تلتصق الجراثيم بالأسطح الظهارية والقثطرة. أثناء الخمج، تحدث الأضرار النسيجية بسبب السموم الخلوية مثل الهيموليزين والبروتياز، التي تنتقل ذاتياً [20].

تمتلك المتقلبة الرائعة *P. mirabilis* العديد من أنواع الأهداب *Proteus fimbriae*، منها النوع المقاوم للمانوز mannose-resistant *Proteus fimbriae* (MRP fimbriae)، ودرجة الحرارة المحيطة Ambient

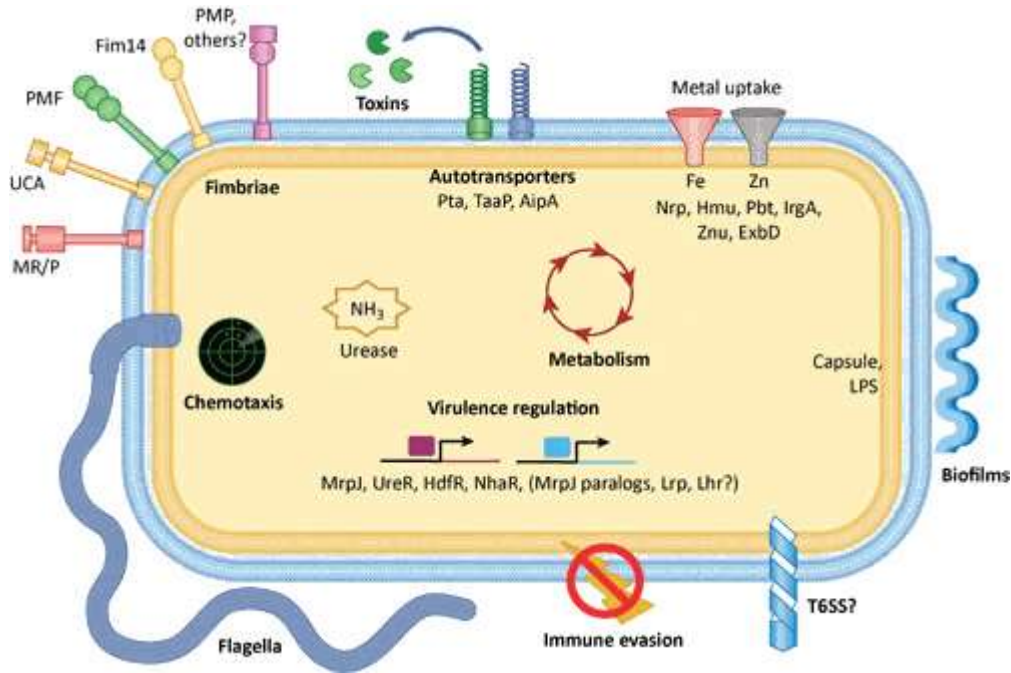
uroepithelial cell adhesion Temperature Fimbriae، وأهداب الالتصاق بالخلايا البولية الظهارية [21,22]. تسهل الأهداب المقاومة للمانوز (MRP fimbriae) تكوين الأغلفة الحيوية [23].

المتقلبة الرائعة عامل هام في تكوين الأغشية الحيوية على القناطر، إذ تلوث بسرعة سطح القطرنة البولية التي تم إدخالها حديثاً، وتلعب التراكيب السطحية مثل fimbriae وغيرها من المواد اللاصقة دوراً مهماً في هذه العملية. ويساهم أنزيم اليورياز أيضاً بشكل كبير في هذه الأهداب، فاليوريزا وسيلة هامة للتخلص من فائض النيتروجين، وهي موجودة بتركيز عالية في البول، وهي ركيزة اليورياز، وتتحلل إلى ثاني أكسيد الكربون CO<sub>2</sub> وأمونيا NH<sub>3</sub>. ترفع الأمونيا المحررة درجة الحموضة في البول وتبدأ في ترسيب الأنيونات والكاتيونات متعددة التكافؤ القابلة للذوبان في البول. وتكون حصيات بولية، وتشكيل ستروفيت (MgNH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) أو حصيات الأباتيت (CaPO<sub>4</sub>). يمكن أن تتشكل هذه البلورات على وداخل تجويف القطرنة، مما يمنع تدفق البول ويستلزم إزالة القطرنة واستبدالها. قد تتكون الحصوات أيضاً في الأنابيب الكلوية أو الحويضة الكلوية، مما يسبب التهاباً وقد يتطلب الاستئصال الجراحي غالباً.

يتوسط مستوى الغلوكوز الموجود في الخلايا المضيفة المصابة بداء السكري وغير المصابة في تعبير وفقدان جينات Crp، وتوليف PMP fimbriae [20]. يتم التعبير عن الأهداب Fimbriae بدرجة الحرارة المحيطة (ATF) Ambient Temperature Fimbriae تحت ٢٥ درجة مئوية، والتي يتم تثبيطها بواسطة درجة حرارة الجسم المضيف عند ٣٧ درجة مئوية، لذلك لا تأخذ ATF مكاناً في الاستعمار الجرثومي للمسالك البولية. كشفت الدراسات الحديثة أن ATF في الأنماط النظرية للمتقلبة الرائعة P. mirabilis تلعب دوراً رئيسياً في الالتصاق وتشكيل الأغشية الحيوية في المسالك البولية [24].

أشار Scavone et al., 2016 [25] إلى أن المتقلبة الرائعة P. mirabilis سبب معروف للإصابة بالتهاب المسالك البولية المعقدة، مع حدوث حالات خاصة في مرضى القطرنة. قد يشكل هذا العامل الممرض أغلفة حيوية بولية كثيفة تسد القطرنة، مما يتسبب في مضاعفات خطيرة عند المرضى المصابين.

الصورة (٢).



الصورة (٢) الآلية الإمراضية للمتقلبة الرائعة أثناء خمج المسالك البولية (UTI).

**الالتصاق:** مساهمة القنطرة الرابطة والأنسجة المضيفة والجراثيم المجاورة في المرض. يتم التوسط في الالتصاق بواسطة fimbriae chaperone-usher و autotransporter adhesins. **اليورياز:** تشارك في الحصيات، والأغشية الحيوية البلورية، وربما في التغذية أو استشعار المضيف. **الحركة:** تتسرب المتقلبة الرائعة *P. mirabilis* عبر القنطرة وقد تصعد إلى الكلى باستخدام حركة السباحة. يتم التوسط في كلا شكلي الحركة بواسطة الأسواط. تسمح بروتينات الانجذاب الكيميائي للجراثيم باتباع التدرجات الكيميائية. **الأبيض:** يسمح على الأرجح بإنشاء مكانة غذائية، والتنافس مع الأنواع الأخرى، والاستجابة لإشارات المضيف. **اقتتات المعادن:** يعتبر امتصاص الحديد والزنك ضرورياً للنمو، ولكن يتم عزله بواسطة المضيف، لذلك فإن البروتينات المتخصصة مطلوبة للجراثيم لاقتتات هذه المعادن. **الذيفانات:** قد تساعد البروتينات مثل HpmA و Pta في الوصول إلى المغذيات، والتهرب المناعي، أو توفير الأسطح للاستعمار. **تكوين الأغشية الحيوية:** تتشكل الأغشية الحيوية البلورية بسهولة على القنطرة، وقد تتكون التجمعات الجراثيمية في المثانة بواسطة الغشاء حيوي. **التهرب المناعي:** قد يشمل ذلك تحلل الأضداد والببتيدات المضادة للجراثيم، ومقاومة البوليميكسين، وتباين عديد السكاريد الدهني (LPS)، وتثبيط البلعمة. **تنظيم الفوعة:** يتطلب تنسيق جميع خطوات الخمج. **نظام الإفراز من النوع ٦ (T6SS):** يشارك في التعرف على الذات، دور غير معروف أثناء التهاب المسالك البولية. [15]

تنتج المتقلبة الرائعة أغلفة حيوية في موائل متنوعة، ومنها تلك التي تتكون في المضيف البشري، وتلعب دوراً رئيسياً في خمج الأجهزة المستقرة، أكثر الأغلفة الحيوية لـ *P. mirabilis* تلك التي تتكون عندما تتكاثر في البول، وينتج عنها وجود تجمعات خلايا وبلورات ستروفيت وهيدروكسي أباتيت struvite and hydroxyapatite crystals عند التكاثر في البول [26].

بمجرد أن تلامس *P. mirabilis* سطحاً غير حي أو سطح المضيف، تبدأ عملية الاستعمار، ثم تبدأ بتشكيل غلاف حيوي مميز، [27]. تكون الأغلفة الحيوية داخل المسالك البولية، ولا سيما تلك التي على أسطح القثطرة البولية. الحصيات الملوثة بالجراثيم من السمات المميزة للأغلفة الحيوية التي تتطور خلال خمج المسالك البولية المرتبطة بـ *P. mirabilis*، وتمثل حوالي ٣٠٪ من جميع حصيات المسالك البولية [28]. كما تسبب الأغلفة الحيوية البلورية مشاكل خاصة أثناء خمج المسالك البولية المرتبطة بالقثطرة، أهمها انسداد القثطرة الناجم عن ترسبات الغلاف الحيوي، وحوالي ٦٢٪ من المرضى الذين يعانون من القسطرة المتكررة *P. mirabilis* تتشكل عندهم حصيات المثانة [29]. تظهر الأغلفة الحيوية البلورية المرتبطة بهذه القثطرة في الجسم الحي وجود نوعين رئيسيين من البلورات، الستروفيت والأباتيت *struvite and apatite*. البلورات المستطيلة الطويلة مكونة من مغنيزيوم فوسفات الأمونيوم تسمى الستروفيت *struvite*، بينما بلورات *microcrystalline* مكونة من هيدوكسيل فوسفات الكالسيوم يطلق عليها اسم الأباتيت *apatite* [30]. بالإضافة إلى ذلك توجد طبقة بلورية (كريستالية) متكيفة غنية بالكالسيوم.

يلعب الرقم الهيدروجيني (درجة الـ Ph) في البول دوراً هاماً في ارتباط الجراثيم بأسطح البوليمرات كمجموعات مجهرية من الخلايا وبلورات الكالسيوم وفوسفات المغنيسيوم في البول القلوي، التي تستقر على سطح البوليمر وتبدأ بتشكيل الأغلفة الحيوية البلورية، لذلك يعيق ارتفاع درجة الحموضة في البول تكون الأغلفة الحيوية على الأجهزة التي يتم إدخالها في المسالك البولية للمرضى المصابين بجراثيم *P. mirabilis* [31]. وتبعاً لمعطيات Stickler DJ, Morgan SD [32] هناك عاملان رئيسيان معروفان بتورطهما في تشكل البلورات البولية بواسطة المتقلبة الرائعة *P. mirabilis*، وهما اليورياز، وعديد السكاريد الشحمي *polysaccharides* يساهم التحلل المائي لليوريا في تطوير حصيات المسالك البولية، حيث يؤدي تحلل اليوريا إلى الأمونيا وثاني أكسيد الكربون إلى قلونة البيئة المحلية، وهذه الزيادة في درجة الـ Ph البولية تسبب فرط التشبع المحلي وترسيب فوسفات الكالسيوم والمغنيسيوم وفوسفات الأمونيوم من البول لتشكيل بلورات أباتيت الكربونات  $Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$  وستروفيت  $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ ، على التوالي [33]. إلى جانب أهمية درجة الحموضة البولية لتعلق المتقلبة بأسطح القثطرة، فإن الأسطح الخشنة على حواف وتقوالب القثطرة (قثاطر فولي Foley catheters)، تكون عرضة إلى للاستعمار والبلورة من قبل *P. mirabilis* فتؤدي هذه المشاكل إلى انسدادات تحدث بشكل عام في القثطرة أو في أو في منطقة البالون، كشف الفحص المجهرى الإلكتروني عن ذلك بعد ساعتين من الإدخال تم حصر *P. mirabilis* داخل شقوق في الأسطح الخشنة [35,34].

في دراسة لتحليل الخصائص الممرضة لمجموعتين من عزلات *P. mirabilis* السريرية، الحساسة للصادات الحيوية والمقاومة للأدوية المتعددة (MDR) *multidrug resistant*. تم فحص السلالات بناءً على الملامح الجينية للفوعة، وإنتاج اليورياز والهيموليزين، وتكوين الأغشية الحيوية، وخصائص التجمع. وتوصيفها بناءً على اختبار Dienes وأنماط الحساسية للصادات الحيوية. واتضح أن السلالات المقاومة للأدوية المتعددة MDR أظهرت القرابة في كثير من الأحيان أكثر من السلالات الحساسة، والسلالات التي كانت قادرة على تكوين الغلاف الحيوي تمتلك مقاومة أقوى للصادات الحيوية وبشكل أوسع. كما وجدت الدراسة أن الحركة النشطة والاحتشاد مرتبطة بالحساسية لمعظم الصادات الحيوية [36].



## العدوى والانتشار

توجد المقلبة الرائعة *P. mirabilis* في أمعاء الإنسان والحيوان والتربة والمياه الملوثة وتسبب في المقام الأول التهابات المسالك البولية المعقدة، وغالباً ما يحدث عند المرضى الذين يعانون من القثطرة المستقرة أو التشوهات في المسالك البولية. ويزداد حدوث الإصابة لدى كبار السن، ولدى الذكور والإناث قبل سن البلوغ، مع ارتفاع معدل الإصابة في الذكور غير المختونين.

- **دخول واستعمار المثانة:** بما أن المقلبة الرائعة *P. mirabilis* توجد بشكل أساسي في التربة والجهاز الهضمي للإنسان، فإنها تكتسب الوصول إلى مجرى البول البشري عن طريق التلوث الذاتي للمنطقة المحيطة بالإحليل، ويمكنها الوصول إلى المثانة للأفراد المصابين. تمنع القثطرة المستقرة وغيرها من عوائق المسالك البولية الانجراف الطبيعي للمقلبة، مما يسمح بوصولها إلى المثانة.

- **الانتشار إلى الحويضة والكلية:** يتم وصول المقلبة الرائعة إلى الحويضة عن طريق مسار تصاعدي للخمج من المثانة، حيث تستطيع الجراثيم الصعود إلى الحالب والوصول إلى الكلى. وتلعب الأشعار *MR / P fimbriae* دوراً هاماً في التهابات المسالك البولية العلوية، وبمجرد دخول الكلى، تكون الجراثيم قادرة على غزو واستعمار الأنسجة.

## أمراض المتقلبات والمضاعفات

يمكن أن تسبب المتقلبات بالإضافة إلى إنتانات المسالك البولية، التهابات البطن والجروح، تسمم الدم، التهابات الجهاز التنفسي، إصابة الأذن، عدوى المستشفيات. وتعد إنتانات المسالك البولية (UTI) urinary tract infection، هي الأكثر شيوعاً وترتبط بالرعاية الصحية في جميع أنحاء العالم [37]، وما يقرب من ٨٠٪ من التهابات المسالك البولية ناتجة عن القثطرة البولية المستقرة. يكون كبار السن أكثر عرضة للإصابة بالتهاب المسالك البولية والتهاب المسالك البولية المرتبط بالقثطرة (CAUTI) catheter-associated urinary tract infection، من الأصغر سناً بسبب ارتفاع معدل استعمار البول بدون أعراض، والتشوهات الوظيفية، والأمراض المزمنة، وبعض الأدوية [38].

ينتشر استخدام القثطرة البولية في أماكن الرعاية الصحية، ويرافق ذلك استعماراً متعدد الجراثيم خاصة بالأحياء الدقيقة إيجابية لليوريزاز، مثل المتقلبات الرائعة *Proteus mirabilis*. تعد الـ *P. mirabilis* من مسببات الأمراض المهمة التي يجب دراستها في خمج المسالك البولية المرتبط بالقثطرة (CAUTI). حيث يعتبر المصدر الأكثر شيوعاً لتجرثم الدم في دور رعاية المسنين، ويقدر معدل الوفيات بما يصل إلى ١٠ - ١٣ ٪ [39]، إذ غالباً ما يكون تجرثم الدم متعدد الميكروبات في المرضى الذين يعانون من قثطرة طويلة الأمد، ويظل معدل الوفيات بسبب تجرثم الدم متعدد الميكروبات مرتفعاً، ويحدث تجرثم الدم بشكل متكرر مع خمج المسالك البولية (UTI) بـ *P. mirabilis*. بشكل أكثر من مصادر الخمج الأخرى [41,40]. وعادة يكون الخمج بالمقلبة الرائعة معقد بسبب تكون حصيات المثانة والكلى والأضرار الكلوية الدائمة [42] وتكون الـ *P. mirabilis* مكوناً شائعاً لـ CAUTI متعدد الجراثيم [43]. لذلك من الضروري تحديد أهداف جديدة للوقاية من الخمج بالمقلبة الرائعة أو تعطيلها، لا سيما في سياق الخمج المتعدد الجراثيم، وأظهرت دراسة [44]، أن وجود *P. stuartii* ومسببات أمراض المسالك البولية الشائعة الأخرى في بيئة الخمج المصاحبة يعزز نشاط اليوريزاز.

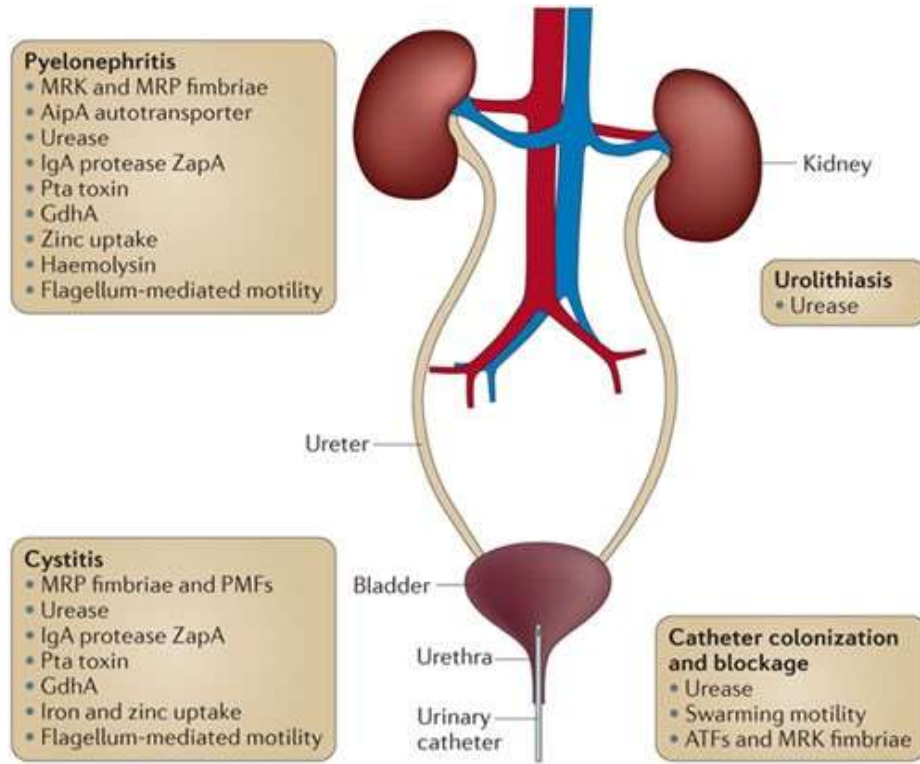
المظاهر السريرية الأكثر شيوعاً لخمج المقلبة هي التهابات المسالك البولية (UTIs)، وبشكل عام تكون أكثر شيوعاً لدى الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين ٢٠ إلى ٥٠ عاماً، وعند النساء في هذه الفئة العمرية. عند النساء

السليمات، تمثل الـ *Proteus* 1-2% من خمج المسالك البولية، بينما في خمج المسالك البولية المكتسبة من المستشفى، تمثل الـ *Proteus* 50%، وفي خمج المسالك البولية المعقدة (بالقثطرة) يكون ارتباطها أعلى مع عدوى المتقلبة وبنسبة تتراوح بين 20-45% .

يسبب الخمج بالمتقلبات التهاب الإحليل *urethritis* ، أو التهاب المثانة *cystitis* أو التهاب البروستات *prostatitis* أو التهاب الحويضة والكلية *pyelonephritis* ، وقد يكون تاريخ الإصابة بحصيات كلوية ناكسة مؤشراً على وجود خمج مزمن كامن بالمتقلبات. ويتظاهر التهاب الإحليل عادةً بألم أو حرقة عند التبول (عسر البول) ، بيلة قيحية (مع أو بدون إفرازات مجرى البول) و تعدد بيلات. غالباً ما تكون الأعراض خفيفة ويتجاهلها المرضى [45] .

يميل التهاب المثانة *cystitis* إلى الظهور بشكل حاد مع عسر التبول (ألم أو حرقة عند التبول)، وتعدد بيلات و إلحاح بولي، وآلام فوق العانة أو الظهر، والبول الداكن، أو بيلة دموية، وقد يصاب المرضى أيضاً بالحمى والتي قد تكون مؤشراً على حالة أكثر خطورة، مثل التهاب الحويضة والكلية أو تجرثم الدم. أما التهاب البروستات *prostatitis* فيحدث بشكل أكثر حدة عند الرجال من التهاب المثانة، مع نفس مجموعة الأعراض، وقد يصاحبه أيضاً حمى وقشعريرة. إذا كان هناك انسداد بولي مرافق، فقد يشكو المرضى أيضاً من ألم حول الشرج. يمكن ملاحظة بروتات متضخمة ومؤلمة بشكل منتشر عند الجنس أثناء الفحص السريري.

الصورة (3) . [46]



Nature Reviews | Microbiology

الصورة (3) تصاعد عدوى المسالك البولية ومساهمة عوامل فوعة الـ *P. mirabilis* . [14]

يحدث التهاب الحويضة والكلية كمضاعفات لأي من الحالات المذكورة أعلاه، وبالتالي قد يشكو المريض من أعراض التهاب الإحليل أو التهاب المثانة. وتشمل الأعراض الإضافية الأكثر تحديداً لالتهاب الحويضة والكلية ألم الخصرة، والغثيان والقيء، والحمى، والبييلة الدموية، وأحياناً تضخم الكلى الذي يشعر به عند الجس. بشكل عام تشمل العلامات والأعراض النموذجية لخمج المجاري البولية والمثانة، عسر التبول *alguria* ، ، الحرقلة البولية، ألم وعدم راحة فوق العانة، بول عكر أو بييلة دموية، حمى خفيفة. وفي حالات التهاب الحويضة والكلية، تشمل الأعراض ارتفاع درجة الحرارة الصداع والقشعريرة وآلام أسفل الظهر. وقد يظهر المريض أيضاً صورة سريرية كاملة لعدوى المسالك البولية، مع التهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية [45,46,47]

#### التشخيص المختبري لخمج المتقلبات :

**العينات Specimens** : تعتمد على موقع الإصابة والعيّنات الشائعة، هي البول والقيح وإفرازات الأذن. البول من منتصف التبول (MSU) في التهاب المسالك البولية بينما القيح في الآفات القيحية.  
**جمع العينات Specimens collection** : يجب جمع العينة في حاوية معقمة تحت جميع الظروف المعقمة ونقلها إلى المختبر على الفور.

**صبغة غرام Gram stain** : عصيات مستقيمة سالبة الغرام بدون محفظة (كبسولة)، وغير مبوغة.  
**الزرع الجرثومي Culture** : النمو الكثيف والاحتشاد فوق وسط (بيئة) آجار الدم، نتيجة للحركة النشطة للكائنات، ومستعمرات مفردة على آجار Macconkey غير مخمرة للاكتوز (لا تغير اللون)، بينما تكون المستعمرات شفافة وذات لون أزرق الرمادي على آجار CLED برائحة مميزة تشبه رائحة السمك.

**ظاهرة دينيس Dienes phenomenon** : عندما يتم تلقيح سلالتين مختلفتين من أنواع المتقلبة *Proteus* في أماكن مختلفة من نفس الوسط غير المثبط (آجار الدم)، يكون احتشاد السلالتين منفصلاً عن طريق ثلم مرئي ضيق. وفي حالة سلالتين متطابقتين من الـ *Proteus*، يتحد احتشاد السلالتين دون علامات في الحدود بينهما. تسمى هذه الحالة بظاهرة دينيس .

**تحضير القطرة المعلقة Hanging drop preparation** : يكشف الحركة النشطة للعصيات.

#### التفاعلات الكيميائية الحيوية:

- اختبار الكاتالاز: إيجابي
- اختبار النترات: إيجابي
- اختبار الأوكسيداز: سلبي
- اختبار (ONPG)  $\beta$ -galactosidase: سلبي
- اختبار الميثيل الأحمر (MR): يستخدم اختبار الميثيل الأحمر لتحديد الجراثيم لإنتاج حمض البيروفيك من استقلاب الجلوكوز. كلا من المتقلبة الشائعة و المتقلبة الرائعة، لهما اختبار الميثيل الأحمر إيجابي. [48-54]

- اختبار (Voges-Proskauer (VP): هو اختبار يستخدم للكشف عن الأسيتوين في مزرعة المرق الجرثومية. يشير اللون البني المحمر إلى نتيجة إيجابية، بينما يشير اللون البني المصفر إلى نتيجة سلبية. كلا من المتقلبة الاعتيادية *P. vulgaris* والمتقلبة الرائعة *P. mirabilis* سلبي في VP. [48-54]
- اختبار حديد السكر الثلاثي (TSI): يستخدم هذا الاختبار لتحديد قدرة الجراثيم على تخمير السكريات وإنتاج كبريتيد الهيدروجين ( $H_2S$ ) وتكوين الغاز. المتقلبة *Proteus mirabilis* : بلون أحمر / أصفر مع إنتاج  $H_2S$ ، أسوداد وتكوين غاز. والمتقلبة *Proteus vulagris*: أحمرار / أصفر مع إنتاج  $H_2S$ ، أي تكوين أسود وغاز. والسلالات المختلفة تعطي نتائج مختلفة، [48-54]
- اختبار SIM: يعد هذا الاختبار مفيداً للكشف عن إنتاج  $H_2S$ ، واكتشاف الإندول، واختبار الحركة. المتقلبة الرائعة *mirabilis* : تنتج  $H_2S$ ، سالبة الإندول، متحركة. بينما المتقلبة الاعتيادية *Proteus vulagris* : تنتج  $H_2S$ ، إيجابية الإندول، متحركة [48-54]
- اختبار استخدام السيترات: قدرة الكائن الحي على استخدام السترات كمصدر وحيد للكربون والطاقة. المتقلبة الرائعة *mirabilis*، إيجابية بشكل عام ولكن قلة من السلالات تعطي نتيجة سلبية. بينما المتقلبة الاعتيادية *vulagris*، ذات سلالات مختلفة وتعطي نتائج مختلفة [48-54]
- اختبار تحلل اليوريا: إيجابي، تحلل اليوريا بسرعة أي في غضون 4 ساعات، وهو اختبار فحص مبكر مهم للتفريق بين السالمونيلا والشيغيلا عن المتقلبة.
- اختبار حمض فينيل بيروفيك (PPA): نزع أمين فينيل ألانين إلى PPA. كلاهما إيجابي دائماً.
- اختبار الإندول: يستخدم اختبار الإندول لتحديد قدرة البكتيريا على تحويل التريبتوفان إلى إندول. يمكن التفريق بين المتقلبة الرائعة *P. mirabilis* والمتقلبة الاعتيادية *P. vulgaris* عن طريق اختبار الإندول حيث تكون *P. mirabilis* سالبة بينما *P. vulgaris* موجبة.
- اختبار التراص: يحدث ترصص السلالة مع أمصال مضادة متعددة التكافؤ متطابقة معها.
- اختبار API: لإكمال تحديد السلالات، ضمن الجنس فقط، ضمن أجناس متعددة، تبعاً لرقم الملف الشخصي.

- اختبار الحساسية للصادات الحيوية (AST): من الاختبارات الهامة لأن المتقلبات عصيات مقاومة للعديد من الصادات الحيوية الشائعة. [48,49,50,51,52,53,54]

### العلاج والآفاق المستقبلية للوقاية

يوصى حالياً بعلاج التهاب المثانة الحاد المعزول بتطبيق دورة معالجة من 3 أيام بمركبات تريميثوبريم سلفاميثوكسازول مزدوج القوة double-strength trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) إذا كان معدل مقاومة SXT المحلي أقل من 10-20%. ونظراً لأن هذه الجراثيم لديها طيف واسع من معدلات مقاومة SXT المحلية تتراوح بين 16-83% فإن العلاج البديل الموصى به إذا كان معدل مقاومة SXT أعلى من 10-20%، لالتهاب المثانة غير المصحوب بمضاعفات قد يشمل فلوروكينولون، نتروفورانتوي، أو فوسفومييسين، وكلها لديها بعض المقاومة المبلغ عنها [55,56,57]. لا توجد توصيات محددة لعدوى المسالك البولية المعقدة أو المرتبطة بالقسطرة. بدلاً من ذلك، يعتمد العلاج بالصادات الحيوية على الحالة المحددة وتقدير الطبيب.

عندما يتم العثور على عدوى المتقلبة الرائحة المرتبطة بحصيات في المسالك البولية، يجب اتخاذ احتياطات إضافية لأن هذه الجراثيم تكون موجودة داخل الحصيات، وهنا يجب استخراج الحصى تماماً عن طريق تقطيت الحصى بالموجات الصادمة أو إزالتها بأي طريقة أخرى، كما يجب فحص البول شهرياً لمدة ثلاثة أشهر بعد اكتمال العلاج بالصادات الحيوية حتى في حالة عدم وجود حصيات واضحة، يوصى بمتابعة زراعة البول في *P. mirabilis* UTI المتقلبة الرائحة لضمان إزالة العدوى من المسالك البولية ومنع تكون الحصيات .

طورت المتقلبة الرائحة *P. mirabilis* مقاومة لعدة فئات من الصادات الحيوية في جميع مناطق العالم، وهذا ما يعقد العلاج. بالإضافة إلى المقاومة الموصوفة لـ SXT ، تم الإبلاغ عن مقاومة لـ  $\beta$ -lactams (كل من البنسلين والسيفالوسبورينات) penicillins and cephalosporins ، الفلوروكينولونات fluroquinolones ، النيتروفورانتوين nitrofurantoin ، الفوسفومييسين fosfomycin ، الأمينوغليكوزيدات aminoglycosides ، التتراسيكلين tetracyclines ، والسلفوناميدات sulfonamides [57,58,59].

وعلى وجه الخصوص، فإن معظم المزارع مقاومة للتتراسيكلين [60]. تميل المتقلبة للتواجد في حصوات المسالك البولية أو داخل الأغلفة الحيوية البلورية في القثطرة البولية، وهذا ما يحمي هذه الجراثيم ويؤدي إلى فشل العلاج، كما أن المتقلبات الرائحة *P. mirabilis* شديدة المقاومة للبيبتيدات المضادة للجراثيم بما في ذلك polymyxin B و LL-37 ، protegrin ، و defensin . تعتمد هذه المقاومة على تعديلات LPS والبروتياز خارج الخلية مثل ZapA [60,61,62].

#### الوقاية

يعد الخلل التشريحي والوظيفي ووجود القثطرة من عوامل الخطورة الرئيسية لخمج المسالك البولية بالمتقلبة الرائحة *P. mirabilis* ، ويرتبط وجود القثطرة بخطر الإصابة بالعدوى البكتيرية بنسبة ٣-١٠٪ يومياً. من الصعوبة الحماية من الحالات الأولى، بينما عند وجود القثطرة يجب تحديد مدة القثطرة، والأسلوب المفضل عند الحاجة بالجوء إلى قثطرة نظيفة ومقطعة. كما يوصى بتغيير القثطرة بانتظام عندما لا يمكن إزالتها، وبما أن القثطرة ضرورية بالفعل عند بعض المرضى، فإنه يجب تطوير قثاطر مقاومة لنمو الجراثيم والمتقلبة الرائحة *P. mirabilis* [63].

تم بذل العديد من الجهود لتصميم قثاطر مقاومة للاستعمار البكتيري، بهدف منع انسداد القثطرة وتقليل التهاب المسالك البولية عند مرضى القثطرة. تم اختبار القثطرة المصنوعة من اللاتكس والسيليكون والبولي يوريثين، ولكن لا توجد مادة واحدة كافية لمنع الاستعمار الجرثومي في القثطرة. [63]

حاولت عدة مجموعات منع أو تثبيط تكوين الأغلفة الحيوية biofilm على القسطرة عن طريق تطبيق أو تضمين محلول مضاد للميكروبات على سطح القثطرة أو في مادة القثطرة. أدى طلاء الصادات الحيوية، مثل النيتروفورازون أو مزيج من المضادات الحيوية واسعة الطيف، إلى تقليل عدد الـ CAUTIs بشكل كبير في التجارب السريرية الصغيرة، ومع ذلك، ونظراً لوجود القثطرة في كل مكان، فمن المحتمل أن يؤدي هذا النهج إلى نشوء المقاومة للصادات الحيوية، وهي صعوبة لم يتم حلها. كما تمت دراسة نهج مشابه يتضمن طلاء القثطرة بالمطهرات، وخاصة مركبات الفضة المختلفة، على نطاق واسع. ومع ذلك، فإن الجمع بين التجارب السريرية ضعيفة التصميم والنتائج المتضاربة جعل من الصعب تحديد فعالية هذه العلاجات [64].

تم اختبار العديد من التقنيات الواعدة في المختبر *in vitro*، ولكن لم يتم اختبارها بعد في التجارب السريرية. وتشمل هذه استخدام القثطرة المشبعة بمزيج من الكلورهيكسيدين chlorhexidine ، سلفاديازين الفضة silver

sulfadiazine ، والتريكلوسان triclosan ، واستخدام مثبطات اليورياز urease inhibitors لمنع تكوين الأغلفة الحيوية البولية، وعلاج القسطرة بمزيج من البالعات bacteriophages [64,65]. معظم التقنيات التي تم اختبارها كانت كيميائية وليست ميكانيكية، مما يجعل النتائج الواعدة في المختبر in vitro باستخدام موجات صوتية منخفضة الطاقة لمنع الالتصاق الجرثومي، وتطوير قنطرة بولية تستخدم سلالة القنطرة الناتجة عن التضخم لإزالة الغلاف الحيوي البلوري لـ *P. mirabilis*. من الأساليب أو الطرق البديلة [65,66].

إن الوقاية الكاملة من الأغلفة الحيوية على القنطرة من الأمور المثالية، إلا أن أخطر مضاعفات CAUTI تحدث عموماً عندما يتم إغلاق أو انسداد القنطرة بسبب وجود الأغلفة الحيوية البولية الناتجة عن نشاط اليورياز. إن المستشعر الذي يكتشف المراحل الأولية لتكوين الأغلفة الحيوية البولية مبكراً بما يكفي للسماح بتغيير القنطرة قبل انسدادها، من شأنه أن يساعد في التخفيف من آثار تكوين الغلاف الحيوي biofilm على القسطرة. وفي تجربة سريرية تم اكتشاف نموذج أولي مبكر لهذا المستشعر لتكوين الـ biofilm قبل ١٢ يوماً من الانسداد. [67] واكتشف جهاز استشعار أحدث لتكوين الغشاء الحيوي البلوري للمتقلبة الميرابلية قبل ١٧ إلى ٢٤ ساعة [68]. وبذلك يمكن أن تقلل هذه التقنيات بشكل كبير من معدلات الاعتلال والتكاليف المرتبطة بـ CAUTI.

#### اللقاحات

نظراً لصعوبة علاج المتقلبة الرائعة وزيادة المقاومة للصادات الحيوية، هناك محاولات لتطوير لقاحات ضد المتقلبة الرائعة *P. mirabilis*، لكن ليس لتحصين عامة السكان لأن *P. mirabilis* تسبب فقط ٣-٥٪ من إجمالي أخماج المسالك البولية، وإنما ليكون هذا اللقاح مفيداً للسكان الأكثر عرضة للإصابة بـ *P. mirabilis*، وخاصة الأفراد الذين يعانون من تشوهات وظيفية أو هيكلية في المسالك البولية، والأفراد الذين بدأوا باستخدام قنطرة طويلة الأمد، والمرضى الذين يعانون من أخماج المسالك البولية المتكررة [69] لأن تطعيم هؤلاء المرضى يمكن أن يقلل بشكل كبير من حدوث خمج المسالك البولية بـ *P. mirabilis* UTI. لا يحمي الخمج الأولي بالمتقلبة الرائعة *P. mirabilis* من التحدي المتمثل والمتغير اللاحق، بالرغم من حقيقة أن الخمج يولد استجابة مناعية تكيفية محددة، إلا أن اللقاحات المتوفرة تحمي البشر جزئياً من تكرار الإصابة بالإشريكية القولونية المسالك البولية [69,70]. وهذا يشير إلى أن اللقاح هو خيار قابل للتطبيق ضد الخمج بالمتقلبة الرائعة *P. mirabilis*. يعمل اللقاح الناجح على تنشيط استجابة مناعية تكيفية قوية، وتحديدًا إنتاج الغشاء المخاطي للجلوبولينات المناعية IgA في المسالك البولية ضد مستضدات *P. mirabilis* المعرضة للجهاز المناعي.

تم اختبار عدد من لقاحات الـ *P. mirabilis* في نموذج عدوى المسالك البولية في الفئران. اختلفت اللقاحات التي تم اختبارها في مسار التلقيح، والمستضد، وطريقة عرض المستضد. وبالرغم من اختلاف البروتوكول المتبع بين الدراسات، فإن التطعيم الأولي والذي يتبعه بشكل عام ٣-٥ جرعات معززة، بفاصل ٧-١٠ أيام يحدث استجابة بعد ٧ أيام من التطعيم بأخر جرعة معززة [71].

تمت دراسات التطعيم الأولية بلقاح *P. mirabilis* عبر الإحليل وتحت الجلد [72]. ومن أجل توليد استجابة أقوى للغشاء المخاطي IgA ، تم إدخال لقاحات عن طريق الفم وداخل الأنف. يوفر التطعيم عن طريق الأنف أفضل حماية ويولد استجابة قوية للأضداد في الأغشية المخاطية لكل من البول والمهبل [69]. توفر المستضدات المعقدة، من الغشاء الخارجي للمتقلبة الرائعة *P. mirabilis* الكامل المقتول بالفورمالين بعض الحماية ضد التحدي المتمثل والمتغير وتولد استجابة مناعية محددة [73]. نظراً لصعوبة التلاعب بها وفشلها في بدء استجابة مناعية مقبولة، فقد تمت تجربة أنواع أخرى من اللقاحات. تم أيضاً اختبار العديد من بروتينات المتقلبة الرائعة *P. mirabilis* في لقاحات الوحدة الفرعية، حيث استخدم بروتين منقى، مترافق أحياناً مع مادة مساعدة، لاستنباط استجابة مناعية. كانت بروتينات الأشعار أو الأهداب Fimbrial proteins (MrpA, UcaA, PmfA, and MrpH) هي الهدف الأساسي لجهود هذه اللقاحات. ويبدو أن (MRpH) ينتج أقوى استجابة مناعية. توفر كل هذه المستضدات بعض الحماية، وتكون حماية في الكلى بشكل عام أقوى منها في المثانة [74,75]، وتحفز جميع المستضدات المختبرة استجابات محددة للأضداد في دم أو بول المضيف. كما جربت الدراسات الحديثة لقاحات النواقل المؤتلفة (المؤشبة)، حيث يتم التعبير عن مستضد *P. mirabilis* بواسطة جراثيم مختلفة غير مُمرضة. تتمثل إحدى مزايا لقاح النواقل المؤتلفة في أنه يمكن أن يتكاثر في العائل، مما يزيد من التعرض لجهاز المناعة، ولكن لا توجد إمكانية للرجوع كما هو الحال في اللقاح الموهن. فقد تم اختبار لقاحين مترابطين كنواقل توصيل لـ MrpA بتأشيب *Salmonella typhimurium* و *Lactococcus lactis*. وبينت النتائج أن لقاح *S. typhimurium* يحمي بشكل أفضل من لقاح *L. lactis* [76,77]. لم يتم اختبار لقاح محدد متعدد المستضدات بعد، نظراً لأن أهداب الـ *P. mirabilis fimbriae* قد تكون زائدة عن الحاجة في قدرتها على الالتصاق بأسطح المسالك البولية (مع وجود أهداب مثل MR / P متغيرة الطور). يجب أن يكون اللقاح المختبر محتوي على بروتينات من أهداب متعددة. وربما يكون مزيج من المستضدات بما في ذلك الهدبية وغير الهدبية هو الأكثر فعالية .

## المراجع

- 1- Reham Wasfi, Samira M. Hamed, Mai A. Amer and Lamiaa Ismail Fahmy. *Proteus mirabilis Biofilm: Development and Therapeutic Strategies*. Front. Cell. Infect. Microbiol., 14 August 2020.
- 2- Jessica N. Schaffer, Melanie M. Pearson. *Proteus mirabilis and Urinary Tract Infections*. <https://doi.org/10.1128/9781555817404.ch17>.
- 3- Armbruster CE, Mobley HLT. 2012. *Merging mythology and morphology: the multifaceted lifestyle of Proteus mirabilis*. Nat Rev Microbiol 10:743–754.
- 4- Jansen, A. M., C. V. Lockatell, D. E. Johnson, and H. L. Mobley. 2003. *Visualization of Proteus mirabilis morphotypes in the urinary tract: the elongated swarmer cell is rarely observed in ascending urinary tract infection*. Infect. Immun. 71:3607-3613.
- 5- Esposito, A. L., R. A. Gleckman, S. Cram, M. Crowley, F. McCabe, and M. S. Drapkin. 1980. *Community-acquired bacteremia in the elderly: analysis of one hundred consecutive episodes*. J. Am. Geriatr. Soc. 28:315-319.
- 6- Mobley, H. L., and J. W. Warren. 1987. *Urease-positive bacteriuria and obstruction of long-term urinary catheters*. J. Clin. Microbiol. 25:2216-2217.

- 7- Coudron, P. E., E. S. Moland, and K. S. Thomson. 2000. *Occurrence and detection of AmpC beta-lactamases among Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Proteus mirabilis isolates at a veterans medical center.* J. Clin. Microbiol. 38:1791-1796.
- 8- Griffith, D. P. 1978. *Struvite stones.* Kidney Int. 13:372-382.
- 9- Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis and urinary tract infections.* Microbiol Spectr. 2015;3(5). doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013
- 10- Chi. Yu ,Chena Yen, Hsu Chen, Po Liang Lu ,Wei Ru Linae , Tun-Chieh Chen Chun, YuLin. *Proteus mirabilis urinary tract infection and bacteremia: Risk factors, clinical presentation, and outcomes.* Volume 45, Issue 3, June 2012, Pages 228-236.
- 11- Arezoo Mirzaei, Mehri Habibi, Saeid Bouzari, Mohammad Reza Asadi Karam. *Characterization of Antibiotic-Susceptibility Patterns, Virulence Factor Profiles and Clonal Relatedness in Proteus mirabilis Isolates from Patients with Urinary Tract Infection in Iran.* Infect Drug Resist. 2019;12:3967-3979. <https://doi.org/10.2147/IDR.S230303>.
- 12- Nucleo E, Fugazza G, Migliavacca R, et al. *Differences in biofilm formation and aggregative adherence between  $\beta$ -lactam susceptible and  $\beta$ -lactamases producing P. mirabilis clinical isolates.* New Microbiol. 2010;33(1):37–45.
- 13- Macleod, S.M. and Stickler, D.J. (2007) *Species interactions in mixed-community crystalline biofilms on urinary catheters.* J Med Microbiol 56, 1549–1557.
- 14- Armbruster CE, Mobley HLT. 2012. *Merging mythology and morphology: the multifaceted lifestyle of Proteus mirabilis.* Nat Rev Microbiol 10:743–754.
- 15- Allison N Norsworthy 1, Melanie M Pearson. *From Catheter to Kidney Stone: The Uropathogenic Lifestyle of Proteus mirabilis.* Trends Microbiol.. 2017 Apr;25(4):304-315. doi: 10.1016/j.tim.2016.11.015.
- 16- Rather PN. 2005. *Swarm cell differentiation in Proteus mirabilis.* Environ. Microbiol. 7:1065–1073.
- 17- Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. Editors: Geo. F. Brook, Janet S. Butel & Stephen A. Morse, 21st ed 1998, Publisher Appleton & Lance, Co Stamford Connecticut.
- 18- Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis and Urinary Tract Infections.* Microbiol Spectr. 2015 Oct;3(5):10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013. PMID: 26542036; PMCID: PMC4638163.
- 19- Rózalski A, Sidorczyk Z, Kotełko K. *Potential virulence factors of Proteus bacilli.* Microbiol Mol Biol Rev. 1997 Mar;61(1):65-89. doi: 10.1128/mmbr.61.1.65-89.1997. PMID: 9106365; PMCID: PMC232601.
- 20- Schoolnik, G. K., D. Lark, and P. O'Hanley. 1980. *Bacterial adherence and anticolonization vaccines, p. 85–102.* In J. S. Remington, and M. N. Swartz (ed.), Current clinical topics in infectious diseases. McGraw-Hill Book Co., New York, N.Y.
- 21- Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. *Pathogenesis of Proteus mirabilis Infection.* EcoSal Plus. 2018 Feb;8(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017. doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017. PMID: 29424333; PMCID: PMC5880328.



- 22- Rocha et al., 2007a Rocha, S. P., Elias, W. P., Cianciarullo, A. M., Menezes, M. A., Nara, J. M., Piazza, R. M., et al., 2007. *Aggregative adherence of uropathogenic Proteus mirabilis to cultured epithelial cells*. FEMS Immunol. Med. Microbio., 51(2), 319-326.
- 23- Rocha et al., 2007b.S.P. Rocha, J.S. Pelayo, W.P. Elias. *Fimbriae of uropathogenic Proteus mirabilis*. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 51 (1) (2007), pp. 1-7.
- 24- Jansen et al., 2004.A.M. Jansen, V. Lockatell, D.E. Johnson, H.L. Mobley. *Mannose-resistant Proteus-like fimbriae are produced by most Proteus mirabilis strains infecting the urinary tract, dictate the in vivo localization of bacteria, and contribute to biofilm formation*. Infect. Immun., 72 (12) (2004), pp. 7294-7305.
- 25- Scavone et al., 2016.P. Scavone, V. Iribarnegaray, A.L. Caetano, G. Schlapp, S. Härtel, P. Zunino. *Fimbriae have distinguishable roles in Proteus mirabilis biofilm formation*. Pathogens and disease, 74 (5) (2016), p. ftw033, 10.1093/femspd/ftw033.
- 26- Stickler D. *Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: something needs to be done* J Intern Med 2014 276 120 9.
- 27- Sandra M. Jacobsen & Mark E. Shirtliff. *Proteus mirabilis biofilms and catheter-associated urinary tract infections*. Virulence, 2:5, 460-465, DOI: 10.4161/viru.2.5.17783.
- 28- 17. Stickler DJ, Zimakoff J. *Complications of urinary tract infections associated with devices used for long-term bladder management*. J Hosp Infect 1994; 28:177-94; PMID:7852732; [http://dx.doi.org/10.1016/0195-6701\(94\)90101-2](http://dx.doi.org/10.1016/0195-6701(94)90101-2)
- 29- 18. Hochreiter W, Knoll T, Hess B. [*Pathophysiology, diagnosis and conservative therapy of non-calcium kidney calculi*]. Ther Umsch 2003; 60:89-97; PMID:12649987; <http://dx.doi.org/10.1024/0040-5930.60.2.89>.
- 30- 19. Sabbuba NA, Stickler DJ, Mahenthiralingam E, Painter DJ, Parkin J, Feneley RC. *Genotyping demonstrates that the strains of Proteus mirabilis from bladder stones and catheter encrustations of patients undergoing long-term bladder catheterization are identical*. J Urol 2004; 171:1925-8; ID:15076313; <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000123062.26461.f9>.
- 31- Stickler DJ, Feneley RC. *The encrustation and blockage of long-term indwelling bladder catheters: a way forward in prevention and control*. Spinal Cord 2010; 48:784-90; PMID:20368711; <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2010.32>.
- 32- Stickler DJ, Morgan SD. *Modulation of crystalline Proteus mirabilis biofilm development on urinary catheters*. J Med Microbiol 2006; 55:489-94; PMID:16585633; <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.46404-0>.
- 33- Musher DM, Griffith DP, Yawn D, Rossen RD. *Role of urease in pyelonephritis resulting from urinary tract infection with Proteus*. J Infect Dis 1975; 131:177- 81; PMID:234993; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/131.2.177>.
- 34- Griffith DP, Musher DM, Itin C. Urease. *The primary cause of infection-induced urinary stones*. Invest Urol 1976; 13:346-50; PMID:815197.
- 35- Stickler D, Young R, Jones G, Sabbuba N, Morris N. *Why are Foley catheters so vulnerable to encrustation and blockage by crystalline bacterial biofilm?* Urol Res 2003; 31:306-11; PMID:14574534; <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-003-0340-3>.
- 36- Aneta Filipiak<sup>1</sup>, Magdalena Chrapek<sup>2</sup>, Elżbieta Literacka<sup>3</sup>, Monika Wawszczak<sup>1</sup>, Stanisław Głuszek<sup>1</sup>, Michał Majchrzak<sup>1</sup>, Grzegorz Wróbel<sup>4</sup>, Małgorzata Łysek-Gładysińska<sup>5</sup>, Marek Gniadkowski<sup>3</sup> and Wioletta Adamus-Białek<sup>1</sup>. Pathogenic

*Factors Correlate With Antimicrobial Resistance Among Clinical Proteus mirabilis Strains. Front. Microbiol.*, 25 November 2020.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.579389>.

37- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, and Nicolle LE. 2010. *Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*50:625–663.

38- Hazelett SE, Tsai M, Gareri M, and Allen K. 2006. *The association between indwelling urinary catheter use in the elderly and urinary tract infection in acute care. BMC Geriatr*6:15.

39- Daniels KR, Lee GC, and Frei CR. 2014. *Trends in catheter-associated urinary tract infections among a national cohort of hospitalized adults, 2001-2010. Am J Infect Control*42:17–22.

40- Watanakunakorn C and Perni SC. 1994. *Proteus mirabilis bacteremia: a review of 176 cases during 1980-1992. Scand J Infect Dis*26:361–367.

41- Kim BN, Kim NJ, Kim MN, Kim YS, Woo JH, and Ryu J. 2003. *Bacteraemia due to tribe Proteeae: a review of 132 cases during a decade (1991-2000). Scand J Infect Dis*35:98–103.

42- Foxman B and Brown P. 2003. *Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect Dis Clin North Am*17:227–241.

43- Armbruster CE, Prenovost K, Mobley HLT, and Mody L. 14November2016. *How often do clinically diagnosed catheter-associated urinary tract infections in nursing home residents meet standardized criteria? J Am Geriatr Soc.*

44- Chelsie E. Armbruster, Sara N. Smith, Alexandra O. Johnson, Valerie DeOrnellas, Kathryn A. Eaton, Alejandra Yep, Lona Mody, Weisheng Wu, Harry L. T. Mobley. *The Pathogenic Potential of Proteus mirabilis Is Enhanced by Other Uropathogens during Polymicrobial Urinary Tract Infection. Infection and Immunity.* Vol. 85, No. 2. 26 January 2017. <https://doi.org/10.1128/IAI.00808-16>.

45- Kolman KB. *Cystitis and pyelonephritis: diagnosis, treatment, and prevention. Prim Care.* 2019;46(2):191–202. doi:10.1016/j.pop.2019.01.001

46- Geerlings SE. *Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. Microbiol Spectr.* 2016;4(5). doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.

47- 4. Li R, Leslie SW. Cystitis. In: StatPearls. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 June 7.*

48- Morgenstein RM, Szostek B, Rather PN. 2010. *Regulation of gene expression during swarmer cell differentiation in Proteus mirabilis. FEMS Microbiol. Rev.* 34:753–763.

49- Bailey & Scott's *Diagnostic Microbiology. Editors: Betty A. Forbes, Daniel F. Sahn & Alice S. Weissfeld*, 12th ed 2007, Publisher Elsevier.

50- *Clinical Microbiology Procedure Handbook, Chief in editor H.D. Isenberg, Albert Einstein College of Medicine, New York, Publisher ASM (American Society for Microbiology), Washington DC.*

51- *Colour Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Editors: Koneman E.W., Allen D.D., Dowell V.R. Jr, and Sommers H.M.*

- 52- Mackie and Mc Cartney Practical Medical Microbiology. Editors: J.G. Colle, A.G. Fraser, B.P. Marmion, A. Simmou, 4th ed, Publisher Churchill Living Stone, New York, Melborne, Sans Franscisco 1996.
- 53- Manual of Clinical Microbiology. Editors: P.R. Murray, E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover and R. H. Tenover, 7th ed 2005, Publisher ASM, USA
- 54- Textbook of Diagnostic Microbiology. Editors: Connie R. Mahon, Donald G. Lehman & George Manuselis, 3rd edition 2007, Publisher Elsevier.
- 55- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis. 2011;52:e103–120.
- 56- Ma KL, Wang CX. Analysis of the spectrum and antibiotic resistance of uropathogens in vitro: Results based on a retrospective study from a tertiary hospital. Am J Infect Control. 2013 doi:S0196-6553(12)01257-6 [pii] 10.1016/j.ajic.2012.09.015.
- 57- Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. *The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents. 2009;34:407–413.
- 58- Adamus-Bialek W, Zajac E, Parniewski P, Kaca W. *Comparison of antibiotic resistance patterns in collections of Escherichia coli and Proteus mirabilis uropathogenic strains*. Mol Biol Rep. 2013 doi:10.1007/s11033-012-2420-3.
- 59- O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. *Classification, identification, and clinical significance of Proteus, Providencia, and Morganella*. Clin Microbiol Rev. 2000;13:534–546.
- 60- McCoy AJ, Liu H, Falla TJ, Gunn JS. *Identification of Proteus mirabilis mutants with increased sensitivity to antimicrobial peptides*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:2030–2037.
- 61- Belas R, Manos J, Suvanasuthi R. *Proteus mirabilis ZapA metalloprotease degrades a broad spectrum of substrates, including antimicrobial peptides*. Infect Immun. 2004;72:5159–5167.
- 62- Kaca W, Radziejewska-Lebrecht J, Bhat UR. *Effect of polymyxins on the lipopolysaccharide-defective mutants of Proteus mirabilis*. Microbios. 1990;61:23–32.
- 63- Nicolle LE. *Catheter-related urinary tract infection*. Drugs Aging. 2005;22:627–639.
- 64- Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. *Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis*. Clin Microbiol Rev. 2008;21:26–59.
- 65- Siddiq DM, Darouiche RO. *New strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections*. Nat Rev Urol. 2012;9:305–314.
- 66- Levering V, Wang Q, Shivapooja P, Zhao X, López GP. *Soft Robotic Concepts in Catheter Design: an On-Demand Fouling-Release Urinary Catheter*. Adv Healthc Mater. 2014 doi:10.1002/adhm.201400035.
- 67- Stickler DJ, Jones SM, Adusei GO, Waters MG, Cloete J, Mathur S, Feneley RC. *A clinical assessment of the performance of a sensor to detect crystalline biofilm formation on indwelling bladder catheters*. BJU Int. 2006;98:1244–1249.

- 68- . Malic S, Waters MG, Basil L, Stickler DJ, Williams DW. *Development of an "early warning" sensor for encrustation of urinary catheters following Proteus infection.* J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2012;100:133–137.
- 69- Li X, Lockatell CV, Johnson DE, Lane MC, Warren JW, Mobley HLT. Development of an intranasal vaccine to prevent urinary tract infection by *Proteus mirabilis*. *Infection and Immunity.* 2004;72:66–75.
- 70- Brumbaugh AR, Mobley HLT. *Preventing urinary tract infection: progress toward an effective Escherichia coli vaccine.* Expert Rev Vaccines. 2012;11:663–676.
- 71- Scavone P, Rial A, Umpierrez A, Chabalgoity A, Zunino P. *Effects of the administration of cholera toxin as a mucosal adjuvant on the immune and protective response induced by Proteus mirabilis MrpA fimbrial protein in the urinary tract.* Microbiol Immunol. 2009;53:233–240.
- 72- Pellegrino R, Galvalisi U, Scavone P, Sosa V, Zunino P. *Evaluation of Proteus mirabilis structural fimbrial proteins as antigens against urinary tract infections.* FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;36:103–110.
- 73- Moayeri N, Collins CM, O'Hanley P. *Efficacy of a Proteus mirabilis outer membrane protein vaccine in preventing experimental Proteus pyelonephritis in a BALB/c mouse model.* Infect Immun. 1991;59:3778–3786.
- 74- Alamuri P, Eaton KA, Himpls SD, Smith SN, Mobley HLT. *Vaccination with Proteus toxic agglutinin, a hemolysin-independent cytotoxin in vivo, protects against Proteus mirabilis urinary tract infection.* Infect Immun. 2009;77:632–641. 264. Scavone P, Sosa V, Pellegrino R, Galvalisi U
- 75- , Zunino P. *Mucosal vaccination of mice with recombinant Proteus mirabilis structural fimbrial proteins.* Microbes Infect. 2004;6:853–860.
- 76- Scavone P, Miyoshi A, Rial A, Chabalgoity A, Langella P, Azevedo V, Zunino P. *Intranasal immunisation with recombinant Lactococcus lactis displaying either anchored or secreted forms of Proteus mirabilis MrpA fimbrial protein confers specific immune response and induces a significant reduction of kidney bacterial colonisation in mice.* Microbes Infect. 2007;9:821–828.
- 77- Scavone P, Umpierrez A, Maskell DJ, Zunino P. *Nasal immunization with attenuated Salmonella Typhimurium expressing an MrpA-TetC fusion protein significantly reduces Proteus mirabilis colonization in the mouse urinary tract.* J Med Microbiol. 2011;60:899–904.