

## Zarażenia grzybicze u pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii

Piotr Kurnatowski<sup>1</sup>, Andrzej Wiczorek<sup>2</sup>, Tomasz Gaszyński<sup>2</sup> i Ewa Tyczkowska-Sieroń<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej Katedry Biologii i Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny, Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź; Tel.: (42) 63 93 370; Fax.: (42) 63 93 371; E-mail: katbiol@poczta.onet.pl

<sup>2</sup>Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. N. Barlickiego, Uniwersytet Medyczny, Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź; Tel.: (42) 67 83 748; Fax.: (42) 67 83 748; E-mail: profwpg@hotmail.com

**ABSTRACT. The fungal infections in patients hospitalized in an Intensive Care Unit.** Introduction: Over the last years, systemic fungal infections have dramatically increased in hospitalized patients. The *Candida* is the main pathogen caused nosocomial fungal infections. The aim of the study: The aim was to analyze frequency of occurrence of the yeast-like fungi in different biological materials isolated from the patients of an Intensive Care Unit of the University Hospital of Lodz in the period of 2000-2003. Material and methods: 123 strains of fungi were analyzed with the use of API 20 C AUX® test (bioMarieux). Results: Among all the investigated *Candida* strains *C. albicans* accounted for 52.0%. Samples from respiratory system and urine most often contained the strains of *C. albicans* (56.3 and 60.5%, respectively); blood samples contained *C. parapsilosis* (44.8%). In patients who were untreated by bacterial antibiotics *C. albicans* was the most frequent species, whereas in patients who were ordered bacterial antibiotics it was *C. parapsilosis* that dominated. Conclusions: (1) *Candida* is the most frequent cause of fungal infections in patients hospitalized in an intensive care unit. (2) *C. parapsilosis* is the main pathogen caused bloodstream infections. This species is also more frequent in patients who were ordered antibacterial antibiotics over five days. (3). Species other than *C. albicans* become more and more frequent and dangerous.

**Key words:** *Candida*, fungal infections, intensive care unit.

### Wstęp

W ciągu ostatnich lat liczba układowych zarażeń grzybami wzrasta bardzo znacznie, a wysoka śmiertelność w tych przypadkach sprawia, że grzybice te stały się poważnym problemem medycznym. Wiąże się to przede wszystkim z rozwojem inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Wtórne układowe zarażenia grzybami dotyczą głównie pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii, chirurgii, onkologii i transplantologii. Coraz częściej rozpoznawane są grzybice, których czynnikami etiologicznymi są gatunki uważane dotychczas za niepatogenne [1, 2].

Oddział intensywnej terapii (OIT) jest wyspecjalizowanym oddziałem szpitalnym, na którym leczeni są chorzy w stanach zagrożenia życia. Na oddziale tym leczona jest stosunkowo niewielka grupa chorych (5-10% ogółu hospitalizowanych), ale zakażenia stanowią około 25% wszystkich zakażeń szpitalnych [3].

Celem pracy była identyfikacja gatunków grzybów oraz określenie częstości ich występowania w różnych materiałach klinicznych uzyskanych od pacjentów leczonych na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 w Łodzi w latach 2000-2003.

## Material i metody

Do oceny mikologicznej użyto materiałów (2742) pobranych na Oddziale Intensywnej Terapii, które przesyłane były na badanie bakteriologiczne do Pracowni Mikrobiologicznej USK nr 1 w Łodzi.

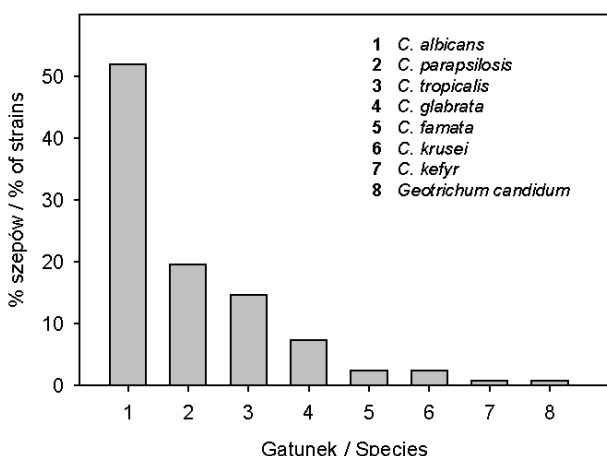
Chorzy byli hospitalizowani z powodu niewydolności wielonarządowej (57,9%), wypadku komunikacyjnego (26,2%) oraz z powodu dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego (15,9%).

Wiek pacjentów wahał się od 19 do 88 lat ( $\bar{x}$  = 46,7); kobiety stanowiły 36,6%, natomiast mężczyźni 63,4% zbadanych. Materiał pobierano od pierwszej do 72. doby hospitalizacji ( $\bar{x}$  = 17,1).

Stan pacjentów oceniany był w skali Apache II, zgodnie z którą 0 – uznaje się za stan dobry; 1-10 punktów – stan średni; 11-25 punktów – stan ciężki; >25 punktów – stan bardzo ciężki. Jednocześnie odnotowywano ciepłotę badanych, liczbę krwinek białych oraz przyjmowanie antybiotyków.

Materiał do badań stanowiły: wymazy z jamy ustnej (14), gardła (2), rurek intubacyjnych i tracheotomijnych (12), odleżyny (1), dren z jamy brzusznej (1); wydzieliny: bronchoaspirat (20); płyny ustrojowe: krew (29), płyn z otrzewnej (1) oraz wydaliny: mocz (43).

Pobrano materiał posiewano na podłoże płynne Sabourauda. Posiewy inkubowano w temp. 37°C przez 24 godz. i pozostawiano w temperaturze pokojowej na następne 48 godz. Po tym czasie z osadu sporządzano preparaty bezpośrednie. W przypadku stwierdzenia w nich elementów grzybów uzyskane hodowle przesiewano na agar Sabourauda w celu wyizolowania szczepów aksenicznych.



**Rys.1.** Rozkład procentowy grzybów izolowanych w latach 2000-2003

**Fig. 1.** Percentage distribution of fungi isolated in the period 2000-2003

Uzyskane szczepy akseniczne posiewano na agar Sabourauda i oceniano makroskopowe cechy wyrosłych kolonii. Wykonywano także preparaty bezpośrednie z badanych kolonii, określając wielkość i ułożenie komórek wegetatywnych, a także obecność strzępek lub pseudostrzępek, chlamydospor, „germ tubes”, lub innych wytworów grzybni.

Do wykrywania grzybów we krwi stosowano specjalne systemy automatyczne do posiewów krwi BACTEC Mycosis-IC/F Culture Vials.

W dalszym toku badań oznaczono zdolność grzybów do przyswajania węgla (auksanogram) z 19 związków, za pomocą testu API 20 C AUX® (firma bioMérieux). Oznaczenie gatunku przeprowadzono w oparciu o książkę kodów (Analytical Profile Index bioMérieux, Lyon, 1990).

## Wyniki

Ze wszystkich przesłanych do badania mikrobiologicznego materiałów uzyskano wzrost grzybów w 123 przypadkach (4,49%).

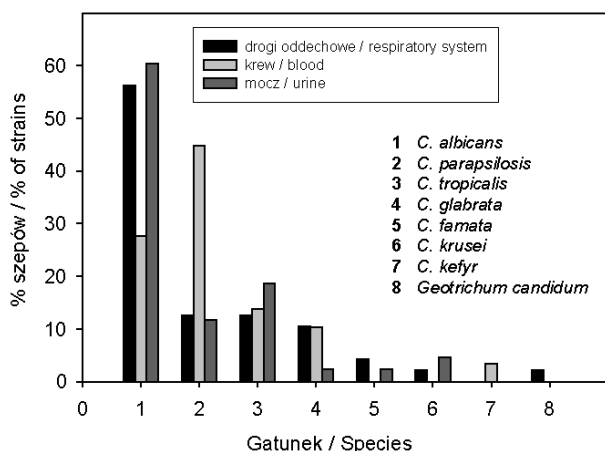
Wśród pacjentów, od których wyizolowano grzyby, tylko 5 (4,06%) nie było zaintubowanych, 107 (87,0%) miało wykonaną intubację, a 11 (8,94%) – tracheotomię. Stan pacjenta określany w skali Apache II wykazał, że 4,79% pacjentów znajdowało się w średnim, 63,5% w ciężkim, natomiast 31,7% w bardzo ciężkim stanie.

Większość pacjentów (80,5%) miało temperaturę powyżej przyjętej normy (36,5°C-36,8°C). Ilość krwinek białych powyżej normy ( $4,8-10,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) stwierdzono u 48,7% chorych, zaś poniżej u 3,42%. Wszyscy pacjenci mieli założone cewniki śródnaczyniowe.

Z badanego materiału wyizolowano 122 szczepy grzybów z rodzaju *Candida* i jeden szczep *Geotrichum candidum*. Wśród wyhodowanych grzybów z rodzaju *Candida* większość stanowiła *C. albicans* (64 szczepy – 52,0%); pozostałe gatunki to *C. parapsilosis* (24 szczepy – 19,5%), *C. tropicalis* (18-14,6%), *C. glabrata* (9-7,32%), *C. famata* (3-2,44%), *C. krusei* (3-2,44%) i *C. kefyr* (1-0,813%). Rozkład procentowy wyizolowanych szczepów grzybów przedstawiono na Rys. 1.

Ze względu na różnorodność miejsc pobrania materiału podzielono go na trzy główne grupy: drogi oddechowe, krew i mocz. Rozkład procentowy szczepów grzybów izolowanych z poszczególnych grup przedstawia Rys. 2.

Z dróg oddechowych najczęściej wyodrębniano *C. albicans* (56,3%), znacznie rzadziej szczepy *C.*



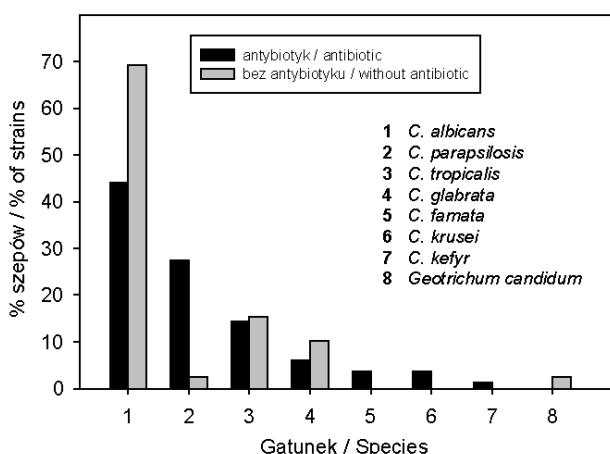
**Rys. 2.** Rozkład procentowy grzybów izolowanych z dróg oddechowych, krwi i moczu

**Fig. 2.** Percentage distribution of fungi isolated from respiratory system, blood and urine

*parapsilosis* i *C. tropicalis* (po 12,5%) oraz *C. glabrata* (10,4%).

Gatunkiem najczęściej izolowanym z krwi była *C. parapsilosis* (44,8%); rzadziej były to szczepy *C. albicans* (27,6%), *C. tropicalis* (13,8%) i *C. glabrata* (10,3%). W krwi nie znaleziono szczepów *C. famata* i *C. krusei*, które były obecne w materiale z dróg oddechowych i moczu. Z moczu najczęściej izolowano *C. albicans* (60,5%) i *C. tropicalis* (18,6%).

Z przeprowadzonych badań wynika, że u pacjentów bez antybiotykoterapii najczęściej występowały szczepy *C. albicans* (69,2%), natomiast w grupie chorych, którym podawano antybiotyki przeciwbakteryjne (Wankomocynę, Tienam, Tazocin) przez



**Rys. 3.** Rozkład procentowy grzybów izolowanych od pacjentów poddawanych i niepoddawanych antybiotykoterapii

**Fig. 3.** Percentage distribution of fungi isolated from patients under and without antibiotic therapy

okres ponad pięciu dni znacznie częściej izolowano szczepy *C. parapsilosis* (27,4%) (Rys. 3).

## Dyskusja

Wielu autorów podaje, że główną przyczyną grzybiczych zarażeń szpitalnych są grzyby z rodzaju *Candida* [1, 4, 5, 6]. Przedstawione w niniejszej pracy wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia, gdyż oprócz jednego szczepu *Geotrichum candidum*, wszystkie wyizolowane grzyby należały do rodzaju *Candida*, a większość stanowił gatunek *C. albicans*.

Najczęstszymi postaciami grzybiczych zarażeń szpitalnych są zarażenia układu oddechowego, krwi, dróg moczowych i ran chirurgicznych [7, 8, 9]. U pacjentów leczonych na OIT zarażenia dróg oddechowych najczęściej związane są ze stanem ogólnym chorego, a szczególnie z włączeniem do leczenia wentylacji mechanicznej. W badaniach własnych najczęściej izolowanym gatunkiem z dróg oddechowych był *C. albicans*; podobne wyniki otrzymali inni autorzy, izolując grzyby od pacjentów hospitalizowanych w OIT [10] oraz od chorych na raka płuca i przewlekły nieżyt oskrzeli [11].

Na oddziałach intensywnej terapii grzyby stanowią czwartą co do częstości przyczynę dodatnich posiewów krwi [12]. Ryzyko zgonu u chorych z fungemią jest 2-krotnie wyższe niż u pacjentów z zakażeniami krwi wywołanymi przez inne patogeny [6]. Jednym z bardzo istotnych czynników ryzyka fungemii u pacjentów leczonych na oddziale intensywnej terapii są cewniki naczyniowe. Szacuje się, że ponad 70% pacjentów leczonych na OIT ma założone cewniki naczyniowe [3]. W przedstawianej pracy, wszyscy badani pacjenci mieli założone cewniki śródnaczyniowe i byli odżywiani parenteralnie. W wielu publikacjach autorzy donoszą o tendencji wzrostowej liczby zarażeń krwi wywołanych przez gatunek *C. parapsilosis*, co należy wiązać ze stosowaniem żywienia parenteralnego oraz linii wewnętrznych naczyń [7, 13, 14]. Gatunek ten posiada zdolność proliferacji i wytwarzania znacznych ilości śluzu w roztworach bogatych w cukier, co ułatwia mu przyleganie do plastikowych powierzchni.

Uzyskane na podstawie własnych obserwacji wyniki okazały się zbieżne z prezentowanymi przez innych autorów [15, 16, 17]. W prezentowanej pracy największy odsetek grzybów wyizolowanych z krwi stanowił gatunek *C. parapsilosis*, na drugim miejscu znajdował się *C. albicans*. Na powierzchni cewników naczyniowych *C. albicans* może występować

pować w postaci „biofilmu”, który składa się z blastosporów i pseudostrzępek, tworząc zbitą dwuwarstwową strukturę oporną na działanie leków przeciugrzybiczych [18]. W związku z tym, *C. albicans* również stanowi poważny czynnik ryzyka fungemii.

W badaniach własnych z moczu najczęściej izolowano szczepy *C. albicans* oraz *C. tropicalis*. Zakażenia dróg moczowych nie powodują zwykle powikłań śmiertelnych, ale mogą prowadzić do rozwoju wtórnych zarażeń uogólnionych.

Jednym z bardzo istotnych czynników jatrogennych, ułatwiających inwazję grzybów u hospitalizowanych chorych, jest stosowanie antybiotyków przeciwbakteryjnych o szerokim spektrum działania. Stwierdzono, że użycie 4 lub więcej antybiotyków częściej sprzyja rozwojowi fungemii niż takie czynniki jak żywienie pozajelitowe czy zabiegi chirurgiczne [1]. Na OIT antybiotyki przeciwbakteryjne są szeroko stosowane.

Przeprowadzone przez nas badania pozwoliły stwierdzić wpływ antybiotykoterapii przez okres ponad pięciu dni na określone gatunki grzybów z rodzaju *Candida*. U pacjentów bez antybiotykoterapii najczęściej występowały szczepy *C. albicans*, natomiast w grupie chorych, którym podawano antybiotyki przeciwbakteryjne (Wankomycynę, Tienam, Tazocin) przez okres ponad pięciu dni, znacznie częściej izolowano szczepy *C. parapsilosis*.

Prezentowane w niniejszej pracy wyniki zgodne są z danymi prezentowanymi przez innych autorów [10, 19, 20, 21].

Jak wynika z badań własnych, nadal najczęściej izolowanym gatunkiem wśród grzybów rodzaju *Candida* jest *C. albicans*. Jednak coraz większą rolę odgrywają inne gatunki. Szczególnie niebezpieczny jest wzrost występowania *C. glabrata*, która jest pierwotnie oporna na flukonazol – lek stosowany powszechnie w profilaktyce przeciugrzybiczej. Przyjmuje się także, że *C. tropicalis* jest gatunkiem bardziej patogennym niż *C. albicans*, a w przypadku kandydozy uogólnionej powoduje wzrost śmiertelności [7].

## Wnioski

(1) Infekcje grzybicze u chorych hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii wywołane są głównie przez grzyby z rodzaju *Candida*.

(2) Głównym patogenem wywołującym fungemię jest *C. parapsilosis*. Gatunek ten jest również częściej izolowany od pacjentów, u których stosowano antybiotykoterapię przez okres ponad pięciu dni.

(3) Coraz większego znaczenia nabierają zakażenia wywołane przez gatunki inne niż *C. albicans*.

## Literatura

- [1] Kołodziej T., Baran W., Nockowski P. 2003. Systemowe zakażenia grzybicze na oddziałach intensywnej opieki medycznej. *Mikologia Lekarska* 10: 149-153.
- [2] Garczewska B., Dzierżanowska D. 2004. Możliwości diagnostyczne inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *Zakażenia* 5: 49-58.
- [3] Łazińska B., Rokosz A., Sawicka-Grzelak A., Łuczak M. 2003. Bakteryjne i grzybicze czynniki zakażeń u pacjentów oddziału intensywnej terapii (OIT). *Zakażenia* 1: 73-77.
- [4] Sobel J.D. 1988. *Candida* infections in the intensive care unit. *Critical Care Clinics* 4: 325-344.
- [5] Krajewska-Kułak E., Lewko J., Rolka H., Łukaszuk C., Karczewski J., Niczyporuk W., Zachowicz A. 2000. Grzybicze zakażenia szpitalne – narastający problem. *Mikologia Lekarska* 7: 159-163.
- [6] Beck-Sague C.M., Jarvis W.R. 1993. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *The Journal of Infectious Diseases* 167: 1247-1251.
- [7] Toscano C.M., Jarvis W.R. 1999. Epidemiology and clinical aspects of unusual fungal nosocomial infections. [www.nfid.org/publications/clinicalupdates/fungal/noso.html](http://www.nfid.org/publications/clinicalupdates/fungal/noso.html).
- [8] Dzierżanowska D., Dzierżanowska-Frangrat A., Madaliński K. 1999. Grzyby. W: *Zakażenia szpitalne*. (Red. D. Dzierżanowska, J. Jeliaszewicz). α-Medica Press, Bielsko-Biała: 97-108.
- [9] Taylor G.D., Buchanan-Chell M., Kirkland T., McKenzie M., Wiens R. 1994. Trends and sources of nosocomial fungaemia. *Mycoses* 37: 187-190.
- [10] Grzeszkowiak M., Adamski Z., Maleszka R., Wołowicka L., Kurek L. 2001. Zakażenia wywołane przez grzyby drożdżopodobne u pacjentów intensywnej terapii w latach 1996-2000. *Wiadomości Parazytologiczne* 47: 615-621.
- [11] Batura-Gabryel H., Wieczorek U., Młynarczyk W., Adamski Z. 1997. Występowanie i aktywność proteolityczna *in vitro* grzybów z rodzaju *Candida* wyizolowanych z płuc chorych na raka płuca (rp) i przewlekły nieżyt oskrzeli (pno). *Mikologia Lekarska* 4: 155-159.
- [12] Macphail G.L.P., Taylor G.D., Buchanan-Chell M., Ross C., Wilson S., Kureishi A. 2002. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 45: 141-145.
- [13] Wey S.B. 1999. Grzyby. W: *Kontrola zakażeń szpitalnych*. (Red. R. Wenzel, M. Edmond, D. Pittet, J.-M. Devaster, T. Brewer, A. Geddes, J.-P. Butler). α-Medica Press, Bielsko-Biała: 164-168.

- [14] Weems J.J. Jr. 1992. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antimicrobial susceptibility. *Clinical Infectious Diseases* 14: 756-766.
- [15] Kędzierska J., Szyguła M., Doleżał M. 2000. Udział grzybów wśród drobnoustrojów izolowanych ze krwi chorych leczonych w oddziałach klinicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 1993-1998. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia* 52: 197-205.
- [16] Swoboda-Kopeć E., Rokosz A., Sawicka-Grzelak A., Wróblewska M., Krawczyk E., Stelmach E., Łuczak M. 2001. Etiologiczne czynniki fungemii u hospitalizowanych pacjentów. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia* 53: 291-295.
- [17] Rokosz A., Sawicka-Grzelak A., Swoboda-Kopeć E., Łuczak M. 2004. Grzybicze zakażenia u hospitalizowanych pacjentów – Fungitest do oznaczania lekowrażliwości grzybów drożdżopodobnych. *Zakażenia* 1: 37-42.
- [18] Hawser S.P., Douglas L.J. 1995. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents *in vitro*. *Antimicrobiological Agents and Chemotherapy* 35: 2128-2131.
- [19] Fiedel P.L., Vazquez J.A., Sobel J. D. 2001. *Candida glabrata*: An important fungal pathogen for the 21st century. *Clinical Microbiology Newsletters* 23: 171-175.
- [20] Budak A. 2003. Nowoczesna diagnostyka zakażeń grzybiczych. VII Sympozjum naukowe – Postępy w medycynie zakażeń, Warszawa: 45-46.
- [21] Marciniak R., Drews M. 2003. Układowe zakażenia grzybicze – aktualne zagrożenie u chorych na oddziałach chirurgii i intensywnej terapii. *Zakażenia* 2: 34-36.

Zaakceptowano 4 lutego 2005