

*Anna Delińska-Galińska<sup>1</sup>, Julianna Kurlenda<sup>2</sup>, Ewa Kozielska<sup>1</sup>, Anna Borkowska<sup>1</sup>,  
Grażyna Łuczak<sup>1</sup>, Katarzyna Plata-Nazar.*

## WYSTĘPOWANIE SZCZEPÓW ESBL W ZAKAŻENIACH UKŁADU MOCZOWEGO U DZIECI W LATACH 1996 I 2004

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii Dziecięcej  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
Kierownik Kliniki: Maria Korzon

<sup>2</sup>Zakład Bakteriologii Klinicznej Szpitala Wojewódzkiego w Gdańsku  
Kierownik Zakładu: Julianna Kurlenda

*Porównano czynniki etiologiczne oraz częstość występowania szczepów produkujących beta-laktamazy o szerszym spektrum ESBL w zakażeniach układu moczowego u dzieci w roku 1996 i 2004.*

*Słowa kluczowe: zakażenie układu moczowego, dzieci, ESBL*

*Key words: urinary tract infection, children, ESBL*

### WSTĘP

Antybiotyki beta-laktamowe należą do najszerzej stosowanej grupy antybiotyków w pediatrii, przede wszystkim ze względu na wysoką skuteczność i stosunkowo niewielkie działania uboczne. Istotnym mechanizmem oporności drobnoustrojów na działanie antybiotyków beta-laktamowych jest zdolność wytwarzania beta-laktamaz – enzymów hydrolizujących wiązanie beta-laktamowe w cząsteczce antybiotyku. Beta-laktamazy zostały odkryte w 1940 roku przez *Abrahama* i *Chaina* u szczepów *E. coli* (3). Liczba poznawanych beta-laktamaz wciąż się zwiększa. Ocenia się, że aktualnie około 80 % szczepów szpitalnych pałeczek Gram-ujemnych produkuje beta-laktamazy.(4) W latach 80-tych po raz pierwszy wyizolowano szczepy pałeczek *Klebsiella pneumoniae* i *E.coli* odporne na III generację cefalosporyn. Szczepy te wytwarzały beta-laktamazy o szerszym spektrum (ESBL – *extended spectrum beta-lactamases*), dzięki czemu wykazywały oporność nie tylko na wszystkie penicyliny, lecz także cefalosporyny i monobaktamy. Beta-laktamazy o poszerzonym spektrum (ESBL) są kodowane w genach znajdujących się w plazmidach, dzięki czemu cecha ta może być przeniesiona pomiędzy szczepami, a nawet różnymi gatunkami bakterii.

Presja selekcyjna antybiotyków oraz łatwy sposób rozprzestrzeniania poprzez plazmidy powoduje, że szczepy wytwarzające ESBL są coraz bardziej rozpowszechnione. Odnotowano wiele przypadków ciężkich zakażeń oraz epidemii szpitalnych wywołanych przez szczepy ESBL(5).

Beta-laktamazy o szerokim spektrum działania (ESBL) są wytwarzane przez pałeczki Gram (-), które są najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowego u dzieci, dlatego stanowią ważny problem diagnostyczny i terapeutyczny w pediatrii.

W obecnej pracy postanowiono porównać rodzaje bakterii będących przyczyną zakażeń układu moczowego u dzieci w latach 1996 i 2004 oraz zbadać częstość występowania szczepów wytwarzających ESBL.

## MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto 70 szczepów wyizolowanych z posiewów 254 próbek moczu w okresie od 01.01 do 31.12.1996 r. oraz 113 szczepów wyizolowanych z 449 posiewów moczu w okresie od 01.01. do 31.12. 2004 r.

Materiał pochodził od dzieci hospitalizowanych na Oddziale Niemowlęcym Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii Dziecięcej AMG, u których wywiad, objawy kliniczne lub wyniki badań dodatkowych sugerowały zakażenie dróg moczowych.

Próbki moczu posiewano na podłoża agarowe Columbia z 5% krwią baranią (BioMerieux) oraz MacConkey'a (Becton Dickinson). Posiewy wykonywano za pomocą ezy kalibrowanej. Za bakteriurię znamiennej przyjęto liczbę od  $10^4$  CFU/ml. Inkubację prowadzono w 37°C przez 18 h. Gatunek drobnoustroju identyfikowano w oparciu o szereg biochemiczny API (BioMerieux). Ocenę oporności na antybiotyki wykonywano na podłożu Mueller-Hintona metodą dyfuzyjno-krażkową, zgodnie z zaleceniami Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (1). Zdolność do produkcji ESBL określano metodą dwóch krażków (DDT) (2).

## WYNIKI

Uzyskane wyniki posiewów zestawiono w tabeli I, w której wymieniono bakterie wyizolowane z moczu i podano liczbę szczepów – porównano lata 1996 i 2004.

W tabeli II zestawiono rodzaje bakterii wytwarzających beta-laktamazy o szerokim spektrum, wyizolowane z posiewów moczu dzieci z ZUM w roku 2004.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Jak wynika z piśmiennictwa, pałeczki jelitowe, a wśród nich *E. coli*, są najczęściej spotykanym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowego u dzieci. Znacznie rzadziej zakażenia wywołują pałeczki niefermentujące z rodzaju *Pseudomonas* i *Acinetobacter*, a także ziarniaki z rodzaju *Enterococcus* i *Staphylococcus*.

Wyniki uzyskane w obecnej pracy nie odbiegają od przedstawionych poniżej danych. Najczęściej spotykanym czynnikiem etiologicznym izolowanym z posiewów moczu dzieci, w porównywanych latach była *E. coli*. W roku 1996 drobnoustrój ten wyhodowano z 57,1% posiewów, w 2004 z 60,2 % posiewów. Drugie miejsce zajmowały pałeczki *Pro-*

Tabela I. Drobnoustroje wyizolowane z moczu dzieci z zakażeniem układu moczowego  
Table I. Bacteria isolated from urine of children with urinary tract infections

Drobnoustrój	Liczba szczepów w 1996	%	Liczba szczepów w 2004	%	Liczba szczepów w 1996 i 2004	Razem %
<i>E. coli</i>	40	57,1	68	60,2	108	59
<i>P. mirabilis</i>	10	14,2	10	8,8	20	10,9
<i>E. faecalis</i>	9	12,8	8	7,1	17	9,3
<i>E. cloacae</i>	5	7,1	8	7,1	13	7,1
<i>K. pneumoniae</i>	3	4,3	5	4,4	8	4,4
<i>K. oxytoca</i>	2	2,9	4	3,5	6	3,3
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	4	3,5	4	2,2
<i>E. aerogenes</i>	1	1,4	1	0,9	2	1,1
<i>A. baumannii</i>	0	0	2	1,8	2	1,1
<i>E. faecium</i>	0	0	2	1,8	2	1,1
<i>S. aureus</i>	0	0	1	0,9	1	0,5
RAZEM	70	100,0	113	100,0	183	100,0

Tabela II. Rodzaje bakterii wytwarzających beta-laktamazy o szerokim spectrum (ESBL) wyizolowane z posiewów moczu dzieci z ZUM w roku 2004

Table II. Types of extended spectrum of  $\beta$ -lactamases- (ESBL-) producing bacteria isolated from urine of children with urinary tract infections in 2004

Drobnoustrój	Liczba szczepów	Liczba szczepów ESBL+	%
<i>E. coli</i>	68	9	13,2
<i>P. mirabilis</i>	10	1	10,0
<i>K. pneumoniae</i>	5	1	20,0
<i>K. oxytoca</i>	4	1	25,0
<i>E. aerogenes</i>	1	1	1/1
RAZEM	88	13	14,8

*teus mirabilis*. W analizowanych latach częstość izolacji *Proteus mirabilis* uległa zmniejszeniu z 14%(1996) do 8,8%(2004). Pałeczka *Klebsiella pneumoniae* w obydwu latach występowała ze zbliżoną częstością (4,3% vs 4,4%). Podobnie *Enterobacter cloacae* (7,1% vs. 7,1%).

W roku 1996 nie izolowano pałeczek niefermentujących należących do rodzaju *Pseudomonas* i *Acinetobacter*, zaś w roku 2004 stanowiły one 5,3%.

Podobną tendencję zanotowała *Cisowska* porównując posiewy moczu z roku 1997 i 2001 (3,8%-8,2%) (6).

Częstość występowania zakażeń enterokokami w porównywanych latach zmniejszyła się i wynosiła odpowiednio w roku 1996-12,8%, w roku 2004-7,1%.

Jak wynika z licznych opracowań pałeczki ESBL stanowią istotny problem terapeutyczny. Obecnie szczepy wytwarzające ESBL spotykane są przede wszystkim wśród *Klebsiella pneumoniae*, gdzie mogą stanowić nawet około 40% izolatów, rzadziej natomiast występują u *E. coli* (7,8,9). Szczepy ESBL spotykane są także z różną częstością u pałeczek należących między innymi do rodzaju: *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Providentia*, *Bacteroides* (7,10,11,12).

Wielu autorów odnotowuje rosnące znaczenie pałeczek ESBL w różnych postaciach zakażeń. Gales i wsp. zbadali 885 izolatów pochodzących od pacjentów z zakażeniami skóry i tkanek miękkich. Szczepy ESBL stanowiły 35,5% pałeczek *Klebsiella pneumoniae* i 10,2% wszystkich izolowanych *Escherichia coli* (13). Wzrost częstości występowania pałeczek Gram-ujemnych produkujących ESBL w porównaniu z wcześniejszymi latami odnotowali inni autorzy (6,14). E. Lewczyk i wsp. ocenili częstość występowania szczepów produkujących ESBL wśród pałeczek *E. coli* w ZUM u dzieci na 3,3%-4,2%. W roku 2001 odsetek ten wyniósł 23,4% (6).

W obecnej pracy, szczepy wytwarzające ESBL, najczęściej występowały wśród pałeczek *Klebsiella oxytoca* (25%) i *Klebsiella pneumoniae* (20%). Drugie miejsce pod względem częstości zajęła *E. coli* – na 68 badanych szczepów 9 wytwarzało ESBL (13,2%). Wśród pałeczek *Proteus mirabilis* szczepy ESBL stanowiły 10%. Jedyny wyizolowany szczep *Enterobacter aerogenes* również wytwarzał ESBL.

Przedstawione wyniki są zbliżone do podawanych w piśmiennictwie.

Andrzejewska, wśród badanych w 1998 r. pałeczek *Klebsiella* i *E. coli* pochodzących z różnych materiałów klinicznych stwierdziła odpowiednio 40,4% i 2,2% szczepów wytwarzających ESBL (8).

Kamińska podaje, że w roku 2001 częstość występowania szczepów ESBL wśród pałeczek *Klebsiella pneumoniae* izolowanych z moczu dzieci hospitalizowanych w IPCZD wynosiła 16%. Rzadziej izolowano szczepy ESBL wśród *E. coli* – 0,5% (14). Znacznie wyższy odsetek izolacji szczepów wytwarzających ESBL w zakażeniach układu moczowego u dzieci odnotowała Cisowska. Stanowiły one wśród pałeczek *Klebsiella spp.* 64,9%, *E. coli* – 23,4%, *Enterobacter spp.* – 20,7%, *Proteus mirabilis* – 7,7% (6).

W obecnej pracy wśród drobnoustrojów wyizolowanych z posiewów w roku 1996 nie stwierdzono żadnego szczepu produkującego ESBL. Osiem lat później, w roku 2004 odsetek tych szczepów wynosił 11,5%. Szczególnie niepokojący jest stosunkowo wysoki odsetek szczepów wytwarzających ESBL wśród pałeczek okrężnicy (13,2%), które stanowią zdecydowanie dominujący czynnik etiologiczny w ZUM.

Przedstawione dane wskazują, że podejmując leczenie ZUM u dzieci należy liczyć się z prawdopodobieństwem, że może być ono wywołane przez pałeczki produkujące ESBL. W przypadku izolacji pałeczek z moczu konieczne jest zatem zbadanie, czy dany drobnoustrój nie wytwarza ESBL. Obecnie najskuteczniejszą grupą antybiotyków traktowaną jako leki z wyboru w leczeniu zakażeń szczepami ESBL są karbapenemy (7,15,16). W leczeniu znalazły zastosowanie również preparaty skojarzone z inhibitorami beta-laktamaz: kwasem klawulanowym, czy tazobactamem oraz cefamycyna (cefepime). Nie są one jednak polecane jako leki pierwszego rzutu. Przed ich zastosowaniem konieczne jest potwierdzenie wrażliwości na dany antybiotyk przy pomocy antybiogramu.

## WNIOSKI

1. Nie stwierdzono różnic w rodzaju drobnoustrojów będących najczęstszą przyczyną zakażeń układu moczowego (ZUM) u dzieci w roku 1996 i 2004.
2. Wśród pałeczek występujących w ZUM u dzieci w roku 2004 wyizolowano szczepy ESBL, które nie występowały w roku 1996.
3. Szczepy wytwarzające ESBL najczęściej izolowano wśród pałeczek z rodzaju *Klebsiella*.
4. Szczepy wytwarzające ESBL stosunkowo często występują wśród pałeczek *E. coli*, które są najczęściej spotykanym czynnikiem etiologicznym ZUM u dzieci.

*A Delińska-Galińska, J Kurlenda, E Kozielska, A Borkowska, G Łuczak, K Plata-Nazar*

PREVALENCE OF ESBL STRAINS IN URINARY TRACT INFECTIONS  
IN CHILDREN IN 1996 AND 2004

## SUMMARY

Ethiological agents in urinary tract infections and prevalence of bacterial strains producing extended spectrum of  $\beta$ -lactamases isolated from urine of children with urinary tract infections were compared. Patients were hospitalized in Department of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology and Oncology of Medical University of Gdańsk in 1996 and 2004.

Seventy bacterial strains isolated from urine in 1996 and 113 strains isolated in 2004 were analyzed. In both years *Enterobacteriaceae* were the most frequently encountered with *Escherichia coli* predominance. *Proteus spp.* (10.9%), *Enterobacter spp.* (7.1%), *Klebsiella spp.* (4.4%), and *Enterococcus spp.* (9.3%) were isolated rarely.

Among bacteria isolated in 1996 there were no ESBL strains while in 2004 ESBL strains accounted for 11.5% of all urinary bacteria. *Klebsiella oxytoca* (25%) and *Klebsiella pneumoniae* (20%) produced ESBL most frequently. ESBL production was less frequent in *Escherichia coli* (13.2%) and *Proteus mirabilis* (10%).

In conclusion, among bacteria isolated from urine of children with urinary tract infections G(-) strains producing ESBL were encountered only in recent years.

## PIŚMIENNICTWO

1. Hryniewicz W, Sulikowska A, Szczypa K, i in. Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki. *Mikrobiol Med* 2004;40:3-28.
2. Gniadkowski M, Palucha A, Hryniewicz W. Wykrywanie beta-laktamaz o rozszerzonym zakresie działania (ESBL) w izolatach klinicznych *Klebsiella pneumoniae*: test dwóch krążków i test ATB BLSE. *Diag Lab* 1996;32:697-709.
3. Abraham Ep, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940;3713: 837.
4. Sanders CC, Sanders WE. Beta-lactam resistance in Gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992;15:824-39.
5. Gospodarek E, Czajkowski H, Ulatowska B. Bacteria of *Serratia* genus as etiological factor of hospital infection. *Med Sci* 1998;6:1024-1029.

6. Cisowska A, Lewczyk E, Korzekwa K, i in. Ocena wrażliwości na antybiotyki drobnoustrojów wyizolowanych od dzieci chorych na zakażenia układu moczowego. *Pol Merk Lek* 2003;14(82): 322-326.
7. Livermore D. Beta – lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev* 1995;8: 557.
8. Andrzejewska E, Szkaradkiewicz A, Kaniasty M. Wrażliwość na wybrane antybiotyki beta-laktamowe klinicznych szczepów *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. *Med Dosw Mikrobiol* 1998;50:197-205.
9. Trzeiński K, Tyski S, Zaręba T, Hryniewicz W. Oporność na chemioterapeutyki ważnych klinicznie bakterii izolowanych w Polsce w latach 1994-1995. *Mikrobiol Med* 1994;4:64-71.
10. Rokosz A, Sawicka-Grzelak A. Występowanie beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) i beta-laktamaz indukowanych (IBL) u klinicznych szczepów pałeczek Gram ujemnych. *Med Dosw Mikrobiol* 1998;50:31-39.
11. Wolska MK, Bukowski K, Jakubczak A. Występowanie beta laktamaz typu ESBL i IBL u pałeczek *Pseudomonas aeruginosa*. *Med Dośw Mikrobiol* 2001;53:45-51.
12. Rokosz A, Sawicka-Grzelak A, Kot K, Pituch H, Meisel-Mikołajczyk F, Luczak M. Beta laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym u gram ujemnych pałeczek rosnących w warunkach bezwzględnie beztlenowych. *Med Dosw Mikrobiol* 2000;52:129-137.
13. Gales AC, Jones RN, Pfaller MA, Gordon KA, Dader HS. Two year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial resistance patterns among organisms isolated from skin and soft tissue infection in Latin American hospitals: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-98 sentry Study group. *Int J Infect Dis* 2000;4(2):75-98.
14. Kamińska W, Jarosz K, Pawińska A, Wieczyńska J, Dzierżanowska D. Czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego w IPCZD. *Ped Pol* 2002;77(7):553-563.
15. Paterson DL. Recommendation for treatment severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000 Sep, 6(9): 460-3.
16. Rahal JJ, i wsp. Ograniczenie stosowania cefalosporyn a oporność wewnątrzszpitalnych szczepów *Klebsiella*. *JAMA-PL*, 1999;1(2):99-104.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

**Adres autora:**

Anna Delińska-Galińska  
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii Dziecięcej AMG  
ul. Nowe Ogrody 1-5, 80-803 Gdańsk  
tel./fax) (0-58) 302 25 91  
e-mail: [agal@amg.gda.pl](mailto:agal@amg.gda.pl)