

*Aleksandra Maria Kicińska¹, Monika Lichodziejewska-Niemierko^{1,2},
Anna Śledzińska³, Bolesław Rutkowski¹, Alfred Samet³.*

OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA DROBNOUSTROJÓW
IZOLOWANYCH Z KRWI PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH
W SZPITALU KLINICZNYM AKADEMII MEDYCZNEJ W GDAŃSKU
W LATACH 2000-2002

¹ Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Gdańsku,
Kierownik: Bolesław Rutkowski

² Zakład Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej w Gdańsku,
Kierownik: Monika Lichodziejewska-Niemierko

³ Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala
Klinicznego nr1 Akademickie Centrum Kliniczne Akademii Medycznej w Gdańsku,
Kierownik Laboratorium: Alfred Samet

*Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników badań bakterio-
logicznych próbek krwi uzyskanych od pacjentów Szpitala Klinicznego
AMG w latach 2000-2002. Wśród 5520 dodatnich próbek krwi poddanych
analizie w okresie 3 lat obserwowano wzrost częstości izolacji bakterii
Gram-dodatnich, drożdżaków, VRE oraz Escherichia coli. Obniżyła się
częstość izolacji wieloopornych szczepów: MRSA i pałeczek ESβL +.*

Słowa kluczowe: posocznica, bakteremia, posiewy krwi
Key words: sepsis, bacteremia, blood cultures

WSTĘP

Zakażenia krwi, w Polsce zwane posocznicą, a coraz częściej zgodnie z nowym nazewnictwem - sepsą, stanowią poważny problem kliniczny. Mimo ciągłego postępu w rozpoznawaniu i leczeniu tego schorzenia śmiertelność pozostaje nadal na wysokim poziomie. W USA posocznica rozwija się rocznie u 750 000 osób, z których około 210 000 umiera, dorównując statystykom występowania zawału mięśnia sercowego (1,2). W krajach Unii Europejskiej szacuje się, iż 330 000 osób zapada rocznie na posocznicę, z czego 30 % do 80 % to przypadki kończące się zgonem (3). W ostatnich latach ujednolicono terminologię i zaproponowano inne niż dotychczas ujęcie problemu posocznicy. Przede wszystkim

typowo polski termin – posocznica został zastąpiony terminem sepsa, który funkcjonuje już w polskim słownictwie medycznym, ale jak wynika z badań przeprowadzonych wśród polskich lekarzy, nie dla wszystkich oznacza on ten sam stan kliniczny (4). Konieczne jest zatem upowszechnienie i wdrożenie wzorców obowiązujących w tym zakresie na świecie. Dokładny podział został dokonany przez komisję złożoną z medycznych towarzystw amerykańskich i opublikowany przez *Society of Critical Care Medicine* w październiku 2004 r. Uściślono termin *sepsis* i określono kryteria rozpoznania stanów klinicznych związanych z zakażeniem. Wyodrębniono sześć jednostek klinicznych, będących reakcją organizmu na zakażenie lub uraz. Kolejno są to: *Bacteriemia*, *Septicemia*, *SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom)*, *Sepsis*, *Severe Sepsis*, *Septic Shock*. Został on oparty na istniejącym już podziale, którego dokonano w 1991 r. na konferencji uzgodnień zorganizowanej przez Towarzystwo Pneumonologiczne i Towarzystwo Stanów Krytycznych w USA (5). Do takiego podziału przychylnie ustosunkowała się działająca w Polsce - Polska Grupa Robocza ds. Sepsy. Nowy podział dotyczy przede wszystkim wprowadzenia, zapożyczzonego z mianownictwa anglojęzycznego, pojęcia - zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), która może być następstwem działania czynnika zarówno zakaźnego jak i niezakaźnego (uraz, oparzenia, zapalenie trzustki). Uznano, iż ta sama odpowiedź organizmu na różnego rodzaju czynniki wpływające na zachwianie homeostazy organizmu, sprowadza się do nadmiernej reaktywności zapalnej, przebiegającej wielopłaszczyznowo ze szczególnym znaczeniem cytokin prozapalnych i antyzapalnych. Posocznica jest więc określona jako SIRS spowodowany infekcją, gdzie do rozpoznania upoważnia wystąpienie co najmniej dwóch z następujących objawów: tachykardia - powyżej 90/min., tachypnoe - powyżej 20 oddechów/min. lub $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mmHg albo zastosowanie respiratora z powodu ostrej niewydolności oddechowej, temperatura ciała powyżej 38 ° lub poniżej 36 °C, liczba leukocytów większa od 12000/mm³ lub mniejsza od 4000/mm³ lub $\geq 10\%$ niedojrzałych neutrofilów w obrazie różnicowym. Wyodrębniono także stan dysfunkcji narządowej spowodowanej przez posocznicę - *severe sepsis* oraz wstrząs septyczny - *septic shock*.

Równolegle prowadzi się szczegółowe badania nad patomechanizmem rozwoju posocznicy, gdyż na przebieg procesu zapalnego ma wpływ bardzo wiele czynników zarówno ze strony drobnoustroju jak i zaatakowanego makroorganizmu.

Rola cytokin prozapalnych - TNF, IL-6, 8 ; antyzapalnych: IL-10, 13 oraz wskaźników ostrej fazy, do których zalicza się białko C-reaktywne oraz prokalcytoninę, jest bezsprzecznie kluczowa w rozwoju odpowiedzi zapalnej ludzkiego organizmu. W zależności od wyżej wymienionych czynników może być nadmierna i nie poddawać się zwykle skutecznym mechanizmom regulacyjnym, co doprowadza do niekorzystnych form przebiegu zakażenia, jakim jest stan posocznicy (6,7).

W skutecznym prowadzeniu procesu terapeutycznego posocznicy istotna jest etiologia zakażeń krwi różniąca się w zależności od miejsca, klimatu, pacjenta. Szacuje się, iż większość zakażeń krwi powodują bakterie Gram-dodatnie - ponad 50% (8), natomiast za około 25% przypadków posocznicy odpowiedzialne są bakterie Gram-ujemne, z czego około 25% stanowi *Escherichia coli* (9). Jeszcze inne źródła podają, że nawet 30% do 80% przypadków posocznicy powodowanych jest przez bakterie Gram-ujemne (10), a pałeczka jelitowa ma swój znaczący udział (11).

Chociaż nie u wszystkich chorych dodatnie posiewy krwi wiążą się z objawami rozwiniętej posocznicy, to jednak problem wydaje się poważny z uwagi na stale wzrastającą liczbę

pacjentów o skrajnie obniżonej odporności, u których często nie rozwija się pełen obraz choroby, a dla których zagrożeniem stają się nawet saprofity. Szczególne miejsce zajmują tu pacjenci z chorobami nowotworowymi, po przeszczepach, leczeni lekami immunosupresyjnymi, a także ci wszyscy, u których z jakiegokolwiek innego powodu stwierdza się neutropenię. Równolegle narasta problem oporności drobnoustrojów na stosowane dotychczas antybiotyki i chemioterapeutyki. W związku z tym nie można również nie wspomnieć o pojawieniu się „nowych”, tzw. alarmowych patogenów, aczkolwiek już znanych, które poprzez swą szeroką oporność na stosowane antybiotyki stwarzają ogromny problem kliniczny i bakteriologiczny - dla przypomnienia są to: MRSA - metycylinooporne gronkowce złociste, VISA – *S. aureus* średniowrażliwy na wankomycynę, VRE lub GRE - enterokoki oporne na wankomycynę lub gentamycynę, pałeczki Gram-ujemne wytwarzające ESBL - β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym, oraz CRPA – *Pseudomonas aeruginosa* oporne na karbapemy. Z tego względu podjęto próbę retrospektywnej analizy wyników badań bakteriologicznych posiewów krwi od pacjentów Szpitala Klinicznego AMG.

Celem prezentowanej pracy jest prześledzenie zmienności w częstości występowania drobnoustrojów na przestrzeni omawianego okresu, a także porównanie z wynikami lat ubiegłych. Zanim klinicysta otrzyma ostateczny wynik posiewu krwi, często ze względu na stan pacjenta musi podjąć leczenie empiryczne. Z tego właśnie względu znajomość zmienności drobnoustrojów chorobotwórczych na terenie własnej placówki, rozeznanie w aktualnej sytuacji epidemiologicznej, pozwala na trafną i skuteczną antybiotykoterapię, a co za tym idzie na zmniejszenie śmiertelności i obniżenie i tak wysokich kosztów leczenia zakażeń.

MATERIAŁ I METODA

Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników posiewów próbek krwi pobranych od pacjentów hospitalizowanych we wszystkich klinikach Szpitala Klinicznego AMG w latach 2000 - 2002. Przez trzyletni okres objęty prezentowaną analizą, materiał napływał ze wszystkich klinik, liczących łącznie 1272 łóżka.

Do posiewów krwi wykorzystany był automatyczny system BacT/Alert (*bioMérieux* - Francja) oraz w roku 2000 / 2001 system VITEK do identyfikacji drobnoustrojów i oznaczania lekooporności (*bioMérieux* - Francja). Analizę izolowanych drobnoustrojów w latach 2000-2002 wykonano z wykluczeniem powtarzających się izolatów, a także tych, które zaliczane są do flory fizjologicznej i zanieczyszczających materiały kliniczne. Jako definicję powtórnych izolatów przyjęto kolejną hodowlę danego gatunku drobnoustroju o takim samym antybiogramie w ciągu całego badanego okresu.

WYNIKI

W roku 2000 całkowita liczba wykonanych posiewów próbek krwi wyniosła 9163, w tym 1385 posiewów dodatnich, co stanowi 15,12 %, a pozostałe 84,88 % to posiewy ujemne.

W 2001 roku sytuacja wyglądała podobnie - całkowita liczba posiewów wyniosła 9766, z czego 15,44% (1508) było dodatnich, pozostałe 84,56% (8258) było ujemnych.

W roku 2002 zarówno wzrosła łączna liczba posiewów, jak i zmieniły się proporcje. Liczba posiewów krwi wynosiła 12859, w tym dodatnich 2627, co stanowiło 20,4 %, a ujemnych 10232 -79,6%.

Bakterie Gram-ujemne w latach 2000 - 2002 stanowiły od 25,06% do 30,21% wszystkich wyizolowanych drobnoustrojów, natomiast bakterie Gram-dodatnie 61,5% - 67,54 %. Grzyby, a wśród nich najczęstszy: *Candida albicans*, stanowiły od 1,36% do 4,51%, wykazując wyraźnie tendencję wzrostową, odnotowano około 4 % wzrost częstości izolacji drożdżaków zarówno w ciągu badanego okresu jak i w stosunku do lat ubiegłych (12). Zestawienie wyników przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Grupy drobnoustrojów izolowanych z próbek krwi w latach 2000-2002 w Szpitalu Klinicznym AMG

Table I. Microorganisms isolated from blood cultures from 2000 to 2002 in Hospital of Medical University in Gdansk

| DROBNOUSTRÓJ | ROK | | | | | |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 2000 | | 2001 | | 2002 | |
| | liczba | % | liczba | % | liczba | % |
| Pałeczki Gram-ujemne | 426 | 27,43 | 365 | 30,22 | 495 | 25,06 |
| Bakterie Gram-dodatnie | 1020 | 65,68 | 743 | 61,50 | 1334 | 67,54 |
| Drożdżaki ogółem | 21 | 1,36 | 36 | 2,98 | 89 | 4,51 |
| Bakterie beztlenowe | 33 | 2,12 | 21 | 1,74 | 42 | 2,13 |
| Inne | 53 | 3,41 | 43 | 3,56 | 15 | 0,76 |
| Ogółem | 1553 | 100,00 | 1208 | 100,00 | 1975 | 100,00 |

Rodzaje drobnoustrojów Gram-ujemnych i Gram-dodatnich przedstawiono w tabeli II. Pośród bakterii Gram ujemnych najliczniejsze były pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, tj. stanowiły od 53 do 62 % bakterii Gram-ujemnych. Wśród pałeczek Gram - ujemnych dominowały gatunki: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* sp., *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*. Wśród bakterii Gram-dodatnich dominowały: gronkowce koagulazoujemne, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*.

W wyniku szczegółowej analizy częstości występowania danego gatunku drobnoustroju w przesłanych do badań bakteriologicznych próbkach krwi z Klinik AMG w latach 2000 - 2002, można stwierdzić, iż różnice zaznaczają się zarówno w poszczególnych latach jak i w stosunku do lat ubiegłych.

Odsetek wyizolowanych z próbek krwi bakterii Gram-ujemnych w ciągu całego badanego okresu kształtował się na podobnym poziomie, co w stosunku do lat ubiegłych daje około 4% wzrost (w latach 1997 - 99 odsetek ten wynosił 20 - 26%) (12). Natomiast częstość izolowanych bakterii Gram-dodatnich utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały analizowany okres czasu, tak jak w poprzednich latach.

Skład gatunkowy drobnoustrojów izolowanych z próbek krwi ulegał zmianom w ciągu badanego okresu. Na uwagę zasługuje wzrost częstości izolacji z próbek krwi bakterii *Escherichia coli*. Była ona najczęściej izolowaną pałeczką Gram-ujemną w latach 2000 - 2002 (Tab.II). Zwraca uwagę fakt, iż w ciągu badanego okresu znacznie obniżył się

Tabela II. Drobnoustroje Gram-ujemne i Gram-dodatnie wyizolowane z krwi w latach 2000 - 2002 w Szpitalu Klinicznym AMG

Table II. Microorganisms Gram-negative and Gram-positive from blood cultures from 2000 - 2002 in Hospital of Medical University in Gdansk

| DROBNOUSTRÓJ | | ROK | | | | | |
|---|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 2000 | | 2001 | | 2002 | |
| | | liczba | % | liczba | % | liczba | % |
| PAŁECZKI Z RODZINY ENTEROBACTERIACE- AE | <i>E. coli</i> | 94 | 22,06 | 79 | 21,64 | 144 | 29,10 |
| | <i>Enterobacter</i> sp. | 17 | 3,99 | 36 | 9,86 | 60 | 12,12 |
| | <i>Klebsiella</i> sp. | 76 | 17,84 | 35 | 9,59 | 45 | 9,10 |
| | <i>Citrobacter</i> sp. | 19 | 4,46 | 5 | 1,37 | 0 | 0,00 |
| | <i>Proteus</i> sp. | 19 | 4,46 | 16 | 4,38 | 19 | 3,84 |
| | <i>Serratia</i> sp. | 33 | 7,75 | 11 | 3,01 | 19 | 3,84 |
| | <i>Morganella</i> sp. | 6 | 1,41 | 1 | 0,27 | 9 | 1,80 |
| | <i>Salmonella</i> sp. | 0 | 0,00 | 7 | 1,92 | 1 | 0,20 |
| | OGÓLEM | 264 | 61,97 | 190 | 52,05 | 297 | 60,00 |
| PAŁECZKI NIEFERM. | <i>Pseudomonas</i> sp. | 88 | 20,65 | 124 | 33,97 | 103 | 20,8 |
| | <i>Acinetobacter</i> sp. | 57 | 13,38 | 24 | 6,58 | 66 | 13,34 |
| | <i>Stenotrophomonas</i> sp. | 17 | 3,99 | 27 | 7,40 | 29 | 5,86 |
| | OGÓLEM | 162 | 38,02 | 175 | 47,95 | 198 | 40,00 |
| GRAM-UJEMNE ogółem | | 426 | 100,00 | 365 | 100,00 | 495 | 100,00 |
| <i>S. aureus</i> | | 150 | 14,7 | 83 | 11,17 | 131 | 9,82 |
| Gronkowce koagulazo(-) CNS | | 662 | 64,90 | 509 | 68,50 | 813 | 60,95 |
| <i>S. agalactiae</i> | | 10 | 0,98 | 3 | 0,40 | 4 | 0,30 |
| <i>S. pneumoniae</i> | | 2 | 0,2 | 3 | 0,40 | 3 | 0,25 |
| <i>Streptococcus</i> sp. | | 34 | 3,34 | 36 | 4,85 | 48 | 3,60 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | | 50 | 4,90 | 49 | 6,60 | 106 | 7,95 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | | 85 | 8,34 | 32 | 4,30 | 145 | 10,87 |
| <i>Corynebacterium</i> sp. | | 27 | 2,65 | 28 | 3,77 | 36 | 2,70 |
| <i>Micrococcus</i> sp. | | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 48 | 3,60 |
| Ogółem GRAM-DODATNIE | | 1020 | 100,00 | 743 | 100,00 | 1334 | 100,00 |

odsetek pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ES β L +) (tab. III).

Wśród bakterii Gram-dodatnich najliczniejszą grupą były gronkowce koagulazoujemne - CNS (*coagulase negative staphylococcus*), które stanowiły około 42% wszystkich izolatów w przeciągu omawianych trzech lat. Należy zaznaczyć, iż część z dodatnich posiewów zawierających CNS może wynikać z błędu przedlaboratoryjnego w pobieraniu próbek krwi, z ich zanieczyszczenia. Poza tym największą grupę gatunkową wśród drobnoustrojów Gram-dodatnich stanowiły *S. aureus*, z tendencją malejącą. Na uwagę zasługuje fakt, iż wśród nich szczepy wielooporne - MRSA stanowiły aż 17,3 % w roku 2000, a tylko 1,2% i 3,0% w kolejnych latach (tab. III). Takie tendencje spadkowe obserwowano także w poprzedzającym okresie, tj. w latach 1997-1999 (12). Porównując oba te okresy można

stwierdzić, iż odsetek MRSA ulega stopniowemu zmniejszeniu (13). Ma to zapewne związek z wprowadzeniem procedur epidemiologicznych na terenie całej placówki.

Kolejnym gatunkiem bakterii Gram-dodatnich zasługującym na uwagę ze względu na swą liczebność są enterokoki. Zarówno odsetek *Enterococcus faecalis*, jak i *Enterococcus faecium* wzrósł w badanym okresie. Wśród nich VRE stanowiły znaczny procent wszystkich izolatów, co wskazuje na istotny problem kliniczny i terapeutyczny zakażeń tymi szczepami (tab. III).

Tabela III. Wielooporne drobnoustroje Gram-ujemne i Gram-dodatnie izolowane z próbek krwi w latach 2000 - 2002

Table III. Multidrug resistance microorganisms Gram-negative and Gram-positive isolated from blood cultures in 2000 - 2002

| Szczepy oporne | ROK | | | | | |
|------------------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| | 2000 | | 2001 | | 2002 | |
| | Liczba izolatów | % | Liczba izolatów | % | Liczba izolatów | % |
| MRSA | 26 | 17,37 | 1 | 1,2 | 4 | 3,0 |
| ESβL wśród bakterii Gram (-) | 74 | 17,37 | 23 | 6,30 | 26 | 5,25 |
| VRE | 46 | 34,07 | 10 | 12,35 | 88 | 35,05 |

Wśród drobnoustrojów izolowanych od pacjentów Kliniki Intensywnej Terapii zaobserwowano znaczny spadek udziału bakterii Gram-ujemnych przy równoległym wzroście Gram-dodatnich i drożdżaków. Odnotowano niewielki spadek odsetka bakterii beztlenowych. Pośród drobnoustrojów Gram-ujemnych spadek dotyczył przede wszystkim gatunków: *Klebsiella pneumoniae* o 17% oraz *Pseudomonas aeruginosa* - przy czym najpierw nastąpił 10% wzrost w roku 2001, a następnie w 2002 roku 20% spadek, a więc poniżej poziomu z roku 2000. Zwraca uwagę także fakt, iż w całym trzyletnim okresie zmniejszyła się częstość zakażeń pałeczkami Gram-ujemnymi ESBL+. Natomiast na ogólny wzrost odsetka bakterii Gram-dodatnich miał wpływ wzrost następujących gatunków: *S. aureus*, *E. faecium* i *E. faecalis*. Przy czym odnotowano spadek udziału szczepów VRE.

W Klinice Hematologii Dorosłych wzrosła ogólna częstość izolowanych drobnoustrojów: z 232 w roku 2000 do 743 w 2002 r. Wśród bakterii Gram-dodatnich uwagę zwraca fakt 3% wzrostu częstości izolowania *E. faecalis* i 5% wzrost *E. species*, przy jednoczesnym wzroście udziału szczepów VRE. Nie izolowano natomiast z łożyska krwionośnego ani jednego szczepu MRSA. Odnotowano także niewielki wzrost częstości drożdżaków, przy utrzymującym się na stałym poziomie odsetku bakterii beztlenowych.

Odsetki poszczególnych gatunków drobnoustrojów izolowanych z próbek krwi nadesłanych z Klinik Internistycznych w badanym okresie nie ulegał zasadniczym zmianom. Odnotowano jedynie niewielki - 4% wzrost bakterii Gram-ujemnych oraz około 2% wzrost częstości izolowania drożdżaków, przy równie niewielkim spadku udziału bakterii Gram-

dotadnich i utrzymującym się na podobnym poziomie odsetku beztlenowców. Wśród bakterii Gram-ujemnych najczęstszym czynnikiem zakażenia była *E. coli*, której odsetek utrzymywał się na podobnym 10 - 12% poziomie w czasie trzyletniego badanego okresu. Odnotowano około 2% wzrost pałeczek Gram - ujemnych ESBL+. Natomiast wśród bakterii Gram-dodatnich najliczniejszą grupę, poza CNS, stanowił *S. aureus*. Zaobserwowano stopniowy spadek odsetka tego drobnoustroju, przy jednocześnie zaznaczonym malejącym udziale szczepów MRSA. Około 6% Gram-dodatnich drobnoustrojów w kolejnych latach stanowiły enterokoki, a wśród nich liczba VRE była znikoma.

W Klinikach Chirurgicznych zaobserwowano około 8% spadek udziału bakterii Gram-ujemnych w latach 2000 - 2002, z największą różnicą w 2001 roku, kiedy to udział tych bakterii zmalał do 24,85%, tj. poniżej poziomu z 2000 roku jak i z 2002. Udział bakterii Gram-dodatnich kształtował się odwrotnie niż bakterii Gram-ujemnych, a w roku 2001 wzrósł o 8% w stosunku do lat pozostałych. Wyraźne tendencje stopniowo wzrastającego udziału wśród wszystkich wyizolowanych drobnoustrojów wykazują drożdżaki. Udział tych organizmów wzrósł w przeciągu badanego okresu o 6%. Natomiast udział bakterii beztlenowych nie ulegał zasadniczym zmianom. Wśród bakterii Gram-ujemnych zwraca uwagę fakt wzrostu liczby pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*, a wśród nich 6% wzrost *E. coli*, przy jednoczesnym spadku odsetka pałeczek niefermentujących o ponad 8%, w tym zaznacza się, pomimo 5% spadku, spory udział pałeczek z rodzaju *Acinetobacter*. Szczepy wielooporne - ESBL+ utrzymywały się na zbliżonym poziomie w ciągu całego badanego okresu. Wśród bakterii Gram-dodatnich zaznacza się jedynie niewielki wzrost izolacji *E. faecalis* o ponad 5%, przy jednoczesnym spadku udziału *E. faecium*. Szczepy VRE pojawiły się jedynie w 2002 roku w niewielkiej liczbie, stanowiącej tylko 0,31% udziału wśród wszystkich wyizolowanych drobnoustrojów. Częstość izolacji *S. aureus* była niemal identyczna w roku 2000 i 2002, natomiast w 2001 zaznaczył się spadek o około 3%. Szczepy MRSA w ciągu trzyletniego badanego okresu były obecne w próbkach badanego materiału tylko w 2000 roku i stanowiły 1% wszystkich wyizolowanych drobnoustrojów.

OMÓWIENIE I PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Podczas 3-letniego okresu poddanego retrospektywnej analizie objęto badaniem 31788 posiewów próbek krwi pobranych od pacjentów ze wszystkich oddziałów Szpitala Klinicznego, liczącego 1272 łóżka, z czego 17,37% (5520) posiewów było dodatnich..

Najczęstszymi patogenami odpowiedzialnymi za zakażenia krwi w naszym Szpitalu Klinicznym są bakterie Gram-dodatnie, a wśród nich pierwsze miejsce zajmują gronkowce i enterokoki. Trzecim co do częstości drobnoustrojem wykrywanym w posiewach krwi na terenie Szpitala Klinicznego była *E. coli*. Dane te są zbieżne z wynikami badań przeprowadzonymi w Europie i na świecie (14,15,16).

Według danych zawartych w *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* w USA w roku 2002 sytuacja była podobna (16). W stosunku do lat ubiegłych wzrosła częstość izolowania z krwi enterokoków. Podobne są doniesienia z poszczególnych krajów Europy, gdzie rodzaj drobnoustrojów najczęściej izolowanych z krwi jest taki sam z wyjątkiem *E. coli*. Dla przykładu w Grecji wśród pięciu najczęściej występujących patogenów w dodatnich próbkach krwi w latach 1995 - 2002 *E. coli* była na pierwszym miejscu, dalej wymienia się *S. aureus*, gronkowce koagulazoujemne - CNS, enterokoki i *Klebsiella* sp., zaznaczając,

iż istnieje wyraźna tendencja częstszego występowania enterokoków i CNS (15). Dane z Turcji z okresu 2001 - 2002 są zbliżone. Wykazano, iż najczęstszym drobnoustrojem odpowiedzialnym za zakażenie krwi były w cytowanym zestawieniu kolejno: gronkowce, enterokoki, *E. coli* (14).

Dokonując zestawienia tych danych do wyników badań z okresu poprzedzającego, przypadającego na lata 1997-99 stwierdzamy, iż rodzaj drobnoustrojów, które najczęściej wywołują zakażenia krwi nie uległ zmianie, ale zmieniła się ich kolejność co do częstości występowania w badanych próbkach krwi (12).

Zgodnie z wynikami badań prezentowanymi w ramach SENTRY (Międzynarodowy Program Nadzoru Antymikrobiologicznego, monitorujący częstość występowania patogenów oraz ich wrażliwość (17)) w roku 1997 w Europie na pierwszym miejscu wśród patogenów wyizolowanych z krwi była *E. coli*, na drugim *S. aureus*, a za nim CNS, enterokoki zaś zajmowały wtedy dopiero 6 miejsce (17).

W opracowaniu analizowano również częstość występowania szczepów wieloopornych, wyizolowanych z próbek krwi nadesłanych ze wszystkich klinik Szpitala Klinicznego AMG w latach 2000 - 2002. Na uwagę zasługuje fakt spadku częstości izolacji wieloopornych pałeczek ESβL+ oraz wieloopornych szczepów MRSA. Natomiast, zgodnie z wyżej opisanym wzrostem udziału enterokoków w etiologii zakażeń krwi, odnotowano wzrost częstości izolacji szczepów VRE.

Gronkowce złościste metycylooporne stanowią poważny problem epidemiologiczny wielu szpitali w Polsce (18) i na świecie. Infekcje przez nie wywoływane wymagają stosowania glikopeptydów, co z kolei ma wpływ na selekcję VRE i gronkowców opornych na wankomycynę. Niezwykle więc ważny jest fakt, iż od paru lat w Szpitalu Klinicznym AMG odnotowuje się spadek częstości izolacji MRSA. Jeszcze w poprzednich latach obserwowano z niepokojem rozwój narastającej liczby przypadków zakażeń wywołanych przez MRSA, co było spowodowane niedostatecznym nadzorem epidemiologicznym, m.in. brakiem izolacji chorych. W wielu krajach Europy szczepy MRSA nadal stanowią poważny problem, choć zróżnicowanie jest duże, a różnice pomiędzy szpitalami nawet tego samego kraju czy regionu geograficznego potrafią być olbrzymie. Dla przykładu w latach 1997 - 1998 wg doniesień w ramach programu nadzoru mikrobiologicznego - SENTRY w Szwajcarii i Niemczech odnotowano 5% udział szczepów MRSA, w Austrii i jednym ze szpitali w Hiszpanii - 10%, we Francji, Polsce i jednym centrum w Turcji - 20 - 30%, w Portugalii, Grecji, Belgii i jednym szpitalu włoskim - 30 - 40%; ponad 50% w dwóch szpitalach we Włoszech (17). Podsumowując te dane, udział szczepów MRSA wśród *S. aureus* wynosił w Europie przeciętnie 24% (17), natomiast, dla porównania, w Stanach Zjednoczonych 26,9%, w Ameryce Łacińskiej 29,2%, a w Kanadzie tylko 4% (19).

Kolejny problem, przyjmujący postać endemii szpitalnej stanowią pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* produkujące szerokospektralne beta-laktamazy (ESβL+).

W Stanach Zjednoczonych odsetek pałeczek produkujących ESβL waha się między 2 - 5%, a w Europie wskaźniki te są znacznie wyższe: 15 - 20% (20). Kilka opracowań ukazuje, iż odpowiedzialne za taką sytuację jest stosowanie coraz częściej cefalosporyn III generacji, a w szczególności ceftazydymu (21). W naszej placówce w okresie objętym badaniem doszło do znacznego spadku częstości izolacji tych pałeczek, ale sumarycznie w stosunku do lat ubiegłych nie odnotowano zmniejszenia ich udziału wśród wszystkich izolatów z krwi w Szpitalu Klinicznym AMG. Pałeczki ESβL+ mogą być powodem kolonizacji

pacjentów. Dotyczy ona najczęściej układu pokarmowego, cewki moczowej, ran, a którą trudno jest odróżnić od rzeczywistego zakażenia (22). Pociąga to za sobą niebezpieczeństwo nadużywania karbapemenów i cefalosporyn IV generacji, gdyż tylko one pozostają aktywne względem szczepów ESβL. Skolonizowani pacjenci są więc rezerwuarem bakterii, która zaczyna stanowić poważny problem terapeutyczny szczególnie wtedy, gdy zostanie wyizolowana z łożyska krwionośnego.

Narastający problem dotyczący wiele polskich szpitali stanowią wankomycyno-oporne enterokoki. Jeszcze do niedawna, bo pod koniec lat 90-tych, stanowiły one marginalny problem wśród szczepów wieloopornych. Obecnie w naszej placówce narasta częstość izolacji szczepów VRE. W latach 1997-99 ich udział wahał się w granicach 0,42 - 1,9% wszystkich izolatów, natomiast w okresie 2000 - 2002 wynosił odpowiednio: 2,9%; 0,83%; 4,4%. Charakterystyczną cechą tych szczepów jest przede wszystkim kolonizacja pacjentów, a wywoływanie infekcji najczęściej stwierdzano u pacjentów Kliniki Hematologii. Najprawdopodobniej rezerwuarem tych bakterii są skolonizowani pacjenci przyjmowani wielokrotnie do szpitala, gdyż nie udało się do tej pory wykryć nosicielstwa wśród personelu (22). Powodu rozprzestrzeniania epidemii należy więc upatrywać w coraz liczniejszych przeszczepach szpiku oraz stosowanej w ich przebiegu szerokospektralnej antybiotykoterapii, leczeniu immunosupresyjnym, brakiem wypełniania standardów w opiece nad cewnikami naczyniowymi. Problem wankomycyno-opornych enterokoków jest powszechny w Europie i na świecie. Już w latach 1997 - 98 były izolowane coraz częściej w krajach Europy i Stanach Zjednoczonych, i stanowiły odpowiednio 12,3 % i 14,1% (17,19).

We wszystkich tych grupach obserwujemy narastanie częstości izolacji szczepów wieloopornych z próbek krwi. Ma to związek z hospitalizacją coraz większej grupy chorych o obniżonej odporności i poddawanych inwazyjnym procedurom medycznym, co stwarza sprzyjające warunki do powstawania szczepów wieloopornych. Problem ten szczególnie dotyczy pacjentów hematologicznych, pacjentów oddziałów zabiegowych i KIT-u. U podłoża jednak rozwoju endemii czy epidemii szpitalnej tymi szczepami leży brak przestrzegania podstawowych procedur higienicznych. Warto więc w celu ograniczenia rozwoju tego niepokojącego zjawiska podjąć działania zmierzające do zahamowania rozprzestrzeniania się zakażeń poprzez rygorystyczne zachowanie zasad podstawowej higieny, a także izolacji chorych, grupowania chorych skolonizowanych czy zakażonych oraz rozważniejszego stosowania antybiotyków z grupy cefalosporyn III generacji i glikopeptydów. Dodatkowo znajomość sytuacji epidemiologicznej szpitala, znajomość patogenów i ich mechanizmów oporności, a przy tym szeroka wiedza farmakologiczna i mikrobiologiczna, pozwolą na trafny dobór antybiotyku, a co za tym idzie na zmniejszenie śmiertelności i minimalizację kosztów leczenia.

PODSUMOWANIE

W przeciągu trzyletniego badanego okresu przypadającego na lata: 2000 - 2002 stwierdzono:

1. Niewielki wzrost częstości izolacji bakterii Gram-dodatnich.
2. Niewielki spadek częstości izolacji bakterii Gram-ujemnych.
3. Wzrost częstości izolacji drożdżaków.

4. Wzrost częstości izolacji szczepów wieloopornych VRE.
5. Spadek częstości izolacji wieloopornych pałeczek ESBL+ oraz wieloopornych MRSA.
6. Wzrost częstości izolacji pałeczek *E. coli* stanowiących najczęstszy czynnik etiologiczny zakażeń krwi wśród bakterii Gram-ujemnych.
7. Spadek częstości izolacji *S. aureus* stanowiących najczęstszy po CNS czynnik etiologiczny zakażeń krwi wśród bakterii Gram-dodatnich.
8. Wzrost częstości izolacji ziarniaków z rodzaju *Enterococcus*, które stanowiły zaraz po *S. aureus* najczęstszy czynnik etiologiczny zakażeń krwi wśród bakterii Gram-dodatnich.

*AM Kicińska, M Lichodziejewska-Niemierko, A Śledzińska,
B Rutkowski, A Samet*

ESTIMATION OF THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF MICROORGANISMS
ISOLATED FROM BLOOD CULTURES OF HOSPITALIZED PATIENTS IN THE HOSPITAL
OF MEDICAL UNIVERSITY IN GDAŃSK IN 2000-2002

SUMMARY

The aim of present study was retrospective analysis of the frequencies of occurrence of the most common microorganisms isolated from blood cultures in the Medical University in Gdańsk from 2000 to 2002. The blood patterns were taken from adult patients with symptoms suggesting bacteriemia. During the 3 year study period 31788 blood samples were obtained, of which 5520 (17,37%) were positive. The number of Gram-positive bacteria isolated from blood increased and the rate of Gram-negative bacteria decreased over the study period. In addition the increase of frequency of *Candida*, VRE and *Escherichia coli* was noted. The number of infections caused by MRSA and Gram-negative ESBL+ diminished during time of observation. Acquaintance on the most frequently isolated organisms from blood patterns and they antimicrobial susceptibility should guide the choice of empiric antimicrobial regimens for patients with bacteriemia.

PIŚMIENNICTWO

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicher J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1303-10.
2. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348(2): 138-50.
3. Davies A, Hutton J, et al. Severe sepsis-A European estimate of the burden of disease in ICU. *Intens Care Med* 2001; 27: 581.
4. Kübler A, Durek G. Sepsa na oddziałach intensywnej terapii w Polsce – krajowe badanie sondażowe. *Med Intens I Rat* 2003; 6(3): 109-119.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
6. Cavaillon JM, Fitting C, Adib-Conquy M. Mechanisms of immunodysregulation in sepsis. *Contrib Nephrol* 2002; 144: 76-93.

7. Pinsky MR. Pathophysiology of sepsis and multiple organ failure: pro- versus anti-inflammatory aspects. *Contrib Nephrol* 2004; 144: 31-43.
8. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10: 444-465.
9. Marik PE, Varon J. Sepsis: State of the Art. *Dis Mon* 2001; 47(10): 465-505.
10. Łukasiewicz J, Ługowski C. Strategie terapeutyczne w przypadkach posocznicy wywołanej przez bakterie Gram-ujemne. *Post Hig Med Dośw* 2002; 57(3): 251-262.
11. Śledzińska A, Samet A, Bronk M, i in. *Escherichia coli* zapomniany patogen posocznic. *Przegl Epidemiol* 2006; 60(1): 27-34.
12. Samet A, Bronk M, Czarniak E, i in. Drobnoustroje w próbkach materiałów klinicznych od pacjentów Szpitala Klinicznego Nr 1 w Gdańsku z lat 1997-1999. *Przegl Epidemiol* 2000; 54(3-4): 305-13.
13. Samet A, Bronk M, Naumiuk L, i in. Analiza wyników diagnostycznych badań mikrobiologicznych u pacjentów Szpitala Klinicznego w Gdańsku, w latach 2001-2003. *Przegl Epidemiol* 2005; 59(4): 881-90.
14. Esel D, Doganay M, Alp E, et al. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9(10): 1038-44.
15. Hadziyannis AS, Stephanou I, Dimarogona K, i in. Blood cultures results during the period 1995-2002 in a Greek tertiary care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(7): 667-70.
16. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, i in. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3: 7.
17. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, i in. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30(3): 454-60.
18. Budak A, Filip E, Wodziński P. Mikrobiologiczna analiza wyników posiewów krwi. *Med Dośw Mikrobiol* 2002; 54(1): 75-86.
19. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, i in. Survey of blood stream infections attributable to gram-positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. SENTRY Participants Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33(4): 238-97.
20. Sader HS, Gales AC, Pfaller MA, i in. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz. J Infect Dis* 2001; 5(4): 200-14.
21. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, i in. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996; 174: 529-36.
22. Bergsten G, Wult B, Svanborg C. *Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract. *Int J Med Microbiol* 2005; 295(6-7): 487-502.

Otrzymano: 25.01.2007 r.

Adres autora:

lek. Aleksandra M. Kicińska

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych AMG

80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

Tel/Fax: 058 346-11-86.

e-mail: aleksandramkicinska@wp.pl