

WYBRANE CZYNNIKI SPRZYJAJĄCE ZARAŻENIOM GRZYBAMI W POPULACJI CZŁOWIEKA

PIOTR KURNATOWSKI I EWA TYCZKOWSKA-SIEROŃ

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

ABSTRACT. Select risk factors of fungal infections in human population. For the past twenty years, invasive fungal infections have dramatically increased resulting in the high morbidity and mortality. The main reason of these infections is the development of invasive diagnostic and therapeutic technologies. Immunosuppression, neutropenia, broad-spectrum antibacterial agents, corticosteroids, chemotherapy, central intravascular catheter, total parenteral nutrition are the major risk factors of the invasive fungal infections. Most of these factors are very common for hospitalized patients. For example, patients with fungemia are more likely to die during hospitalization than those with bloodstream infection caused by nonfungal pathogens. Unfortunately, diagnosis and diagnostic methods of fungal infection are still difficult.

Key words: fungal infections, humans, risk factors.

W ostatnich dwudziestu latach liczba zarażeń grzybami wzrosła bardzo znacznie, a wysoka śmiertelność w tych przypadkach sprawia, że grzybice stały się poważnym problemem służby zdrowia.

Przyczyną ciągle rosnącej liczby osób zarażonych grzybami jest między innymi stosowanie inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Z jednej strony umożliwia to przeżycie pacjentom z poważnymi, zagrażającymi życiu chorobami, ale z drugiej strony – doprowadza do wzrostu liczby osób z zaburzeniami układu odpornościowego, które są jednym z najistotniejszych czynników zwiększonego ryzyka zarażenia grzybami (Kauffman 1998, Macura 1998, Dzierżanowska i wsp. 1999a, Toscano i Jarvis 1999).

Niewydolność układu odpornościowego może być:

* pierwotna – uwarunkowana genetycznie lub spowodowana fizjologiczną niedojrzałością układu immunologicznego,

* wtórna – nabyta, związana z chorobami autoimmunologicznymi, nowotworowymi, brakiem śledziony po jej usunięciu (splenektomia), zaburzeniami przemiany materii (cukrzyca, nadczynność gruczołu tarczowego), niewydolnością nerek, zespołem AIDS, a także podeszłym wiekiem (układ immunologiczny mniej sprawny)

i wcześniactwem (układ immunologiczny nie w pełni wykształcony). Na zaburzenia funkcjonowania układu odpornościowego bardzo istotny wpływ mają również czynniki jatrogenne: chemio- i radioterapia, steroidoterapia oraz leczenie środkami immunosupresyjnymi.

Zarażenia grzybami są jedną z częstszych przyczyn infekcji u chorych z neutropenią (Denning i wsp. 1997, Kauffman 1998, Nader-Djalal i Zadeii 1998, Wrzesień-Kuś 2001). Na zarażenia te szczególnie narażeni są chorzy, u których liczba neutrofilii wynosi poniżej $100/\mu\text{l}$ i utrzymuje się przez okres co najmniej 21 dni, lub czas trwania neutropenii ($[\text{mn}] 500/\mu\text{l}$) wydłuża się ponad 35 dni (Prentice i wsp. 2000).

Obok neutropenii czynnikami ryzyka zwiększającymi podatność na zarażenia, są niedobory odporności komórkowej (upośledzenie funkcji fagocytów, spadek liczby limfocytów T) i humoralnej (niedożywienie chorego, proces nowotworowy, chemioterapia).

Problem zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami stale narasta i dotyczy nawet 85% z nich (Łukaszuk i wsp. 2002). Upośledzonemu działaniu układu immunologicznego towarzyszą zaburzenia w funkcjonowaniu barier anatomicznych, które w normalnych warunkach są nieprzepuszczalne dla drobnoustrojów kolonizujących błonę śluzową jamy ustnej, przewodu pokarmowego lub górnych dróg oddechowych. Intensywna chemioterapia przeciwnowotworowa powoduje uszkodzenie błon śluzowych, co sprzyja rozwojowi grzybic związanych z procesem krążenia grzybów w ustroju żywiciela (Dzierżanowska i wsp. 1999b, Wrzesień-Kuś 2001).

Obniżona odporność w następstwie immunosupresji i neutropenii nie występuje wyłącznie u pacjentów onkologicznych, ale stanowi także istotny problem u pacjentów po przeszczepach.

Nowoczesne metody postępowania z chorymi po transplantacjach zmniejszają istotnie prewalencję grzybów. Większość ciężkich zarażeń występuje we wczesnym okresie po transplantacji, czyli w pierwszych 4-6 miesiącach, kiedy współdziała wiele czynników podwyższonego ryzyka związanych z chorobą podstawową, przebytą operacją i immunosupresją. Najwyższy odsetek zarażeń grzybami dotyczy pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego (21-57%), a odsetek śmiertelności z tego powodu w tej grupie chorych wynosi ok. 80%. U pacjentów po przeszczepie wątroby zarażenie występuje znacznie częściej niż po przeszczepie innych narządów mięsnych (5-42%). Przyczyną tego zjawiska są powikłania chirurgiczne, takie jak niedrożność dróg żółciowych lub zaburzenia naczyniowe pojawiające się w pierwszych tygodniach po przeszczepie. Najniższy odsetek zarażeń grzybami w porównaniu do innych narządów mięsnych dotyczy pacjentów po transplantacji nerki (1,4-14%) (Krzysztoń 1999, Mészáros i Grochowicki 2003).

Głównymi czynnikami etiologicznymi omawianych zarażeń w Europie u osób po przeszczepach są grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*.

Bardzo poważny problem stanowią inwazje grzybami u chorych z zespołem nabytych niedoborów immunologicznych (AIDS). Wirus HIV wykazuje powinowac-

two do limfocytów T pomocniczych, namnaża się w nich i w konsekwencji niszczy je. Prowadzi to do upośledzenia odporności pacjenta, rozwoju zakażeń oportunistycznych i zaburzeń ogólnoustrojowych oraz postępującego wyniszczenia organizmu.

Zarażenia skóry, a także kandydoza jamy ustnej, przełyku, tchawicy i płuc oraz kandydoza sromu i pochwy (nawracająca, nie reagująca na leczenie) należą do chorób wskaźnikowych w AIDS. Grzybice te są często pierwszymi chorobami, które skłaniają lekarzy do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku zakażenia wirusem HIV (Majewski i Rudnicka 2001).

Wśród czynników jatrogennych ułatwiających inwazje grzybów ogromną rolę odgrywa stosowanie szerokowidmowych antybiotyków przeciwbakteryjnych. Prowadzą one do redukcji miejscowej mikroflory, stanowiącej biologiczną barierę ochronną. Z powodu niszczenia pałeczek jelitowych zostaje zahamowana synteza witaminy K2 i witamin kompleksu B, zostaje zmniejszone również wytwarzanie przeciwciał i osłabienie procesu fagocytozy. Antybiotyki ułatwiają adherencję do komórek błony śluzowej i penetrację grzyba w głąb tkanek. Tendencja do nadużywania antybiotyków o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, nie tylko sprzyja narastaniu oporności bakterii na antybiotyki, ale przede wszystkim prowadzi do rozwoju uogólnionych grzybic. Również osoby przewlekłe leczone steroidami (w dawce powyżej 2 mg/kg przez okres powyżej 2 tygodni) stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju grzybicy (Prentice i wsp. 2000).

Coraz większego znaczenia nabierają infekcje grzybami, które już w połowie lat osiemdziesiątych stały się czwartą przyczyną uogólnionych zarażeń wewnątrzszpitalnych o wysokiej śmiertelności chorych. Stanowią one obecnie ok. 10% wszystkich zakażeń szpitalnych (Bodey 1988, Pfaller 1996, Nader-Djalal i Zadeii 1998, Safdar i wsp. 2001, Marciniak i Drews 2003).

Analizowany w USA w latach 1980-1990 wskaźnik zarażeń grzybami wśród pacjentów oddziałów zabiegowych wzrósł z 2,0 do 3,8 infekcji/1000 hospitalizowanych pacjentów. Udział grzybów w ogólnej liczbie zarażeń szpitalnych zwiększył się z 6,0% w 1980 roku, aż do 10,4% w roku 1990 (Beck-Sagué i Jarvis 1993).

Najczęstszymi postaciami grzybic szpitalnych są zarażenia dróg moczowych, układu oddechowego, krwi oraz zakażenia ran chirurgicznych (Dzierżanowska i wsp. 1999a, Toscano i Jarvis 1999).

Jednym z poważnych czynników wysokiego ryzyka zarażenia grzybami jest pobyt na oddziale intensywnej terapii, zwłaszcza u pacjentów z powikłaniami po operacjach w obrębie jamy brzusznej z rozlanym zapaleniem otrzewnej. Również u chorych na oddziałach chirurgicznych najczęstszym „punktem wyjścia” inwazji jest właśnie przewód pokarmowy kolonizowany przez grzyby (Grzeszkowiak i wsp. 2001).

Do istotnych czynników zakażenia grzybami u pacjentów hospitalizowanych należą:

- przedłużona intubacja i terapia respiratorem (ponad 48 godzin),
- utrzymująca się ponad 96 godzin temperatura powyżej 38°C, pomimo stosowania leczenia przeciwbakteryjnego,
- szerokowidmowa antybiotykoterapia przeciwbakteryjna (ponad 5 dni), lub kilkakrotna ich zmiana, zwłaszcza gdy pobyt przedłuża się powyżej 30 dni,
- cewnik naczyniowy (ponad 4 dni),
- obecność klimatyzacji (w urządzeniach klimatyzacyjnych osiedlają się grzyby z rodzaju *Fusarium*, *Aspergillus*, *Penicillium* i *Pulularia*).

Znamiennym czynnikiem ryzyka jest również stan ogólny pacjenta określany powyżej 10 punktów w skali Apache II. W takich przypadkach powinno się rozpocząć terapię profilaktyczną (Dean i Burchard 1996).

Do najpoważniejszych powikłań należy inwazja grzybów do krwi. Fungemia pociąga za sobą wysokie ryzyko zgonu w krótkim czasie. Ryzyko to u chorych z fungemią jest 2-krotnie wyższe niż u pacjentów z zakażeniami krwi wywołanymi przez inne patogeny (Beck-Sagué i Jarvis 1993). Fungemia zwykle poprzedzona jest rozwojem grzybów w przewodzie pokarmowym, na błonach śluzowych innych narządów i skóry (Hostetter 1994, Toscano i Jarvis 1999). Należy podkreślić, że w ostatnich latach wzrosła prawie 2,5-krotnie liczba przypadków fungemii wywołanej przez gatunki inne niż *Candida albicans* tj.: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, które są odporne na niektóre leki przeciwgrzybicze.

Dlatego też częściej od kandydozy uogólnionej obserwowana jest postać wtórna, rozwijająca się jako powikłanie istniejącego zarażenia.

Wrotami wtargnięcia drobnoustrojów do krwi mogą być rany chirurgiczne, drenaż zastawkowy o.u.n., żywienie parenteralne, długotrwała kaniulacja naczyń oraz instrumentacja dróg moczowych; np. kolonizacja grzybami cewnika Foleya występuje bardzo szybko u cewnikowanych chorych (Beck-Sagué i Jarvis 1993, Dzierżanowska i wsp. 1999a).

Żywienie pozajelitowe stanowi też poważny czynnik ryzyka fungemii lub grzybicy układowej wywołanej przez *Candida parapsilosis* (Toscano i Jarvis 1999). Gatunek ten posiada zdolność proliferacji i wytwarzania znacznych ilości śluzu w roztworach bogatych w cukier, co ułatwia mu przyleganie do plastikowych powierzchni i sprzyja rozwojowi fungemii u chorych z cewnikami naczyniowymi (Sergio i Wey 1999). Także *Candida albicans* na powierzchni cewników naczyniowych występuje w postaci „biofilmu”, który składa się z blastospor, strzępek i pseudogrzybni, tworząc zbitą dwuwarstwową strukturę. Grzyby te „uwięzione” w masie biofilmu są odporne na działanie leków przeciwgrzybiczych, konieczne jest wówczas usunięcie skolonizowanego cewnika (Hawser i Douglas 1995).

Nie ulega obecnie wątpliwości, że personel medyczny także może być źródłem zarażeń u chorych hospitalizowanych. Transmisja grzybów zachodzi w tym przypadku głównie za pośrednictwem rąk. Grzyby obecne na rękach personelu szpitalnego mogą zarażać końcówkę cewnika lub płyn do żywienia parenteralnego, co

w konsekwencji prowadzi do zarażenia uogólnionego (Bauer i wsp. 1990, Pfaller i wsp. 1998, Dzierżanowska i wsp. 1999a, Sergio i Wey 1999).

Posocznica rozwija się często u chorych z oparzeniami dużej powierzchni ciała (oparzenia II i III stopnia). Uszkodzona termicznie skóra jest gwałtownie kolonizowana przez grzyby, które rozmnażają się w tkankach ulegających martwicy (Dzierżanowska i wsp. 2003).

W wielu przypadkach rola poszczególnych czynników sprzyjających zarażeniom grzybami tak się przeplata, że trudno ocenić znaczenie każdego z nich z osobna. Stany kliniczne w jakich znajdują się chorzy predysponowani do infekcji utrudniają jednoznaczne określenie czynników zwiększonego ryzyka zarażenia (Macura 1998).

Pomimo coraz lepiej rozwiniętej diagnostyki, nadal dużym problemem jest wczesne rozpoznawanie grzybic układowych oraz odpowiednia ocena i różnicowanie między kolonizacją, a inwazją. Znaczna kolonizacja w jednym ognisku, lub więcej niż jedno ognisko inwazji w ustroju pacjenta, istotnie zwiększają ryzyko uogólnionej grzybicy. Należy brać pod uwagę również fakt, że obecnie dla chorych z grup wysokiego ryzyka zarażenia nie ma grzybów niepatogennych.

LITERATURA

- Bauer T.M., Ofner E., Just H.M., Faschner F.D. 1990. An epidemiological study assessing the relative importance of airborne and direct contact transmission of microorganisms in a medical intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 15: 301-309.
- Beck-Sagué 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.
- Bodey G.P. 1988. The emergence of fungi as major hospital pathogens. *Journal of Hospital Infection* 11 (Suppl.A): 411-426.
- Dean D.A., Burchard K.W. 1996. Fungal infection in surgical patients. *American Journal of Surgery* 171: 374-382.
- Denning D.W., Evans E.G., Kibbler C.C., Richardson M.D., Roberts M.M., Rogers T.R., Warnock D.W., Warren R.E. 1997. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. British Society for Medical Mycology. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 16: 424-436.
- Dzierżanowska D., Dąbkowska M., Garczewska B. 2003. Grzybice narządowe – patomechanizm, diagnostyka mikologiczna i leczenie. Medycyna Praktyczna, Kraków.
- Dzierżanowska D., Dzierżanowska-Fangrat K., Fangrat A., Madaliński K. 1999a. Grzyby. W: *Zakażenia szpitalne* (Red. D. Dzierżanowska i J. Jeljaszewicz). α -Medica Press, Bielsko-Biała: 97-108.
- Dzierżanowska D., Krzysztoń J., Pawińska A. 1999b. Zakażenia u chorych onkologicznych. W: *Zakażenia szpitalne* (Red. D. Dzierżanowska i J. Jeljaszewicz). α -Medica Press, Bielsko-Biała: 241-252.
- 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.
- Hawser S.P., Douglas L.J. 1995. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 39: 2128-2131.
- Hostetter M.K. 1994. Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida spp.* with epithelial

- and endothelial surfaces. *Clinical Microbiology Reviews* 7: 29-42.
- Kauffman C.A. 1998. Fungal infections in immunocompromised hosts: focus on epidemiologic aspects of infection. *Clinical Updates in Fungal Infections* 1: www.nfid.org/publications/clinicalupdates/fungal/fungal.html.
- Krzysztoń J. 1999. Zakażenia u pacjentów po przeszczepie (z obniżoną odpornością). W: *Zakażenia szpitalne* (Red. D. Dzierżanowska i J. Jeljaszewicz). α-Medica Press, Bielsko-Biała: 253-268.
- Łukaszuk C., Krajewska-Kułak E., Wojtukiewicz M., Sawicki Z., Krawczuk-Rybak M., Sobolewski K., Romanowicz L. 2002. Zakażenia grzybami drożdżopodobnymi u chorych na nowotwory. *Onkologia Polska* 5: 25-34.
- Macura A.B. 1998. Czynniki sprzyjające zakażeniom grzybiczym. W: *Zarys mikologii lekarskiej* (Red. E. Baran). Volumed. Wrocław: 289-295.
- Majewski S., Rudnicka I. 2001. Choroby skóry i błon śluzowych w przebiegu zakażenia HIV i AIDS. Wydawnictwo Poznańskie, Poznań.
- Marciniak R., Drews M. 2003. Układowe zakażenia grzybicze – aktualne zagrożenie u chorych na oddziałach chirurgicznych i intensywnej terapii. *Zakażenia* 2: 34-36.
- Mészáros J., Grochowiecki T. 2003. Zakażenia grzybicze w transplantologii. *Zakażenia* 2: 37-42.
- Nader-Djalal N., Zadeii G.R. 1998. An overview of systemic *Candida* infections in peri-operative period and intensive care. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2: www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath/journals/ija/front.xml.
- Pfaller M.A. 1996. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clinical Infectious Diseases* 22(Suppl. 2): 89-94.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Houston A., Rangel-Frausto M.S., Wiblin T., Blumberg H.M., Edwards J.E., Jarvis W., Martin M.A., Neu H.C., Saiman L., Patterson J.E., Dibb J.C., Roldan C.M., Rinaldi M.G., Wenzel R.P. 1998. National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. *Diagnostic Microbiology & Infectious Diseases* 31: 289-296.
- Prentice H.G., Kibbler C.C., Prentice A.G. 2000. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *British Journal of Haematology* 110: 273-284.
- Safdar A., Chaturvedi V., Cross E.W., Park S., Bernard E.M., Armstrong D., Perlin D.S. 2001. Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 45: 2129-2133.
- Sergio B., Wey M.D. 1999. Grzyby. W: *Kontrola zakażeń szpitalnych* (Red. R. Wenzel, M. Edmond, D. Pittet, J.-M. Devaster, T. Brewer, A. Geddes, J.-P. Butzler). α-Medica Press. Bielsko-Biała: 164-168.
- Toscano C.M., Jarvis W.R. 1999. Epidemiology and clinical aspects of unusual fungal nosocomial infections. *Clinical Updates in Fungal Infections* II(1): www.nfid.org/publications/clinicalupdates/fungal/noso.html.
- Wrzesień-Kuś A. 2001. Profilaktyka i leczenie infekcji grzybiczych u chorych z neutropenią. *Acta Haematologica Polonica* 32: 15-28.

Zaakceptowano do druku 13 maja 2004