

Autor: mgr Iwona Żak

Tytuł: Analiza epidemiologiczna zakażeń grzybiczych u pacjentów szpitala dziecięcego jako podstawa opracowania schematów farmakoterapii.

Streszczenie:

W ostatnich 20 latach wzrosła częstość występowania zakażeń grzybiczych, w tym postaci inwazyjnych, które w grupie pacjentów z wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, poddawanych inwazyjnej terapii i diagnostyce komplikują proces leczenia choroby podstawowej oraz powodują powstanie wielu groźnych dla życia powikłań. W populacji dziecięcej inwazyjna kandydoza występuje pięciokrotnie częściej niż inwazyjna aspergiloza, a grzyby z rodzaju *Candida* są trzecim pod względem częstości czynnikiem etiologicznym zakażeń krwi.

W przedstawionej pracy doktorskiej podjęto się oceny występowania kolonizacji oraz zakażeń grzybiczych w wybranych grupach pacjentów Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Do analizy wybrano wyniki badań mikologicznych wykonanych w ramach bieżącej działalności Zakładu Mikrobiologii Klinicznej dla pacjentów hospitalizowanych w dwóch oddziałach: Onkologii i Hematologii Dziecięcej (ONKO-HEM) oraz Anestezjologii i Intensywnej Terapii (ITA), w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku.

W analizowanym okresie badania mikologiczne wykonano u 145 dzieci z oddziału ONKO-HEM oraz 107 z oddziału ITA; przeważającą część pacjentów stanowili chłopcy (ONKO-HEM – 53,8%, ITA – 63,6%). Wśród chorych byli pacjenci należący do różnych grup wiekowych, obejmujących: noworodki, niemowlęta, dzieci w wieku poniemowlęcym, przedszkolnym, szkolnym oraz młodzieńczym; rozpiętość wieku mieściła się w granicach od 1 tygodnia do 20 lat. W oddziale ONKO-HEM pacjenci hospitalizowani byli najczęściej z powodu: neuroblastoma, hepatoblastoma, obecności innych guzów, ostrej białaczki limfoblastycznej oraz anemii aplastycznej. Wśród chorych oddziału ITA znajdowały się osoby po zabiegach chirurgicznych,

urazach komunikacyjnych, z zespołami wad mnogich, niedoborami odporności, przewlekłą niewydolnością układu oddechowego oraz układu moczowego. Wszyscy pacjenci byli obciążeni licznymi dodatkowymi czynnikami ryzyka, wśród których odnotowano: leczenie chirurgiczne, przerwanie ciągłości tkanek, stosowane cewniki, leki o różnym zakresie działania, długotrwałą/wielokrotną hospitalizację oraz wcześniejszą kolonizację drobnoustrojami z rodzaju *Candida*.

W ramach diagnostyki mikologicznej Zakład Mikrobiologii Klinicznej zbadał, w analizowanym okresie, 1187 materiałów klinicznych: 784 od pacjentów z oddziału ONKO-HEM oraz 403 od pacjentów z oddziału ITA. Materiały były kierowane do badań z zastosowaniem hodowli oraz badań mykoserologicznych. Odsetek chorych z oddziału ONKO-HEM, u których z materiału klinicznego wyhodowano grzyby stanowił 59,3% (86), najczęstszym dodatnim materiałem klinicznym był stolec. Natomiast liczba pacjentów z oddziału ITA z dodatnim wynikiem była mniejsza i wyniosła 47 (43,9%); najczęstszym dodatnim materiałem klinicznym były: stolec oraz aspirat tchawiczy.

Łącznie wyhodowano 266 szczepów grzybów drożdżopodobnych z rodzaju *Candida*. U pacjentów obydwu oddziałów dominował gatunek *C.albicans* (ONKO-HEM – 32.8% (61), ITA – 42.5% (34). W kolejności, od chorych z oddziału ONKO-HEM zidentyfikowano gatunki: *C.dubliniensis* (9.1%), *C.glabrata* (8.6%), *C.tropicalis* (7%) oraz *C.lusitaniae* i *Saccharomyces spp* (po 6.4%). Natomiast u pacjentów oddziału ITA wyhodowane w kolejności: *C.glabrata* (31.2%), *C.dubliniensis* (8.7%), *C.lusitaniae* (2.5%) oraz *C.tropicalis* i *C.krusei* (po 1.2%). W analizowanym okresie kandydemię potwierdzono tylko u dwóch pacjentów: jednego z oddziału ONKO-HEM (zakażenie o etiologii *C.tropicalis*) oraz jednego z oddziału ITA (zakażenie spowodowane przez *C.glabrata*). Odnotowano wysoką wrażliwość wszystkich szczepów z gatunków *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.dubliniensis*, *C.lusitaniae*, *C.rugosa* na amfoterycynę B, flukonazol oraz worikonazol. W grupie 52 szczepów wyhodowanych z materiałów klinicznych od chorych z oddziału ONKO-HEM badanych pod kątem wrażliwości na leki przeciwgrzybicze, tylko dwa były odporne na amfoterycynę B (3,8%) oraz jeden na flukonazol i worikonazol (1,9%).

W obu grupach pacjentów Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie uwzględnionych w rozprawie doktorskiej wykonano badania mykoserologiczne,

obejmujące oznaczanie obecności antygenów krążących grzybów: *Candida*, *Aspergillus* i *Cryptococcus* oraz przeciwciał anti-*Candida* klas IgM/IgA/IgG i przeciwciał anti-*Aspergillus* klasy IgG. U 29 pacjentów z oddziału ONKO-HEM (20,8%) oraz 23 pacjentów z oddziału ITA (25%) stwierdzono obecność któregoś z antygenów bądź przeciwciał. U pacjentów ONKO-HEM najczęściej wykrywano przeciwciała anti-*Candida* klas IgM/IgA/IgG (27 pacjentów), natomiast w grupie pacjentów ITA antygen *Candida* (19 chorych).

Zgodnie z celem rozprawy doktorskiej, na podstawie dodatknych wyników w zakresie: hodowli i badań serologicznych, tylko hodowli, tylko badań serologicznych oraz zastosowanej terapii lekami przeciwgrzybiczymi z uwzględnieniem klinicznej charakterystyki chorych, określono występowanie zakażeń grzybiczych u pacjentów z oddziałów Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

W oddziale ONKO-HEM zakażenia grzybicze potwierdzono u 49 (33,7%) chorych, przy czym u 7 (4,8%) dodatni wynik dotyczył hodowli i badań serologicznych, u 35 (24,1%) tylko hodowli, oraz u 7 (4,8%) tylko badań serologicznych. W leczeniu zastosowanym u 25 pacjentów oddziału ONKO-HEM głównie podawano flukonazol: u 7 chorych w monoterapii, a u 18 w skojarzeniu lub w terapii step-down z nystatyną, worikonazolem, kaspofunginą, posakonazolem, amfoterycyną B i klotrimazolem. U pojedynczych pacjentów zastosowano nystatynę, mykafunginę w połączeniu z amfoterycyną B oraz kaspofunginę, worikonazol i mykafunginę

Wśród chorych z oddziału ITA zakażenie grzybicze stwierdzono u 29 (27,1%) pacjentów – u 8 (7,5%) dodatni wynik dotyczył hodowli i badań serologicznych, u 17 (15,9%) tylko hodowli, natomiast u 4 (3,7%) tylko badań serologicznych. W grupie 15 pacjentów oddziału ITA poddanych terapii lekami przeciwgrzybiczymi u 10 zastosowano flukonazol w monoterapii (5) lub w połączeniu z nystatyną oraz z klotrimazolem.

Potwierdzenie wrażliwości szczepów grzybów wyhodowanych od pacjentów z oddziałów ONKO-HEM oraz ITA na leki przeciwgrzybicze jak flukonazol, amfoterycyna B oraz worykonazol uzasadniło ich zastosowanie zarówno w

profilaktyce jak również w leczeniu. Zgodnie z przyjętymi kryteriami brak zastosowania terapii przeciwgrzybiczej w grupie 37 (25,5%) chorych oddziału ONKO-HEM oraz 18 (16,8%) z oddziału ITA potwierdził wystąpienie u nich kolonizacji grzybiczej.

Wyniki badań własnych stwierdzających obecność zakażeń grzybiczych w grupie pacjentów onkologiczno – hematologicznych oraz leczonych w oddziale intensywnej opieki medycznej hospitalizowanych w 2014 roku w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie stanowią wkład do opracowań epidemiologicznych w zakresie ich występowania oraz niebezpieczeństwa rozwoju w populacji dzieci z grupy wysokiego ryzyka.