

Anna Śledzińska¹, Alfred Samet¹, Marek Bronk¹, Bartosz Rybak¹, Józef Kur²,
Beata Krawczyk², Bogdan Nowicki³

ESCHERICHIA COLI ZAPOMNIANY PATOGEN POSOCZNIC

¹Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala
Klinicznego nr1 Akademickie Centrum Kliniczne Akademii Medycznej w Gdańsku

²Katedra Mikrobiologii Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej

³Departments of Obstetrics & Gynecology, Meharry Medical College, Nashville, USA
Kierownik: Alfred Samet

Przedstawiono próbę retrospektywnej analizy częstości występowania bakteriemii Gram-ujemnych wywołanych przez E. coli u chorych hospitalizowanych w ośmiu grupach oddziałów klinicznych SPSK1 ACK AM w Gdańsku w latach 2002-2004. Dokonano oceny: częstości występowania bakteriemii o etiologii E. coli, liczby zgonów związanych bezpośrednio z posocznicą, analizy potencjalnych wrót zakażenia oraz analizy lekowrażliwości szczepów E. coli izolowanych z łożyska krwionośnego od chorych z dodatnimi posiewami próbek krwi.

Słowa kluczowe: E. coli, bakteremia, zgon, posiewy krwi

Key words: E. coli, bacteremia, mortality, blood cultures

WSTĘP

Bakterie *Escherichia coli* są stałymi komensalami obecnymi w przewodzie pokarmowym u zdrowych ludzi i zwierząt. Jako bakteria wchodząca w skład flory fizjologicznej, jest niezbędna dla zdrowia gospodarza. Zaskakujące jest to, że mechanizmy symbiozy pomiędzy *E. coli* a ludzkim organizmem (gospodarzem) są poznane tylko w niewielkim stopniu (1). Na tle przeważającej dominacji komensali w ustroju człowieka wyróżniają się grupy klonalne *E. coli*, które w pewnych warunkach mogą spowodować infekcję. Są to tzw. szczepy chorobotwórcze albo wirulentne. Takie szczepy *E. coli* posiadają zespoły czynników wirulencji, które występują w różnych kombinacjach tzw. patotypów, zdolnych do wywołania zakażeń u zdrowych osobników.

Szczepy te zostały podzielone na trzy podstawowe grupy: I grupa – szczepy biegunkowe (siedem kategorii), II grupa – szczepy wywołujące zakażenia układu moczowego (UPEC – *Uropathogenic E. coli*), III grupa – wywołujące posocznice (SEPEC – *Sepsis Associated E. coli*) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci (NEMEC – *Neonatal Meningitis Associated E. coli*). Bakterie *E. coli* należące do grupy II i III umieszczono w grupie

szczepów powodujących infekcje pozajelitowe (ExPEC – *ang. Extraintestinal Pathogenic E. coli*) (2).

Pomimo licznych badań z zastosowaniem technik biologii molekularnej istnieje duża grupa szczepów *E. coli* (ExPEC) związanych z zakażeniami jelitowymi i pozajelitowymi, która do chwili obecnej nie została jeszcze dobrze poznana. Najbardziej niedocenianą i słabo poznaną grupą *E. coli* z klinicznego, epidemiologicznego i ekonomicznego punktu widzenia są *E. coli* (SEPEC) związane z bakterią i/lub posocznicą u chorych dorosłych. Problem ten dotyczy zwłaszcza chorych z zaburzeniami układu immunologicznego (np. z chorobami nowotworowymi, poddawanych immunosupresji, po napromieniowaniu, po przeszczepach, dializowanych), chorych z urazami wielonarządowymi oraz chorych poparzonych (3,4).

Przypadki bakteriemii i/lub posocznicy w tej grupie chorych są związane m.in. z translokacją bakterii *E. coli* z przewodu pokarmowego, jednak jak do tej pory, pogląd ten oparty jest jedynie na obserwacjach klinicznych oraz badaniach nad translokacją bakterii z przewodu pokarmowego u zwierząt doświadczalnych (5).

Prezentowane wyniki są próbą retrospektywnej analizy dotyczącej częstości występowania bakteriemii wywołanych przez *E. coli* u chorych hospitalizowanych w oddziałach i/lub klinikach SPSK1 ACK Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 2002-2004.

Na podstawie danych mikrobiologicznych oraz klinicznych, dokonano oceny: częstości występowania bakteriemii o etiologii *E. coli*, liczby zgonów w badanej grupie chorych i związanych bezpośrednio z bakterią, analizy potencjalnych wrót zakażenia oraz analizy lekowrażliwości szczepów *E. coli* izolowanych z łożyska krwionośnego od chorych.

MATERIAŁY I METODY

1. Chorzy z klinicznym podejrzeniem bakteriemii

Badaniem objęto 6 916 chorych dorosłych i dzieci podejrzanych o proces septyczny. U chorych z klinicznymi objawami bakteriemii pobierano próbki krwi na posiew w celu wykrycia czynnika etiologicznego.

W analizowanym okresie chorzy byli leczeni w oddziałach i/lub klinikach SPSK1 ACK AMG, które zostały podzielone na 8 grup: I – Kliniki Chirurgiczne, II – Kliniki Wewnętrzne, III – Kliniki Gastroenterologii i Ostrego Zatrucia, IV – Kliniki Nefrologii i Transplantologii, V – Kliniki Intensywnej Terapii, VI – Kliniki Hematologii Dorosłych z Ośrodkiem Przeszczepiania Szpiku Kostnego, VII – Kliniki Hematologii Dzieci, VIII – Kliniki Pediatryczne.

Chorzy, u których ze wskazań klinicznych pobrano próbki krwi do badań bakteriologicznych stanowili 4,4% z ogólnej liczby 157 457 hospitalizowanych w oddziałach i/lub klinikach SPSK1 ACK AMG w latach 2002-2004.

2. Opracowanie próbek krwi

Poddano analizie 7 205 (17,2%) dodatnich próbek krwi z ogólnej liczby 41 922 próbek krwi żywej posiewanych bezpośrednio do standardowych, płynnych podłoży transportowo-namnażających (bioMérieux), umożliwiających prowadzenie hodowli w automatycznym systemie ciągłego monitorowania i detekcji BacT/Alert (bioMérieux). Czas detekcji dla *E. coli* wynosił od 6 do 12 godzin. Hodowlę pałeczek Gram-ujemnych prowadzono zgodnie z obowiązującą w diagnostyce mikrobiologicznej metodyką badań (6). Bioche-

miczną identyfikację izolatów *E. coli* wykonano w automatycznym systemie Vitek (bioMérieux), stosując karty do identyfikacji *in vitro* drobnoustrojów Gram-ujemnych (GNI+), które umożliwiają określenie 28 cech biochemicznych, dających wynik w postaci identyfikacji gatunkowej oraz określonego fenotypu (7). Lekowrażliwość na wybrane antybiotyki i chemioterapeutyki oznaczano metodą krążkowo-dyfuzyjną Kirby-Bauera zgodnie z zaleceniami NCCLS (ang. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*), z zastosowaniem krążków firmy Oxoid: ampicylina (10 µg), amoksycyklina z kwasem klawulanowym (30 µg), piperacylina z tazobaktamem (100/10 µg), cefuroksym (30 µg), ceftriakson (30 µg), cefotaksym (30 µg), cefepim (30 µg), ceftazydim (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), amikacyna (30 µg), ciprofloksacyna (5 µg), trimetoprim z sulfametoksazolem (1,25/23,75 µg). Interpretację odczytanych stref zahamowania wzrostu przeprowadzono wg tabeli NCCLS z 2003 roku.

Do wykonania zestawienia i analiz wykorzystano program PROMIC, oparty na szpitalnej bazie danych. Analizę izolacji i oporności drobnoustrojów wykonano z wykluczeniem powtarzających się izolatów.

3. A n a l i z a w y n i k ó w

W analizowanym trzyletnim okresie udokumentowano mikrobiologicznie 263 (8,05%) bakterie, gdzie wyizolowanym czynnikiem etiologicznym z łożyska krwionośnego była *E. coli* (tab. I). Dotyczyło to 268 chorych, w tym 150 kobiet i 96 mężczyzn oraz 22 dzieci. Spośród analizowanej grupy chorych (n=268), u 49 (18,3%) pacjentów potwierdzono obecność *E. coli* w łożysku krwionośnym co najmniej w dwóch kolejnych posiewach, natomiast u 32 (11,9%) chorych stwierdzono zakażenie mieszane.

Retrospektywna analiza przypadków bakteriemii u chorych hospitalizowanych w SPSK1 ACK AMG wykazała utrzymywanie się epizodów bakteriemii w granicach od 1,19 na 1000 chorych w 2002 r. do 2,01/1000 w 2003 r. i 1,9/1000 w 2004 r.

Natomiast największą liczbę epizodów bakteriemii na 1000 hospitalizowanych odnotowano wśród chorych leczonych w Klinice Hematologii Dorosłych w 2004 roku i wynosiła ona 33,24, w Klinice Intensywnej Terapii – 13,4 oraz Klinice Nefrologii i Transplantologii – 11,1 w 2003 roku (tab. II).

Analiza dokumentacji klinicznej i mikrobiologicznej dotycząca zgonów w badanej grupie chorych wykazała, że 30 (11,2%) chorych zmarło w ciągu 24 do 48 godzin po udokumentowanej mikrobiologicznie bakteriemii, gdzie czynnikiem etiologicznym była *E. coli*. Najwięcej chorych z bakteriamią *E. coli* t. j. 11 (4,1%) zmarło wśród chorych hospitalizowanych w Klinice Hematologii Dorosłych (ryc. 1).

Przeanalizowano, na podstawie dokumentacji mikrobiologicznej, potencjalne wrota zakażenia będące punktem wyjścia bakteriemii o etiologii *E. coli*. Były nimi próbki materiałów klinicznych (kał, mocz, wydzielina z drzewa oskrzelowego i inne) dostarczonych w celu wykonania badań mikrobiologicznych, w ciągu 48 godzin od momentu udokumentowanej mikrobiologicznie bakteriemii. Celem badania w/w próbek materiałów klinicznych była: izolacji szczepów *E. coli* oraz stwierdzenie ich podobieństwa do szczepów *E. coli* izolowanymi z łożyska krwionośnego w badanej grupie pacjentów na podstawie porównania cech fenotypowych – lekowrażliwości i wybranych cech biochemicznych. U 106 (39,5%) pacjentów nie odnaleziono potencjalnych wrót zakażenia, ponieważ nie wykonano żadnych dodatkowych badań mikrobiologicznych lub z dostarczonych próbek materiałów klinicznych nie udało się wyizolować szczepów *E. coli*.

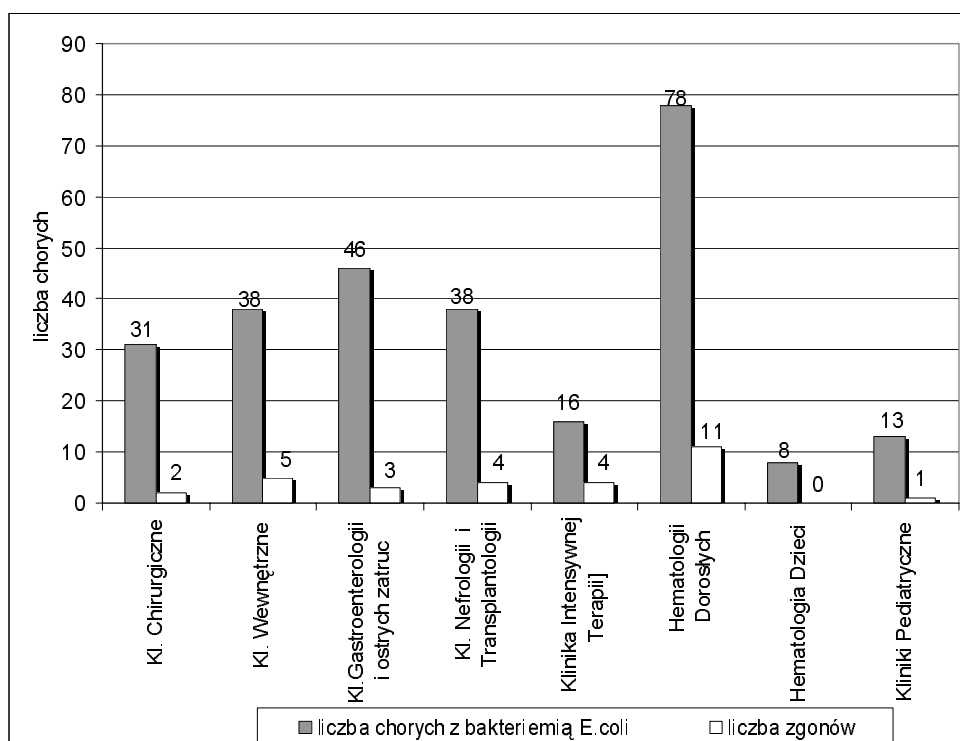
Tabela I. Szczepy bakteryjne wyhodowane z próbek krwi dostarczonych do badań mikrobiologicznych od chorych hospitalizowanych w SPSKI ACK AMG w latach 2002-2004
 Table I. Bacterial isolates from blood cultures from patients hospitalized in SPSKI ACK AMG from 2002 to 2004

Lata	2002		2003		2004		2002-2004	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%
Drobnoustroje								
<i>E. coli</i>	69	7,29	94	8,15	100	7,88	263	8,05
<i>Enterobacter sp.</i>	26	2,84	46	3,99	44	3,47	116	3,55
<i>Klebsiella sp.</i>	21	2,28	39	3,38	33	2,60	93	2,85
<i>Citrobacter sp.</i>	3	0,46	5	0,43	5	0,39	13	0,40
<i>Proteus mirabilis</i>	9	0,96	16	1,39	16	1,26	41	1,25
<i>Serratia marcescens</i>	8	0,96	9	0,78	8	0,63	25	0,77
<i>Morganella morganii</i>	3	0,46	2	0,17	0	0,00	5	0,15
<i>Salmonella sp.</i>	1	0,11	7	0,61	5	0,39	13	0,40
– w tym <i>ESβL</i> *	15	1,30	22	1,91	13	1,02	50	1,53
Ogółem pałeczki Gram-ujemne z rodziny <i>Enterobacteriaceae</i>	140	14,78	218	18,89	211	16,60	569	17,42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33	5,22	40	3,47	23	1,81	96	2,94
<i>Acinetobacter sp.</i>	29	3,14	41	3,55	39	3,07	109	3,34
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	1,47	11	0,95	17	1,34	36	1,10
Ogółem pałeczki Gram-ujemne niefermentujące	70	9,82	92	7,92	79	6,23	241	7,38
Ogółem pałeczki Gram-ujemne	210	24,61	310	26,86	290	22,8	810	24,79
Ogółem drobnoustroje Gram-dodatnie	535	65,16	737	63,86	833	65,6	2105	64,43
Ogółem grzyby z rodzaju <i>Candida</i>	32	4,51	24	2,08	30	2,36	86	2,63
Ogółem drobnoustroje beztlenowe	27	2,13	19	1,65	20	1,58	66	2,02
Inne drobnoustroje	40	3,59	64	5,55	96	7,57	200	6,12
RAZEM	844	100,00	1154	100,00	1269	100,00	3267	100,00

* *ESβL* – β-laktamaza o rozszerzonym profilu substratowym

Tabela II. Częstość bakteriemii *E. coli* u chorych hospitalizowanych w oddziałach i/lub klinikach SPSK1 ACK AMG w latach 2002-2004Table II. Incidence of *E. coli* bacteremia in patients hospitalized in SPSK1 ACK AMG from 2002 to 2004

Grupy klinik	Liczba bakteriemii <i>E. coli</i> / 1000 leczonych		
	2002	2003	2004
Chirurgiczne	1,4	0,6	1,1
Wewnętrzne	0,3	2,1	1,2
Gastroenterologii i Ostrych Zatruc	4,8	6,4	7,0
Nefrologii i Transplantologii	4,4	11,1	6,8
Intensywnej Terapii	0,9	13,4	12,0
Hematologii Dorosłych	30,4	33,0	36,2
Hematologii Dzieci	0,5	1,9	1,3
Pediatryczne	0,6	1,8	1,4

Ryc. 1. Analiza liczby zgonów chorych z bakterią *E. coli* hospitalizowanych w oddziałach i/lub klinikach SPSK1 ACK AMG w latach 2002-2004Fig. 1. Analysis of mortality of patients with *E. coli* bacteremia hospitalized in SPSK1 ACK AMG from 2002 to 2004

Najczęściej stwierdzanymi, potencjalnymi wrotami zakażenia były: przewód pokarmowy (próbki kału i wymazów z odbytu), który mógł być punktem wyjścia zakażenia żyłska krwionośnego dla 52 (21,8%) chorych oraz zakażenie dróg moczowo-płciowych (mocz), które stwierdzono u 58 (24,3%). U chorych z bakterią *E. coli* hospitalizowanych w Klinice Hematologii Dorosłych najczęstszym czynnikiem etiologicznym były szczepy *E. coli* należące do fizjologicznej flory przewodu pokarmowego – dotyczyło to 38 (15,9%) chorych. Natomiast w grupie chorych hospitalizowanych w: Klinice Nefrologii i Transplantologii, Klinice Gastroenterologii i Ostrego Zatrucia, Klinikach Wewnętrznych izolowane szczepy *E. coli*, wykazujące korelację pod względem cech fenotypowych ze szczepami izolowanymi z żyłska krwionośnego, pochodziły z posiewów próbek moczu i dotyczyło to odpowiednio: 23 (9,7%), 13 (5,5%) i 10 (4,2%) chorych (tab. III).

Dla 263 szczepów *E. coli* izolowanych z dodatnich próbek krwi pobranych z żyłska krwionośnego od chorych hospitalizowanych w SPSK1 ACK AMG, na podstawie interpretacji lekowrażliwości, dokonano analizy profilu wrażliwości w/w szczepów na wybrane antybiotyki i chemioterapeutyki. Najniższą wrażliwość badanych szczepów zaobserwowano w stosunku do ampicyliny (33,3%), trimetoprimu z sulfametoksazolem (68,4%), amoksyliny z kwasem klawulanowym (69,3%) oraz ciprofloksacyny (78,9%). Dla karbapenemów i amikacyny badane szczepy wykazywały 100 % wrażliwość. W grupie cefalosporyn II, III i IV generacji wrażliwość badanych szczepów wahała się w przedziale od 83,9% do 97,2%, gdzie dla cefuroksymu wynosiła 83,9%, cefotaksymu – 93,6%, ceftriaksonu – 93,7%, cefepimu – 94,3% i ceftazydymu – 97,2%.

Tabela III. Analiza potencjalnych wrot zakażenia żyłska krwionośnego u chorych z bakterią *E. coli* hospitalizowanych w oddziałach i/lub klinikach SPSK1 ACK AMG w latach 2002-2004

Table III. Analysis of suspected portals of bloodstream infection in patients with *E. coli* bacteremia hospitalized in SPSK1 ACK AMG from 2002 to 2004

Grupa klinik	Wrota zakażenia								
	nie zbadano	nie znaleziono	kał /odbyt	mocz	kał/mocz	wydz. drzewo oskrz.	wydz. z drzewo/kał	kał/ wydz. drzewo oskrz./mocz	inne
Chirurgiczne	1	10	2	8	0	1	1	0	8
Wewnętrzne	5	12	2	10	1	1	0	0	4
Gastroenterologii i Ostrego Zatrucia	9	15	2	13	2	0	0	0	6
Nefrologii i Transplantologii	2	8	0	23	2	0	0	0	2
Intensywnej Terapii	0	4	2	1	1	3	0	0	7
Hematologii Dorosłych	6	24	38	1	5	0	0	0	2
Hematologii Dzieci	1	5	1	1	1	0	0	0	2
Pediatryczne	0	4	5	1	1	4	0	0	1
RAZEM	24	82	52	58	13	9	1	0	32

DYSKUSJA I PODSUMOWANIE

1. W analizowanym okresie czasu najczęściej izolowanym drobnoustrojem w grupie pałeczek Gram-ujemnych z łożyska krwionośnego u chorych z udokumentowaną mikrobiologicznie bakteriami Gram-ujemną były szczepy *E. coli* (n=263). Począwszy od roku 2002 liczba ich wykazuje tendencję wzrostową. Przedstawione dane są zgodne z danymi literaturowymi dotyczącymi drobnoustrojów izolowanych z próbek krwi pacjentów hospitalizowanych w różnych szpitalach na terenie Polski (8).

2. W analizowanym okresie czasu częstość epizodów bakteriemii na 1000 hospitalizowanych chorych, gdzie czynnikiem etiologicznym była *E. coli*, utrzymywała się na stałym poziomie średnio 1,7. Najwięcej epizodów bakteriemii *E. coli* odnotowano wśród chorych hospitalizowanych w Klinice Hematologii Dorosłych (33,24), Klinice Intensywnej Terapii (13,4), Klinice Nefrologii i Transplantologii (11,1). Uzyskane wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa, a dotyczącymi częstości występowania bakteriemii Gram-ujemnych w skali roku w USA (70 000 do 330 000). Związane jest to z wysoką śmiertelnością szacowaną w granicach od 20-30%, co ma pośredni związek z translokacją bakterii z przewodu pokarmowego np. *E. coli* u chorych w stanie krytycznym, poddanych immunosupresji lub z chorobami nowotworowymi (9).

3. U 11,2% pacjentów, spośród badanej grupy chorych (n=268), na podstawie analizy dokumentacji klinicznej stwierdzono bezpośredni związek zgonu z posocznicą *E. coli*. Najwyższy odsetek zgonów odnotowano w Klinice Hematologii Dorosłych 4,1% (n=11). W grupie klinik o podobnym profilu chorych – Hematologii Dziecięcej nie odnotowano przypadków zgonów.

4. Na podstawie dokumentacji mikrobiologicznej stwierdzono, że najczęstszymi potencjalnymi wrotami zakażenia łożyska krwionośnego, prowadzącymi do bakteriemii *E. coli* w analizowanej grupie chorych był układ moczowo-płciowy oraz przewód pokarmowy i dotyczyło to odpowiednio – 23,3% i 21,8% chorych. Interesujący wydaje się fakt, że u chorych hospitalizowanych w Klinice Hematologii Dorosłych wykazano korelację cech fenotypowych izolowanych szczepów *E. coli* z kału ze szczepami izolowanym z łożyska krwionośnego. Potwierdzałoby to przypuszczenia o translokacji bakterii *E. coli* z jelita u pacjentów poddanych immunosupresji z chorobami nowotworowymi (5,9).

5. Analiza lekowrażliwości szczepów *E. coli* izolowanych z łożyska krwionośnego w analizowanym okresie czasu wykazała niską wrażliwość w stosunku do ampicyliny, amoksyliny z kwasem klawulanowym, ciprofloksacyny, trimetoprimu z sulfametoksazolem. Jedną z przyczyn narastania lekooporności *E. coli* na te antybiotyki i chemioterapeutyki jest ich częste stosowanie w praktyce ambulatoryjnej, zwłaszcza w leczeniu zakażeń układu moczowego (10).

A Śledzińska, A Samet, M Bronk, B Rybak, J Kur, B Krawczyk, B Nowicki

ESCHERICHIA COLIA FORGOTTEN PATHOGEN IN SEPTICEMIA

SUMMARY

The aim of the retrospect study was to analyze the incidence of *E. coli* bacteremia in eight wards of SPSK 1 ACK AM in Gdansk from 2002 to 2004. We analyzed the incidence of bacteremia, patients outcome, source of infection and antimicrobial susceptibility. During the study period we detected 268 patients with *E. coli* bacteremia (8,0% of all bacteremic patients). 11,2% of them died within 24-48h after positive blood culture. Incidence of bacteremia was 1,7/1000 patients and the highest level achieved in Hematology Unit – 33,2. The main portal of entry was genitourinary tract (24,3%) and gastrointestinal tract (21,8%). The strains (n=263) were least susceptible to ampicillin (33,3%), co-trimoxazole (68,4%), amoxicillin with clavulanic acid (69,3%) and ciprofloxacin (78,9%).

PIŚMIENNICTWO

1. Drasar BS, Hill MJ. Human intestinal flora. The distribution of bacterial flora in the intestine. London:Academic Press;1974:36-43.
2. Kasper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. Nat Rev Microbiol 2004;2:123-140.
3. Desreumaux P, Colombel JF. Intestinal flora and Crohn's diseases. Ann Pharm Fr 2003;61:276-281.
4. Johnson JR, Russo TA. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC): The 'other bad *E. coli*'. J Lab Clin Med 2002;139:155-162.
5. Wiest R, Rath HC. Bacterial translocation in gut. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2003;3:397-425.
6. Przondo-Mordarska A, i in. Procedury diagnostyki mikrobiologicznej w wybranych zakażeniach układowych. Wrocław: Wydaw Continuo;2004:15-17.
7. Burdynowski K. Porównanie przydatności do pracy w szpitalnym laboratorium mikrobiologicznym automatycznych systemów bakteriologicznych Vitek i Vitek 2 (bioMérieux Inc.). Aktualności bioMérieux 2004;29:20-27.
8. Kądzielska J, Kot K, Sawicka-Grzelak A, i in. Drobnoustroje izolowane z krwi hospitalizowanych pacjentów. Zakażenia 2004;2:108-110.
9. Russo TA, Johanson JR. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem. Microbes and Infection 2003;5:449-456.
10. Serafin I, Rokosz A, Sawicka-Grzelak A, i in. Identyfikacja i lekowrażliwość uropatogennych pałeczek Gram(-) wyhodowanych w 2002 roku. Zakażenia 2004;6:35-38.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autorów:

Dr n. med. Anna Śledzińska
Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1
Akademickie Centrum Kliniczne Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk