

## GRYBELINĖS INFEKCIJOS INTENSYVIOSIOS TERAPIJOS SKYRIUJE

Martynas Zaremba, Vykinta Zeleckytė, Valdonė Ališkevičiūtė

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Medicinos fakultetas*

**Raktažodžiai:** grybelinės infekcijos, *Candida*, *Aspergillus*, intensyvosios terapijos skyrius.

### Santrauka

Grybelinės infekcijos vis dažniau diagnozuojamos intensyvosios terapijos skyriuose ir tampa viena iš dažniausių sunkios būklės pacientų mirties priežasčių. Manoma, jog grybelinės infekcijos riziką didina netinkamai taikoma antibiotikoterapija, didelis imunosupresinių pacientų kiekis ir jiems atliekamos sudėtingos intervencinės procedūros. Didžioji dalis grybelinių infekcijų yra sukelta *Candida* genties grybelių, dažniausiai – *Candida albicans*. EPIC II 2007 metais atliktame tyrime 1265 pacientams iš 75 šalių buvo rasta, jog 19 proc. patogenų intensyvosios terapijos skyriuose sudarė grybeliai. Dažniausia gentis – *Candida* bei *Aspergillus*. Darbo tikslas – apžvelgti dažniausiai pasitaikančias grybelines infekcijas intensyvosios terapijos skyriuose, jų diagnostiką bei gydymą, atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius. Literatūros šaltinių paieška buvo vykdoma tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed, UpToDate, Medscape. Į sisteminę apžvalgą įtraukti anglų kalba 2010–2020 m. publikuoti atsiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, originalūs stebėjimo tyrimai, atvejų ataskaitos, atvejų serijos ir apžvalgos pagal raktinius žodžius ir jų derinius: fungal infections, fungal infections in the intensive care units (ICU), fungal infections diagnostics and treatment. Mokslinių leidinių analizės rezultatai parodė grybelinės infekcijos intensyvosios terapijos skyriuose dažnėjimą, nes dėl radikalaus gydymo bei invazinių procedūrų daugėja imunosupresišku pacientų. Dažniausia grybelinės infekcijos diagnostikos priemonė yra pasėlis. Grybelinės infekcijos gydymas priklauso nuo specifinio sukėlėjo. Dažniausiai vartojamos vaistų grupės yra azolai bei polienai.

### Įvadas

Nepaisant priešgrybelinio gydymo, grybelinės infekcijos vis dažniau diagnozuojamos intensyvosios terapijos

skyriuose. Šios infekcijos yra viena iš dažniausių sunkios būklės pacientų mirties priežasčių intensyvosios terapijos skyriuose [1]. Nors grybelinės infekcijos daug retesnės nei bakterinės, mirtingumas yra didesnis [2]. Šio padidėjimo priežastis galėtų būti didesnis imunosupresinių pacientų kiekis, padidėjęs sudėtingų intervencinių procedūrų skaičius, medicinos priemonių (prietaisų) naudojimas, netinkama antibiotikoterapija. Grybelinės infekcijos dažnai vadinamos oportunistinėmis arba invazinėmis grybelinėmis infekcijomis [2]. Didžioji dalis grybelinių infekcijų yra sukelta *Candida* genties grybelių, dažniausias iš jų – *Candida albicans* [1]. Gali pasitaikyti ir *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasmosis*, *P. jirovecii*, *Coccidioidomycosis* genčių sukėlėjų [2]. Grybelinės infekcijos diagnozuojamos atliekant giliųjų audinių biopsiją, išauginant pasėlyje, atliekant serologinius tyrimus arba taikant polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodą.

Tarptautiniame infekcijų paplitimo intensyvosios terapijos skyriuose tyrime (EPIC II) 2007 metais, kuriame dalyvavo 1265 pacientai iš 75 šalių, buvo rasta, jog 19 proc. patogenų sukėlėjų buvo grybeliai. Dažniausia gentis *Candida* (17 %) bei *Aspergillus*. Kandidemija (*Candidaemia*) siejama su dideliu mirtingumu, ilgesniu gydymusi ligoninėje bei didesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis. Didelis mirtingumas galėtų būti siejamas su vėluojančia diagnostika bei gydymu, rezistentiškumo susidarymu bei sunkia paciento būkle [3]. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti sisteminės mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

**Tyrimo tikslas** – apžvelgti dažniausiai pasitaikančias grybelines infekcijas intensyvosios terapijos skyriuose, jų diagnostiką bei gydymą, atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieška atlikta tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed, UpToDate, Medscape. Į sisteminę apžvalgą įtraukti anglų kalba 2010–2020 m. publikuoti atsiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, originalūs stebėjimo tyrimai, atvejų ataskaitos, atvejų serijos

ir apžvalgos pagal raktinius žodžius ir jų derinius: fungal infections, fungal infections in the ICU, fungal infections diagnostics and treatment.

## Rezultatai ir jų aptarimas

### Grybelinių infekcijų sukėlėjai ir diagnostika

*Candida* yra dažniausia hospitalinė grybelinė infekcija intensyviosios terapijos skyriuose [4]. *Candida*, ypač *Candida albicans*, yra žmonių virškinamojo trakto, kvėpavimo sistemos, reprodukcinės sistemos, odos bei burnos simbiozės. Endogeninė ar aplinkos *Candidos* kolonizacija sukelia invazinę kandidozę. Sveikatos priežiūros įstaigų darbuotojų rankų higienos nesilaikymas gali lemti šio mikroorganizmo perdavimą pacientams. M. Rangel-Frausto ir kt. savo tyrime parodė, jog trečdaliui intensyviosios terapijos skyriaus darbuotojų buvo nustatyta *Candida* genties mikroorganizmų kolonizacija [5]. Nusilpus imuninei sistemai, *Candida* dauginasi ir sukelia specifinius infekcijos simptomus. Orofaringinė kandidozė (angl. thrush) pasireiškia baltomis dėmėmis (plokštelėmis) ant liežuvio ar burnos gleivinės, kurias lydi paraudimas, disfagija, skausmas bei žaizdų formavimasis burnos kampuose. Vaginalinė kandidozė pasireiškia deginimo, niežėjimo ir varškės konsistencijos išskyromis. Invazinė kandidozė greitai plinta į širdį, smegenis, akis, kaulus bei sąnarius. Orofaringinės kandidozės diagnostika remiasi klinikiniais simptomais ir jų tipiniu pasireiškimu. Kadangi *Candida* genties sukėlėjų randama ir sveikų žmonių burnoje, pasėlis iš burnos nėra efektyvi diagnostikos priemonė. Diagnostikai naudojamos burnos gleivinės nuograndos, tiriamos mikroskopu. Vaginalinė kandidozė diagnozuojama mikroskopu ištyrus išskyras. Esant invazinei kandidozei, diagnozė nustatoma tiriant kraujo pasėlį [2].

*Aspergillus* grybelinė infekcija dažniausiai nustatoma imunosupresiškiems pacientams. Invazinė aspergiliozė pasireiškia retai, tačiau mirtinumą nuo jos siekia 60-90 procentų [6]. Specifinių klinikinių invazinės aspergiliozės simptomų nėra. Ankstyvieji požymiai yra karščiavimas bei kosulys, kurie pasireiškia ir esant kitų infekcijų. Hemoptozė pasitaiko rečiau. Didelės rizikos pacientams svarbu anksti pastebėti pulmoninius simptomus, kadangi tai gali būti plaučių infarkto požymiai, esant pulmoninei invazinei aspergiliozei. Vėlyvieji požymiai gali būti traukuliai ar neurologinė disfunkcija [2]. Auksinis standartas aspergiliozės diagnozei patvirtinti yra pasėlis, tačiau diagnostiką gali sunkinti ilgas rezultatų laukimo laikas (nuo dienų iki savaitių). Alternatyvus diagnostinis tyrimas – PGR. Vaizdiniai tyrimai yra tik pagalbiniai, įgalinantys stebėti mazgus ar žaizdas, tačiau jie diagnozės nepatvirtina [7].

*Cryptococcus* – tai įkapsuliuotos mielės, dažniausiai

randamos dirvožemyje. Žmogui įkvėpus *Cryptococcus* sporų, simptomų neatsiranda. Paprastai *Cryptococcus* liga pradeda vystytis tuomet, kai imunosupresinės būklės pacientui reaktivuojasi latentinė infekcija. Specifinių simptomų nėra, liga dažniausiai pasireiškia meningitu ir pneumonija. Bendriniais simptomams būdinga karščiavimas, kosulys, pleurinis skausmas bei bendras silpnumas. Pacientui gali pasireikšti produktyvus ar neproduktyvus kosulys, retais atvejais – hemoptozė. Neurologinė disfunkcija paprastai pasireiškia galvos skausmu bei sutrikusia psichine būkle. Kiti simptomai gali būti asmenybės pakitimas, išsekimas bei koma. Būdingas pykinimas, vėmimas, kaklo rigidiškumas. Kai kuriems pacientams dvejinasi ar mirga akyse, atsiranda fotofobija bei traukuliai, klausos sutrikimai, ataksija ir afazija [8,9]. Tam tikri požymiai galimi odoje, prostatoje bei kauluose. Odoje atsiranda papulių, pustulių, mazgų, opų, atsiveria sinusai, o kauluose gali atsirasti abscesų. *Cryptococcus* infekcija yra sunkiai diagnozuojama. Dauguma tyrimų nespecifiški. Skubaus diagnostinio tyrimo nėra. Vienintelis diagnostinis metodas yra pasėlis, kurio rezultatu gauti reikia dienų ar savaitių [8,9].

*Histoplasmosis* – tai grybelinė infekcija, dažniausiai randama dirvožemyje, teršiamame kiškių bei šikšnosparnių mėšlu. Infekcija patenka per kvėpavimo takus, oro lašelį būdu. *Histoplasmosis* plinta limfiniu keliu ir gali patekti į kepenis, blužnį, kaulų čiulpus, antinksčius bei virškinimo sistemą. *Histoplasmosis* infekcija gali pasireikšti broncholitaze, mediastinitu ar pneumonija. Diagnozuojant *Histoplasmosis* svarbu atlikti bronchoskopiją, serologinius tyrimus, kompiuterinės tomografijos tyrimą, pozitronų emisijos tyrimą (PET) ir atmesti onkologinės kilmės susirgimus [8,9].

*Pneumocystis jirovecii* buvo žinomas kaip *Pneumocystis carinii*. Manyta, kad šis mikroorganizmas yra pirmuonis, tačiau dabar jis priskiriamas grybeliams. *Pneumocystis jirovecii* sukelta infekcija dažnai nustatoma AIDS (akvizitinio imuniteto deficito sindromas) sergantiems žmonėms, kuriai esant pasireiškia imuninės sistemos disfunkcija. Šis mikroorganizmas randamas kvėpavimo takuose, o kliniškai pasireiškia karščiavimu, neproduktyviu kosuliu, oro trūkumu, hipoksija, vėliau – krūtinės skausmu bei dusuliu. Liga diagnozuojama remiantis klinikinių požymių pasireiškimu, nustatoma PGR tyrimu. Vaizdiniuose tyrimuose gali būti stebima plaučių infiltracija. Specifinis šio mikroorganizmo žymuo serumo 1-3-beta gliukanas, kuris gali būti naudinga diagnostikos priemonė pacientams, kai negalima atlikti bronchoskopijos [8,9].

*Coccidioidomycosis* (*Valley fever*) užsikrečiama įkvėpus sporų į plaučius, kurios nusėda alveolėse. Pacientai užsikrečia po žemės drebėjimų, ar kvėpuodami dulkėmis. Sporos dauginasi ir susiformuoja daug mažų sporų, kurios

ilgainiui sprogsta, paleisdamos dar daugiau sporų. Dėl šios priežasties, grybeliui toliau dauginantis, plaučių audinys pabrinksta. Kliniškai pacientams simptomai pasireiškia per 1-3 savaites. Atsiranda karščiavimas, nuovargis, kosulys, dispnėja, galvos skausmas, naktinis prakaitavimas, raumenų skausmas, sąmonės netekimas, silpnumas bei bėrimai [8-10]. Diagnostikai naudojami serologiniai tyrimai, plaučių audinio pasėlis bei antigenų šlapime paieška [11].

### Gydymas

Gydymas pasirenkamas atsižvelgiant į infekcijos sukėlėją. Polienai bei azolai yra pagrindinės vaistų grupės gydyti grybelines infekcijas.

*Candida* gydymui svarbu nustatyti specifinį mikroorganizmą. *Candida albicans* gydoma flukonazoliu. Esant sunkiai paciento būklei, galima naudoti amfotericiną B. Vaginalinės kandidozės paprastai gydomos priešgrybeliniais tepalais bei žvakutėmis, o gydymo trukmė gali svyruoti nuo 1 iki 7 dienų. Lengvos ir vidutinės infekcijos gydomos vienkartinėmis priešgrybelinių vaistų doze. Tokio gydymo būdo veiksmingumas paprastai siekia 80-90 proc., tačiau kai kuriais atvejais gali prireikti ilgesnio gydymo. Invazinei kandidozei pirmo pasirinkimo vaistas – *Echinocandin* grupės preparatai [8-11].

*Aspergillus* gydymui pirmo pasirinkimo vaistai yra azolų grupės preparatai. Profilaktika būtina pacientams, kuriems taikoma chemoterapija [11].

*Cryptococcus* gydymui dažniausiai naudojami azolų grupės preparatai, o neretai ir azolų bei amfotericino B kombinacija [9].

*Histoplasmosis* infekcija gali būti simptominė ir asimptomė. Simptominės formos gydymui pirmo pasirinkimo vaistas yra amfotericinas B. Pacientams su sutrikusia inkstų veikla ar pacientams, kurie vartoja nefrotoksinius preparatus, naudojama lipidinė amfotericino B forma, kuri mažiau veikia inkstų funkciją. Asimptomės formos negydomos [9].

*Pneumocystis jirovecii* efektyviausias gydymas trimetoprimu ir sulfametoksazoliu. Gydymo trukmė – nuo 2 iki 3 savaičių.

*Coccidioidomycosis* gydymui paprastai naudojami azolų grupės preparatai [9].

### Išvados

1. Grybelinės infekcijos intensyviosios terapijos skyriuose dažnėja, nes daugiau pacientų yra imunosupresiški dėl radikalaus gydymo bei invazinių procedūrų.

2. Dažniausia grybelinės infekcijos diagnostikos priemonė yra pasėlis.

3. Grybelinės infekcijos gydymas priklauso nuo spe-

cifinio sukėlėjo. Dažniausiai vartojamos vaistų grupės yra azolai bei polienai.

### Literatūra

1. De Pascale G, Tumbarello M. Fungal infections in the ICU: advances in treatment and diagnosis. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):421-9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000230>
2. Garbee DD, Pierce SS, Manning J. Opportunistic fungal infections in critical care units. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017;29(1):67-79. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.09.011>
3. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules* 2014;19(1):1085-119. <https://doi.org/10.3390/molecules19011085>
4. Patolia S, Kennedy E, Zahir M, et al. Risk factors for candida blood stream infection in medical ICU and role of colonization - a retrospective study. *British Journal of Medical Practitioners* 2013;6(2):a618.
5. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):253-258. <https://doi.org/10.1086/520194>
6. Taccone FS, Van den Abeele A, Bulpa P, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care* 2015;19(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0722-7>
7. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and pneumocystis pneumonia. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14281. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14281>
8. Vallabhaneni S, Haselow D, Lloyd S, et al. Cluster of *Cryptococcus neoformans* infections in intensive care unit, Arkansas, USA, 2013. *Emerging Infectious Diseases* 2015;21(10):1719-1724. <https://doi.org/10.3201/eid2110.150249>
9. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:96-128. <https://doi.org/10.1164/rccm.2008-740ST>
10. Ferry D. The fever. *Mother Jones* 2015;40(1):30-9
11. Beed M, Sherman R, Holden S. Fungal infections and critically ill adults. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2014;14(6): 262-267. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt067>

**FUNGAL INFECTIONS IN  
THE INTENSIVE CARE UNITS**

**M. Zaremba, V. Zeleckytė, V. Ališkevičiūtė**

Keywords: fungal infection, *Candida*, *Aspergillus*, intense care unit (ICU).

Summary

Fungal infections are getting more common in the ICU despite antifungal treatment. Fungal infections remain one of the leading causes of death for critically ill patients. The rise of fungal infections in critically ill patients can be related to the presence of complex medical and surgical problems, multiple invasive procedures, and the wide use of devices. In addition, many ICU patients are treated with prolonged antibiotic therapies for real or presumed bacterial infections and this favors the onset of fungal infections. The majority of these life-threatening infections are caused by *Candida* species, mostly *Candida albicans*. A study conducted in 2007 showed that out of 1265 patients from 75 different countries 19 % of pathogens in the ICU were fungi. The most common was *Candida* and *Aspergillus*.

The objective. The goal of this article is to review fungal infections, their diagnosis and treatment, according to published scientific sources in the intensive care unit.

Methods. We analyzed medical publications using international databases like UpToDate, PubMed, Cochrane, Medscape. Certain keywords and their combinations were used to find specific medical articles.

Results and conclusions. 1. Fungal infections are getting more common in the ICU because of a growing number of immunosuppressant patients 2. The most common diagnostic method for fungal infections is cultures 3. The treatment of fungal infections is specific to the pathogen. The most commonly used drug classes are azoles and polyenes.

Correspondence to: martynas.zaremba@gmail.com

Gauta 2020-10-29

**KVIEČIAME PRENUMERUOTI „SVEIKATOS MOKSLŲ“ ŽURNALĄ 2021 METAIS!**

Žurnalas „Sveikatos mokslai“ (Index Copernicus, EBSCO host (Academic Search Complete), Gale (Academic OneFile), ProQuest (Ulrich's, Summon), Australia (ERA) 2012 Journal List (ERA ID 34962) skirtas visų specialybių gydytojams, slaugytojams ir kitiems specialistams, spausdina mokslinius straipsnius lietuvių, anglų kalbomis. Reikalavimai straipsniams atitinka mokslo leidiniams keliamus reikalavimus. **Žurnalas kioskuose neparduodamas. Žurnalą, kuris leidžiamas kartą per du mėnesius, galima užsiprenumeruoti visuose Lietuvos pašto skyriuose, taip pat internetu:**

**www.prenumeruok.lt**

**Prenumeratos kaina nesikeičia: visiems metams – 36 EUR, šešiams mėnesiams – 18 EUR, keturiems mėnesiams – 12 EUR, dviem mėnesiams – 6 EUR. Prenumeratos kodas: 5348.**

Žurnalo autoriams straipsnių spausdinimas mokamas.

Redakcija