

Płeć a etiologia zakażeń układu moczowego (ZUM) u starszych pacjentów w szpitalnych oddziałach niezabiegowych

Gender dependent etiology of urinary tract infections (UTIs) in elderly patients on non-surgical hospital wards

Małgorzata Toczyńska-Silkiewicz¹, Zyta Beata Wojszel^{2,3}, Paweł Pecuszok⁴

¹ Germedica, Specjalistyczna Praktyka Lekarska, Białystok

² Oddział Geriatrii, Szpital MSW w Białymstoku

³ Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴ Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Wstęp. Bakteryjne zakażenia układu moczowego (ZUM) to jedne z najczęstszych infekcji w populacji geriatrycznej. Często wiążą się one z empiryczną antybiotykoterapią i zagrożeniem narastania oporności patogenów. **Cel badań.** Ocena czynników etiologicznych ZUM u starszych pacjentów oddziałów niezabiegowych szpitala MSW w Białymstoku na przestrzeni 8 lat obserwacji oraz ocena różnic w tym zakresie między mężczyznami i kobietami. **Materiał i metody.** Przeprowadzono 8-letnią retrospektywną analizę wyników badań bakteriologicznych moczu wykonanych w latach 2006-2013 u osób po 60 roku życia hospitalizowanych w oddziałach niezabiegowych szpitala MSW w Białymstoku. Z grupy 2365 pacjentów z wykonanym badaniem bakteriologicznym moczu wyselekcjonowano osoby z dodatnim posiewem moczu z bakteriurią $\geq 10^5$ CFU i rozpoznany klinicznie ZUM. **Wyniki.** Zidentyfikowano czynniki etiologiczne 958 przypadków ZUM. Bakterie Gram-ujemne odpowiadały istotnie częściej za ZUM u kobiet (87,2% versus 77,1% u mężczyzn, $p < 0,001$). Najczęściej izolowanym u kobiet patogenem była *Escherichia coli* (72,2% versus 40,0% u mężczyzn). U mężczyzn znacznie częściej stwierdzano natomiast *Proteus spp.* (20,6% versus 6,3% u kobiet), patogeny z grupy „inne Enterobacteriaceae” (11,8% versus 7,7%), „pałeczki niefermentujące Gram ujemne” (4,7% versus 0,9%) oraz „inne ziarniniaki Gram dodatnie” (18,2% versus 9,1%). Różnice w częstości występowania poszczególnych patogenów między grupami płci były w większości przypadków statystycznie istotne. **Wnioski.** Istnieją duże różnice w częstości występowania poszczególnych czynników etiologicznych ZUM u pacjentów geriatrycznych między mężczyznami i kobietami. O ile patogenem odpowiedzialnym za większość ZUM wśród hospitalizowanych starszych kobiet jest *Escherichia coli*, to u mężczyzn istotny udział mają inne bakterie Gram ujemne i bakterie Gram dodatnie. (*Gerontol Pol* 2016, 24, 109-113)

Słowa kluczowe: bakteryjne zakażenia układu moczowego, czynniki etiologiczne, osoby starsze, hospitalizacja, płeć

Abstract

Introduction. Bacterial urinary tract infections (UTIs) are the most frequently occurring infection in the geriatric population. Often they require the use of empiric antibiotic therapy carrying the risk of increasing bacterial resistance. **Aim of the study.** Evaluation of the gender differences in etiologic factors of UTIs in geriatric patients on non-surgical wards of the Hospital of the Ministry of Interior in Białystok. **Material and methods.** An 8-year-long (2006-2013) retrospective analysis of bacteriological urine test results from 2365 patients 60-year-old and older hospitalized on non-surgical wards was performed. Patients with bacteriuria $\geq 10^5$ CFU and clinically diagnosed UTIs were selected. **Results.** The etiologic factors of 958 UTI cases were identified. Gram-negative bacteria were found in 87.2% cases of women and in 77.1% of men ($p < 0.001$). In women, the most frequently isolated pathogen-found in 72.2% of cases-was *Escherichia coli* (versus 40.0% in men). In men *Proteus spp.* (20.6% versus 6.3% in women), „other Enterobacteriaceae” group (11.8% versus 7.7%), non-fermenting Gram-negative bacilli (4.7% versus 0.9%), and other Gram-positive cocci (18.2% versus 9.1%) were more common. Differences in the frequency of pathogen occurrence between the groups in most cases were statistically significant. **Conclusions.** There are significant differences in the incidence of various etiologic factors of UTI in geriatric patients between men and women. While the pathogen responsible for the majority of UTIs among hospitalized older women is *Escherichia coli*, the greater share of other Gram-negative and Gram-positive bacteria in men is observed. (*Gerontol Pol* 2016, 24, 109-113)

Key words: bacterial urinary tract infections, etiologic factors, elderly people, hospitalization, gender

Wstęp

Zakażenia układu moczowego są najczęściej występującą chorobą infekcyjną w każdej grupie wiekowej. W Polsce stanowią one 20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych i 40-50% zakażeń wewnątrzszpitalnych [1]. Uropatogeny mogą dostać się do układu moczowego drogą wstępującą, krwiopochodną lub limfopochodną. Organizm ludzki wytworzył szereg mechanizmów obronnych zabezpieczających przed powstawaniem infekcji układu moczowego. Prawidłowe współdziałanie tych mechanizmów gwarantuje, że zbierany w pęcherzu moczowym mocz pozostanie jałowy. Pojedyncze bakterie, które zdołają wnikać do pęcherza moczowego są szybko eliminowane. Jeśli jednak – np. w wyniku osłabienia barier obronnych, stosunku płciowego lub zastosowania inwazyjnych zabiegów – do układu moczowego przedostaną się drobnoustroje wyposażone w czynniki wirulencji pozwalające na sforsowanie naturalnych barier, wówczas dochodzi do rozwoju zakażenia.

Potwierdzonymi czynnikami ryzyka zakażeń układu moczowego są: cukrzyca, otyłość, kamica układu moczowego, instrumentacja dróg moczowych (w tym cewnikowanie), stosowanie niektórych leków (jak blokery kanału wapniowego, cholinolityki, glikokortykoidy), schorzenia i sytuacje, którym towarzyszy upośledzenie odporności.

Osoby starsze są bardziej podatne na rozwój ZUM ze względu na zachodzące wraz z wiekiem fizjologiczne zmiany anatomiczno– czynnościowe w układzie moczowo–płciowym oraz współtowarzyszącą wielochorobowość [2]. Zakażenia układu moczowego mają nieco odrębną specyfikę uwarunkowaną odrębnością płciową pacjentów. Kobiety są bardziej narażone na ZUM niż mężczyźni z powodu krótszej cewki moczowej. Umożliwia ona łatwiejszy dostęp patogenów do dróg moczowych, m.in. po aktywności seksualnej. U starszych kobiet stwierdza się zwiększoną częstość występowania obniżenia się pęcherza moczowego i zmniejszenie jego podatności, co powoduje niepełne opróżnianie i zastój moczu. Wypadanie pochwy, czy zwężenie cewki moczowej, mogą prowadzić do nieprawidłowości anatomicznych, takich jak cystocele. Zmniejszenie stężenia estrogenów u kobiet po menopauzie skutkuje znacznym zmniejszeniem ilości glikogenu w komórkach epithelium pochwy, metabolizowanego przez *Lactobacillus acidophilus* do kwasu mlekowego, który odpowiada za utrzymanie środowiska niesprzyjającego kolonizacji patogenów, mogących zakażać drogi moczowe. Jego brak powoduje niekontrolowany rozrost uropatogenów. Redukcji ulega ilość pałeczek kwasu mlekowego, a ich miejsce zajmują częściej pojawiające się w pochwie

bakterie *Escherichia coli* i *Enterococcus spp.* U mężczyzn wraz z wiekiem pojawia się problem przerostu gruczołu krokowego, który wywołuje objawy zwężenia drogi odpływu moczu z pęcherza. Wzrasta też objętość moczu zalegającego po mikcji, co skutkuje łatwiejszą kolonizacją przez bakterie układu moczowego wraz z prostatą. Eradykacja patogenów jest bardzo trudna ze względu na słabą dostępność miejscową antybiotyków oraz tworzenie się kamieni sterczowych, będących ogniskiem kolejnego zakażenia.

Zwiększającą się liczbą ZUM wśród rosnącej populacji ludzi starszych związana jest coraz częściej z niepowodzeniami terapeutycznymi (rzutującymi na całą populację) i wieloma powikłaniami [3]. Ważna jest wiedza na temat czynników sprawczych tych zakażeń, która pomoc może we właściwym wyborze terapii empirycznej.

Cel pracy

Celem badań była ocena czynników etiologicznych bakteryjnych infekcji układu moczowego występujących u pacjentów geriatrycznych hospitalizowanych w oddziałach niezabiegowych szpitala MSW w Białymstoku na przestrzeni 8 lat obserwacji oraz ocena różnic w tym zakresie między mężczyznami i kobietami.

Material i metody

Przeprowadzono analizę retrospektywną wyników badań bakteriologicznych moczu wykonanych w latach 2006– 2013 u osób po 60 roku życia hospitalizowanych w oddziałach niezabiegowych SP ZOZ MSW w Białymstoku, tj. Oddziale Geriatrii, Kardiologii oraz Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii. W pierwszym etapie wyodrębniono grupę 2365 pacjentów z wykonanym badaniem bakteriologicznym moczu. Następnie wyselekcjonowano pacjentów z dodatnim posiewem moczu z bakteriurią $\geq 10^5$ CFU i rozpoznanym klinicznie zakażeniem układu moczowego.

Próbki moczu dla celów badania bakteriologicznego pobierane były od pacjentów ze środkowego strumienia moczu, bądź z nowo założonego cewnika Foley'a, do sterylnych pojemników i dostarczane w ciągu 2 godzin do Pracowni Mikrobiologii Działu Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Wojewódzkiego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku. Tu, próbki moczu wysiewane były na podłoża umożliwiające izolację jak największej ilości uropatogenów (TSA, Mac Conkey z fioletem krystalicznym, Mannitol Salt Agar, Sabouraud). Podłoża z posianymi próbkami moczu inkubowano w cieplarni w temperaturze 35°C +/- 2°C w warunkach tlenowych przez 24 godziny.

Identyfikację gatunku (po izolacji z materiału klinicznego) przeprowadzano z zastosowaniem automatycznego systemu VITEK 2 COMPACT (bio Merieux, POLSKA), używając kart identyfikacyjnych IDGN, IDGP, YST. Jedynie w okresie 02.11.2011– 01.11.2012 stosowany był aparat WalkAway firmy Siemens.

Zidentyfikowane gatunki bakterii zaklasyfikowano do następujących grup patogenów:

- **Gram ujemnych**, w tym: *Enterobacteriaceae*: [1. *Escherichia coli*, 2. *Proteus spp.* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. penneri*), 3. inne *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter freundii complex*, *Citrobacter koseri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Serratia fonticola*, *Morganella morgani*, *Providencia stuarti*, *Providencia rettgeri*)] oraz 4. **palczki niefermentujące Gram ujemne** (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumani*)
- **Gram dodatnich**, w tym: 5. *Staphylococcus aureus*, 6. *Staphylococcus CNS* (koagulazonegatywne – *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus haemolyticus*) oraz 7. inne ziarniniaki Gram dodatnie (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.*)

Przy pomocy testu Z dla dwóch niezależnych proporcji oceniano różnice między wskaźnikami struktury

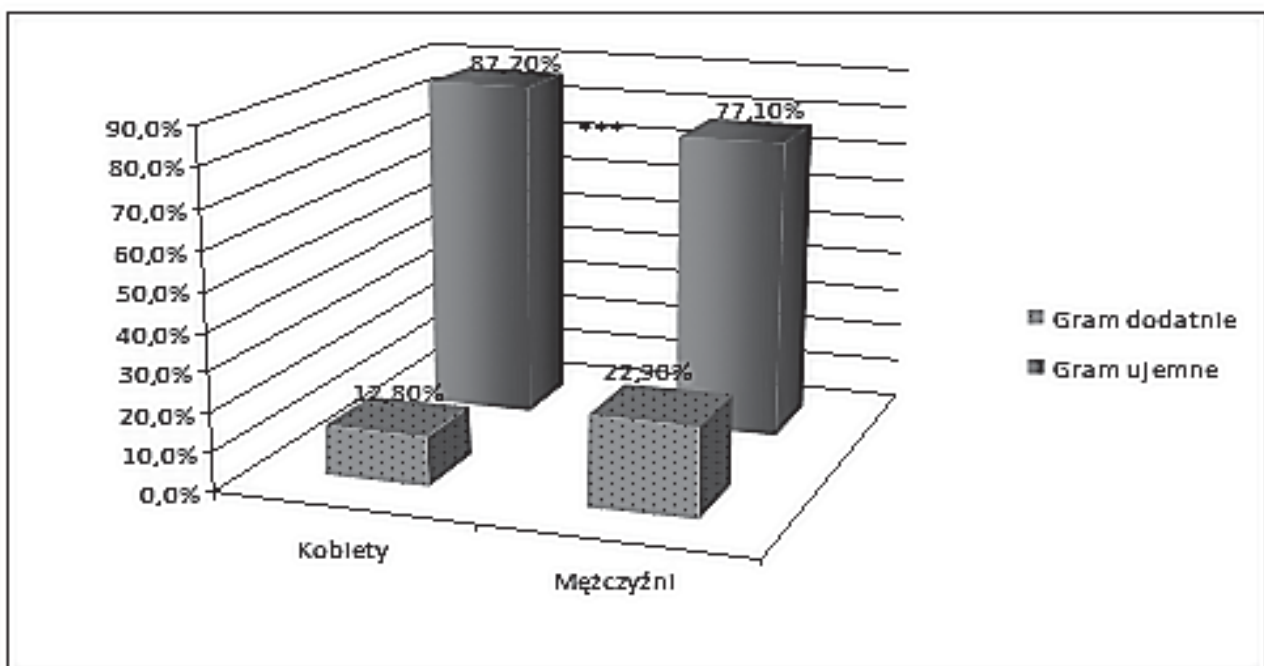
(odsetkami). Różnice uważano za istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$. Obliczenia i analizy statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica 10.0.

Przed realizacją badań uzyskano zgodę Komisji Biologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Wyniki

Zidentyfikowano czynniki etiologiczne 958 przypadków zakażeń układu moczowego (788 u kobiet i 170 u mężczyzn). W większości byli to pacjenci Oddziału Geriatrii – 846 osób, rzadziej osoby hospitalizowane w Oddziale Kardiologii i Oddziale Chorób Wewnętrznych (112 przypadków). Analiza potwierdziła, że w porównaniu z Oddziałem Geriatrii częstość wykonywania badań bakteriologicznych moczu w dwóch pozostałych oddziałach internistycznych szpitala była znikoma (w latach 2006-2013 w Oddziale Geriatrii posiewy moczu wykonano u 44,3% osób hospitalizowanych, podczas gdy w Oddziale Kardiologii i Oddziale Chorób Wewnętrznych i Gastrologii odsetek ten wyniósł zaledwie 2,1%).

Bakterie Gram-ujemne odpowiadały za 87,2% przypadków ZUM u kobiet i za 77,1% ZUM u mężczyzn ($p = 0,0007$) (rycina 1). Najczęściej stwierdzanym patogenem w ZUM u osób po 65 roku życia była *Escherichia coli* – stanowiła ona 66,5% ogółu wyizolowanych w latach 2006– 2013 uropatogenów bakteryjnych.



Rycina 1. Bakterie Gram ujemne i Gram dodatnie jako czynniki etiologiczne ZUM u kobiet i mężczyzn
 Figure 1. Gram-negative and Gram-positive bacteria as etiologic factors of UTIs in women and men

Gdzie: liczba kobiet – N = 788, liczba mężczyzn – N = 170; *** – $p < 0,001$.
 Where: number of women – N = 788; number of men – N = 170; *** – $p < 0,001$.

W przypadku ZUM u kobiet *Escherichię coli* stwierdzono w 72,2% przypadków (*versus* 40,0% u mężczyzn). Wśród czynników etiologicznych ZUM u mężczyzn znacznie częściej niż u kobiet stwierdzano natomiast *Proteus spp.* (20,6% *versus* 6,3% u kobiet), patogeny z grupy „inne *Enterobacteriaceae*” (11,8% *versus* 7,7%), „pałeczki niefermentujące Gram ujemne” (4,7% *versus* 0,9%) oraz „inne ziarniniaki Gram dodatnie” (18,2% *versus* 9,1%). Różnice w częstości występowania poszczególnych patogenów między grupami płci były w większości przypadków statystycznie istotne (rycina 2).

Omówienie

Wraz z procesem starzenia się społeczeństw rośnie udział osób starszych wśród odbiorców różnych świadczeń zdrowotnych. W grupie 7,2 milionów Polaków wymagających hospitalizacji w 2009 roku aż 26,3% stanowili ludzie starsi [4].

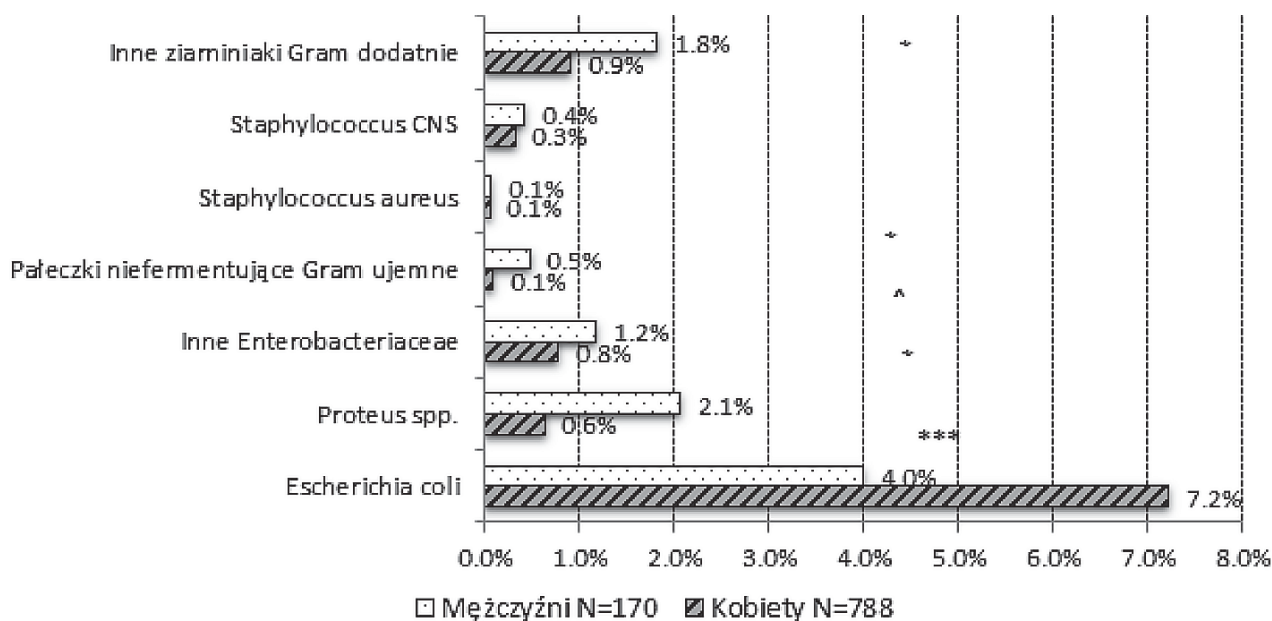
Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęściej występujących schorzeń infekcyjnych, także wśród pacjentów hospitalizowanych [1]. Częstość występowania bakteryjnych ZUM u pacjentów oddziałów szpitalnych jest wysoka i w przypadku np. Oddziału Geriatrii dotyczy około 1/5 chorych, pozostając na podobnym poziomie na przestrzeni obserwacji wieloletniej [5]. Stanowi to zatem nie tylko poważny problem w wymiarze

medycznym, ale także w wymiarze społecznym, biorąc pod uwagę rosnące koszty terapii pierwszorazowych infekcji, nawrotów i powikłań [6].

W przypadku starszych, zniedołężniałych pacjentów istnieją duże trudności w otrzymaniu danych z badania podmiotowego i/ lub przedmiotowego, a nawet problemy w uzyskaniu materiału (moczu) do badania. Wynikać to może często z towarzyszącego infekcji zespołu splątania. Dlatego tak istotne są wszelkie informacje umożliwiające zastosowanie w tej grupie pacjentów bardziej celowanej, wąskiej antybiotykoterapii przy empirycznym podejmowaniu decyzji terapeutycznych [7]. Ocena lokalnie występujących czynników etiologicznych ZUM może umożliwić racjonalizację postępowania terapeutycznego.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że najpowszechniej występującym bakteryjnym uropatogennem, będącym czynnikiem sprawczym ZUM, nadal pozostaje *Escherichia coli*. Szczepy *Escherichia coli* stanowiły w zgromadzonym materiale 66,5% ogółu wyizolowanych w latach 2006-2013 w oddziałach niezabiegowych szpitala MSW uropatogennów. Ta obserwacja jest zgodna z wynikami prezentowanymi przez innych autorów [8-10].

Badania potwierdziły jednak istotne różnice w zakresie czynników etiologicznych ZUM między mężczyznami i kobietami. Zauważono znacznie mniejszy udział *Escherichia coli* w ZUM u mężczyzn w porównaniu do kobiet, odpowiednio 40,0% i 72,2% ($p < 0,001$). Czę-



Rycina 2. Czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego u kobiet i mężczyzn

Figure 2. Etiological factors of UTIs in women and men

Gdzie: N – liczebność, ^ – $p < 0,1$; *** – $p < 0,001$ (zaznaczono tylko różnice istotne statystycznie; test Z dla 2 wskaźników struktury dla porównań między kobietami i mężczyznami).

Where: N – number of cases, ^ – $p < 0,1$; *** – $p < 0,001$ (only significant differences between men and women are marked; Z – test for two frequencies).

ściej natomiast niż u kobiet w grupie mężczyzn stwierdzano *Proteus spp.* (20,6% v. 6,3%) oraz bakterie z grupy „inne ziarniniaki Gram dodatnie” (18,2% v. 9,1%) z rosnącym udziałem *Enterococcus faecium* i *Enterococcus faecalis*, co obserwowali także inni badacze [11].

Dane te wskazują na bardzo istotne różnice w etiopatogenezie zakażeń układu moczowego między grupami płci w populacji geriatrycznej, co – jak się wydaje – powinno rzutować na podejmowane empirycznie decyzje terapeutyczne. Ważne jest, by uwzględniały one różnice w etiologii ZUM między starszymi mężczyznami i kobietami.

Wnioski

Istnieją duże różnice w częstości występowania poszczególnych czynników etiologicznych ZUM u pacjentów geriatrycznych między mężczyznami i kobietami. O ile patogenem odpowiedzialnym za większość zakażeń układu moczowego wśród hospitalizowanych starszych

kobiet jest *Escherichia coli*, to w przypadku mężczyzn w patogenezie ZUM istotny udział mają inne bakterie Gram ujemne i bakterie Gram dodatnie.

Źródło finansowania / Source of funding

Praca finansowana z pracy badawczej UMB nr N/ST/ZB/15/002/3301.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Podziękowania / Acknowledgments

Autorzy pragną podziękować Pani dr n. przyr. Elizie Kondrackiej-Worobiej (Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Szpital ZOZ MSW w Białymstoku), Pani Joannie Kochanowskiej (Zespół Kontroli Zakażeń Zakładowych, Szpital ZOZ MSW w Białymstoku) i Pani Tatianie Grzybowskiej (Dział Diagnostyki Laboratoryjnej, SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zespólny w Białymstoku) za pomoc udzieloną w trakcie gromadzenia materiału empirycznego.

Piśmiennictwo

1. Czekalski S. Zakażenia układu moczowego: ostre, nawracające, przewlekłe, powikłane. *Przew Lek.* 2010;2:46-53.
2. Malani P. Diagnosis and management of urinary tract infections in older women. *Clin Geriatr.* 2005;13(4):47-53.
3. Yoshikawa T. Antimicrobial resistance and aging: beginning of the end of the antibiotic era? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50: 226-9.
4. Weist K, Muller A, Monnet D, et al. Consumption of antimicrobials of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2011. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2011. Stockholm: ECDC; 2014. p. 10-2.
5. Toczyńska– Silkiewicz M. Zakażenia układu moczowego i ich uwarunkowania wśród pacjentów geriatrycznych. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Białystok: Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; 2014.
6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economics costs. *Am J Med.* 2002;113(S1A): 5-13.
7. Gopal R, Mehoor P. Urinary tract infection in hospitalized elderly patients in the United Kingdom: the importance of making an accurate diagnosis in the post broad– spectrum antibiotic era. *J Antimicrob Chem.* 2009;63:5-6.
8. Rokosz A, Bednarska A, Łuczak M. Bakteryjne czynniki zakażeń układu moczowego u hospitalizowanych pacjentów oraz ich wrażliwość na leki przeciwbakteryjne. *Urol Pol.* 2005;58(2):119-24.
9. McMurdo M, Gillespie N. Urinary tract infection in old age: over– diagnosed and over– treated. *Age Ageing.* 2000;29:297-8.
10. Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, Jankowski K, Betlejewska K, Hryniewicz W. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. *J Antimicrob Chemothe.* 2001;47:773-80.
11. Nicolle LE. Urinary tract infection. In: Yoshikawa TT, Norman DC (eds). *Infectious disease in the aging: A Clinical Handbook.* Totowa, NJ: Humana Press, Inc., 2001. p. 99-111.