

## KLINIKINIAI TYRIMAI

### *Staphylococcus aureus* paplitimas hospitalizavimo laikotarpiu

Žaneta Pavilonytė, Renata Kaukėnienė, Aleksandras Antušėvas<sup>1</sup>, Alvydas Pavilonis

Kauno medicinos universiteto Mikrobiologijos katedra, <sup>1</sup>Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika

**Raktažodžiai:** *Staphylococcus aureus*, paplitimas, atsparumas antibiotikams, meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus*.

**Santrauka.** Tikslas. Nustatyti *Staphylococcus aureus* padermių paplitimo dažnį tarp hospitalizuotų pacientų hospitalizavimo pradžioje ir jo eigoje, šių padermių atsparumą antibiotikams bei įvertinti epidemiologines šių padermių paplitimo ypatybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Vertinant *S. aureus* paplitimą, ištirtas 61 pacientas, gydytas angiochirurgijos skyriuje. Tiriamoji medžiaga iš nosies landos ir žiočių bakteriologiniam tyrimui imta į transportinę terpę, sėta į manito druskos agarą. *Staphylococcus aureus* kultūros identifikuotos plazmokoagulazės ir DNR-azės testais. Nustatytas jų atsparumas antibiotikams, fagogrupės bei fagotipai. Atsparumas meticilinui nustatytas diskų metodu su „Oxoid“ firmos meticilino 5 µg diskais ir 1 µg oksacilino diskais.

Tyrimo rezultatai. Identifikuotos 297 *Staphylococcus aureus* padermės. *Staphylococcus aureus* paplitimo dažnis tarp pirmąją parą hospitalizuotų pacientų buvo 67,3 proc. ir statistiškai reikšmingai didėjo iki 91,8 proc. ( $p < 0,05$ ) 7–10-ąją hospitalizavimo dieną. Hospitalizavimo metu pacientai kolonizuoti *S. aureus* padermėmis, atsparesnėmis cefalotinui (17,6 proc.,  $p < 0,05$ ), cefazolinui (14,6 proc.,  $p < 0,05$ ), tetraciklinui (15,0 proc.,  $p < 0,05$ ), gentamicinui (37,7 proc.,  $p < 0,001$ ) ir doksaciklinui (30,7 proc.,  $p < 0,001$ ) ir tobramicinui (10,6 proc.,  $p > 0,05$ ). 4,9 proc. ( $n = 3$ ) pacientų kolonizuoti meticilinui atspariomis *Staphylococcus aureus* padermėmis, priklausančioms II fagogrupės 3A fagotipui ir III fagogrupės 83A bei 77 fagotipams. 22,6–23,5 proc. *Staphylococcus aureus* padermių nesitipavo. Hospitalizavimo metu sumažėjo II fagogrupės *Staphylococcus aureus* padermių nuo 39,6 iki 5,7 proc. ( $p < 0,05$ ), o padidėjo III fagogrupės *S. aureus* padermių iki 29,5 proc. ( $p < 0,001$ ).

Išvados. *Staphylococcus aureus* ir MASA padermių paplitimo visuomenėje ir ligoninėse tyrimai padeda įvertinti epidemiologinę situaciją, numatyti stafilokokinių infekcijų kontrolės priemones bei parinkti jų gydymui veiksmingus antibiotikus.

#### Įvadas

Platus ir dažnai nepagrįstas antibiotikų vartojimas sąlygoja antibiotikams atsparių mikroorganizmų padermių selekciją, kurios išplinta ne tik visuomenėje, bet ir ligoninių skyriuose. Bakterijos, kaip hospitalinės padermės, atsparios keliems ar net keliolikai tos pačios grupės antibiotikų, dažnai yra atsparios ir kelioms antibiotikų grupėms. Dėl to mikroorganizmų populiacijose didėja atsparumo antibiotikams genų cirkuliacija. Gydytojai, gydymui pūlines infekcijas, dažnai susiduria su antibiotikams atspariomis stafilokokų padermėmis (1, 2). Stafilokokų padermės labai greitai, neracionaliai vartojant antibiotikus, tampa atsparios vartojamoms antimikrobinėms medžiagoms. Būtina pabrėžti,

kad *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) yra dažniausias hospitalinių infekcijų sukėlėjas (3) ir jo atsparumo antibiotikams laipsnis yra labai įvairus. Skirtingose pasaulio šalyse apie 30–60 proc. *S. aureus* padermių, sukėlusių pūlines infekcijas, yra atsparios meticilinui (oksacilinui) (4, 5). Meticilinui atsparių *S. aureus* (MASA) sukeltų infekcijų gydymas yra didėjanti sveikatos problema ir visuomeniniu, ir politiniu aspektu ir tai tapo pasaulinė problema (6, 7). Šių MASA padermių selekciją visuomenėje lemia ne tik tam tikri rizikos veiksniai, susiję su gydymo įstaigomis (nesenas apsilankymas ar trumpesnis bei ilgesnis buvimas asmens sveikatos priežiūros įstaigose, operacijos, įvairios intervencinės procedūros, ilgas plataus veikimo

antibiotikų vartojimas ir kt.), bet ir visuomenėje paplitusi savigyda antibiotikais ar nepagrįstas antibiotikų skyrimas ambulatoriniams ligoniams, antimikrobinų medžiagų vartojimas gyvulininkystėje, paukštininkystėje ir kt. Sėkmingai kovojant su hospitalinių pūlinių infekcijų sukėlėjais, būtina žinoti pagrindinių pūlinės infekcijos sukėlėjų atsparumo antibiotikams raidą, atsparių sukėlėjų padermių paplitimą ne tik gydymo įstaigoje, bet ir visuomenėje (1, 2). Todėl gydymo įstaigose būtina ne tik stebėti pūlinės infekcijos sukėlėjų cirkuliaciją skyriuose (ypač chirurgijos, nudegimų, akušerijos ir ginekologijos ir kt.), bet ir atsparumo antibiotikams kitimo dinamiką, taip pat dažniausių galimų pūlinės infekcijos sukėlėjų plitimą iš visuomenės į ligonines, ir atvirkščiai.

Šio tyrimo tikslas yra nustatyti *Staphylococcus aureus* padermių paplitimo dažnį tarp hospitalizuotų pacientų hospitalizavimo pradžioje ir jo eigoje, šių padermių atsparumą antimikrobinėms medžiagoms bei įvertinti epidemiologines šių padermių paplitimo ypatybes.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Tiriamoji medžiaga imta iš nosies landos bei nuo žiočių lanko iš KMUK Angiochirurgijos skyriuje hospitalizuotų pacientų, keturis kartus (1-ąją, 4-ąją, 7-ąją ir 10-ąją gydymo skyriuje dieną) tamponu į SSI transportinę terpę (SSI transportmedium) ir bakteriologiškai tirta Kauno medicinos universiteto Mikrobiologijos katedroje. Tiriamoji medžiaga sėta į manito druskos agarą („LAB M“ mannitol salt agar) ir auginta 24 val. 35–37°C temperatūroje. Išaugusios *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) kultūros identifikuotos, atlikus plazmokoagulazės (coagulase plasma, rabbit, with EDTA, BBL) ir DNR-azės (LAB M D.N.'ase agar) testus.

Išskirtų *S. aureus* padermių atsparumas antibiotikams (penicilinui, oksacilinui, ampicilinui, vankomicinui, cefalotinui, cefazolinui, gentamicinui, tetraciklinui, doksaciklinui, ciprofloksacinui, klindamicinui, rifampicinui, tobramicinui, chloramfenikoliui, amikacinui ir fuzidino rūgščiai) nustatytas serijinių skiedimų standžiojoje mitybinėje terpėje metodu. *S. aureus* padermių atsparumas tirtiems antibiotikams vertintas pagal nustatytą kiekvieno antibiotiko mažiausiąją slopinamąją koncentraciją (MSK), kurioje tirti stafilokokai neauga arba auga pavienėmis kolonijomis. Antibiotiko MSK nustatyta dvigubų serijinių skiedimų (1024; 512; 256; 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,125; 0,0625; 0,03125; 0,015625 ir 0,0078125 µg/ml) metodu. Iš triptozės sojos agare 24 val. 35–37°C temperatūroje augintų *S. aureus* tyrimui fiziologiniame tirpale pa-

ruoštos kultūrų suspensijos pagal drumstumo standartą 0,5 McFarland. Kontrolei naudotos etaloninės *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (jautri meticilinui) ir *Staphylococcus aureus* ATCC 38591 (atspari meticilinui) padermės. Paruoštos *S. aureus* kultūrų suspensijos sėtos į Petrio lėkšteles su Mueller'io–Hinton'o II agaru (Mueller–Hinton II agar, BBL, Cockeysville, JAV) ir atitinkama antibiotiko koncentracija „šachmatų lentos“ principu. Pasėliai Petrio lėkštelėje inkubuoti 18 val. 35–37°C temperatūroje. Tyrimo duomenys vertinti remiantis NCCLS (angl. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*) (8) rekomendacijomis ir kriterijais. *S. aureus* atsparumas fuzidino rūgščiai vertintas remiantis D. Brown, D. Livermore, J. Symonds ir R. Wise (2002) rekomendacijomis (9).

Meticilinui atsparios *S. aureus* (MASA) padermės nustatytos diskų metodu su „Oxoid“ firmos meticilino 5 µg diskais ir 1 µg oksacilino diskais („BBL Becton Dickinson“, JAV). Paruoštos stafilokokų suspensijos sėtos į Petrio lėkšteles su Mueller'io–Hinton'o II agaru (Mueller–Hinton II agar, BBL, Cockeysville, JAV). Po to ant pasėto agaro paviršiaus uždėti oksacilino arba meticilino diskai ir Petrio lėkštelės inkubuotos 24 val. 37°C temperatūroje. Stafilokokų atsparumas oksacilinui ir meticilinui vertintas pagal stafilokokų augimo slopinimo zonos apie oksacilino arba meticilino diską dydį, remiantis NCCLS (10) bei Europoje EARSS (angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) nustatytomis rekomendacijomis ir kriterijais (10–12).

*S. aureus* padermės fagotipuotos naudojant tarptautinę diagnostinę sausų stafilokokų bakteriofagų tipų rinkinį (Rusija), kurį sudaro 23 bakteriofagų tipai, suskirstyti į keturias lizines grupes: I lizinę grupę sudaro numeriai: 29, 52, 52A, 79, 80; II lizinę grupę sudaro: 3A, 3C, 55, 71; III lizinę grupę – 6, 42E, 47, 53, 54, 75, 77, 83A, 84, 85; IV lizinę grupę – 94, 96 ir negrupuojami – 81, 95. Tipuojamos *S. aureus* padermės 24 val. auginamos Mueller'io–Hinton'o II agare (Mueller–Hinton II agar, BBL, Cockeysville, JAV), sėjamos į 2,5 ml triptozės sojos buljoną („Lab M“) (pH 7,2–7,4) ir auginamos 3–4 val. 37°C temperatūroje. Paruošiamos Petrio lėkštelės, kuriose išpilstoma po 25–30 ml 1,2 proc. triptozės sojos („Lab M“) agaro, turinčio 0,4 proc. gliukozės ir 0,02 proc. kalcio chlorido. Po to 3–4 val. buljone augintos kultūros gazonu sėjamos į jau paruoštas Petrio lėkšteles su agaru. Lėkštelių dugnas žymekliu padalijamas į 23 kvadratus ir į kiekvieną užsėtą terpės kvadratą Pastero pipete užlašinamas lašas atitinkamo bakteriofago. Lėkštelės inkubuojamos 18–20 val. 30°C temperatūroje. Stafilo-

kokų padermės fagotipuojamos pradine fago koncentracija – 1 RTD (angl. *routine test dilution*). Padermės, kurias tipuojant lizės nepastebėta nė su vienu bakteriofagu, tipuotos pakartotinai praskiedus bakteriofagą iki 100 RTD. Duomenys vertinti keturiais pliusais.

Tyrimo duomenų statistinis reikšmingumas vertintas taikant Stjudento (t) kriterijų. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 12.0 programą. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai  $p < 0,05$  ir statistiškai žymiai reikšmingas, kai  $p < 0,001$ .

### Tyrimo rezultatai

Vertinant *S. aureus* paplitimą, ištirtas 61 pacientas, gydytas Angiochirurgijos skyriuje. Atlikti 488 tiriamosios medžiagos bakteriologiniai tyrimai (1 lentelė): 244 tiriant mėginius iš nosies landos ir 244 – nuo

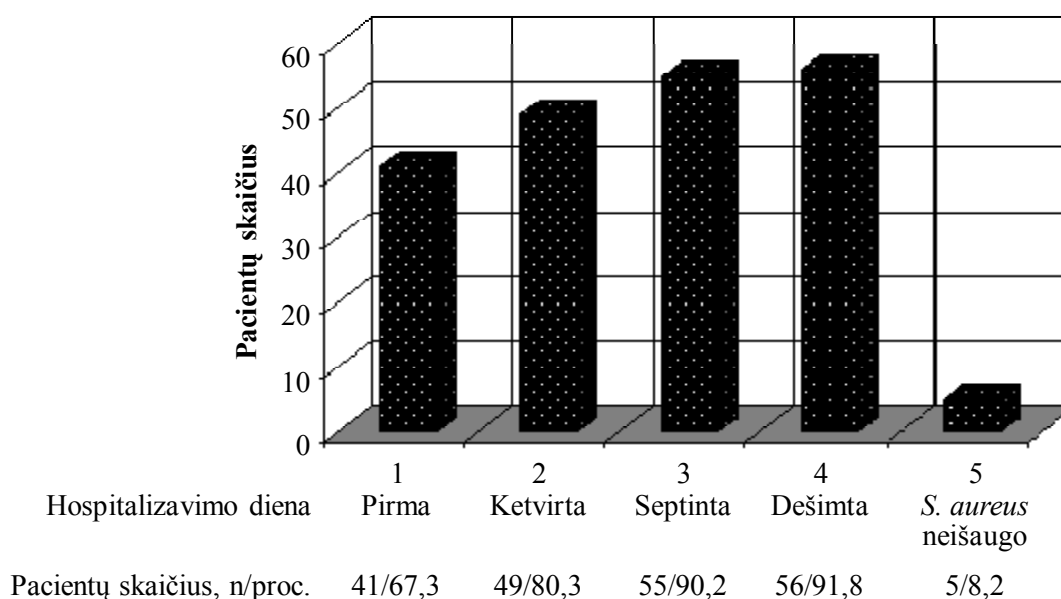
žiočių lankų. Tiriamojoje medžiagoje iš nosies landos identifikuota 201 (82,4 proc.) *S. aureus* padermė, 63 (25,8 proc.) plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų padermės. Tiriamojoje medžiagoje, imtoje nuo žiočių lankų, nustatyta 96 (39,3 proc.) *S. aureus* padermės ir 153 (62,7 proc.) plazmos nekoaguliuojančios stafilokokų padermės. Iš nosies landos ir nuo žiočių lankų 20 (8,2 proc.) tiriamosiose medžiagose mėginių stafilokokų neaptikta.

Pirmąją hospitalizavimo dieną *S. aureus* padermės išskirtos iš 41 (67,3 proc.) paciento (1 pav.). Tačiau, ilgėjant hospitalizavimo trukmei, daugėja pacientų, kolonizuotų *S. aureus* padermėmis. Tik 5 (8,2 proc.) iš 61 stacionare gydyto paciento išrašant iš skyriaus (po 10 dienų) nebuvo kolonizuoti *S. aureus* padermėmis. Nustačius išskirtų iš tiriamosios medžiagos

**1 lentelė. Stafilokokų padermių pasiskirstymas tiriamojoje medžiagoje**

Eil. Nr.	Tirtų pacientų skaičius	Tiriamosios medžiagos ėmimo vieta	Išaugusios stafilokokų padermės, n/proc.			
			<i>Staphylococcus aureus</i>	Plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai	Stafilokokai neišaugo	Tirta mėginių*, n
1	61	Nosies landa	201/82,4	63/25,8	20/8,2	244
2		Žiotys	96/39,3	153/62,7	20/8,2	244
Iš viso			297/60,9	216/44,2	40/8,2	488

\* Mėginyje gali būti tik *Staphylococcus aureus* arba tik plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai, arba abu nurodyti stafilokokai.



**1 pav. Pacientų, kolonizuotų *Staphylococcus aureus* padermėmis hospitalizavimo eigoje, kitimo dinamika (n=61)**

mėginių atsparumą antibiotikams, rastos trys meticilinui atsparios *S. aureus* (MASA) padermės. Viena *S. aureus* padermė išskirta pirmąją hospitalizavimo dieną, likusios dvi – ketvirtąją gydymo skyriuje dieną.

*S. aureus* padermės, išskirtos pirmąją hospitalizavimo dieną, apibūdinamos kaip visuomenėje cirkuliuojančios ir turinčios šiai stafilokokų grupei būdingas biologines savybes, kurios gali skirtis nuo ligoninėse cirkuliuojančių *S. aureus* padermių biologinių savybių. Vienas esminių skirtumų tarp tos pačios rūšies bakterijų padermių yra atsparumas antibiotikams. Nustatyta, kad pirmąją hospitalizavimo dieną išaugintos *S. aureus* padermės yra jautrios tirtiems antibiotikams (2 pav.), išskyrus penicilinus: 81,1 proc. padermių buvo atsparios penicilinui, 33,9 proc. – atsparios ampicilinui. Ligoninių skyriuose pacientų odos bei kvėpavimo takų mikroflora, turėdama pastovų kontaktą su aplinka, dažniau pakinta ne tik rūšine sudėtimi, bet ir rūšies viduje keičiantis padermėmis. Nuo pacientų, iš aplinkos bei medicinos personalo patenka padermės, kurios gali būti ne tik atsparesnės antibiotikams, bet ir virulentiškesnės, t. y. turinčios daugiau tam tikrų savybių sukelti infekcinį procesą. Tyrimo metu nustatyta, kad dalis *S. aureus* padermių, išaugintų 4-ąją, 7-ąją arba 10-ąją gydymo stacionare dieną buvo atsparesnės antibiotikams (2 pav.). Atsparumas penicilinui didėjo nuo 81,1 iki 93,8 proc. ( $p < 0,05$ ), ampicilinui – nuo 33,9 iki 58,0 proc. ( $p < 0,05$ ). *S. aureus* padermės, jautrios cefalotinui, cefazolinui, tetraciklinui, doksaciklinui, ciprofloksacinui, klindamicinui, rifampicinui ir tobramicinui hospitalizavimo laikotarpiu pakeitė atsparesnės minė-

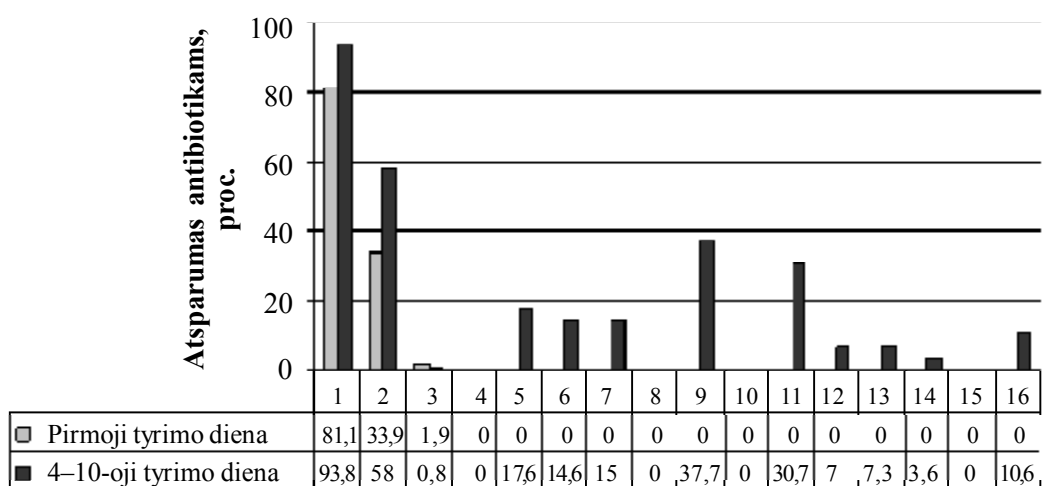
tiems antibiotikams padermės. Visu *S. aureus* padermės hospitalizavimo laikotarpiu išliko jautrios vankomicinui, chloramfenikoliui, amikacinui ir fuzidino rūgščiai. Iš tirtų pacientų išaugintos trys MASA padermės: viena – pirmąją ir dvi – ketvirtąją hospitalizavimo dieną, kurios visos buvo atsparios penicilinui, ampicilinui, gentamicinui, doksaciklinui, ciprofloksacinui ir tobramicinui (3 pav.).

*S. aureus* padermių kitimą hospitalizavimo metu pacientuose rodo fagotipavimo duomenys (2 lentelė). Statistiškai reikšmingai daugiau išauginta gydymo stacionare metu III ( $p < 0,001$ ) ir mažiau išauginta II ( $p < 0,05$ ). Gydymo stacionare metu padidėjo mišrios fagogrūpės ( $p > 0,05$ ) ir sumažėjo IV ( $p > 0,05$ ) fagogrūpių *S. aureus* padermių.

### Rezultatų aptarimas

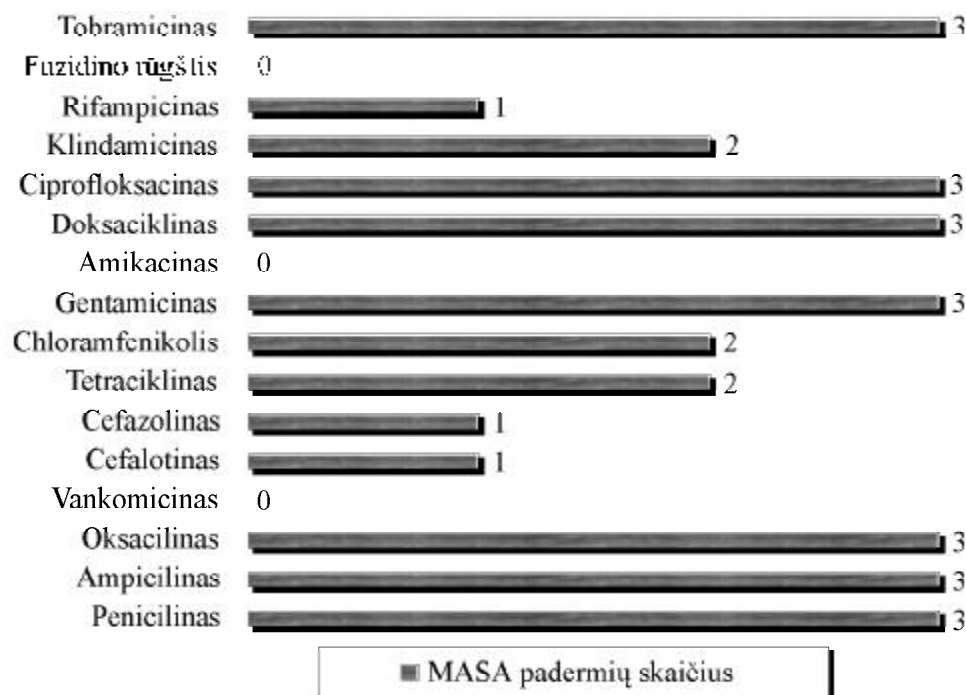
Mokslinių studijų duomenys rodo didėjantį *S. aureus* ir MASA padermių vaidmenį infekcinėje patologijoje (13, 14). *S. aureus* ir MASA padermių išplitimas visuomenėje ir gydymo įstaigose – problema, kurią šiuo metu stengiasi išspręsti dauguma net ir išsivysčiusių pasaulio šalių. Be to, didėja šių bakterijų atsparumas vartojamiems antibiotikams. Tai ne tik sunkina ligos eigą, tačiau lemia ir sunkių komplikacijų radimąsi, komplikuoja antimikrobinių medžiagų parinkimą vietiniam bei bendrajam gydymui (15, 16).

Šio tyrimo metu nustatyta, kad stacionarų skyriuose didėja tikimybė kolonizuoti pacientus sąlyginai patogeniškais mikroorganizmais, kurie yra pacientų bei medicinos personalo normali mikroflora. Tačiau ši cirkuliuojanti ir gydymo įstaigose esanti mikroflora daž-



2 pav. *Staphylococcus aureus* padermių, išaugintų 1–4–10-ąją dienomis, atsparumas antibiotikams

1 – penicilinas, 2 – ampicilinas, 3 – oksacilinas, 4 – vankomicinas, 5 – cefalotinas, 6 – cefazolinas, 7 – tetraciklinas, 8 – chloramfenikolis, 9 – gentamicinas, 10 – amikacinas, 11 – doksaciklinas, 12 – ciprofloksacinas, 13 – klindamicinas, 14 – rifampicinas, 15 – fuzidino rūgštis, 16 – tobramicinas.



3 pav. MASA padermių atsparumas antibiotikams (n=3)

2 lentelė. *Staphylococcus aureus* padermių fagograpių pasiskirstymas

Fagograpių	<i>S. aureus</i> padermės, išaugintos 1-ąją hospitalizavimo dieną	<i>S. aureus</i> padermės*, išaugintos 4–10-ąją hospitalizavimo dieną	Iš viso
	<i>Staphylococcus aureus</i> padermių skaičius		
	53 n/proc.	244 n/proc.	297 n/proc.
I	3/5,7	6/2,5	9/3,1
II	21/39,6	14/5,7	35/11,8
III	–/–	72/29,5	72/24,2
IV	7/13,3	12/4,9	19/6,4
Negrupiniai	4/7,5	15/6,1	19/6,4
Mišrių grupių	6/11,3	68/27,8	74/24,9
Netipuoti	12/22,6	57/23,5	69/23,2

\* 4, 7 ir 10-ąją hospitalizavimo dieną išaugintų *S. aureus* padermių fagotipavimo duomenys iš esmės nesiskyrė, todėl jie pateikiami kartu ir lyginami su pirmosios hospitalizavimo dienos tyrimo duomenimis.

nai yra atsparesnė antibiotikams. Atlikto tyrimo duomenys rodo, kad 67,3 proc. pacientų buvo kolonizuoti *S. aureus* padermėmis, tarp kurių viena buvo atspari meticilinui, t. y. įgyta visuomenėje. Taip pat ilga hospitalizavimo trukmė didina *S. aureus* paplitimą tarp pacientų: jau 4-ąją stacionare gydymo dieną *S. aureus* paplitimas tarp pacientų padidėjo nuo 67,3 iki 80,3 proc. ( $p>0,05$ ), 7-ąją dieną – iki 90,2 proc. ( $p<0,05$ ), o 10-ąją – iki 91,2 proc. ( $p<0,05$ ) (1 pav.). Tik 5 (8,2 proc.) pacientai iš 61 nebuvo kolonizuoti *S. aureus* padermėmis. Du pacientai 4-ąją dieną stacionare buvo

kolonizuoti MASA padermėmis. Tai sutampa su atliktų mokslinių studijų duomenimis, kurie rodo, kad hospitalizuoti pacientai dažniau kolonizuojami bakterijomis ir didesnio atsparumo antibiotikams bakterijomis arba net hospitalinėmis padermėmis (17).

Daugelis mokslininkų nurodo, kad pastangos kontroliuoti *S. aureus* padermių atsparumą meticilinui yra neproduktyvios (18). Kiti autoriai teigia, kad tais atvejais, jei *S. aureus* ir MASA padermių išskyrimo dažnumas staiga didėja, būtina nedelsiant taikyti priemones, užkertančias kelią jų plitimui, o gydymą antibio-

tikais skirti tiksliai pagal indikacijas. Būtina nustatyti rizikos veiksnius ir taikyti epideminės kontrolės priemones atsparių antibiotikams *S. aureus* ir MASA padermių protrūkiams išvengti. Kita MASA plitimo valdymo priemonė yra greita ir tiksli šių mikroorganizmų identifikacija (17, 19).

Literatūros duomenys rodo, kad *S. aureus* padermių, išskirtų iš visuomenės ir poliklinikų lankytojų, atsparumas penicilinui yra apie 80,5–83,1 proc. (20, 21), o iš pacientų ir dirbančiųjų ligoninėse – apie 89–90 proc. (22, 23). Mūsų tyrimų duomenys rodo, kad *S. aureus* padermių atsparumas penicilinui išlieka didelis: visuomenėje yra apie 81,1 proc., ligoninėje esančių padermių yra apie 93,8 proc. ( $p < 0,05$ ). *S. aureus* padermių atsparumas ampicilinui hospitalizavimo metu didėja nuo 33,9 iki 58,0 proc. ( $p < 0,05$ ). Penicilinui atsparios, meticilinui jautrios padermės yra atsparios nuo betalaktamazių neapsaugotiems penicilinams, o jautrios izoksazolilpenicilinams (betalaktamazei atspariems penicilinams), betalaktamazių inhibitorių deriniams, cefalosporinams, karbapenemams. Trys mūsų tirtos MASA padermės yra jautrios vankomicinui ir fuzidino rūgščiai. Meticilinui atsparios stafilokokų padermės yra atsparios visiems klinikinėje praktikoje vartojamiems betalaktaminiais antibiotikams. Pagrindinės problemos, gydant *S. aureus* ir MASA padermių sukeltas infekcijas, susijusios su ribotomis galimybėmis parenkant veiksmingus antibiotikus, nes MASA būdingas atsparumas betalaktaminiais ir kitų grupių antibiotikams.

Epideminių *S. aureus* ir MASA padermių plitimo kontrolei naudojami įvairūs epidemiologinio tipavimo metodai: bakterijų skirstymas į grupes pagal jautrumą antibiotikams (antibiogramos); biotipavimas; plazmidžių analizė; genomo restrikcinių atkarpų polimorfizmo analizė pulsuojančio lauko elektroforeze gelyje; DNR hibridizacija bei anglų tyrėjų 1940 m. pradėtas naudoti ir plačiai paplitęs fagotipavimas (20), neprarandantis reikšmės iki šiol, esant *S. aureus* sukeltoms epidemijoms.

Naudojant tarptautinį bakteriofagų rinkinį, *S. aureus* padermės suskirstytos į fagogrupes ir fagotipus. Tyrimo duomenys rodo, kad 1-ąją ir 4–10-ąją hospitalizavimo dieną apie 22,6–23,5 proc. išskirtų *S. aureus* padermių nesitipavo. Hospitalizavimo metu sumažėjo II fagogrupės *S. aureus* padermių nuo 39,6 iki 5,7 proc. ( $p < 0,05$ ), tačiau padidėjo III fagogrupės *S. aureus* padermių iki 29,5 proc. ( $p < 0,001$ ). Pirmąją hospitalizavimo dieną išauginta MASA padermė buvo II fagogrupės 3A fagotipo, o ketvirtąją dieną išaugintos dvi MASA padermės buvo III fagogrupės 77 ir 83A fagotipų.

M. V. Svetovidova ir S. I. Kovaleva 1980 m., analizuodamos literatūros duomenis, pastebėjo, kad visuomenėje dažniau paplitę II fagogrupės *S. aureus* padermės, kurios, jų nuomone, niekada nebūna kelių infekcinių ligų priežastimi, ir įvertino I ir III fagogrupių skaičiaus dinamiką tarp hospitalinių padermių (24). Ciklinė vyraujančių I ir III fagogrupių padermių kaita vyksta kas 10–12 metų. Iki antibiotikų vartojimo pradžios, t. y. 1940 m., ligoninėse vyravo II fagogrupės *S. aureus* padermės. Kadangi II fagogrupės *S. aureus* padermių atsparumas antibiotikams vystėsi lėčiau, palyginus su I ir III fagogrupėmis, II fagogrupės stafilokokų padermių išplitimas sumažėjo. Tačiau nuo 1960 m. vėl pradėjo daugėti II fagogrupės *S. aureus* padermių, ypač traumatologinio profilio stacionaruose. Autorių nuomone, II fagogrupės stafilokokų didėjimo ar mažėjimo cikliškumui būdingesni ilgesni intervalai (22). Nuo 1958 m. santykinai padažnėjo III fagogrupės 83A tipo stafilokokų. Dominuojančių fagotipų kaita glaudžiai susijusi su padermių, turinčių naujų atsparumo antibiotikams žymenų, plitimu. Todėl 52/52A/80/81 fagotipo plitimas buvo susijęs su atsparių tetraciklinui padermių gausėjimu, o 83A – atsparumo meticilinui augimu (25).

Tyrimo duomenys ir jų analizė patvirtina gerai žinomus literatūroje duomenis, kad kolonizavimo *S. aureus* padermėmis tyrimai įvairiuose pasaulio regionuose padės tiksliau įvertinti *S. aureus* plitimą bei nustatyti veiksnius, sąlygojančius atsparių antibiotikams *S. aureus* ir MASA padermių plitimą visuomenėje ir gydymo įstaigose.

### Išvados

1. *Staphylococcus aureus* paplitimo dažnis tarp 1-ąją dieną hospitalizuotų pacientų yra 67,3 proc. ir statistiškai reikšmingai didėjo iki 91,8 proc. ( $p < 0,05$ ) 7–10-ąją hospitalizavimo dieną.

2. Hospitalizavimo metu pacientai kolonizuoti *S. aureus* padermėmis, atsparesnėmis cefalotinui (17,6 proc.,  $p < 0,05$ ), cefazolinui (14,6 proc.,  $p < 0,05$ ), tetraciklinui (15,0 proc.,  $p < 0,05$ ), gentamicinui (37,7 proc.,  $p < 0,001$ ) ir doksaciklinui (30,7 proc.,  $p < 0,001$ ) ir tobramicinui (10,6 proc.,  $p > 0,05$ ).

3. 4,9 proc. ( $n=3$ ) pacientų kolonizuoti meticilinui atspariomis *Staphylococcus aureus* padermėmis, priklausančioms II fagogrupės 3A fagotipui ir III fagogrupės 83A bei 77 fagotipams.

4. 22,6–23,5 proc. *Staphylococcus aureus* padermių nesitipavo. Hospitalizavimo metu sumažėjo II fagogrupės *Staphylococcus aureus* padermių nuo 39,6 iki 5,7 proc. ( $p < 0,05$ ), o padidėjo III fagogrupės *S. aureus* padermių iki 29,5 proc. ( $p < 0,001$ ).

## Staphylococcus aureus prevalence among hospitalized patients

Žaneta Pavilonytė, Renata Kaukėnienė, Aleksandras Antušėvas<sup>1</sup>, Alvydas Pavilonis

Department of Microbiology, <sup>1</sup>Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Surgery,  
Kaunas University of Medicine, Lithuania

**Key words:** *Staphylococcus aureus*; prevalence; antimicrobial susceptibility; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

**Summary.** *Objective.* To determine the prevalence of *Staphylococcus aureus* strains among hospitalized patients at the beginning of their hospitalization and during their treatment and the resistance of strains to antibiotics, and to evaluate epidemiologic characteristics of these strains.

*Patients and methods.* Sixty-one patients treated at the Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Surgery were examined. Identification of *Staphylococcus aureus* strains was performed using plasmacoagulase and DNase tests. The resistance of *Staphylococcus aureus* to antibiotics,  $\beta$ -lactamase production, phagotypes, and phagogroups were determined. The isolated *Staphylococcus aureus* strains were tested for resistance to methicillin by performing disc diffusion method using commercial discs (Oxoid) (methicillin 5  $\mu$ g per disk and oxacillin 1  $\mu$ g per disk).

*Results.* A total of 297 *Staphylococcus aureus* strains were isolated. On the first day of hospitalization, the prevalence rate of *Staphylococcus aureus* strains among patients was 67.3%, and it statistically significantly increased to 91.8% on days 7–10 of hospitalization ( $P < 0.05$ ). During hospitalization, patients were colonized with *Staphylococcus aureus* strains resistant to cephalothin (17.6% of patients,  $P < 0.05$ ), cefazolin (14.6%,  $P < 0.05$ ), tetracycline (15.0%,  $P < 0.05$ ), gentamicin (37.7%,  $P < 0.001$ ), doxycycline (30.7%,  $P < 0.001$ ), and tobramycin (10.6%,  $P > 0.05$ ). Three patients (4.9%) were colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains, belonging to phage group II phage type 3A and phage group III phage types 83A and 77; 22.6–25.5% of *Staphylococcus aureus* strains were nontypable. During hospitalization, the prevalence rate of phage group II *Staphylococcus aureus* strains decreased from 39.6% to 5.7% ( $P < 0.05$ ) and the prevalence rate of phage group III *Staphylococcus aureus* strains increased to 29.5% ( $P < 0.001$ ).

*Conclusions.* Although our understanding of *Staphylococcus aureus* is increasing, well-designed community-based studies with adequate risk factor analysis are required to elucidate further the epidemiology of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* provides relevant information on the extent of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic, identifies priorities for infection control and the need for adjustments in antimicrobial drug policy, and guides intervention programs.

Correspondence to Ž. Pavilonytė, Department of Microbiology, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: mikrob@kmu.lt

### Literatūra

1. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-5.
2. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(7):1762-70.
3. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:121-34.
4. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of Gram-negative and Gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997–1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:617-25.
5. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al; European Antimicrobial Resistance Surveillance System Participants. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999–2002. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1627-34.
6. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002;2:180-9.
7. Thorburn K, Taylor N, Saladi SM, van Saene HK. Use of

- surveillance cultures and enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a paediatric intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2006;12:35-42.
8. Clinical and Laboratory Standard Institute/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS approved standard M100-S9. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2004.
  9. Brown DJF, Livermore DM, Symonds JM, Wise R. 2002. Antimicrobial susceptibility testing: BSAC Working Party Report. J Antimicrob Chemother 2002;48(Suppl 1):1-102.
  10. Felten A, Grandry B, Lagrange PH, Casin I. Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). J Clin Microbiol 2002;40:2776.
  11. Skov R, Skov R, Smyth R, Clausen M, Larsen AR, Frimodt-Møller N, et al. Evaluation of a cefoxitin 30 mcg disc on IsoSensitest Agar for detection of MRSA. J Antimicrob Chemother 2003;52:204-7.
  12. Smyth R, Skov R, Olsson-Liljequist B, Frimodt-Møller N, Kahlmeter G. Use of low strength cefoxitin discs to predict methicillin resistance in *Staphylococci*. Poster 3133, ICAAC. Chicago; 2003.
  13. Schmitz FJ, Krey A, Geisel L, Verhoef J, Heinz HP, Fluit AC; the SENTRY participants group. Susceptibility of 302 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 20 European university hospitals to vancomycin and alternative antistaphylococcal compounds. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:528-30.
  14. Fluit C, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. Clin Infect Dis 2000;30(3):454-460.
  15. Shehab SA, El-Shafey EI, El-Hadidy ME, Bahaa El-Din A, El-Hadidy MM, Zaghloul HA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a problem in the Burns unit. Egypt. J Plast Reconstr Surg 2003;27(1):1-10.
  16. Lee G, Bishop P. Nosocomial infections. In: Lee G, Bishop P, editors. Microbiology and infection control for health professionals. Sydney: Prentice Hall; 1997; p. 269.
  17. Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sanchez-Conde M, Sanchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus spp.* in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(11):4240-5.
  18. Struelens MJ, Mertens R. Groupement pour le dépistage, l'étude et la prevention des infections hospitaliers. (National survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgian hospitals: detection methods, prevalence trends, and infection control measures.) Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:56-63.
  19. Hayakawa T, Hayashidera T. Unexpectedly prolonged colonization of exfoliative toxin A-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in infants. Eur J Pediatr 1998;157:781.
  20. Kareivienė V, Pavilonis A, Sinkutė G, Liegiūtė S, Gailienė G. *Staphylococcus aureus* resistance to antibiotics and spread of phage types. Medicina (Kaunas) 2006;42(4):332-9.
  21. Pavilonytė Ž, Kačerauskienė K, Budrytė B, Keizeris K, Junevičius J, Pavilonis A. *Staphylococcus aureus* paplitimas tarp ikimokyklinio ir mokyklinio amžiaus vaikų. (*Staphylococcus aureus* prevalence between preschool and school-aged pupils.) Medicina (Kaunas) 2007;43(11):887-94.
  22. Pavilonytė Ž, Vaičiulevičienė A, Pavilonis A. *Staphylococcus aureus* paplitimas tarp Kauno kolegijos bendrosios praktikos slaugos studentų ir epidemiologija. (*Staphylococcus aureus* prevalence among general practice nursing students of Kaunas College and epidemiology.) Laboratorinė medicina 2006;3(31):12-7.
  23. Grigaitė R, Pavilonis A, Rimdeika R, Antušėvas A. *Staphylococcus aureus* padermių, išskirtų iš nudegimų sukeltų žaizdų, atsparumas antibiotikams. (Resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from burn wounds to antibiotics.) Medicina (Kaunas) 2006;42(5):377-83.
  24. Svetovidova VM, Kovaleva SI. Periodichnost podjemov i spadov chislenosti osnovnykh fagovykh grup *Staphylococcus aureus*. (Periodicity in the rise and fall of the numbers of the principal *Staphylococcus aureus* phage groups.) Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1980;4:51-6.
  25. Bülow P. *Staphylococci* in Danish hospitals during the last decade: factors influencing some properties of predominant epidemic strains. Ann N Y Acad Sci 1971;182:21-39.

*Straipsnis gautas 2008 02 10, priimtas 2008 07 04*

*Received 10 February 2008, accepted 4 July 2008*