

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO
BIOMEDICINOS MOKSLŲ INSTITUTO
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS, MIKROBIOLOGIJOS IR
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**VISUOMENĖJE PAPLITUSIŲ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* PADERMIŲ
ATSPARUMO ANTIMIKROBINIAMS VAISTAMS TYRIMAS**

Magistrantė VAIDA LEILIONAITĖ

(parašas)

Darbo vadovas

dr. A. Kirkliauskienė

(parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir
laboratorinės medicinos katedros vedėja

Doc. dr. Dovilė Karčiauskaitė leidžiama ginti

(parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

2019 m., Vilnius

TURINYS

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS.....	4
ĮVADAS	5
TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	6
1. LITERATŪROS APŽVALGA	7
1.1. Stafilokokų skirstymas.....	7
1.2. <i>Staphylococcus aureus</i> savybės.....	7
1.3. <i>S. aureus</i> kolonizacija, nešiojimas ir plitimo keliai	9
1.4. <i>Staphylococcus aureus</i> nešiojimo rizikos veiksniai.....	10
1.5. <i>Staphylococcus aureus</i> virulentiškumo veiksniai.....	12
1.6. <i>Staphylococcus aureus</i> sukeltos ligos	13
1.7. <i>Staphylococcus aureus</i> atsparumas antimikrobinėms medžiagoms	14
1.7.1. Meticilinui atsparus <i>Staphylococcus aureus</i>	15
1.7.2. <i>Staphylococcus aureus</i> atsparumas kitoms antimikrobinėms medžiagoms	17
2. TYRIMO METODAI IR APIMTIS	20
2.1. Tyrimo dalyviai ir jų atranka	20
2.2. Rizikos veiksnių, turinčių įtakos <i>S. aureus</i> nešiojimui, įvertinimas	21
2.3. Naudotos medžiagos.....	21
2.4. Tyrimo metodai	23
2.4.1. Ėminių paėmimas iš dalyvių.....	24
2.4.2. <i>S. aureus</i> išskyrimas	24
2.4.3. <i>S. aureus</i> atpažinimui skirti identifikaciniai testai	25
2.4.3.1. Latekso agliutinacijos testas.....	26
2.4.3.2. DNR–azės testas.....	27
2.4.3.3. Katalazės aktyvumo testas.....	28
2.4.3.4. Plazmokoagulazės testas.....	29
2.4.4. Atsparumo antimikrobinėms medžiagoms nustatymas.....	30
2.4.4.1. Atsparumo antimikrobinėms medžiagoms nustatymas diskų difuzijos būdu.....	30
2.4.4.2. Eritromicino ir klindamicino D zonos testas.....	32
2.4.4.3. Atsparumo antimikrobinėms medžiagoms nustatymas minimalios slopinančios koncentracijos būdu.....	33

2.5. Statistinė analizė.....	35
2.6. Bioetikos aspektai.....	35
3. TYRIMO REZULTATAI	36
3.1. Tyrimo dalyvių apibūdinimas	36
3.2. <i>S. aureus</i> nešiotojai Vilniaus miesto visuomenėje	37
3.3. Išskirtų <i>S. aureus</i> padermių atsparumas antimikrobinėms medžiagoms.....	39
3.3.1. Indukuojamo klindamicino atsparumo įvertinimas.....	41
3.3.2. Dauginio <i>S. aureus</i> atsparumo antimikrobinėms medžiagoms įvertinimas	41
3.4. <i>S. aureus</i> nešiojimą lemiančių rizikos veiksnių analizė	42
4. REZULTATŲ APTARIMAS	44
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	48
PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI MAGISTRO BAIGIAMOJO DARBO TEMA	49
SANTRAUKA	50
SUMMARY	51
PADĖKA	52
LITERATŪROS SĄRAŠAS	53
PRIEDAS NR. 1	61

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

DNR	– deoksiribonukleorūgštis
ECDC	– Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras
HCl	– vandenilio chloridas
H₂O₂	– vandenilio peroksidas
IgG	– imunoglobulinas G
KLSI	– Klinikinių laboratorinių standartų institutas (angl. The Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI)
MASA	– meticilinui atsparus <i>Staphylococcus aureus</i> (angl. Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA)
MSCRAMM	– mikrobinio paviršiaus komponentai, atpažįstantys adhezyvias matricos molekules (angl. microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules)
MSK	– minimali slopinanti koncentracija (angl. minimal inhibitory concentration, MIC)
NaCl	– natrio chloridas
p	– statistinis reikšmingumas
proc.	– procentai
PTC	– peptidiltransferazės centras
PVL	– pantono–Valentino leukocitinas (angl. Panton–Valentine leucocidin)
<i>S. aureus</i>	– <i>Staphylococcus aureus</i>
SPSS	– statistinės informacijos analizės programinis paketas (angl. Statistical Package for the Social Science)
ŠS	– šansų santykis
TSST–1	– toksinio šoko sindromo toksinas–1 (angl. Toxic shock syndrome toxin–1)
ŽIV	– žmogaus imunodeficito virusas

IVADAS

Staphylococcus aureus bakterijos yra priskiriamos invaziniam žmogaus patogenams. Šios bakterijos ypač paplitusios tarp hospitalizuotų pacientų, tačiau yra aptinkamos ir visuomenėje [22]. Žmonėms, kurie yra kolonizuoti *S. aureus* bakterijomis, yra padidėjusi rizika pasireikšti įvairioms odos ar minkštųjų audinių infekcijoms. Taip pat *S. aureus* gali sukelti endokarditą, osteomielitą, meningitą, bakteremiją ar pneumoniją [40].

Šiuo metu *S. aureus* bakterijos yra plačiai tyrinėjamos pasaulyje, kadangi kaip ir daugelis kitų bakterijų, laikui bėgant jos įgijo atsparumą daugeliui jų sukeltamų infekcijų gydymui naudojamų antimikrobinų vaistų. 1959 m. buvo pradėtas vartoti antimikrobinis vaistas meticilinas, kuris padėjo kovoti su penicilinui atspariomis *S. aureus* bakterijomis. Tačiau jau 1961 m., Jungtinėje Karalystėje nustatyta *S. aureus* padermė, kuri buvo atspari meticilinui [34]. Šiai padermei buvo suteiktas pavadinimas MASA – meticilinui atsparus *S. aureus*. MASA padermė plačiai paplito gydymo įstaigose. Taip pat MASA pradėjo plisti ir visuomenėje [19]. Šių bakterijų plitimas visuomenėje kelia didžiulį susirūpinimą.

Nustatyta, kad pasaulyje apie 20–30 proc. žmonių populiacijos yra nuolatiniai, o 30 proc. – laikini *S. aureus* nešiotojai, kai tuo tarpu 50 proc. populiacijos ši bakterija nekolonizuoja [41]. Tyrimai rodo, kad dažniausiai šiomis bakterijomis kolonizuojami vaikai, lankantys vaikų darželį, sporto komandų nariai, kaliniai bei karininkai, ypač dažnai kolonizuojami medicinos įstaigų darbuotojai [22]. Taip pat yra vykdomi tyrimai, kurių tikslas nustatyti geografinį *S. aureus* paplitimą. Tokie tyrimai vykdomi ir Europos žemyne. Tačiau *S. aureus* tyrimai Lietuvoje yra nedidelio masto, atliktų tyrimų surinktos informacijos yra nedaug, todėl sunku spręsti apie *S. aureus* bakterijų nešiojimo dažnį Lietuvoje bei jų atsparumą antimikrobiniam vaistams. Taip pat nėra aišku, kokie rizikos veiksniai lemia šių bakterijų nešiojimą visuomenėje. Siekiant išplėsti turimus duomenis apie Lietuvos populiacijoje cirkuliuojančias *S. aureus* padermes, reikalingi papildomi tyrimai visuomenės grupėje, o tai leistų prognozuoti nešiotųjų skaičių bei įvertinti Lietuvos padėtį kitų šalių atžvilgiu.

TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas – nustatyti *Staphylococcus aureus* nešiojimo mastą Vilniaus miesto suaugusiųjų populiacijoje, ištirti išskirtų *S. aureus* padermių atsparumą antimikrobiniam vaistams ir įvertinti rizikos veiksnius, galinčius turėti įtakos *S. aureus* nešiojimui.

Darbo tikslui įgyvendinti, išsikelti šie **uždaviniai**:

1. Nustatyti *Staphylococcus aureus* nešiojimo mastą suaugusiųjų ir gyvenančių Vilniaus mieste asmenų grupėje.
2. Ištirti išskirtų *Staphylococcus aureus* padermių atsparumą antimikrobiniam vaistams.
3. Įvertinti rizikos veiksnius, kurie didina tikimybę tapti *Staphylococcus aureus* nešiotaju.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Stafilokokų skirstymas

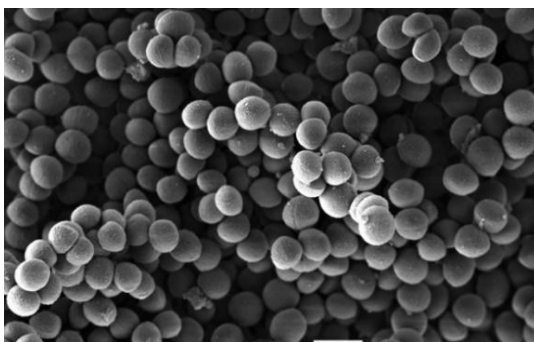
Staphylococcus gentis priklauso *Staphylococcaceae* šeimai (1 lentelė). Aprašyta daugiau nei 40 skirtingų *Staphylococcus* rūšių [10]. Medicininio požiūriu svarbiausios yra *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* ir *Staphylococcus aureus* rūšys. Klinikinėje praktikoje viena iš svarbiausių yra *S. aureus* rūšis [6]. *Staphylococcus aureus* pirmą kartą buvo identifikuotos 1883 metais Škotijoje, chirurgo Aleksandro Ogstono, kuris jas identifikavo iš chirurginio absceso kelio sąnaryje [5, 25].

1 lentelė. *Staphylococcus aureus* taksonomija [30]

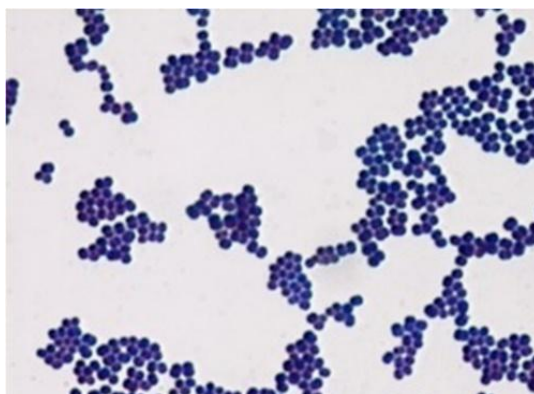
Domenas	<i>Bacteria</i>
Karalystė	<i>Eubacteria</i>
Tipas	<i>Firmicutes</i>
Klasė	<i>Bacili</i>
Būrys	<i>Bacillales</i>
Šeima	<i>Staphylococcaceae</i>
Gentis	<i>Staphylococcus</i>
Rūšis	<i>Staphylococcus aureus</i>

1.2. *Staphylococcus aureus* savybės

Staphylococcus aureus yra fakultatyvūs anaerobiniai gramteigiami kokai, nejudrūs, nesudaro sporų ir auga aerobinio kvėpavimo ar fermentacijos dėka (1 pav.). Mikroskopuojant *S. aureus* stebimi ląstelių telkiniai, primenantys vynuogių kekes. Gramo dažymo metodu dažosi violetine spalva (2 pav.) [20].



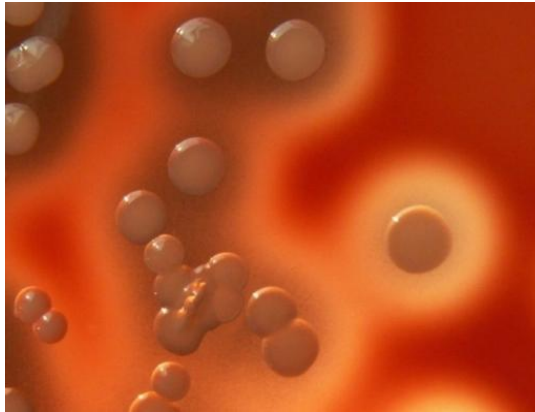
1 pav. *Staphylococcus aureus* vaizdas tiriant skenuojančiu elektroniniu mikroskopu, brūkšnyns atitinka 2 μm [31].



2 pav. *Staphylococcus aureus* vaizdas tiriant šviesiniu mikroskopu (1000x padidinimas) [60].

Optimali *Staphylococcus aureus* bakterijų kultivavimo temperatūra 30–37 °C. Tipiškos kolonijos yra nuo geltonos iki aukso geltonos spalvos. Kolonijos lygios, iškilusios. Po 24 val. inkubacijos ant lėkštelėje esančios terpės užaugusios kolonijos yra 2–3 mm skersmens. Be to, dauguma jų kraujo agare vykdo β -hemolizę, kuri matoma aplink kolonijas (3 pav.) [70].

S. aureus gamina katalazę – tai vienas iš skiriamųjų bruožų leidžiančių juos atskirti nuo streptokokų. Be to, *S. aureus* pasižymi teigiama koagulazės reakcija [65]. Ši bakterija atspari aplinkos veiksniams, gali išgyventi esant įvairioms sąlygoms, net esant dideliai druskos koncentracijai (iki 15 proc. NaCl), sausoje aplinkoje ir esant plačiam pH reikšmių intervalui 4,8–9,4 [74].



3 pav. Matoma β -hemolizė kraujo agare apie *S. aureus* kolonijas [29].

1.3. *S. aureus* kolonizacija, nešiojimas ir plitimo keliai

Literatūros duomenimis jau daugelį metų *S. aureus* paplitimas skirstomas taip, kad apie 20 proc. populiacijos yra pastovūs nešiotojai, maždaug 30 proc. populiacijos yra laikini šio mikroorganizmo nešiotojai ir apie 50 proc. populiacijos *S. aureus* neturi [27]. Šių bakterijų nešiotojai oro lašeliniu būdu bei tiesioginio ir netiesioginio kontakto metu gali perduoti *S. aureus* bakteriją per užterštą odą, rankas, higienos reikmenis, įvairius aplinkos daiktus. *S. aureus* gali išgyventi net kelis mėnesius sausoje aplinkoje [32]. *S. aureus* kolonizacija gali būti trumpalaikė, nuolatinė ir trunkanti daugelį metų [67].

S. aureus priskiriamas žmogaus mikrobiotai. 40–60 proc. žmonių *S. aureus* bakterijas turi savo šnervėse, jos gali kolonizuoti ir kitas kūno vietas, kurios gali būti *S. aureus* bakterijų ekologinė niša, tačiau nustatyta, kad pagrindinė kolonizacijos vieta yra nosies ertmė [26, 44].

Literatūroje pateikiama įvairi *S. aureus* nešiotųjų dalis skirtingose šalyse. Lietuvoje 2003–2006 ir 2011–2012 metais buvo atlikti tyrimai ir ištirti 426 Kauno kolegijos studentai. Tyrimo metu įvertintas *Staphylococcus aureus* padermių paplitimas. Tiriamoji medžiaga buvo imama iš nosies landų ir žiočių lanko. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad *S. aureus* padermių paplitimas sudarė 46,9 proc. [44]. Taip pat 2015 metais buvo ištirti 245 Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto pirmo kurso studentai. Buvo nustatyta, kad 45,7 proc. studentų yra *S. aureus* nešiotojai [39]. Jungtinėje Karalystėje ir Turkijoje, nustatyta, kad maždaug 30 proc. tirtų studentų buvo kolonizuoti *S. aureus* [7]. Ukrainoje ištirti 245 suaugusieji ir nustatytas *S. aureus* nešiojimas buvo lygus 40,4 proc. [50].

Staphylococcus aureus kolonizuotiems žmonėms dažniausiai nesukelia jokių sveikatos problemų ar simptomų. Asmuo gali būti *S. aureus* nešiotojas apie tai net

nežinodamas. *S. aureus* gali sukelti ligą, infekciją jei bakterijai yra galimybė patekti į organizmą, pavyzdžiui, per pažeistą odą ar medicininių procedūrų, intervencijų metu, per nudegimų žaizdas [6, 67, 70].

Literatūroje pateikiama, kad šis mikroorganizmas taip pat kolonizuoja ir žarnyną (17–31 proc.), tarpvietę (22 proc.), pažastų sritį (8 proc.), makštį (5 proc.), krūtinės ar pilvo sritis (15 proc.) ir kt.. Kolonizacijos dažnis gerklėje labai svyruoja (4–64 proc.). Tokie rezultatų skirtumai gali būti dėl ėminio paėmimo technikos, kultivavimui pasirinkamų terpių, identifikacinių tyrimų skirtumo. Švedijoje atlikti tyrimai parodė *S. aureus* kolonizacijos svarbą gerklėje. Buvo įvertinta *S. aureus* kolonizacija gerklėje, ji sudarė 40 proc., o nosies ertmėje tik 31 proc. Be to, tyrime taip pat nustatyta, kad dalyvavusiems medicinos darbuotojams *S. aureus* aptikimas gerklėje yra dažnesnis reiškinys, atitinkamai gauti 54 proc. gerklėje ir nosies ertmėje 36 proc. [67]. Meksikoje ištyrus 1234 sveikus asmenis buvo nustatyta, kad *S. aureus* buvo dažniau aptinkamas gerklėje (46,5 proc.), nei nosyje (37,1 proc.) Šie duomenys atitinka ankščiau minėtus duomenis, kurie rodo, kad *S. aureus* kolonizuojamos vietos yra įvairios ir nosis nėra pagrindinė *S. aureus* kolonizacijos vieta [23, 49, 67].

Lietuvoje yra atlikta nedaug tyrimų susijusių su *Staphylococcus aureus* nešiojimu ir paplitimu. Tačiau yra svarbu stebėti, nustatyti ir įvertinti, koks yra *S. aureus* paplitimas Lietuvoje, o ypač svarbu įvertinti išskirtų padermių atsparumą antimikrobinėms medžiagoms, kadangi šių bakterijų virulentiškumo veiksniai gali turėti įtakos rimtų infekcijų išsivystymui ir netgi baigtis mirtimi.

1.4. *Staphylococcus aureus* nešiojimo rizikos veiksniai

Staphylococcus aureus yra medicininio požiūriu svarbus patogenas, kuris dažnai įgyjamas ligoninėse. *S. aureus* kolonizacijai gali turėti įtakos tokie rizikos veiksniai kaip amžius, lytis, sezoniškumas, gyvenimo būdas, genetiniai veiksniai, imuninė sistema, dažnas antimikrobinė medžiagų vartojimas, nutukimas, hospitalizavimas bei įvairios ligos. Didesnė tikimybė būti kolonizuotam *S. aureus* yra tiems asmenims, kurie serga sunkiomis lėtinėmis ligomis (pvz.: ŽIV, cukriniu diabetu ir kt.), hemodializuojamiems pacientams bei asmenims vartojantiems narkotines medžiagas, ar turintiems odos pažeidimų (atopinį dermatitą, odos ir minkštųjų audinių infekciją) lyginant su sveikais asmenimis [67]. Įdomu

tai, kad šios infekcijos yra labiau paplitusios tarp vyrų, nei tarp moterų bei gali skirtis tarp skirtingų rasių [48, 69].

Pastebėta, kad moterys, kurios vartoja hormoninius kontraceptinius preparatus turi 88 proc. didesnę *Staphylococcus aureus* nešiojimo tikimybę nosies ertmėje, lyginant su jų nevartojančiomis. Kiti atlikti tyrimai atskleidė, kad *S. aureus* kolonizacijos riziką mažina rūkymas [67].

Staphylococcus aureus nešiojimui turi įtakos amžius. Gimę kūdikiai *S. aureus* bakterija gali būti labai greitai kolonizuojami. Tačiau nešiojimas nosies ertmėje mažėja pirmaisiais gyvenimo metais nuo 53,8 proc. – 1,5 mėnesio amžiaus iki 22,9 proc. – esant 6 mėnesių amžiaus bei iki 11,9 proc. – 14 mėnesių amžiaus. Vaikų nosiaryklėje *S. aureus* paplitimas yra stabilus ir siekia nuo 20 proc. iki 30 proc. Tačiau nuo 6 iki 12 metų paplitimas yra 40–50 proc. Vėlesniame amžiuje stebimas paplitimo mažėjimas, iki 18 metų siekia apie 25 proc. [12, 66, 67]. Vaikai priskiriami prie didesnės *S. aureus* nešiojimo rizikos. Lietuvoje 2004–2005 metais buvo ištirti 243 ikimokyklinio ir 300 mokyklinio amžiaus vaikai. Nustatyta, kad 53,8 proc. jų yra *S. aureus* nešiotojai [56].

Staphylococcus aureus pirmiausia užteršia ar kolonizuoja rankas, o per rankas patenka ant gleivinių. Tokiu būdu medikai, gali tapti ilgalaikiais *S. aureus* nešiotojais. Svarbūs rizikos veiksniai – darbas ar lankymasis medicinos įstaigose, kontaktavimas su medicinos darbuotojais. Medicinos personalas yra reikšmingas ligoninėse paplitusių mikroorganizmų platintojas visuomenėje. Medicininių laboratorijų darbuotojai susiduria su didesne *S. aureus* kolonizavimo rizika ir gali būti nešiotojais dėl tiesioginio ir artimo kontakto su ligoniais, patogenais. Todėl medicinos personalui svarbu laikytis tinkamos rankų higienos [23].

2016 metais Kinijoje buvo atliktas tyrimas ir įvertintas *S. aureus* nešiojimas tarp 434 medicinos darbuotojų. Nustatyta kad medicinos darbuotojų tarpe yra 20 proc. *S. aureus* nešiotojų [76]. 2015 metais atliktas tyrimas Indijoje, kuriame dalyvavo 50 slaugytojų ir nustatyta, kad tarp jų, net 52 proc. yra *S. aureus* nešiotojai ir net 20 proc. – MASA nešiotojai [63]. Taip pat 2013 metais Nepale buvo ištirti 204 sveikatos priežiūros darbuotojai ir nustatyta, kad 15,7 proc. jų yra *S. aureus* nešiotojai, tarp jų 21,9 proc. buvo MASA nešiotojai. *S. aureus* nešiojimo rodiklis buvo didžiausias tarp gydytojų ir slaugytojų, kadangi šios srities medicinos darbuotojai labiausiai kontaktuoja su pacientais [37].

Didesnis *S. aureus* paplitimas yra ne tik tarp medicinos įstaigos darbuotojų, bet ir tarp žmonių, kurie gyvena uždaroje bendruomenėje (pvz. įkalinimo, karinės įstaigos,

sporto komandos, namų ūkiai ir kt.) [23]. Siekiant įvertinti *S. aureus* kolonizavimo paplitimą ir rizikos veiksnius JAV 2009–2011 metais atliktas tyrimas įkalinimo įstaigoje. Tyrimo metu ištirti 830 įkalinimo asmenys. Nustatyta, kad 50,5 proc. moterų ir 58,3 proc. vyrų yra *S. aureus* nešiotojai. Atlikto tyrimo metu buvo nustatyta, kad *S. aureus* nešiojimui turi įtakos tokie veiksniai kaip lytis, amžius bei prasta sveikatos būklė [48].

1.5. *Staphylococcus aureus* virulentiškumo veiksniai

S. aureus patogeniškumas yra daugiaveiksnis ir priklauso nuo įvairių virulentiškumo veiksnių veikimo [8]. Vienas iš pagrindinių *S. aureus* virulentiškumo aspektų yra sugebėjimas nukreipti išskiriamus toksinus ir peptidus į šeimininko ląstelės membraną [73]. Pagrindiniai *S. aureus* toksinai gali būti suskirstyti į tris grupes: poras formuojančius toksinus (PFT), eksfoliacinius toksinus (ET) ir superantigenus (SAg). Poras formuojantys toksinai skirstomi į hemoliziną- α ir hemoliziną- β [53]. Platus *S. aureus* sukeliamų infekcijų spektras yra susijęs su virulentiškumo veiksniais, kurie leidžia bakterijoms prilipti prie paviršiaus, įsiskverbti, arba išvengti imuninės sistemos atsako ir sukelti kenksmingą poveikį šeimininkui [55].

Skiriamos pagrindinės *S. aureus* virulentiškumo veiksnių grupės:

1. Veiksniai, atsakingi už bakterijos adheziją prie ląstelės ar audinio. Adheziniai baltymai – tai su sienele susiję produktai, MSCRAMM (angl. microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules). Padeda prisirišti prie šeimininko audinių bei pasipriešinti šeimininko imuniniam atsakui.
2. Sekretuojami toksinai, kurie žaloja, ar toksiškai veikia audinius bei padeda plisti bakterijai. Tai superantigenai (TSST–1, stafilokokinis enterotoksinas ir kt.) bei citolizinis toksinas (Pantono–Valentino leukocidinas).
3. Virulentiškumo veiksniai, apsaugantys nuo šeimininko imuninės sistemos poveikio. Šių patogeniškumo veiksnių raiška yra reguliuojama daugybės sąveikaujančių reguliacinių genų, kurie reaguoja į aplinkos sąlygas [8, 75].

Staphylococcus aureus išskiriami toksinio šoko sindromo toksinas–1 (TSST–1) ir stafilokokinis enterotoksinas priklauso toksinų grupei ir vadinami pirogeninių toksinų superantigenais. Pagrindinė šios grupės savybė yra superantigeniškumas. Tai rodo toksino

gebėjimą skatinti T–limfocitų proliferaciją. Šie toksinai sukelia apsinuodijimus maistu bei toksinį šoko sindromą [8, 53].

Pantono – Valentino leukocitidinas (PVL) yra vienas svarbiausių *S. aureus* virulentiškumo veiksnių. Šis poras formuojantis citotoksinas yra susijęs su audinių nekroze ir taip pat sukelia leukocitų membranų pažeidimus. Pantono – Valentino leukocitidino toksino pagrindinis taikinys yra imuninės sistemos ląstelės: monocitai, makrofagai ir polimorfonukleariniai neutrofilai. PVL toksino pagrindinė funkcija yra sukelti nuo toksino koncentracijos priklausomą polimorfonuklearinių neutrofilų nekrozę, apoptozę. Taip pat PVL sukelia kalcio kanalų aktyvaciją, makrofagų ir monocitų lizę bei genų transkripcijos pokyčius. *S. aureus* turinti PVL yra atsakinga už įvairias gyvybei pavojingas invazines ligas, taip pat odos ir minkštųjų audinių infekcijas [36]. Žinoma, kad 5 proc. *S. aureus* padermių gamina PVL citotoksina. Taip pat jis stipriai susijęs su visuomenėje įgytomis MASA padermėmis ypač tomis, kurios sukelia pneumoniją, odos bei minkštųjų audinių infekcijas. Šis ryšys rodo, kad bakterijos turinčios PVL gali sukelti mirtinas infekcijas [53].

1.6. *Staphylococcus aureus* sukeliama liga

Žmogaus natūrali mikroflora yra labai svarbi žmogaus sveikatai. Nuo jos priklauso maistą sudarančių molekulių įsisavinimas. Be to, mikroflorą sudarančios gerosios bakterijos apsaugo organizmą nuo patogeninių bakterijų [68]. *S. aureus* bakterijos priskiriamos natūraliai žmogaus mikroflorai. Tačiau nusilpus imuninei sistemai, šis mikroorganizmas gali sukelti rimtų sveikatos sutrikimų. Jungtinėse Amerikos Valstijose per metus *S. aureus* sukelia bakteremiją nuo 4,3 iki 38,2 atvejų šimtui tūkstančių gyventojų [18, 42]. Literatūroje pateikiama daug atvejų kuomet nustatyti infekciniai endokarditai, odos ir minkštųjų audinių infekcijos bei osteoartikuliarinės infekcijos. *S. aureus* yra atsakingos už daugybę ligų. Patogenas gali sukelti įvairių infekcijų, kurios gali būti suskirstytos į kelis tipus: paviršiniai pažeidimai (žaizdų infekcija), toksinų sukelti pažeidimai (apsinuodijimas maistu, toksinio šoko sindromas) ir sisteminės gyvybei pavojingos būklės (endokarditas, osteomielitas, pneumonija, smegenų abscesai, meningitas, bakteremija). Visa tai rodo, kad *S. aureus* bakterijos yra svarbus mūsų aplinkos narys, kuris esant palankioms sąlygoms, gali sukelti didžiulę grėsmę žmogaus sveikatai [8].

S. aureus bakterijos sukelia odos bei minkštųjų audinių infekcijas žmogaus organizme. Šios bakterijos sukelia tiek vietinius, tiek ir sisteminius uždegimus [46]. *S. aureus* gali sukelti mažai pavojingas žmogaus gyvybei infekcijas, žaizdų ar nubrozdinimų infekcijas. Be to, bakterijos gali sukelti ir rimtesnes infekcijas tokias kaip furonokuliozę, abscesus bei infekuoti skrandžio opas ir kt. [45]. Įdomu tai, kad būtent *S. aureus* yra dažniausiai nustatomas patogenas, kuomet nustatoma pooperacinės žaizdos infekcija [69].

Osteoartikuliarinių infekcijų grupei priskiriamos šios bakterijų sukeltos ligos: osteomielitas, sąnarių septinis artritas bei prostetinių sąnarių infekcijos [69]. Osteoartikuliarinės infekcijos dažniausiai siejamos su bakteremija organizme. Nemaža dalis tyrimų atliktų siekiant išsiaiškinti pagrindinius osteoartikuliarinių infekcijų sukėlėjus, yra atlikta su vaikais. 2015 m. JAV, ištyrus vaikus su pasireiškusia osteoartikuarine infekcija, pastebėta, kad *S. aureus* yra dažniausias šių ligų sukėlėjas [4].

1.7. *Staphylococcus aureus* atsparumas antimikrobinėms medžiagoms

S. aureus pasižymi sugebėjimu tapti atspariu antimikrobinėms medžiagoms. 1940 metais *Staphylococcus aureus* sukeltų infekcijų gydymui buvo pradėtas naudoti penicilinas, kuris buvo gautas iš *Penicillium* pelėsinių grybų. Tuo metu penicilinas buvo efektyviausia antimikrobinė medžiaga, mažinanti infekcijų skaičių, plitimą ir mirties atvejus. Tačiau jau 5-ojo dešimtmečio pabaigoje, pasirodė pirmosios penicilinui atsparios *S. aureus* padermės, atsiradus fermentui penicilinazei, kuri inaktyvuoja peniciliną. Tuomet beveik 25 proc. ligoninėse paplitusių *S. aureus* padermių buvo atsparios penicilinui [2].

2011–2012 metais Trinitade ir Tobage buvo tirtas *S. aureus* atsparumas devyniolikai antimikrobinėms vaistų ir nustatyta, kad ši bakterija buvo labiausiai atspari penicilinui (88,3 proc.) [2]. Lietuvoje atlikti tyrimai 2003–2006 ir 2011–2012 metais ir ištirti 426 Kauno kolegijos studentai. Nustatytas *S. aureus* padermių atsparumas antimikrobinėms medžiagoms. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad 83,8–85 proc. *S. aureus* padermių buvo atsparios penicilinui [44]. 2010–2011 metais atliktas tyrimas ir duomenys buvo renkami aštuoniose Europos šalyse (Austrijoje, Belgijoje, Kroatijoje, Prancūzijoje, Vengrijoje, Olandijoje, Ispanijoje ir Švedijoje). Buvo surinkta 28 929 ėminių iš sveikų asmenų nosies ertmės. Iš viso nustatyti 6 093 *S. aureus* nešiotojai ir 78 MASA atvejai. Didžiausias atsparumas nustatytas penicilinui (78 proc.) [72]. Atsparumas penicilinui išsivystė dėl to, kad bakterijos pradėjo gaminti penicilinazę, kuri inaktyvuoja peniciliną. Penicilinazė

hidrolizuoja beta laktamo žiedą, kuris yra svarbiausias šių vaistų antimikrobiniui aktyvumui. Dėl atsparumo penicilinui buvo sukurtas sintetinis penicilinas, atsparus β laktamazėms – meticilinas [9]. Deja, neilgai trukus *S. aureus* bakterijos įgijo atsparumą ir meticilinui.

1.7.1. Meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus*

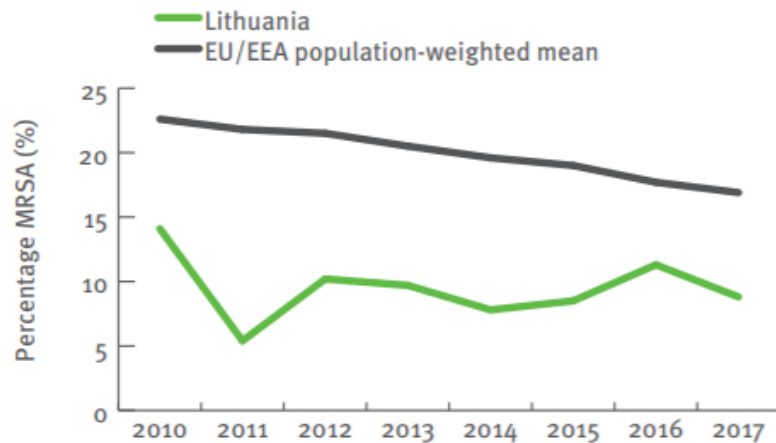
Meticilinas yra pusiau sintetinis penicilino darinys, sukurtas, modifikavus penicilino struktūrą, suteikiantį atsparumą penicilinazei. Meticilinas veikia bakterijas, slopindamas bakterijų ląstelių sienelių sintezę [9]. Nors meticilinas ir oksacilinas buvo sukurti siekiant įveikti šią atsparumo problemą, po jų įvedimo netrukus atsirado atsparių padermių [2, 9, 53]. 1961 metais Jungtinėje Karalystėje pirmą kartą buvo pranešta apie *S. aureus* atsparumą meticilinui. Ši tendencija buvo panaši ir kitose Europos šalyse, Jungtinėse Amerikos Valstijose, Japonijoje, Australijoje [2]. Meticilinui atspari *Staphylococcus aureus* (MASA) yra *S. aureus* padermė, įgijusi atsparumą meticilinui. Literatūroje ši padermė yra žinoma MASA trumpiniu (angl. MRSA – meticilin resisitant *Staphylococcus aureus*). Ilgainiui *S. aureus* bakterijos išvystė atsparumo antimikrobinėms medžiagoms mechanizmą, kurio dėka šios bakterijos laikomos didžiule problema daugelyje didžiųjų pasaulio ligoninių ir sukelia hospitalines infekcijas. Be to, pasaulyje aptinkama vis daugiau atvejų kuomet MASA padermės aptinkamos ir visuomenėje, kas kelia didžiulį susirūpinimą [54].

Išnagrinėjus 2017 metų pateiktus Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro duomenis (ECDC) nustatyta, kad kai kurioms šalims (Austrijai, Didžiajai Britanijai, Belgijai, Vokietijai, Prancūzijai, Lenkijai, Airijai, Portugalijai ir Rumunijai) pavyko sumažinti bei stabilizuoti atsparių meticilinui *S. aureus* sukeltų infekcijų skaičių (4 pav.). Nors stebimas mažėjimas, tačiau MASA sukeltų infekcijų problema ypač aktuali išlieka Rumunijoje (44,4 proc.). Mažiausias MASA paplitimas nustatytas Norvegijoje (1,0 proc.), Švedijoje (1,2 proc.) ir Islandijoje (1,4 proc.) [3].

Country	2014			2015			2016			2017			Trend 2014- 2017*
	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	
Norway	1544	1.0	(1-2)	1453	1.2	(1-2)	1448	1.2	(1-2)	1462	1.0	(1-2)	
Sweden	2745	1.0	(1-1)	3124	0.8	(1-1)	3450	2.3	(2-3)	3787	1.2	(1-2)	N/A
Iceland	61	3.3	(0-11)	88	0.0	(0-4)	76	1.3	(0-7)	69	1.4	(0-8)	
Netherlands	2524	1.0	(1-1)	2107	1.3	(1-2)	2699	1.2	(1-2)	2694	1.5	(1-2)	
Finland	1831	2.6	(2-3)	2070	1.9	(1-3)	1890	2.2	(2-3)	2439	2.0	(1-3)	
Estonia	223	3.1	(1-6)	151	4.0	(1-8)	314	3.5	(2-6)	290	2.1	(1-4)	
Denmark	1874	2.5	(2-3)	1876	1.6	(1-2)	1963	2.0	(1-3)	1996	2.5	(2-3)	
Latvia	220	8.2	(5-13)	251	5.6	(3-9)	284	4.2	(2-7)	210	5.7	(3-10)	
Austria	2651	7.8	(7-9)	2785	7.5	(7-9)	3053	7.1	(6-8)	3158	5.9	(5-7)	↓
United Kingdom	2400	11.3	(10-13)	2757	10.8	(10-12)	6717	6.7	(6-7)	8883	6.9	(6-7)	↓
Belgium	988	13.5	(11-16)	913	12.3	(10-15)	1364	12.2	(10-14)	1511	8.5	(7-10)	↓
Lithuania	383	7.8	(5-11)	376	8.5	(6-12)	503	11.3	(9-14)	514	8.8	(6-12)	
Slovenia	495	13.1	(10-16)	513	9.2	(7-12)	534	11.0	(9-14)	576	9.0	(7-12)	
Germany	3146	12.9	(12-14)	5020	11.3	(10-12)	9866	10.2	(10-11)	12021	9.1	(9-10)	↓
Luxembourg	125	12.0	(7-19)	135	8.9	(5-15)	187	10.2	(6-15)	200	9.5	(6-14)	
France	5484	17.4	(16-18)	5535	15.7	(15-17)	5578	13.8	(13-15)	6472	12.9	(12-14)	↓
Czech Republic	1695	13.0	(11-15)	1806	13.7	(12-15)	1887	13.9	(12-16)	1944	13.2	(12-15)	
Bulgaria	216	20.8	(16-27)	222	13.1	(9-18)	231	14.3	(10-19)	227	13.7	(9-19)	
Poland	490	20.6	(17-24)	958	15.8	(14-18)	1772	16.4	(15-18)	1805	15.2	(14-17)	↓ #
Ireland	1075	19.4	(17-22)	1057	18.1	(16-21)	1143	14.3	(12-17)	1140	16.3	(14-19)	↓
EU/EEA (population-weighted mean)	40906	19.6	(19-20)	45509	19.0	(19-19)	57387	17.7	(17-18)	64769	16.9	(17-17)	↓
Hungary	1279	23.1	(21-25)	1517	24.7	(23-27)	1668	25.2	(23-27)	1566	23.6	(22-26)	
Spain	1920	22.1	(20-24)	1968	25.3	(23-27)	1944	25.8	(24-28)	1804	25.3	(23-27)	↑
Croatia	484	21.3	(18-25)	486	24.5	(21-29)	458	25.3	(21-30)	520	28.5	(25-33)	↑
Slovakia	640	28.0	(25-32)	583	28.1	(25-32)	571	27.1	(24-31)	613	29.2	(26-33)	
Cyprus	136	36.0	(28-45)	143	43.4	(35-52)	139	38.8	(31-47)	125	31.2	(23-40)	
Italy	2134	33.6	(32-36)	3000	34.1	(32-36)	2981	33.6	(32-35)	3591	33.9	(32-35)	
Greece	556	37.1	(33-41)	612	39.4	(35-43)	639	38.8	(35-43)	822	38.4	(35-42)	
Portugal	3193	47.4	(46-49)	3619	46.8	(45-48)	3454	43.6	(42-45)	3728	39.2	(38-41)	↓
Malta	78	43.6	(32-55)	87	49.4	(39-60)	97	37.1	(28-48)	95	42.1	(32-53)	
Romania	316	56.0	(50-62)	297	57.2	(51-63)	477	50.5	(46-55)	507	44.4	(40-49)	↓

4 pav. MASA paplitimas Europoje 2014–2017 metais [3].

Nors Lietuvoje iš kraujo išskiriamų MASA atvejų skaičius yra nepastovus ir duomenys kasmet skiriasi, tačiau jis išlieka mažesnis lyginant su kitom Europos šalimis (5 pav.). Lietuvoje 2014 metais nustatyta 7,8 proc. MASA padermių, 2015 metais – 8,5 proc., 2016 – 11,3 proc. ir 2017 metais – 8,8 proc. (5pav.) [3].



5 pav. MASA paplitimas Lietuvoje lyginant su paplitimu Europoje, 2010–2017 metais (ECDC) [3].

Naujausi tyrimai rodo, kad MASA padermių išskirtų iš klinikinės medžiagos paplitimas visame pasaulyje padidėjo. Regioniniu požiūriu pranešta apie didesnę MASA paplitimą Irane, lyginant su kaimyninėmis Artimųjų Rytų šalimis. Vidutinis MASA paplitimas Irane yra didesnis nei Australijoje bei mažesnis nei JAV. Tačiau naujausi tyrimai atskleidė, kad MASA rodikliai JAV mažėja [1].

Nors ir stebimas ECDC registruojamas MASA mažėjimas Europoje, tačiau ši padermė kelia didžiulį pavojų visuomenei, dėl to yra labai svarbu sekti šios padermės plitimą, įvertinti epidemiologiją. Labai svarbūs tyrimai atliekami siekiant išsiaiškinti, kokie MASA atsparumai būdingi konkrečiuose regionuose.

1.7.2. *Staphylococcus aureus* atsparumas kitoms antimikrobinėms medžiagoms

Literatūroje nurodoma, kad ilgainiui išsivystė *S. aureus* atsparumas ir kitoms antimikrobinėms medžiagoms, tokioms kaip makrolidai, aminoglikozidai, fluorochinolonai, glikopeptidai ir tetraciklinai [2].

Staphylococcus aureus būdingi atsparumo mechanizmai:

- ribotas antimikrobinų medžiagų įsiskverbimas į bakterijų ląstelę;
- tikslinės struktūros (receptorius) pasikeitimas;
- medžiagų apykaitos pokyčiai bakterijų ląstelėje, kurie neleidžia antimikrobinėms medžiagoms veikti;

- antimikrobinių medžiagų fermentinis inaktyvavimas [14].

Eritromicinas – yra makrolidas, kuris ribosomoje blokuoja polipeptidinės grandinės išėjimo tunelį, šalia peptidiltransferazės centro (PTC) [21]. Daugeliu atvejų atsparumas eritromicinui taip pat susijęs su atsparumu kitiems makrolidams, linkozamidams ir B tipo streptograminui. Šios medžiagos slopina bakterijos gaminamų baltymų sintezę, susijusią su 23s rRNR 50S ribosomų subvienetais. Atsparumą gali sąlygoti keli mechanizmai, tačiau dažniausiai stebima taikinio modifikacija, įvykusi dėl *erm* genų. Du bendri genai, atsakingi už atsparumą makrolidams, linkozamidui ir streptograminui B yra *ermA* ir *ermC*. *S. aureus* infekcijoms gydyti plačiai naudojami eritromicinas ir klindamicinas. Buvo įrodyta, kad klindamicinas slopina toksinų ir virulentiškumo veiksnius gramteigiamuose mikroorganizmuose, slopindamas baltymų sintezę. Tačiau atsparumas eritromicinui ir klindamicinui didėja tarp *S. aureus* klinikinių padermių visame pasaulyje [61].

Kita grupė antimikrobinių medžiagų yra aminoglikozidai. Aminoglikozidų grupei priklauso tokie antimikrobiniai vaistai kaip gentamicinas, streptomocinas, amikacinas ir kt. Gentamicinas pradėtas naudoti 1970–aisiais, siekiant kovoti su sunkiomis *S. aureus* sukeltomis hospitalinėmis infekcijomis, tačiau jo vartojimo mastą sumažino atsparumo jam išsivystymas [21]. Šių antimikrobinių medžiagų veikimo mechanizmas gana detalai išnagrinėtas. Šie vaistai patenka į ląstelę pro ląstelės membraną tik aktyvaus transporto būdu. Patekę į ląstelę jie jungiasi prie ribosomos subvienetų ir taip sutrikdo transliuojamo baltymo grandinės ilginimą, ko pasekoje sutrinka bakterijos baltymų sintezė. Nustatyta, kad atsparumas aminoglikozidams gali atsirasti dėl keletos priežasčių. Viena jų gali būti dėl chromosomoje įvykusios mutacijos, dėl kurios pasikeičia aminoglikozidų prisitvirtinimas prie ribosomų. Kita atsparumą lemianti priežastis gali būti nesėkmingas aminoglikozidų transportavimas į ląstelę. Dar viena priežastis aminoglikozidų fermentinis modifikavimas. Dėl šių prisitaikymo mechanizmų, bakterijos geba išgyventi aplinkoje, kurioje yra aminoglikozidų [62].

Atsparumas fluorochinolonams *S. aureus* pedermsėse apima ir mutacinius topoizomerazių pokyčius, kurie mažina vaistų jungimosi efektyvumą ir padidina endogeninių išleidimo siurblių raišką [21].

Glikopeptidas vankomicinas yra antimikrobinė medžiaga, plačiai naudojamas gydyti sunkias infekcijas, kurias sukelia MASA padermės. Nustatyta, kad atsparumą vankomicinui nulemia genų klasteris *vanA*. Literatūroje pateikiama informacija apie vankomicinui atsparių MASA atvejus, tačiau šios padermės nėra išplitusios ir nesukėlė

pavojingų hospitalinių infekcijų [21]. Apie MASA sumažėjusį jautrumą vankomicinui pirmą kartą pranešta Japonijoje 1997 metais. Jungtinėse Valstijose tik 2002 metais buvo nustatyti pirmieji vankomicinui atsparūs *S. aureus* izoliatai [24].

Tetraciklinas yra plataus spektro antibiokrobinė medžiaga, kuri plačiai naudojama bakterinių infekcijų gydymui ir prevencijai. Tai antimikrobinis vaistas, kuris prisijungia prie 30S ribosomos subvieneto ir slopina baltymų sintezę. Dauguma tetraciklinui atsparių bakterijų įgijo tetraciklino atsparumo genus *tet*. Tarp *S. aureus* padermių yra randama *tetK*, *tetM* ar *tetL* genai. Dažniausiai atsparumas pasireiškia dėl vaisto išmetimo [71].

Turkijoje atliktas tyrimas 2009–2014 metais, surinkta ir nustatyta *S. aureus* 1 136 padermių bei nustatytas atsparumas antimikrobinėms medžiagoms. 2014 metais nustatytas jautrumas vankomicinui, kuris siekė 100 proc. Nustatytas atsparumas penicilinui (100 proc.), eritromicinui (17,6 proc.), rifampicinui (10,4 proc.), gentamicinui (7,8 proc.), klindamicinui (13,5 proc.), norfloksatinui (8 proc.), tetraciklinui (13 proc.) [59].

Lietuvoje 2015 metais atliktas tyrimas tarp Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto pirmo kurso studentų. Šiame tyrime buvo vertinamas *S. aureus* atsparumas antimikrobinėms medžiagoms. Nustatyta, kad 64,7 proc. išskirtų padermių buvo atsparios penicilinui. Buvo stebimas mažesnis atsparumas tetraciklinui bei klindamicinui (5,0 proc.), eritromicinui, ciprofloksacinui ir fuzidino rūgščiai (1,7 proc.). Taip pat buvo įvertinta, kad 20,2 proc. *S. aureus* padermių buvo vidutiniškai atsparios streptomycinui. Tačiau visos išskirtos *S. aureus* padermės buvo jautrios vankomicinui, oksacilinui, cefoksitinui, kanamicinui, rifampinui, norfloksacinui, gentamicinui [39].

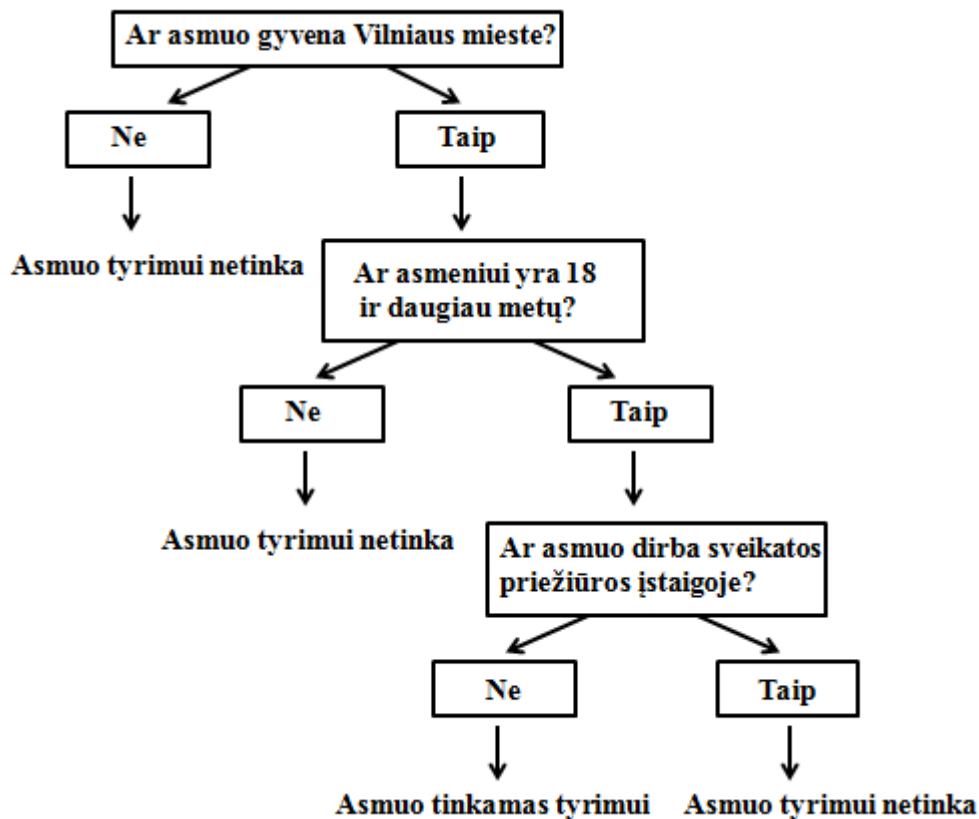
S. aureus yra itin gerai prie aplinkos prisitaikantis patogenas [11]. Dėl pernelyg didelio ir nekontroliuojamo antimikrobinų vaistų naudojimo plinta daugeliui antimikrobinų medžiagų atsparios padermės [35]. Naujų antimikrobinų medžiagų kūrimas yra brangus, bet svarbus ir būtinas. Tačiau mažai tikėtina, kad nauji vaistai ilgam išspręs atsparumo antimikrobinėms medžiagoms problemą [11].

2. TYRIMO METODAI IR APIMTIS

2.1. Tyrimo dalyviai ir jų atranka

S. aureus nešiojimo sveikoje Vilniaus miesto visuomenėje tyrimas atliktas nuo 2017 m. lapkričio mėn. iki 2018 m. balandžio mėn. Į tyrimą įtraukti respondentai, atitinkantys tris atrankos kriterijus (6 pav.):

1. Asmuo, kuris gyvena Vilniaus mieste.
2. Asmuo, kuris yra 18 m. ir vyresnis.
3. Asmuo, kuris nedirba sveikatos priežiūros įstaigose.



6 pav. Dalyvių atrankos kriterijai. Asmuo tinkamas tyrimui, jei atitinka visus tris kriterijus.

Tyrimas atliktas įmonėse, kurios nepriklauso sveikatos priežiūros sektoriui. Prieš pradėdant tyrimą, buvo gauti raštiški įmonių vadovų sutikimai, leidžiantys atlikti tyrimą jų vadovaujamosiose įmonėse. Vadovai supažindinti su tyrimo eiga ir tikslu. Gavus leidimą, šiose įmonėse vykdyti pristatymai, kurių metu darbuotojai supažindinti su tyrimo eiga,

tiriamosios medžiagos paėmimo procedūra bei su tyrimo tikslu ir reikšme. Po pristatymo ir atsakytų klausimų, asmenys buvo kviečiami savanoriškai dalyvauti tyrime. Jei asmuo atitiko keliamus kriterijus ir sutiko dalyvauti tyrime, jis turėjo užpildyti anoniminį klausimyną.

2.2. Rizikos veiksnių, turinčių įtakos *S. aureus* nešiojimui, įvertinimas

Siekiant įvertinti rizikos veiksnius, kurie didina tikimybę asmeniui tapti *S. aureus* nešiotuju, tyrimo dalyviai užpildė anoniminę anketą. Ją sudarė dvi dalys. Pirmoje dalyje buvo pateikti bendrieji klausimai apie asmens amžių, lytį, išsilavinimą, užsiėmimą. Antroje anketos dalyje pateikti klausimai aprėpė asmens sveikatos būklę (asmens odos ligų buvimą/nebuvimą, lėtinių ligų buvimą/nebuvimą, antimikrobinų vaistų vartojimą per pastaruosius 2 metus, hormoninių vaistų vartojimą), lankymąsi poliklinikoje, sporto šakų kultivavimą, naminių gyvūnų laikymą, darbą vaikų priežiūros įstaigose, kontaktą su kaliniais, šeimos narių ligas bei rūkymą. Anketa pateikta priede Nr. 1.

2.3. Naudotos medžiagos

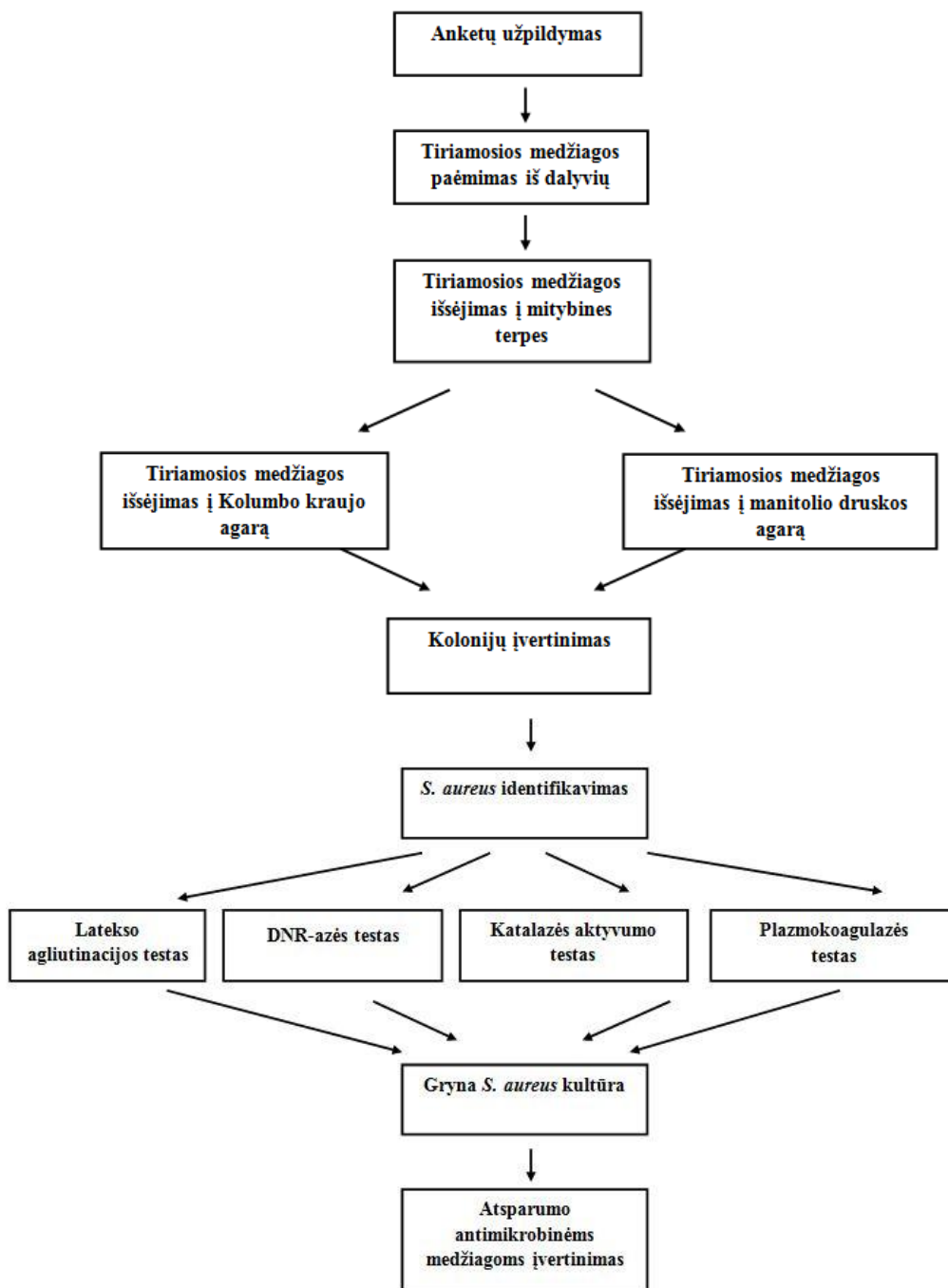
Tyrimo tikslui ir uždaviniams pasiekti, naudotos 5 skirtingų sudėčių terpės. Ėminių transportavimui naudota transportinė Stiuarto terpė, ėminių su biologine medžiaga išsėjimui naudotos 2 terpės: Kolumbijos kraujo agaras su 5 proc. avino krauju bei manitolio druskos agaras. Bakterijų identifikavimui naudotas DNR–azės agaras. Siekiant įvertinti bakterijų atsparumą antimikrobinėms medžiagoms naudotas Mueller–Hinton agaras. Terpių sudėtis bei gamintojai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Tyrime naudotų terpių pavadinimai, gamintojai, sudedamosios dalys bei terpės naudojimo paskirtis

Terpės pavadinimas	Gamintojas	Sudėtis (g/l)	Naudojimo tikslas
Stiuarto transportinė terpė	„Corsham“, Jungtinė Karalystė	Natrio glicerolfosfatas 10, natrio tioglikolatas 1, CaCl 0,1, metileno mėlis 0,002, agaras.	Palaiko mikroorganizmų gyvybingumą, kuomet ėminys transportuojamas iki laboratorijos.
Kolumbijos kraujo agaras	„Bio–rad“, Prancūzija	Peptonas 10, triptozė 15, agaras 12, mielių ekstraktas 5, NaCl 5, vitaminas K 1,5 proc. sterilus kraujas.	Mitybinėmis medžiagomis praturtinta terpė, skirta sunkiai laboratorijoje išauginamoms bakterijoms bei hemolizės zonų diferencijavimui ir jų vertinimui.
Manitolio druskos fenolio raudonojo agaras	„Liofilchem“, Italija	Peptonas 10, jautienos ekstraktas 1,0, D–manitolis 10, NaCl 75, fenolio raudonasis 0,025, agaras 15.	Selektyvinė terpė, leidžianti išskirti bakterijas, galinčias augti didelės NaCl konc. terpėse. Be to, tinka manitolį skaidančių <i>S. aureus</i> bakterijų atpažinimui.
DNR–azės agaras	„BioMérieux SA“, Prancūzija	DNR 2, NaCl 5, agaras 15, bio–triptazė 15, sojază 5.	Terpė skirta įvertinti, ar augantys mikroorganizmai geba skaidyti DNR.
Mueller–Hinton agaras	„Biolife“, Italija	Jautienos ekstraktas 2, hidrolizuotas kazeinas 17,5, krakmolas 1,5, agaras 17.	Terpė skirta tikrinti mikroorganizmų atsparumą antimikrobinėms medžiagoms.

2.4. Tyrimo metodai

Tyrimo eiliškumas, bei tyrimo eigą atvaizduojanti schema, pateikta 7 pav. Mikrobiologiniai tyrimai atlikti VU Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto, Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedros Mikrobiologijos skyriuje.



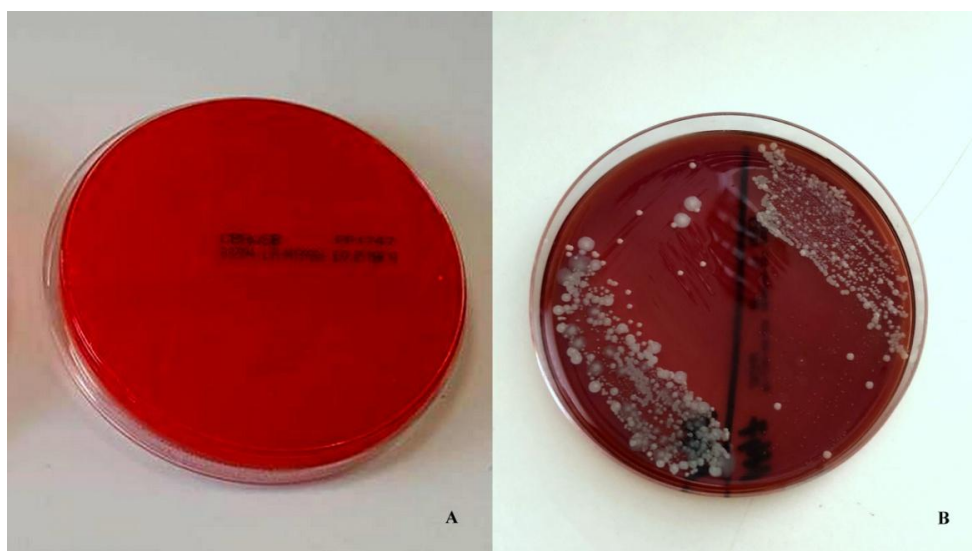
7 pav. Tyrimo eigos algoritmas, atliekant *S. aureus* nešiojimo ir atsparumo antimikrobinėms medžiagoms, tyrimus.

2.4.1. Ėminių paėmimas iš dalyvių

Iš kiekvieno tyrime sutikusio ir atrankos kriterijus atitikusio respondento steriliais vatos tamponais paimti 2 ėminiai: pirmasis iš nosies landų ir antrasis nuo ryklės lankų. Tamponai su tiriamąja medžiaga patalpinti į transportinę Stiuarto terpę. Ėminiai per 2 val. atgabenti į VU Medicinos fakulteto Mikrobiologijos skyrių.

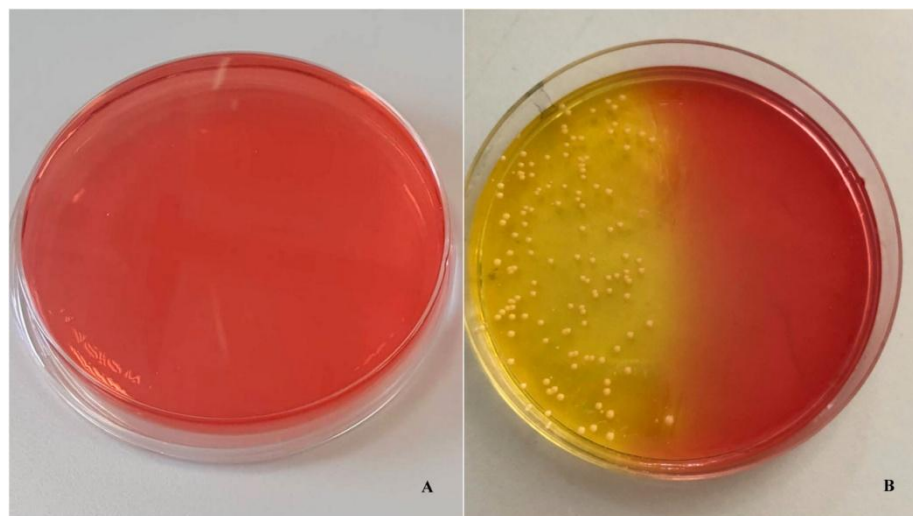
2.4.2. *S. aureus* išskyrimas

Tiriamoji medžiaga išsėta į dvi terpes: į 5 proc. Kolumbijos kraujo ir manitolio druskos agarus. Pasėliai kultivuoti 35 °C temperatūroje 24 val. ir vieną parą kambario temperatūroje. Kolumbijos kraujo agaras yra gausus mitybinėmis medžiagomis, todėl jis tinkamas sunkiai laboratorijoje augančių mikroorganizmų išauginimui, pavyzdžiui *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Neisseria spp.* (8 pav. A). Be to, ši terpė plačiai naudojama hemolizės tipo įvertinimui. Bakterijos, turinčios fermentus hemolizinus, skaido eritrocitus, taip sudarydamos vizualiai matomas skaidrias zonas kraujo agare. Kraujo agaras plačiai naudojamas laboratorijose, kadangi bakterijos, augdamos šioje terpėje, suformuoja tipiškas kolonijas, o tai leidžia jas įvertinti ir diferencijuoti remiantis morfologinėmis kolonijų savybėmis (8 pav. B).



8 pav. 5 proc. Kolumbijos kraujo agaras: A – lėkštelė be pasėlio; B – terpė su pasėliu, 24 val. kultivavus tiriamosios medžiagos pasėlius.

Manitolio druskos agaras išsiskiria tuo, kad net 7,5 proc. jo sudėties sudaro NaCl. Tokioje terpėje gali augti tik tokie mikroorganizmai, kurie toleruoja didelę druskos koncentraciją. Šioje terpėje puikiai auga *Staphylococcus* genties atstovai. Daugelis mikroorganizmų šioje terpėje neauga visai, arba matomas silpnas jų augimas. Be to, šioje terpėje esančio indikatoriaus (fenolio raudonojo) dėka, galime stebėti reakcijos rezultatą, kuris gaunamas kuomet manitolis yra fermentuojamas *S. aureus* bakterijų (9 pav.). Jei *S. aureus* išskiriamos medžiagos fermentuoja manitolį, tuomet susidaro rūgštiniai produktai, kurie sumažina terpės pH vertę, dėl ko terpės spalva iš rožinės keičiasi į geltoną (9 pav. B).



9 pav. Manitolio druskos agaras: A – lėkštelė be pasėlio; B – terpė su pasėliu, stebimas specifinis terpės spalvos pokytis apie *S. aureus* kolonijas.

2.4.3. *S. aureus* atpažinimui skirti identifikaciniai testai

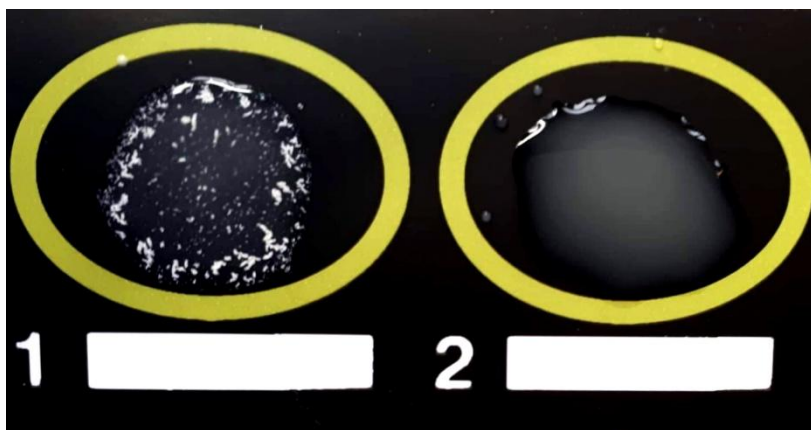
Įvertinus užaugusių bakterijų kolonijas kraujo ir manitolio druskos agaruose pasirinkta būdinga kolonija išsėta į kraujo agarą, grynios kultūros gavimui. Po 24 val. inkubacijos 35 °C temperatūroje, iš gautos kultūros atlikti *S. aureus* identifikaciniai tyrimai: latekso agliutinacijos, DNR–azės, katalazės aktyvumo ir plazmokoagulazės testai. Testų patikimumui įvertinti naudota kontrolinė *S. aureus* padermė ATCC 29213.

2.4.3.1. Latekso agliutinacijos testas

Latekso agliutinacijos testas remiasi vizualiai stebima agliutinacijos reakcija, kuomet reakcijos mišinys papildomas *S. aureus* bakterijomis. Reakcija grindžiama tuo, kad *S. aureus* bakterijos gamina fermentą koagulazę. Koagulazė konvertuoja baltymą fibrinogeną, kuris yra kraujo plazmoje. Be to, *S. aureus* gamina baltymą A, kuris yra randamas bakterijos sienelėje ir yra žinoma, kad prie šio baltymo lengvai prisijungia imunoglobulinai G (Ig G), savo Fc dalimis. Taigi, dėka koagulazės ir baltymo A galime atpažinti *S. aureus* bakterijas.

Reakcijai įvykti reikalingi reagentai, kurių sudėtyje yra specifiniai antikūnai, kurie gebėtų atpažinti ir prisijungti prie *S. aureus* gaminamo baltymo A bei reikia substrato fermentui koagulazei, kad vizualiai galėtume stebėti susidarančius agliutinatų. Taigi, pagrindinė reakcijos reagentų sudedamojo dalis yra latekso dalelės padengtos fibrinogenu bei Ig G antikūnais (10 pav.). Latekso agliutinacijos testas gali būti pasirinktas, kaip alternatyva MALDI–TOF MS technologijai, kuomet nagrinėjant pasėlį Petri lėkštelėje, norima greitai ir preliminariai įsitikinti, ar augančios kolonijos yra *S. aureus* bakterijų [33].

Tyrimo metu naudotas Microgen® Staph Latex Agglutination Kit rinkinys („Microgen“, Jungtinė Karalystė).



10 pav. Microgen® Staph Latex Agglutination Kit rinkinio plokštelė agliutinacijos reakcijoms vykdyti. Pirmajame žiede matomas tipiškas teigiamos agliutinacijos reakcijos vaizdas. Antrajame žiede neigiamos kontrolės atsakymas.

Procedūra:

1. Ant juodos plokštelės nr. 1 pažymėto apskritimo užlašinamas 1 lašas reagento.
2. Ant nr. 2 apskritimo užlašinamas 1 lašas kontrolinio reagento.
3. Sterilia mikrobiologine kilpele nuo kraujo agare augančio pasėlio paiimamos vienos kolonijos bakterijos ir perkeliamos ant plokštelės su latekso reagentu. Bakterijos sukamaisiais judesiais perkeliamos nuo mikrobiologinės kilpelės, ant plokštelės. Plokštelė 2–3 kartus lengvais judesiais pasukama rankose, keičiant pasvirimo kampą.
4. Dalis kraujo agare augančio pasėlio sterilia kilpele perkelta į kontrolinį lašą.

Rezultatų vertinimas: jei per 2 min. susiformuoja vizualiai matomi agliutinatai – tai reiškia, kad reakcija įvyko ir tiriamos bakterijos yra *S. aureus*. Jei agliutinacijos nematome, bakterijos yra kitos, ne *S. aureus*.

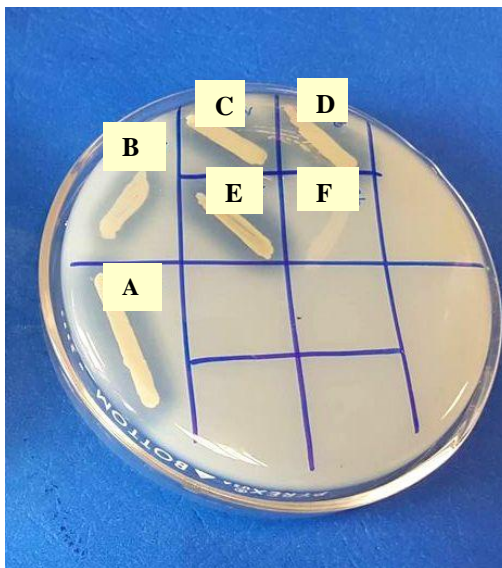
2.4.3.2. DNR–azės testas

DNR–azės testas naudojamas siekiant nustatyti, ar mikroorganizmas geba hidrolizuoti deoksirbonukleorūgštį (DNR). Šis testas grindžiamas tuo, kad terpėje, kurioje auginamos bakterijos, yra DNR molekulių. Testas dažniausiai naudojamas *S. aureus* bakterijų identifikacijai, tačiau gali būti naudojamas ir kitiems mikroorganizmams.

Procedūra:

1. Mikrobiologine kilpele ant DNR–azės agaro persėjamos tiriamos bakterijos.
2. Persėtos bakterijos inkubuojamos 1 parą 35 °C temperatūroje, termostate.
3. Po paros laiko, ant lėkštelės užlašinama 1N HCl rūgšties tirpalas.

Rezultatų vertinimas: jei per 5 minutes nuo HCl tirpalo užlašinimo matoma skaidri zona apie užaugusį pasėlį, vadinasi reakcija įvyko ir terpėje esanti DNR buvo hidrolizuota. Jei apie pasėlį matomos neskaidrios zonos, vadinasi rūgštis precipitavo nehidrolizuotą DNR ir DNR–azės reakcija nevyko (11 pav.).



11 pav. Ant DNR–azės agaro lėkštelės vykdytas DNR–azės testas. Kolonijos A, B, C, D, E, skaido terpėje esančia DNR, DNR–azės testas vertinamas teigiamai. Kolonija F DNR neskaido.

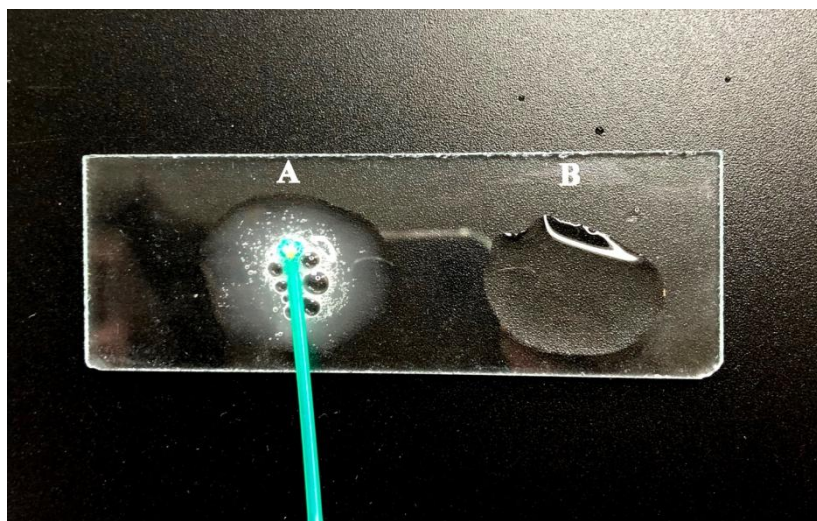
2.4.3.3. Katalazės aktyvumo testas

Katalazė yra fermentas, kurį gamina mikroorganizmai, siekiant apsisaugoti nuo toksinio deguonies metabolitų poveikio, šiuo atveju nuo vandenilio peroksido. Fermentas neutralizuoja bakteriocidinį H_2O_2 poveikį, skaldydamas jį iki vandens ir deguonies. Yra žinoma, kad anaerobinės bakterijos šio fermento neturi. Nustatyta, kad *S. aureus* bakterijos gamina katalazę. Katalazės testas yra reikšmingas siekiant atskirti *Staphylococcus* ir *Streptococcus* genčių atstovus, kadangi *Staphylococcus* gamina katalazę, o *Streptococcus* – ne.

Procedūra:

1. Ant objektinio stiklelio užlašinamas 3 proc. H_2O_2 tirpalo lašas.
2. Sterilia mikrobiologine kilpele sukamaisiais judesiais pernešamos tiriamos bakterijos.

Rezultatų vertinimas: jei bakterija turi fermentą katalazę, stebimas reakcijos mišinio suputojimas (reakcija greita, įvyksta per 5–10 sekundžių) (12 pav. A), jei fermento neturi, reakcija nevyksta (12 pav. B).



12 pav. Katalazės aktyvumo reakcija. Stiklelio dalyje, pažymėtoje A raide – stebima teigiama katalazės reakcija; B – neigiama reakcija.

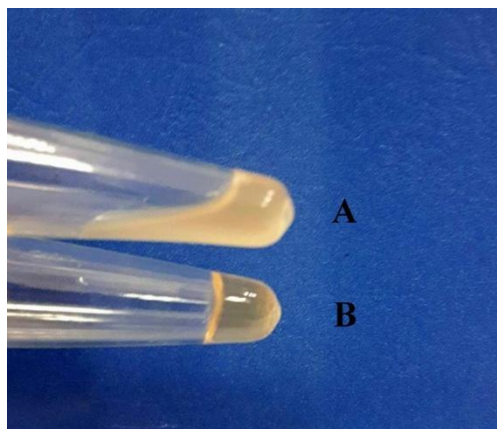
2.4.3.4. Plazmokoagulazės testas

Koagulazė yra fermentas, katalizuojantis reakciją, kurios metu fibrinogenas verčiamas į fibriną. Plazmokoagulazės testas naudojamas diferencijuoti *S. aureus* bakterijas, kurios gamina koagulazę nuo kitų patogeninių *Staphylococcus* genties atstovų: *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, kurie negamina koagulazės ir priskiriami koagulazės nekoaguliuojantiems stafilokokams.

Procedūra:

1. Į sterilų mėgintuvėlį įpilama 0,5 ml triušio plazmos su EDTA (tyrime naudojama Coagulase plasma EDTA reagentas, „Biolife“, Italija).
2. Sterilia mikrobiologine kilpele į mėgintuvėlį perkeliama tiriamos bakterijos ir gerai suspenduojamos.
3. Mėgintuvėlis inkubuojamas termostate, 37 °C temperatūroje, 2–4 val. Jei nematome pokyčių plazmoje, mėgintuvėlis laikomas ilgiau (iki 24 val.).

Rezultatų vertinimas: jei vizualiai matome, kad plazma mėgintuvėlyje koaguliavo, vertiname reakciją teigiamai (13 pav. B), jei nekoaguliavo – neigiamai (13 pav. A).



13 pav. Plazmokoagulazės tyrimas. Mėgintuvėlyje B koagulazės reakcija įvyko, mėgintuvėlyje A reakcija neigiama.

2.4.4. Atsparumo antimikrobinėms medžiagoms nustatymas

2.4.4.1. Atsparumo antimikrobinėms medžiagoms nustatymas diskų difuzijos būdu

Tyrime taikytas diskų difuzijos testas yra kokybinis tyrimas, leidžiantis įvertinti, ar bakterija yra jautri, ar atspari tiriamai antimikrobinei medžiagai. Tyrimo rezultatai pateikiami šia forma: jautru, vidutiniškai jautru, atsparu.

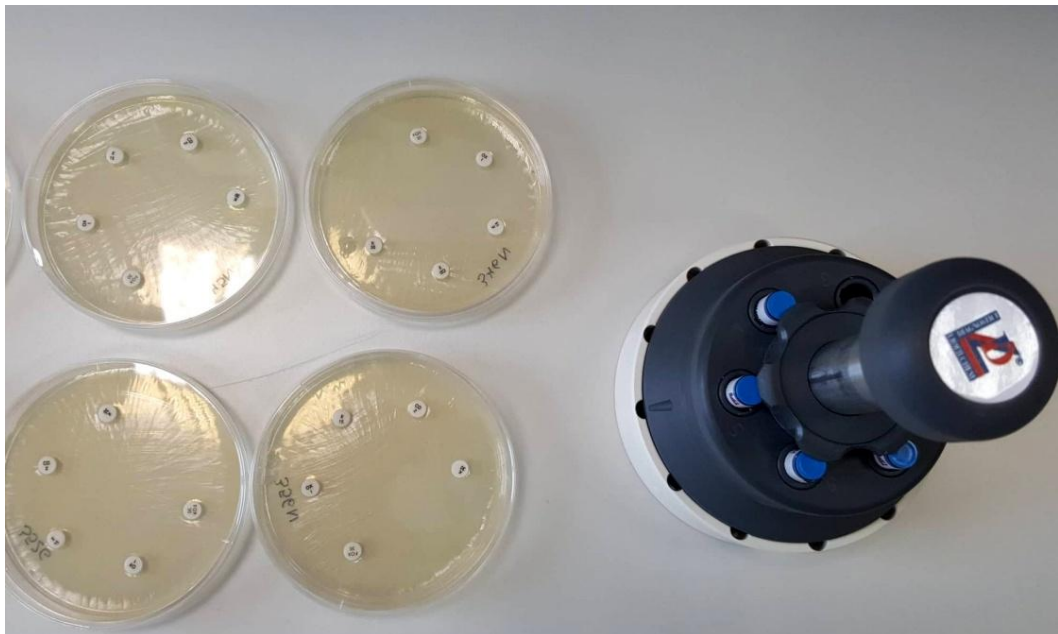
Šiame darbe diskų difuzijos rezultatai įvertinti pagal Klinikinių laboratorinių standartų instituto (KLSI) rekomendacijas [15]. Tyrime naudoti Oxoid diskai („Limited“, Jungtinė Karalystė). Išskirtų *S. aureus* padermių atsparumas iširtas šioms antimikrobinėms medžiagoms: cefoksitinui (30μg), penicilinui (10 U), tetraciklinui (30 μg), klindamicinui (2 μg), kanamicinui (30 μg), norfloksatinui (10 μg), eritromicinui (15 μg), rifampicinui (5 μg), ciprofloksacinui (5 μg), fuzidino rūgščiai (10 μg) ir gentamicinui (10 μg). Atsparumo rezultatų patikimumui patvirtinti naudota etaloninė *S. aureus* ATCC 25923 padermė.

Procedūra:

1. Terpės paruošimas. Paruošiama Mueller–Hinton agarų terpė pagal gamintojo rekomendacijas. Terpė išpilstyta į Petri lėkšteles taip, kad terpės storis būtų $4 \pm 0,5$ mm. Lėkštelės su terpėmis išdžiovintos, kad nebūtų drėgmės pertekliaus.
2. Inokuliacijos paruošimas. Identifikuotos *S. aureus* padermės persėjamos ant kraujo agarų terpės ir auginamos 35 °C temperatūroje, termostate 24 val. Tuomet sterilia mikrobiologine kilpele paimama keletas kolonijų ir jos perkeliamos į sterilų 0,9

proc. NaCl tirpalą. Inokuliatas gerai išmaišomas, siekiant gauti tolygią suspensiją. Suspensija lyginama su 0,5 McFarland'o standartu.

3. Inokulianto persėjimas. Naudojant sterilų vatos tamponą inokuliatas persėtas ant Mueller–Hinton agarų. Tampono pagalba inokuliatas tolygiai paskleistas ant terpės trimis kryptimis. Tai atlikta per 15 min. nuo suspensijos paruošimo.
4. Antimikrobinų diskų uždėjimas. Antimikrobinų medžiagų diskai uždėti per 15 min. nuo inokulianto persėjimo ant terpės (14 pav.).
5. Inkubacija. Lėkštelės su diskais inkubuotos termostate, 35 ± 1 °C, 16–18 val.



14 pav. Atsparumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimas diskų difuzijos metodu.

Rezultatų vertinimas: praėjus 16–18 val., vertintos antimikrobinų medžiagų inhibicinės zonos. Zonos matuotos liniuote, apvalinant iki artimiausio milimetro. Zonų skersmuo vertintas pagal KLSI pateikiamas rekomendacijas. 3 lentelėje pateikiamos KLSI rekomendacijos šiame tyrime naudotų antimikrobinų medžiagų poveikiui *S. aureus* bakterijų atsparumui vertinti.

3 lentelė. KLSI rekomendacijos *S. aureus* atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vertinimui. Stulpeliuose atsparu, vidutiniškai jautru ir jautru, pateikiami inhibicinių zonų skersmenys, kuriais remiantis nustatytas jautrumas tirtoms antimikrobinėms medžiagoms [15]

Antimikrobinė medžiaga	Atsparu	Vidutiniškai jautru	Jautru
Cefoksicitinas 30 µg	≤21	–	≥22
Ciprofloksacinas 5 µg	≤15	16–20	≥21
Eritromicinas 15 µg	≤13	14–22	≥23
Fuzidino r. 10 µg	≤14	15–21	≥22
Gentamicinas 10 µg	≤12	13–14	≥15
Kanamicinas 30 µg	≤13	14–17	≥18
Klindamicinas 2 µg	≤14	15–20	≥21
Norfloksatinas 10 µg	≤12	13–16	≥17
Tetraciklinas 30 µg	≤14	15–18	≥19
Penicilinas 10 U	≤28	–	≥29
Rifampicinas 5 µg	≤16	17–19	≥20

2.4.4.2. Eritromicino ir klindamicino D zonos testas

Atsparumas klindamicinui *Staphylococcus spp.* gali būti konstitutyvus arba indukuojamas [58]. D – testas naudojamas nustatyti, ar atsparumas klindamicinui yra indukuojamas eritromicino.

Procedūra:

1. Pasiruošta 0,5 McFarland'ų drumstumą atitinkanti suspensija.
2. Suspensija persėjama ant Mueller–Hinton agarą trimis kryptimis.
3. Dispensoriaus pagalba ant Mueller–Hinton agarą lėkštelės, greta uždedami eritromicino (15 µg) ir klindamicino (2 µg) diskai 12 mm atstumu.
4. Lėkštelės inkubuojamos 35 ± °C, 16–18 val.

Atsparumo rezultatų patikimumui patvirtinti naudota etaloninė *S. aureus* ATCC 25923 padermė.



15 pav. D – testas. Stebimas indukuojamas atsparumas klindamicinui, dėl šalia esančio eritromicino disko.

Rezultatų vertinimas: testo rezultatas laikomas teigiamu, jeigu D raidės formos inhibicinė zona susidaro apie klindamicino diską bei matome kolonijų augimą link eritromicino, o apie eritromiciną inhibicijos nematome (15 pav.).

2.4.4.3. Atsparumo antimikrobinėms medžiagoms nustatymas minimalios slopinančios koncentracijos būdu

Šiame darbe E testas naudotas įvertinti *S. aureus* padermių atsparumą vankomicinui bei oksacilinui. Gradientinės difuzijos būdu gauti rezultatai įvertinti pagal KLSI rekomendacijas [15]. E testas atliktas su „AB Biodisk“ (Švedija) MSK juostelėmis. Atsparumo rezultatų patikimumui patvirtinti naudota etaloninė *S. aureus* ATCC 25923 padermė.

Procedūra:

1. Identifikuotos *S. aureus* padermės persėtos ant kraujo agaro terpės ir augintos 35 ± 1 °C temperatūroje, termostate 24 val. Tuomet paruošta 0,5 McFarland'ų drumstumą atitinkanti suspensija. Steriliu vatos tamponu inokuliatas persėtas ant Mueller–Hinton agaro. Tampono pagalba inokuliatas tolygiai paskleistas ant terpės trimis kryptimis.
2. MSK gradientinių juostelių uždėjimas. Ant lėkštelės uždedamos ne daugiau kaip 2 juostelės (naudojant lėkšteles, kurių diametras 90 mm).
3. Inkubacija. Lėkštelės su MSK gradientinėmis juostelėmis inkubuotos termostate, 35 ± 1 °C, 16–18 val.

Rezultatų vertinimas: po inkubacijos, vertintos minimalios antimikrobinių medžiagų slopinančios koncentracijos. 4 lentelėje pateikiamos KLSI rekomendacijos, kaip reikia vertinti šiame tyrime naudotų oksacilino ir vankomicino poveikį *S. aureus* bakterijoms. Kiekybiškai įvertinama minimali antimikrobinės medžiagos slopinanti koncentracija pagal tai, kurioje juostelės vietoje slopinančios zonos elipsė susikerta su juostelės kraštu (16 pav.). Gauta žymė skalėje laikoma minimalia slopinančia koncentracija.



16 pav. Minimalios slopinančios koncentracijos nustatymas gradientinės difuzijos būdu.

4 lentelė. KLSI rekomendacijos *S. aureus* atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vertinimui. Stulpeliuose atsparu, vidutiniškai jautru ir jautru, pateikiamos antimikrobinių medžiagų koncentracijos [15]

Antimikrobinė medžiaga	Atsparu ($\mu\text{g/mL}$)	Vidutiniškai jautru ($\mu\text{g/mL}$)	Jautru ($\mu\text{g/mL}$)
Vankomicinas	≥ 16	4–8	≤ 2
Oksacilinas	≥ 4	–	≤ 2

2.5. Statistinė analizė

Tyrimo metu gauti duomenys suvesti į “Microsoft Office Excel 2010” (versija 14) kompiuterinę programą. Toliau duomenys perkelti į IBM SPSS Statistics 22,0 statistinę programą, duomenų apdorojimui.

Duomenims apdoroti buvo apskaičiuoti standartiniai aprašomosios statistikos rodikliai: aritmetinis vidurkis, standartinis nuokrypis, moda, mediana, minimali ir maksimali reikšmės. Rezultatų įverčiai pateikti su 95 proc. pasikliovimo lygmeniu. Kategoriniai duomenys išanalizuoti naudojant χ^2 ir Fišerio tikslųjį testus.

Rizikos veiksniams įvertinti buvo skaičiuotas šansų santykis ir 95 proc. pasikliautinieji intervalai. Gauti rezultatai vertinami kaip statistiškai reikšmingi, jeigu gauta p reikšmė mažesnė arba lygi 0,05.

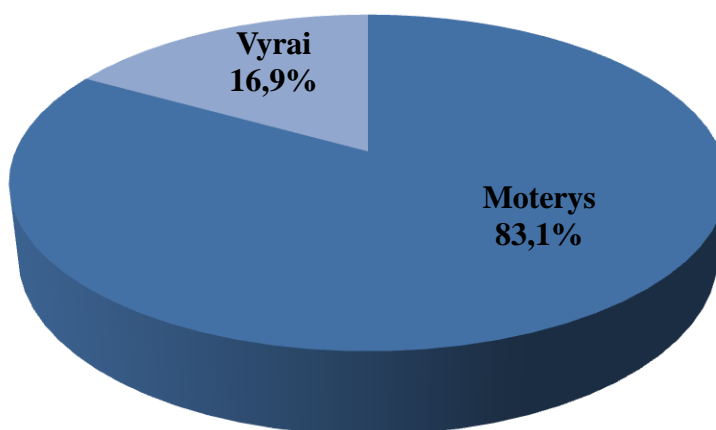
2.6. Bioetikos aspektai

Šis tyrimas atliktas vadovaujantis Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų komiteto leidimu Nr. 158200–15–784–300.

3. TYRIMO REZULTATAI

3.1. Tyrimo dalyvių apibūdinimas

Tyrimo keliamus kriterijus atitiko ir tyrime dalyvauti sutiko 373 asmenys. Visi dalyvavę asmenys gyvena Vilniaus mieste, buvo 18 m. ir vyresni bei nedirbo sveikatos priežiūros įstaigose. Didžiąją dalį tiriamųjų sudarė moterys. Jos sudarė 83,1 proc. tyrimo dalyvių (n = 310), vyrai – 16,9 proc. (n = 63) (17 pav.).



17 pav. Tyrimo dalyvių pasiskirstymas pagal lytį.

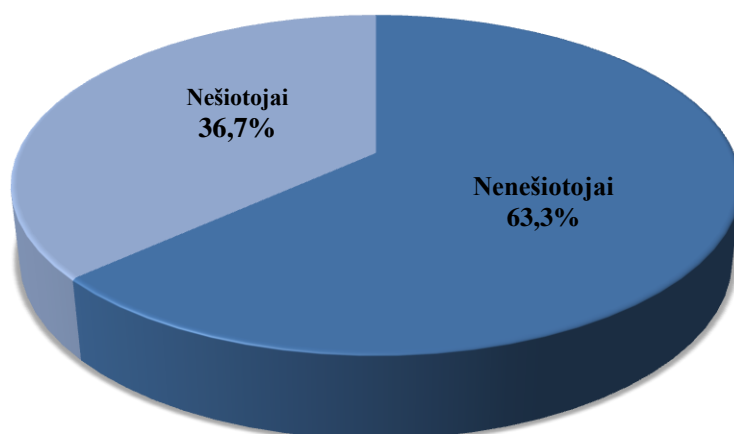
Aritmetinis visų dalyvių amžiaus vidurkis buvo 41,4 m. Nustatyta, kad moterų grupės amžiaus vidurkis 42,2 m., vyrų grupės – 37,5 m. Jauniausiam tyrimo dalyviui buvo 18 m., vyriausias dalyvis – 79 metų amžiaus. Detalesni duomenys pateikti 5-oje lentelėje.

5 lentelė. Aprašomosios tyrimo dalyvių amžiaus charakteristikos

Lytis	Amžius				Standartinis nuokrypis
	Vidurkis	Mediana	Minimalus	Maksimalus	
Moterys	42,2	45	18	78	13,7
Vyrai	37,5	33	21	79	13,0
Iš viso	41,4	43	18	79	13,6

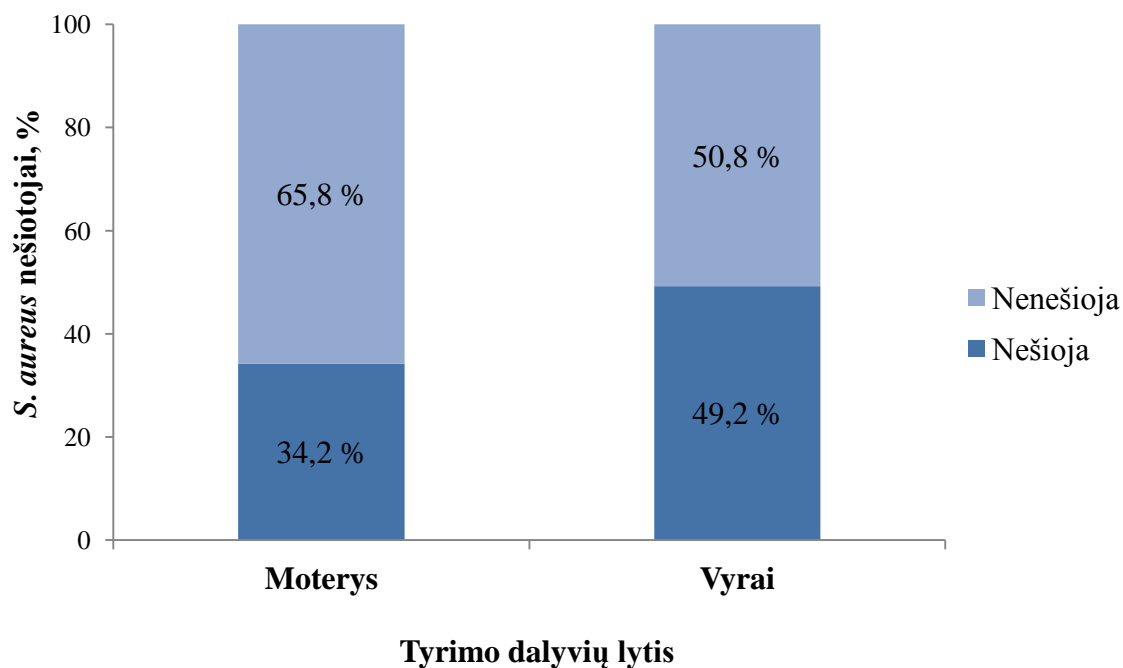
3.2. *S. aureus* nešiotojai Vilniaus miesto visuomenėje

Ėminiai *S. aureus* nešiojimui Vilniaus miesto visuomenės grupėje buvo renkami nuo 2017 m. lapkričio mėn. iki 2018 m. balandžio mėn. Iš viso buvo surinkti 746 ėminiai. Iš kiekvieno dalyvio paimti 2 ėminiai: vienas iš nosies landų, kitas nuo ryklės lankų. Ištyrus mėginius buvo nustatyta, kad iš 373 tyrime dalyvavusių asmenų, 137 dalyviai (36,7 proc.) buvo *S. aureus* nešiotojai (18 pav.).



18 pav. *S. aureus* nešiotųjų pasiskirstymas Vilniaus miesto visuomenės grupėje.

Toliau išanalizuoti *S. aureus* nešiojimo ypatumai pagal lytį. Nustatyta, kad tarp vyrų (49,2 proc.) nešiotųjų lyginamas svoris buvo didesnis negu tarp moterų (34,2 proc.), šis skirtumas statistiškai reikšmingas ($p = 0,031$) (19 pav.).



19 pav. *S. aureus* nešiotųjų pasiskirstymas pagal lytį.

Nustatyta, kad iš 137 nešiotųjų, 79 (57,7 proc.) *S. aureus* išskirtas tik iš nosies mėginių, 33 (24,1 proc.) dalyviams tik iš ryklės, o 25 asmenims (18,2 proc.) tiriamas mikroorganizmas išskirtas ir iš nosies, ir iš ryklės mėginių (6 lentelė).

6 lentelė. Iš nešiotųjų išskirtų *S. aureus* kolonizuojamų vietų pasiskirstymas

Kolonizuojama vieta	Lytis		Iš viso n (%)
	Vyras n (%)	Moteris n (%)	
Nosis	19 (61,3)	60 (56,6)	79 (57,7)
Ryklė	5 (16,1)	28 (26,4)	33 (24,1)
Nosis ir ryklė	7 (22,6)	18 (17,0)	25 (18,2)
Iš viso	31 (100)	106 (100)	137 (100)

3.3. Išskirtų *S. aureus* padermių atsparumas antimikrobinėms medžiagoms

Siekiant įvertinti išskirtų *S. aureus* padermių atsparumą antimikrobinėms medžiagoms, diskų difuzijos ir minimalios slopinančios koncentracijos metodais atlikta išplėstinė antibiotikograma. Ištirtas išskirtų *S. aureus* padermių atsparumas trylikai antimikrobinių medžiagų.

Ištyrus visus mėginius (n = 746), iš jų buvo išskirtos 162 *S. aureus* padermės. Atlikus išplėstinę antibiotikogramą nustatytos 137 fenotipiškai skirtingos *S. aureus* padermės.

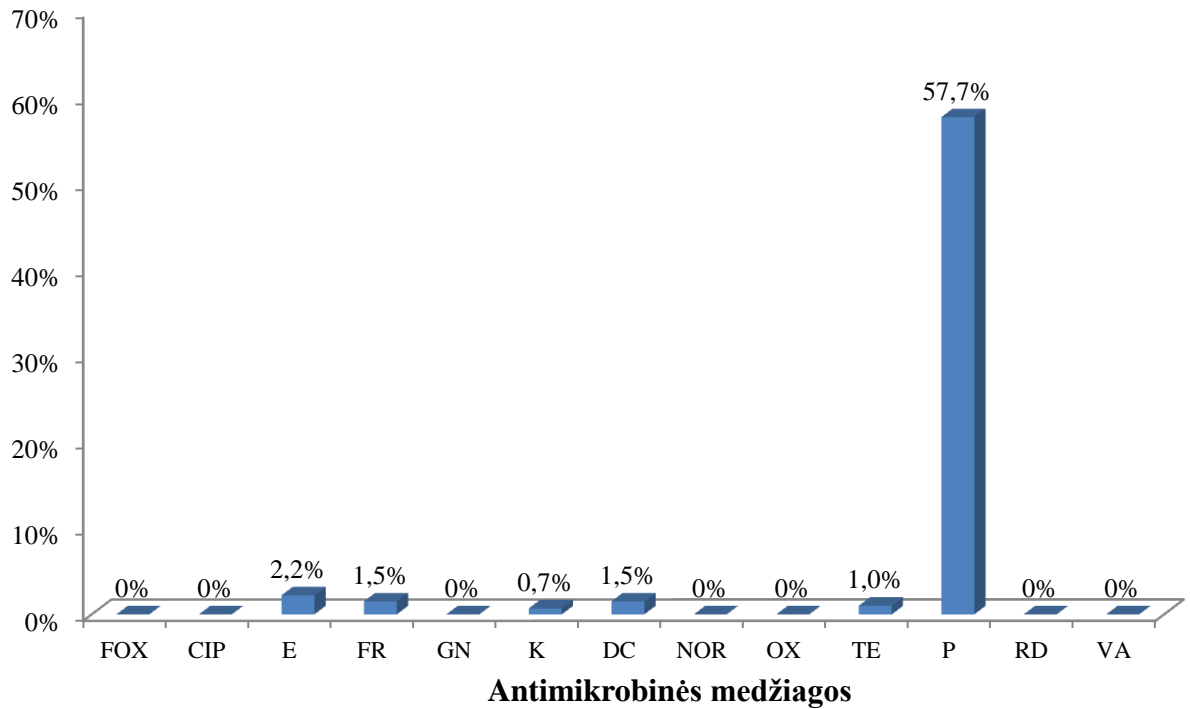
7 lentelė. Išskirtų *S. aureus* padermių atsparumas antimikrobinėms medžiagoms

Antimikrobinė medžiaga	Jautru n (%)	Vertinimas		
		Vidutiniškai jautru n (%)	Atsparu n (%)	Iš viso n (%)
Cefoksitinas	137 (100)	0 (0)	0 (0)	137 (100)
Ciprofloksacinas	137 (100)	0 (0)	0 (0)	137 (100)
Eritromicinas	134 (97,8)	0 (0)	3 (2,2)	137 (100)
Fuzidino r.	135 (98,5)	0 (0)	2 (1,5)	137 (100)
Gentamicinas	137 (100)	0 (0)	0 (0)	137 (100)
Kanamicinas	136 (99,3)	0 (0)	1 (0,7)	137 (100)
Klindamicinas	135 (98,5)	0 (0)	2 (1,5)	137 (100)
Norfloksacinas	137 (100)	0 (0)	0 (0)	137 (100)
Oksacilinas	137 (100)	0 (0)	0 (0)	137 (100)
Tetraciklinas	136 (99,3)	0 (0)	1 (0,7)	137 (100)
Penicilinas	58 (42,3)	0 (0)	79 (57,7)	137 (100)
Rifampinas	137 (100)	0 (0)	0 (0)	137 (100)
Vankomicinas	137 (100)	0 (0)	0 (0)	137 (100)

Vertinant *S. aureus* padermių atsparumą antimikrobinėms medžiagoms, nustatyta, kad tarp tirtų padermių vyrauja atsparumas penicilinui. Iš 137 išskirtų *S. aureus* padermių, 57,7 proc. (n = 79) buvo atsparios penicilinui (18 pav.). 2,2 proc. (n = 3) tarp išskirtų padermių nustatytas atsparumas eritromicinui. Atsparumas fuzidino r. bei klindamicinui siekė 1,5 proc. (n = 2). Aptiktos pavienės padermės 0,7 proc. (n = 1) pasižyminčios atsparumu kanamicinui bei tetraciklinui.

Nustatyta, kad tarp visų išskirtų *S. aureus* padermių, neaptikta atsparių padermių cefoksitinui, ciprofloksacinui, gentamicinui, norfloksacinui, oksacilinui, rifampicinui ir

vankomicinui (22 pav.). Be to, nustatyta, kad net 41,6 proc. (n = 57) izoliatų buvo jautrūs visiems trylikai tyrime naudotų antimikrobinų medžiagų (7 lentelė).



22 pav. *S. aureus* padermių atsparumas tirtoms antimikrobinėms medžiagoms. Y ašyje pateikiama atsparumo procentinė išraiška, apskaičiuota nuo visų išskirtų *S. aureus* padermių skaičiaus. X ašyje pateiktos naudotos antimikrobinės medžiagos. FOX – cefoksitinas, CIP – ciprofloksacinas, E – eritromicinas, FR – fuzidino r., GN – gentamicinas, K – kanamicinas, DC – klindamicinas, NOR – norfloksacinas, OX – oksicilinas, TE – tetraciklinas, P – penicilinas, RD – rifampicinas, VA – vankomicinas.

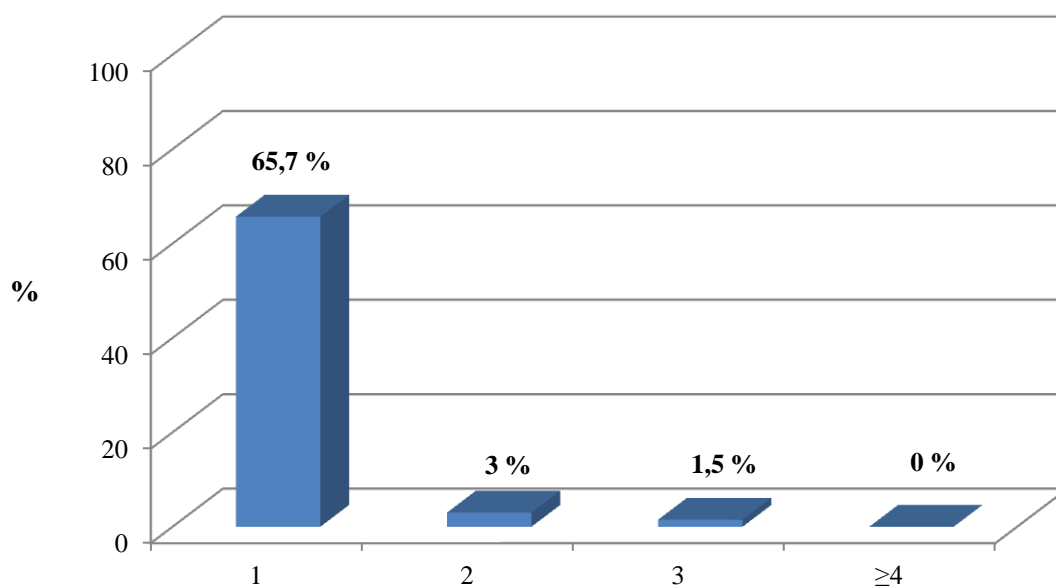
3.3.1. Indukuojamo klindamicino atsparumo įvertinimas

Iš visų išskirtų 137 *S. aureus* padermių atsparios eritromicinui ir klindamicinui buvo 2,2 proc. (n = 3) padermių. Visoms klindamicinui atsparioms padermėms (n = 3) būdingas eritromicino indukuotas atsparumas.

3.3.2. Dauginio *S. aureus* atsparumo antimikrobinėms medžiagoms įvertinimas

Šiame darbo etape buvo siekiama įvertinti, ar išskirtos *S. aureus* padermės pasižymi dauginiu atsparumu (trims ir daugiau) antimikrobinėms medžiagoms.

Nustatyta, kad daugiau nei pusė 65,7 proc. (n = 90) iš išskirtų *S. aureus* padermių buvo atsparios tik vienai antimikrobinei medžiagai (23 pav.). Visos šios padermės pasižymėjo atsparumu penicilinui.



Antimikrobinių medžiagų skaičius

23 pav. Išskirtų *S. aureus* padermių dauginis atsparumas antimikrobinėms medžiagoms.

Be to, nustatyta, kad 3 proc. padermių (n = 4) yra atsparios dviem antimikrobinėms medžiagoms. Būdingi šie atsparumo deriniai: klindamicinui ir eritromicinui (n = 1), fuzidino rūgščiai ir penicilinui (n = 1), kanamicinui ir penicilinui (n = 1) bei eritromicinui ir penicilinui (n = 1). Trims antimikrobinėms medžiagoms atsparios

buvo 1,5 proc. padermių (n = 2). Būdingi atsparumo deriniai: klindamicinui, eritromicinui ir penicilinui (n=1) bei fuzidino rūgščiai, penicilinui ir tetraciklinui (n = 1).

3.4. *S. aureus* nešiojimą lemiančių rizikos veiksnių analizė

Išanalizavus ankstesnius duomenis ir gautus rezultatus, nustatyta, kad vyriška lytis statistiškai reikšmingai padidina tikimybę tapti *S. aureus* nešiotu (p = 0,031, ŠS = 1,86, PI = 1,04–3,34).

Ištyrus įvairių ligų įtaką *S. aureus* kolonizacijai, nustatyta, kad odos ligos (aknė, seborėja, alerginės odos ligos, psoriazė ir kt.), didina riziką *S. aureus* kolonizacijai (ŠS = 1,86), lėtinės ligos (lėtinė granuloma, lėtinė inkstų liga, bronchų ir plaučių lėtinės ligos ir kt.), šeimos narių lėtinės ligos taip pat didina kolonizacijos riziką, (atitinkamai ŠS = 1,37 ir ŠS = 1,44), tačiau gauti duomenys nėra statistiškai reikšmingi (8 lentelė).

8 lentelė. Įvairių ligų įtaka *S. aureus* kolonizacijai

Rizikos veiksniai	<i>S. aureus</i> nešiotojas		ŠS (95 proc. PI)	P
	Taip (n = 137) Abs. sk. (%)	Ne (n = 236) Abs. sk. (%)		
Odos ligos	Taip	27 (19,7)	1,56 (0,85–2,85)	0,141
	Ne	110 (80,3)		
Lėtinės ligos	Taip	30 (21,9)	1,37 (0,78–2,4)	0,271
	Ne	107 (78,1)		
Šeimos narių lėtinės ligos	Taip	39 (28,5)	1,44 (0,86–2,4)	0,167
	Ne	98 (71,5)		

Apklausiant tiriamuosius buvo analizuojama medicininių preparatų įtaka *S. aureus* kolonizacijai (9 lentelė). Nustatyta, kad hormoninių vaistų vartojimas didina riziką būti kolonizuotam (ŠS = 1,51), tačiau gautas rezultatas, nėra statistiškai reikšmingas (p = 0,271). Įvertintas antimikrobinių medžiagų poveikis. Nustatyta, kad antimikrobinių medžiagų vartojimas dviejų metų laikotarpiu didina riziką būti kolonizuotam *S. aureus* (ŠS = 1,61), gautas rezultatas yra statistiškai reikšmingas (p = 0,031).

9 lentelė. Medicininių preparatų vartojimo įtaka *S. aureus* kolonizacijai

Rizikos veiksniai		<i>S. aureus</i> nešiotojas		ŠS (95 proc. PI)	P
		Taip (n = 137)	Ne (n = 236)		
		Abs. sk. (%)	Abs. sk. (%)		
Hormoninių vaistų vartojimas	Taip	16 (11,7)	19 (8,1)	1,51 (0,7–3,23)	0,271
	Ne	121 (88,3)	217 (91,9)		
Antimikrobinių vaistų vartojimas	Taip	73 (53,3)	98 (41,5)	1,61 (1,03–2,51)	0,031
	Ne	64 (46,7)	138 (58,5)		

18,2 proc. (n = 25) respondentų nurodė, kad jie rūko. Nustatyta, kad rūkymas didina riziką tapti *S. aureus* nešiotaju (ŠS = 1,13), tačiau rezultatas nėra statistiškai reikšmingas (10 lentelė). Taip pat nustatyta, kad riziką būti kolonizuotam *S. aureus* didina ir lankymasis poliklinikoje (ŠS = 1,22), sporto šakos kultivavimas (ŠS = 1,19), naminių gyvūnų auginimas (ŠS = 1,21) ir kontaktas su kalniais (ŠS = 2,24), tačiau gauti duomenys taip pat nėra statistiškai reikšmingi.

10 lentelė. Užsiėmimo, laisvalaikio bei supančios aplinkos įtaka *S. aureus* kolonizacijai

Rizikos veiksniai		<i>S. aureus</i> nešiotojas		ŠS (95 proc. PI)	P
		Taip (n = 137)	Ne (n = 236)		
		Abs. sk. (%)	Abs. sk. (%)		
Rūkymas	Taip	25 (18,2)	39 (16,5)	1,13 (0,62–2,02)	0,672
	Ne	112 (81,8)	197 (83,5)		
Lankymasis poliklinikoje	Taip	77 (56,2)	121 (51,3)	1,22 (0,78–1,91)	0,390
	Ne	60 (43,8)	115 (48,7)		
Sporto šakos kultivavimas	Taip	28 (20,4)	42 (17,8)	1,19 (0,67–2,08)	0,583
	Ne	109 (79,6)	194 (82,2)		
Naminių gyvūnėlių auginimas	Taip	72 (52,6)	113 (47,9)	1,21 (0,77–1,88)	0,392
	Ne	65 (47,4)	123 (52,1)		
Kontaktas su kalniais	Taip	10 (7,3)	8 (3,4)	2,24 (0,77–6,71)	0,130
	Ne	127 (92,7)	228 (96,6)		
Darbas vaikų darželyje	Taip	16 (11,7)	34 (14,4)	0,79 (0,39–1,54)	0,53
	Ne	121 (88,3)	202 (85,6)		

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Staphylococcus aureus yra dažnas infekcijų sukėlėjas, kuris turi didelį virulentiškumą, gali sukelti ligoninėje ir visuomenėje įgytas infekcijas. *S. aureus* sukelia įvairaus sunkumo odos ir minkštųjų audinių infekcijas, nuo abscesų iki gyvybei pavojingų infekcijų, tokių kaip bakteremija ar sepsis. Nosies kolonizacija *S. aureus* yra laikoma vienu iš stafilokokinių infekcijų rizikos veiksnių. Kai kuriuose tyrimuose teigiama, kad *S. aureus* nešiojimas ant odos ar gleivinėje siekia net 30 proc. sveikų žmonių populiacijos. *S. aureus* nešiojimo dažnis skiriasi priklausomai nuo tiriamos populiacijos [16]. Vaikai yra dažnesni *S. aureus* ir MASA nešiotojai negu suaugusieji, kas paaiškinama elgesio ir bendravimo ypatumais [13].

Tyrimo metu nustatyta, kad *S. aureus* nešiojimo mastas Vilniaus miesto suaugusiųjų populiacijoje siekia 36,7 proc. (137/373). 2015 metais Kirkliauskienės et al. nustatytas *S. aureus* nešiojimo paplitimas tarp Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto pirmo kurso studentų siekė 45,7 proc. (112/245) [39]. 2007–2008 metais Vilniaus mieste atliktas tyrimas ir nustatyta, kad *S. aureus* nešiotojai sudarė 50,8 proc. (273/537) [38]. Remiantis šiais duomenimis, galima teigti, kad stebimas *S. aureus* nešiojimo paplitimo mažėjimas Vilniaus miesto sveikoje visuomenėje. Nešiojimo paplitimo sumažėjimą gali sąlygoti didesnis dėmesys skiriamas asmens higienai. Atlikto tyrimo metu Ukrainoje nustatyta, kad *S. aureus* nešiojimas suaugusiųjų populiacijoje siekia 40,4 proc. (99/245) [50]. Ispanijoje nustatytas *S. aureus* nešiojimas jaunų suaugusiųjų tarpe – 22 proc. (99/445) [25]. Vokietijoje nustatyta *S. aureus* nešiotojų – 27,2 proc. (1 052/3 891) [28], Irane – 22 proc. (440/2 000) [64], Malaizijoje nustatyta *S. aureus* nešiotojų 32 proc. (118/370) [79], Saudo Arabijoje – 18,7 proc. (28/150) [77]. Atliktas tyrimas Europos šalyse: Austrijoje, Belgijoje, Kroatijoje, Prancūzijoje, Vengrijoje, Olandijoje, Ispanijoje ir Švedijoje ir nustatyta 21 proc. (6 093/28 929) *S. aureus* nešiotojų [72]. Lyginant su Lietuvoje ir įvairiose šalyse atliktais tyrimais stebimi *S. aureus* nešiojimo rezultatų skirtumai. Lyginant duomenis tarp skirtingų šalių gautus skirtumus galėjo lemti skirtingas ėminio paėmimas, jų skaičius, pasėlių kultivavimas, imties dydis, ekologinių nišų skaičius bei pasirinktos populiacijos grupės.

Ištyrus iš *S. aureus* nešiotojų išskirtų 137 fenotipiškai skirtingų padermių atsparumus antimikrobinėms medžiagoms buvo nustatyta, kad visos išskirtos padermės jautrios cefoksitinui ir oksacilinui. Tai parodo, kad tarp tiriamųjų nebuvo aptikta MASA

nešiotojų. 2015 metais atliktas tyrimas, kuriame buvo tiriamas *S. aureus* nešiojimo paplitimas tarp Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto pirmo kurso studentų, taip pat buvo nustatyta, kad visos išskirtos padermės jautrios oksacilinui, cefoksitinui [39]. MASA nešiotojų nebuvo nustatyta ir 2007–2008 metais Vilniaus mieste atliktame tyrime [38]. 2010–2011 metais atliktas tyrimas Europos šalyse ir nustatyta 1,3 proc. MASA nešiotojų. Didžiausias MASA nešiotojų paplitimas buvo nustatytas Belgijoje – 2,1 proc., Austrijoje – 1,5 proc., Kroatijoje – 2,0 proc., Prancūzijoje – 1,8 proc., Vengrijoje – 1,5 proc., Olandijoje – 0,8 proc., Ispanijoje – 1,3 proc. ir Švedijoje – 0 proc. [72]. Ukrainoje nustatytas MASA paplitimas nosies landose suaugusiems siekė 3,7 proc. [50], Ispanijoje – 6 proc. [25], Vokietijoje – 0,95 proc. [28], Irane – 1,25 proc. [64], Malaizijoje – 15 proc. [79], Saudo Arabijoje – 6,7 proc. [77]. MASA nešiojimas sveikų žmonių populiacijoje išlieka nedidelis, tačiau MASA sukeltų infekcijų paplitimas Europoje rodo didelius skirtumus tarp šalių. Išanalizavus 2014–2017 metų pateiktus Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro duomenis, MASA sukeltų infekcijų didėjimo tendencija stebima Ispanijoje (25,3 proc.) ir Kroatijoje (28,5 proc.). Mažėjimas stebimas Lietuvoje (8,8 proc.), Lenkijoje (15,2 proc.), Austrijoje (5,9 proc.), Jungtinėje Karalystėje (6,9 proc.), Belgijoje (8,5 proc.), Vokietijoje (9,1 proc.), Prancūzijoje (12,9 proc.), Airijoje (16,2 proc.), Rumunijoje (44,4 proc.) ir Portugalijoje (39,2 proc.) [3]. MASA infekcijų gydymas tampa vis sunkesnis, kadangi MASA padermės yra atsparios β -laktamo antimikrobinėms medžiagoms ir gali įgyti kitų atsparumo veiksnių [16].

Įvertinant *S. aureus* padermių atsparumą antimikrobinėms medžiagoms, tyrimo metu nustatyta, kad 57,7 proc. *S. aureus* padermių atsparios penicilinui. Tyrimo rezultatai panašūs su atliktais tyrimais Vilniuje 2015 ir 2007–2008 metais. 2015 metais nustatytas atsparumas penicilinui siekė 64,7 proc. [39]. 2007–2008 metais nustatyta, kad 65,4 proc. išskirtų *S. aureus* buvo atsparūs penicilinui [38]. Atliktas tyrimas Europos šalyse ir nustatytas *S. aureus* padermių atsparumas penicilinui svyruoja nuo 64,8 iki 87,1 proc. Austrijoje jis siekia – 64,8 proc, Kroatijoje – 77,9 proc., Prancūzijoje – 74,9 proc., Vengrijoje – 76,1 proc., Olandijoje – 68,8 proc., Ispanijoje – 87,1 proc. ir Švedijoje – 65,3 proc. [72].

Tarp išskirtų padermių nustatytas 2,2 proc. atsparumas eritromicinui. Gautas rezultatas panašus lyginant su ankstesniais tyrimais atliktais Vilniaus mieste. 2015 metais nustatytas atsparumas eritromicinui – 1,68 proc. [39]. 2007–2008 metais Vilniuje nustatė < 3 proc. atsparių padermių eritromicinui [38]. Lyginant rezultatus su kitomis šalimis pastebimi skirtumai. Nustatytas atsparumas eritromicinui aštuoniose Europos šalyse:

Austrijoje (13,4 proc.), Belgijoje (16,3 proc.), Kroatijoje (5,7 proc.), Prancūzijoje (16,5 proc.), Vengrijoje (12,1 proc.), Olandijoje (5,3 proc.), Ispanijoje (11,2 proc.) ir Švedijoje (1,5 proc.) [72]. Malaizijoje išskirtų padermių atsparumas eritromicinui – 20 proc. [79], Irane – 32 proc. [64].

Vilniaus mieste iš ištirtos sveikos visuomenės 0,7 proc. išskirtų *S. aureus* padermių buvo atsparios tetraciklinui. Atlikti tyrimai Vilniaus mieste 2015 atsparumo tetraciklinui siekė 5,04 proc. [39]. 2007–2008 metais nustatytas atsparumas tetraciklinui – 8,1 proc. [38]. Gauti duomenys panašūs su Lietuvoje atliktais tyrimais lyginant su atliktu tyrimu aštuoniose Europos šalyse, gautais rezultatais (1,8–7,2 proc.) [72].

Šio tyrimo metu neaptikta cefoksitinui, ciproflaksacinui, gentamicinui, norfloksacinui, oksacilinui, rifampinui ir vankomicinui atsparių *S. aureus* padermių. Gauti duomenys panašūs su ankstesniais metais atliktais tyrimais Vilniaus mieste [38, 39]. Lyginant su kitomis Europos šalimis pastebimi skirtumai. Atliktas tyrimas aštuoniose Europos šalyse atskleidė, kad šiose šalyse neaptikta atsparių padermių tik vankomicinui ir linezolidui [72]. Tokie patys rezultatai gauti ir Irane atliktame tyrimo [64].

Vilniaus miesto visuomenėje išskirtų *S. aureus* padermių mažesnis atsparumas tirtoms antimikrobinėms medžiagoms gali būti susijęs su efektyvia antimikrobinių medžiagų skyrimo ir perdavimo kontrole bei mažu antimikrobinių medžiagų suvartojimu šalyje. Išanalizavus 2017 metų Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro ataskaitos duomenis, kuriuose nurodoma, kad 27 šalyse dalyvėse 1000 asmenų per dieną vidutiniškai tenka 21,8 numatytos terapinės dozės. Atsakaitoje pateikta, kad Lietuva yra 12 vietoje ir numatytos terapinės dozės vidurkis siekia 16,8 [3].

Mokslinėje literatūroje detaliam aptarti rizikos veiksniai, dėl kurių didėja tikimybė būti kolonizuotam *S. aureus*. Aptarta tokių rizikos veiksnių kaip amžiaus, lyties, sezoniškumo, žmogaus gyvenimo būdo, antimikrobinių vaistų vartojimo, hospitalizacijos, padidėjusi kūno masės indekso, kontraceptinių preparatų vartojimo, darbo medicininės srities įstaigose ir kitų įtaka *S. aureus* kolonizacijai [12, 23, 37, 51, 56, 63, 67, 69, 76].

Šio tyrimo metu buvo ieškota sąsajų tarp sveikatos sutrikimų (odos ligų, lėtinių ligų, šeimos narių lėtinių ligų), lyties, amžiaus, vaistinių preparatų vartojimo (hormoninių vaistų, antimikrobinių vaistų) bei tyrimo dalyvių supančios aplinkos, jų laisvalaikio (lankymasis poliklinikoje, sporto šakos kultivavimas, naminių gyvūnėlių laikymas, darbas vaikų darželyje, bendravimas su kaliniais, rūkymas) ir *S. aureus* nešiojimo. Ištyrus 373 respondentų tiriamąją medžiagą ir išanalizavus dalyvių anonimines anketas, atlikta statistinė analizė, siekiant įvertinti tirtų rizikos veiksnių ir *S. aureus* nešiojimo sąsajas.

Apskaičiavus kiekvieno aukščiau minėto veiksnio šansų santykį, nustatyta, kad vyriškoji lytis (ŠS = 1,86, p = 0,031) bei antimikrobinių vaistų vartojimas (ŠS = 1,61, p = 0,031) statistiškai reikšmingai didina riziką būti kolonizuotam *S. aureus*.

Šiame tyrime gauti duomenys, kad vyriškoji lytis siejamas su beveik du kartus padidėjusia rizika būti nešiotojais, atitinka ir Heijer et al. [17] tyrime gautus duomenis. Autoriai nustatė, kad Europos šalyse tarp 32 tūkst. dalyvių (Austrija, Belgija, Kroatija, Prancūzija, Vengrija, Ispanija, Švedija, Olandija ir Jungtinė Karalystė), vyrai turėjo didesnę tikimybę būti kolonizuoti *S. aureus* nei moterys (ŠS = 1,38). Tokie pat rezultatai gauti ir tyrimą atlikus Vokietijoje (ŠS = 1,57, p = 0,02) [78]. Lyginant vyresnio amžiaus pacientus Lenkijoje Pomorska–Wesołowska et al. [57] nustatė, kad vyrams *S. aureus* sukeltos infekcijos pasitaiko du kartus dažniau nei moterims (ŠS = 2,25, p = 0,02). Be to, 2015 m. atliktas tyrimas Lietuvoje taip pat nustatė vyriškąją lytį kaip *S. aureus* nešiojimo rizikos veiksnį (ŠS = 2,06, p = 0,008) [39]. Tokie skirtumai tarp lyčių galėtų būti paaiškinami hormoninės sistemos poveikiu, higienos ypatumų skirtumais, kontraceptinių preparatų vartojimu, skirtinga motyvacija tarp lyčių keisti savo įpročius, ar skirtinga rūkančiųjų dalimi tarp vyrų ir moterų [51, 67, 78].

Statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp *S. aureus* nešiojimo ir antimikrobinių vaistų vartojimo dviejų metų laikotarpiu (ŠS = 1,61, p = 0,031). Kiek kitokie rezultatai aprašyti Lee et al. [43], kurio duomenimis antimikrobinių vaistų vartojimas per pastaruosius 2 mėnesius vaikų tarpe, kurie buvo paskiepyti PCV7 vakcina, mažina riziką būti kolonizuotam *S. aureus*. Tačiau antimikrobinių vaistų vartojimą kaip rizikos veiksnį, pateikė Miller et al., [47], šio darbo autoriai ištyrę vaikus besilankančius dienos centruose, nustatė tiesioginį ryšį tarp antimikrobinių vaistų vartojimo bei padidėjusios rizikos būti kolonizuotam *S. aureus*. Dažniausiai antimikrobinių vaistų vartojimas yra siejamas su asmens hospitalizacija, kuri ženkliai didina riziką būti kolonizuotam *S. aureus*. Be to, antimikrobinės medžiagos veikia ne tik patogeninius mikroorganizmus, tačiau naikina ir žmogaus natūralią mikroflorą, dėl ko asmens organizmą gali kolonizuoti kiti mikroorganizmai, tokie kaip *S. aureus*.

Taip pat šio tyrimo metu buvo nustatyta padidėjusi rizika būti kolonizuotam *S. aureus*, sergant lėtinėmis bei odos ligomis, vartojant hormoninius vaistus, lankantis poliklinikoje, sportuojant, laikant naminius gyvūnus, bendraujant su kaliniais, rūkant ir kuomet šeimos nariai serga lėtinėmis ligomis, tačiau šie rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Išvados:

1. Vilniaus miesto suaugusių asmenų populiacijoje, *Staphylococcus aureus* nešiotojai sudaro 36,7 proc.
2. Išskirtos *S. aureus* padermės buvo jautrios cefoksitinui, oksacilinui, ciprofloksacinui, gentamicinui, norfloksacinui, rifampicinui ir vankomicinui. Didžiausias atsparumas nustatytas penicilinui.
3. Vyriška lytis, antimikrobinų vaistų vartojimas dviejų metų laikotarpiu statistiškai reikšmingai padidina viršutinių kvėpavimo takų kolonizacijos *S. aureus* riziką.

Pasiūlymai:

1. Šviesti visuomenės narius apie tinkamą antimikrobinų vaistų vartojimą. Informuoti apie neigiamus padarinius, kurios sukelia savigyda netinkamais antimikrobiniais vaistais, savavališkas vaistų kurso nutraukimas.
2. Plėsti ir gilinti klinikistų žinias apie tinkamiausių antimikrobinų vaistų parinkimą bei sumažinti jų skyrimą kuomet tai nėra būtina.
3. Supažindinti visuomenės narius su atsparių antimikrobinėms medžiagoms mikroorganizmų plitimo intensyvumu ir keliamomis grėsmėmis.
4. Edukuoti vaikus mokyklose ir darželiuose apie privalomą higieną. Stengtis vaikus sudominti, siekiant juos kuo geriau informuoti apie mikroorganizmus, jų perdavimo kelius.

PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI MAGISTRO BAIGIAMOJO DARBO TEMA

PUBLIKACIJOS

Agnė Kirkliauskienė, Monika Vitkauskaitė, Karolina Žvinytė, **Vaida Leilionaitė, Gintarė Mušauskaitė**, Mindaugas Butikis, Elvyra Stanevičiūtė, Arūnas Baronas. Vilniaus miesto suaugusiųjų populiacijoje paplitusių *Staphylococcus aureus* padermių jautrumo antimikrobiniais vaistams analizė. *Visuomenės sveikata*, 2019; 1(84): 78–84.

PRANEŠIMAI

Žodinis pranešimas

Monika Vitkauskaitė, Karolina Žvinytė, **Vaida Leilionaitė, Gintarė Mušauskaitė**, Agnė Kirkliauskienė (vadov.). *S. aureus* padermių, išskirtų iš sveikų Vilniaus miesto suaugusiųjų, atsparumo antimikrobiniais vaistams tyrimas. VU Medicinos fakultetas, Studentų Mikrobiologijos Mokslinės Veiklos Grupės konferencija. 2018 04 30.

SANTRAUKA

Visuomenėje paplitusių *Staphylococcus aureus* padermių atsparumo antimikrobiniais vaistams tyrimas

Šio tyrimo tikslas – nustatyti *Staphylococcus aureus* nešiojimo mastą Vilniaus miesto suaugusiųjų populiacijoje, ištirti išskirtų *S. aureus* padermių atsparumą antimikrobiniais vaistams ir įvertinti rizikos veiksnius, galinčius turėti įtakos *S. aureus* nešiojimui.

Darbo uždaviniai: 1) Nustatyti *Staphylococcus aureus* nešiojimo mastą suaugusiųjų ir gyvenančių Vilniaus mieste asmenų grupėje; 2) ištirti išskirtų *S. aureus* padermių atsparumą antimikrobiniais vaistams; 3) įvertinti rizikos veiksnius, kurie didina tikimybę tapti *S. aureus* nešiotu.

Metodai. Uždaviniams atlikti, tyrimo dalyviai užpildė anonimines anketas ir iš jų paimta tiriamoji medžiaga. Iš viso dalyvavo 373 asmenys. Iš surinktų mėginių išskirtos grynos kultūros, atlikti identifikaciniai testai, siekiant identifikuoti *S. aureus*. Naudojant diskų difuzijos ir minimalios slopinančios koncentracijos nustatymo metodus įvertintas *S. aureus* padermių atsparumas antimikrobinėms medžiagoms.

Rezultatai. Nustatyta, kad *S. aureus* nešiojimo mastas Vilniaus miesto suaugusiųjų populiacijoje siekė 36,7 proc. Nustatytos 137 fenotipiškai skirtingos *S. aureus* padermės. 57,7 proc. padermių buvo atsparios penicilinui, 2,2 proc. eritromicinui, 0,7 proc. tetraciklinui. MASA nešiotųjų nenustatyta. Įvertinus rizikos veiksnius nustatyta, kad buvimo *S. aureus* nešiotu riziką didina vyriška lytis (OD = 1,86, PI 95 proc. 1,04–3,34, p = 0,031) bei antimikrobinų vaistų vartojimas (OD = 1,61, PI 95 proc. 1,03–2,51, p = 0,031).

Išvados. Vilniaus miesto suaugusių asmenų populiacijoje *Staphylococcus aureus* nešiotjai sudaro 36,7 proc. Išskirtos *S. aureus* padermės buvo jautrios cefoksitinui, oksacilinui, ciprofloksacinui, gentamicinui, norfloksacinui, rifampicinui ir vankomicinui. Didžiausias atsparumas nustatytas penicilinui. Vyriška lytis, antimikrobinų vaistų vartojimas dviejų metų laikotarpiu statistiškai reikšmingai padidina viršutinių kvėpavimo takų kolonizacijos *S. aureus* riziką.

Raktažodžiai: *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* nešiojimas, *S. aureus* atsparumas antimikrobiniais vaistams.

SUMMARY

The Study on Antimicrobial Resistance of Community–Acquired *Staphylococcus aureus* Strains

The aim of this study was to find out the carriage rate of *S. aureus* in adults of Vilnius city population, to estimate the resistance to antimicrobials of isolated strains and to assess risk factors for *S. aureus* carriage.

Goals were to identify the carriage rate of adults of Vilnius city population, to examine the resistance of *S. aureus* strains to antimicrobials and to assess risk factors for *S. aureus* carriage.

Methods. To complete goals participants conducted a questionnaire about themselves and then swabs from their noses and throats were taken. Overall, 373 participants participated in this study. After extracting a pure culture, identification tests were performed, and *S. aureus* strains were identified. Using disk diffusion and minimal inhibitory concentration methods, resistance to antimicrobials were estimated.

Results. The carriage rate of *S. aureus* among adults in Vilnius city was 36,7 %. Overall, 137 phenotypical different strains were detected. 57,7 % of strains were resistant to penicillin, 2,2 % to erythromycin, 0,7 % to tetracycline. No MRSA strains were found. Statistically significance risk factors for carriage of *S. aureus* were identified. They are male gender (OR = 1,86, CI 95 proc. 1,04–3,34, p = 0,031) and a usage of antimicrobials (OR = 1,61, CI 95 proc. 1,03–2,51, p = 0,031)

Conclusions. Adults of Vilnius city community has a 36,7% carriage rate of *Staphylococcus aureus*. Extracted *S. aureus* strains were susceptible to ceftazidime, oxacillin, ciprofloxacin, gentamicin, norfloxacin, rifampicin and vancomycin. The highest resistance level was detected for penicillin. Male gender and the usage of antimicrobials were statistically significant risk factors for *S. aureus* colonization.

Key words: *Staphylococcus aureus*, carriage rate of *S. aureus* *S. aureus*, resistance to antimicrobials.

PADĖKA

Nuoširdžiai norime padėkoti darbo vadovei dr. A. Kirkliauskienei už puikų bendradarbiavimą, vertingas konsultacijas, naudingus patarimus, pastabas bei pagalbą rašant baigiamąjį darbą.

Norime padėkoti Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto, Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedros Mikrobiologijos skyriui už galimybę atlikti tyrimą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ahmadrajabi R, Layegh–Khavidaki S, Kalantar–Neyestanaki D, Fasihi Y. Molecular analysis of immune evasion cluster (IEC) genes and intercellular adhesion gene cluster (ICA) among methicillin–resistant and methicillin–sensitive isolates of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2017;58(4):E308–E14.
2. Akpaka PE, Roberts R, Monecke S. Molecular characterization of antimicrobial resistance genes against *Staphylococcus aureus* isolates from Trinidad and Tobago. *Journal of Infection and Public Health*. 2017;10(3):317–23.
3. Antimikrobinio atsparumo priežiūra Europoje, priežiūros ataskaita, ECDC, 2017. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017> . Prisijungimo data: 2019–01–27.
4. Arnold JC, Bradley JS. Osteoarticular Infections in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(3):557–74.
5. Asadi S, Jamali M. Assessment the Frequency of *Staphylococcus aureus* Golden MethicillinResistant (MRSA) and Vancomycin–Resistant VRSA in Determining the MIC Using E–Test. *Immunological Disorders and Immunotherapy*. 2017;2(1):104.
6. Bagdonaitė R, Valintėlienė R, Griškevičienė J, Macijauskienė A. Meticilinui atsparaus *Staphylococcus aureus* valdymo būklė Lietuvos ligoninėse. *Visuomenės sveikata*. 2009;3:107–14.
7. Bellows C, Smith A, Wheeler J, Morici L. Nasal carriage of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* among students at a Louisiana medical university. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(1):118–9.
8. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*: Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in Activation of Airway Epithelial Proinflammatory Response. *Journal of Pathogens*. 2011;2011:601905.
9. Boswihi SS, Udo EE. Methicillin–resistant *Staphylococcus aureus*: An update on the epidemiology, treatment options and infection control. *Current Medicine Research and Practice*. 2018;8(1):18–24.

10. Canovas J, Baldry M, Bojer MS, Andersen PS, Gless BH et al. Cross – Talk between *Staphylococcus aureus* and Other Staphylococcal Species via the agr Quorum Sensing System. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1733.
11. Chambers HF, DeLeo FR. *Staphylococcus aureus* in the Antibiotic Era. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7(9):629–41.
12. Chen BJ, Xie X Y, Ni L J, Dai X L, Lu Y, Wu X Q, Li H Y, Yao Y D, Huang S Y. Factors associated with *Staphylococcus aureus* nasal carriage and molecular characteristics among the general population at a Medical College Campus in Guangzhou, South China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):28.
13. Chen CH, Kuo KC, Hwang KP, Lin TY, Huang YC. Risk factors for and molecular characteristics of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among healthy children in southern Taiwan, 2005–2010. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018;1–8.
14. Chudobova D, Dostalova S, Balzkova I, Michalek P et al. Effect of Ampicillin, Streptomycin, Penicillin and Tetracycline on Metal Resistance and Non–Resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(3):3233–55.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI supplement M100 (ISBN 1–56238–838–X; ISBN 1–56238–839–8). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2018.
16. Dađi HT, Findik D, Demirel G, Arslan U. Detection of Methicillin Resistance and Various Virulence Factors in *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Nasal Carriers. *Balkan Medical Journal*. 2015;32(2):171–5.
17. den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA, Schellevis FG, Stobberingh EE; APRES Study Team. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin–resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross–sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):409–15.
18. el Atrouni WI, Knoll BM, Lahr BD, et al. Temporal trends in the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Olmsted County, Minnesota, 1998 to 2005. *Clin Infect Dis*. 2009;49(12):130–8.

19. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *PNAS*. 2002; 99(11):7687–92.
20. Foster TJ, Geoghegan JA. *Staphylococcus aureus*. In: Tang Y–W, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman J, editors. *Molecular Medical Microbiology*. Cambridge: Academic Press; 2015. p. 655–674.
21. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017;41:430–49.
22. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The Human Nasal Microbiota and *Staphylococcus aureus* Carriage. *PLoS One*. 2010;5(5):e10598.
23. Gamblin J, Jefferies JM, Harris S, Ahmad N, Marsh P, Faust SN, Fraser S, Moore M, Roderick P et al. Nasal self–swabbing for estimating the prevalence of *Staphylococcus aureus* in the community. *Medical Microbiology*. 2013;62:437–40.
24. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(7):2836–40.
25. Gozalbo D, Falomir MP, Jávega A, Rico H. Nasal isolates of commensal *Staphylococcus aureus* and non–aureus species from healthy young adults in Valencia (Spain) and their resistance to chemotherapeutic agents. *A Epidemiol Public Health*. 2018;1:1004.
26. Hanssen AM, Kindlund B, Stenklev NK, Furberg AS, Fismen S, Olsen RS, Johannessen M, Sollid J. Localization of *Staphylococcus aureus* in tissue from the nasal vestibule in healthy carriers. *BMC Microbiology*. 2017;17(1):89.
27. Harrison EM, Gleadall NS, Ba X, Danesh J, Peacock SJ, Holmes M. Validation of self–administered nasal swabs and postage for the isolation of *Staphylococcus aureus*. *Medical Microbiology*. 2016;65:1434–7.
28. Holtfreter S, Grumann D, Balau V, Barwich A, Kolata J, Goehler A et al. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in the General Population in Northeast Germany: Results of the Study of Health in Pomerania. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(11):2774–85.
29. <http://www.bacteriainphotos.com/Staphylococcusproc.20aureus.html> Prisijungimo data: 2018–06–07.
30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi> Prisijungimo data: 2018–06–10.

31. https://www.rki.de/EN/Content/infections/Diagnostics/NatRefCentresConsultantLab/CONSULAB/EM-images/EM_Tab_Staphylokokken_en.html. Prisijungimo data: 2018-06-06.
32. Humpreys H, Grundmann H, Skov R, Lucet JC, Cauda R. Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and infection*. 2009;2(15):120-4.
33. Idelevich EA, Walther T, Molinaro S, Li X, Xia G, Wieser A, Peters G, Peschel A, Beckera K. Bacteriophage-Based Latex Agglutination Test for Rapid Identification of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(9):3394-8.
34. Jevons MP. "Celbenin"-resistant staphylococci [letter]. *Br Med J*. 1961;1:124-5.
35. Karmakar A, Dua P, Ghosh C. Biochemical and Molecular Analysis of *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates from Hospitalized Patients. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2016;2016:9041636.
36. Karmakar A, Jana D, Dutta K, Dua P, Ghosh C. Prevalence of Panton-Valentine Leukocidin Gene among Community Acquired *Staphylococcus aureus*: A Real-Time PCR Study. *Journal of Pathogenes*. 2018;2018:4518541.
37. Khanal R, Sah P, Lamichhane P, Lamsal A, Upadhaya S, Pahwa VK. Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among health care workers at a tertiary care hospital in Western Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:39.
38. Kirkliauskienė A, Ambrozaitis A, Skov RL, Møller NF. *Staphylococcus aureus* nešiojimo nosyje ir gerklėje paplitimas tarp suaugusiųjų. *Visuomenės sveikata*. 2010;2(49):124-31.
39. Kirkliauskienė A, Ginčaitė A, Balkutė D. *Staphylococcus aureus* nešiojimas tarp Vilniaus universiteto medicinos fakulteto pirmo kurso studentų, atsparumas antimikrobiniais vaistams ir nešiojimo rizikos veiksnių tyrimas. *Medicinos teorija ir praktika*. 2016;22(2):146-151.
40. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, Harrison LH, Lynfield R, Dumyati G, Townes JM, Craig AS, Zell ER, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Fridkin SK, Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. *JAMA*. 2007;298(15):1763-71.
41. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, McDougal LK, Chaitram J, Jensen B, Fridkin SK, Killgore G, Tenover FC.

- Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001–2002. *J Infect Dis.* 2006;193(2):172–9.
42. Landrum ML, Neumann C, Cook C, Chukwuma U, Ellis MW, Hospenthal DR, Murray CK. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* blood and skin and soft tissue infections in the US military health system, 2005–2010. *JAMA.* 2012;308(1):50–9.
 43. Lee GM, Huang SS, Rifas-Shiman SL, et al. Epidemiology and risk factors for *Staphylococcus aureus* colonization in children in the post-PCV7 era. *BMC Infect Dis.* 2009;9:110.
 44. Maželienė Ž, Vaičiulevičienė A, Mickienė Ž, Kirvaitienė J. *Staphylococcus aureus* paplitimas tarp Kauno kolegijos studentų 2003–2012 metais. *Visuomenės sveikata.* 2012;22(5):46–51.
 45. McCaig LF, McDonald LC, Mandal S, Jernigan DB. *Staphylococcus aureus*–associated skin and soft tissue infections in ambulatory care. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1715–23.
 46. Miller LS, Cho J S. Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(8):505–18.
 47. Miller MB, Weber DJ, Goodrich JS, Popowitch EB, Poe MD, Nyugen V, Shope TR, Foster DT, Miller JR, Kotch J. Prevalence and risk factor analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in children attending child care centers. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):1041–7.
 48. Mukherjee DV, Herzig CT, Jeon CY, et al. Prevalence and risk factors for *Staphylococcus aureus* colonization in individuals entering maximum-security prisons. *Epidemiol Infect.* 2014;142(3):484–93.
 49. Nadimpalli M, Heaney C, Stewart JR. Identification of *Staphylococcus aureus* from enriched nasal swabs within 24 h is improved with use of multiple culture media. *Medical Microbiology.* 2014;62:1365–7.
 50. Netsvyetayeva I, Marusza W, Piskorska K, Golas M, Sikora M, Mlynarczyk A, Swoboda-Kopec E, Marusza W, Palmieri P, Iannitti T. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in Ukraine: antibacterial resistance and virulence factor encoding genes. *BMC Infectious Diseases.* 2014;14:128.
 51. Nowak JE, Borkowska, Pawlowski BZ. Sex differences in the risk factors for *Staphylococcus aureus* throat carriage. *Am J Infect Control.* 2017;45(1):29–33.
 52. Ogston A. Micrococcus poisoning. *J Anat Physiol.* 1883;17:24–58.

53. Oliveira D, Borges A, Simoes M. Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):252.
54. Otto M. MRSA virulence and spread. *Cell Microbiol*. 2012;14(10):1513–21.
55. Otto M. Staphylococcus aureus toxins. *Curr Opin Microbiol*. 2014;17: 32–7.
56. Pavilonytė Ž, Kačerauskienė J, Budrytė B, Keizeris T, Junevičius J, Pavilionis A. Staphylococcus aureus paplitimas tarp ikimokyklinio ir mokyklinio amžiaus vaikų. Visuomenės sveikata. *Medicina (Kaunas)*. 2007; 43(11):887–94.
57. Pomorska–Wesołowska M, Różańska A, Natkaniec J, Gryglewska B, Szczypta A, Dzikowska M, Chmielarczyk A, Wójkowska–Mach J. Longevity and gender as the risk factors of methicillin–resistant Staphylococcus aureus infections in southern Poland. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):51.
58. Prabhu K, Rao S, Rao V. Inducible Clindamycin Resistance in Staphylococcus aureus Isolated from Clinical Samples. *J Lab Physicians*. 2011;3(1):25–7.
59. Ragbetli C, Parlak M, Bayram Y, Guducuoglu H, Ceylan N. Evolition of Antimicrobial Resistance in Staphylococcus aureus Isolates by Years. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2016;2016:9171395.
60. Rajesh M, Samundeeswari M, Archana B. Isolation of Biosurfactant Producing Bacteria from Garbage Soil. *Journal of Applied & Environmental Microbiology*. 2017; 5(2):74–8.
61. Saderi H, Emadi B, Owlia P. Phenotypic and genotypic study of macrolides, lincosamide and streptogramin B (MLSB) resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus in Tehran, Iran. *Medical science Monitor*. 2011;17(2):BR48–BR53.
62. Schito GC. The important of the development of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. *Clinical Microbiology and Infectious*. 2006;12(1):3–8.
63. Shinde RV, Pawar SK, Mohite RV, Duggu P. Study of Nasal Carriage of Staphylococcus aureus with Special Reference to Methicillin Resistance among Nursing Staff. *Archives of Clinical Microbiology*. 2015;7:1.
64. Shokouhi S, Darazan IA, Zamanian HM. Community–acquired methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* carriage rate and antimicrobial susceptibility in a tertiary center, Iran. *Journal of Research in medical Sciences*. 2017;22:71.
65. Siegrist J. The Role of Staphylococcus aureus. *Microbiology Focus*. 2014;6:1.
66. Sivaraman K, Venkataraman N, Cole AM. Staphylococcus aureus nasal carriage and its contributing factors. *Future Microbiology*. 2009;4(8):999–1008.

67. Sollid JUE, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen. *Staphylococcus aureus*: Determinants of human carriage. *Infection, Genetics and Evolution*. 2014;531–41.
68. Sommer MOA, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science*. 2009;325(5944):1128–31.
69. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603–61.
70. UK Standards for Microbiology Investigations. Identification of *Staphylococcus* species, *Micrococcus* species and *Rothia* species. *Bacteriology – Identification*. 2014; Nr. 3:1–32.
71. Ullah F, Malik SA, Ahmed J, Shah SM, Ayaz M, Hussain S, Khatoon L. Investigation of the Genetic Basis of Tetracycline Resistance in *Staphylococcus aureus* from Pakistan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2012;11(6):925–31.
72. van Bijnen EME, Paget J, de Lange–de Klerk ES.M., den Heijer CD.J., Versporten A, Stobberingh EE, Goossens H et al. Antibiotic Exposure and Other Risk Factors for Antimicrobial Resistance in Nasal Commensal *Staphylococcus aureus*: An Ecological Study in 8 European Countries. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135094.
73. Vandenesch F, Lina G, Henry T. *Staphylococcus aureus* hemolysins, bi–component leukocidins, and cytolytic peptides: a redundant arsenal of membrane–damaging virulence factors? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:12.
74. Vijayakumaran V. Characterization of *Staphylococcus aureus* Lipase. *Microbiology and Immunology*. Dissertation, 2013.
75. Wertheim HFL, Wash E, Choudhury R, Melles DC, Boelens HA, Miajlovic H, Verbrugh HA, Foster T, van Belkum A. Key Role for Clumping Factor B in *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization of Humans. *Plos Medicine*. 2008;5(1):e17.
76. Xie X, Dai X, Ni L, Chen B. Luo Y, Yao Y, Wu X, Li H, Huang S. Molecular epidemiology and virulence characteristics of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in medical laboratory staff: comparison between microbiological and nonmicrobiological laboratories. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):122.
77. Zakai SA. Prevalence of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among medical students in Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*. 2015;36(7):807–12.

78. Zanger P, Nurjadi D, Gaile M, Gabrysch S, Kremsner PG. Hormonal contraceptive use and persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1625–32.
79. Zarizal S, Yeo CC, Faizal GM, Chew CH, Zakaria ZA, Jamil AIObaidi MM, Syafinaz Amin N, Mohd Nasir MD. Nasal colonization, antimicrobial susceptibility and genotypic pattern of *Staphylococcus aureus* among agricultural biotechnology students in Besut, Terengganu, east coast of Malaysia. *Tropical Medicine International Health*. 2018;23(8): 905–13.

ANKETA

Rizikos veiksnių įvertinimas visuomenės grupėje

ANKETOS NR. _____

LYTIS V – vyras, M – moteris

AMŽIUS (metai)

IŠSILAVINIMAS 1–nebaigtas vidurinis,
2–vidurinis,
3–profesinė ar amatų m–kla,
4–neuniversitetinis aukštasis,
5–universitetinis aukštasis.

DARBOVIETĖ _____

1. Ar turėjote odos ligų?

(1–Taip, 2–Ne)

2. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 3–24 mėn, >24 mėn.

3. Ar esate vartojusi/–ęs antimikrobines medžiagas?

(1–Taip, 2–Ne)

4. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn, >24 mėn.

5. Jei taip, tai kiek kartų per pastaruosius 2 metus?

1 kartą, 2–3 kartus, >3 kartus.

6. Gal atsimenate vartotų antibiotikų vaistų pavadinimus?

7. Ar sergate kuria nors iš šių ligų?

1–cukrinis diabetas,

2–lėtinė inkstų liga,

3–bronchų ir plaučių lėtinės ligos,

4–imuninės sistemos ligos,

5–virškinimo sistemos ligos,

6–onkologinės ligos,

7–kita lėtinė liga _____.

8. Ar lankėtės poliklinikoje?

(1–Taip, 2–Ne)

9. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn, >24 mėn.

10. Ar jums buvo imtas kraujas iš venos?

(1–Taip, 2–Ne)

11. Ar reguliariai vartojate (kortiko) steroidus (pvz.:prednizoną), kitus hormoninius vaistus?

(1–Taip, 2–Ne)

12. Ar turėjote kontaktą su žmogumi, turinčiu odos pažeidimų?

(1–Taip, 2–Ne)

13. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn, >24 mėn.

14. Ar kontaktavote su žmonėmis, dirbančiais sveikatos priežiūros sektoriuje?

(1–Taip, 2–Ne)

15. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn, >24 mėn.

16. Ar turėjote kontaktą su žmonėmis, gyvenančiais senelių namuose?

(1-Taip, 2-Ne)

17. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn, >24 mėn.

18. Jei turite vaikų, ar jie lanko vaikų darželį?

(1-Taip, 2-Ne)

19. Ar kada dirbote vaikų darželyje?

(1-Taip, 2-Ne)

20. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn, >24 mėn.

21. Ar kontaktavote su žmonėmis, esančiais įkalinimo įstaigoje?

(1-Taip, 2-Ne)

22. Ar turėjote kontaktą su neįgaliais žmonėmis, esančiais asmens sveikatos įstaigoje?

(1-Taip, 2-Ne)

23. Ar kultivuojate kokią nors sporto šaką?

(1-Taip, 2-Ne)

24. Jei taip, kokią?

25. Jei taip, ar naudojate inventorių, kuris tiesiogiai liestųsi prie jūsų ir kitų asmenų odos?

(1-Taip, 2-Ne)

26. Ar vartojate intraveninius narkotikus?

(1-Taip, 2-Ne)

27. Ar rūkote?

(1-Taip, 2-Ne)

28. Ar auginate naminius gyvūnėlius?

(1-Taip, 2-Ne)

29. Jei taip, kokius?

30. Kur gyvenate?

1–nuosavas namas,

2–butas,

3–bendrbutis,

4–kitos sąlygos, nurodyti _____.

31. Ar buvote išvykęs už Lietuvos ribų?

(1–Taip, 2–Ne)

32. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn, >24 mėn.

33. Jei taip, kokiose šalyse lankėtės?

34. Ar kas nors iš šeimos narių serga kuria iš išvardintų ligų?

1–cukrinis diabetas,

2–lėtinė inkstų liga,

3–bronchų ir plaučių lėtinės ligos,

4–imuninės sistemos ligos,

5–virškinimo sistemos ligos,

6–onkologinės ligos,

7–odos ligos,

8–kita lėtinė liga _____.

35. Ar kas iš šeimos narių reguliariai vartoja (kortiko)steroidus (pvz.:prednizoną), kitus hormoninius vaistus?

(1–Taip, 2–Ne)

36. Ar kuris šeimos narys yra gulėjęs ligoninėje?

(1–Taip, 2–Ne)

37. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn >24 mėn.

38. Gal kas nors iš jūsų šeimos narių dirba/–o vaikų darželyje?

(1–Taip, 2–Ne)

39. Jei taip, prieš kiek mėnesių?

<6 mėn, 6–12 mėn, 13–24 mėn, >24 mėn.

40. Ar kas nors iš jūsų šeimos narių kontaktavo su žmonėmis, esančiais įkalinimo įstaigose?

(1–Taip, 2–Ne)

41. Ar kas iš šeimos narių turėjo kontaktą su neįgaliais žmonėmis, esančiais asmens sveikatos įstaigoje?

(1–Taip, 2–Ne)