

-4065

doi:10.25143/prom-rsu_2013-01_pdk



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Liene Čupāne

***PANTON-VALENTINE
LEIKOCIDĪNA (PVL) POZITĪVA
S. AUREUS MOLEKULĀRĀ
EPIDEMIOLOĢIJA UN KLĪNIKA
BĒRNIEM LATVIJĀ***

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – bērnu infekcijas slimības

Rīga, 2013

RRC - 4005

1437414



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Liene Čupāne

PANTON-VALENTINE LEIKOCIDĪNA
(PVL) POZITĪVA *S. AUREUS*
MOLEKULĀRĀ EPIDEMIOLOĢIJA
UN KLĪNIKA BĒRNIEM LATVIJĀ

Promocijas darba
kopsavilkums

Specialitāte – bērnu infekcijas slimības

Rīga, 2013

0121007703

Promocijas darbs izstrādāts:

Bērnu Klīniskajā universitātes slimnīcā,
Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Pediatrijas katedrā,
P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) Apvienotās
laboratorijas Molekulārās bioloģijas un ģenētikas nodaļā,
RSU Onkoloģijas institūtā, Rīgā

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med., LZA kor. loc. **Dace Gardovska**,
Rīgas Stradiņa universitātes profesore

Dr. biol., **Edvīns Miklaševičs**,
Rīgas Stradiņa universitātes asociētais profesors

Oficiālie recenzenti:

Dr. med., profesore **Juta Kroiča**, RSU

Dr. med., asociētais profesors **Uga Dumpis**, LU

Dr. med., asociētais profesors **Enoks Biķis**, LU

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2013. gada 8. janvārī plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Internās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



Promocijas padomes sekretāre:

Līga Aberberga
Dr. habil. med., profesore **Līga Aberberga-Augškalne**

Pētnieciskā darba finansējums un atbalsts

1. ESF projekts „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei RSU”, vienošanās Nr.2009 /0147 /1DP /1.1.2.1.2. /09/IPIA/VIAA/009.
2. Valsts pētījuma programmas „Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošo galveno patoloģiju zinātniska izpēte ar multi-disciplināra pētnieciskā konsorcijs palīdzību” projekts Nr. 7 “Bērnu mirstības samazināšana, uzlabojot dzīvībai bīstamu infekcijas slimību agrīnu diagnostiku, ārstēšanas rezultātus un profilaksi Latvijā, izmantojot modernās molekulārās bioloģijas, citometrijas un imūnģenētikas metodes”, 2007. gads.



SATURS

IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI.....	6
DEFINĪCIJAS.....	8
IEVADS.....	9
1.MATERIĀLI UN METODEDES.....	13
1.1. Pētījuma uzbūve.....	13
1.2. Pētījumā izmantotās metodes.....	15
2.REZULTĀTI.....	16
2.1. Stacionārā ārstēto <i>S. aureus</i> pozitīvo pacientu grupas analīze.....	16
2.1.1. Pacientu raksturojums.....	16
2.1.2. Terapijas analīze stacionārā ārstētiem pacientiem ar <i>S. aureus</i> infekciju	19
2.1.3. Panton – Valentine leukocidīna gēnu pozitīvo <i>S. aureus</i> prevalence.....	21
2.1.4. PVL ietekme uz pacientu stacionēšanas ilgumu.....	27
2.1.5. BKUS <i>S. aureus</i> izolātu filoģenētiskais raksturojums.....	29
2.1.6. PVL pozitīva <i>S. aureus</i> klīniskais gadījums Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā.....	32
2.2. Sabiedrībā iegūtā MRSA nēsāšana bērnu sociālās aprūpes centrā.....	36

3.DISKUSIJA.....	39
3.1. PVL prevalence stacionārā ārstētiem pacientiem ar <i>S. aureus</i> infekciju	40
3.2. PVL ietekme uz slimības gaitu stacionārā ārstētiem pacientiem ar <i>S. aureus</i> infekciju.....	43
3.3. PVL ietekme uz stacionēšanas laiku pacientiem ar <i>S. aureus</i> infekciju	45
3.4. <i>S.aureus</i> filoģenētiskais raksturojums.....	45
4.SECINĀJUMI.....	49
5.PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....	50
6.PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU.....	51
7.PUBLICĒTĀS TĒZES UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU.....	52

IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

ACC	– acetilcisteīns
ASV	– Amerikas Savienotās Valstis
BD	– <i>Becton Dickinson</i>
BKUS	– Bērnu Klīniskā Universitātes slimnīca
BSAC	– Bērnu sociālās aprūpes centrs
BURP	– <i>based upon repeat patern</i> . Algoritms, lai aprēķinātu tuvākā iespējamā <i>spa</i> tipa radniecība ar citu <i>spa</i> tipu.
CDC	– <i>Centers for Disease and control and Prevention</i>
CC	– Klindamicīns
CIP	– Ciprofloksacīns
CLSI	– <i>Clinical and Laboratory Standarts Institute</i>
EARSS	– Eiropas Antimikrobiālās rezistences uzraudzības tīkls
ECDC	– Eiropas slimību uzraudzības centrs
EGĀ	– eritrocitu grimšanas ātrums
ERY	– Eritromicīns
ES	– Eiropas Savienība
GEN	– Gentamicīns
HI - MRSA	– ar ārstniecības iestādi asociētais meticilīnrezistentais <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>luk-PV</i> - PVL	– toksīna gēns
<i>mecA</i>	– meticilīna rezistences gēns
MLST	– multilokusa sekvenču tipēšana
MPV	– mākslīgā plaušu ventilācija
MRSA	– meticilīnrezistentais <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	– meticilīna jutīgais <i>Staphylococcus aureus</i>
OX	– Oksacilīns

PFGE	– gēla pulsējošā lauka elektroforēze
PĶR	– polimerāzes ķēdes reakcija
PSKUS	– Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
PVL toksīns	– <i>Panton-Valentine leukocidin</i> toksīns
RIF	– Rifampicīns
<i>S. aureus</i>	– <i>Staphylococcus aureus</i>
SCC <i>mec</i>	– stafilokoku hromosomāla kasete
SI-MRSA	– sadzīvē iegūtais meticilīnrezistentais <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>spa</i>	– stafilokoka A proteīna gēns
ST	– sekvenču tips
STX	– Trimetoprimis-Sulfametoksazols
TET	– Tetraciklīns
VAN	– Vankomicīns

DEFINĪCIJAS

Smagas invazīvas infekcijas – bakterēmija, endokardīts, pneimonija, septisks artrīts, osteomielīts vai cita saslimšana, kuras laikā *S. aureus* izolēts no asinīm vai citām sterilām organisma vidēm.

Vieglas virspusējas infekcijas – infekcijas, kas izveidojušās ādā vai mīkstajos audos - furunkuļi, karbunkuļi, hidradenīti, mastīti, impetigo, folikulīti, paronihija. Virspusēji abscesi – ādas vai ādas derivātu abscesi, kas skar epidermas un dermas slāni.

Sabiedrībā iegūtas *S. aureus* infekcijas – *S. aureus* izdalīts pirmo 48 stundu laikā pēc stacionēšanas slimnīcā pacientam ar saslimšanu.

IEVADS

Staphylococcus aureus ir viens no biežākajiem strutaino infekciju izraisītājiem. *S. aureus* patogenitāti nosaka plašais virulences faktoru klāsts, kas sekmē tā nokļūšanu organisma sterilajās vidēs. Viens no *S. aureus* virulences faktoriem ir γ toksīns Pantona - Valentine leukocidīns (PVL), kura producēšanu nosaka *lukS/lukF-PV* gēnu klātbūtne. PVL ir divu komponentu (LukS-PV un LukF-PV) poras veidojošs toksīns ar pierādītu aktivitāti pret cilvēka leukocītiem. *S. aureus* toksīns Panton – Valentine leukocidīns ir pazīstams jau kopš pagājušā gadsimta 30. gadiem. Sākotnēji PVL pozitīvie *S. aureus* celmi bija aprakstīti kā reti sastopami (vidēji 2% no visiem *S. aureus* izolātiem). Visbiežāk šie celmi tika saistīti ar vieglām virspusējām ādas un mīksto audu infekcijām. Pēdējo desmit gadu laikā šis toksīns ir daudz pētīts ne tikai saistībā ar tā plašo izplatību dažādās populācijās un ģeogrāfiskos reģionos, bet arī ar tā spēju izraisīt neparasti smagas invazīvas saslimšanas. PVL tiek saistīts ar tādu smagu invazīvu saslimšanu izraisīšanu, kā nekrotiska pneimonija, kaulu un locītavu saslimšanas, nekrotizējošs fascīts un miozīts, kā arī *purpura fulminans*. Pasaulē pieaug gadījumu skaits, kad PVL pozitīvie celmi ir saistīti ar sadzīvē iegūtas nekrotiskās pneimonijas saslimšanām. PVL pozitīvā *S. aureus* izraisītās nekrotiskās pneimonijas visbiežāk seko respiratoriem vīrusiem, īpaši gripai, skarot iepriekš veselus bērnus un jaunus cilvēkus. Novērots, ka mirstība šādos gadījumos ir ļoti augsta, līdz pat 75% pirmo 72 stundu laikā pēc saslimšanas. PVL pozitīvo *S. aureus* izsautās kaulu un locītavu infekcijas visbiežāk skar bērnus, pie tam PVL klātbūtne nosaka šo saslimšanu smagāku gaitu. Lai gan Panton–Valentine leukocidīna klātbūtne parasti tiek saistīta ar sabiedrībā iegūto meticilīna rezistentu *S. aureus*, tomēr gēnus šī toksīna producēšanai atrod arī meticilīna jutīgajiem *S. aureus*. Eiropā vairumā gadījumu nekrotisko pneimoniju izraisītāji ir tieši meticilīna jutīgie *S. aureus*. PVL pozitīvo *S. aureus* izraisīto smago, invazīvo infekciju slimības

gaita ir strauja, tāpēc atbilstošas terapijas uzsākšana ir svarīga, lai panāktu labvēlīgu slimības iznākumu.

Eiropā, tai skaitā arī Latvijā, publicētie dati par PVL toksīnu producējošo *S. aureus* celmu ietekmi uz slimības gaitu bērniem ir nepietiekami un pretrunīgi.

Lai apzinātu situāciju Latvijā un veiktu efektīvus un zinātniski pamatotus pasākumus PVL pozitīvo *S.aureus* izplatības ierobežošanai, ir nepieciešams noteikt *S. aureus* klonālo piederību, noteikt klīniski svarīgos patogenitātes faktorus, kā arī veikt molekulāri epidemioloģisku pētījumu.

Darba mērķis bija noteikt PVL pozitīvo *Staphylococcus aureus* molekulārbioloģisko raksturojumu un PVL toksīna ietekmi uz slimības gaitu bērniem stacionārā.

Darba mērķa sasniegšanai tika izvirzīti šādi **darba uzdevumi**:

1. Noteikt PVL pozitīvo *izolātu* prevalenci kultūru izolātos stacionārā ārstētiem bērniem ar *S. aureus* izraisītām infekcijām.
2. Noteikt PVL ietekmi uz slimības gaitu stacionārā ārstētiem bērniem.
3. Noteikt PVL ietekmi uz stacionārā ilgumu hospitalizētiem bērniem ar *S. aureus* infekciju.
4. Identificēt dominējošos *spa* tipus stacionārā ārstētiem bērniem ar *S. aureus* infekciju
5. Noteikt klonālā *spa* tipa ietekmi uz stacionārā ārstēto pacientu slimības gaitu.

Darbu uzsākot tika izvirzīti šādi **pētījuma jautājumi**:

1. Vai Latvijā vērojama PVL pozitīvo *S. aureus* izplatība bērniem stacionārā?
2. Kāda ir biežākā klīniskā PVL pozitīvo *S.aureus* infekcijas forma bērniem stacionārā Latvijā?
3. Vai PVL klātbūtne ietekmē pacientu slimības gaitu un iznākumus?

4. Vai PVL pozitīvo *S. aureus* genotipiskais raksturojums pēc *spa* gēna ir līdzīgs Eiropā sastopamo *S. aureus spa* gēna tipiem?

Darba zinātniskā novitāte - pierādīta statistiski ticama PVL ietekme uz stacionēšanas ilgumu bērniem ar smagām invazīvām saslimšanām. Pirmo reizi tika raksturoti Latvijā sastopamie PVL poz *S. aureus* izolāti, kas veido CC435 klasteri.

Darbs uzrakstīts latviešu valodā un noformēts uz 122 lappusēm. Darbam pievienoti četri pielikumi. Darbam ir klasiska uzbūve, tas ietver 14 daļas: anotāciju latviešu un angļu valodā, ievadu, problēmas aktualitāti, darba mērķi un darba uzdevumus, darba zinātnisko novitāti, literatūras apskatu, materiālus un metodes, rezultātus, diskusiju, secinājumus, publikāciju sarakstu un literatūras sarakstu, kurā iekļauti 187 avoti. Rezultāti atspoguļoti 19 tabulās un 17 attēlos.

Darba gaitā tika veikta 224 *S. aureus* izolātu molekulāri ģenētiski izmeklējumī, kā arī retrospektīvi analizētas pacietnu medicīniskās kartes, izmantojot izstrādātu anketu.

Par promocijas darbu ir 22 publikācija, tai skaitā, 1 starptautiski citētā medicīnas zinātniskajā izdevumā (reģistrēts PubMed datu bāzē), 1 monogrāfija, 4 publikācijas RSU Zinātnisko rakstu krājumā un *Acta Chirurgica*, publicētas 6 pētījuma tēzes starptautiska mēroga kongresos un 10 – Latvijas mēroga zinātniskajos kongresos. Par darba tēmu ir 6 uzstāšanās starptautiskās konferencēs ar stenda referātiem, 4 uzstāšanās vietējās zinātniskās konferencēs ar mutiskiem referātiem un 6 uzstāšanās vietējās zinātniskās konferencēs ar stenda referātiem.

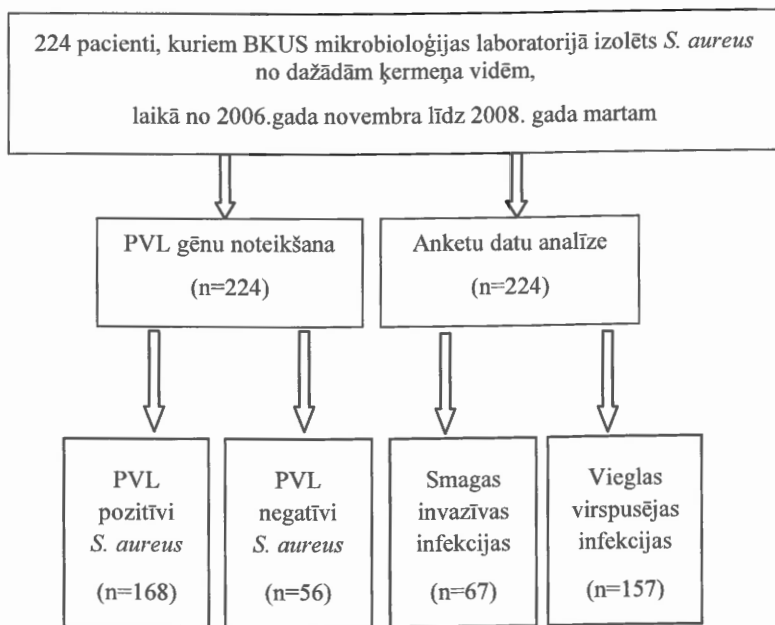
Promocijas darba “Panton – Valentine leikocidīna (PVL) pozitīva *S. aureus* molekulārā epidemioloģija un klīnika bērniem Latvijā” aprobācija notika RSU Pediatrijas katedras sēdē 2012. gada 13. martā.

Pētījumā iegūtie dati par PVL pozitīvo *S. aureus* molekulāro epidemioloģiju un klīniskajām formām bērniem, ka arī par PVL ietekmi uz *S. aureus* infekcijas norises gaitu, tika izmantoti, lai izveidotu praktiskos ieteikumus, kas varētu būt par pamatu praktisko vadlīniju izstrādāšanai PVL pozitīvu *S. aureus* infekciju diagnostikā, terapijā un ierobežošanā.

1. MATERIĀLI UN METODEDES

1.1. Pētījuma uzbūve

Pētījums ir retrospektīvs, veikts Bērnu Klīniskajā Universitātes slimnīcā Rīgā, P. Stradiņa Klīniskajā Universitātes slimnīcas (PSKUS) Apvienotās laboratorijas Molekulārās bioloģijas un ģenētikas nodaļā un Rīgas Stradiņa Universitātes (RSU) Pārmantotā vēža institūtā, Rīgā (att. 1.1.).



1.1. att. Pētījuma uzbūve

Pētījumā tika iekļautas 224 *S. aureus* kultūras, kas iegūtas no Bērnu Klīniskās universitātes slimnīcā stacionēto bērnu asinīm, likvora, strutām, operāciju materiāla, intravenoziem katetriem. Izolātu mikrobioloģiskā izmeklēšana tika veikta Bērnu Klīniskās universitātes slimnīcas Mikrobioloģijas laboratorijā, turpmākā molekulārģenētiskā izolātu izmeklēšana tika veikta

P. Stradiņa Klīniskajā Universitātes slimnīcas (PSKUS) Apvienotās laboratorijas Molekulārās bioloģijas un ģenētikas nodaļā un Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Pārmantotā vēža institūtā, Rīgā.

Slimnieku demogrāfiskās informācijas un slimības klīniskās gaitas datu analīzē tika veikta 224 pacientiem, kuri laika periodā no 2006. gada novembra līdz 2008. gada martam bija stacionēti BKUS un, kuriem BKUS mikrobioloģijas laboratorijā tika identificētas pozitīvas *S. aureus* kultūras, kas iegūtas no asinīm, likvora, strutām, operāciju materiāla, intravenoziem katetriem. Visi pacienti tika iedalīti divās grupās, atkarībā no *luk-PV* klātbūtnes – pacienti ar *S. aureus* izraisītām PVL pozitīvām infekcijām un PVL negatīvām infekcijām (katra grupa tika sadalīta divās grupās – pacienti ar smagām invazīvām infekcijām un pacienti ar vieglām virspusējām infekcijām). Pacientu grupu raksturošanai izmantoti šādi rādītāji – pacientu mediānais vecums, dzimums, blakusslimšanas, infekcijas iegūšanas vieta, veiktā ārstēšana (antibakteriāla terapija, ķirurģiskas manipulācijas). P vērtība tika izmantota, lai salīdzinātu pacientus, kuriem bija smagas invazīvas infekcijas ar pacientiem, kuriem bija vieglas virspusējas infekcijas. Pēc iekļaušanas pētījumā katram bērnam tika piešķirts identifikācijas numurs. Izmantojot anketēšanas metodi, tika iegūti dati ne tikai par bērna slimības anamnēzi, bet arī demogrāfiskie dati un slimības klīnisko gaitu un izmantoto ārstēšanu. Anketas paraugs darba pielikumā.

Pētījuma ietveršanas kritēriji: *S. aureus* kultūras, kas iegūtas no asinīm, likvora, strutām, operāciju materiāla, intravenoziem katetriem BKUS stacionētiem bērniem.

Pētījuma izslēgšanas kritēriji – personas vecākas par 18 gadiem. Pētījuma protokolu apstiprinājusi Latvijas centrālā Ētikas komisija.

1.2. Pētījumā izmantotās metodes

Darba gaitā tika izmantotas bakterioloģiskās izmeklēšanas metodes – *S. aureus* identifikācija līdz sugai veica izmantojot pusautomātisko BBL CRYSTAL GP ID paneli. Antibakteriālās jutības noteikšana notika atbilstoši CLSI standartiem (aktuālā versija).

Tika izmantotas šādas molekulāri ģenētiskās izmeklēšanas metodes – *S. aureus mecA* gēna un *lukS/-lukF-PV* gēnu noteikšana tika veikta izmantojot PĶR. Izolāti tika tipēti pēc *spa* gēna un analizēti, izmantojot Ridom StaphType (Ridom GmbH) datorprogrammu. *Spa* sekvenču radniecības noteikšanai un klonālo klasteru izveidošanai tika izmantots BURP (Ridom GmbH) algoritms. *S. aureus* izolātu tipēšana pēc MLST tika veikta kā iepriekš aprakstīts. SCCmec tipēšanai tika izmantota multiplex PĶR metode. Datu statistiskā apstrādei tika izmantota Windows SPSS 18.0 versija. Statistisko rādītāju salīdzināšanai izmantoti: kvantitatīviem datiem Manna – Vitnija (*Mann-Whitney*) un kvalitatīviem datiem hī kvadrāta (*Chi-Square*), Fišera (*Fisher's Exact*) testi.

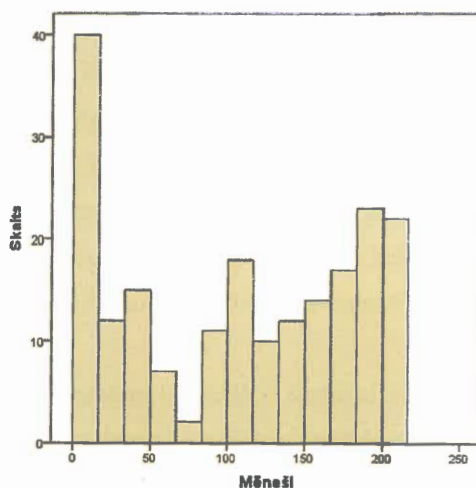
2. REZULTĀTI

2.1. Stacionārā ārstēto *S. aureus* pozitīvo pacientu grupas analīze

2.1.1. Pacientu raksturojums

Slimnieku demogrāfiskās informācijas un slimības klīniskās gaitas datu analīzē secīgi tika iekļauti 224 bērni, kuri laika periodā no 2006. gada novembra līdz 2008. gada martam bija stacionēti BKUS un, kuriem BKUS mikrobioloģijas laboratorijā identificētas pozitīvas *S. aureus* kultūras un, kuri atbilda pētījuma ietveršanas kritērijiem.

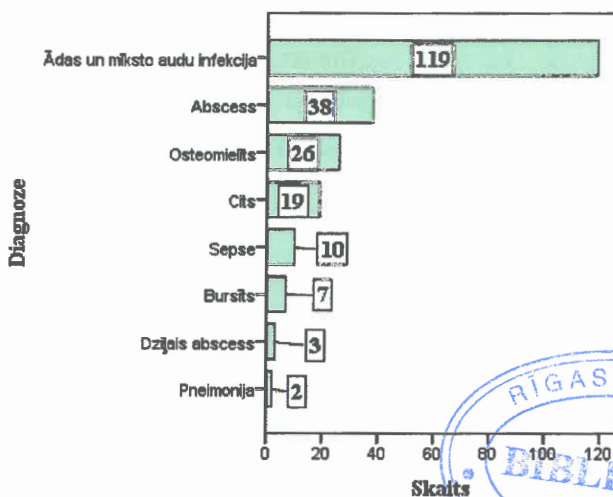
S. aureus paraugi 134 (59,9%) gadījumos izolēti zēniem, 92 (41,1%) – meitenēm. Vidējais pacientu vecums, kuri stacionēti BKUS šajā laika periodā un, no kuriem tika izolēti *S. aureus*, bija 8,9 gadi jeb 107,4 (SD 73.4) mēneši, no viena mēneša līdz 17,8 gadiem (214 mēnešiem), skatīt 2.1.attēlu.



2.1. att. Pacientu vecuma histogramma, kuriem BKUS mikrobioloģijas laboratorijā izolēts *S. aureus*. Pacientu mediānais vecums 9,5 gadi (114 mēneši) (IQR 29;114)

Bērni pārsvarā tika stacionēti no mājām 83,9% (n=188), 13,8% (n=31) gadījumos no cita stacionāra, 2,2% gadījumos no bērnu aprūpes centra (n=5).

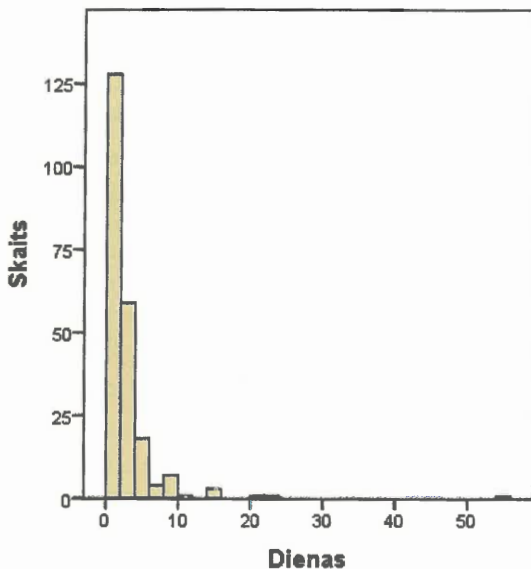
No visiem analizētajiem pacientiem, 18,8% (n=42) bija blakus slimības - ādas slimības (atopisks dermatīts, ihtioze, scabies) (n=7), CNS patoloģijas (n=6), kaulu sistēmas salimšanas (juvenila osteohondroze, hronisks osteomielīts) (n=4), neiznēsātība (n=3), anēmija (n=3), sirds patoloģijas (iedzimta sirdskaite, sirds ritma traucējumi) (n=3), pilorostenoze (n=2), imūndeficīts (n=2), dermatomiozīts (n=2), pārtikas alerģija (n=2), citas saslimšanas (nieru patoloģija, traheomalācija, narkomānija, adipozitāte, iedzimta acs patoloģija, glikozes tolerances traucējumi, hronisks apendicīts). Galvenie stacionēšanas iemesli: strutainas ādas un zemādas infekcijas (furunkuloze, panarīciji, limfadenīti, mastīti) – 53,1% (n=119), abscesi – 17% (n=38). Osteomielīts diagnosticēts 11,6% (n=26) gadījumu, 4,4% (n=10) gadījumu pacientiem attīstījusies sepse. Pārējiem pacientiem konstatētas citas dažāda veida saslimšanas (2.2. att.).



2.2. att. Pētījumā iekļauto pacientu stacionēšanas diagnozes

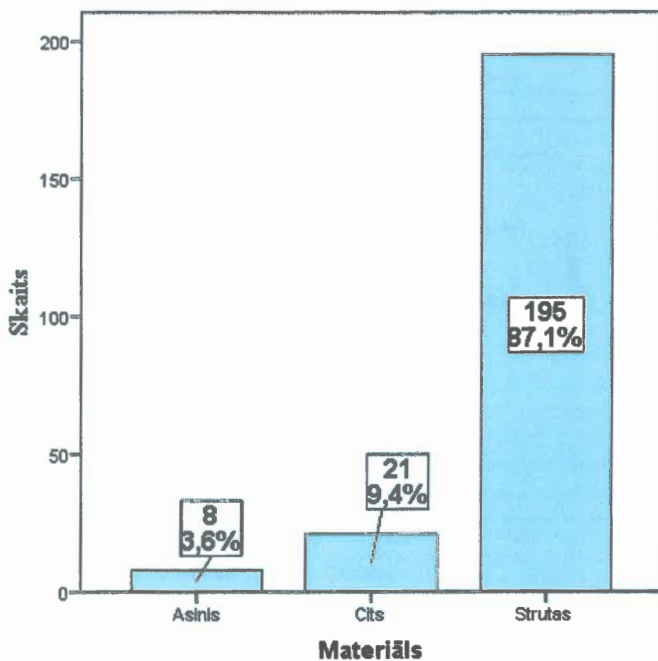
S. aureus infekcija galvenokārt iegūta ārpusstacionāra apstākļos 78,6% (n=176). Stacionārā iegūta *S. aureus* infekcija bija 21,4% (n=48) pacientiem.

Vairumā gadījumu *S. aureus* kultūras savāktas pirmo 48 stundu laikā – 76,7% (n=171) (2.3. att.).



2.3. att. Kultūras paņemšanas laika histogramma

S. aureus paraugi visbiežāk tika iegūti no strutām operatīvu procedūru laikā vai aspirācijas veidā, pārējie paraugi tika iegūti no asinīm un no citām organisma vidēm (2.4.att.).

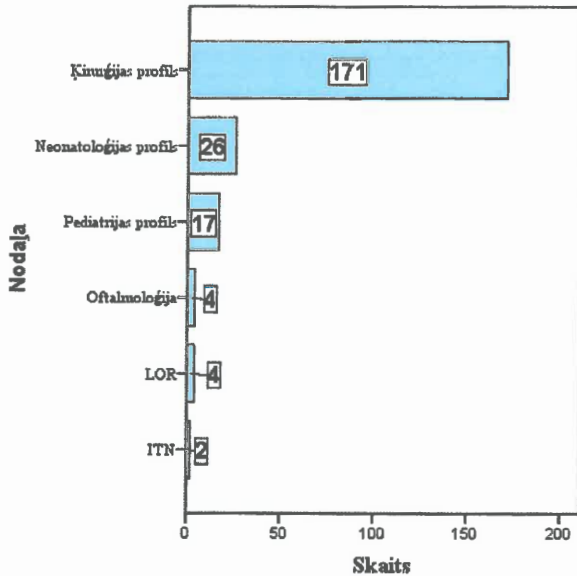


2.4. att. Slimnieku materiāls *S. aureus* kultivēšanai

Cits - no vēdera dobuma šķidrums n=1, pleiras šķidrums n=1, eksudāta n=2, intubācijas caurules n=2, perifērā venozā katetera n=1, urīna n=2, granulācijas audiem n=1.

2.1.2. Terapijas analīze stacionārā ārstētiem pacientiem ar *S. aureus* infekciju

Pacienti pārsvarā stacionēti dažādu profilu ķirurģijas nodaļās (strutainā ķirurģija, abdominālā ķirurģija, neiroķirurģija, torakālā ķirurģija, traumatoloģija), pārējie pacienti stacionēti neonatoloģijas un pediatrijas profila nodaļās, kā arī intensīvās terapijas nodaļā (2.5. att.).



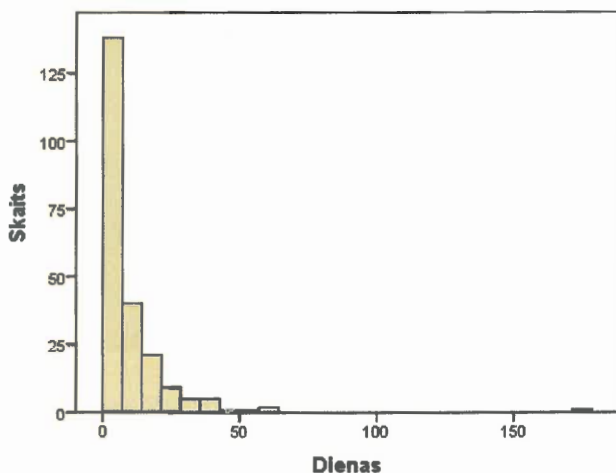
2.5. att. Analizēto pacientu sadalījums pa nodaļām

Antibakteriālā terapija tika nozīmēta 216 (96,4%) no 224 pacientiem. Visiem pacientiem, kuri nesaņēma antibakteriālo terapiju, tika veiktas ķirurģiskas manipulācijas. Ziņas par diviem pacientiem pielietoto ārstēšanu nebija pieejamas.

Ķirurģiskas manipulācijas tika veiktas 172 (75,5%) pacientiem. Visbiežāk tika veikta incīzija un drenāža 79,1% (n=136). Osteoperforācija tika veikta 15 pacientiem. Pārējiem pacientiem tika veiktas citas ķirurģiskas manipulācijas: paranefrālā dobuma drenāža (n=1), ventrikuloperitoneālā šunta izņemšana un nomaiņa (n=1), torakotomija un pleiras dobuma drenāža (n=2), adatas aspirācija (n=1), frontoetmoidotomija (n=1), laparatomija (n=2), laparoskopija un apendektomija (n=1), sekvestrektomija (n=1), eksostožu ekscīzija (n=1), limfangiomas ekscīzija (n=1), oftalmoloģiska operācija (n=1).

Mediānais hospitalizācijas ilgums, pētījumā iekļautajiem pacientiem bija 6 dienas (IQR 4,0;12,0). Stacionārā pavadītais laiks variēja no 1 līdz

174 dienām (2.6. attēls). Neviens no pētījumā iekļautajiem bērniem hospitalizācijas laikā nav miris.

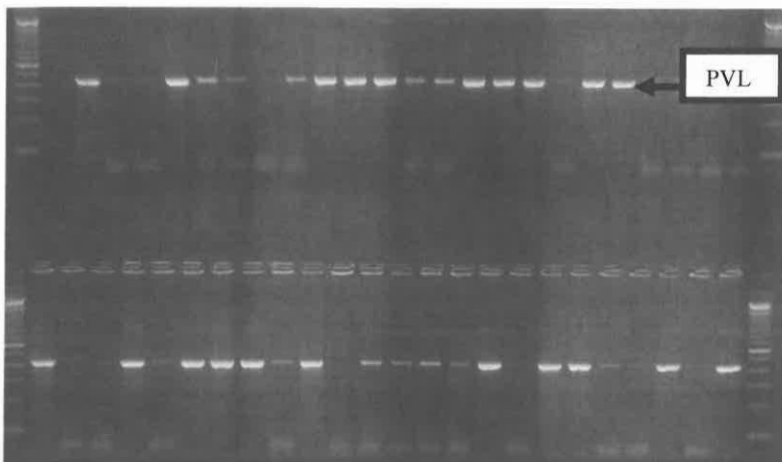


2.6. att. Pacientu stacionēšanas ilguma histogramma

2.1.3. Panton-Valentine leukocidīna gēnu pozitīvo *S. aureus* prevalence

Rezultāti balstās uz anketu datu analīzi, kas apstrādāti izmantojot pielāgotu Microsoft Excel 2003, Windows SPSS 18.0 versiju. Anketas veidlapu skatīt pielikumā. Laika posmā no 2006. gada novembra līdz 2008. gada martam pētījumā tika iekļauti 224 pacienti, kuriem tika laboratoriski pierādīta *S. aureus* infekcija.

Pētot PVL pozitīvo *S. aureus* prevalenci BKUS stacionētiem bērniem ar *S. aureus* infekciju, PVL gēnu klātbūtne tika pierādīta 75,0% (n=168) pacientu (95% CI 68,9 –80,2%) (2.7. att.).



**2.7. att. Amplifikācijas produktu sadalījums 2% agarozes gēlā
S. aureus paraugiem, kas izolēti Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas
mikrobioloģijas laboratorijā**

Pacientu raksturojums, atkarībā no PVL klātbūtnes *S. aureus* izolātos un slimības gaitas, attēlots 2.1. un 2.2. tabulā.

Pacientu raksturojums, kuriem tika konstatēta PVL gēnu klātbūtne

Rādītāji	Visi pētījumā iekļautie pacienti	<i>S. aureus</i> PVL(+) n=168		
		smagas invazīvas infekcijas n=42	vieglas virspusējas infekcijas n=126	p ¹
Mediānais vecums, mēn., (min.-maks.)	114 (1-214)	112 (1-214)	112 (1-214)	0,947
Dzimums (meitenes)	92 (41,1%)	16 (39,0%)	51 (40,0%)	0,897
Blakus slimības	42 (18,8%)	20 (48,8%)	11 (8,7%)	<0,001
Sabiedrībā iegūta	176 (78,6%)	24 (48,8%)	124 (91,3%)	<0,001
Nozokomiāla	48 (21,4%)	17 (51,0%)	3 (8,7%)	<0,001
Antibakteriālā terapija	214 (95,5%)	39 (95,1%)	121 (95,3%)	1,000
Ķirurģiskas manipulācijas	172 (75,7%)	29 (72,5%)	95 (74,8%)	0,771

¹ p vērtība, lai salīdzinātu pacientus pēc *S. aureus* infekcijas norises smaguma - smagas invazīvas infekcijas/ vieglas virspusējas infekcijas.

Pacientu raksturojums, kuriem netika konstatēta PVL gēnu klātbūtne

Rādītāji	Visi pētījumā iekļautie pacienti	<i>S. aureus</i> PVL(-) n=56		
		smagas invazīvas infekcijas n=25	vieglas virspusējas infekcijas n=31	p ²
Mediānais vecums, mēn., (min.-maks.)	114 (1-214)	142 (1- 210)	87 (2-213)	0,959
Dzimums (meitenes)	92 (41,1%)	11 (47,8)	14 (42,4%)	0,689
Blakus slimības	42 (18,8%)	9 (39,1%)	2 (6,1%)	0,004
Sabiedrībā iegūta	176 (78,6%)	13 (56,5%)	27 (81,8%)	0,039
Nozokomiāla	48 (21,4%)	10 (43,5%)	6 (18,2%)	<0,001
Antibakteriālā terapija	214 (95,5%)	23 (100%)	31 (93,9%)	0,507
Ķirurģiskas manipulācijas	172 (75,7%)	19 (82,6%)	25 (78,1%)	0,745

² p vērtība, lai salīdzinātu pacientus pēc *S. aureus* infekcijas norises smaguma - smagas invazīvas infekcijas/ vieglas virspusējas infekcijas.

Salīdzinot analizētos datus pacientu grupām ar smagām invazīvām infekcijām un pacientiem ar vieglām virspusējām saslimšanām, netika novērota statistiski ticama atšķirība pacientu mediānajā vecumā, dzimumā, kā arī pielietotajā terapijā – antibakteriālajā terapijā un veikto ķirurģisko manipulāciju biežumā, ne pacientiem ar PVL pozitīvām *S. aureus* infekcijām, ne pacientiem ar PVL negatīvām infekcijām.

Pacientu grupā ar smagām invazīvām infekcijām bija vairāk pacientu ar nozokomiāli iegūtām *S. aureus* izraisītām infekcijām ($p < 0,001$). Sabiedrībā iegūtas infekcijas biežāk tika konstatētas pacientiem ar vieglām virspusējām infekcijām ($p < 0,001$). Savukārt pacientiem ar blakussaslimšanām biežāk bija attīstījušās smagas invazīvas *S. aureus* infekcijas ($p < 0,001$). Atrastās atšķirības bija statistiski ticamas abās pacientu grupās, gan pacientiem ar PVL pozitīvajām *S. aureus* infekcijām, gan ar PVL negatīvajām *S. aureus* infekcijām (2.1.tabula).

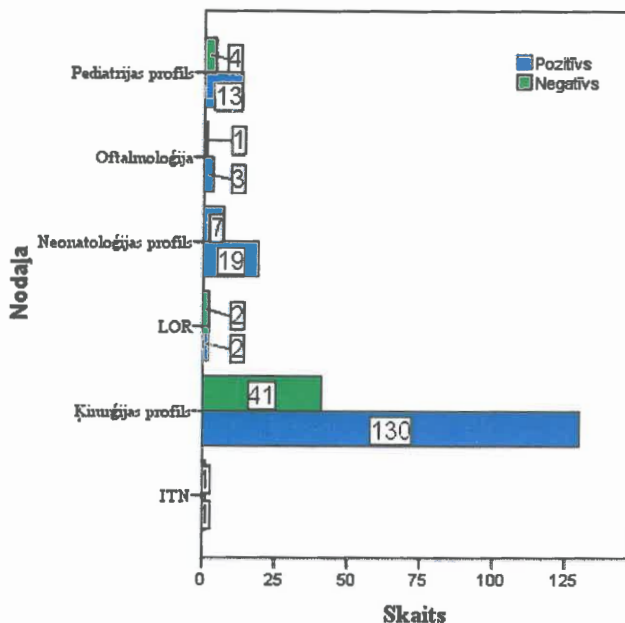
Diagnožu sadalījums pacientiem ar PVL poz. un PVL neg. *S. aureus* izolātiem parādīts 2.3. tabulā. Pacientiem ar izdalītu PVL pozitīvo *S. aureus* vieglas virspusējas infekcijas diagnosticēja 75% ($n=126$) gadījumu. PVL negatīvo *S. aureus* gadījumā biežāk nekā PVL pozitīvo *S. aureus* gadījumā tika diagnosticētas smagas invazīvas infekcijas, attiecīgi 45% ($n=25$)/25% ($n=42$).

**Pantona –Valentina leikocidīna pozitīvo *S. aureus* klīniskās izpausmes
salīdzinot ar PVL negatīvajiem *S. aureus* (p=0,014)**

Klīniskās izpausmes		PVL pozitīvie <i>S. aureus</i> (n=168)	PVL negatīvie <i>S. aureus</i> (n=56)
Vieglas virspusējas infekcijas (n=157)	Virspusēji abscesi (n=38) Citas ādas un mīksto audu infekcijas (n=119)	126 (75%)	31 (55%)
Smagas invazīvas infekcijas (n=67)	Kaulu un locītavu infekcijas (n=33) Citas infekcijas (n=34)	42 (25%)	25 (45%)

Nosakot katras diagnožu grupas attīstības iespējamību atkarībā no PVL klātbūtnes, izrādījās, ka virspusējo abscesu attīstības risks ir 2,49 reizes lielāks gadījumos, ja tiek izolēts PVL pozitīvs *S. aureus*. Šāds riska pieaugums ir ar 10% statistisko ticamību (p=0,07) Savukārt kaulu, locītavu infekciju risks un citu infekciju risks, ja *S. aureus* nes PVL gēnu, nepaaugstinājās.

Lielākā daļa no analizētajiem pacientiem, kuriem tika identificēts PVL pozitīvs *S. aureus* stacionēti ķirurģijas profila nodaļā (att. 2.8.).



2.8. att. Pacientu sadalījums pa nodaļām atkarībā no PVL gēnu klātbūtnes *S. aureus* izolātos

2.1.4. PVL ietekme uz pacientu stacionēšanas ilgumu

Stacionēšanas mediānais ilgums pacientiem, kuriem izolēja PVL pozitīvos *S. aureus* ar pacientiem, kuriem izolēja PVL negatīvos *S. aureus*, statistiski neatšķirās, PVL pozitīvajā grupā tās bija 6,0 dienas (IQR 4,0;10,8), bet PVL negatīvajā grupā 8,0 dienas (IQR 4,0; 14,0). Savukārt, salīdzinot mediāno stacionēšanas ilgumu pacientu grupā, ar smagām invazīvām *S. aureus* izraisītām infekcijām, kā osteomielīts, dziļie abscesi, pneimonija, bakterēmija, atrasta statistiski ticama atšķirība starp PVL pozitīvo un PVL negatīvo pacientu grupu. Pacientiem ar PVL negatīvu *S. aureus* izsuktām infekcijām mediānais

stacionēšanas ilgums bija 12,0 dienas (IQR 6,0; 24,0). Septiņas dienas garāks mediānais stacionēšanas laiks bija pacientu grupai ar smagām invazīvām sasilšanām, kuras izraisījis PVL pozitīvais *S. aureus*, 19 (IQR 12,5;19,0) dienas. Savukārt pacientu grupā ar vieglām virspusējām *S. aureus* izraisītām infekcijām mediānie stacionēšanas ilgumi PVL pozitīvajā grupā un PVL negatīvajā grupā bija līdzīgi, attiecīgi 5,0 (IQR 4,0;7,0) dienas un 6,5 (IQR 4,0; 10,0) dienas (2.4.tabula).

2.4. tabula

Mediānais stacionēšanas ilgums pacientiem, kuriem izolēts *S. aureus* atkarībā no PVL klātbūtnes *S. aureus* izolātos

Rādītāji	PVL(+) Mediānais stacionēšanas ilgums (dienas)	PVL(-) Mediānais stacionēšanas ilgums (dienas)	P vērtība
Visi pacienti (n=224)	6,0 (IQR 4;10,5)	8,0 (IQR 4;14)	0,088
Smagas invazīvas infekcijas (n=67)	19,0 (IQR 12,5;28)	12 ,0 (IQR 6;24)	0,033
Virspusējas ādas un mīksto audu infekcijas (n=157)	5,0 (IQR 4;7)	6,5 (4;10)	0,034

Garāks stacionēšanas laiks tika novērots pacientu grupā ar blakussasilšanām, salīdzinot ar pacientiem, kuriem blakussasilšanu nebija, attiecīgi 11/5 dienas ($p<0,001$). Savukārt pacienti ar blakussasilšanām, kuriem tika izolēts PVL pozitīvs *S. aureus*, tika stacionēti 5 dienas ilgāk kā pacienti, kuriem izolēja PVL negatīvo *S.aureus*, attiecīgi mediānais stacionēšanas ilgums bija 15 un 10 dienas ($p<0,001$). Pacientu grupā bez

blakussalimšanām mediānais stacionēšanas ilgums starp PVL pozitīvajiem pacientiem un PVL negatīvajiem pacientiem atšķīrās tikai par 2,5 dienām, attiecīgi 5,0/7,5 dienas (2.5. tabula).

2.5.tabula

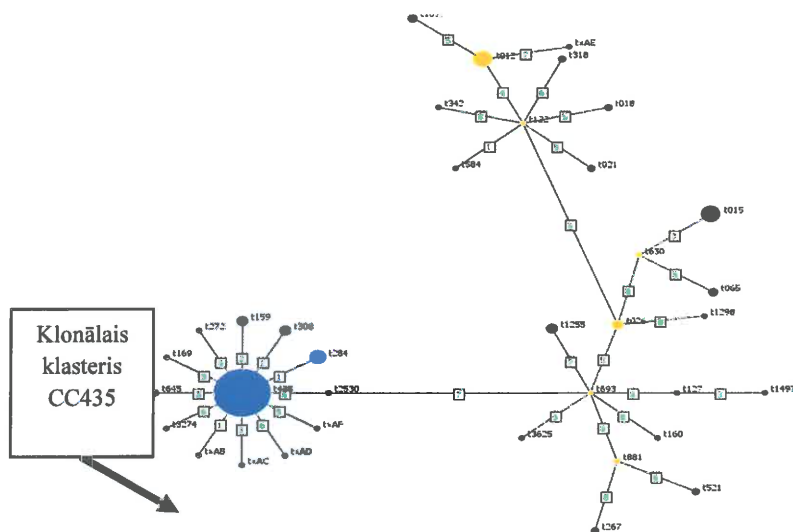
Mediānais stacionēšanas ilgums pacientiem atkarībā no blakussalimšanu esamības un PVL klātbūtnes *S. aureus* izolātos

Mediānais stacionēšanas ilgums (dienas)	Blakus slimības (n=42)	Nav zināmas blakus slimības (n=182)
Visi pacienti p<0,001	11 (IQR 6;25)	5 (IQR 4;10)
PVL + p<0,001	15 (IQR 6;27)	5 (IQR 4;8)
PVL – p=0,164	10 (IQR 6;17)	7,5 (IQR 4;13,5)

2.1.5. BKUS *S. aureus* izolātu filoģenētiskais raksturojums

S. aureus tipēšana pēc *spa* gēna tika veikta 219 izolātiem. Piecu atlikušo *S. aureus* izolātu analīze netika veikta, jo šo izolātu kultūras nebija pieejamas vai nebija izmantojamas *spa* secību noteikšanai un analīzei. Tipēšanas rezultātā tika identificēti 98 dažādi *spa* tipi. Lielākā daļa (41.1% (n=90)) tipēto *S. aureus* izolātu bija vienādi (t435 (n=52)) vai tuvu radniecīgi (t308(n=10), t284(n=10), t159 (n=5)). Pārējie biežāk identificētie *spa* tipi bija t012 (8,6% (n=19)), t015

(6,8% (n=15)), *t1318* (2,7% (n=6)) un *t1397* (1,8% (n=4)) (2.9. attēls).



2.9. att. Izdalīto *S. aureus* BURP analīze

Apļu diametrs ir proporcionāls attiecīgā *spa* tipa izolātu skaitam. Skaitļi kvadrātos norāda ģenētisko attālumu starp *spa* tipiem

Ņemot vērā BURP algoritmu, tika izveidots viens klonālais klasteris (CC), kur ģenētisko soļu attālums starp *spa* tipiem bija 2 vai mazāk. Pie CC435 piederēja šādi *spa* tipi – *t435*, *t159*, *t308*, *t284*, *txAB*. Lai analizētu izveidotā klonālā klastera saistību ar *S. aureus* infekcijas gaitu tika izveidotas divas izolātu grupas – izolāti, kas ietilpst CC435 un pārējie *S. aureus* izolāti ar citiem *spa* tipiem, kas neietilpst CC435.

Tika konstatēts, ka PVL pozitīvie *S. aureus* izolāti, vienādi bieži izraisa vieglas virspusējas infekcijas abās analizētajās *S. aureus* izolātu grupās (CC435/pārējie *spa* tipi). Savukārt PVL negatīvie *S. aureus* izolāti, kuri

nepiederēja CC435, biežāk izraisīja smagas invazīvas infekcijas, nekā PVL negatīvie CC435 ietilpstošie *S. aureus* izolāti. Atšķirība bija statistiski ticama ($p=0,040$) (2.6.tabula).

2.6. tabula

BKUS pacientu *S. aureus* izolātu filoģenētiskais raksturojums pēc *spa* tipa

Spa tips (n=219)	PVL +			PVL -		
	Vieglas virspusējas infekcijas n(%)	Smagas invazīvas infekcijas n (%)	P vērtība	Vieglas virspusējas infekcijas n (%)	Smagas invazīvas infekcijas n (%)	P vērtība
CC 435* (n=90)	62 (68,8%)	16 (17,7%)	0,135	9 (10,0%)	3 (3,3%)	0,040
Pārējie <i>spa</i> tipi n=129)	63 (48,8%)	26 (20,2%)		19 (14,7%)	21(16,3%)	

*CC 435 (t435, t159, t308, t284, txAB)

Analizējot *spa* tipa ietekmi uz stacionēšanas ilgumu, atrasts, ka CC435 grupā tas bija īsāks (vidējais 8,9 dienas (SD 10,0); mediānais 5,0 (IQR 4,0;10,0) dienas), nekā *S. aureus* izolātu grupā, kas nepiederēja CC435 (vidējais 11,7 dienas (SD 17,7); mediānais 7,0 (IQR 4,0; 12,8) dienas), atšķirība statistiski ticama ($z= -2,235$; $p=0,025$, *Mann-Witney* tests).

Netika novērota statistiski ticama atšķirība stacionēšanas ilgumā salīdzinot PVL pozitīvos *S. aureus* izolātus ar PVL negatīvajiem *S. aureus* izolātiem CC435 grupas ietvaros ($z=0,331$; $p=0,741$, *Mann-Witney* tests). PVL pozitīvo *S. aureus* izolātu grupā, kas pieder CC435, vidējais stacionēšanas ilgums bija 8,6 dienas (SD 10,0), mediānais stacionēšanas ilgums 5,0 (IQR 4,0;8,0) dienas. PVL negatīvo *S. aureus* izolātu grupā vidējais stacionēšanas ilgums bija 10,8 dienas (SD 10,3), mediānais stacionēšanas ilgums 7,0 (IQR 3,3;14,0) dienas.

Tipēšana pēc MLST tika veikta septiņiem *S. aureus* izolātiem, kas piederēja CC435 (2.7. tabula). MLST tipēšanā atklāts, ka visi tipētie *S. aureus* izolāti pieder ST 121.

2.7.tabula

PVL pozitīvo *S. aureus* izolātu tipēšana pēc MLST

Nr. p.k.	Klīniskās izpausmes	Materiāls	Spa tips	MLST
1.	streptodermija	strutas	t308	MSSA ST121
2.	flegmona	strutas	t435	MSSA ST121
3.	osteomielīts	strutas	t284	MSSA ST121
4.	bursīts	strutas	t159	MSSA ST121
5.	osteomielīts	strutas	t435	MSSA ST121
6.	furunkulis	strutas	t435	MRSA ST121
7.	limfadenīts	strutas	t435	MSSA ST121

2.1.6. PVL pozitīva *S. aureus* klīniskais gadījums Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā

(Klīniskais gadījums - meticilīnjutīga PVL pozitīvā *S. aureus* pneimonija bērnam ar A gripas vīrusu.)

BKUS Intensīvās terapijas nodaļā 2009. gada 30. novembrī ar smagas elpošanas mazspējas pazīmēm tika stacionēts 15 gadīgs pacients ar rtg. apstiprinātu totālu labās puses pneimoniju no Daugavpils reģionālās slimnīcas, kur pacients bija hospitalizēts 29.11.09. ar četru dienu ilgām sūdzībām par gripai līdzīgiem simptomiem.

Iestājoties BKUS ITN 5. slimības dienā (30.11.09.) pacienta vispārējais

stāvoklis tika vērtēts kā ļoti smags sakarā ar izteiktu elpošanas nepietieka mību – bērns bija uzbudināts, atradās piespiedu pozā, elpoja stenoši ar palīgmuskulatūras līdzdalību 35 – 40, x/min. Bez papildus skābekļa pievades PO2 kritās zem 80 mmHg st. Sākotnēji veiktie laboratoriskie asins gāzu izmeklējumi bija izmainīti, atbilstoši klīniski izteiktajai elpošanas mazspējai, asins aina un asins bioķīmiskie izmeklējumu rezultāti atbilda smagai bakteriālai infekcijai (2.8., 2.9., 2.10. tabulas).

2.8. tabula

Laboratoriskie asins gāzu izmeklējumi

Rādītājs	30.11.09. plkst.15.25	30.11.09. plkst.20.18	01.12.09. plkst.4.04	02.12.09.
pO2 mmHg (N 71-104)	70,6	64,7	55,4	132,2
pCO2 mmHg (N 32-46)	78,6	75,1	59,5	42,9
Be (B) mmol/l (-5-5)	6,0	10,3	11,2	6,7
pH (N 7,37- 7,45)	7,28	7,30	7,40	7,40
HCO3 std mmol/l (N 21-26)	29,9	30,8	32,9	30,0

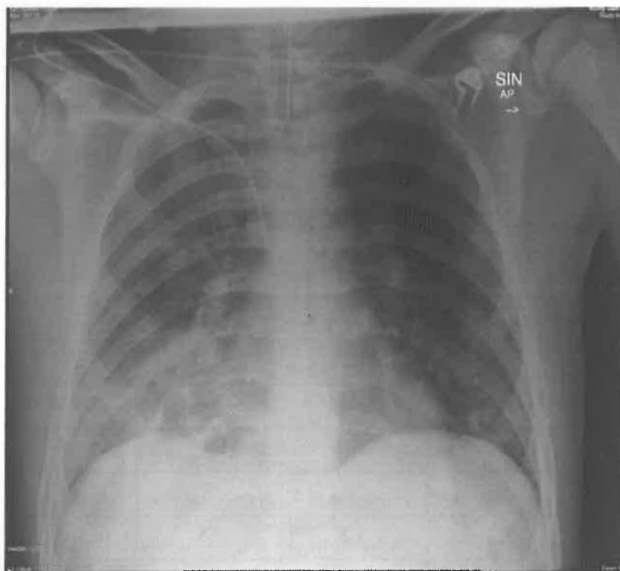
2.9. tabula

Asins ainas laboratoriskie izmeklējumi

Rādītājs	30.11.09.	02.12.09.	03.12.09.	22.01.10.
LEU x10 ³ /μl (4,5-13)	6,85	6,54	9,87	9,66
Er x10 ⁶ /μl(4,5-5,3)	5,37	4,31	4,35	5,10
Tr x10 ³ /μl (181-521)	143	166	197	413
HGB (g/dl)	14,3	11,5	11,5	12,6
Mo%	10	7	-	-
Ly%	12	15	-	-
Sg%	52	61	-	-
St%	25	15	-	-
Metamielociti%	1	-	-	-

Asins bioķīmiskie izmeklējumi

Rādītājs	30.11. 2009.	02.12. 2009.	03.12. 2009.	07.12. 2009.	16.12. 2009.	27.01. 2010.
CRO mg/l	261,0	163,0	179,0	96,0	50,7	5,1
Kop. OB g/l	71,0	50,4	-	-	68,3	-
Laktāts	2,26	1,30	-	-	-	-
Crea μ /l	63	69	-	45	51	-
Urea mmol/l	7,3	8,9	-	6,4	4,2	-
ASAT U/l	14,2	91,4	-	134,7	97,6	-
ALAT U/l	7,7	20,3	-	150,7	134,7	-
Kop. Bil. μ /l	6,1	-	-	11,1	5,2	-
LBP	-	44,4	108,0	-	-	-
Il6 pg/ml	-	172	135	-	-	-



2.10. att. Rtg. thoracis 01.12.2009. plkst. 7.35

Multipli fokāli aizēnojami abās plaušās, intensīvs infiltratīva rakstura aizēnojums kreisajā plaušā



2.11. att. Rtg. thoracis plkst. 11.36

Negatīva dinamika, strauji progresējoši multipli fokāli aizēnojumi abās plaušās, intensīvs infiltratīva rakstura aizēnojums kreisajā plaušā mediāli.

Rtg. Izmeklējumi krūšu kurvī 6.slimības dienā (01.12.09.) norādīja uz strauji progresējošu abpusēju pneimoniju (2.10., 2.11. att.).

Pacienta vispārējam stāvoklim pasliktinoties, 11 stundas pēc stacionēšanas uzsāka mākslīgo plaušu ventilāciju (MPV).

Veicot nazofaringeālās iztriepes izmeklēšanu ar reālā laika polimerāžu ķēdes reakciju, tika identificēts A gripas H1N1 vīruss.

Invazīvais *S. aureus*, kas tika izolēts no asinīm un pleiras punktāta stacionēšanas dienā (30.11.09.), izrādījās meticilīna jutīgs, saturēja gēnus Pantona-Valentine leukocidīna sintēzei un piederēja *spa* tipam t435.

Ņemot vērā gripai līdzīgos simptomus un smago slimības gaitu, iestājoties BKUS, pacientam tika uzsākta antivirālā terapija ar oseltamivir phosphate, kas

tika turpināta 5 dienas. Vienlaikus tika uzsākta antibakteriāla terapija ar ceftriaksonu (14 dienas) un oksacilīnu (14 dienas). Dienu vēlāk terapijā pievienoja klindamicīnu (21 diena). Papildus konservatīvai terapijai, pacientam veica ķirurģisku ārstēšanu — 11.12.2009. tika veikta labās plaušas vidējā lobektomija. Pacienta vispārējam stāvoklim nelabojoties 11.01.2010. tika nolemts veikt retorakotomiju ar bronhu fistulas nošūšanu endoskopijas kontrolē. Bez tam tika veiktas atkārtotas bronhoskopijas bronhu koka sanācijai ar ACC (28.12.09., 11.01.2010., 22.01.2010., 26.01.2010.). Ārstēšanās laikā 15 dienas bērnam tika veikta MPV (01.12.09.), 17 dienas no visa stacionāra pavadītā laika (30.11.09.– 16.12.09.) zēns atradās intensīvās terapijas nodaļā, turpmāko ārstēšanu turpinot ķirurģijas profila nodaļā. Dinamikā pacienta vispārējais stāvoklis uzlabojās un 58 dienas pēc hospitalizācijas BKUS zēnu izrakstīja no stacionāra. Dinamikā zēna vispārējais stāvoklis labojās un zēns tika izrakstīts no stacionāra vispārējā apmierinošā stāvoklī pēc 58 dienām 27.01.2010. Aprakstītais gadījums norāda, ka *S. aureus t435*, kas galvenokārt bērniem izraisa strutainas ādas un zemādas infekcijas, var izraisīt nopietnas komplikācijas iepriekš veselīgiem pacientiem ar gripas vīrusu, kā rezultātā iespējama strauja pneimonijas attīstība, kas prasa nopietnu un ilgstošu ārstēšanos stacionārā.

2.2. Sabiedrībā iegūtā MRSA nēsāšana bērnu sociālās aprūpes centrā

2007. gada augustā Bērnu Klīniskajā universitātes slimnīcā iestājās 8 mēnešus veca meitene ar strutainu kakla limfmezglu iekaisumu.

Stacionēšanas dienā limfmezgla incīzijas laikā ņemtajā iztriepē no strutām, fenotipiski un genotipiski tika identificēts sadzīvē iegūtais *S. aureus*.

Izolētais *S. aureus* bija jutīgs pret visām testētajām antibakteriālajām vielām, izņemot cefoksitīnu, nesa *mecA* gēnu un gēnus PVL sintēzei, un *IV SCCmec*.

Pacientei tika veikta bojātā kakla limfmezgla incīzija, papildus bērns saņēma empīrisku antibakteriālo terapiju ar gentamicīnu un oksacilīnu kā rezultātā meitene tika izrakstīta 2 nedēļas pēc stacionēšanas. Stacionārā bērns nonāca no bērnu aprūpes centra, kurā tiek aprūpēti 62 bērni vecumā līdz četriem gadiem. Ņemot vērā pacienta ilgstošo un ciešo kontaktu ar bērnu novietnes citiem bērniem un personālu, kā rezultātā iespējama sadzīvē iegūta *S. aureus* (SI – MRSA) izplatība slēgtā kolektīva, tika nolemts paņemt deguna un ādas iztriepes arī no bērniem un personāla bērnu aprūpes centrā. 2007. gada septembrī tika iegūti 7 *S. aureus* paraugi. Veicot antibakteriālās jutības pārbaudi iegūtajiem izolātiem, izrādījās, ka tie visi ir jutīgi pret cefoksitīnu (FOX). Turpmāk veicot iegūto izolātu genotipisku izmeklēšanu, četriem izolātiem tika atrastas SI-MRSA raksturīgās pazīmes - *mecA* gēns, PVL sintēzei nepieciešamie gēni, kā arī *IV* tipa *SCCmec* kasete. Veicot paraugu tipēšanu pēc *spa* izrādījās, ka četriem paraugiem bija tuvu radniecīgi *spa* tipi, pie tam, trijiem no tiem, tie bija identiski un piederēja *spa* tipam *t1298* (2.11..tabula).

SI-MRSA nēsātāju dekolonizācija netika veikta. Veicot atkārtotu bērnu nama iemītnieku un personāla nazālo iztriepju izmeklēšanu pēc gada, tika atrasti 13 *S. aureus* izolāti, taču MRSA netika identificēts.

2.11. tabula

Izolātu raksturojums

Izo- lāts	Iegūšanas vieta	Laiks un vieta	Pers.	Antibakteriālā rezistence*													SCC mec tips	spa atkārt- tojumi	spa tips			
				P	F O X	G M	E	C IP	C	C	R A	T	S T X	V A	luk- PV	mec- A						
14.	Aktīvs strutains limfadenīts	27.08.2007. BKUS	pacients	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	poz.	poz.	IV	15-12-16- 16-02-16- 02-25-17	t433
13.	deguns	07.09.2007. BSAC	bērns	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	poz.	poz.	IV	23-21-22- 16-34-33- 13	jauns
10.	deguns	07.09.2007. BSAC	personāls	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	poz.	poz.	IV	15-16-02- 16-02-25- 17-24	t1298
9.	deguns	07.09.2007. BSAC	bērns	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	poz.	poz.	IV	15-16-02- 16-02-25- 17-24	t1298
7.	deguns	07.09.2007. BSAC	bērns	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	poz.	poz.	IV	15-16-02- 16-02-25- 17-24	t1298
5.	deguns	07.09.07. BSAC	personāls	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	poz.	neg.	-	14-44-13- 17-17-17- 23-18-17	t435
4.	deguns	07.09.07. BSAC	bērns	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	neg.	neg.	-	-	-
1.	deguns	07.09.07. BSAC	bērns	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	neg.	neg.	-	-	-

*P- penicilīns, FOX- cefoksīms, GM- gentamicīns, E - eritromicīns, CIP - ciprofloksacīns, C- hloramfenikols, CC - klindamicīns, RA - rifampīns, T - tetraciklīns, STX - trimetoprimis/sulfametoksazols, VA - vankomicīns.

3. DISKUSIJA

S. aureus ir patogēns, kas vienlīdz veiksmīgi spēj izraisīt saslimšanas gan stacionārā, gan ārpusstacionāra apstākļos. Izraisīto saslimšanu spektrs ir plašs, sākot ar lokālām virspusējām ādas infekcijām līdz nopietnām invazīvām saslimšanām, kā dziļo audu abscesi, pneimonija, endokardīts, sepse. *S. aureus* patogenitāte ir saistīta ne tikai ar tā adaptācijas spējām, īsā laikā iegūstot rezistenci pret plašāk izmantotajiem antibakteriālajiem līdzekļiem, bet arī ar virulences faktoriem, kas kavē antivielu piesaistīšanos un fagocitozi, sekmē baktērijas piesaisti saimnieka audiem, spēj tos degradēt, kā arī sekmē baktēriju dziļāku penetrāciju audos. Pie šiem virulences faktoriem pieder Panton–Valentine leukocidīns. Vairāk kā pirms piecpadsmit gadiem tika ziņots, ka PVL kodējošos gēnus identificēja vien 2% klīnisko *S. aureus* izolātu.

Lai gan PVL klātbūtne raksturo sabiedrībā iegūtos MRSA, tomēr pēdējo gadu laikā veiktie pētījumi norāda uz pieaugošo PVL pozitīvo MSSA skaita pieaugumu, gan izolātos, kas iegūti no asinīm smagu invazīvu infekciju gadījumā, gan vieglu virspusēju ādas infekciju gadījumos no strutām iegūtos *S. aureus* izolātos.

Dati par PVL pozitīvo *S. aureus* izplatību ir atšķirīgi un, jādomā, tas ir saistīts gan ģeogrāfisko reģionu, kur veikts pētījums, gan ar pētīto materiālu, tomēr visumā vērojams PVL pozitīvo *S. aureus* izolātu izplatības pieaugums pasaulē. Bažas rada gan plašā PVL pozitīvo *S. aureus* izplatība, gan fakts, ka bieži šis toksīns tiek identificēts *S. aureus* paraugos, kas izraisījis ne tikai strutainas ādas infekcijas, bet arī smagas invazīvas salimšanas bērniem un jauniem cilvēkiem.

3.1. PVL prevalence stacionārā ārstētiem pacientiem ar *S. aureus* infekciju

PVL prevalence *S. aureus* izolātiem pacientiem ar *S. aureus* infekciju Latvijā iepriekš nav pētīta. Pētījums veikts Latvijas vienīgajā terciārās aprūpes bērnu slimnīcā, kur gada laikā ārstējas aptuveni 420 000 bērni no visas valsts, tāpēc veiktais pētījums varētu raksturot situāciju bērniem visā Latvijā. Lai precīzi veiktu PVL pozitīvo *S. aureus* uzskaiti, būtu nepieciešama centralizēta šādu datu apkopošana, kurā tiktu iesaistītas pediatriiskās nodaļas no visas valsts reģionu slimnīcām.

Pētījuma laikā iegūtie dati liecina par augstu PVL prevalenci stacionārā ārstētiem bērniem ar *S. aureus* infekciju. PVL pozitīvo *S. aureus* augsto prevalenci bērniem Latvijā, domājams, nosaka divi faktori. Pirmkārt, iepriekš Latvijā nav veikti pētījumi par šo gēnu izplatību *S. aureus* izolātiem, tāpēc nevar apgalvot, ka PVL gēnu plaša izplatība nav bijusi arī pirms pētījuma veikšanas. Otrs izskaidrojums varētu būt pētītā populācija – pediatriiski pacienti ar pārsvarā purulentām ādas un zemādas infekcijām. Literatūrā ir atrodami pētījumi, kas norāda uz PVL ciešo saistību ar virspusējām ādas un zemādas infekciju izplatību dažādās populācijās, arī bērniem (tabula 3.1.).

PVL sastopamība *S. aureus* izolātos pasaulē pēc literatūras datiem

Vieta, gads	Pētītā populācija	<i>S. aureus</i> kultūru skaits	Pētītais materiāls	PVL prevalence	Atsauce
Jaun-kaledonija, Francija, 2002. gads februāris - aprīlis	Pieaugušie stacionārā	65 MSSA	Strutas no abscesiem	89%	Issatrel B et al, 2005
Francija 2003.-2006.gads	Nav precizēts	57	Strutas no abscesiem	70%	del Giudice P et al, 2009
Taizeme 2006. - 2007.gads	Visi vecumi stacionārā	248	Strutas Asinis-Plaušu šķidrums Cerebrospinālais šķ.	49%	Nickerson E et al, 2009
ASV, 2005. oktobris-2006. gada marts	bērni	214 MSSA	Abscesi, brūces	14,5%	Orscheln RC et al, 2009
Latvija, 2006.-2008. gads	Bērni, stacionārs	224 MSSA	Strutas, asinis, operāciju materiāls	75%	Dati no veiktā pētījuma BKUS
Jaunzēlande 2008.gada februāris-aprīlis	Visi vecumi	335 MSSA	Pacienti ar ādas infekcijām	37%	Muttaiyah S et al, 2010

Pētījuma laikā, veicot *S. aureus* izolātu grupēšanu stacionārā ārstētiem bērniem pēc izraisītās infekcijas rakstura, tika konstatēts, ka PVL pozitīvie izolāti biežāk saistīti ar ādas un mīksto audu infekcijām. Šie rezultāti apstiprina

iepriekš veikto pētījumu rezultātus, kur novērota augsta PVL pozitīvo *S. aureus* prevalence izolātiem, kas izolēti pacientiem ar furunkulozi un citām ādas un mīksto audu infekcijām (Lina G *et al*, 1999, del Guidice P *et al*, 2009, Baba-Mousa L *et al*, 2011, del Guidice P, 2011). Veiktais pētījums, kā arī nesenie ziņojumi no Eiropas norāda, ka PVL pozitīvie meticilīna jutīgie *S. aureus* ir vērtējami kā nozīmīgi ādas un mīksto audu infekciju izsaucēji (Masiuk H *et al*, 2010, Melles DC *et al*, 2006). Lielā PVL pozitīvo *S. aureus* izsaukto ādas un mīksto audu infekciju izplatība bērniem veiktajā pētījumā, liecina par nepieciešamību izstrādāt vadlīnijas to izplatības ierobežošanai. Pētījuma ietvaros aprakstītais gadījums bērnu aprūpes centrā, apstiprina ciešo ikdienas kontaktu nozīmi, īpaši slēgtās sabiedrībās, PVL pozitīvo *S. aureus* izplatībā. Šāda izplatība aprakstīta, gan starp futbola komandas biedriem, gan kādā skolā, gan nelielā ciematā Vācijā, gan vienas ģimenes ietvaros (Fontanilla JM *et al*, 2010, Cheril LM *et al*, 2005, Boubaker K *et al*, 2004, Wiese-Posselt M *et al*, 2007, Tinelli M *et al*, 2009).

S. aureus ir viens no biežākajiem osteomielītu izsaucējiem bērnu vecumā (Darville T *et al*, 2004, Kao HC *et al*, 2003). Pētījumā kaulu un locītavu infekcijas bija viens no biežākajiem stacionēšans iemesliem, sekojot ādas un mīksto audu infekcijām. Vairāk kā pusē no *S. aureus* izraisītajām kaulu un locītavu infekcijām tika identificēts PVL pozitīvais *S. aureus*. Literatūrā nav daudz informācijas par PVL pozitīvo *S. aureus* izraisītiem osteomielītiem. Pieejamā informācija liecina, ka PVL pozitīvā *S. aureus* izraisītās kaulu un locītavu infekcijas ir sastopamas arī bērniem (Kaplan SL *et al*, 2005.). Pie tam nereti osteomielīta izraisītājs ir ne tikai PVL gēnus saturošais MRSA, bet arī MSSA (Sdgoukus D *et al*, 2007). Lielais pacientu skaits ar PVL pozitīvu meticilīna jutīgo *S. aureus* izraisītu osteomielītu veiktā pētījuma ietvaros, norāda uz nepieciešamību veikt papildus molekulāros izmeklējumus, lai identificētu PVL gēnus *S. aureus* izolātos pacientiem ar smagu slimības gaitu, lai veiktu mērķtiecīgu terapiju, kas vērsta pret toksīna iedarbību.

PVL pozitīvie *S. aureus* literatūrā bieži aprakstīti kā nekrotisku pneimoniju izraisītāji (O Gorman J *et al*, 2004, Rouzic N *et al*, 2010). Bažas rada PVL pozitīvo *S. aureus* pneimoniju biežā sastopamība bērniem un jauniem cilvēkiem. Pacientu mediānais vecums pēc literatūras datiem ir četrpadsmit gadi, un fatālu iznākumu novēro vairāk kā pusē no saslimšanas gadījumu (Gillet Y *et al*, 2002, Gillet Y *et al*, 2007). Ir konstatēts, ka PVL pozitīvā *S. aureus* izraisītā pneimonija biežāk attīstās pēc respiratorām infekcijām, īpaši gripas (Roberts JC *et al* 2008, Gillet Y *et al*, 2002). Veiktā pētījuma ietvaros PVL pozitīvais *S. aureus* tika izolēts vien diviem pacientiem ar pneimoniju. Abi bērni bija vecumā līdz 3 gadiem. Retrospektīvi iegūstot informāciju no abu pacientu medicīnas kartēm, netika iegūti dati par gripas vai citu respiratoro vīrusu izolēšanu stacionēšanas laikā. Sīkāka informācija tika iegūta par pacientu ar PVL pozitīvu *S. aureus* izsauktu pneimoniju pēc gripas vīrusa. Šī pacienta vecums, slimības sākums un turpmākā gaita sakrīta ar literatūrā aprakstīto. Visos gadījumos slimība noritēja labvēlīgi, bērni atveseļojās. Lai gan veiktā pētījuma ietvaros pneimoniju gadījumu ir maz, tomēr tas liecina par PVL nozīmi smagu infekciju izraisīšanā.

3.2. PVL ietekme uz slimības gaitu stacionārā ārstētiem pacientiem ar *S. aureus* infekciju

PVL ietekme uz *S. aureus* izsauktas infekcijas gaitu ir diskutēta literatūrā. Ir pētījumi, kas apliecina šī toksīna nelabvēlīgo ietekmi uz slimības gaitu, gan izraisot saslimšanas ar smagām invazīvām infekcijām, gan paaugstinot mirstību no *S. aureus* izraisītām infekcijām. Pierādījumi šī toksīna degradējošajai iedarbībai uz organismu atrasti arī veicot eksperimentus uz dzīvnieku modeļiem (Labandeira-Rey M *et al*, 2007, Diep BA *et al*, 2010). Tomēr pastāv arī pētījumi, kuros tiek apšaubīta šī toksīna ietekme uz slimības gaitu (Voyich JM

et al 2006, Bubeck Wardenburg J et al 2008). Veiktajā pētījumā PVL ietekme uz slimības gaitu ir noteikta izmantojot pieejamos klīniskos datus retrospektīvi pētot slimības vēstures. Pētījuma trūkums ir informācijas iegūšana no dokumentiem nevis klātienē apskatot pacientu, tāpēc pastāv iespēja, ka ir informācija, kas netika apkopota, jo nebija atrodama slimības vēsturēs.

Pētījumā iegūtā informācija liecina, ka PVL gēnu klātbūtne noteica smagāku slimības norisi pacientiem, kuriem bija blakussaslimšanas un, kuri infekciju ieguva stacionārā apstākļos. PVL klātbūtne 2,49 reizes paaugstināja abscesu attīstības risku. Nebija norādes, ka PVL klātbūtne *S. aureus* izolātos paaugstinātu risku iegūt tādas smagas infekcijas kā sepse, pneimoniya un osteomielīts. Tomēr literatūrā ir pieejama informācija par pētījumu, kas veikts visu vecuma pacientiem terciārās aprūpes stacionārā, kur norādīts, ka sepse attīstības risku paaugstina PVL klātbūtne *S. aureus* izolātos 1,94 reizes (Tong SY et al 2010).

Pārsvārā pacienti tika hospitalizēti ķirurģijas profila nodaļās, jo pacientiem bija strutainas ādas un mīksto audu infekcijas. 76% gadījumu tika veiktas dažādas ķirurģiskas manipulācijas, savukārt antibakteriālu terapiju saņēma 96% pacientu. Ņemot vērā atsevišķas lokālās vadlīnijas, vienīgi incīzija un drenāža bez antibakteriālās terapijas tiek rekomendēta kā optimālākā ārstēšanas metode tādu ādas un mīksto audu infekciju gadījumā kā virspusējie abscesi un furunkuloze (HPA 2008). Antibakteriālā terapija tiek rekomendēta pacientiem ar abscesiem, kas pārsniedz piecu centimetru izmēru, kā arī pacientiem ar sistēmiskas infekcijas pazīmēm kā drudzis un tahikardija, kā arī pacientiem, kuriem nav vērojami uzlabojumi pēc ķirurģisku manipulāciju veikšanas (Daum RS, 2007).

3.3. PVL ietekme uz stacionēšanas laiku pacientiem ar *S. aureus* infekciju

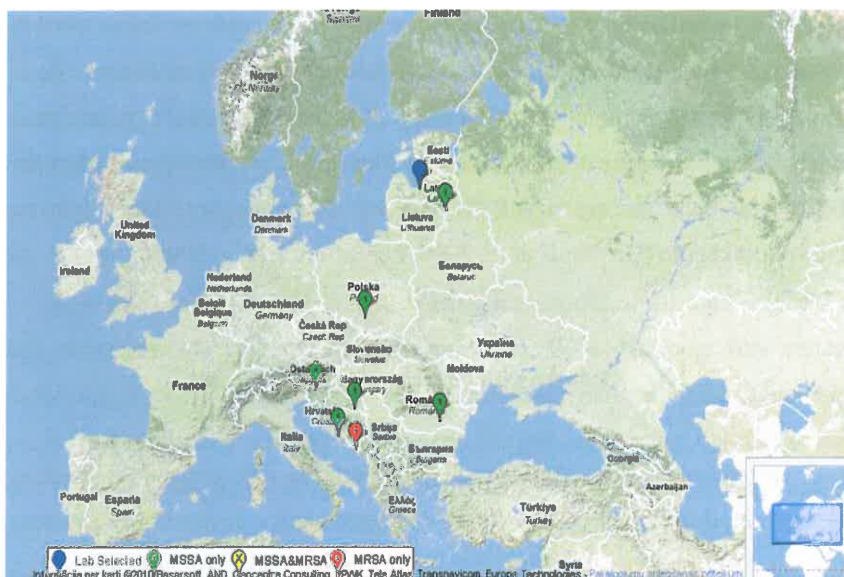
Pacienti ar PVL pozitīvām invazīvām infekcijām stacionārā ārstējās septiņas dienas ilgāk kā pacienti ar PVL negatīvām invazīvām infekcijām. Ilgāk stacionārā atradās pacienti ar blakussaslimšanām. PVL saistība ar garāku stacionēšanas laiku literatūrā ir maz aprakstīta, pretrunīga, kā arī pētījumos iekļauto paraugu mazā skaita dēļ to ticamība ir ierobežota. Kādā pētījumā ziņots, ka stacionēšanas ilgums pediatriem pacientiem bija vienāds neatkarīgi no PVL gēnu klātbūtnes sabiedrībā iegūtu invazīvu un neinvazīvu *S. aureus* infekciju gadījumā. Citā ziņojumā trīs reizes garāks stacionēšanas ilgums konstatēts bērniem ar PVL pozitīvām kaulu un locītavu infekcijām salīdzinot ar kontroles grupu – PVL negatīvā *S. aureus* izraisītām kaulu un locītavu infekcijām (Dophin B *et al*, 2009, Papenburg J *et al*, 2009).

3.4. *S.aureus* filoģenētiskais raksturojums

S. aureus molekulārās epidemioloģijas pētīšanā tiek izmantotas dažādas tipēšanas metodes. Populārākās ir PFGE (pulsējošā lauka elektroforēze (pulsed-field gel electrophoresis)), MLST (tipēšana izmantojot septiņus mājturības gēnus (multi-locus-sequence typing) un tipēšana pēc *spa* gēna (Said-Salim B *et al*, 2003, Enright MC *et al*, 2000,)). Pētījuma ietvaros *S. aureus* tipēšanai tika izvēlēta tipēšana pēc *spa* gēna, kas ir ātra, iegūto sekvenču dati ir vienzīmīgi un nepārprotami, bez tam iegūtie dati ir viegli pārnesami elektroniskā veidā, kas nodrošina informācijas apmaiņu starp laboratorijām un datu bāzu veidošanu (Aires-de-Sousa M *et al*, 2006). Šī tipēšanas metode ir piemērota infekcijas uzliesmojumu izmeklēšanai gan lokāli stacionāros, gan ārpusstacionāra apstākļos (Harmsen D *et al*, 2003) Bez tam, izmantojot *spa* sekvenču analīzes

rezultātus un BURP algoritmu, ir iespējams izsekot analizēto izolātu klonālajai radniecībai tikpat labi, kā izmantojot MLST tipēšanas metodi, kas ir dārgāka un darbietilpīgāka (Mellmann A *et al*, 2007).

Spa sekvenču analīze atklāja, ka liela daļa no *S. aureus* izolātiem ir meticilīna jutīgi un pieder vienam *spa* tipam *t435* vai ir tuvu radniecīgi. Sporādiski *S. aureus* izolāti ar *spa* tipu *t435* izolēti Polijā, Austrijā, Rumānijā un Ungārijā (Grundman H *et al*, 2010) (3.1.attēls).



3.1. att. *S. aureus* ar *spa* tipu *t435* izplatība Eiropā (Grundman H *et al*, 2010)³

Latvijā *S. aureus* ar *spa* tipu *t435* aprakstīti pirmo reizi. Izolāti ar šo *spa* tipu izplatīti galvenokārt bērnu populācijā, bet pieaugušo populācijā Latvijā plaši izplatīti izolāti ar *spa* tipu *t433*, kas nav radniecīgs ar *t435*. Strom

³ Zaļā krāsā atzīmēti meticilīna jutīgie *S. aureus* izolāti, sarkanā krāsā – meticilīna rezistentie *S. aureus* izolāti, kas pieder *spa* tipam *t435*.

menger B ar autoriem aprakstot *S. aureus* izolātu tipēšanu pēc *spa* un MLST, identificē meticilīn-jutīgos *S. aureus* izolātus, kas pieder CC435, kurā ietilpst *t435*, *t159*, *t308*, *t284*, *t269*. Aprakstītajiem izolātiem nav raksturīga PVL gēnu klātbūtne (Strommenger B *et al*, 2006). Savukārt veiktajā pētījumā šī klonālā klastera ietvaros lielākā daļa izolātu bija PVL pozitīvi.

Kādā pētījumā no Polijas ziņots, ka pacientiem ar *S. aureus* izraisītu furunkulozi biežāk noteiktie *spa* tipi bija *t435* un šim tipam tuvu radniecīgais *t159* (Masiuk H *et al*, 2010). Šis atklājums sakrīt ar veiktajā pētījumā novēroto, kur lielākā daļa izolātu ar *spa* tipu *t435* un tam tuvu radniecīgiem *spa* tipiem tika izolēti no pacientiem ar virspusējām ādas un mīksto audu infekcijām.

Izmantojot *spa* tipēšanu, tika identificēts SI-MRSA uzliesmojums Bērnu Sociālās Aprūpes centrā, no kurienes BKUS tika stacionēts bērns ar mīksto audu infekciju. No pacienta kontaktpersonām iegūto *S. aureus* kultūru molekulārā izmeklēšana norādīja uz SI-MRSA izplatību, jo identificētie *S. aureus* izolāti bija tuvu radniecīgi vai vienādi. Atsevišķu secību izzušana vai identisku secību noteikšana izolētajiem celmiem, norādīja uz vienu infekcijas izcelsmes avotu (tabula 2.11.).

S. aureus proteīns A ir nozīmīgs *S. aureus* virulences faktors, kas ietekmē gan humorālo imūno atbildi piesaistoties IgG Fc daļai, gan piesaistoties von Willebranta faktoram, tādējādi ietekmējot trombocītu agregāciju, gan piesaistoties tumora nekrozes faktora receptoriem-1, ietekmējot *S. aureus* izraisītas pneimonijas patoģenēzi (Foster TJ, 2005, O'Seaghda M *et al*, 2006, Gomez MI *et al*, 2006). Bez tam aprakstīts, ka *S. aureus* A proteīnam ir nozīmīga loma *S. aureus* izraisītu osteomielītu patoģenēzē, ietekmējot osteoblastu apoptozi un inhibējot to proliferāciju (Claro T *et al*, 2011). Veiktajā pētījumā tika konstatēts, ka *S. aureus* izolāti, kas piederēja CC435, biežāk iegūti no pacientiem ar vieglām virspusējām infekcijām, bet izolāti, kas iegūti no pacientiem ar smagam invazīvām infekcijām, biežāk piederēja citiem *spa* tipiem, kas varētu norādīt uz *spa* tipu ietekmi uz *S. aureus* infekcijas norises

gaitu, tomēr literatūrā nav datu par pētījumiem, kas norādītu uz šī proteīna kodējošā gēna *spa* sekvenču sīku mutāciju ietekmi uz proteīna A virulenci. Tāpat literatūrā nav atrodami dati, par *spa* tipu saistību ar stacionēšans ilgumu. Pētījumā iegūtie dati liecina, ka dominējošie *spa* tipi, kas identificēti stacionētiem bērniem *S. aureus* izolātos, nenosaka garāku stacionēšanas laiku.

Veicot MLST tipēšanu izolātiem ar *spa* tipiem, kuri savā starpā bija tuvu radniecīgi, atklājās, ka tie visi pieder vienam ST121, kas sakrīt ar MLST datu bāzē pieejamo informāciju. Visi tipētie izolāti bija meticilīna jutīgi. Pieejamā informācija liecina, ka izolāti, kas pieder ST 121 var būt gan meticilīna rezistenti, gan meticilīna jutīgi (Nickerson EK *et al*, 2009). Piemēram, ziņojumā no Portugāles, kur aprakstītas *S. aureus* filoģenētiskās īpašības, liela daļa izolātu, kas iegūti no bērniem ar ādas un mīksto audu infekcijām piederēja ST121 (Conceicao T *et al*, 2011). Meticilīna jutīgie *S. aureus* izolāti, kas pieder ST121 un iegūti no ādas aprakstīti arī citur pasaulē – Dienvidāfrikā, Krievijā, Indijā, ASV. (Goering RV, 2008). Ziņojumi par MSSA-ST121 izolēšanu gan furunkulozes uzliesmojumā, gan terapijas refraktārās sepses izraisīšanā, norāda uz šim ST piederošo izolātu nozīmīgumu un svarīgumu (Wiese-Posselt M *et al*, 2007, Schefold JC *et al*, 2007). Pētījums, kas veikts ilgā laika posmā un aptvēris daudzas valstis, atklāj, ka PVL-pozitīvo MSSA izplatība ir pandēmiska un tie ir filoģenētiski saistīti ar CA-MRSA (Rasigade JP *et al*, 2010). Šī saistība iespējams nozīmē, ka PVL-pozitīvie MSSA var kalpot par CA-MRSA rezervuāriem (Monecke S *et al*, 2007). Pētījuma rezultāti norāda uz nepieciešamību veikt PVL pozitīvo *S. aureus* celmu identificēšanu un tipēšanu, lai ierobežotu to izplatību un izvēlētos atbilstošu ārstēšanu.

4. SECINĀJUMI

1. Pētījumā konstatētā PVL pozitīvo *S. aureus* prevalence stacionārā ārstētiem bērniem ar *S. aureus* infekciju bija 75%, (95% TI 68,9 – 80,2%).
2. Smagu invazīvu PVL pozitīvu *S. aureus* infekciju attīstību statistiski ticami biežāk novēro pacientiem ar blakussaslimšanām ($p < 0,001$) un pacientiem, kuri *S. aureus* infekciju ieguvuši atrodoties stacionārā ($p < 0,001$).
3. PVL gēnu klātbūtne *S. aureus* izolātos statistiski ticami nosaka ilgāku stacionēšanas laiku pacientiem ar smagām invazīvām saslimšanām ($p = 0,033$) un pacientiem ar blakussaslimšanām ($p < 0,001$).
4. Latvijā vērojama *spa* klonālā tipa CC435 *S. aureus* izolātu izplatība stacionārā ārstētiem bērniem.
5. Latvijā dominējošais CC453 nepaīdzina stacionēšanas laiku pediatriem pacientiem salīdzinot ar citu klonālo tipu *S. aureus* infekciju.

5. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Centralizēt informāciju par *S. aureus* izraisītu nekrotisku pneimoniju, osteomielītu, citu smagu invazīvu infekciju gadījumiem bērniem.
2. PVL pozitīvo *S. aureus* izplatības ierobežošanai liela nozīme ir higiēnas normu ievērošanai vietās, kur pulcējas bērni (pirmsskolas izglītības iestādes, sociālās aprūpes centri, skolas, sporta zāles u.c.).

6. PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

1. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, I. Selga, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Bērnu Klīniskās universitātes slimnīcas MRSA izolātu klīniskais un molekulārais raksturojums. 2007. gada RSU Zinātnisko rakstu krājuma infekcijas slimību sadaļa; 219-223.
2. **L. Čupāne**, A. Dzirniece, L. Drukaļska, Ņ. Pugačova, I. Selga, Z. Nora, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklaševičs. *S. aureus* izplatība BKUS un ārpustacionāra bērnu aprūpes centrā. 2008. gada RSU Zinātnisko rakstu krājuma infekcijas slimību sadaļa; 212-217.
3. D. Gardovska, I. Grope, J. Pavāre, E. Miklaševičs, S. Ņikuļšins, Ž. Kovaļova, D. Grāvele, Ņ. Pugačova, L. Eihvalde, D. Zavadska, **L. Čupāne**, S. Polukarova, Z. Pučuka, M. Grūtupa, A. Nagle, K. Aksenoka, T. Lopatina, O. Šakele, E. Eglīte-Mahotkina, E. Hagina, A. Sočņevs, O. Rasnačs, I. Kalniņš: Bērnu mirstības samazināšana, uzlabojot dzīvībai bīstamu infekcijas slimību agrīnu diagnostiku. *Monogrāfija "Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošās slimības, zinātniskā analīze un galvenās rekomendācijas"* 2009; 95. – 108.
4. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, I. Selga, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklaševičs. PVL pozitīvo *S. aureus* izplatība pacientiem Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā. 2009. gada RSU Zinātnisko rakstu krājuma infekcijas slimību sadaļa; 66-70.
5. **L. Čupāne**, N. Pugačova, G. Aleksejevs, D. Berzina, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Methicillin susceptible Pantone–Valentine leukocidin positive *S. aureus* pneumonia in a child with novel influenza H1N1 infection. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2010 (10/2); 127-131.
6. **Čupāne L**, Pugačova N, Berzina D, Cauce V, Gardovska D, Miklaševičs E. Patients with PVL positive *S. aureus* infections run an increased risk of longer hospitalisation. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2012; 3(1): 48-55.

7. PUBLICĒTĀS TĒZES UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

1. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Bērnu Klīniskās Universitātes slimnīcas MRSA izolātu klīniskais un molekulārais raksturojums. 2007. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2007; 148.
2. **L. Čupāne**, E. Pujāte, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklaševičs, U. Dumpis. Jaundzimušo ādas infekcijas izraisītāja molekulārā analīze. 2007. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2007; 146.
3. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, L. Drukaļska, I. Selga, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Bērnu Klīniskās Universitātes slimnīcas *S. aureus* izolātu klīniskais un molekulārais raksturojums. 2008. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2008; 128.
4. **L. Čupāne**, A. Dzirniece, L. Drukaļska, Ņ. Pugačova, A. Balode, Z. Nora, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Pirmais sadzīvē iegūtā MRSA uzliesmojums Latvijā ārpus stacionāra. 2008. Gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2008; 127.
5. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, I. Selga, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklaševičs. PVL pozitīvo *S. aureus* izplatība BKUS, to molekulārais un klīniskais raksturojums. 2009. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2009; 126.
6. **L. Čupāne**, A. Dzirniece, Ņ. Pugačova, A. Balode, Z. Nora, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Sadzīvē iegūtā metcilīna rezistentā *S. aureus* nēsāšana bērniem ārpus stacionāra bērnu aprūpes centrā. 2009. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2009; 146.
7. **L. Čupāne**, N. Pugacova, L. Drukalska, I. Selga, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklasevics. Spread of PVL positive *S. aureus* among patients

- at children clinical university hospital. 27th annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases. *ESPID 2009*.
8. **L. Čupāne**, A. Balode, Ņ. Pugačova, I. Selga, D. Gardovska, E. Miklaševičs. PVL positive *S. aureus* sepsis with bilateral necrotic pneumonia and multiple osteomyelitis in previously healthy boy. The 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, **2010**.
 9. **L. Cupane**, N. Pugačova, I. Selga, A. Balode, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Spread of Pantone-Valentine leukocidin positive *S. aureus* among children's clinical university hospital, Riga, Latvia. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2010.
 10. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, I. Selga, A. Balode, J. Žestkova, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Sabiedrībā iegūto *S. aureus* filoģenētiskais raksturojums. 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2010; 168.
 11. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, I. Selga, A. Balode, D. Bērziņa, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Metilīnjutīgā PVL pozitīvā *S. aureus* pneimonija bērnam ar A gripas vīrusu. 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2010; 180.
 12. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, I. Selga, A. Balode, J. Žestkova, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Bērnu Klīniskās Universitātes slimnīcas *S. aureus* izolātu klīniskais un filoģenētiskais raksturojums. 2011. Gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2011; 211.
 13. **L. Čupāne**, A. Balode, Ņ. Pugačova, I. Selga, D. Gardovska, E. Miklaševičs. PVL positive *S. aureus* pneumonia in a child with novel influenza H1N1 infection. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2011.
 14. **L. Čupāne**, Ņ. Pugačova, I. Selga, A. Balode, J. Žestkova, D. Gardovska, E. Miklaševičs. Bērnu Klīniskās Universitātes slimnīcas *S. aureus* izolātu klīniskais un filoģenētiskais raksturojums. Latvijas Zinātņu akadēmijas,

Latvijas Universitātes, Rīgas Tehniskās universitātes un Rīgas Latviešu biedrības rīkotais Apvienotais pasaules latviešu zinātnieku 3.un Letonikas 4. kongress „Zinātne, sabiedrība un nacionālā identitāte”, 2011. gada 24.-27. oktobris.

15. **Cupane L**, Pugačova N, Berzina D, Cauce V, Gardovska D, Miklaševics E. PVL positive MSSA are more prone to cause superficial skin and soft tissue infections. 22th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2012.
16. **Čupāne L**, Pugačova N, Bērziņa D, Cauce V, Gardovska D, Miklaševics E. PVL pozitīvas S. aureus infekcijas attīstība nosaka garāku stacionēšanas laiku. 2012. gada RSU Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2012, 168