

## ***Staphylococcus epidermidis* ja *Klebsiella pneumoniae* – võimalikud hospitaalinfektsioonide tekitajad Eesti lasteintensiivravi osakondades**

**Epp Sepp<sup>1</sup>, Siiri Kõljalg<sup>1,5</sup>, Paul Naaber<sup>1,5</sup>, Kai Truusalu<sup>1</sup>, Leena Štšepetova<sup>1</sup>, Tuuli Metsvaht<sup>3</sup>, Liina Sau<sup>2</sup>, Marika Jürna<sup>4</sup>, Helle Mägi<sup>4</sup>, Merle Allik<sup>5</sup>, Marika Mikelsaar<sup>1</sup>** –  
<sup>1</sup>TÜ mikrobioloogia instituut, <sup>2</sup>Tallinna Lastehaigla, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik, <sup>4</sup>Põhja-Eesti Regionaalhaigla, <sup>5</sup>TÜ Kliinikumi ühendlabor

**lasteintensiivravi osakond, hospitaalinfektsioon, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae***

**Haiglasised infektsioonid ohustavad eelkõige pikaajalisel intensiivravil viibivaid patsiente, eriti aga enneaegseid ja madalakaalulisi vastsündinuid. Hospitaalinfektsioonide tekitajateks on tinglikult patogeensed mikroobid, mis pärinevad patsientide enda mikrofloorast või haigla keskkonnast. Mitmekülgse bakterioloogilise uuringuga Eesti lasteintensiivravi osakondades selgitati seal tsirkuleerivate mikroobitüvede etioloogilist struktuuri, kolonisatsiooni ning mikroobide tekitatud infektsioone.**

Hospitaalinfektsiooniks nimetatakse infektsiooni, mis tekib haiglas ravil viibival patsiendil. Haiglasised infektsioonid ohustavad eelkõige patsiente, kes vajavad pikaajalist intensiivravi. Sügavalt enneaegsete ja madalakaaluliste vastsündinute hospitaalinfektsioonide esinemis-sagedus võib olla kuni 75%, sõltudes lapsel teostatud invasiivsetest protseduuridest ja intensiivravi osakonnas viibimise ajast (1, 2). Lasteintensiivravi osakonnas on kõige sagedasemad haiglasised infektsioonid sepsis, nekrootiline enterokoliit, kopsupõletik, naha ja limaskestade infektsioonid (1, 3). Haiglasiseste infektsioonide korral pikeneb omakorda haiglaravi ning suurenevad haigete ravi kulutused (4).

Hospitaalinfektsioonide tekitajad on tinglikult patogeensed mikroorganismid, mis pärinevad inimese naha ja seedetrakti normaalsest mikrofloorast, nagu koagulaas-negatiivsed stafülokokid ja enterobakterid (2). Lasteintensiivravi osakondades on koagulaas-negatiivsetest stafülokokkidest kõige sagedasem infektsiooni tekitaja *Staphylococcus epidermidis* ja entero-

bakteritest *Klebsiella pneumoniae* (3, 5). Lisaks inimese normaalsest mikrofloorast pärinevatele bakteritele on hospitaalinfektsiooni tekitajateks ka mittefermenteerivad gramnegatiivsed bakterid, mis pärinevad enamasti väliskeskkonnast (2, 6).

Hospitaalinfektsioonide tekitajad on sageli resistentsed erinevate antibakteriaalsete preparaatide suhtes (2, 3, 7). Näiteks levivad erinevates haiglates vankomüsiiniresistentsed enterokokid (VRE), laienenud spektriga beetalaktamaase produtseerivad enterobakterid (*extended spectrum betalactamases*, ESBL) ja metitsilliini-resistentsed stafülokokid (3, 7, 8, 9). Metitsilliini-resistentset *Staphylococcus aureus*'t (MRSA) on leitud ka Eesti haiglates ning need tekitajad on resistentsed kõigi beetalaktaam-antibiootikumide suhtes (10).

Puuduvad andmed, kas eespool nimetatud resistentsed mikroobid ringlevad ka Eesti lasteintensiivravi osakondades. Lasteintensiivravi personali ja mikrobioloogia labori hea koostöö võimaldaks jälgida hospitaalinfektsiooni tekitajate etioloogilist struktuuri ja levikut uuritavates

osakondades. Selleks tuleb patsientidel registreerida infektsioonile viitavad sümptomid ja isoleerida infektsiooni tekitajad ning võrrelda nende geno- ja fenotüübi omadusi.

### **Töö eesmärgiks oli**

- 1) välja töötada hospitaalinfektsiooni jälgimise kaart;
- 2) jälgida tinglikult patogeensete bakterite kolonisatsiooni osakonnas (lapsed, personal ja keskkond) ning vastavate mikroobitüvede põhjustatud infektsioone;
- 3) määrata tsirkuleerivate tüvede tundlikkus antibakteriaalsete preparaatide suhtes;
- 4) uurida seost hospitaliseerimise aja ja tinglikult patogeensete mikroobide kolonisatsiooni vahel.

### **Uurimismaterjal ja -metoodika**

Uurimislusteks olid 13.03.00–20.11.00 TÜ Kliinikumi anestesioloogia ja intensiivravi kliiniku laste-intensiivravi osakonnas ning Tallinna Lastekliiniku intensiivravi osakonnas viibinud patsiendid. Patsientidel täideti hospitaalinfektsiooni jälgimise kaart ning koguti mikrobioloogilisi materjale nahalt ja limaskestadelt bakterite kolonisatsiooni ning infektsioonitekitajate kindlakstegemiseks.

Märtsis ja novembris tehti mõlemas laste-intensiivravi osakonnas (LIRO) levimusuuring. Selle käigus jälgiti personali naha ja limaskestade kolonisatsiooni tinglikult patogeensete mikroobidega ning võeti ka mikrobioloogilisi uuringuid keskkonnast.

### **Hospitaalinfektsiooni jälgimise kaart.**

Hospitaalinfektsiooni jälgimiseks LIROs töötati välja hospitaalinfektsiooni jälgimise kaart (HIJK), mida täitis osakonna meditsiinipersonal (õde ja arst). Hospitaalinfektsiooni jälgimise kaart koosneb järgmistest osadest (vt jn 1):

1. Üldandmed lapse kohta ja tema hospitaliseerimise põhjus. Vastsündinutel koguti andmeid ka ema raseduse kulu ja sünnituse kohta.
2. Laste igapäevane jälgimine intensiivravi osakonnas. Lastel registreeriti teostatud invasiivsed protseduurid ja infektsioonile viitavad sümptomid

ning bakterioloogiliste uuringute alusel jälgiti patsientide kolonisatsiooni ja infektsioone võimalike hospitaalinfektsiooni tekitajatega.

**Bakterioloogilised uuringud.** Laste kolonisatsiooni tinglikult patogeensete bakteritega jälgiti nahalt (aksillaarselt) ja limaskestadelt (neel ja trahhea) võetud bakterioloogiliste materjalide alusel. Nahalt võeti bakterioloogiline uuring lapse hospitaliseerimisel LIROsse, limaskestadelt lapse saabumisel ja edaspidi kaks korda nädalas. Infektsioonitekitajate kindlakstegemiseks võeti bakterioloogilisi materjale vastavalt lapse seisundile ja infektsiooni lokaliseerimisele.

Personali ja keskkonna bakterioloogilised uuringud võeti uurimisperioodi alguses ja lõpus. LIRO personalilt võeti bakterioloogiline külv nahalt (aksillaarselt), limaskestadelt (ninaeelust) ja tööriietuselt (kitlilt). Keskkonna bakterioloogilised külvid võeti intensiivravi osakonnas erinevatelt pindadelt ja aparaatidelt ning laste toidust.

Patsientidelt võetud bakterioloogilised külvid tehti TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise mikrobioloogia osakonnas ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla Mustamäe korpuse kesklabori mikrobioloogia laboris. Personalilt ja keskkonnast võetud bakterioloogilisi materjale uuriti Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituudis.

Bakterioloogilised külvid nahalt, haavadest ja limaskestadelt võeti steriilse tamponiga transportsöötmesse. Ajuvedeliku, veresoone kateetrite, trahhea aspiraadi, uriini ja rooja bakterioloogiline külv võeti steriilsesse katsutisse või konteinerisse. Vere bakterioloogiliste külvide tegemiseks kasutati Bactec'i (Becton Dickinson) süsteemi. Uuritavad materjalid saadeti bakterioloogia laborisse, kus tehti esmaskülvid erinevatele bakterioloogilistele söötmetele (veriagarile, šokolaadagarile jne). Esmaskülve inkubeeriti 37 °C juures 24–48 tundi mikroaerofiilses (5–10% CO<sub>2</sub>) keskkonnas. Väljakasvanud bakterid samastati perekonna või liigi tasemel erinevate biokeemiliste testide alusel. *Staphylococcus epidermidis* samastati API STAPH ja *Klebsiella pneumoniae* API 20E alusel (bioMerieux).

Lasteintensiivravi osakond  
Infektsioonide jälgimise kaart

Hgl. nr.		
Paalat	Koht	Voodi

Nimi	Isikukood	Saabus	Sünnikaal	Gestats.

Põhidiagnoos	Kood

Saabunud	Transport	Seisund saabumisel	Hospitaliseerimise põhjus	Osakonnast lahkunud
TUK sünnitusosakond	kiirabi	SNAP	sügav enneaegsus	kuupäev
muu haigla	oma RE		trauma	
teine osakond	muu RE	PRISM	sünnitrauma/asfüksia	teise osakonda
kodust	päästeteenistus		postoperatiivne	teise haiglasse
muu	ise		väärareng	surnud
			infektsioon (pt./emal)	
				Ravipäevi

Lapse ema andmed vastsündinutel

RASEDUSE AJAL

infektsioonid	
antimikroobne ravi	
manipulatsioonid	
statsioonarne ravi	

SÜNNITUSE AJALI

Veeta periood	päeva	Sünnitus	norm. vaginaalne	Looeteveed
Sünnitama tulles	t		keisrilõige planeeritud	Koorionamnioonit
	Lk		keisrilõige	Antimikroobne ravi
	CRV		erakorraline	
			tüsistunud kulg	

Lõplik kliiniline diagnoos	Kood

Nimi	kuupäev	kuupäev	kuupäev	kuupäev	kuupäev	kuupäev
------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

Risikufaktorid	Saabumisel					
KKV/SIPAP/intub.sh						
veresoone kateeter	tsentr.					
	perif.					
	arter.					
põiekateeter						
operatsioon						
toitmine (RP/S)						

kuuvõisi vahetus						
respiraatori vahetus						

Kolonisatsioon						
nahk						
trahhea						

Infektsiooni tunnused

PNEUMOONIA

kliiniline pilt						
Ro- leid posit.						
mikrobioloogia						

UROINFEKTSIOON

kliiniline pilt						
mikrobioloogia						

NAHK JA PEHMED KOED

lokalisatsioon						
kliiniline pilt						
mikrobioloogia						

SEPSIS

kliiniline pilt						
mikrobioloogia						

SOOLEINFEKTSIOON

kliiniline pilt						
mikrobioloogia						

MENINGIIT

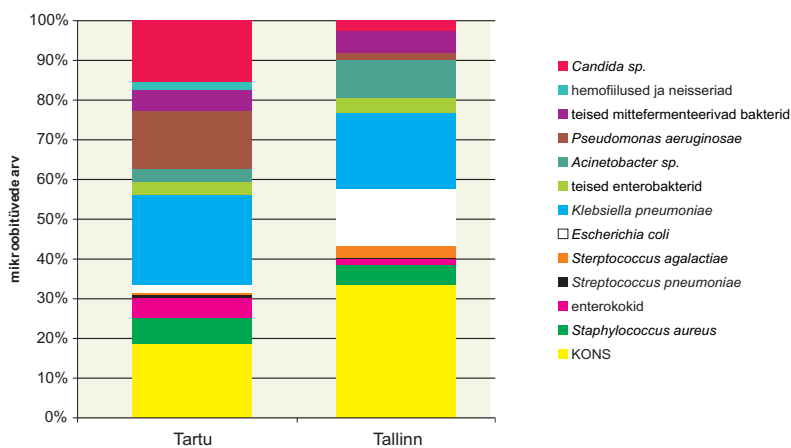
kliiniline pilt						
mikrobioloogia						

MUU

konjunktiivit						
larüngiit						

Antimikroobne ravi	empiriline	ab.gramm	empiriline	ab.gramm	empiriline	ab.gramm	empiriline	ab.gramm	empiriline	ab.gramm	empiriline	ab.gramm
ampicillin												
gentamicin												

Joonis 1. Hospitaalinfektsiooni jälgimise kaart.



Joonis 2. LIRO patsientidelt isoleeritud mikroobide liigiline koostis.

Antibakteriaalne tundlikkus erinevate antibakteriaalsete preparaatide suhtes määrati agar-difusioonmeetodil antibiootikumdiskidega (Oxoid). Metitsilliiniresistentsete koagulaas-negatiivste stafülokokkide (MR-KONS) kindlakstegemiseks kasutati oksatsilliini diski (1 µg); kui kasvupidurdustsooni suurus oli ≤12 mm, siis kasutati E-testi (AB Biodisk) minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) määramiseks. Verest ja ajuvedelikust leitud mikroobitüvedele tehti kohe E-test metitsilliiniresistentsuse määramiseks. MR-KONS korral on MIK ≥0,5 µg/ml.

Laienenud spektriga beetalaktamaase (ESBL) produtseerivate enterobakterite kindlakstegemiseks kasutati kombineeritud E-testi tseftasidiimi (TZ) ja tseftasidiimi koos klavulaanhappega (TZL). Hinnatati TZ ja TZL minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni suhet, ESBL produtseeriva mikroobitüve puhul on TZ/TZL ≥8.

Kliinilisi ja bakterioloogilisi andmeid töödeldi Fisheri testi ja mitteparameetrilise Manni-Whitney testiga.

**Molekulaarsed uuringud.** Kogutud *Staphylococcus epidermidis*'e ja *Klebsiella pneumoniae* mikroobitüvede uurimiseks kasutati kromosomaalse DNA eraldamist pulssväljageelelektroforeesil (PFGE, *Pulse Field Gel Electrophoresis*) sarnaste mikroobitüvede kindlak-

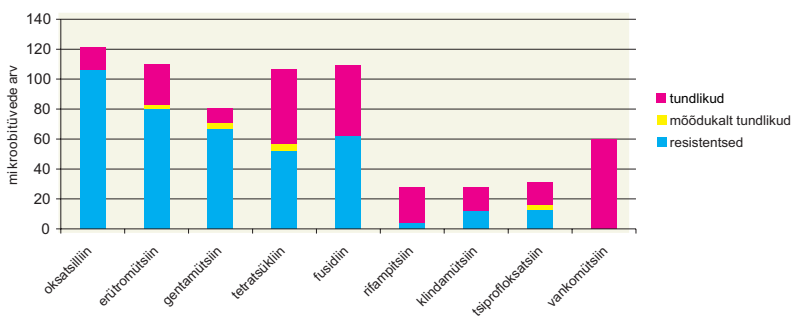
tegemiseks. *Staphylococcus epidermidis*'e mikroobitüvede restriktsooni ensüümia kasutati Smal ja *Klebsiella pneumoniae* tüvedel XbaI (3, 11).

### Uurimistulemused ja arutelu

TÜ Kliinikumi anestesioloogia ja intensiivravi kliiniku lasteintensiivravi osakonnas (Tartu LIRO) ja Tallinna Lastekliiniku intensiivravi osakonnas (Tallinna LIRO) viibis uuritava perioodil (13.03.00–20.11.00) 422 last. Tartu LIROs raviti 105 last (62 poissi ja 43 tüdrukut), neist 70 olid vastündinud (68%). Tallinna LIROs viibis 317 last (187 poissi ja 130 tüdrukut), neist 177 olid vastündinud (56%). Vastsündinute osakaal ning poiste ja tüdrukute suhe oli mõlemas osakonnas sarnane. Korduvalt hospitaliseeriti intensiivravi osakonda Tartus 2 ja Tallinnas 25 last.

### Laste kliinilised andmed vastavalt HIJK-le

Tartu ja Tallinna LIROsse hospitaliseeriti kokku 422 last 450 korral. LIROsse hospitaliseerimise põhjusteks oli infektsioon 19,6% (Tartus 21% ja Tallinnas 19%); enneaegsus 19,1% (Tartus 14% ja Tallinnas 20,7%); operatsioonijärgne seisund 16,9% (Tartus 2% ja Tallinnas 21%; p <0,001); asfüksia 13,8% (Tartus 13% ja Tallinnas 14%); trauma 7,3% (Tartus 3% ja Tallinnas 8,7%); vääraareng 5,6% (Tartus 8% ja Tallinnas 4,7%) ja muud erinevad põhjused 17,6% (Tartus 38% ja



Joonis 3. Koagulaasnegatiivsete stafülokokkide antibiogramm.

Tallinnas 11%;  $p < 0,001$ ) juhtudest. Muud põhjused olid näiteks uppumine, mürgistused jne. Kõige sagedasemaks hospitaliseerimise põhjuseks olid Tartus muud põhjused ja Tallinnas operatsioonijärgne seisund.

Laste keskmine hospitaliseerimise aeg oli 8 päeva (Tartus 13 ja Tallinnas 6 päeva;  $p = 0,001$ ). Hospitaliseerimise aja erinevuse Tartu ja Tallinna LIROs võis põhjustada patsientide erinev kontingent. Tallinna LIROs olid ülekaalus operatsioonijärgses seisundis haiged, kes viibisid osakonnas keskmiselt 2 päeva.

Vastsündinute keskmine hospitaliseerimise aeg oli 11 päeva ja suurematel lastel 7 päeva ( $p = 0,001$ ). Mõlemas LIROs viibisid väga väikese sünnikaaluga enneaegsed vastsündinud (1000–1499 g) kauem võrreldes ajaliste vastsündinutega (üle 2500 g; 12 päeva *versus* 4 päeva;  $p < 0,001$ ). Ka kirjanduse andmetel viibivad madalakaalulised enneaegsed vastsündinud intensiivravi osakonnas kauem võrreldes ajaliste lastega (1, 3, 4).

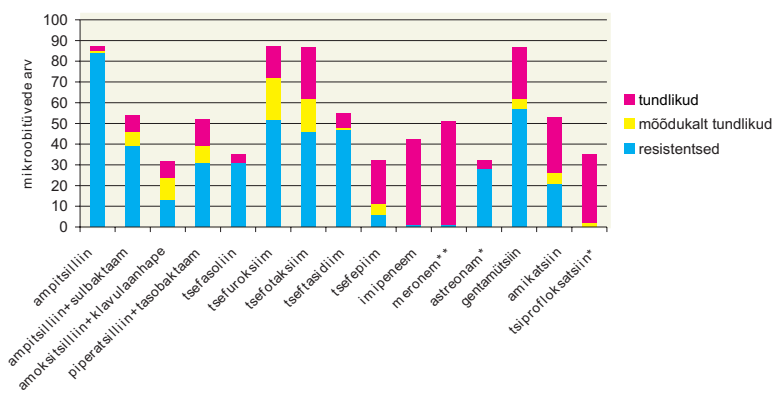
Hospitaliseeritud 422 lapsest suri 39 last (9%), neist 6 Tartus (6%) ja 33 Tallinnas (10%). Enamik surnud lastest olid vastsündinud (32 vastsündinut). Vastsündinute suremus oli Tartu LIROs 6 (8,6%) ja Tallinna LIROs 26 (14,7%). Patsientide suremus uuritavates osakondades ei erinenud.

**Laste bakterioloogilistest uurimismaterjalidest leitud mikroobid.** Uurimisperioodi vältel tehti kokku 1873 bakterioloogilist uuringut laste kolonisatsiooni ja infektsioonitekitajate kindlakstegemiseks ja saadi 433 positiivset

bakterioloogilist külvi (81 verest, 4 ajuvedelikust, 180 trahheast, 91 neelust, 49 nahalt, 6 silmast ja 22 muust materjalist). Tartu LIROs võeti 526 bakterioloogilist uuringut ja saadi 155 positiivset külvi ning Tallinna LIROs 1347 uuringut ja 278 positiivset vastust (29% *versus* 21%). Tartus võeti ühe lapse kohta keskmiselt 5 bakterioloogilist materjali ja Tallinnas 4,3. Uuritavatest LIROdest saadi positiivsed bakterioloogilised külvid 274 lapsel (64%) ja neist 84 (20%) lapsel isoleeriti korduvalt üks ja sama tekitaja.

Uuritud materjalides olid ülekaalus grampositiivsed kokid (39%), gramnegatiivsed enterobakterid (34%) ja gramnegatiivsed mittefermenteerivad bakterid (20%). Mõlemas LIROs leiti kõige sagedamini grampositiivsetest bakteritest koagulaas-negatiivseid stafülokokke (KONS; Tartus 19% ja Tallinnas 33%;  $p = 0,002$ ) ning gramnegatiivsetest bakteritest *Klebsiella pneumoniae*'d (Tartus 23% ja Tallinnas 19%); gramnegatiivsetest mittefermenteerivatest bakteritest *Acinetobacter sp.* Tallinna LIROs ja *Pseudomonas aeruginosa*'t Tartu LIROs (vt jn 2). Tartu LIROs oli ka suurem *Candida sp.* osakaal võrreldes Tallinna LIROga (15% *versus* 2%; vt jn 2).

**Levimusuuringute käigus leitud mikroobid** Levimusuuringute käigus otsiti võimalikke hospitalinfektsiooni tekitajaid. Märtsis võeti bakterioloogilisi külve 88 (40 Tartust ja 48 Tallinnast) ja novembris 69 (24 Tartust ja 45 Tallinnast) LIRO töötajalt. Kokku võeti 471 bakterioloogilist materjali (Tartust 192 ja Tallinnast 279



Joonis 4. *Klebsiella pneumoniae* mikroobitüvede antibiogramm.

uuringut), millest 293 olid positiivsed (Tartus 57% ja Tallinnas 66%).

Tartu ja Tallinna LIRO personalilt leitud mikroobide liigilises koostises erinevusi ei täheldatud. Personali nahk aksillaarselt, ninaneel ja kittel olid kõige sagedamini koloniseeritud KONSiga (248 materjalis) ning erinevate enterobakteritega (13 materjalis). *Staphylococcus aureus*'e leidsime 18 inimese ninast (7 Tartus ja 11 Tallinnas). Gramnegatiivseid mittefermenteerivaid baktereid isoleerisime personali ninast ja riietelt.

Väliskeskonnast võeti kokku 195 bakterioloogilist uuringut (Tartust 96 ja Tallinnast 99), millest 84 olid positiivsed (Tartus 49% ja Tallinnas 39%). Väliskeskonna uuringutes leiti 64 KONSi, 9 mittefermenteerivat gramnegatiivset bakterit, 7 enterobakterit, 3 *Staphylococcus aureus*'t ja 1 kandida tüvi. *Staphylococcus aureus*, enterobakterid ja kandida esines ainult Tartu LIRO keskkonna uuringutes. Grampositiivseid kokke leiti erinevatelt pindadelt ning gramnegatiivseid enterobaktereid ja mittefermenteerivaid baktereid nii kuivadest kui niisketest keskkondadest.

**KONSi ja *Klebsiella pneumoniae* mikroobitüvede tundlikkus antibiootikumide suhtes**  
KONSi ja *K. pneumoniae*'t leiti kõige enam laste ning personali bakterioloogilistest materjalidest. Tallinna LIRO patsientidelt isoleeriti 92 ja Tartu LIROst 29 koagulaas-negatiivset stafülokokki. KONSi tüved olid resistentsed oksatsilliini, erütro-

mütsiini ja gentamütsiini suhtes ning tundlikud vankomütsiini suhtes (vt jn 3). 121-st KONSi tüvest olid 106 metitsilliiniresistentsed koagulaas-negatiivsed stafülokokid (MR-KONS). Tallinnas isoleeriti MR-KONSi sagedamini kui Tartu intensiivravi osakonnas (Tartus 10 ja Tallinnas 79 last;  $p = 0,001$ ). Kõik Tallinna intensiivravi osakonnast leitud koagulaas-negatiivsed stafülokokid olid MR-KONSid, kuid Tartus leiti MR-KONSi ainult laste verest ja ajuvedelikust.

Personali uuringu käigus leidsime Tartus 11 ja Tallinnas 12 MR-KONSiga koloniseeritud töötajat. Mõlemas osakonnas leidsime MR-KONSiga koloniseeritud aparate ja muid pindu.

Tallinna LIRO haigetelt isoleeriti 52 ja Tartu LIRO lastelt 35 *Klebsiella pneumoniae* mikroobitüve. *K. pneumoniae* mikroobitüved olid resistentsed penitsilliinide suhtes, esimese, teise ning kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide suhtes, monobaktaami (astreonaam) ja gentamütsiini suhtes ning tundlikud neljanda põlvkonna tsefalosporiini (tsefepiim), karbapeneemide (imipeneem, meroneem) ja tsiprofloksatsiini suhtes (vt jn 4). *K. pneumoniae* leiti 13-lt Tartu (12%) ja 31-lt Tallinna (10%) LIRO patsiendilt. Tartu LIROst isoleeriti 9 lapsel 22 laienenud beetalaktamaasi produtseerivat *K. pneumoniae* mikroobitüve, kuid Tallinnas ei leitud ühtegi ESBL produtseerivat mikroobitüve. Samuti ei produtseerinud levimisuuringute käigus isoleeritud *K. pneumoniae* mikroobitüved ESBLi.



Joonis 5. Tallinna lasteintensiivravi osakonnast isoleeritud järjestikused MRSEd.

### Laste kolonisatsioon ning infektsioonid KONSi ja *Klebsilla pneumoniae*'ga

Vastavalt HIJK-le oli võimalik selgitada, kas on tegemist KONSi või *K. pneumoniae* kolonisatsiooniga või nende mikroobide põhjustatud infektsiooniga. Kolonisatsiooni puhul puudusid lapsel infektsioonile viitavad kliinilised sümptomid, mis infektsioonide korral olid olemas. Laste kolonisatsiooni tinglikult patogeensete mikroobidega hindasime nahalt (aksillaarselt) ja limaskestadelt (neel ja trahhea) võetud bakterioloogiliste materjalide ning HIJK alusel.

Laste nahk oli kõige sagedamini koloniseeritud KONSi, *Escherichia coli* ja *Streptococcus agalactiae*'ga. Kõik Tallinna lastelt isoleeritud stafülokokid olid MR-KONSid (25 last, neist 15 vastsündinut), kuid Tartus ei leitud laste nahalt resistenseid stafülokokke. MR-KONSiga koloniseeritud lapsed saabusid Tallinna intensiivravi osakonda haigla erinevatest osakondadest (16 last) ja ka teistest haiglatest (9 last). Nahainfektsioonide tekitajateks oli grampositiivsetest bakteritest MR-KONS ja *Staphylococcus aureus* ning gramnegatiivsetest bakteritest *K. pneumoniae*.

Laste limaskestad olid kõige sagedamini koloniseeritud gramnegatiivsete enterobakteritega (*K. pneumoniae* ja *E. coli*) ning mitte-fermenteerivate bakteritega (*Pseudomonas sp.* ja



Joonis 6. Tartu lasteintensiivravi osakonnast isoleeritud järjestikused *K. pneumoniae* tüved.

*Acinetobacter sp.*). Kopsupõletikule viitavad kliinilised sümptomid esinesid 12%-l uuritustest ja bakteriaalne tekitaja leiti 35 lapsel (66%). Eespool loetletud gramnegatiivsed bakterid olid ka kõige sagedasemad kopsupõletiku tekitajad mõlemas LIROs. Laste limaskestade kolonisatsiooni jälgimine LIROs annab lisainformatsiooni kopsupõletiku empiiriliseks raviks.

### MR-KONS lasteintensiivravi osakondades.

MR-KONSiga olid koloniseeritud ainult Tallinna LIRO lapsed. KONS kuulub inimese normaalsesse naha mikrofloorasse ning väga raske on teha vahet, kas on tegemist kolonisatsiooni või infektsiooniga. KONSist isoleeritakse nahalt kõige sagedamini *Staphylococcus epidermidis*'t. Metitsilliiniresistentne *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) on kõige sagedasem vastsündinute sepsise tekitaja (2). Meie uuringus oli 247 vastsündinut, kellest 34 verest või kanüülist leiti MR-KONS. Vastsündinutelt isoleeritud MR-KONS samastati liigi tasemel ja saadi 15 MRSEd. PFGE meetodil saadud bakterite sõrmejälgede mustril alusel ei leidnud me Tartu LIROs sarnaseid *S. epidermidis*'e kloonide, mis oleks viidanud eksogeensele hospitaalinfektsioonile. Seevastu esines Tallinna LIROs vastsündinutel *S. epidermidis*'e multiklonaalne puhang, mille põhjustasid erinevad mikroobikloonid. Kloonide esinemine vastsündinutel varieerus ajaliselt. A-kloon esines aprillist kuni

novembrini, B-kloon esines oktoobrist novembrini ja C-kloon esines märtsist oktoobrini (vt jn 5).

Antibiootikumiresistentse KONSi reservuaariks haiglas on inimese nahk ning molekulaarsed uuringud on näidanud, et 35–43% LIRO personalist on koloniseeritud antibiootikumiresistentsete KONSidega (2, 12). Tallinna LIROs oli MR-KONSidega koloniseeritud 12 inimest. Personalilt isoleeritud MR-KONSid olid kõik MRSEd. Võrdlesime personali ninast isoleeritud MRSE sõrmejälgede mustrit patsientidelt isoleeritud mikroobi omaga. MRSE mikroobitüvede võrdlusel ei olnud ükski personali liige koloniseeritud vastsündinute bakterieemiat põhjustanud mikroobitüvedega. Seega ei olnud hospitaalinfektsiooni puhang seotud personali koloniseerinud MRSEdega.

**ESBLi produtseeriv *K. pneumoniae* Tartu LIROs.** Tartu LIROs isoleeriti 9 lapsel ESBLi produtseeriv *K. pneumoniae*. Resistentset mikroobitüved isoleeriti laste trahheast ja verest. Enamik ESBLi produtseerivatest *K. pneumoniae* tüvedest kuulusid ühte biotüüpi ning PFGE alusel sai eristada 3 erinevat kloon (vt jn 6). A-kloon oli 6-l, B-kloon 3-l ja C-kloon ühel lapsel. Üks laps oli koloniseeritud kahe erineva *K. pneumoniae* klooniga (B ja C). Tartu LIROs tsirkuleeris 2 erinevat ESBLi produtseerivat *K. pneumoniae* kloon.

*K. pneumoniae* reservuaariks haiglas on inimese seedetrakt (5, 8) ja keskkond. Mida kauem viibib laps LIROs, seda suurem on võimalus, et tema seedetrakt koloniseerub *K. pneumoniae* ga (13). Kahjuks ei uurinud me haigete ja personali seedetrakti mikrofloorat. Nahalt isoleerisime mõlemas osakonnas *K. pneumoniae* ühelt personali liikmelt ja keskkonnauringus leidsime *K. pneumoniae* ainult Tartu LIROst. Personalilt ja keskkonnast isoleeritud *K. pneumoniae* mikroobitüved ei produtseerinud ESBLi, mistõttu ei õnnestunud tuvastada ESBLi produtseeriva *K. pneumoniae* algallikat.

## **MR-KONS ja *Klebsiella pneumoniae* ga koloniseeritud laste LIROs viibimise aeg**

Kõige sagedamini koloniseerusid lapsed LIROs MR-KONSiga ja *K. pneumoniae* ga. Eespool nimetatud bakterid olid ka kõige sagedasemad infektsioonitekitajad LIROs. 25 last olid MR-KONSiga koloniseeritud juba osakonda saabumisel, kuid *K. pneumoniae* ga koloniseerusid lapsed ainult LIROs. LIROs MR-KONSiga koloniseerunud lapsed (54 last) viibisid osakonnas 15 päeva ning MR-KONSiga eelnevalt koloniseeritud lapsed ja MR-KONSita lapsed viibisid osakonnas keskmiselt 5 päeva ( $p = 0,001$ ). *K. pneumoniae* ga koloniseerunud lapsed viibisid osakonnas keskmiselt 20 päeva ning *K. pneumoniae* ta lapsed 6 päeva ( $p < 0,001$ ).

MR-KONSi ja ESBLi produtseeriva *K. pneumoniae* ülekande haiglas on kõige sagedasem personali käte kaudu (12), kuigi me ei leidnud personalil ega lastel sarnaseid mikroobitüvede kloon. Antibiootikumiresistentsete bakterite puhul soovitatakse osakonnas kasutada kontaktisolatsiooni ja vajadusel muuta empiirilist antibakteriaalset ravi. Osakonnas, kus tsirkuleerib ESBLi produtseeriv *K. pneumoniae*, ei tohiks kasutada penitsilliine ja tsefalosporiine infektsioonide raviks (8, 14). Kätepesu, ühekordsed kindad, riievahetus ja ühekordsete süsteemide kasutamine vähendab oluliselt eespool nimetatud mikroobide poolt põhjustatud hospitalinfektsioonide esinemis-sagedust ning hospitaliseerimise aega LIROs (8, 15).

## **Kokkuvõte**

Hospitalinfektsiooni jälgimise kaardi alusel oli Tartu ja Tallinna LIRO patsientide kontingent sarnane (vanus, tüdrukute ja poiste suhe), kuid Tallinnas viibisid patsiendid lühemat aega intensiivravi osakonnas võrreldes Tartuga (Tallinnas 6 päeva versus Tartus 13 päeva).

Patsientide bakterioloogilistest materjalidest isoleeriti kõige sagedamini KONS ja *K. pneumoniae*. HIJK alusel olid eespool nimetatud



mikroobid ka ühed sagedasemad infektsioonide tekitajad LIROs ning isoleeritud KONS ja *K. pneumoniae* mikroobitüvede hulgas esines multiresistentseid tüvesid.

Molekulaarsete uuringute alusel (PFGE) oli Tallinna LIROs tegemist multiklonaalse MRSE puhanguga, kus uurimisperioodi jooksul põhjustas neli erinevat MRSE kloonu vastündinute infektsiooni. Tartu LIRO vastündinute verest isoleeritud MRSEd olid aga kõik erineva mustriaga, mistõttu Tartus ei olnud tegemist MRSEde poolt põhjustatud infektsiooni puhanguga. Tartu LIRO probleemiks oli gramnegatiivne patogeen, ESBLi produtseeriv *K. pneumoniae*. Molekulaarsete uuringute alusel tsirkuleeris Tartu LIROs kaks ESBLi produtseerivat *K. pneumoniae* kloonu.

Levimisuuringute käigus isoleeritud tüvede omaduste alusel püüdsime välja selgitada võimalikud hospitaalinfektsioonide tekitajate algallikad. MR-KONSi leidsime mõlemast LIROst. Tallinna laste verest ja personalilt isoleeritud MRSEde sõrmejälgede mustrite võrdlusel selgus, et personal ei olnud koloniseeritud infektsioone põhjustanud MRSE kloonidega. Tartu LIRO keskkonna uuringutest ega personalilt ei isoleeritud ühtegi ESBLi produtseerivat *K. pneumoniae* mikroobitüve ning seetõttu ei olnud võimalik selgitada hospitaaltüvede päritolu.

Patsiendid, kes koloniseerusid uuritavates osakondades MR-KONSi või *K. pneumoniae*'ga, viibisid intensiivravis kauem võrreldes nendega, kellelt neid mikroobe ei leitud.

### Järeldus

Mitmekülgne bakterioloogiline uuring LIRO patsientidel, personalil ja keskkonnas võimaldas kindlaks teha osakondades tsirkuleerivate mikroobitüvede etioloogilise struktuuri. Hospitaalinfektsiooni jälgimise kaardi alusel saime hinnata, kas tegemist on mikroobitüve koloniseerimise või mikroobitüve põhjustatud infektsioonidega. Meie uuring näitas, et uuritavates LIROdes tsirkuleerisid erinevad multiresistentsed mikroobitüved. Tartu LIROs oli probleemiks ESBLi produtseeriv *K. pneumoniae* ja Tallinna LIROs MR-KONSid. Patsientidelt, personalilt ja keskkonnast isoleeritud mikroobitüvede omaduste võrdlemisel feno- ja genotüübi alusel on võimalik kindlaks teha infektsioonitekitajate päritolu, kuid meil ei õnnestunud selles uuringus välja selgitada hospitaalinfektsiooni tekitajate päritolu.

**Täname** Tallinna Lastehaigla intensiivravi osakonna ning TÜ Kliinikumi anestesioloogia ja intensiivravi kliiniku lasteintensiivravi osakonna personali meeldiva koostöö eest. Uurimus on tehtud ETF finantseerimisel (grant nr 4392).

### Kirjandus

1. Gastmeier P, Hentschel J, de Veer I, Obladen M, Rüden H. Device-associated nosocomial infection surveillance in neonatal intensive care using specified criteria for neonates. *J Hosp Infect* 1998;38:51–60.
2. Siegel JD. The newborn nursery. In: *Hospital infections*. 4<sup>th</sup> ed. Bennett J, Brachman S, eds. Philadelphia; 1998. p.403–20.
3. Villari P, Sarnataro C, Iacuzio L. Molecular epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* in a Neonatal Intensive Care Unit over a three-year period. *J Clin Microbiol* 2000;1740–6.
4. Leroyer A, Bedu A, Lombrail P, Desplanques L, Diakite B, Bingen E, et al. Prolongation of hospital stay and extra cost due to hospital-acquired infection in a neonatal unit. *J Hosp Infect* 1997;35:37–45.

5. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy. Typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998;589-603.
6. Muyldermans G, de Smet F, Pierard D, Steenssens L, Stevens D, Bougateg A, Lauwers S. Neonatal infections with *Pseudomonas aeruginosa* associated with a water-bath used to thaw fresh frozen plasma. J Hosp Infect 1998;39:309-14.
7. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Golffi L, Viticchi C, Mocchegiani F, et al. Mupirocin prophylaxis against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, or vancomycin-intermediate *Staphylococcus epidermidis* vascular-graft infection. Antimicrob Agents Chemother 2000;2842-4.
8. Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, French GL. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. J Hosp Infect 2001;49:183-92.
9. Mishal J, Sherer Y, Levin Y, Katz D, Emmon E. Two-stage evaluation and intervention program for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. Scand J Infect Dis 2001;33:498-501.
10. Kõljalg S, Sepp E, Ivanova M, Naaber P, Mikelsaar M. Mitmeklooniline metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*e puhang ühes kirurgiaosakonnas. Eesti Arst 2001;80(9):403.
11. Branger C, Bruneau B, Lesimple AL, Bouvett PJM, Berry P, Sevali-Garcia J, et al. Epidemiological typing of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates responsible for five outbreaks in a university hospital. J Hosp Infect 1997;36:23-36.
12. Klingenberg C, Glad T, Olsvik Ø, Flægstad T. Rapid PCR detection of the methicillin resistance gene, *mecA*, on the hand of medical and non-medical personnel and healthy children and on surfaces in a neonatal intensive care unit. Scand J Infect Dis 2001;33:494-7.
13. Goldmann DA, Leclair J, Maccone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. J Pediatr 1978;93:288-93.
14. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2000;6:460-3.
15. Kurlat I, Corral F, Oliveira F, Farinella G, Alvarez E. Infection control strategies in a neonatal intensive care unit in Argentina. J Hosp Infect 1998;40:149-54.

## Summary

### *Staphylococcus epidermidis* and *Klebsiella pneumoniae* as putative agents of hospital infection in Estonian children in intensive care units

Opportunistic pathogens are one of the most frequent causes of hospital infections in children intensive care units (ICU). The aim of our research was to estimate the colonization and infection with opportunistic pathogens in patients, personnel and the environment in Tartu and Tallinn ICU. A control card for hospital infection surveillance (CCHIS) was elaborated.

During the nine-month period of the surveillance study, bacteriological samples were collected from patients. At the beginning and at the end of the surveillance study a prevalence study (samples isolated from the environment and personnel) was performed. The study group comprised 422 patients with 1873 samples, 88 personnel members with 471 samples and 195 samples from the ward environment. The isolated microbial strains were investigated pheno- (antibiotic susceptibility) and genotypically (PFGE). According to the data from CCHIS no differences were detected in the structure of the patients' age and sex in Tartu and

Tallinn ICUs. In both wards coagulase-negative staphylococci (CONS) and *K. pneumoniae* were isolated most frequently. Hospitalization period was longer in patients colonised with MRSE or *K. pneumoniae* than in non-colonised patients. In Tallinn MRSE and in Tartu, ESBL producing *K. pneumoniae* presented a problem. According to molecular methods the MRSE strains isolated from the blood of newborns were multiclonal and differed genotypically from the MRSE strains isolated from the personnel. Most of the ESBL producing *K. pneumoniae*, isolated from patients, belonged to two clones that were not detected in the environment. We conclude that different multiresistant microbial strains caused hospital infections in the studied ICUs. Unfortunately, we did not manage to detect the origin of the circulating MRSE and ESBL producing *K. pneumoniae*.

epp.sepp@email.ee