

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**Екатерина Аркадьевна Круглова¹, Галина Юрьевна Коган¹, Ольга Геннадьевна Карноухова¹,
Любовь Анатольевна Распопина², Александр Дмитриевич Ботвинкин¹⁽¹⁾Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов;⁽²⁾Иркутская областная инфекционная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. В.А. Хабудаев)

Резюме. Проведено сравнительное исследование типа «случай-контроль» по сплошной выборке данных бактериологической лаборатории в г. Иркутске за 2011 г. Группа «случаи»: 937 больных ВИЧ-инфекцией из инфекционного стационара, 140 изолятов *S. aureus* и 92 изолятов *E. coli*. Группа «контроли»: 1922 амбулаторных пациента с неустановленным ВИЧ-статусом, 142 изолята *S. aureus* и 100 изолятов *E. coli*. Частота выделения была выше в группе больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с амбулаторными пациентами: 14,9% (12,7÷17,1) против 9,8% (8,8÷10,8) для *S. aureus* и 7,4% (6,8÷8,0) против 5,2% (4,7÷5,7) для *E. coli*. Частота резистентности изученных изолятов *S. aureus* и *E. coli* к антибиотикам также была существенно выше в группе больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с контролем.

Ключевые слова: Условно-патогенные микроорганизмы, *S. aureus*, *E. coli*, лекарственная резистентность, пациенты с ВИЧ-инфекцией, г. Иркутск.

DRUG RESISTANCE OF OPPORTUNISTIC BACTERIA, ISOLATED FROM THE PATIENTS WITH HIV-INFECTIONЕ.А. Kruglova¹, G.U. Kogan¹, O.G. Karnoukhova¹, L.A. Raspopina², A.D. Botvinkin¹⁽¹⁾Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ⁽²⁾Irkutsk Regional Infectious Clinic, Russia)

Summary. The comparative case-control study on the base of the data of bacteriological laboratory for 2011 was performed in Irkutsk. Case group: 937 hospital patients with HIV-infection, 140 isolates of *S. aureus* and 92 isolates of *E. coli*. Control group: 205 outpatients with unknown HIV-status, 142 isolates of *S. aureus* and 100 isolates of *E. coli*. Bacteria isolation frequency was greater in HIV-patients, in compare with outpatients: *S. aureus* — 14,9% (12.7÷17.1) against 9,8% (8.8÷10.8) and *E. coli* — 7.4% (6.8÷8.0) against 5.2% (4.7÷5.7). Frequency of drug resistance of *S. aureus* and *E. coli* was also significantly greater in group of HIV-patients in comparison with patients of control group.

Key words: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, drug resistance, HIV-infection, Irkutsk-city.

Заболееваемость ВИЧ-инфекцией в мире имеет тенденцию к росту, а смертность от этого заболевания в подавляющем большинстве случаев возникает вследствие развития оппортунистических инфекций и вторичных злокачественных новообразований [6]. Число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в Иркутской области на начало 2013 г. составило более 30 тысяч [9]. В настоящее время в Российской Федерации, в том числе и в Иркутской области, наблюдается тенденция к увеличению числа больных, доживших до поздних стадий ВИЧ-инфекции. В структуре вторичных поражений у больных ВИЧ-инфекцией значительное место занимают различные оппортунистические инфекции, в том числе обусловленные условно-патогенной микрофлорой [6].

Инфекции органов дыхания занимают первое место среди рецидивирующих инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных. *Staphylococcus aureus* — наиболее часто выделяемый возбудитель при поражении органов дыхания и кожи у ВИЧ-инфицированных, кроме того, он вызывает «катетерные» инфекции и сепсис [3,5]. Второе место среди вторичных инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных занимают инфекции мочевых путей, часто ассоциированные с *Escherichia coli*. Патология мочевыделительной системы у ВИЧ-инфицированных протекает, в основном, в виде нефротического синдрома, проявляющегося массивной и длительной протеинурией. На начальных стадиях процесса ВИЧ-инфекции преобладают хронические формы пиелонефрита, в более поздних — хронический гломерулонефрит [8].

Устойчивость условно-патогенных микроорганизмов к противомикробным средствам растет, при этом отмечается значительная географическая вариабельность этого признака [2,8,13]. Опубликованы отдельные работы по резистентности к АБП условно-патогенной флоры в Иркутской области [1,2], однако сведений о резистентности микроорганизмов, выделенных от ВИЧ-инфицированных больных в этом регионе, обнаружить не удалось.

Цель исследования — сравнение частоты выделения и характеристики антибиотикорезистентности изолятов *S. aureus* и *E. coli* от больных ВИЧ-инфекцией из стационара и амбулаторных пациентов г. Иркутска с неустановленным ВИЧ-статусом, у большинства из которых отсутствовали показания для обследования на ВИЧ.

Материалы и методы

Исследование типа случай-контроль проведено по результатам мониторинга лекарственной резистентности микроорганизмов в бактериологической лаборатории Иркутского государственного медицинского университета. Группы сравнения сформированы на основе сплошной выборки пациентов за 2011 г. В опытную группу включены 937 пациентов с лабораторно подтвержденной ВИЧ-инфекцией, которые бактериологически обследованы во время стационарного лечения в Иркутской областной инфекционной клинической больнице по клиническим показаниям, независимо от цели данной работы. Персональные данные пациентов были скрыты, пациентов не дифференцировали по стадиям ВИЧ-инфекции, основному диагнозу и другим характеристикам. От этой группы больных выделено и изучено 140 культур золотистого стафилококка и 92 культуры кишечной палочки. Контрольную группу составили 1922 амбулаторных пациента с неизвестным ВИЧ-статусом, направленных из различных медицинских учреждений г. Иркутска на бактериологическое обследование. Исходя из распространенности ВИЧ-инфекции среди населения Иркутской области [9], среди амбулаторных пациентов ожидаемая доля ВИЧ-инфицированных была менее 5%. От пациентов контрольной группы выделено 142 культуры *S. aureus* и 100 культур *E. coli*.

В обеих группах микроорганизмы выделены из различного биологического материала (моча, эякулят, секрет предстательной железы, мазки из носа, зева, уретры, влагалища). Выделение возбудителей проводили в двух лабораториях по идентичным методикам — путём

Таблица 1

Объемы выборок и частота выделения *S. aureus* и *E. coli* от больных ВИЧ-инфекцией и амбулаторных пациентов с неизвестным ВИЧ-статусом

Группы пациентов и критерии достоверности различий между ними	Исследовано проб	Выделено культур <i>S. aureus</i> абс. /%	Выделено культур <i>E. coli</i> абс. / (%)
Больные ВИЧ-инфекцией	937	140 14,9 (12,7÷17,1)	92 9,8 (8,8÷10,8)
Амбулаторные пациенты	1922	142 7,4 (6,8÷8,0)	100 5,2 (4,7÷5,7)
Критерий t		5,6	4,1
Критерий χ^2		930,0	510,1

секторного посева (метод Gould) на плотные питательные среды: питательный агар с дефибрированной кровью, желточно-солевой агар, среды Эндо и Сабуро. Идентификация микроорганизмов, выполнена в одной лаборатории на полуавтоматическом анализаторе «AutoScan4 System» (Siemens, USA) путем инокуляции микробной взвеси в сухую панель для идентификации грамположительных бактерий (MicroScan, тип RBPC20) и в сухую панель для идентификации грамотрицательных бактерий (MicroScan, тип NBC41). С помощью вышеуказанных панелей определяли резистентность *S. aureus* к 32, а *E. coli* — к 29 антибактериальным препаратам (АБП) методом серийных разведений, в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам CLSI/NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) [12]. Для сравнительного анализа отобраны те АБП, чувствительность к которым определена анализатором у всех исследованных культур: для стафилококка — 12, для кишечной палочки — 23. Изоляты распределены по величине минимальной подавляющей концентрации (МПК) АБП с помощью компьютерной программы анализатора на категории: чувствительные (S), умеренно чувствительные (I), резистентные (R) и продуценты бета-лактамаз (BLAC для *S. aureus* и ESBL для *E. coli*).

Опытную и контрольную группы сравнивали по частоте выделения возбудителей и частоте обнаружения резистентных изолятов (R), выраженных в процентах, с расчетом ошибки доли (m). Значимость различий оценивали по доверительному интервалу (± 2 m), t-критерию Стьюдента и критерию χ^2 . Результаты считали статистически значимыми, если вероятность нулевой гипотезы не превышала 0,05 ($p < 0,05$). Статистическая и графическая обработка данных была проведена при помощи программы Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Показатели высеваемости стафилококка и кишечной палочки из проб биологического материала от ВИЧ-инфицированных пациентов из стационара были достоверно выше, чем от амбулаторных пациентов с неизвестным ВИЧ-статусом (табл. 1). Очевидно, среди пациентов, госпитализированных в специализированное по ВИЧ-инфекции отделение, многие имели вторичные оппортунистические инфекции на фоне иммунодефицита, что отразилось на результатах исследования.

Установлено, что 100% изолятов *S. aureus*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов, и 88,7% (83,3÷93,2) — от амбулаторных пациентов, были продуцентами бета-лактамаз. Штаммы, выделенные от ВИЧ-инфицированных больных, проявили умеренную чувствительность к эритромицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, гентамицину, офлоксацину и рифампицину. Данные микроорганизмы оказались чувствительными к клиндамицину, триметоприм/сульфаметоксазолу и ванкомицину.

Частота резистентности штаммов, выделенных от амбулаторных больных, колебалась от 2 до 30%. Толь-

ко единичные изоляты (менее 5%) были резистентны к ванкомицину и синергиду, без статистически значимых различий между группами. Группы также существенно не различались по относительно редко встречающейся резистентности к триметоприм/сульфаметоксазолу. Подавляющая часть изолятов в обеих группах была резистентна к пенициллину. Частота устойчивости к другим антибиотикам оказалась достоверно выше в группе изолятов от больных ВИЧ-инфекций (рис. 1).

Среди изолятов *E. coli*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов, 50% (39,6÷60,4) были продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL), в то время как среди штаммов от амбулаторных пациентов таковых обнаружено не было.

Штаммы, выделенные от ВИЧ-инфицированных больных проявили лекарственную резистентность к ампициллину/сульбактаму, цефалотину, ампициллину, пиперациллину, левофлоксацину и тетрациклину, умеренная чувствительность данных изолятов наблюдалась к цефазолину, цефепиму, цефуроксиму и ципрофлоксацину. Выделенные штаммы оказались чувствительными к амоксициллину/клавуланату, гентамицину, тобрамицину, триметоприм/сульфаметоксазолу, тикарциллину/клавуланату, амикацину, цефокситину, имипенему и нитрофурантоину. Частота резистентности штаммов, выделенных от амбулаторных больных, колебалась от 0 до 46%. Только менее 25% изолятов были резистентны к тобрамицину и единичные штаммы (менее 2%) к тикарциллину/клавуланату и имипенему, без статистически значимых различий между группами. Группы также существенно не различались по резистентности к триметоприм/сульфаметоксазолу. Частота резистентности к другим антибиотикам колебалась от 25 до 100% в группе от ВИЧ-инфицированных пациентов и от 2 до 46% — в группе амбулаторных пациентов со статистическим значимым превышением показателей в первой группе (рис. 2).

Известно, что большинство госпитальных штаммов *S. aureus* устойчивы к бензилпенициллину. Всё чаще

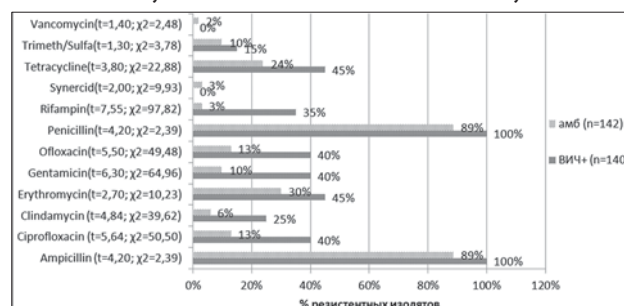


Рис. 1. Сравнительный анализ резистентности к АБП изолятов *S. aureus* от амбулаторных пациентов (n=142) и больных ВИЧ-инфекцией (n=140) в г. Иркутске с оценкой статистической значимости различий.

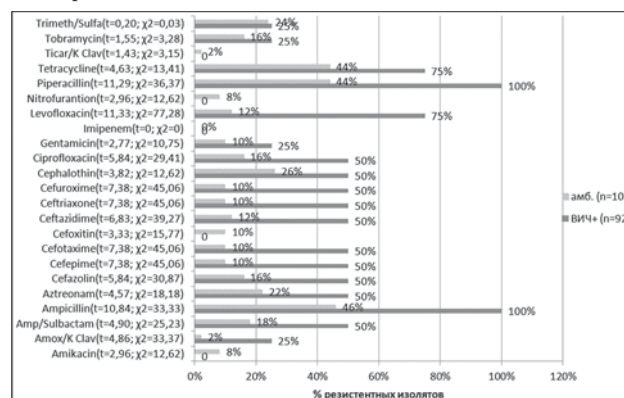


Рис. 2. Сравнительный анализ резистентности к АБП изолятов *E. coli* от амбулаторных пациентов (n=100) и больных ВИЧ-инфекцией (n=92) в г. Иркутске с оценкой статистической значимости различий.

встречаются штаммы, устойчивые метициллину и оксациллину. Единственным антибиотиком, активным в отношении больничных штаммов, нередко оказывается ванкомицин, но и к этому препарату у бактерий может выработаться резистентность. При лечении инфекций, вызванных *E. coli*, также могут возникнуть трудности, т.к. все шире распространяются штаммы, устойчивые к препаратам выбора (триметоприм/сульфаметоксазол, цефтриаксон, цефотаксим) [1,8,10,11]. Известно также, что для госпитальных изолятов бактерий характерна более высокая степень резистентности, в сравнении с внебольничными изолятами. В том числе, такие данные имеются для Иркутска [1, 2].

В результате данного исследования установлено, что частота выделения резистентных культур *S. aureus* и *E. coli* существенно выше в группе стационарных больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с амбулаторными пациентами с неизвестным ВИЧ-статусом, представляющими популяцию жителей г. Иркутска. Для более обоснованных выводов планируется сравнительное обследование пациентов с различным ВИЧ-статусом в одном стационаре.

Результаты исследования можно объяснить тем, что каждый случай применения антибиотиков служит фак-

тором риска возникновения антибиотикорезистентности микроорганизмов и носительства резистентных бактерий в популяции, что требует в последующем терапии антибиотиками «второй линии» при лечении инфекций. Так как ВИЧ-инфицированные пациенты, вследствие ослабленного вирусом иммунодефицита иммунитета, более подвержены различным инфекциям, чем амбулаторные пациенты, можно предположить, что терапия АБП им проводилась чаще и риск возникновения у них устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов выше. Другим механизмом формирования носительства антибиотикорезистентных штаммов у ВИЧ-позитивных больных может служить инфицирование резистентными микроорганизмами в процессе лечения в стационаре. Таким образом, пациенты с ВИЧ-инфекцией способствуют формированию резервуара возбудителей оппортунистических инфекций с лекарственной устойчивостью, что необходимо учитывать в практике работы госпитального эпидемиолога.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Изучение региональных особенностей патогенной и условно-патогенной микрофлоры», с частичным финансированием за счет субсидии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагина С.А. Внутрибольничные инфекции в многопрофильном хирургическом стационаре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2005. — 13 с.
2. Гымнинова И.С., Ботвинкин А.Д., Коган Г.Ю. и др. Видовой состав и лекарственная резистентность условно-патогенной микрофлоры амбулаторных пациентов в г. Иркутске. // Медицинский альманах. — 2012. — №3 (22) — С. 113-117.
3. Евстигнеев И.В., Махова И.Б., Василенко П.И. и др. Легочная патология у ВИЧ-инфицированных в практике терапевта // Оригінальні дослідження. Український терапевтичний журнал. — 2011. — №1. — С. 70-75.
4. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахильдяев В.И. и др. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — №3. — С. 19-22.
5. Зотова П.А., Шемерова М.С. Микробиологическая обсемененность слизистой оболочки полости носа у ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих патологии ЛОР-органов. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2010. — №4. — С. 52-56.
6. Карпов И.А., Ильенкова В.С., Василенко А.И., Тумаи О.Л. Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков — Минск: Белсэкс, 2005. — 130 с.
7. Матущенко Е.В., Гнатко Ю.В., Голиусов А.Т. Лаборатор-
- ная диагностика ВИЧ-инфекции в Сибирском Федеральном округе. // Журнал эпидемиол., микробиол., иммунобиол. — 2011. — №5. — С. 86-89.
8. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям. / Под ред. С. Зайхнер, Дж. Рид. — Нью-Йорк: Изд-во Кембридж. ун-та, 2005. — 600 с.
9. Экспресс-информация об эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции на 01.03.2013г. по Иркутской области. Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. <http://www.spidcentr38.com/page/professional/professional4.html?lang=ru>
10. Goldstein F.W., Kitzis M.D. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now// Clin. Microbiol. and Infect. — 2003. — Vol. 9. — P. 761-765.
11. Hoban D.J., Nicolle L.E., Hawser S., et al. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 70 (4). — P. 507-511.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing: 16th informational supplement. NCCLS document M100-S16. 2006. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, PA. 26 (3).
13. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. In: WHO/CDS/CRS/DRS/2001.2; 2001.

Информация об авторах: Круглова Екатерина Аркадьевна — интерн; Карноухова Ольга Геннадьевна — доцент кафедры, к.м.н., e-mail: olga196464@rambler.ru; Коган Галина Юрьевна — заведующая центром лабораторной диагностики; Распопина Любовь Алексеевна — заведующая лабораторией; Ботвинкин Александр Дмитриевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 240841, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru

© ПИЩУГИНА А.В., БЕЛЯКОВА Н.А., ИВАНОВ А.Г., ЛЯСНИКОВА М.Б. — 2013
УДК 616.441-036.22

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ ЙОДЕФИЦИТНОГО РЕГИОНА

Алёна Владимировна Пищугина, Наталья Александровна Белякова,
Александр Геннадьевич Иванов, Мария Борисовна Лясникова

(Тверская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. М.Н. Калинин, кафедра эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Н.А. Белякова, кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины, зав. — д.м.н., проф. В.Л. Красненков)

Резюме. Изучена распространенность заболеваний ЩЖ среди отдельных контингентов трудоспособного населения йоддефицитного Тверского региона. По данным официальной статистики она составляет 121,6 на 1000 рабо-