

УДК 616.94-022.7:575-06:616.5-002-06:616.98:578.826 DOI: 10.14427/jipai.2019.1.39

Молекулярно-генетические особенности метициллинрезистентных *S. aureus* и их роль в развитии инфекций у ВИЧ-инфицированных

О.Е. Хохлова¹, Д.Н. Акушева¹, В.В. Камшилова³, О.В. Перьянова^{1,2}, О.В. Теплякова^{1,4},
А.А. Упирова³, Д.Э. Здзитовецкий^{1,3}, Н.К. Поткина^{1,2}, Т.Б. Сказка³, А.А. Удалова¹, В.А. Цыбин¹,
Т. Ямамото⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярск, Россия

² Российско-Японский центр микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний, 660022, Красноярск, Россия

³ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С.Карповича», 660062, Красноярск, Россия

⁴ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», 660003, Красноярск, Россия

⁵ Международный медицинский образовательно-исследовательский центр (IMERC) Ниигата, Япония

Molecular genetic features of MRSA and their role in the development infections in HIV-infected

O.E. Khokhlova¹, D.N. Akusheva¹, V.V. Kamshilova³, O.V. Peryanova^{1,2}, O.V. Teplyakova^{1,4},
A.A. Upirova³, D.E. Zdzitovetsky^{1,3}, N.K. Potkina^{1,2}, T.B. Skazka³, A.A. Udalova¹, V.A. Tsybin¹,
T. Yamamoto⁵

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² Russia-Japan Center of Microbiology, Metagenomics and Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

³ Krasnoyarsk State Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, 660062, Russian Federation

⁴ Krasnoyarsk Clinical Hospital №7, Krasnoyarsk, 660003, Russian Federation

⁵ International Medical Education and Research Center, Niigata, Japan

Аннотация

Изучена роль метициллинрезистентных *S. aureus* и их молекулярно-генетические особенности в развитии инфекций кожи и мягких тканей (абсцессов, флегмон) у ВИЧ-инфицированных. Материал для исследования – гнойное отделяемое, биоптат. Посев материала осуществляли на комплекс питательных сред по методу Gould, чувствительность определяли стандартными методами дисковой диффузии, скрининга и E-тест. Для генетических исследований MRSA получали суточную культуру и выделяли ДНК. Для генотипирования штаммов (SCCmec, spa; ST, agr) и определения генов вирулентности (42 гена)

Summary

HIV-infected people are at increased risk of contracting MRSA. The role of MRSA and their molecular genetic features in the development of infections of the skin and soft tissues (abscesses, cellulitis) in HIV-infected individuals were studied. The material for the study - purulent discharge, biopsy. Sowing material was carried out on a complex of culture media. Antibiotic resistance in microorganisms was determined by methods in accordance with international recommendations. For genetic studies, MRSA received a daily culture and DNA was isolated. For the genotyping of strains (SCCmec, spa; ST, agr) and the determination of virulence genes (42 genes),

использовали ПЦР, секвенирование. Доля Gr- бактерий при абсцессах и флегмонах составила 23,3% и 23,1% соответственно. Доля Gr+ бактерий при абсцессах 76,7%, в том числе *S. aureus* были выделены в 40%, доля MRSA составила 16,7% (2 штамма). Доля Gr+ бактерий при флегмонах 76,9%, в том числе *S. aureus* – 46,2%. Метициллин-резистентные стафилококков (MRSA) составляли треть всех штаммов. Все штаммы MRSA принадлежали к ST239. Они экспрессировали лейкоцидин, гемолизины, TSST-1, энтеротоксины SEK, SEQ и адгезины (не считая bbp). Характер лекарственной устойчивости был множественным. В ходе проделанной работы установили, что выделенные штаммы MRSA у ВИЧ-инфицированных с абсцессами и флегмонами относятся к генетическому варианту ST239Kras, характеризующемуся высоким уровнем вирулентности и антибиотикорезистентности.

Ключевые слова

ВИЧ-инфицированные; микрофлора; антибиотикорезистентность; MRSA; молекулярно-генетические особенности.

Введение

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Красноярском крае продолжает оставаться сложной. На 01.01.2019 г. кумулятивное количество впервые зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции за весь период наблюдения в крае составило 34363 человек; показатель заболеваемости — 1195,1 случая на 100 тыс. населения. Инфекции, вызванные метициллинрезистентными *S. aureus* (MRSA) являются крайне актуальными на сегодняшний день [1, 2]. ВИЧ-инфицированные подвергаются повышенному риску заражения MRSA, несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [3]. В эпоху ВААРТ среди ВИЧ-инфицированных амбулаторных больных примерно 85% инфекций, вызванных MRSA, приходится на инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) [4, 5]. Среди госпитализированных больных с ВИЧ-инфекцией MRSA также является достаточно частой причиной инфекционных заболеваний [6]. Абсцессы, как правило, наиболее часто встречающиеся ИКМТ, за которыми следуют целлюлит, фурункулы, фолликулит, изъязвления, раневые инфекции, импетиго, некротический фасциит [7, 8]. Так, в США у ВИЧ-инфицированных доля *S. aureus* в развитии

PCR and/or sequencing was used. In this research we revealed the proportion of Gr- bacteria in abscesses and cellulitis in patients without HIV was 29.3% and 30.3%, respectively. The proportion of Gr + bacteria in abscesses in patients without HIV 70.7%, including *S. aureus*, was isolated in 39%, the proportion of MRSA was 0%. The proportion of Gr+ bacteria with cellulitis in patients without HIV is 69.7%, including *S. aureus* – 27.3%, the proportion of MRSA - 0%. The proportion of Gr- bacteria in abscesses and cellulitis in HIV-infected was 23.3% and 23.1%, respectively. The proportion of Gr+ bacteria in abscesses in HIV-infected 76.7%, including *S. aureus*, was isolated in 40%, the proportion of MRSA was 16.7% (2 strains). The proportion of Gr+ bacteria with cellulitis in HIV-infected is 76.9%, including *S. aureus* - 46.2%, the proportion of MRSA - 33.3% (3 strains). All 5 strains of MRSA belonged to ST239 clone, variant ST239/spa3(t037)/agr1/SCCmecIII.1.1.2(IIIA)/CoaIV, characterized by the presence of leukocidin, hemolysins, TSST-1, enterotoxins SEK, SEQ, adhesins (except BBP). The MRSA strains isolated from HIV-infected with cellulitis/abscesses were characterized by multidrug resistance. In the course of the work done, it was established that the isolated MRSA strains from HIV-infected people with abscesses and cellulitis belong to the genetic variant of ST239Kras, characterized by a high level of virulence and antibiotic resistance.

Keywords

HIV-infected, microflora, antibiotic resistance, MRSA, molecular genetic features

абсцессов составляет до 84%; доля MRSA среди *S. aureus* — до 87%; при флегмонах — до 65,2% и 73,3%, соответственно [9].

Высокий уровень РНК вируса в крови, низкий уровень CD4 Т-лимфоцитов, отсутствие антиретровирусной терапии, особенности сексуального поведения (однополые контакты между мужчинами, множественные сексуальные партнеры), употребление наркотиков, колонизация MRSA и частые госпитализации являются возможными факторами риска развития инфекций, вызванных MRSA и их рецидивов у пациентов с ВИЧ [9]. ВИЧ-инфицированные, по-видимому, подвержены повышенному риску повторных инфекций, вызванных MRSA [10]. В нескольких исследованиях отмечены множественные случаи рецидивов среди ВИЧ-инфицированных, в том числе один случай с 24 различными ИКМТ, вызванными MRSA [11, 12]. У ВИЧ-инфицированных частота рецидивов ИКМТ варьировала от 23% до 71% [4, 13]. В результате неадекватной первичной хирургической обработки раневой поверхности или вследствие имеющейся персистирующей инфекции острая инфекция может перейти в хроническую [14]. Возможно, высокий уровень заболевания ИКМТ, вызванных MRSA у ВИЧ-инфицированных людей, связан с развитием

дефектов MRSA-специфических ответов CD4 Т-клетками [15].

Инфекции, вызванные MRSA, характеризуются тяжестью течения, длительной госпитализацией, большими экономическими затратами и высоким уровнем смертности, в 3 раза превышающим инфекции, вызванные MSSA [16, 17]. Длительность пребывания таких пациентов на 5 дней дольше, экономические затраты на лечение в 1,7 раз больше [18]. Доля смертности — 20,7 % при наличии MRSA и 6,7 % при наличии MSSA [19]. Например, пневмонии, вызванные MRSA, характеризуются крайне тяжелым течением и высокой смертностью. Кроме этого, у лиц с ВИЧ-инфекцией MRSA может вызывать серьезные поражения других органов и систем, включая сепсис и септическую легочную эмболию, менингит, гнойный перикардит, остеомиелит, инфекции суставов. Характерны диссеминация с абсцессами внутренних органов, а также инфекции мочевыводящих путей и др. [5, 9, 21, 22].

В США большинство ИКМТ среди ВИЧ-инфицированных вызваны штаммами CA-MRSA, относящиеся к клону USA300 [9, 23]. При этом, ВИЧ-инфицированные имеют в 18 раз большую вероятность развития ИКМТ, вызванных CA-MRSA, чем люди без ВИЧ, и у них в два раза чаще встречаются рецидивы [24].

У штаммов MRSA, изолированных от ВИЧ-инфицированных с флегмонами, абсцессами г. Красноярска не проводилось ранее исследование молекулярно-генетических особенностей.

Целью данной работы явилось изучение роли MRSA и их молекулярно-генетических особенностей в развитии инфекций кожи и мягких тканей (абсцессов, флегмон) у ВИЧ-инфицированных.

Материалы и методики исследования

В соответствии с требованиями биомедицинской этики и требованиями Женевской конвенции о правах человека (1997 г.), а также Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.), а также после одобрения местным этическим комитетом КрасГМУ (№28/2010) проводили исследования. За период 2010-2014 гг. в г. Красноярске обследованы 64 ВИЧ-инфицированных, включая 36 пациентов с абсцессами и 28 пациентов с флегмонами, госпитализированные в КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича» и КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7». Обследованы 100 пациентов без ВИЧ, включая 50 больных с абсцессами и 50 больных с флегмонами. Для ВИЧ-инфицированных критерии включения:

возраст ≥ 18 лет, диагноз абсцесс/флегмона, ВИЧ-инфекция, внутривенное введение наркотиков; критерии исключения: сахарный диабет, туберкулез. Для пациентов без ВИЧ критерии включения: возраст ≥ 18 лет; диагноз абсцесс/флегмона; критерии исключения: сахарный диабет, туберкулез, ВИЧ-инфекция, внутривенное введение наркотиков. Забор материала производился в первые 48 часов поступления в стационар, затем по мере необходимости. Для исследования забирали биоптаты и отделяемое из ран.

Посевы проводили по Gould на колумбийский агар с добавлением 5 % крови, хром- и желточносоевой агары. Выделенные культуры определяли по комплексу морфологических, физиологических и биохимических свойств.

Для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам руководствовались рекомендациями CLSI и EUCAST. В диффузионном методе применяли диски OXOID на среде Мюллера-Хинтона. У стафилококков чувствительность к оксациллину, а также к другим антимикробным химиопрепаратам (Sigma-Aldrich, США) определяли методом скрининга, при необходимости методом серийных разведений в агаре Мюллера-Хинтона, а также методом Е-теста. Использовали референс-штаммы из коллекции АТСС для контроля. Проводили метод «двойных дисков» на среде Мюллера-Хинтона с применением дисков OXOID, а также дисков MAST с целью выявления у энтеробактерий продукции БЛРС. Проводили метод инактивации карбапенемов (CIM) с целью выявления продукцию МБЛ.

Использовали программу WHONET v.5.6. при анализе результатов исследования микрофлоры и ее чувствительности к антимикробным химиопрепаратам. В сравнительном анализе использовался двусторонний точный критерий Фишера с уровнем значимости $p < 0,05$.

Для изучения молекулярно-генетических особенностей MRSA получали ДНК штаммов термическим методом, при температуре 990С в течение 15 мин [25]. Методом ПЦР (гены *pus*, *mecA*) окончательно устанавливали принадлежность штаммов к MRSA. Штаммы MRSA при температуре 37°С в течение 18 ч. культивировали в бульоне LB (Difco, Detroit, MI). В ПЦР отжиг праймеров проводили при 55°С в течение 60 сек. Далее продукты амплификации выявляли горизонтальным электрофорезом в 1,5% агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Для контроля молекулярной массы брали 10000 bp

КАРА U-DNA-1 (КАРА, США) и 100-bp-DNA-1 (Sigma-Aldrich, Япония).

Гены вирулентности определяли методом ПЦР, включая: 19 генов стафилококковых энтеротоксинов (SE); 4 гемолизина; 3 лейкоцидина; 3 эксфолиатина 2 белковых цитолизина; 14 генов адгезии; ACME-arcA и -opr-3C [26].

Выделенные штаммы MRSA генотипировали. Проводили MLST, изучая 7 «генов домашнего хозяйства» с определением аллельного номера и анализом данных eBURST. Spa-типирование проводили секвенированием с анализом в eGenomics или Ridom SpaServer; SCCmec-типирование (I – V типы) методом ПЦР, M-ПЦР, с субтипированием (<http://www.staphylococcus.net/>); agr-типирование методом ПЦР; соа-типирование с применением стафилококковых антикоагулазных сывороток (Denka Seiken, Tokyo, Japan). В качестве контроля использовали референтные штаммы.

У выделенных штаммов MRSA изучили плазмидный профиль с применением набора Plasmid Midi Kit (QIAGEN Sciences, Токио) [27].

Результаты исследования и обсуждение

У ВИЧ-инфицированных больных с абсцессами рост микроорганизмов получен в 72,2% случаев (26 обследованных). Изолировано 30 культур. В составе микрофлоры гнойного отделяемого, биоптатов преобладали грамположительные микроорганизмы, выделенные в 76,7% случаев (рис. 1). В 66,7% случаев были выделены стафилококки, *S. aureus* были выделены в 40% случаев ($p=1,00000$), доля MRSA составила 16,7% (2 штамма) ($p=0,14194$). *Staphylococcus epidermidis* выделены в 26,7% случаев, доля MRSE — 37,5%. *Streptococcus pyogenes* выделены в 3,3% случаев. Энтерококки — в 6,7% случаев. Грамотрицательная микрофлора выделена в 23,3% случаев; на

долю представителей семейства *Enterobacteriaceae* приходилось 10%, выделены *E. coli*, доля БЛРС продуцентов составила 100%. На долю неферментирующих грамотрицательных бактерий приходилось 13,3% случаев, выделены *P. aeruginosa* (10%), *A. baumannii* (3,3%), доля МБЛ продуцентов составила 25%.

У пациентов с абсцессами без отягощенного анамнеза в составе микрофлоры гнойного отделяемого преобладали грамположительные микроорганизмы, выделенные в 70,7% случаев (рис. 2). В 58,5% случаев были выделены стафилококки, *S. aureus* были выделены в 39% случаев, доля MRSA составила 0%. Грамотрицательная микрофлора выделена в 29,3% случаев; на долю представителей семейства *Enterobacteriaceae* приходилось 24,4%, в том числе выделены *E. coli* (9,75%), *Klebsiella spp.* (9,75%), *Proteus spp.* (4,9%), доля БЛРС – 21,7%. Доля неферментирующих грамотрицательных бактерий – 4,9%, выделены *P. aeruginosa* (2,45%), *Acinetobacter spp.* (2,45%), доля МБЛ продуцентов составила 0%.

В составе микрофлоры гнойного отделяемого, биоптатов флегмон ВИЧ-инфицированных рост получен в 71,4% случаев (20 обследованных), изолировано 20 штаммов микроорганизмов; доминировали грамположительные микроорганизмы, выделенные в 75% случаев (рис. 3). В 65% случаев были выделены стафилококки, *S. aureus* были выделены в 45% случаев ($p=0,25943$), доля MRSA составила 33,3% (3 штамма) ($p=0,04743$). Доля MRSE — 50%. *Streptococcus pyogenes* выделены в 10% случаев. Грамотрицательная микрофлора выделена в 25% случаев. На долю представителей семейства *Enterobacteriaceae* приходилось 10%; выделены *Proteus mirabilis*, доля БЛРС продуцентов составила 100%. На долю неферментирующих грамотрицательных бактерий приходилось 15%

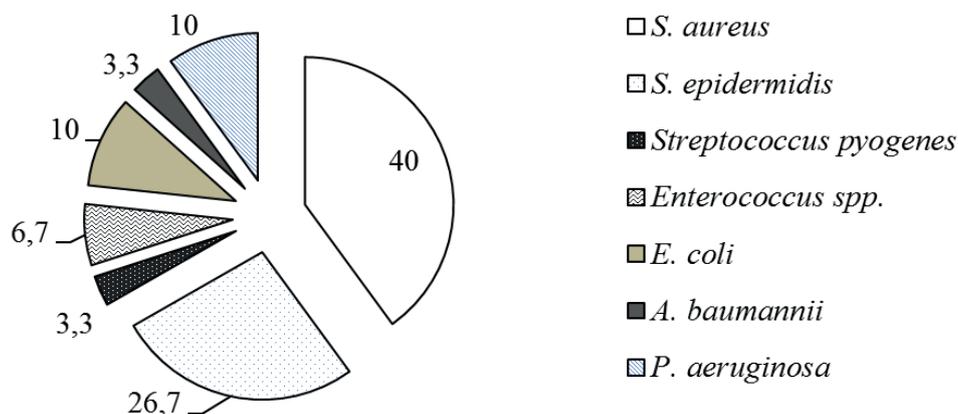


Рис. 1. Микрофлора гнойного отделяемого, биоптата абсцессов у ВИЧ-инфицированных (%)

случаев, выделены *A. baumannii*, доля МБЛ продуцентов составила 66,7%.

В составе микрофлоры гнойного отделяемого, биоптатов преобладали грамположительные микроорганизмы, выделенные в 69,7% случаев (рис. 4). В 42,4% случаев были выделены стафилококки, *S. aureus* были выделены в 27,3% случаев, доля MRSA составила 0%. *Streptococcus pyogenes* выделены в 13,65% случаев. Доля *Enterococcus spp.* составила 13,65%. Грамотрицательная микрофлора выделена в 30,3% случаев; на долю представителей семейства *Enterobacteriaceae* приходилось 18,2%, в т.ч. выделены *E. coli* (6,05%), *Klebsiella spp.* (6,05%), *Enterobacter aerogenes* (6,05%), доля БЛРС продуцентов составила 23,7%. На долю неферментирующих грамотрицательных бактерий приходилось 12,1% случаев, выделены *P. aeruginosa* (6,05%), *Acinetobacter spp.* (6,05%), доля МБЛ продуцентов составила 0%.

Спектр возбудителей ИКМТ связан с рядом клинико-эпидемиологических, включая тяжесть

заболевания, локализацию, а также факторами риска по конкретным инфекциям и климато-географической спецификой [17]. Таким образом, полученные нами данные о микрофлоре ИКМТ согласуются с общемировыми данными, а именно соответствуют данным проекта AWARE оценки глобальной резистентности, а именно в 2008–2012 гг. наиболее частыми возбудителями явились, прежде всего, золотистый стафилококк (около половины случаев), а на долю энтерококков и энтеробактерий пришлось примерно по 10% [17]. Лидирующими возбудителями стали *S. aureus* (33%), и только потом CoNS (11%), энтерококки (8%) и кишечная палочка (6%) [17]. На этиологию ИКМТ также оказывают влияние инфицирование экзогенной G+ и эндогенной энтеробактериальной флорой, а также сайт-специфичной внутрибольничной биотой [17].

Выделенные штаммы MRSA генотипировали (табл. 1). Изолированные штаммы MRSA от ВИЧ-инфицированных с ИКМТ относятся к PVL-

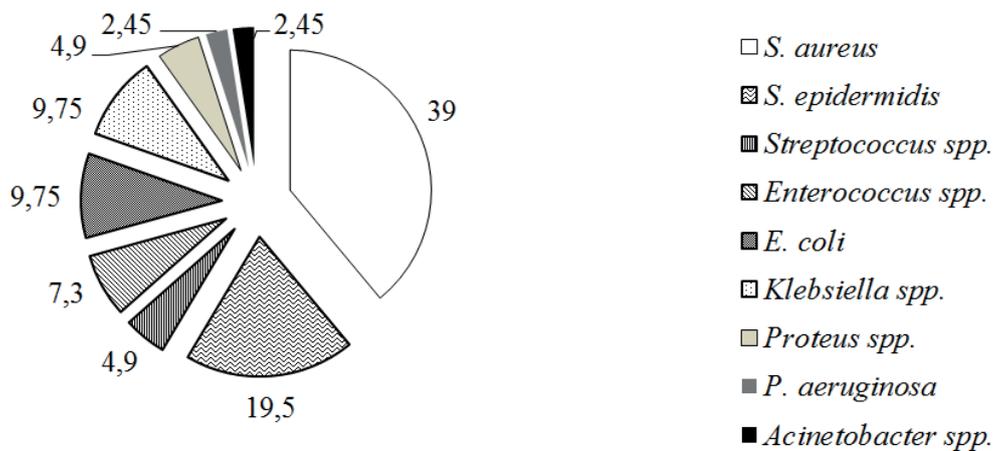


Рис. 2. Микрофлора гнойного отделяемого, биоптата абсцессов у пациентов без ВИЧ (%)

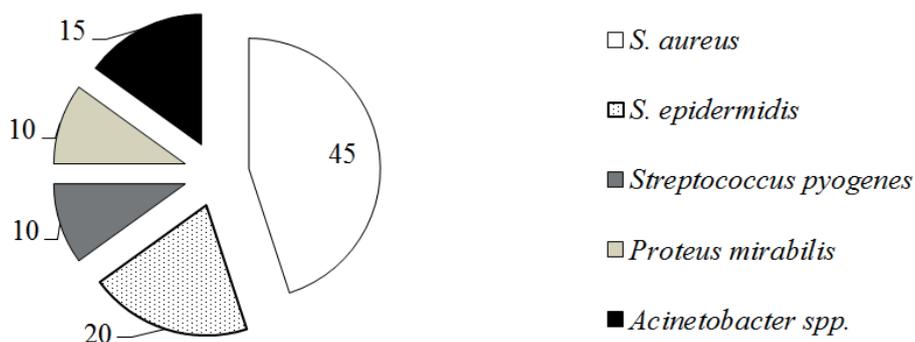


Рис. 3. Микрофлора гнойного отделяемого, биоптата флегмон у ВИЧ-инфицированных (%)

негативным. Изолированные штаммы MRSA от ВИЧ-инфицированных с флегмонами/абсцессами принадлежат к одному клону MRSA. Штаммы MRSA принадлежат к генетическому варианту ST239/*spa3(t037)/agr1/SCCmecIII.1.1.2(IIIА)/CoaIV*. Изоляты MRSA имеют ген *tst*, который обеспечивает синтез токсина синдрома токсического шока, что соответствует генетическому варианту ST239, циркулирующему на территории г. Красноярск, Красноярского края и отличается от глобальной линии ST239 [28, 29]. По спектру остальных изученных генов изоляты MRSA схожи с глобальной линией ST239 MRSA, а именно имеют *lukED*, гемолизины, суперантигены (*sek*, *seq*) и адгезины, в том числе коллаген-адгезин (*cna*).

Штаммы MRSA, выделенные от ВИЧ-инфицированных с флегмонами/абсцессами, характеризовались множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам большинства основных групп. Она была зарегистрирована для макролидов и линкозамидов, циклинов, аминогликозидов. Устойчивость к химиопрепаратам распространялась на фторхинолоны и хлорамфеникол, а также сульфаметоксазол. У изолятов MRSA установлен высокий уровень резистентности к рифампицину (МПК > 128 мкг/мл) (рис. 5), что может являться предиктором формирования снижения чувствительности к гликопептидам. Однако уровень МПК к ванкомицину составил 0,5 мкг/мл, что свидетельствует об их принадлежности к группе ванкомицин-чувствительных, то есть не были отнесены не к VISA и не к hVISA. Также штаммы MRSA отличались высоким уровнем МПК к оксациллину и имипенему, что является подтверждающим фактором их госпитального происхождения (рис. 5). Штаммы

MRSA, выделенные от ВИЧ-инфицированных сохраняли чувствительность к оксазалидинонам и мупирацину.

У выделенных штаммов MRSA была обнаружена плаزمиды резистентности к хлорамфениколу *pCpr*, размером 2,9 т.п.н. В данной плазмиде локализован ген *cat*, кодирующий синтез хлорамфениколацетилтрансферазы. Данный фермент обеспечивает ферментативную инактивацию (ацетилирование) хлорамфеникола.

Представители выделенного генетического варианта MRSA характеризовались устойчивостью к одинаковому спектру антимикробных препаратов.

Представители данного генетического варианта MRSA характеризовались принадлежностью к одному и тому же генетическому варианту и характеризовались одинаковым профилем генов вирулентности.

Выделенные от ВИЧ-инфицированных с абсцессами/флегмонами штаммы MRSA отличаются высоким уровнем вирулентности и по уровню антибиотикорезистентности относятся к мульти-резистентным штаммам; по генетическим характеристикам соответствуют госпитальным штаммам. Принадлежность выделенных от ВИЧ-инфицированных штаммов MRSA к госпитальным можно объяснить неоднократной госпитализацией данных лиц в стационары ранее.

Заключение

Таким образом, установили, что при абсцессах у ВИЧ-инфицированных и пациентов без ВИЧ доля *S. aureus* достоверно не отличалась; доля MRSA составила 16,7% и 0% соответственно. При флегмонах у ВИЧ-инфицированных и пациентов без ВИЧ доля *S. aureus* достоверно не отличалась; доля MRSA составила 33,3% и 0% соответ-

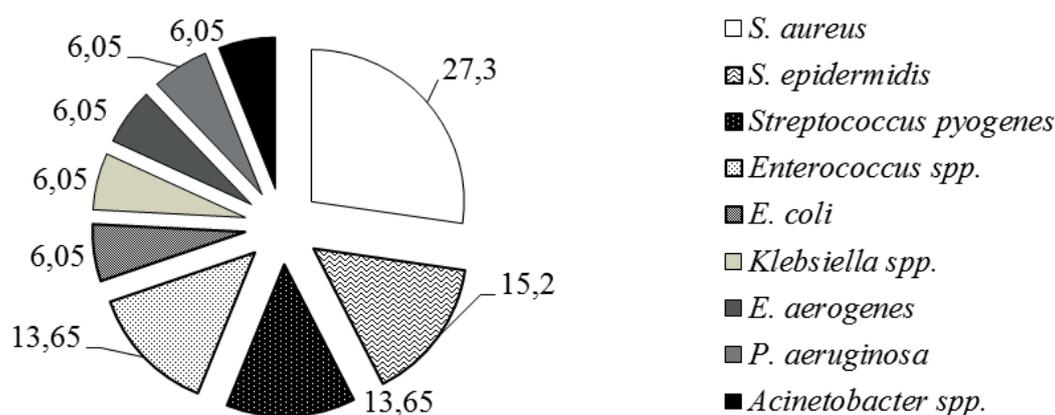
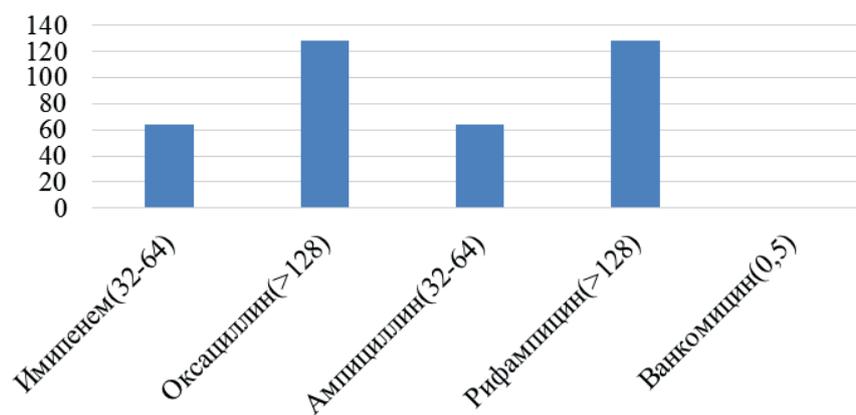


Рис. 4. Микрофлора гнойного отделяемого, биоптата флегмон у пациентов без ВИЧ (%)

Таблица 1. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов MRSA

Определяемые характеристики	Результаты типирования штаммов MRSA (n=5)
ST	239
SCCmec	III.1.1.2 (IIIА)
<i>spa</i>	3 (t037)
Coa	IV
<i>agr</i>	1
Лейкоцидины <i>luk_{PV}</i> , <i>SF</i> , <i>lukM</i>	-
<i>lukE-lukD</i>	+
Гемолизины <i>hla</i> , <i>hlg</i> , <i>hlg-v</i> , <i>hly</i> (split)	+
Пептидные цитоллизины <i>psmA</i> , <i>hld</i>	+
Энтеротоксины <i>tst</i>	+
<i>sea</i> , <i>sec</i> , <i>sep</i> , <i>seb</i> , <i>sed</i> , <i>see</i> , <i>seh</i> , <i>set</i> , <i>sel</i> , <i>sej</i> , <i>seu</i> , <i>egc</i>	-
SapI5 (<i>sek</i> , <i>seq</i>)	+
Эксфолиатины <i>eta</i> , <i>etb</i> , <i>etd</i>	-
Адгезины <i>c12ag⁺</i> , <i>cna</i>	+
<i>Bbp</i>	-

Примечание. *egc** – кластер генов *seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo*, обеспечивающих синтез энтеротоксинов; *c12ag+* – кластер генов *icaA*, *icaD*, *eno*, *fnbA*, *fnbB*, *ebpS*, *clfA*, *clfB*, *fib*, *sdrC*, *sdrD*, *sdrE*, обеспечивающих синтез адгезинов.

**Рис. 5. Уровень МПК штаммов MRSA к некоторым антимикробным химиопрепаратам (мкг/мл)**

ственно. Штаммы MRSA являются одними из ведущих возбудителей абсцессов/флегмон у ВИЧ-инфицированных и относятся к генетическому варианту ST239/SCCmecIII.1.1.2(IIIА)/*tst+*, характеризующемуся высоким уровнем вирулентности и антибиотикорезистентности. Изоляты MRSA, выделенные от ВИЧ-инфицированных с абсцессами/флегмонами, характеризуются принадлежностью к одному генотипу и одинаковым спектром генов вирулентности и спектром антибиотикорезистентности между собой и с вариантом ST239Kras, распространенным в стационарах г. Красноярска, что может говорить о том, что штаммы относятся к госпитальным. Изоляты MRSA, полученные от

госпитализированных ВИЧ-инфицированных с абсцессами/флегмонами имеют широкий спектр факторов вирулентности, антибиотикорезистентности. Данные свойства способствуют более тяжелому течению гнойно-воспалительных заболеваний у ВИЧ-инфицированных.

Литература

1. Черенькая Т.В., Евдокимова Н.В. Чувствительность к антибактериальным препаратам метициллинрезистентных стафилококков, выделенных от пациентов стационара скорой медицинской помощи. *Медицинский алфавит* 2017; №7: 32-35.
2. Брусина Е.Б., Дмитренко О.А., Глазовская Л.С. и др. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка: Федеральные клинические рекомендации. М., 2014, 50 с.
3. Popovich K.J., Weinstein R.A., Aroutcheva A. et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and HIV: intersecting epidemics. *Clinical Infectious Diseases* 2010; №50: 979-987. doi: 10.1086/651076.
4. Vyas K.J., Shadyab A.H., Lin C.D. et al. Trends and factors associated with initial and recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin and soft-tissue infections among HIV-infected persons: an 18-year study. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2014; №13(3): 206-213. doi: 10.1177/2325957412473780.
5. Ramsetty S.K., Stuart L.L., Blake R.T. Risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection among patients with HIV infection. *HIV Medicine* 2010; №11: 389-394.
6. Dryden M.S. Complicated skin and soft tissue infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; № 65 (3): 35-44. DOI: 10.1093/jac/dkq302.
7. Trinh T.T., Short W.R., Mermel L.A. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infection in HIV-infected patients. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2009; №8: 176-180. DOI: 10.1177/1545109709335750.
8. Srinivasan A., Seifried S., Zhu L. et al. Short communication: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children and young adults infected with HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2009; №25: 1219-1224. DOI: 10.1089/aid.2009.0040.
9. Shadyab A.H., Crum-Cianflone N.F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy: a review of the literature. *HIV Medicine* 2012; №13(6): 319-332. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2011.00978.x.
10. Hidron A.I., Moanna A., Rimland D. The rise and fall of MRSA infections in HIV patients. *AIDS* 2011; №25: 1001-1003. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328343c595.
11. Anderson E.J., Hawkins C., Bolon M.K. et al. A series of skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006; №41: 125-127. PMID:16340486.
12. Vyas K., Hospenthal D.R., Mende K. et al. Recurrent community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in an HIV-infected person. *Journal of Clinical Microbiology* 2011; №49: 2047-2053. DOI: 10.1128/JCM.02423-10.
13. Crum-Cianflone N.F., Weekes J., Bavaro M. Recurrent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among HIV-infected persons: incidence and risk factors. *AIDS Patient Care STDs*. 2009; №23(7): 499-502. DOI: 10.1089/apc.2008.0240.
14. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И. и др. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении длительно не заживающих ран. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2011; Т. 4, №2: 392-397.
15. Utay N.S., Roque A., Timmer J.K. et al. Infections in HIV-Infected People Are Associated with Decreased MRSA-Specific Th1 Immunity. *PLOS Pathogens* 2016; №12(4): 1-15. DOI:10.1371/journal.ppat.1005580.
16. Hidron A.I., Kempker R., Moanna A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Infection and Drug Resistance* 2010; №3: 73-86. PMID:21694896.
17. Белобородов В.Б. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии. *Consilium Medicum* 2017; №19: 7-12.
18. Okado J.B., Bogni S.C., Renato L.A. et al. Molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* dissemination among healthcare professionals and/or HIV patients from a tertiary hospital. *The Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*. 2016; №49(1): 51-56. DOI: 10.1590/0037-8682-0284-2015.
19. Hurst S.A., Ewing A.C., Ellington S.R. et al. Trends in Diagnoses Among Hospitalizations of HIV-infected Children and Adolescents in the United States: 2003-2012. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; №36(10): 981-987. DOI: 10.1097/INF.0000000000001645.
20. Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Николенко А.В. и др. Клинические особенности течения внебольничных пневмоний, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Пермский медицинский журнал* 2016; №5: 9-14.
21. Bebell L.M., Ayebare A., Boum Y. et al. Prevalence and correlates of MRSA and MSSA nasal carriage at a Ugandan regional referral hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017; №72(3): 888-892. DOI: 10.1093/jac/dkw472.
22. Sayana S., Ricaurte J.C., Khanlou H. An unusual pathogen for a liver abscess in a human immunodeficiency virus-infected individual. *The American Journal of the Medical Sciences* 2010; №339: 290-291. DOI:10.1097/MAJ.0b013e3281c6ef05.
23. Hemmige V., McNulty M., Silverman E. et al. Recurrent skin and soft tissue infections in HIV-infected patients during a 5-year period: incidence and risk factors in a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2015; №15: 1-11. DOI: 10.1186/s12879-015-1216-1.
24. Popovich K.J., Zawitz C., Weinstein R.A. et al. The Intersecting Epidemics of Human Immunodeficiency Virus, Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, and Incarceration. *Open Forum Infectious Diseases* 2015; №2(4), ofv148.3: 1-4. DOI: 10.1093/ofid/ofv148.
25. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. Москва: Мир, 1984, 480 с.
26. Takano T., Higuchi W., Zaraket H. et al. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012; Vol. 56, №12: 6441-6441. DOI:10.1128/AAC.01001-07.
27. Kado C.I., Liu S.T. Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids. *Journal of Bacteriology* 1981; №3: 1365-1373. PMID: 7009583.
28. Хохлова О.Е., Акушева Д.Н., Перьянова О.В. и др. Молекулярно-генетические особенности метициллинрезистентных *S. aureus*, выделенных от лиц пенитенциарной системы, инфицированных ВИЧ. *Сибирское медицинское обозрение* 2018; №2: 13-18.
29. Monecke S., Slickers P., Gawlik D. et al. Molecular Typing of ST239-MRSA-III From Diverse Geographic Locations and the Evolution of the SCCmec III Element During Its Intercontinental Spread. *Frontiers in Microbiology* 2018; №9, 1436: 1-60. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01436.

Сведения об авторах:

Хохлова Ольга Евгеньевна – канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.) E-mail: khokhlovaol@mail.ru (автор для корреспонденции)

Акушева Дарья Николаевна – преподаватель кафедры микробиологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.), E-mail: kalllissto@yandex.ru

Камшилова Вера Владимировна – канд. биол. наук, врач-бактериолог лаборатории КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича» (ул. Курчатова, 17, Красноярск, 660062) E-mail: kamshylova@mail.ru

Перьянова Ольга Владимировна – канд. биол. наук, зав. кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, руководитель Российско-Японского центра микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.) E-mail: perjanova@mail.ru

Теплякова Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.), врач-хирург КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7» (660003, г. Красноярск, ул. ул. Павлова, 4 строение 3) E-mail: teplyakova-olga@yandex.ru

Упирова Альбина Анатольевна – заведующая 1 инфекционным отделением КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича» (ул. Курчатова, 17, Красноярск, 660062) E-mail: al.upirova@yandex.ru

Здзиковецкий Дмитрий Эдуардович – д-р. мед. наук, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. Ю.М.Лубенского ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.), врач хирург КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича» (ул. Курчатова, 17, Красноярск, 660062) E-mail: zdz64@mail.ru

Поткина Надежда Константиновна – научный сотрудник Российско-Японского центра микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.) E-mail: potnadkon@inbox.ru

Сказка Татьяна Борисовна – заведующая бактериологической лабораторией КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича» (ул. Курчатова, 17, Красноярск, 660062)

Удалова Алина Алексеевна – студентка 408 Лечебное дело ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.) E-mail: Alino4kaUdalova@mail.ru

Цыбин Владимир Александрович - студент 408 Лечебное дело ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.) E-mail: vladimir_ts_zz@mail.ru

Ямамото Татсуо – PhD, профессор, директор Международного медицинского образовательного-исследовательского центра (Фукусуми здание II, 1-86-12 Хигасинакадори, Чуо-ку, г. Ниигата 951-8116, Япония, Тел/факс: 81-25-229-5335) E-mail: tatsuo@imerc.jp

Поступила 5.12.2018 г.