

КЫРГЫЗКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМ. И.К. АХУНБАЕВА

УДК616.981.25-022.362:612-083:616-056.22-057.875

на правах рукописи

БАРМАКОВА АЛМАШ МАНСУРОВНА

**ЗНАЧЕНИЕ МОНИТОРИНГА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СТАФИЛОКОККОНОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ - МЕДИКОВ**

03.02.03. - МИКРОБИОЛОГИЯ

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Научный руководитель -

Член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор Адамбеков Д.А.

Бишкек – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАФИЛОКОККОВОГО БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА (обзор литературы).....	11
1.1. Стафилококковое бактерионосительство и его клинико-эпидемиологическое значение.....	11
1.2. Удельный вес стафилококкового носительства у различных групп населения.....	15
1.3. Клинико-эпидемиологическая и микробиологическая характеристика носительства <i>S. aureus</i> в носоглотке и в ротоглотке.....	18
1.4. Значение количественных (КОЕ) показателей обсемененности слизистой носоглотки у носителей <i>S. aureus</i> и факторы патогенности штаммов стафилококка.....	27
1.5 Профилактика и лечение стафилококковых носителей.....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Общая характеристика материала и бактериологические методы исследования.....	35
2.2. Медико-социальная характеристика обследованных студентов.....	39
2.3. Методы обследования больных.....	41
2.3.1. Клиническое обследование.....	41
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	42
2.4. Оценка качества жизни.....	45
2.5 Методы статистической обработки материала.....	46
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Удельный вес студентов-стафилококконосителей на различных курсах обучения в медицинской ВУЗе.....	49

3.2. Удельный вес стафилококконосителей на различных курсах обучения студентов в зависимости от времени года.....	57
3.2.1. Удельный вес стафилококконосительства на различных курсах обучения студентов в осенний период.....	57
3.2.2. Удельный вес стафилококконосительства на различных курсах обучения студентов в зимний период.....	59
3.2.3. Удельный вес стафилококконосительства на различных курсах обучения студентов в весенний период.....	61
3.3. Факторы патогенности штаммов <i>S. aureus</i> , выделенных от студентов медицинского ВУЗа.....	63
3.4. Персистентные свойства штаммов <i>S. aureus</i> , выделенных от студентов медицинского ВУЗа.....	68
3.5. Способность штаммов <i>S. aureus</i> , выделенных от студентов медицинского ВУЗа, образовывать биопленки.....	71
3.6. Показатели здоровья студентов-носителей <i>S. aureus</i>	73
3.7. Чувствительность/устойчивость штаммов к антибиотикам и дезинфектантам.....	80
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	92
Выводы.....	101
Практические рекомендации.....	102
Список литературы.....	103

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат

АИА – антиинтерфероновая активность

АКА антикоагулазная активность

АЛА – антилизоцимная активность

БПО – биопленкообразование

ГСИ – гнойно-септические инфекции

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ESBL - фенотипическое определение бета-лактамаз расширенного спектра действия

НЛА – бессмертные клетки

КОС – коагулазоотрицательные стафилококки

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ПЦР – полимеразная цепная реакция

рРНК – рибосомная рибонуклеиновая кислота

СЭА - стафилококковый энтеротоксин типа А

СЭВ - стафилококковый энтеротоксин типа В

МВЛ – металло-бета лактомаза

МПА – мясо пептонный агар

MRSA – methicillin-resistant *S. aureus* (метициллин-резистентные *S. aureus*)

MRSP – methicillin-resistant *S. pseudintermedius* метициллин-резистентные штаммы *S. pseudintermedius*)

MRCNS - метициллинорезистентные коагулазонегативные *S. epidermidis*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В современной медицине активно обсуждается вопрос бактерионосительства золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*). Данный микроорганизм выступает как этиологический агент более 100 различных заболеваний, а также имеет повсеместное распространение. Кроме того, детальное изучение апокриновых желез позволило установить роль данной структуры в переживании, а также массивном размножении *S. aureus* в передних отделах носовых ходов [22].

Необходимо отметить особое значение в распространении *S. aureus* здорового носительства. Так, согласно результатам исследований, постоянными бактерионосителями являются порядка 20% популяции, в то время как число транзиторных носителей может достигать 60% [4, 22].

Изучение распространенности стафилококкового бактерионосительства является необходимым, среди медицинского персонала, в связи с особенностями профессиональной деятельности (работа в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), контакт с пациентами, антибактериальными препаратами, дезинфицирующими растворами). В то же время, вышеперечисленные факторы риска затрагивают весьма важную проблему резистентности стафилококка к проводимой антибактериальной терапии, что в последнее десятилетие представляет собой весьма значимую проблему, ввиду более частого выявления микроорганизмов резистентных к лечению [39].

Таким образом, бактерионосительство *S. aureus* является весьма значимой медико-социальной проблемой современной медицины. Внимание к работником медицины обусловлено не только широкой распространенностью возбудителя среди работников медицины, но и особенностями штаммов микроорганизмов, резистентных к антибактериальным препаратом. Особый интерес представляет изучение распространенности, а также особенностей и

чувствительности штаммов золотистого стафилококка у студентов медицинских образовательных учреждений, так как несмотря на большой уклон на образовательную деятельность, студенты-медики имеют более высокий риск бактерионосительства *S. aureus*, ввиду особенностей образовательной деятельности.

Цель работы

Изучение распространенности и особенностей бактерионосительства среди студентов медицинского университета с определением чувствительности выявленных штаммов с современным антибактериальным препаратом.

Задачи

1. Исследовать распространённость бактерионосительства золотистого стафилококка среди студентов медицинского университета.
2. Установить особенности и распространённость золотистого стафилококка среди студентов различных курсов.
3. Выявить факторы патогенности и персистенции золотистого стафилококка студентов медицинского университета.
4. Исследовать чувствительность выявленных штаммов к широко используемым антибактериальным препаратам, а также к местным антисептикам.

Научная новизна

В ходе нашего исследования получены данные о распространенности бактерионосительства золотистого стафилококка у студентов медицинского университета, в зависимости от курса обучения. Впервые получены обобщающие данные о распространенности сопутствующих инфекционных агентов.

Установлены основные факторы патогенности и персистенции золотистого стафилококка у студентов медицинского университета, а также его активность,

как в общем, так и по курсам обучения. Кроме того, получены данные о показателях пленкообразования у выявленных штаммов золотистого стафилококка.

Установлена чувствительность выявленных штаммов микроорганизмов к основным антибактериальным препаратам и местным антисептикам, что определяет эффективность проводимого лечения и профилактику распространения бактерионосительства.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенные комплексные исследования распространенности бактерионосителей золотистого стафилококка среди студентов медицинского университета позволяют оценить эпидемиологическую значимость данной патологии.

Оценка эффективности антибактериальных препаратов и местных антисептиков позволяют определить основные направления эффективного лечения при инфицирования золотистым стафилококком студентов медицинского университета, а также разработать эффективный алгоритм профилактических мероприятий.

Материал и методы исследования

С помощью лабораторных, цитологических, иммунохимических, инструментальных и статистических методов исследования изучены эпидемиологические, патогенетические и саногенетические факторы развития и течения стафилококкового бактерионосительства, а также эффективность антибактериальных препаратов и местных антисептиков. Также раскрыты корреляционные связи между курсом обучения и распространенностью бактерионосительства, характеристики штаммов золотистого стафилококка. Методы научно-квалификационной работы включает анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Для решения поставленных задач было выполнено открытое одноцентровое проспективное рандомизированное

контролируемое сравнительное исследование.

Участников исследования обследовали в соответствии с разработанным дизайном, стандартами и правилами проведения в клинической практике. Для этого использовали стандартизованные клинические лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. В случаях нормального распределения вариационного ряда для статистического анализа применяли t-критерий Стьюдента. В противном случае, применяли непараметрические методы: критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2 .

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность бактерионосительства золотистого стафилококка среди студентов медицинского университета является весьма важным фактором, влияющим как на риски заражения студентов в кругу обучения, так и на распространение инфекции на базе клинических кафедр.

2. Выявленные у студентов медицинского университета штаммы золотистого стафилококка характеризуется высокой активностью патогенных факторов, а также образованием биопленок, что определяет весьма активное распространение инфекционного агента, а также снижает эффективность реакций, направленных на элиминацию возбудителя.

3. Необходимым условием для повышения эффективности существующего лечения бактерионосителей золотистого стафилококка является учет чувствительности используемых антибактериальных препаратов.

4. Использование существующих местных антисептиков не отвечает необходимым требованиям, в связи с чем требуется внедрение более эффективных местных антисептиков.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность диссертационного исследования базируется на достаточном числе (463 пациента) и длительности (более 12 месяцев) наблюдений, на сравнительном анализе выбранных параметров исследований с помощью

параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2) методов анализа и строгих критериев включения/исключения. Количество обследуемых в каждой группе статистически обосновано (согласно формуле Lopez-JimenezF) и достаточно для получения достоверных результатов. По дизайну проведено открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование.

Основные положения работы докладывались и обсуждались на конгрессах и конференциях:

- Международная научно-практическая конференция «Актуальные аспекты клинической микробиологии. Проблемы дисбактериоза». (Алматы 11-12 октября 2007);

- I Еуразиялық Конгресі және «Дерматокосметология мен дерматовенерологияның жаңа байланысты аспектілері» атты II Халықаралық ғылыми – тәжірибелік конференциясы (Астана2/2009);

- XV Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Всемирный форум педиатров. (Дубай, ОАЭ, 23-29 апреля 2010);

- XV научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров 16-18 апреля 2014 г.);

- III международные Фарабиевские чтения. Международная научная конференция студентов и молодых ученых «ФАРАБИ ӘЛЕМІ» (Алматы 11-14 апреля 2016);

- Конференция, посвященная 125-летию со дня рождения выдающегося ученого, первого ректора КГМА, профессора Б.Я. Эльберта», (Бишкек 13-15 апреля 2016 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 20 статей, в том числе 7,

опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК КР.

Личный вклад автора

Материалы, использованные в диссертации, получены в результате собственных исследований автора. Автором, совместно с научным руководителем, определены цель и задачи работы, дизайн исследования. Лично проведены поиск и анализ литературы, сбор, анализ, обобщение и математико-статистическая обработка полученных материалов. Автор лично обработал данные результатов бактериологических исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, IV глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 43 отечественных и 78 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 28 рисунками, 15 диаграммами, 1 формула.

ГЛАВА I. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАФИЛОКОККОВОГО БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА (обзор литературы)

1.1. Стафилококковое бактерионосительство и его клинико-эпидемиологическое значение

Человек – основной резервуар золотистого стафилококка (*S. aureus*) [10, 11]. Стафилококки общепризнанно относятся к частым обитателям кожных покровов, производных эпидермиса, поверхностных и внутренних слизистых оболочек. С одной стороны, эти микроорганизмы обнаруживаются в посевах с покровов у практически здоровых носителей, с другой стороны, однозначно являются одними из наиболее распространенных и патогенных нозокомиальных возбудителей, способных в существенном проценте случаев вызывать остропротекающие и тяжелейшие инфекционные заболевания и осложнения. При этом стафилококковая инфекция согласно этиологическим канонам может иметь как экзогенное, так и эндогенное происхождение. Эндогенным источником является сам больной, его органы и биологические среды, экзогенным – другие больные, животные или окружающие предметы [2, 4, 20].

Носительство – это сохранение в организме практически здорового человека возбудителей инфекционных болезней и выделение их во внешнюю среду на фоне отсутствия симптомов основного заболевания [35, 42, 45]. У таких здоровых носителей золотистые стафилококки встречаются в основном в носовой полости. По последним исследованиям в течение первых 5-10 дней жизни у 75-95% новорожденных выявляется назальная форма носительства, чаще всего, золотистого стафилококка [1, 9, 63]. Впоследствии, в ближайшие 2-3 года жизни ребенка только у каждого пятого лабораторным способом фиксируются признаки носительства золотистого стафилококка в носовой

полости и/или носоглотке. К 4-6 годам стафилококки фиксируются менее чем у половины детей. В дальнейшем, у взрослого населения носительство колеблется в диапазоне 10-60% [61, 62, 100, 107]. Хотя именно полость носа является основным местом обитания золотистого стафилококка, эти микроорганизмы могут также определяться и в гортани, в области промежности, на ногтевых пластинках, в подмышечных областях, в желудочно-кишечном тракте и на волосистой части кожи головы, [27, 33, 40]. Также золотистый стафилококк обнаруживается во влагалище у 5-15% женщин после наступления первых менструаций. Во время менструаций частота носительства возрастает до 30%, что играет важную роль в развитии токсического шока при критических и терминальных состояниях [6, 7, 23].

Носительство стафилококка не всегда сопровождается существенным дискомфортом и развитием симптомов. Поэтому у пациента, в носоглотке, носовой полости, на коже и ее производных которого растут колонии *S. aureus*, очень редко развиваются симптомы заболевания, в принципе, любые, а патогномоничные – практически никогда. В результате этого такой больной в эпидемиологическом плане служит «скрытым» распространителем инфекции [76, 79, 98, 99].

Носительство золотистого стафилококка бывает транзиторным (преходящим) или постоянным, что зависит от особенностей вида, состояния организма и конкурирующей микрофлоры [8, 13, 34]. У постоянных носителей один вид золотистого стафилококка обнаруживают в течение многих месяцев и лет. Длительные наблюдения свидетельствуют о том, что приблизительно 20% (12-30%) людей относятся к постоянным носителям, 30% (16-70%) – к транзиторным, а у 50% (16-69%) золотистый стафилококк не обнаруживается как микроорганизм постоянного пребывания [15, 25, 26, 46].

К носительству золотистого стафилококка предрасполагает ряд факторов внешней и внутренней среды, а также индивидуальные характеристики микроорганизма [12, 17, 101, 106]. К эндогенным причинам носительства, прежде всего, относятся частые контакты с явными или скрытыми источниками

инфекции, длительно существующие или чрезмерно выраженные иммунодефицитные состояния и постоянные нарушения целостности слизистых и кожных покровов особенно в местах наиболее подверженных непосредственному контакту с источником инфекционного агента. Именно по этой причине носители инфекции очень часто встречаются среди различных специальностей и квалификаций медицинских работников, инъекционных наркоманов, больных с хронической почечной и/или печеночной недостаточностью, а также среди пациентов, длительно страдающих сахарным диабетом особенно в декомпенсированной форме и хроническими заболеваниями кожи [13]. В свою очередь, носительство золотистого стафилококка – важный фактор риска стафилококковой инфекции, так как при любом снижении иммунитета возможно возникновение стафилококковой инфекции, которая может проявить себя в любом месте.

Индивидуальные характеристики тяжести, формы течения и частоты осложнений стафилококковой инфекции у каждого больного непосредственно зависят от множества факторов. Главными аспектами, определяющими течение патологии, являются доза инфекционного агента, путь заражения, длительность контакта с источником, особенности макроорганизма, а также особенности актуального штамма стафилококка [14, 37, 102, 105].

Особенно опасно носительство золотистого стафилококка у женщин детородного периода во влагалище, так как во время родов происходит инфицирование новорожденного. Более того, достаточно распространенной является повышенная реактивность детского организма к продуктам жизнедеятельности стафилококка. Именно этой гиперэргической формой реактивности новорожденных детей и обусловлены две наиболее тяжелые формы стафилококковой инфекции – синдром токсического шока и токсический эпидермальный некролиз (синдром «ошпаренных младенцев») [30, 48, 49].

Стафилококковая инфекция в условиях современных стационаров и на фоне регулярной антибиотикотерапии практически каждодневно закономерно и

объективно считается госпитальной инфекцией [18, 60]. Именно в крупных многопрофильных стационарах концентрируется огромное количество больных и практически здоровых носителей стафилококка. Более того, даже больничные условия самостоятельно способствуют выживанию наиболее приспособленных с биологической и эпидемиологической точек зрения штаммов стафилококков [31, 61]. Существовая длительный промежуток времени, такие условия вызывают генетическое закрепление эволюционно выработанных механизмов устойчивости к средствам дезинфекции, антисептикам, антибактериальным препаратам и иным средствам, используемым в качестве бактериостатического или бактерицидного вещества/метода [21, 103, 104].

По данным медицинской статистики, среди пациентов, поступивших в многопрофильный стационар, практически каждый третий со временем или практически сразу становится явным или скрытым носителем преимущественно нозокомиальных штаммов золотистого стафилококка [24]. Наиболее часто такое явление наблюдается у больных, которые исходно на догоспитальном этапе или при госпитализации проходили курс антибиотикотерапии; у больных сахарным диабетом в декомпенсированной форме с осложнениями в виде макро- и микроангиопатий; у больных, находящихся на постоянном гемодиализе и/или иных средствах эфферентной терапии; у больных с синдромом приобретенного или врожденного иммунодефицита, а также больных тяжелыми инфекционными заболеваниями [73, 74].

Нозокомиальные штаммы золотистого стафилококка являются наиболее частой причиной гнойной хирургической патологии. Так, отмечено, что среди пациентов – носителей золотистого стафилококка в носовой полости, носоглотке и/или на кожных покровах раневая гнойная инфекция в послеоперационном периоде в кардиохирургических отделениях возникает практически в 2 раза чаще, чем среди больных, у которых носительство не диагностировано [44, 52, 53, 116]. Среди медицинского персонала многопрофильных стационаров (особенно с наличием хирургических,

онкологических и ожоговых отделений) назальное носительство золотистого стафилококка регистрируется чаще чем у каждого третьего и зависит от специальности врача и вида лечебно-профилактического учреждения [38, 43, 50].

Стафилококковое носительство у лиц с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей в 33% случаев является резидентным, сопровождается выраженными деструктивными процессами в плоском эпителии и нейтрофильных клетках слизистой оболочки носоглотки (средний показатель деструкции, индексы деструкции и цитолиза выше, чем у транзиторных) [19, 67].

1.2. Удельный вес стафилококкового носительства у различных групп населения

Бактерионосительство – универсальное явление в инфекционной патологии, которое включает носительство как патогенных, так и условно-патогенных видов микроорганизмов [4]. Оценка этой, одной из распространённых форм функционирования биологической системы «паразит – хозяин» существенно зависит от позиции, с которой она рассматривается. С биологических позиций, бактерионосительство – эволюционно прогрессивная форма симбиоза, определяющая развитие и взаимную адаптацию живых систем [97, 115]. В экологическом аспекте бактерионосительство – расширение диапазона расселения патогена со сменой фаз паразитизма и сапрофитизма [112]. С медицинской точки зрения, бактерионосительство – осуществление цикла развития популяции паразита в популяции хозяина [5, 11]. Все три точки зрения имеют право на существование, но, естественно, преследуют разные цели [113].

В рассмотрении патогенетических особенностей формирования бактерионосительства «антропоцентристской» (медицинской) точки зрения – это состояние расценивается как форма инфекционного процесса, при котором

наступает динамическое равновесие между микро- и макроорганизмом на фоне отсутствия патологических изменений, но с развитием иммуноморфологических реакций и выработкой антител [89, 90, 95]. Такое «мирное сосуществование» микроорганизма с макроорганизмом легко может быть нарушено при снижении защитных функций последнего.

Общепринятая классификация бактерионосителей по происхождению включает две группы: перенёвшие болезнь (реконвалесценты) и здоровые носители [94]. Частота здорового носительства патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий различных видов у здоровых людей колеблется в широком диапазоне. Так, носительство штаммов *S. aureus*, составляет от 12,6% до 57,1%; носительство патогенных стрептококков варьирует в пределах от 6,7% до 60,0% [4, 6, 88, 91].

Отмечено, что видовой состав бактерий, выделенных из носоглотки у беспризорных детей, характеризуется преобладанием стафилококков [35]. Вместе с этим, у этих детей имеет место преобладание грамположительной микрофлоры над грамотрицательной (92,6% и 7,4% соответственно).

Бактерии *St. spp.* являются значимым компонентом микрофлоры полости рта при кариесе и пародонтите [30]. Частота выделения *S. aureus* из патологических пораженных ниш при заболеваниях твердых тканей зубов и пародонта составляет 32,3% и 25,0% соответственно. При этом резидентное присутствие этого микроорганизма зарегистрировано у 55,0% больных кариесом и 83,3% пародонтитом [24, 34].

Результаты многих исследований свидетельствуют о достаточно неравномерном распределении наличия, отсутствия и выраженности резидентного стафилококкового носительства у школьников. В целом микроорганизмом *S. aureus* было колонизировано, по разным данным, от 60% до 65% обследуемых детей [13]. При подробном анализе биологических свойств свыше трехсот штаммов *S. aureus*, было установлено, что на слизистых оболочках детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах, идентифицируются стафилококки, отличающиеся существенно более мелкими

размерами, а также отсутствием ферментных систем, необходимых для синтеза пигмента.

Ряд авторов [48, 58, 61] целью исследования которых явилось изучение бактерионосительства *S. pneumoniae* в детских организованных коллективах, в коллективах с круглосуточным пребыванием детей и среди неорганизованных детей отметили распространенность бактерионосительства среди организованных детей на уровне 40-50%. При этом уровень носительства пневмококка в доме ребенка и в детских дошкольных учреждениях достоверно не различался. Неорганизованные дети являлись носителями пневмококка в более чем 50% случаев, при этом более 57% из них были из семей с двумя и более детьми, в которых второй (третий) ребенок посещали организованные коллективы (детский сад или школу); именно они и составили более 75% носителей.

Коллективом авторов Карташова О.Л., Норкина А.С., Чайникова И.Н., Смолягин А.И. установлено, что стафилококковые бактерионосители являются источниками эпидемиологической опасности [34]. Условия формирования резидентного бактерионосительства связаны с наличием у *S. aureus* отличительных характеристик, обеспечивающих его скорейшую адаптацию к неблагоприятным условиям даже у индивидуумов с выраженной именно резистентностью, складывающимся в случае адекватного биологического ответа на слизистых оболочках передних отделов носовых ходов.

Таким образом, *S. aureus*, по литературным данным, обладает свойствами, ответственными за возможность длительного и устойчивого сохранения колоний микроорганизма в слизистой носовой полости. Достоверно показано, что антилактоферриновая и 8^А-протеазная активности по отдельности, а также в комбинации, могут быть использованы в лабораторной практике как достоверные эпидемиологические маркеры носительства определенных штаммов стафилококков [87, 93].

Одним из ведущих свойств золотистых стафилококков, определяющих формирование бактерионосительства, является антикарнозиновая активность

микроорганизмов [108, 113]. Кроме того, установлено, что длительное существование стафилококков в организме человека, а, конкретнее, на слизистых оболочках, обеспечивается, в основном, их способностью формировать химически устойчивые биопленки [84, 85]. Однако при сравнении результатов многолетних исследований было выявлено, что эти свойства ранее практически не определялись в совокупности у подавляющего большинства штаммов стафилококков, полученных от бактерионосителей разных типов.

По результатам ряда исследований были определены наиболее распространенные границы степени обсемененности полости носа у разных категорий населения [82, 83, 86]. У студентов немедицинских ВУЗов степень обсемененности, в подавляющем большинстве, соответствовала I-II степени выраженности, у медицинского же персонала чаще выявляется III-IV степень.

При лабораторном анализе видовой принадлежности штаммов стафилококков, дифференцируя *S. aureus* и коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), исследователями была выявлена различная частота у разных категорий населения. Всего в ходе исследований было выделено более 300 культур штаммов. При этом у студентов превалировал коагулазоотрицательный стафилококк над *S. aureus*, а у врачей частота встречаемости обоих штаммов не имела статистически достоверных отличий. Основные выявленные различия между сравниваемыми группами были связаны с обсемененностью носовой полости *S. aureus*, которая была существенно выше у врачей и превышала 40%, в то время как у студентов данный показатель составлял в среднем 15% [8, 15, 24, 92, 114].

Несмотря на многочисленные исследования, способность к носительству различных штаммов золотистых стафилококков, критерии ее длительности и выраженности, а также факторы и условия рецидивирования, лабораторные маркеры являются до конца неясной медицинской проблемой. Все чаще звучат предположения, что не только и даже не столько эпителий носовой полости носителей имеет специфический аффинитет к различным штаммам золотистого стафилококка, но и некоторые HLA самого человека предрасполагают к

данному носительству [81].

1.3. Клинико-эпидемиологическая и микробиологическая характеристика носительства *S. aureus* в носоглотке и в ротоглотке

Заболевания носа, околоносовых пазух и зева сохраняют лидерство в патологии верхних дыхательных путей [111]. Многолетние статистические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость гнойными и хроническими синуситами за последние 8 лет возросла более чем в два раза [76, 79, 110]. Существует ряд объективных причин, по которым с каждым годом растет число больных с гнойными и хроническими воспалительными процессами в носовых пазухах и зеве. Во-первых, патогенез этих заболеваний сложен, а причины не всегда ясны, что вызывает затруднение в их лечении, частые рецидивы и осложнения [76, 78]. Бактериальный фактор, остается одной из ведущих причин развития патологического процесса, и при выборе средств консервативного лечения этих больных большое значение имеет определение видового состава и биологических свойств находящихся в них микроорганизмов. Во-вторых, слизистая оболочка носа – это основной эпителий и место репродукции стафилококков в организме. Персистенция стафилококка протекает бессимптомно и, иногда, на протяжении длительного времени [81]. Стафилококковые бактерионосители представляют собой серьезный источник заражения [75, 80]. Нарушение микробного биоценоза слизистых по ряду причин приводит к развитию гнойно-воспалительных заболеваний. В-третьих, стафилококковое бактерионосительство широко распространено среди медперсонала и больных, что представляет значительную проблему в развитии внутрибольничной инфекции [69].

В ряде работ авторов РФ выявлено, что у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов более разнообразный видовой состав стафилококков на слизистой носа наблюдался при рините, синусите и фарингите, а на слизистой зева – при аденоидите. Так же при изучении биологических свойств выделенных штаммов

было выявлено, что при данных заболеваниях патогенные и условно-патогенные формы стафилококков преобладали над представителями нормальной микрофлоры [2, 8, 23].

Оптимальное сочетание микрофлоры слизистой оболочки носовой полости практически здорового человека с учетом показателей частоты встречаемости и уровня микробной обсемененности в современной медицине дифференцирована на случайную, основную и дополнительную [70]. Основная микрофлора половозрелых индивидуумов, в отличие от детского организма, представлена кроме коагулазоотрицательных стафилококков различными бактериальными штаммами рода *Corynebacterium*. В то же время у пациентов с лабораторными признаками стафилококкового бактерионосительства имеет место существенное снижение частоты определения и количества бактерий основной и дополнительной микрофлоры: *Bacillus*, *Streptococcus*, *Micrococcus* и КОС. У носителей наблюдается и нарушение высокой сопряженности симбионтных пар между КОС, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* [72, 96]. Основная и дополнительная популяции микрофлоры при отсутствии лабораторных признаков носительства *S. aureus* наиболее часто характеризуются устойчивым сочетанием факторов антагонизма и персистенции. При наличии же бактерионосительства структурированный комплекс обязательных факторов микробной колонизации у основной микрофлоры необратимо и динамически нарушен, а в случае наличия большого количества штаммов коагулазоположительных стафилококков и энтеробактерий – выражен [66, 69].

Усвяцов Б.Я., Паршута Л.И. [29] в своих работах изучали микробный биоценоз с локацией в слизистой носовой полости практически здоровых добровольцев и при носительстве *S. aureus*. У подавляющего большинства носителей *S. aureus* выявлено существенное дисбиотическое состояние имеющейся микрофлоры слизистой носовой полости, вне зависимости от возраста и пола. Данные изменения выражались, прежде всего, в снижении общего уровня обсемененности, обсемененности облигатной кокковой

микрофлоры, а также показателя видового разнообразия. В механизме развития этого дисбиоза, разворачивающегося на фоне стафилококкового бактерионосительства, ключевую роль играли факторы персистенции и антагонизма определенных штаммов дисбиозной микрофлоры.

Множество отечественных и зарубежных работ последнего времени достоверно свидетельствует о том, что ухудшение экологической обстановки, в целом, достаточно оперативно приводит к повсеместному распространению исходно экзогенно обусловленных заболеваний, угнетению иммунорезистентности организма человека, фиксации на уровне генетического аппарата от поколения к поколению мутаций (как на уровне макро-, так и на уровне микроорганизма), дисфункции репродуктивной системы [3, 11, 68].

Анализ эпидемиологических оценок последних лет убедительно указывает на существенное увеличение количества инфекционных заболеваний, индуцированных грамположительной флорой: в лечебно-профилактических учреждениях США в начале 2000-х годов было отмечено более чем двукратное увеличение числа инфекций, вызванных *S. aureus*, и более чем трех-четырекратное – *St. epidermidis* [55, 59]. Согласно Европейским данным эпидемиологического исследования населения SENTRY *S. aureus* оказался наиболее частой причиной нозокомиальных инфекционных осложнений [59]. Коагулазонегативные стафилококки и *S. aureus* в современных условиях считаются наиболее частыми возбудителями нозокомиальной инфекции органов дыхательной системы, раневой и ангиогенных инфекций. В отношении ангиогенных инфекций [55] необходимо отметить бесспорно ведущую роль именно *St. epidermidis* и *S. aureus* среди всех грамположительных стафилококков. Помимо эпидемиологического аспекта, этот факт имеет и существенное практическое значение, так как только каждый четвертый штамм *S. aureus* резистентен к метициллину (оксациллину), в то время как процент антибиотикорезистентных форм коагулазонегативных стафилококков, практически всегда, превышает половину случаев. При этом, необходимо

отметить, роль любых штаммов стафилококков в эпидемиологической структуре инфекций органов мочевыделительной системы и внебольничной пневмонии ничтожна мала [54, 58].

Ключевым обобщающим выводом комплекса представленных данных является то, что в современной медицинской и экологической обстановке наблюдается неоспоримое увеличение актуальности и влияния грамположительной микрофлоры в общей структуре различных инфекционных заболеваний и осложнений, сопровождающееся выраженным диспропорциональным ростом полирезистентных форм, которые существенно усложняют, а, подчас, делают и невозможным адекватный выбор оптимальной эмпирической антимикробной терапии [54, 65].

Коагулазопозитивные формы стафилококков в физиологических условиях являются частыми обитателями кожных покровов, внешних и внутренних слизистых оболочек. С одной стороны, эти возбудители встречаются у практически здоровых носителей, с другой – достаточно часто являются одними из наиболее патогенных нозокомиальных микроорганизмов, способных в короткие сроки вызвать развитие тяжелейших инфекционных осложнений [64, 71]. Эпидермальный и другие штаммы коагулазоотрицательных стафилококков являются существенной составляющей нормальной микрофлоры кожных покровов, верхних дыхательных путей, мочеиспускательного тракта, слизистых оболочек, а также желудочно-кишечного тракта. Бессимптомное носительство золотистого стафилококка в слизистых органов верхних дыхательных путей наблюдается у 75-95% обследованных, а у некоторых из них (практически каждый пятый) носительство, без какой либо терапии, может продолжаться достаточно длительное время [51, 56].

Среди практически здорового населения бессимптомное носительство чаще всего встречается у работников лечебно-профилактических учреждений. Стафилококк может передаваться практически всеми известными путями. Наиболее распространенным путем передачи этого инфекционного агента

является воздушно-капельный путь, однако в эпидемиологическом плане основная роль отдается передаче инфекции контактным путем – через загрязненные руки (особенно, медицинского персонала). В отдельных случаях заболевания осложненной стафилококковой природы могут возникнуть за счет эндогенных источников инфекции [47, 57]. Наиболее частой причиной активации «дремлющей» формы стафилококков является существенное снижение иммунорезистентности макроорганизма, нарушение целостности ограничительных барьеров, а также комплексные изменения в организме, наблюдаемые при развитии дисбактериоза. Так, например, при лечении антибактериальными средствами широкого спектра действия из-за их иммуносупрессивного эффекта и увеличения процентного соотношения антибиотикорезистентных форм микробов в просвете желудочно-кишечного тракта возможно развитие тяжелого стафилококкового энтероколита [9, 49].

Стафилококки в физиологических условиях сосуществования с макроорганизмом, как правило, не проникают через кожные покровы и/или слизистые оболочки [26, 53, 97, 114]. Развитие же болезни возникает только в том случае (при отсутствии нарушения целостности естественных барьеров), когда наблюдается инвазия микроорганизмов через неповрежденную кожу в волосяные фолликулы или протоки сальных желез [27, 59]. В обычных условиях взаимодействия способность стафилококка к инвазии и иммунорезистентность макроорганизма оптимально сбалансированы, что позволяет существовать микроорганизму на поверхности человека, с одной стороны, а, с другой стороны, препятствует развитию какого-либо инфекционного заболевания и/или осложнения. Существенным толчком к развитию инфекционного воспаления, помимо нарушения барьеров, является контакт с высоковирулентным штаммом микроорганизма и/или существенное/длительное наличие иммуносупрессии макроорганизма [6].

Как правило, в большинстве случаев, благодаря многокомпонентной системе иммунологической защиты, развивается относительно локальный процесс в объеме абсцесса или фурункула, без дальнейшего распространения

инфекции. Однако в определенном проценте случаев микроорганизмы могут выходить за пределы локализованной инфекции, контактирую «по продолжению» с соседними органами и тканями, попадая в кровоток или распространяясь перинеурально, а также по лимфатической системе [10, 11, 92]. Об отрицательном прогнозе в целостной оценке состояния макроорганизма (иммунодефиците) свидетельствует и развитие существенного количества фурункулов, карбункулов и/или их рецидивирующей формы [37].

Механизм передачи стафилококковой инфекции как внутри-, так и внебольничной преимущественно контактный [9]. При этом самым распространенным путем передачи является контактный – через руки медицинского персонала и медицинский инструментарий многоразового использования. Таким образом, персонал лечебно-профилактических учреждений находится под постоянным риском стать носителем стафилококка, который, впоследствии, длительно персистирует на слизистых носовой полости и/или кожных покровах может. Носители в свою очередь, могут стать источниками нозокомиальной инфекции [82], устойчивой к большинству средств антимикробной терапии и профилактики [76].

Стафилококковое носительство представляет опасность в эпидемическом плане, так как постоянные носители особенно резидентного типа в значительном количестве постоянно выделяют во внешнюю среду штаммы стафилококков [8, 38, 78]. К факторам, способствующим формированию резидентного стафилококкового бактерионосительства, относятся дисбактериоз на слизистой носовой полости, наличие условий для персистенции разных штаммов стафилококка, возможность к внутриклеточному паразитированию [29].

В одном из опубликованных исследований проведено бактериологическое исследование мазков из носовой полости у медицинского персонала различной специализации на носительство золотистого стафилококка и грамотрицательной флоры [82]. В результате выявлено, что более чем у 5% исследованных лиц обнаруживались лабораторные признаки наличия *S. aureus*.

При этом максимальное количество здоровых носителей было выявлено в операционном блоке. Частота обнаружения золотистого стафилококка у персонала хирургического, ортопедотравматологического и оториноларингологического отделений составила, соответственно, 5,6%; 5,4% и 4,9%. Наименьшее количество носителей обнаружено в травматологическом пункте – 1,5%.

Среди грамотрицательной микрофлоры у обследованного персонала лидирующее положение занимали клебсиеллы (около 6%), *Enterobacter* (порядка 4%), *E. coli* и *Serratiae* (по 1,5%). Также в данном исследовании четко показано, что стандартная санация всеми общепринятыми химиотерапевтическими saniрующими средствами у постоянных носителей дает только частичный эффект в связи с возможностью *S. aureus* переживать «химическую агрессию» внутри клеток слизистой носа [19].

Схожие данные, свидетельствующие о равной клинической эффективности макролидов и пенициллина, но и о лучшей эрадикации возбудителя при лечении кларитромицином, были получены и в других контролируемых исследованиях [74, 76]. Более надежная эрадикация в группе кларитромицина может быть связана с тем, что макролиды не разрушаются β -лактамазами стафилококков, гемофильных палочек и моракселл, присутствующих в ротоглотке [101, 104, 111].

S. aureus, общепризнанно, является одним из ведущих этиологических факторов развития инфекций кожных покровов и мягких тканей [70]. Так, например, порядка 70-95% пиодермий и порядка 80% импетиго исходно имеют стафилококковую вне- или внутрибольничную этиологию. При этом стандартная терапия этих нозологических форм предполагает использование антибактериальной монотерапии и, лишь изредка, проводится комплексно, сочетая антибиотики местного и системного действия [45, 51]. Этот факт, а также тот момент, что антибиотикотерапия начинается еще до результатов определения антибиотикочувствительности способствуют к увеличению повсеместной встречаемости антибиотикорезистентных форм стафилококков

[76, 78].

В последние годы неуклонно и повсеместно отмечается бурный рост антибиотикорезистентности *S. aureus* не только к фармакологическим препаратам, но и к физическим и химическим средствам дезинфекции, применяемым в терапевтической, хирургической и дезинфекционной практике. Ряд авторов изучали *in vitro* активность антибактериальных средств, которые стандартизовано производятся в формах доступных для локального применения, в отношении различных клинических штаммов *S. aureus* [78, 87]. Изучение 513 клинических изолятов стафилококков показало, что порядка 8% из них является метициллинорезистентными, причем у стационарных больных их доля достоверно выше, чем у амбулаторных (11,8% против 1,48%). Большинство среди них составили коагулазонегативные стафилококки – 62,8%. Изоляты метициллинорезистентных стафилококков из мочи, крови, отделяемого среднего уха во всех случаях были представлены коагулазонегативными стафилококками. Метициллинорезистентные варианты *S. aureus* встречались, в основном, в отделяемом хирургических ран и мокроте [62].

В другом исследовании [45] исследовании при анализе 137 штаммов *S. aureus*, выделенных из зева при патологии беременных женщин, на образование стафилококковых энтеротоксинов типов А и В (СЭА и СЭВ) проводилось методом реакции непрямой гемагглютинации. Результаты показали, что стафилококковый энтеротоксин типа А продуцировали 35,0%, а стафилококковый энтеротоксин типа В – 56,6% исследованных штаммов. Доля продуцентов СЭА и СЭВ среди стафилококков, выделенных у матерей и у детей, составляла 18,4% и 20,0%, и 89,41 и 87,5% соответственно. Число энтеротоксигенных стафилококков в верхних дыхательных путях новорожденных детей практически совпадает с таковым у матерей. Распространение энтеротоксигенных штаммов стафилококков-продуцентов стафилококковый энтеротоксин типа А и типа В у медперсонала составило 25,5% и 62,7% соответственно.

Многими авторами установлены ведущие причины, способствующие возникновению бактерионосительства, которые имеют существенную клиническую и социальную значимость [29, 35, 58, 63]. К сожалению, подавляющее большинство стафилококковых инфекций, несмотря на индивидуальные и принципиальные отличия в характеристиках штаммов, протекает бессимптомно. Данный факт, безусловно, значительно затрудняет дифференциальную диагностику бактерионосительства и делает ее практически невозможной без использования существенного количества лабораторных тестов [7, 11, 53].

Как правило, в практике при прогнозировании возможного формирования стафилококкового бактерионосительства в результате перенесенного инфекционного заболевания, клиницист, прежде всего, учитывает тяжесть, длительность перенесенной патологии и эффективность проводимой антибиотикотерапии, исходя из логичного предположения: чем тяжелее течение инфекции – тем больше негативный прогноз на формирование носительства [4, 40, 42]. К сожалению, микробиологическая и патогенетическая сущность этого многогранного биологического процесса, выстроенного в ходе длительной эволюции, остается, на настоящий момент, не до конца ясной, равно, как и прогнозирование, диагностирование и управление им [60, 67].

Коагулазопозитивные стафилококки, чаще всего, являются «нормальными» обитателями кожных покровов, внутренних и внешних слизистых оболочек [34, 58]. С одной стороны, эти микроорганизмы встречаются у практически здоровых носителей, с другой стороны, являются одними из наиболее патогенных и вирулентных нозокомиальных микроорганизмов, которые способны вызывать развитие тяжелейших инфекционных заболеваний и осложнений.

Микрофлора ран практически всегда представляет ассоциацию микроорганизмов [30]. Наиболее характерными возбудителями инфекции кожи и мягких тканей, поверхностных инфекций, острых и хронических воспалений, ассоциированных с кожными покровами, являются: *S. aureus* (34-40%), КОС (3-

5%) и грамотрицательные бактерии [44]. Основными возбудителями инфекционных осложнений термической травмы являются стафилококки: КОС и *S. aureus*, на долю которых приходится до половины и более случаев инфицирования [68, 91].

1.4. Значение количественных (КОЕ) показателей обсемененности слизистой носоглотки у носителей *S. aureus* и факторы патогенности штаммов стафилококка

Данные литературы о генетическом механизме контроля патогенности стафилококков позволяют выдвинуть предположение о роли «глобальных» генетических регуляторов в переключении биосинтеза микробной клетки с факторов вирулентности на факторы персистенции [29, 87].

Отечественными и зарубежными исследователями проведен анализ информативности характеристик персистирующих стафилококков при установленном бактерионосительстве и определена прогностическая значимость использования этих свойств, в построении диагностических моделей развития патологического процесса [21, 29, 88]. При этом использованы выделенные штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis*, полученные от практически здоровых лиц. В результате анализа было установлено, что культуры, выделенные от резидентных носителей, статистически достоверно чаще обладали рядом факторов персистенции с существенно более высоким уровнем этих признаков. Статистическое ранжирование данных факторов персистенции стафилококков по их прогностической и диагностической информативности при бактерионосительстве позволило (факторный анализ) определить среди них ведущий признак – антикарнозиновую активность [69, 71, 109, 116].

Многие авторы полагают [12, 18, 45], что способность многих микроорганизмов к длительному бактерионосительству у человека обусловлена приобретенной в ходе эволюции индифферентностью к агрессивному

воздействию внешних факторов иммунологической, физической, химической и/или биологической природы. Более того, исследователи подчеркивают, что за десятки лет активного использования антибактериальных средств и методов дезинфекции микробы выработали стабильные антагонистические многокомпонентные механизмы в биоценозе с человечеством [29, 34, 51].

Длительное совместное существование микро- и макроорганизма, по мнению большинства ученых, возможно лишь при наличии определяющих биологических характеристик микробов, с одной стороны, и сниженной иммунорезистентностью и/или повышенной индифферентностью иммунной системы хозяина – с другой [27, 55]. В таком случае можно с уверенностью утверждать о персистентных свойствах, направленных, прежде всего, на существенную деградацию механизмов иммунорезистентности и естественных барьеров человека [33, 43]. Именно такое одновременное и обоюдное сочетание условий максимально характерно для большинства патогенных и условно-патогенных бактерий. Именно оно и создает значимые предпосылки для долгосрочного формирования бессимптомного бактерионосительства, либо хронического, вялотекущего развития инфекционного процесса [9, 77].

По настоящий момент активно обсуждаются разнообразные гипотезы, раскрывающие механизм бактерионосительства [2, 8]. Ранее микробную персистенцию неразрывно связывали с обязательным развитием антибиотикоустойчивых мутантов, с патофизиологическими и структурно-функциональными особенностями очага воспаления, трансформацией штаммов в индифферентное длительное по времени состояние, существенным возрастанием биологических форм с выраженными дефектами клеточной стенки. Однако подавляющее большинство этих условий не смогли выдержать новые данные, полученные со временем [55].

Сейчас можно смело утверждать, что современная лабораторная диагностика и прогнозирование бактерионосительства, в основе которой лежит использование традиционных принципов идентификации инфекционного процесса – выявление возбудителя и констатация наличия специфических

изменений в макроорганизме под воздействием микроба и реакции иммунной системы – далеко не всегда оказывается достоверной и эффективной [15, 54].

Ситуация принципиально начала меняться только в последнее время из-за плодотворного анализа биохимической составляющей жизнедеятельности патогенных микроорганизмов [5, 34, 37]. Значительный прорыв в диагностических аспектах бактерионосительства был связан, прежде всего, с получением новых данных при анализе по изучению персистентного потенциала патогенных микроорганизмов и, в частности, выявлении группы новых, ранее неизученных бактериальных факторов секретируемой природы, а также создания современных многофакторных методик для их идентификации [87, 101].

Практическая реализация иного подхода в лабораторной диагностике наличия и прогнозирования развития персистирующей инфекции (идентификация изменений в макроорганизме под воздействием микроба) на настоящий момент не нашла широкого применения ввиду полного отсутствия достоверных информационных тестов, свидетельствующих о развитии существенных отклонений в параметрах иммунной системы при бактериальном носительстве или состоянии организма, близком к реализации персистенция микроорганизма. Данная проблематика в литературе на настоящий момент освещена очень минимально, а имеющиеся данные существенно противоречивы [21, 24, 29, 55].

Между тем, многочисленные результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о существенной распространенности бактерионосительства, в том числе, и *S. aureus* среди медицинского персонала многопрофильных стационаров, диагностируемого стандартными, общепринятыми лабораторными методиками [4, 29, 33, 113]. Так, если среди немедицинского населения частота носительства *S. aureus* в слизистых верхних дыхательных путей фиксируется с существенным разбросом от 20 до 40%, то среди медицинского персонала этот же показатель не опускается ниже 80% для санитарок, ниже 60% для медицинских сестер и 40% для врачей [35, 54].

Причем от 10% до 85% персонала при этом является резидентными носителями, распространяющими особо резистентные больничные штаммы, не поддающиеся влиянию и вытеснению нормальной микрофлорой, средствами профилактики и лечения [76, 78]. Именно такие бактерионосители, в эпидемиологическом плане наиболее опасны в плане широкого распространения нозокомиальной микрофлоры [77].

1.5. Профилактика и лечение стафилококковых носителей

Важная роль интраназального носительства золотистого стафилококка в эпидемиологии госпитальных инфекций была установлена более 30 лет назад [49]. Экологической нишей и основным резервуаром для этого микроорганизма являются носовые ходы, откуда и происходит диссеминация возбудителя. Ряд исследователей [30] изучали клиническую эффективность антибиотика мупироцима (назальная мазь) при лечении носителей золотистого стафилококка среди медицинского персонала стационара, длительности реколонизации стафилококками носовых ходов носителей после проведенного лечения, а также определяли значимость лечения мупироцимом выявленных носителей в снижении уровня циркуляции золотистого стафилококка в многопрофильных стационарах.

В то же время полноценная санация организма от самого бактерионосительства и условий, предрасполагающих к нему – одна из актуальных и труднейших проблем современной микробиологии [30]. Отсутствие практической эффективности действия некоторых антибактериальных препаратов имеет под собой серьезное основание – достоверное несоответствие результатов выбора лекарственных средств, обусловленного чувствительностью микроорганизмов, в условиях *in vitro* и *in vivo*. Результатом этого является длительное персистирование особенно патогенной и антибиотикоустойчивой микрофлоры после проведенного курса комплексной терапии [23, 31, 34].

Именно из-за сочетания многих факторов развития и длительного существования бактерионосительства в решении этой сложной и актуальной проблемы должны учитываться, как минимум, индивидуальные особенности макро- и микроорганизма [8, 73]. Разработка современной диагностической методологии по идентификации биохимических механизмов регуляции взаимоотношения микроба и организма человека может позволить в практической медицине получить существенное улучшение качества прогностических, диагностических, профилактических и лечебных решений [30, 56]. Большинство исследователей в микробиологии называют это необходимым условием в решении проблемы возникновения и прогрессирования бактерионосительства на любом уровне: организационном, иммунопрофилактическом, технологическом [11, 18, 62].

По литературным данным, разработан препарат для санации потенциальных и действующих очагов инфекции у носителей золотистого стафилококка, который представляет собой отвар травы зверобоя с 0,02% фурацилина и 1% натрий-карбоксиметилцеллюлозы [35]. Препарат сохраняет основные показатели качества в течение 20 суток хранения в прохладном, защищенном от света месте. Эффективность применения препарата: санировано 95,5% транзиторных и 50% злостных носителей золотистого стафилококка [51].

Главными процедурами в профилактике стафилококковой инфекции являются: исключение недостатка витаминов, избежание серьезных травм, повышенной потливости, строгое соблюдение санитарно-гигиенических норм в родильных домах, хирургических, ожоговых и онкологических отделениях, детских учреждениях, на производстве, и особенно на консервных заводах, содержание тела чистым, достаточно частое мытье рук теплой водой с мылом [110].

Использование современных стандартных схем терапии, то есть пероральный прием эритромицина, диклоксациллина и/или внутривенное введение ванкомицина, позволяет, в достаточно короткий промежуток времени,

избавиться от активных штаммов, но, отнюдь, не позволяет профилактировать или избавиться от носительства [30]. Сейчас самая распространенная и общепризнанная схема лечения и профилактики стафилококкового носительства – это комбинация рифампицина с диклоксациллином [15]. Использование первого обусловлено его фармакодинамикой (созданием существенной концентрации в секрете слизистых и кожных покровов) и выраженным бактерицидным эффектом. Значительно реже используется сочетание перорального приема клиндамицина и местного применения мази с мупироцином. Еще реже используется замена более вирулентного и патогенного штамма на менее патогенную микрофлору в виде золотистого стафилококка (штамм 502А). В любом случае, эффективность применения указанных схем в среднем достигает 50-70% случаев [21]. В истории медицины известны ранее предпринимаемые безуспешные попытки профилактики и терапии носителей золотистых стафилококков, которые заключались в применении интраназальных мазей, содержащих хлоргексидин, хлоргексидиновые шампуни, флуклоксациллин [15, 43].

С учетом, полученных в последнее время, данных о генетической предрасположенности носителей к золотистому стафилококку, считается логичным повторное проведение курсов лечения с помощью интраназальной мази (мупицилин) с частотой 1-2 раза в год [30]. Исследования последних лет показали, что, примерно, каждый второй пациент, перенесший стафилококковую инфекцию нуждается в проведении повторных курсов терапии. Причем четко доказано для уменьшения вероятности развития или рецидива стафилококкового носительства только лишь курсов антибиотикотерапии не достаточно. Минимальным объемом профилактики и лечения бактерионосительства, за исключением курсового использования антибактериальных средств, является сочетание санации экзо- и эндогенных очагов золотистого стафилококка, а также лечение членов семей носителей золотистых стафилококков и даже имеющих у них домашних животных [51]. В организационном плане считается целесообразным проведение

одновременной комплексной санации всего персонала конкретного лечебного учреждения [35].

Перспективным является использование препаратов, влияющих на иммунорезистентность макроорганизма, таких как высоко очищенный генноинженерный монопрепарат – рекомбинантный цитокин интерферон $\alpha 2$ [109, 117]. Эффективность его применения совместно с пробиотиком ацилактом была показана у детей при хламидийной инфекции носоглотки, колонизированной условно патогенными микробами и *S. aureus* [1].

Исследования показали статистические отличия уровня лизоцима у детей – носителей стафилококка (13%) и у детей – не носителей (15%). При этом общая обсемененность кожных покровов в группе здоровых детей составила $85,1 \pm 31,5$ КОЕ/см², а в группе длительно болеющих – $39,3 \pm 20,9$ КОЕ/см² ($p > 0,05$). В группе длительно болеющих детей патогенный стафилококк был обнаружен у 15,5% детей, в количестве – $0,8 \pm 0,1$ КОЕ/см² ($p > 0,05$). Обсемененность кожных покровов у детей – носителей стафилококка составила $106,2$ КОЕ/см². У носителей стафилококка в 66,7% случаев на коже обнаружен *S. aureus* в количестве $2,94 \pm 0,21$ КОЕ/см², в группе без стафилококковых носителей *S. aureus* на коже обнаружен у 17,6% детей в количестве $1,5 \pm 0,2$ КОЕ/см² [70].

Таким образом, проведенные исследования показали, что у большого процента детей выявляется изменение показателей неспецифической резистентности, снижение уровня лизоцима, носительство патогенного стафилококка на коже и слизистой носа, что вызывает необходимость в проведении санации и других профилактических мер, что свидетельствует об иммунокомпроментированности детей дошкольного учреждения. Комплексное обследование даёт возможность провести объективную оценку состояния резистентности организма неинвазивными методами, определить группы риска и разработать рекомендации по оздоровлению детей.

В современной медицине существует комплекс проблем, который отражает отсутствие всестороннего подхода к диагностике, профилактике и

лечению стафилококкового носительства у разных слоев населения. С другой стороны, существует множество результатов исследований, указывающих на увеличенный процент встречаемости носительства стафилококков среди медицинских работников и учащихся. При этом достаточно противоречивы или практически отсутствуют научные данные о механизмах и закономерностях развития стафилококкового носительства у студентов медицинских ВУЗов, которые сочетают, с одной стороны, постоянный контакт с внутрибольничной микрофлорой, с другой стороны, все особенности напряженного ритма обучения. Именно эти факторы и определили необходимость и актуальность нашего исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика материала и бактериологические методы исследования

Микробиологические исследования проводились на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Для изучения состояния здоровья нами было проведено анкетирование по 100 студентов с 1-го по 6 курсы медицинского университета, в целом итоговое число составляло 600 студентов. По результатам анкетирования для дальнейшего обследования были отобраны студенты 1-6 курсов в возрасте от 17 до 24 лет (средний возраст $20,4 \pm 0,1$), в количестве 463 человек (77,1% от общего количества анкетированных).

Распределение обследованных студентов по курсам, а также их характеристика в зависимости от возраста, пола и антропометрический показателей приведена в таблице 1. Необходимо отметить, что достоверных отличий между курсами студентов выявлено не было. На наш взгляд, в связи с существенной разницей в количестве учебных часов между студентами различных курсов медицинских ВУЗов, деление обследованных в зависимости от курса имело существенное значение.

Перед включением любого студента-медика в одну из исследовательских групп каждому в индивидуально доступной форме письменно и устно было сообщено о характере предстоящего диссертационного исследования и получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Форма информированного согласия и само исследование, его дизайн, цель и задачи были одобрены этическим комитетом Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (выписка из протокола № 1 от 30 сентября 2013 года).

Таблица 1 – Распределение обследованных студентов по курсам и их возрастно-половая и антропометрическая характеристика (M±m)

Курс обучения	1 курс	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
Количество	93	69	85	65	57	94
Возраст	17,5±0,1	18,2±0,1	19,9±0,1	20,9±0,1	22,2±0,1	23,4±0,1
Min возраст	17	18	19	20	21	21
Max возраст	18	20	20	21	23	24
Женщин	83	55	73	53	46	81
Мужчин	10	14	12	12	11	13
Индекс массы тела	21,3±1,5	22,0±1,2	22,3±1,7	20,3±1,1	21,1±1,0	23,1±1,6

Критерии включения добровольцев в исследование:

- наличие письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании;
- возраст от 17 до 24 лет;
- отсутствие тяжелых сопутствующих терапевтических и хирургических заболеваний;
- наличие возможности и желания осуществлять посещения и процедуры, предусмотренные данным исследованием;
- способность студентов к адекватному длительному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии не включения студентов в исследование:

- несоответствие установленным возрастным критериям;
- наличие тяжелых эндокринных заболеваний, в том числе сахарный

диабет I и II типов;

- тяжелый физический труд, профессиональный спорт, профессиональные вредности, вынужденное положение;

- гормональная терапия;

- алкоголизм, табакокурение, другие виды наркоманий.

Критерии исключения из исследования:

- наступление беременности;

- наступление тяжелой болезни, оперативного лечения, гормональной терапии;

- отказ пациента от дальнейшего наблюдения.

Также нами все обследованные студенты были ранжированы на три группы в зависимости от общего соматического состояния и анамнестических данных: практически здоровые пациенты ($n=376$, средний возраст $19,5\pm 0,3$); часто болеющие студенты ($n=72$, средний возраст $21,3\pm 0,3$); студенты, состоящие на диспансерном учете ($n=15$, средний возраст $20,9\pm 0,4$).

Для выявления стафилококкового бактерионосительства в рото- и носоглотке среди 463 студентов-медиков проведены микроскопические и бактериологические методы исследования, в результате чего было выделено 301 штаммов *S. aureus*. Бактерионосительство, в свою очередь, в нашем исследовании было разделено на принципиальные группы в зависимости от эпидемиологической значимости носительства: резидентные, транзиторные и перемежающиеся.

Резидентное стафилококковое носительство среди обследованных студентов-медиков составило 28 человек (6,1%), транзиторное стафилококковое носительство было выявлено у 115 студентов-медиков (24,8%) и перемежающееся стафилококковое носительство было диагностировано у 320 студентов (69,1%).

Исследовались смывы со слизистой оболочки рото- и носоглотки в динамике во все времена года. Таким образом, каждому студенту четырежды были проведены все диагностические мероприятия, согласно дизайну

исследования. Объем и основные методы проведенных исследований приведены в таблице 2.

Забор материала со слизистой рото- и носоглотки проводился методом смывов с помощью стерильных ватных тампонов, помещенных в 5 мл 0,85% физиологического раствора NaCl. Перед посевом пробирку со смывом энергично встряхивали, отжимали тампон о стенку пробирки и засеивали по 0,1 мл смывной жидкости на дифференциально–диагностические среды: кровяной агар, ЖСА, МПА, среду Сабуро с последующим растиранием шпателем. Посевы инкубировали при $t=37^{\circ}\text{C}$ в течение 18-24 часов, а посевы на среде Сабуро – до 5 суток. Общее микробное число (в КОЕ/тампон) подсчитывали на чашках с МПА. Выделенные микробы идентифицировались на основании справочных материалов по Bergey 1993 г. [63, 192, 197].

При исследовании микрофлоры слизистой оболочки рото- и носоглотки основное внимание уделяли микробу *S. aureus*. Выделение и дифференциация стафилококков проводили согласно методическим рекомендациям [200, 201]. При этом, в обязательном порядке, учитывались типичная морфология, наличие/активность лецитиназы, плазмокоагулазы, маннозы, сахарозы, лактозы, маннита, ДНК-азы, гемолиза, образования пигмента. Всего нами выделено и изучено 301 штамма *S. aureus*.

Таблица 2 – Основные использованные в работе методы и объем проведенных исследований (Абс. ч.)

Методы исследования	Количество исследований / штаммов
Бактериологические исследования:	
- смывы со слизистой оболочки ротоглотки	1852
- смывы со слизистой оболочки носоглотки	1852
Всего:	3704
Выделено и идентифицировано штаммов <i>S. aureus</i>	301
Выделены: ферменты патогенности стафилококков:	
- ДНК-аза	301
- плазмокоагулаза	301
- фибринолизин	301
- гиалуронидаза	301
- лецитиназа	301
- гемолизин	301
- хемотаксис	301
- Антилизозимная активность (АЛА)	301
- Антиинтерфероновая активность (АИА)	301
Определение антибиотикочувствительности <i>S. aureus</i> к:	301
- 15 антибиотикам	301
- 3 антисептическим препаратам	301
- 3 дезинфектантам	301
Определение антагонистической активности <i>S. aureus</i> :	301

2.2. Медико-социальная характеристика обследованных студентов

Помимо бактерионосительства, у всех студентов были диагностированы

различные заболевания (таблица 3). Необходимо отметить, что статистически достоверных отличий по встречаемости той или иной патологии между курсами выявлено не было. Характерно, что у большинства женщин было сочетание нескольких гинекологических заболеваний, а также патологии щитовидной железы (узловой зоб и аутоиммунный тиреоидит) и желудочно-кишечного тракта.

Таблица 3 – Распределение студентов по характеру сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Курс I (n=93)	Курс II (n=69)	Курс III (n=85)	Курс IV (n=65)	Курс V (n=57)	Курс VI (n=94)
Гинекологические болезни:						
1. Миома матки	52	45	47	33	29	56
2. Эндометриоз	56	31	35	26	20	24
3. Кисты яичников	14	11	8	7	5	11
4. Воспалительные заболевания органов малого таза	23	11	19	15	12	27
Патология сердечно- сосудистой системы (артериальная гипертензия)	5	2	4	3	3	6
Желудочно-кишечный тракт (гастрит, эрозивный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)	47	34	45	31	24	67
Анемия	66	27	46	31	27	57
Патология щитовидной железы	68	35	51	39	40	71
Сопутствующая патология	Курс I (n=93)	Курс II (n=69)	Курс III (n=85)	Курс IV (n=65)	Курс V (n=57)	Курс VI (n=94)

Длительность наблюдения за пациентами составляла в среднем 9,5 месяцев. В качестве четырех контрольных точек были выбраны день первого обследования (сентябрь-октябрь), а также даты с интервалов в четыре месяца от предшествующей даты обследования. Спектр обследования во всех группах и подгруппах был идентичен и включал в себя:

1. Сбор анамнестических данных, общий осмотр.
2. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, органов брюшной полости.
3. Лабораторное обследование: развернутый анализ крови, общий анализ мочи; определение в крови гипофизарных, гормонов щитовидной железы.
4. Консультации смежных специалистов. Все студентки были проконсультированы гинекологом. При выявлении сопутствующей патологии со стороны пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем пациенты получали консультации соответствующих специалистов с последующим проведением назначенных диагностических манипуляций, лечения и профилактики.

2.3. Методы обследования больных

Для диагностики, оценки эффективности лечения и динамического наблюдения студентов использовали клинические, лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования. Все исследования у пациентов проводили, согласно разработанному плану обследования в одни и те же временные интервалы. О всех проводимых манипуляциях, их графике и режиме студенты были предупреждены заблаговременно, подготовка ко всем методам исследования проводилась стандартизованно и в срок.

2.3.1. Клиническое обследование

Клиническое обследование включало сбор жалоб, сбор анамнеза жизни и болезни, общий осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию. При сборе жалоб обращали внимание на изменение массы и температуры тела, нарушения режима сна/бодрствования и аппетита, результаты пальпации, наличие/отсутствие болевого синдрома, подвижности и спаенности с окружающими тканями, нагрубания лимфатических узлов.

Общий анамнез включал в себя следующее: анамнез заболевания; психотравмирующие факторы, прием препаратов йода и гормональных средств, наследственный анамнез, наличие и характер облучения, инсоляции, характер питания, гинекологический и репродуктивный анамнез (время наступления менархе), особенности менструального цикла (регулярность, продолжительность, характер предменструального синдрома); использование контрацепции в период до включения в исследовательскую группу; паритет (количество родов, абортов), невынашивания беременности (выкидыши, неразвивающаяся беременность); ранее проводимое хирургическое лечение, перенесенные и сопутствующие заболевания.

Особый акцент мы уделяли перенесенным заболеваниям дыхательной системы и заболеваний ЛОР-органов: длительности, течению и исходам, а также проводимому по поводу их лечению и его эффективности. Социально-бытовой анамнез: наличие вредных привычек (курение, алкоголь); психотравмирующие ситуации. Наследственный анамнез: заболевания по линии родственников первого и второго порядка.

При общем осмотре обращали внимание на конституцию, строение скелета, кожные покровы (цвет, эластичность, пигментация, характер оволосения, наличие послеоперационных рубцов).

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Согласно поставленным цели и задачам диссертационной работы, дизайну

исследования, всем студентам проводили идентичный спектр микробиологических и лабораторных исследований венозной и капиллярной крови.

Стафилококки идентифицировали с помощью стандартизованных методик, проводимых согласно дизайну исследования: микроскопии исходного биоматериала с окраской по Граму, культурального метода, определения плазмокоагулирующей, ДНК-азной, лецитовителлазной и гемолитической активности, определения пигментообразования. Также нами определялся хемотаксис бактерий и их антибиотикочувствительность, последнюю исследовали с помощью масс-спектрометрии. Помимо этого исследовали чувствительность *S. aureus* к дезинфектантам методом батистовых тест-объектов.

Для определения чувствительности *S. aureus* к дезинфектантам суточную культуру *S. aureus* выращивали в термостате при температуре 37⁰С на протяжении 18-24 часов. Для приготовления бактериальной взвеси культуру смывали стерильным физиологическим раствором и разводили до концентрации, соответствующей бактериальному стандарту мутности 2 млрд. КОЕ в 1 мл [8].

При изготовлении батистовых тест-объектов кусок батиста погружали на 24 часа в холодную водопроводную воду для удаления аппретуры, тщательно стирали с мылом, кипятили, сушили и гладили горячим утюгом. В приготовленном куске ткани с помощью иглы выдергивали нитки в продольном направлении на расстоянии 11 мм друг от друга, в поперечном – на расстоянии 6 мм. По этим линиям батист разрезали на тест - объекты, которые раскладывали в чашки Петри. Последние заворачивали в бумагу и стерилизовали в автоклаве 30 минут при температуре 110⁰С (0,5 атм.).

Для заражения стерильных батистовых тест-объектов их помещали в чашки Петри, заливали 10-20 мл. свежеприготовленной двухмиллиардной бактериальной взвеси. Чашку Петри закрывали крышкой и оставляли тесты в

бактериальной взвеси на 20 минут. В асептических условиях батистовые тест-объекты, пропитанные культурой, переносили на поверхность стерильной фильтровальной бумаги, накрывали сверху стерильной бумагой, и закрывали чашку Петри крышкой. Для фиксации микроорганизмов на батистовых тест-объектах через 10 минут после удаления избытка жидкости их переносили на поверхность сухой стерильной фильтровальной бумаги в чашке Петри, сверху прикрывали стерильным листом фильтровальной бумаги, подсушивали в термостате на протяжении 20 минут при температуре 37⁰С в приоткрытой крышке.

Зараженные тест-объекты хранились в чашках Петри в рефрижераторе при температуре 4⁰С в течение 18-24 часов.

До проверки устойчивости культур к хлорамину йодометрическим способом определяли количество активного хлора в сухом веществе. В опытах использовался хлорамина, содержащий 26-28% активного хлора.

Определение устойчивости тест-культур проводили при воздействии дезинфицирующих растворов на тест-культуру, фиксированную на батистовых тест-объектах. Рабочие растворы дезинфектантов готовили на стерильной водопроводной воде в день опыта.

При постановке опытов в стеклянную колбу пипеткой наливали требуемый объем соответствующего раствора дезинфектанта (из расчета 0,5 мл на каждый тест-объект). Отсчитав в чашке Петри зараженные тест-объекты (по 5 на каждую экспозицию), их захватывали пинцетом все сразу, и после обжигания горлышка колбы опускали в раствор соответствующего дезинфектанта, не касаясь ее краев. Легкими покачиваниями колбы добивались смачивания всех тест-объектов дезинфицирующим раствором. Момент смачивания всех тест-объектов считали началом опыта. Через каждые 5 минут в течение 1 часа стерильным охлажденным пинцетом извлекали по 5 тест-объектов. Объекты из раствора хлорамина, опускали в пробирку с 5 мл стерильного 0,5 % раствора гипосульфита натрия, который необходим для нейтрализации хлора,

фиксированного на ткани, а объекты находившиеся в растворе лизоформина опускали в стерильный физиологический раствор. Через 5 минут тест-объекты переносили во вторую пробирку с 5 мл дистиллированной воды. Еще через 5 минут из второй пробирки каждый тест помещали на чашку Петри с мясо-пептонным агаром.

Контролем в опытах при определении устойчивости к хлорамину и лизоформину считали 5 тест-объектов, погруженных в воду на максимальный срок действия хлорамина и лизоформина, после чего их промывали в 0,5 % растворе гипосульфита натрия и в физиологическом растворе. Другим контролем служила эффективность нейтрализации. При этом тест-объекты погружали в растворы хлорамина на максимальный срок его действия. Затем объекты последовательно отмывали в гипосульфите натрия и в воде, после чего засеивали на мясо пептонный агар, куда вносили разведение тест-культуры, содержащее 10-20 клеток. Посевы ставили в термостат при температуре 37⁰С, проверяли на наличие роста микробов через 24-48 часов.

Устойчивыми считали штаммы, выжившие после 5-минутной экспозиции в 1% растворе дезинфектанта. Они образовывали колонии на агаре вокруг батистового кусочка, на нем и под ним.

2.4. Оценка качества жизни

Каждый опросник, используемый для определения уровня качества жизни должен отвечать следующим требованиям:

- 1) возможности заполнения опросника самим пациентом;
- 2) многомерности (наличие нескольких шкал характеризующих качество жизни);
- 3) применимости к различным культурам.

Все опросники делятся на общие и специальные. Общие предназначены для оценки качества жизни независимо от нозологии, тяжести заболевания и

вида лечения.

К общим опросникам относятся Euro QOL (EQ-5D) и SF-36, а также его модификации (SF-22, SF-20, SF-12).

Euro QOL состоит из 2 частей. Первая часть включает 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент разделен на три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы. Результаты ответов исследуемых могут быть представлены как в виде профиля «состояния здоровья» EQ-5Q-profile, так и удобного в расчетах количественного показателя «индекса здоровья» EQ-5Q-utility. Вторая часть опросника представляет собой визуально-аналоговую шкалу, так называемый «термометр здоровья». Это 20 – сантиметровая вертикальная градуированная линейка, на которой 0 означает самое плохое, а 100 – самое хорошее состояние здоровья. Обследуемый делает отметку на «термометре» в том месте, которое отражает состояние его здоровья на момент заполнения. Эта часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья.

Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, проводили оценку качества жизни студентов до начала лечения и после его завершения, а также на этапе, когда ожидается клинический эффект лечения. Уровень ответа на лечение, связанный с качеством жизни, определяли в зависимости от величины индивидуального показателя качества жизни каждого больного по сравнению с популяционной нормой.

2.5 Методы статистической обработки материала

Необходимое количество студентов в выборке для получения статистически достоверных результатов проводимых исследований предварительно согласно дизайну исследования, цели и задачам

диссертационной работы определяли по нижеприведенной формуле (Lopez-Jimenez F. Etal., 1998)

$$N = \frac{[p_1 * (100 - p)] + [p_2 * (100 - p_2)] * 7,9}{(p_1 - p_2)^2} \quad (1)$$

где N – минимальное количество пациентов, которое требуется для получения статистически достоверных выводов; p_1 - ожидаемое на основе собственного опыта, предварительных данных и данных литературы значение первичной переменной интереса для одной из групп или подгрупп сравнения в процентах; p_2 - ожидаемое на основании тех же источников значение аналогичной первичной переменной интереса для сравниваемой группы или подгруппы в процентах. Необходимое минимальное количество студентов в курсах I, II, III, IV, V, VI согласно проведенным расчетам, составило 87, 47, 67, 58, 42 и 74 человек соответственно (таблица 4). В связи с имеющейся тенденцией в научных исследованиях увеличения статистической достоверности анализа, а также для наличия возможности расширения масштаба, параметров и способов анализа исследования количество студентов в курсах I, II, III, IV, V, VI было доведено соответственно до 93, 69, 85, 65, 57 и 94 человек.

Таблица 4 – Соответствие необходимого минимального и фактического количественного состава исследовательских групп

	Курс					
	I	II	III	IV	V	VI
Необходимое минимальное количество	87	47	67	58	42	74
Фактическое количество	93	69	85	65	57	94

Статистическую обработку полученных в ходе диссертационной работы данных проводили с использованием пакета программы Statistica-6. Перед статистическим анализом определяли нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения формы распределения исследуемых показателей использовались метод построения гистограмм и частотного анализа. Вариационные ряды, не подчинявшиеся закону нормального (Гауссовского) распределения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух анализируемых совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали самый статистически критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли в тех случаях, когда сравниваемые совокупности несвязанных выборок, согласно определению критерия Колмогорова-Смирнова, не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении и установления достоверности статистических различий двух связанных выборок. При сравнении качественных признаков (наличие или отсутствие признака, его нечисловое выражение) применяли χ^2 .

Критический уровень значимости статистических гипотез в данном диссертационном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%, что является общепризнанным достоверным признаком различий в медицинских науках. Также был проведен корреляционный анализ теоретически и практически взаимозависимых показателей с определением коэффициента корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи оценивалась следующим образом:

- при r от 0,0 до - 0,25 и до 0,25 – как отсутствие;
- при r от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) – как умеренную;
- при r от 0,51 до 0,75 (от -0,51 до -0,75) – как среднюю;
- при r от 0,76 до 1,0 (от -0,76 до -1,0) – как сильную.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Удельный вес студентов-стафилококконосителей на различных курсах обучения в медицинской ВУЗе

Для решения поставленных задач и достижения вышеназванной цели нами было обследовано 463 студента-медика Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Мы посчитали крайне необходимым показать картину распространенности носительства *S. aureus* среди студентов медицинского ВУЗа. Так как через 2, 3, 5 лет студент будет лечить больных и контактировать в условиях больницы, кроме того студенческие группы переполнены, при тесном контакте во время занятий студенты общаются друг с другом в результате чего повышается риск передачи стафилококковой инфекции. Этот процесс особо усиливается в осенне-весенний период, когда распространены ОРЗ. На воспаленной слизистой легче размножаются стафилококк и проще выделяется в окружающую среду при насморке, чихание, кашле, что обеспечивает широкое распространение стафилококков, в том числе *S. aureus* среди студентов-медиков разных курсов.

Нами замечено, что стафилококковое носительство в носоглотке растет в процессе динамики обучения от 1 по 6-е курсы. По результатам анкетных данных нередко отмечалось, что сложившиеся супружеские пары во время учебы состоят из студентов разных курсов (21 пара, 42 студента (9,1% от общего числа обследованных). Большинство (13 пар) из них имели детей (26 студентов, 5,6% от общего числа обследованных).

При микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных по Граму, визуализировались грамположительные шаровидные клетки, располагающиеся

беспорядочно и в виде скоплений, напоминающих «грозди винограда», не образующие капсул и спор (рисунок 1).

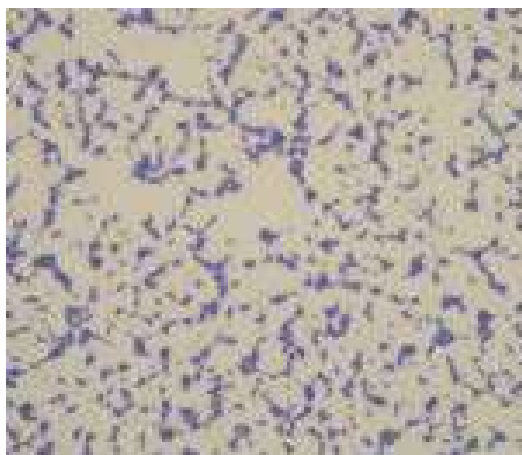


Рисунок 1 – Мазок *S. aureus*, окрашенные по Граму

При микробиологическом исследовании нами установлено, что на 1 курсе носителями *S. aureus* являлись 43% студентов (таблица 5). Ко 2 курсу данный показатель увеличивался на 41,6% ($p=0,025$). На 3 курсе отмечалась стабилизация показателя, а с 4 курса, когда студенты переходили на обучение в основном на клинических базах, наблюдался значительный рост показателя (на 56,7% по сравнению с 3 курсом, $p = 0,001$), достигая максимума на 5-6 курсах (в 2 раза больше по сравнению с 1 курсом, $p = 0,00001$).

Таблица 5 – Показатели носительства *S. aureus* среди студентов медицинского ВУЗа по курсам

Курсы	Всего обследованных студентов в (100%)	Из них носители <i>S. aureus</i> в общем		Носительство <i>S. aureus</i> в ротоглотке		Носительство <i>S. aureus</i> в носоглотке		Носительство <i>S. aureus</i> в двух биотопах одновременно (рото-, носоглотке)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	93	40	43	8	7,9	16	17,2	16	17,2
2	69	42	60,9	7	10,1	22	31,9	13	18,8
3	85	40	47,1	16	18,8	12	14,1	12	14,1
4	65	48	73,8	13	20	13	20	22	33,8
5	57	51	89,5	3	5,3	22	38,6	27	47,4
6	94	80	85,1	10	10,6	25	26,6	45	47,9
Итого	463	301	65	57	12,3	110	24,4	135	29,2
M±σ	77,2±6,4	50,2±5,6	16,5±1,9	32,0±5,1	10,6±1,7	41,3±7,1	13,7±2,4	22,5±5,1	7,5±1,7

При детальном анализе установлено, что на 1-3 курсах преобладало изолированное носительство *S. aureus* в ротоглотке либо носоглотке, на 4-6 курсе преобладало двойное носительство, что свидетельствует о распространении процесса (рисунок 2).

У студентов 1-3 курса выделено 40-43 штамма, большее количество штаммов выделялось из носоглотки (рисунок 3). На 3-4 курсе росло количество штаммов, высеваемых из ротоглотки. С 4 курса увеличивалось общее количество выделяемых штаммов на 20% ($p = 0,043$) по сравнению с 3 курсом и штаммов, выделяемых и из рото- и из носоглотки на 83,3% ($p = 0,0001$). На 6 курсе отмечалось резкое увеличение количества выделяемых штаммов (на 51%, $p = 0,0023$), в том числе из ротоглотки на 83% ($p = 0,0001$), из носоглотки на 49% ($p = 0,028$).

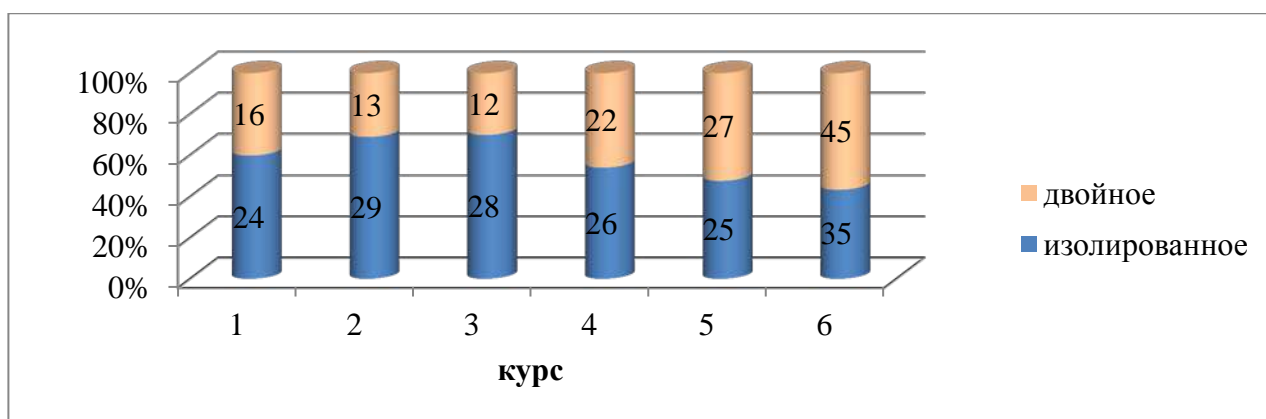


Рисунок 2 – Доля студентов с изолированным и двойным носительством *S. aureus* по курсам

Максимальное бактерионосительство составляла (44,4% от всех носителей) данная группа, отнесенная к 1-ой степени носительства; 2-ая степень носительства составляла 19,6%; 3-ей - 19% и 4-ой степени - 17%. При назальном носительстве наблюдалась сходная картина: 1 степень – 31,7%, 2-я степень – 22,2%, 3-я степень – 19,2%, 4-ая степень – 26,9%.

При носительстве в ротоглотке превалирующим было носительство 1-ой степени (71,4%), 2-я степень отмечалась в 14,3%, 3-я – в 12,2%, 4-ая – в 2,1% (рисунок 3).

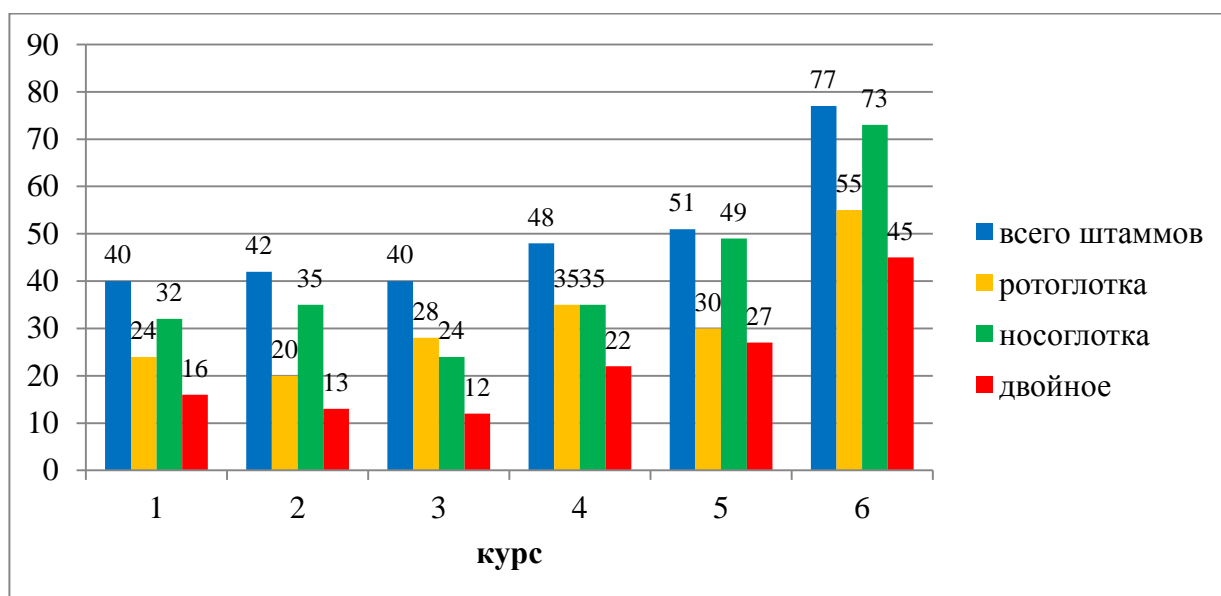


Рисунок 3 – Количество выделенных штаммов *S. aureus* у студентов 1-6 курса в зависимости от локализации

Таким образом, установлено что процент стафилококкового бактерионосительства увеличивается среди студентов-медиков переходя с курса на курсы. В среднем он составляет 65,2%. На 4, 5, 6 курсах процент встречаемости стафилококконосительства 80%, среди 1, 2, 3 курсов носительство составляет 44,9%. Так, среди студентов-медиков 1-3 курсов данный показатель соответствует 43-47%; а на более старших курсах 4-6 он колеблется в пределах от 69,2 до 89,4%. Также замечено увеличение носительства стафилококка в рото-, и носоглотке, связанное с курсом обучения. Увеличение носительства в ротоглотке с 1 по 6 курсы равно 32,7%, в носоглотке данный показатель на тех же курсах возрастает на 43,2%. Двойное стафилококконосительство (рото-, носоглотке) у студентов также увеличивалось с переходом обучения с курса на курс. Согласно данным показателям, при обследовании студентов-медиков КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова наблюдается увеличение встречаемости стафилококконосительства [1].

Данный факт объясняется тем, что студенты-медики на старших курсах соответственно начинают посещать кафедры с клиническими дисциплинами, которые находятся на клинических базах ЛПУ, тем самым начинают тесно контактировать с медицинскими работниками, больными и стафилококконосителями.

Помимо исследований на стафилококконосительство студенты были обследованы на наличие микст-инфекции. Выделены следующие патогенные и условно-патогенные микроорганизмы: грибы рода *Candida* 8,8% случаев, *Klebsiella* – 2,4%, *H. influenzae* – 0,4%, *Proteus* – 0,9%, *E.coli* – 5,6%, *Streptococcus pyogenes* – 18,3% случаев. В целом, было выделено 535 штаммов микроорганизмов, среди которых лидировали *Lactobacillus spp.* (29,5% от общего количества штаммов), *S. epidermidis.* (24,9%) и *Streptococcus pyogenes* (18,3%) (таблица 6).

Таблица 6 – Микроорганизмы, выделенные от студентов медицинского ВУЗа, при обследовании на микст-инфекции.

Название микроорганизма	Количество выделенных штаммов	
	абс	%
Нормобиота ВДП		
<i>Lactobacillus</i> spp.	158	29,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	133	24,9
<i>Bifidobacterium</i> spp.	24	4,5
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	0,9
УП микроорганизмы		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	98	18,3
<i>Candida albicans</i> spp	47	8,8
<i>Escherichia coli</i>	30	5,6
<i>Sarcina</i> spp.	20	3,7
<i>Klebsiella</i> spp.	13	2,4
<i>Proteus</i> spp.	5	0,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0,4
Итого:	535	100

Для идентификации и генотипического изучения выделенных культур была проведена ПЦР-диагностика на бактериальный ген 16s. Бактериальный ген 16s рНК считается идеальным маркером для идентификации микроорганизмов и содержит не только общие для всех бактерий последовательности, но и специфические для каждой бактерии. Удалось провести анализ 98,98% образцов и в большинстве случаев провести их таксономическую характеристику до вида (рисунок 4).

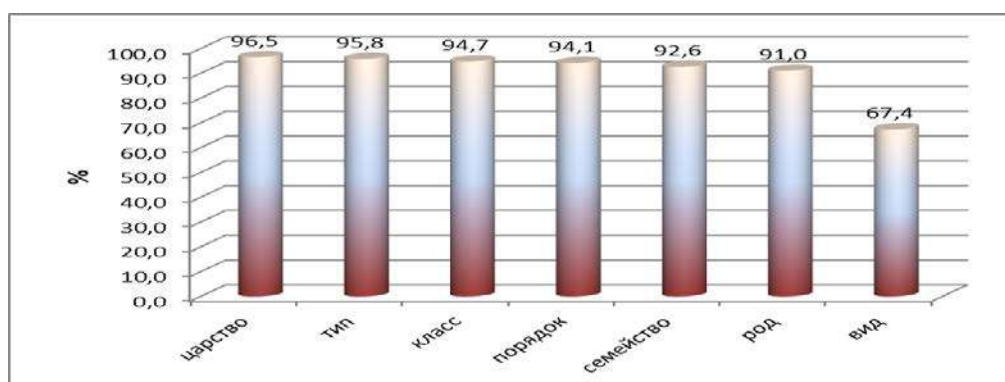


Рисунок 4 Доля идентифицированных микроорганизмов при исследовании на бактериальный ген 16s

На первом этапе показано, что 96,13% микроорганизмов относятся к

Царству Бактерий, 3,54% не удалось идентифицировать (рисунок 5).

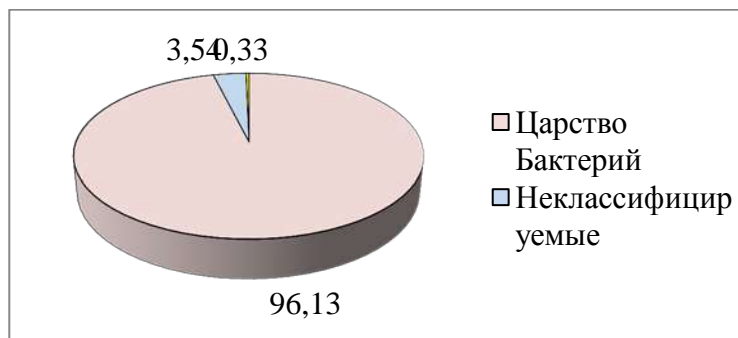


Рисунок 5 Распределение микроорганизмов в зависимости от принадлежности к Царству

По морфологическому типу большинство микроорганизмов относилось к типу *Firmicutes* (рисунок 6), на втором месте – *Proteobacteria*, на третьем – *Fusobacteria*.

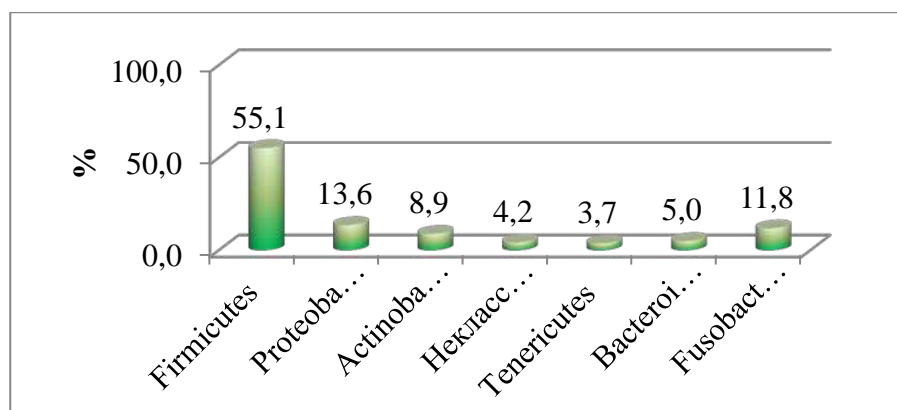


Рисунок 6 Распределение микроорганизмов по Типу (представлены наиболее часто встречающиеся)

При идентификации по классу установлено, что большинство микроорганизмов относились к классу *Bacilli*, на втором месте – *Clostridia*, на третьем – *Fusobacteria* (рисунок 7).

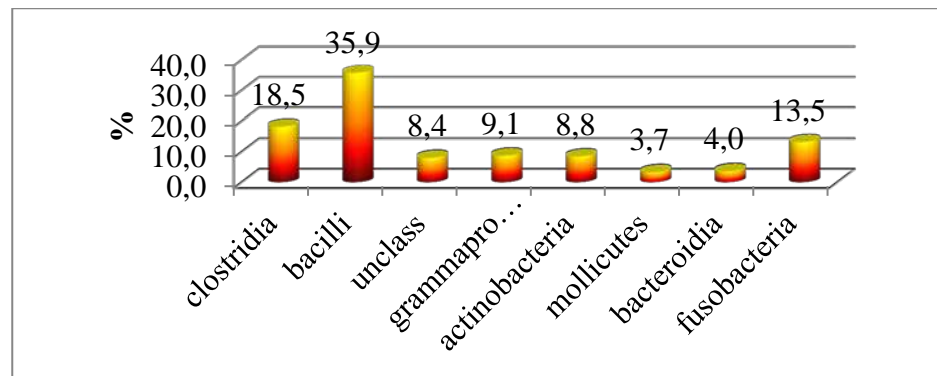


Рисунок 7 Распределение микроорганизмов по Классу (представлены наиболее часто встречающиеся)

При порядковой индентификации определено, что большинство микроорганизмов относится к Порядку *Lactobacillales*, на втором месте – *Clostridiales*, на третьем – *Fusobacteriales* (рисунок 8).

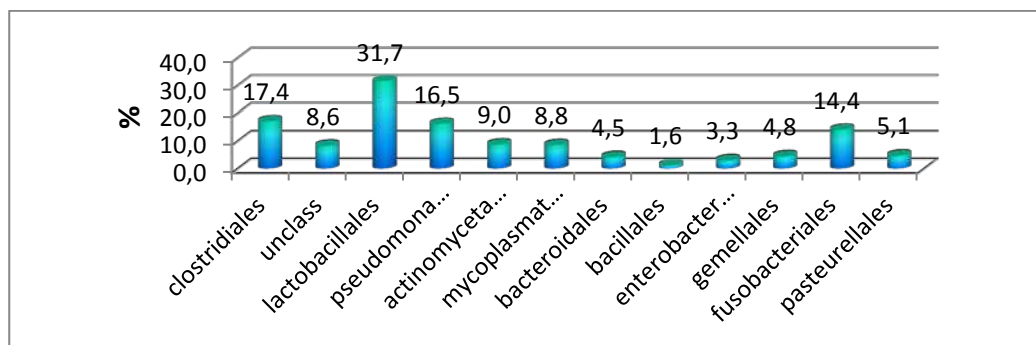


Рисунок 8 Распределение микроорганизмов по Порядку (представлены наиболее часто встречающиеся)

Среди семейств лидировало Семейство *Streptococcaceae* (до 62%), среди родов – Род *Streptococcus* (до 62%). Таким образом, с помощью генетической идентификации по гену 16s рРНК выявлено многообразие микроорганизмов, определяющих микробный пейзаж полости носа и зева у студентов медицинского ВУЗа.

3.2. Удельный вес стафилококконосителей на различных курсах

обучения студентов в зависимости от времени года

3.2.1. Удельный вес стафилококконосительства на различных курсах обучения студентов в осенний период

При анализе удельного веса стафилококконосительства в осенний период установлено, что наиболее часто штаммы *S. aureus* с гемолитической и лецитиназной активностью в ротоглотке выявлялись у студентов 4 курса, а в носоглотке – у студентов 5 курса (таблица 7).

Таблица 7 – Удельный вес обсемененности ротоглотки и носоглотки у студентов 1-6 курсов медицинского ВУЗа в осенний период

Курс обучения						
курс	1	2	3	4	5	6
Ротоглотка						
Возраст	17,46±0,07	18,16±0,06	19,95±0,05	20,95±0,05	22,21±0,07	23,35±0,07
Гем +	109,14±22,95	59,07±15,26	156,25±30,87	323,12±60,48	193,7±85,09	160,2±62,22
КОЕ Г+	5290,32±1133,77	2757,97±742,31	7357,06±148,5,95	16168,46±30,25,22	9685,09±425,4,42	8010,11±3111,19
Лец +	37,99±13,58	59,16±21,23	59,13±17,19	105,77±42,15	61,11±28,25	56,64±17,1
КОЕ Л+	1920,97±679,36	2957,97±106,1,6	2956,47±859,31	3211,54±1320,33	3994,74±173,0,31	2831,91±855,02
Кандида	1,56±0,71	0,04±0,02	0,09±0,06	0,02±0,02	0,18±0,09	0,09±0,09
КОЕ	77,42±35,51	2,17±1,24	4,71±2,97	0,77±0,77	8,77±4,53	4,26±4,26
Носоглотка						
Гем +	75,72±21,04	179,71±43,9	70,98±24,36	231,43±48,9	658,7±140,04	259,69±88,72
КОЕ Г+	3790,86±105,2,24	8985,51±219,5,16	3548,82±121,7,78	11239,23±244,1,23	32935,09±70,01,88	12888,83±43,64,6
Лец +	102,57±26,29	167,33±31,9	105,02±40,04	193,34±45,94	1681,67±473,97	279,57±93,43
КОЕ Л+	5128,49±131,4,33	8366,67±159,4,95	5316,67±202,5,37	9666,92±229,7,14	84078,07±23,698,71	13978,72±46,71,33
Кандида	0,04±0,04	0,01±0,01	0,19±0,11	0±0	0±0	1,46±0,91
КОЕ	2,15±2,15	0,72±0,72	9,41±5,26	0±0	0±0	69,15±45,61

Массивность распространения *S. aureus* с гемолитической активностью в ротоглотке также была максимальной на 4 курсе: в 2,1 раза выше, чем на 3 курсе ($p=0,0001$), а наименьшей – на 2 курсе, с лецитиназной – на 4 и 1 курсах соответственно (таблица 8). В носоглотке степень микробной обсемененности росла с увеличением продолжительности обучения и достигала максимума на 5-6 курсе.

Таблица 8 – Степень обсеменения ротоглотки и носоглотки у студентов 1-6 курсов медицинского ВУЗа в осенний период

Ротоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Возраст	17,5	18,2	19,92	20,92	22,22	23,352
Гем +	109,16- 1×10^2	59,1 - 6×10^1	156,3 – $1,5 \times 10^2$	323,1 – $3,2 \times 10^2$	193,7 – $1,9 \times 10^2$	160,2 – $1,6 \times 10^2$
КОЕ Г+	5290,3– $5,2 \times 10^3$	2757,9 – $2,7 \times 10^3$	7357,1 – $7,3 \times 10^3$	16168,5 – $1,6 \times 10^4$	9685,1 – $9,6 \times 10^3$	8010,1 - 8×10^3
Лец +	37,9 - 4×10^1	59,2 - 6×10^1	59,1 - 6×10^1	105,8 - 1×10^2	61,1 - 6×10^1	56,6 - 6×10^2
КОЕ Л+	1920,9– $1,9 \times 10^3$	2957,9 – $2,9 \times 10^3$	2956,4 – $2,9 \times 10^3$	3211,5 – $3,2 \times 10^3$	3994,7 – $3,9 \times 10^3$	2831,9 – $2,8 \times 10^3$
Носоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Гем +	75,7 – $7,5 \times 10^1$	179,7 – $1,7 \times 10^2$	70,9 - 7×10^1	231,4 – $2,3 \times 10^2$	658,7 – $6,5 \times 10^2$	259,7 – $2,5 \times 10^2$
КОЕ Г+	3790,9– $3,7 \times 10^3$	8985,5– $8,9 \times 10^3$	3548,8– $3,5 \times 10^3$	11239,2– $1,1 \times 10^4$	32935,1 – $3,2 \times 10^4$	12888,8 – $1,2 \times 10^4$
Лец +	102,6- 1×10^2	167,3- $1,6 \times 10^2$	105,1- 1×10^2	193,3- $1,9 \times 10^2$	1681,7- $1,6 \times 10^3$	279,6- $2,7 \times 10^2$
КОЕ Л+	5128,5- $5,1 \times 10^3$	8366,7- $8,3 \times 10^3$	5316,7- $5,3 \times 10^3$	9666,9- $9,6 \times 10^3$	84078,1- $8,4 \times 10^4$	13978,7- $1,3 \times 10^4$

3.2.2. Удельный вес стафилококконосительства на различных курсах обучения студентов в зимний период

При анализе удельного веса стафилококконосительства в зимний период установлено, что наиболее часто штаммы *S. aureus* с гемолитической и лецитиназной активностью в ротоглотке выявлялись у студентов 2 и 4 курсов, а в носоглотке – у студентов 5 курса (таблица 9). Однако степень обсеменения была гораздо выше, чем в осенний период (таблица 10).

Таблица 9 – Удельный вес обсемененности ротоглотки и носоглотки у студентов 1-6 курсов медицинского ВУЗа в зимний период

Ротоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Возраст	17,4	18,1	19,9	20,9	22,2	23,3
Гем +	72,34±18,72	116,52±32,87	67,48±22,58	283,69±44,03	146,83±72,57	119,25±57,58
КОЕ Г+	3617,05±936,22	5826,19±164,32	3380,95±1128,34	14202,22±22,04,77	7341,67±362,8,46	5962,34±287,9,12
Лец +	139,07±30	270,12±69,12	49,38±14,1	213±57,35	64,3±29,78	68,43±20,65
КОЕ Л+	6953,41±149,9,96	13505,95±34,55,83	2790,48±764,93	6093,33±178,1,69	4206,48±182,2,92	3421,43±103,2,74
Кандида	2,64±0,95	0,4±0,31	0,71±0,46	0,29±0,29	0,19±0,1	0,1±0,1
КОЕ	131,82±47,31	20,24±15,34	35,71±22,75	14,44±14,44	9,26±4,78	5,19±5,19
Носоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Гем +	152,2±38,4	378,31±87,6	204,6±33,19	402,47±110,96	695,3±146,26	297,74±107,25
КОЕ Г+	7077,27±183,2,34	18915,48±43,79,78	11001,19±176,0,57	17643,33±52,55,53	34764,81±73,12,93	14770,13±52,75,06
Лец +	326,84±44,3	285,52±62,4	234,62±76,62	605,53±144,42	1774,93±497,42	340,58±113
КОЕ Л+	16342,05±22,14,98	14276,19±31,20,2	11730,95±383,0,82	31026,67±71,97,41	88740,74±24,871,54	17029,22±56,49,78
Кандида	2,16±0,78	0,26±0,26	0,38±0,21	0,29±0,29	0,89±0,49	1,78±1,11
КОЕ	107,95±38,81	13,1±13,1	19,05±10,5	14,44±14,44	44,44±24,4	84,42±55,59

Таблица 10 – Степень обсеменения ротоглотки и носоглотки у студентов 1-6 курсов медицинского ВУЗа в зимний период

Ротоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Возраст	17,4	18,1	19,9	20,9	22,2	23,3
Гем +	72,3–7×10 ¹	116,5-1,1×10 ²	67,4-6×10 ¹	283,6– 2,8×10 ²	146,8-1,4×10 ²	119,2-1,1×10 ²
КОЕ Г+	3617,1- 3,6×10 ³	5826,2- 5,8×10 ³	3380,9- 3,3×10 ³	14202,2- 1,4×10 ⁴	7341,7- 7,3×10 ³	5962,3- 5,9×10 ³
Лец +	139,1-1,3×10 ²	270,1-2,7×10 ²	49,4 -4×10 ¹	213-2,1×10 ²	64,3-6×10 ¹	68,4×10 ¹
КОЕ Л+	6953,4- 6,9×10 ³	13505,9- 1,3×10 ⁴	2790,5- 2,7×10 ³	6093,3-6×10 ³	4206,5- 4,2×10 ³	3421,4×10 ³
Кандида	2,6-2×10 ¹	0,4×10 ¹	0,7×10 ¹	0,3×10 ²	0,2×10 ¹	0,1×10 ¹
КОЕ	131,8-1,3×10 ²	20,4-2×10 ¹	35,7-3,5×10 ¹	14,4-1,4×10 ¹	9,3-9×10 ¹	5,2-5×10 ¹
Носоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Гем +	152,2-1,5×10 ²	378,3-3,7×10 ²	204,6-2×10 ²	402,5-4×10 ²	695,3-6,9×10 ²	297,7-2,9×10 ²
КОЕ Г+	7077,3-7×10 ³	18915,5- 1,8×10 ⁴	11001,2- 1,1×10 ⁴	17643,3- 1,7×10 ⁴	34764,8- 3,4×10 ⁴	14770,1- 1,4×10 ⁴
Лец +	326,8-3,2×10 ²	285,5-2,8×10 ²	234,6-2,3×10 ²	605,5-6×10 ²	1774,9- 1,7×10 ³	340,6-3,4×10 ²
КОЕ Л+	16342,1- 1,6×10 ⁴	14276,2- 1,4×10 ⁴	11730,9- 1,1×10 ⁴	31026,8- 3,1×10 ⁴	88740,7- 8,8×10 ⁴	17029,2- 1,7×10 ⁴
Кандида	2,2×10 ¹	0,2×10 ¹	0,4×10 ¹	0,3×10 ¹	0,9×10 ¹	1,8×10 ¹
КОЕ	107,9-1×10 ²	13,1-1,3×10 ¹	19,1-1×10 ¹	14,4-1,4×10 ¹	44,4-4,4×10 ¹	84,4-8,4×10 ¹

3.2.3. Удельный вес стафилококконосительства на различных курсах обучения студентов в весенний период

В весенний период наблюдалась сходная динамика по сравнению с предыдущими сезонами, однако степень обсеменения была гораздо ниже (таблицы 11, 12).

Таблица 11 – Удельный вес обсемененности ротоглотки и носоглотки у студентов 1-6 курсов медицинского ВУЗа в весенний период

Ротоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Возраст	17,46±0,1	18,16±0,09	20,11±0,11	20,95±0,1	22,21±0,13	23,45±0,14
Гем +	103,96±29,11	86,05±32,8	53,22±32,57	272,91±67,16	42,21±16,27	271,41±182,8
КОЕ Г+	5197,92±145 5,73	4302,63±164 0,12	2677,78±162 7,29	13645,45±33 57,96	2110,71±813, 73	13570,45±91 39,78
Лец +	102,38±24,86	376,89±129,6 9	36,17±21,79	212,55±77,91	117,54±55,98	90,59±46,49
КОЕ Л+	5118,75±1243 ,24	18844,74±64 84,57	1808,33±108 9,51	7290,91±342 4,91	7805,36±340 1,63	4529,55±232 4,45
Кандида	1,88±1,34	0,63±0,63	0,17±0,17	0±0	0±0	0,36±0,36
КОЕ	93,75±66,85	31,58±31,58	8,33±8,33	0±0	0±0	18,18±18,18
Носоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Гем +	203,46±55,84	550,32±148	328,72±42,73	430,64±122,1 2	1213,21±234, 95	755,45±323,3 2
КОЕ Г+	9195,83±262 0,61	27515,79±73 99,88	16436,11±213 6,32	16459,09±48 78,57	60660,71±117 47,49	37363,64±15 825,52
Лец +	480,92±50,3	508±103,85	515,56±157,5 6	1231,36±229, 96	3403,25±856	1133,41±346, 05
КОЕ Л+	24045,83±25 15,05	25400±5192, 41	25777,78±78 78,18	63102,27±112 29,93	170162,5±42 799,77	56670,45±17 302,27
Кандида	2,42±1,18	0±0	0±0	0±0	0±0	3,55±3,55
КОЕ	120,83±58,89	0±0	0±0	0±0	0±0	177,27±177,2 7

Таблица 12 – Степень обсеменения ротоглотки и носоглотки у студентов 1-6 курсов медицинского ВУЗа в весенний период

Ротоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Возраст	17,5-1,7×10 ¹	18,2-1,8×10 ¹	20,1-2×10 ¹	20,9-2×10 ¹	22,2- 2,2×10 ¹	23,4- 2,3×10 ¹
Гем +	103,9-1×10 ²	86,1-8×10 ¹	53,2-5×10 ¹	272,9-2,7×10 ²	42,2-4×10 ¹	271,4- 2,7×10 ²
КОЕ Г+	5197,9-5,1×10 ³	4302,6-4,3×10 ³	2677,8-2,6×10 ³	13645,4- 1,3×10 ⁴	2110,7- 2,1×10 ³	13570,4- 1,3×10 ⁴
Лец +	102,4-1×10 ²	376,9-3,7×10 ²	36,2-3,6×10 ¹	212,5-2,1×10 ²	117,5- 1,1×10 ²	90,6-9×10 ¹
КОЕ Л+	5118,7-5,1×10 ³	18844,7-1,8×10 ⁴	1808,3-1,8×10 ³	7290,9- 7,2×10 ³	7805,4- 7,8×10 ³	4529,5- 4,5×10 ³
Кандида	1,9×10 ¹	0,6×10 ¹	0,2×10 ¹	0±0	0±0	0,4×10 ¹
КОЕ	93,7-9,3×10 ¹	31,6-3,1×10 ¹	8,3×10 ¹	0±0	0±0	18,2- 1,8×10 ¹
Носоглотка						
курс	1	2	3	4	5	6
Гем +	203,5-2×10 ²	550,3-5,5×10 ²	328,7-3,2×10 ²	430,6-4,3×10 ²	1213,2- 1,2×10 ³	755,4- 7,5×10 ²
КОЕ Г+	9195,8-9,1×10 ³	27515,8-2,7×10 ⁴	16436,1- 1,6×10 ⁴	16459,1- 1,6×10 ⁴	60660,7- 6×10 ⁴	37363,6- 3,7×10 ⁴
Лец +	480,9-4,8×10 ²	508-5×10 ²	515,6-5,1×10 ²	1231,4- 1,2×10 ³	3403,3- 3,4×10 ³	1133,4- 1,1×10 ³
КОЕ Л+	24045,8-2,4×10 ⁴	25400-2,5×10 ⁴	25777,8- 2,5×10 ⁴	63102,3- 6,3×10 ⁴	170162,5- 1,7×10 ⁵	56670,5- 5,6×10 ⁴
Кандида	2,4×10 ¹	0±0	0±0	0±0	0±0	3,5×10 ¹
КОЕ	120,8-1,2×10 ²	0±0	0±0	0±0	0±0	177,3- 1,7×10 ²

3.3. Факторы патогенности штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа

Подавляющее большинство инфекций, вызванных бактерионосительством,

не имеет своей собственной клинической картины, в результате данная нозология протекает в латентной форме. Без лабораторных исследований не предоставляется возможным дифференцировать бактерионосительство. [6, 10, 11].

Выделенные от студентов-медиков с рото-, носоглотки 301 штамм *S. aureus* в дальнейшем предстоит определить их факторы патогенности. Оценивали ферментативную активность (плазмокоагулаза, фибринолизин, гиалуронидаза), а также АЛА, АИА штаммов [2]. Установлено, что такие факторы патогенности, как гемолизин, лецитиназа, ДНК-аза, гиалуронидаза, АЛА и АИА были присущи всем выделенным штаммам *S. aureus* (таблица 13).

Таблица 13 – Факторы патогенности *S. aureus* выделенных от студентов из рото-, носоглотки

Факторы патогенности	Staphylococcus aureus (n=301)	
	Абс.	%
Гемолизин	301	100
Лецитиназа	301	100
ДНК-аза	301	100
Коагулаза	281	93,3
Гиалуронидаза	301	100
АЛА	273	90,7
АИА	301	100

Выделенные от студентов-медиков штаммы *S. aureus* были проанализированы на наличие гемолитической и лецитиновой активности. [2] (таблица 14)

Таблица 14 – Анализ и удельный вес штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов-медиков КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (КОЕ, тампон/мл) с наличием гемолитической и лецитиновой активности

Курс	Штаммы, выделенные из ротоглотки		Штаммы, выделенные из носоглотки	
	Гемолитическая активность	Лецитиназная активность	Гемолитическая активность	Лецитиназная активность
1	$3 \pm 1,1 \times 10^3$	$3 \pm 6,7 \times 10^3$	$2,2 \pm 1,1 \times 10^3$	$3 \pm 6,7 \times 10^2$
2	$3 \pm 7,4 \times 10^2$	$3 \pm 1,0 \times 10^3^*$	$3 \pm 7,4 \times 10^2$	$3 \pm 1,0 \times 10^3^*$
3	$3 \pm 1,4 \times 10^2^*$	$3 \pm 8,5 \times 10^2$	$3 \pm 1,4 \times 10^3^*$	$3 \pm 8,5 \times 10^2$
4	$4 \pm 3,0 \times 10^3^*$	$3 \pm 1,3 \times 10^3^*$	$4 \pm 2,4 \times 10^3^*$	$3 \pm 2,2 \times 10^3^*$
5	$4 \pm 2,2 \times 10^3$	$3 \pm 1,7 \times 10^3^*$	$4 \pm 7,0 \times 10^3^*$	$4 \pm 2,3 \times 10^4$
6	$3 \pm 3,5 \times 10^3$	$3 \pm 8,5 \times 10^3$	$4 \pm 4,3 \times 10^3$	$4 \pm 4,6 \times 10^3$

Примечание: * - наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим курсом, $p < 0,05$.

Изучали взаимодействие микроорганизмов с эритроцитами (гемолизом); данная активность, как и адгезия, считается маркером патогенности бактерий [Бондаренко В.М., 2011]. Гемолитическую способность стафилококков определяли при посеве на кровяной агар, на котором через 24 часа оценивали наличие прозрачной зоны – зоны гемолиза (рисунок 9). Для исследования лецитиназной активности использовали дифференциально-диагностическую среду ЖСА (желточно-солевой агар) для стафилококков, на котором через 18-24 часа выросли лимонно-желтые колонии с радужным валиком (рисунок 10). Степень обсемененности верхних дыхательных путей у студентов-медиков значительно высокая ($\text{КОЕ} = 10^3 - 10^4$ мл) в зависимости от курса обучения данный показатель возрастал. У студентов 1 курса лецитиназная активность была ниже, чем у студентов-медиков 2 курса: а у студентов 5 курса по сравнению с 4 курсом была ниже. В зависимости от курса обучения также

росла гемолитическая активность. У 4-5 курсов по сравнению с 1-3 курсами была выше [2].

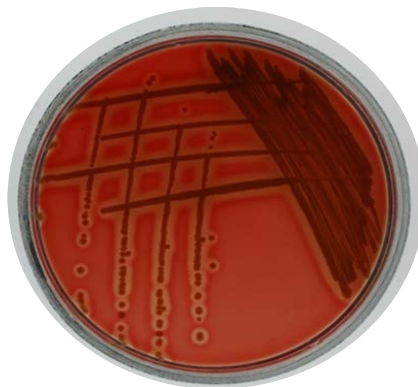


Рисунок 9 – Наличие зоны гемолиза вокруг колоний *S. aureus* на кровяном агаре

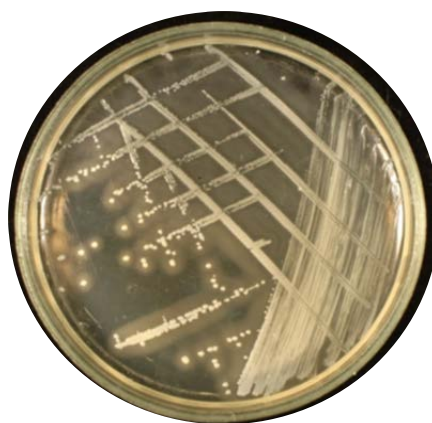


Рисунок 10 – Наличие радужных венчиков (лецитиназная реакция) вокруг колоний *S. aureus* на желточно-солевом агаре

Результат реакции плазмокоагуляции оценивали через 2, 8 и 24 часа. О положительном результате судили по образованию плотного или рыхлого сгустка, плавающего в жидкости (рисунок 11). Патогенные штаммы уже через 2 часа давали положительную реакцию, данная культура активно продуцируют плазмокоагулазу. Но к концу суток первоначально образовавшиеся сгустки подвергались расплавлению. Некоторые штаммы были слабокоагулирующие, они давали положительную реакцию в более поздние сроки - к концу срока наблюдения.

93,3% штаммов *S. aureus*, обладали плазмокоагулазной активностью; у 20

штаммов (16,7%) был отрицательный результат, и данный показатель по истечению 24 часов наблюдения не изменялся (таблица 15). По истечению 48 часов 175 штаммов *S. aureus* (58,1%) обладали фибринолитической активностью, а у 126 штаммов (41%) был зарегистрирован, отрицательный результат [2].

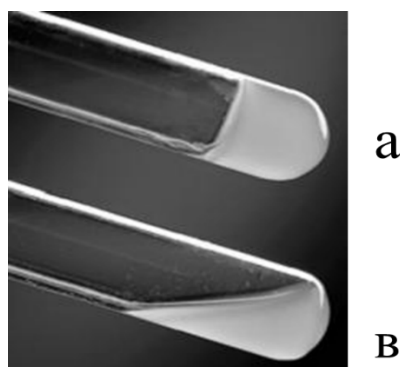


Рисунок 11 – Реакция плазмокоагуляции колоний *Staphylococcus aureus*:

А – положительная; В – отрицательная

Таблица 15 – Наличие плазмокоагулазы и фибринолизина у штаммов *S. aureus* (n=301) выделенных от студентов

Результат	Срок регистрация плазмокоагулазы						Образование фибринолизина	
	2 часа		8 часов		24 часа		абс	%
	абс	%	абс	%	абс	%		
+	109	36,2	108	35,9	8	2,7	69	22,9
++	27	9	25	8,3	45	15	23	7,6
+++	37	12,3	37	12,3	55	18,3	8	2,7
+++	108	35,9	110	36,5	173	57,5	75	24,9
Итого								
Положительный результат	281	93,3	281	93,3	281	93,3	175	58,1
Отрицательный результат	20	16,7	20	16,7	20	16,7	126	41,9

3.4. Персистентные свойства штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа

При дифференцировке резидентной и транзитной стафилококковой микрофлоры помимо учета степени микробного обсеменения информативными оказываются и персистентные свойства (антилизоцимная и антиинтерфероновая активность), способность к хемотаксису и адгезии.

Средний показатель адгезивной активности изучали по Бриллису В.И. (1986). Установлено, что 66,5% изученных культур *S. aureus*, выделенных со слизистой оболочки рото- и носоглотки студентов являются адгезивными и высокоадгезивными, способность к адгезии увеличивается к концу обучения в ВУЗе (рисунок 12).

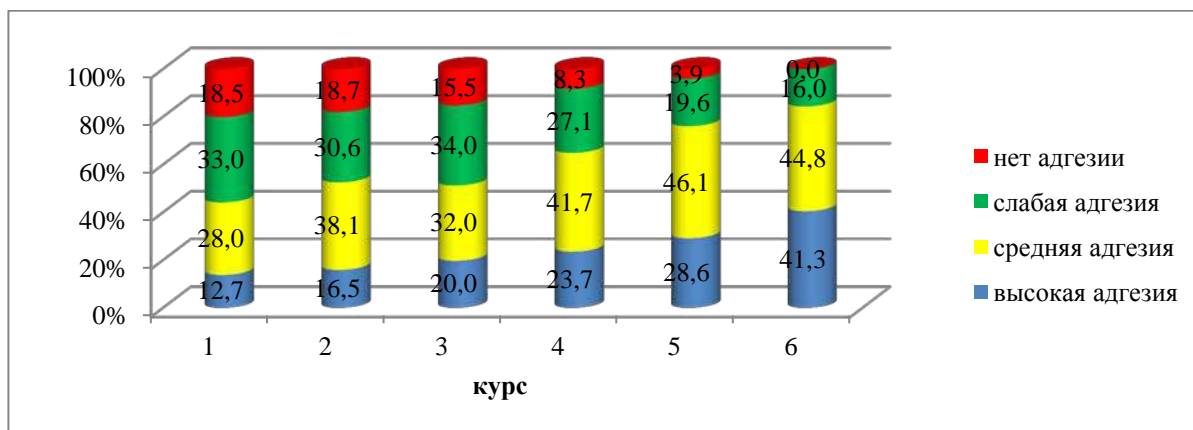


Рисунок 12 – Показатели адгезивной активности штаммов *S. aureus* у студентов в зависимости от курса обучения

Анализируя устойчивость микроорганизма к защитным реакциям макроорганизма необходимо учитывать частое возникновение, развитие и длительное течение инфекционных заболеваний. АЛА, АКА и АИА микроорганизмов провоцируют немало факторов, которые способствуют снижению резистентности макроорганизма. [Бухарин О.В., 2000, 2007; Красилова Е.В., 2003; Крамарь В.О., 2008].

Антилизоцимную активность определяли по методу О.В. Бухарина с соавт. (1984). Известно, что АЛА инактивирует лизоцим и тем самым создает условия для выживания *S. aureus* в макрофагах (Бухарин О.В., 2000, 2007). Для определения АЛА необходима специальная среда для тирования лизоцима, чтобы установить, сколько из 301 штаммов *S. aureus* инактивируют лизоцим. Из них 273 штамма (90,7%) инактивировали лизоцим, и не инактивировали 28 штаммов (9,3%); в концентрации 10 мкг/мл инактивировали лизоцим 79 штаммов (28,9%), а в концентрации 5-10 мкг/мл 119 штаммов (43,6%) и в концентрации до 5 мкг/мл инактивировали 75 штаммов (27,5%) (таблица 16).

Таблица 11 – Показатели АЛА штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа

Курс	Всего штаммов в	Наличие антилизоцимной активности						Отсутствие антилизоцимной активности	
		>10 мкг/мл		5-10 мкг/мл		<5 мкг/мл		абс	%
		абс	%	абс	%	абс	%		
1	40	5	12,5	12	30	14	35	9	22,5
2	42	7	16,7	16	38,1	12	28,6	7	16,7
3	40	8	20	12	30	14	35	6	15
4	48	11	22,9	20	41,7	13	27,1	4	8,3
5	51	15	29,4	24	47,1	10	19,6	2	3,9
6	80	33	41,3	35	43,8	12	15	0	0
Итого	301	79	28,9	119	43,6	75	27,5	28	9,3

Выделенные культуры на антиинтерфероновую активность исследовали по методу Бухарина О.В., и Соколова В.Ю. (1990) учитывая антибактериальное действие человеческого лейкоцитарного интерферона. У исследуемого штамма АИА считали высокой при инактивации интерферона в концентрации более 2 ед., средней 1,1-2 ед. и низкой от 0 до 1 ед. Установлено, что АИА была присуща 100% штаммам, низкая активность отмечалась у 23% штаммов,

средняя – у 41%, высокая – у 36% штаммов. Выявлено, что показатели и антилизоцимной и антиинтерфероновой активности возрастают прямо пропорционально курсу обучения (таблица 17).

Таблица 17 – Показатели АИА и АЛА *S. aureus* у студентов в зависимости от курса

Курс	Штаммы, выделенные из ротоглотки		Штаммы, выделенные из носоглотки	
	Антилизоцимная активность, мкг/мл	Антиинтерфероновая активность, ед	Антилизоцимная активность, мкг/мл	Антиинтерфероновая активность, ед
1	3,1±1,1	0,6±0,05	3,2±1,4	0,6±0,09
2	3,9±3,4	0,9±0,07	4,1±2,7	0,9±0,11
3	5,5±2,4	1,2±0,1	5,7±2,4*	1,3±0,16
4	6,9±2,9*	1,6±0,13	6,8±3,1	1,5±0,21
5	8,2±3,2*	1,9±0,27*	8,6±3,8*	1,9±0,35
6	10,7±4,5*	2,1±0,45*	10,4±4,3	2,2±0,52

Примечание: * - наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим курсом, $p < 0,05$.

Таким образом, *S. aureus* выделенные с рото-, носоглотки студентов медицинского ВУЗа старших курсов г. Алматы имели более высокие персистентные характеристики.

3.5. Способность штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа, образовывать биопленки

Способность штаммов *S. aureus* к образованию биопленки определяли методом адгезии к полистиролу в плоскодонных пластиковых микропланшетах

с последующим окрашиванием 1%-ым спиртовым раствором кристаллвиолета (рисунок 13). При измерении на микропланшетном ридере оптическую плотность, где длина волн 540 нм, расценивали как менее 0,5 низкую способность к пленкообразованию, 0,5-1 – среднюю, более 1 – как высокий показатель [Беляева Е.В и др., 2014]

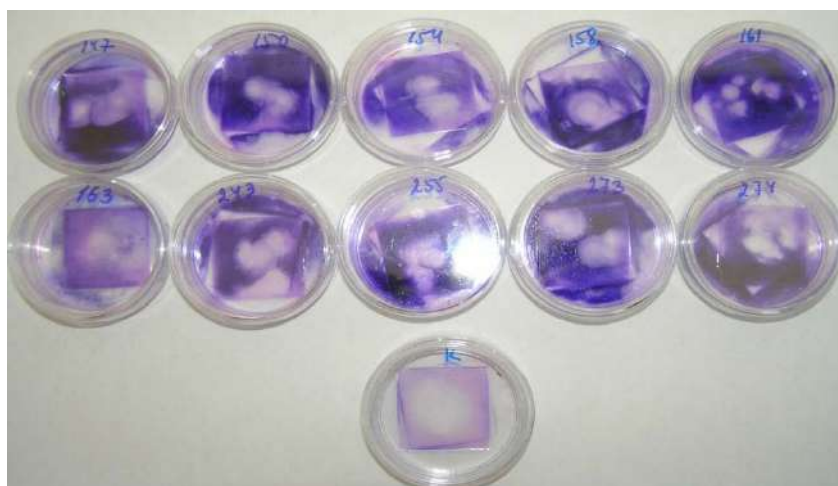


Рисунок 13 – Микропланшеты с колониями *S. aureus*, окрашенные 1%-ым спиртовым раствором кристаллвиолета

Установлено, что подавляющее большинство штаммов (91,7%) обладало высокой способностью к пленкообразованию (рисунок 14) с оптической плотностью $1,09 \pm 0,02$.

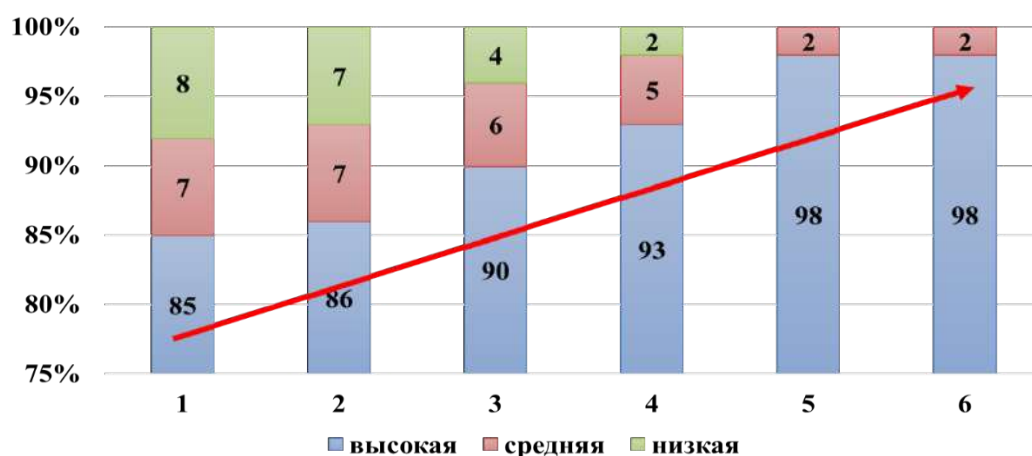


Рисунок 14 – Способность штаммов *S. aureus*, выделенных у студентов, к пленкообразованию в зависимости от курса

3.6. Показатели здоровья студентов-носителей *S. aureus*

Всем студентам до начала бактериологических исследований было проведено анкетирование. Данное анкетирование проводилось с целью выявления часто болеющих студентов в особенности с заболеваниями верхних дыхательных путей.

По данным анкетирования установлено, что большинство студентов (92%) на момент исследования оценивали свое состояние как удовлетворительное, 8% студентов предъявили жалобы на слабость, недомогания, частую утомляемость.

Также студенты отметили что болеют ОРЗ 1 раз в год (49,2%), есть студенты-медики которые отметили, что болеют ОРЗ 2, 3 и более раз в год. (таблица 18). Частота заболеваний увеличивается на 1 курсе, когда студенты приходят в новый коллектив, и на 4 курсе, когда основное количество занятий начинают проходить на клинических базах. К ослаблению иммунитета приводят частые ОРЗ, что в свою очередь приводит к обсеменению слизистых рото-, и носоглотки стафилококковыми инфекциями [3].

Таблица 18 - Частота заболеваний студентов в год в зависимости от курса обучения

Курс	Количество студентов	Частота заболеваний в год							
		1 раз		2 раз		3-4 раза		5 и более раз	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	93	28	30,1	39	41,9	21	22,6	5	5,4
2	69	39	56,5*	17	24,6*	10	14,5	3	4,4
3	85	47	55,3	21	24,7	13	15,3	4	4,7
4	65	28	44,4*	21	32,3	13	20	3	4,6
5	57	29	50,8*	14	24,6	11	19,3	3	5,3
6	94	57	60,6	22	23,4	11	11,7	4	4,3
Итого	463	228	49,2*	134	28,9	79	17,1	22	4,8

Примечание: * - наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим курсом

Кроме того, продолжительность заболевания у основного количества студентов по данным опроса составляет 3 дня – 44,9%. 4,8% студентов-медиков подчеркнули, что болею 1 день, по этому есть вероятность что данные студенты являются бактерионосителями. (таблица 19). Длительность заболевания также увеличивается на 4 курсе при переходе на клинические базы и контакте с госпитальной инфекцией.

Таблица 19 – Продолжительность заболеваний у студентов в зависимости от курса обучения

Курс	Количество студентов	Продолжительность заболевания									
		1 день		2 дня		3 дня		4 дня		5 дней и более	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	93	3	3,2	16	17,2	51	54,8	14	15,1	9	9,7
2	69	4	5,8	13	18,8	26	37,7*	12	17,4	14	20,3*
3	85	4	4,7	17	20	40	47,1	13	15,3	11	12,9
4	65	3	4,6	10	15,4	23	35,4*	16	24,6	13	20
5	57	3	5,3	14	24,6	26	45,6	9	15,8	5	8,8*
6	94	5	5,3	23	24,5	42	44,7	14	14,9	10	10,6
Итого	463	22	4,8	93	20,1	208	44,9	78	16,8	62	13,4

Примечание: * - наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим курсом

Большинство опрошенных студентов указали среднюю степень тяжести течения заболеваний (рисунок 15).

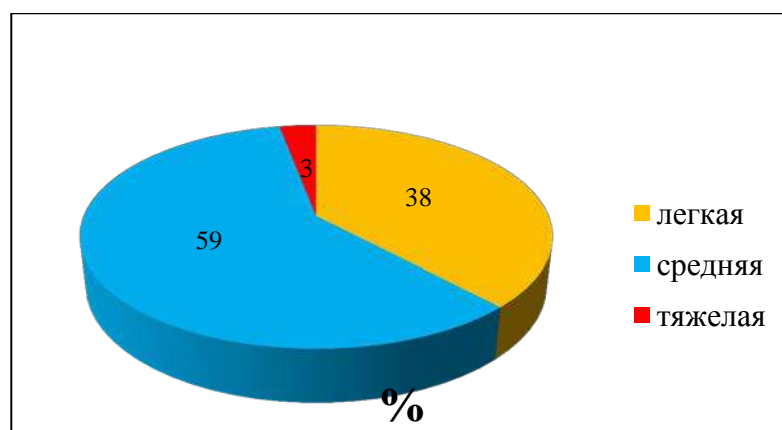


Рисунок 15 – Доля студентов в зависимости от степени тяжести течения острых респираторных заболеваний

По данным анкет, более трети студентов имеют хронические заболевания верхних дыхательных путей, такие как: ангина, тонзиллит, ринит, гайморит. Из них наиболее распространенные: хроническая ангина – 18,8%, гайморит – 8,9%. (таблица 20).

Таблица 20 – Частота распространения заболеваний верхних дыхательных путей у студентов медицинского ВУЗа в зависимости от курса

Курс	Количество студентов	Наличие заболеваний ВДП		Ангина		Тонзиллит		Ринит		Гайморит	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	93	40	43,0	21	22,6	4	4,3	6	6,5	9	9,7
2	69	26	37,7	13	18,8	2	2,9	4	5,8	7	10,1
3	85	27	31,8	13	15,3	3	3,5	4	4,7	7	8,2
4	65	31	47,7*	16	24,6	3	4,6	5	7,7	7	10,8
5	57	21	36,8*	10	17,5	3	5,3	4	7,1	4	7,1
6	94	33	35,1	14	14,9	5	5,3	7	7,4	7	7,4
Итого	463	178	38,4	87	18,8	20	4,3	30	6,5	41	8,9

Примечание: * - наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим курсом

Сопоставляя данные анкетирования с результатами микробиологического исследования установлено, что треть (33,6%) выявленных носителей *S. aureus* относится к группе часто (перенесенные ОРЗ 3-5 раз/год) и длительно (более 4 дней) болеющих, причем большинство указывали на среднюю степень тяжести течения заболеваний. Двойное носительство отмечалось у 67% часто болеющих студентов. Подтверждением носительства явилось изучение биологических свойств, выделенных стафилококков. Все штаммы обладали гемолитической, лециназной и коагулазной активностью. Необходимо отметить, что штаммы *S. aureus*, выделенные от часто болеющих студентов обладали высокой антилизоцимной и антиинтерфероновой активностью, а также способность к пленкообразованию, что подтверждается данными корреляционного анализа ($R=0,23$, $R=0,34$, $R=0,45$ соответственно, $p<0,01$). Резидентное стафилококковое носительство среди обследованных студентов-медиков составило 28 человек (6,1%), транзитное стафилококковое носительство было выявлено у 115 студентов-медиков (24,8%) и перемежающее стафилококковое носительство было диагностировано у 320 студентов (69,1%).

Помимо микробиологического исследования полости носа и зева у часто болеющих студентов был проведен анализ на дисбактериоз (таблица 21). Результаты исследований показали, что наибольшее общее микробное число отмечалось у студентов 4 курса, наименьшее – у 1 и 5-го курсов ($H=18,9$, $p=0,002$). *E.coli* высевалась в 85,1% случаев. Наибольшее число КОЕ отмечалось у студентов 2 курса, наименьшее – 3-го, однако различия между группами не были статистически значимыми ($H = 5,8$, $p = 0,33$). Лактозанегативные *E.coli* высевались в 34,3% случаев. Наибольшее их количество определялось у студентов 1, 3 и 5 курсов, наименьшее – на 2 курсе, однако различия между курсами не были статистически значимы ($H=5,16$, $p=0,4$).

Таблица 21 – Результаты микробиологического анализа на дисбактериоз у студентов медицинского ВУЗа (КОЕ)

Показатель	Курс					
	1	2	3	4	5	6
ОМЧ	0,20±0,27	1,92±1,62	0,51±0,53	2,75±2,6	0,20±0,27	1,8±1,9
<i>E. coli</i>	0,25±0,40	1,6±1,75	0,19±0,3	1,5±1,7	0,25±0,40	0,89±1,34
<i>E. coli</i> лак-	0,07±0,13	0,018±0,057	0,07±0,11	0,03±0,06	0,07±0,13	0,019±0,06
<i>E. coli</i> гем+	0,092±0,28	0,24±0,5	0,014±0,021	0,008±0,016	0,092±0,28	0,033±0,11
<i>Enterococcus</i>	0,1±0,3*10 ⁻³	0,75±1,5* 10 ⁻²	0,2±0,4*10 ⁻³	0	0,1±0,3*10 ⁻³	0,29±0,85* 10 ⁻³
<i>Candida</i> (среда Сабуро)	0,67±1,2* 10 ⁻²	1,3±2,1*10 ⁻²	5,1±9,8*10 ⁻³	11,4±23,1* 10 ⁻³	6,7±12,0*10 ⁻³	18±27*10 ⁻³
<i>Candida</i> (среда Никерсона)	1,2±1,2*10 ⁻³	1,2±1,5*10 ⁻³	0,7±0,8*10 ⁻³	0,7±0,8*10 ⁻³	1,2±1,2*10 ⁻³	0,88±1,3* 10 ⁻³
<i>Bifidobacterii</i>	8,7±3,6*10 ⁻³	6,5±4,8*10 ⁻³	9,8±1,9*10 ⁻³	6,8±4,0*10 ⁻³	8,7±3,6*10 ⁻³	6,7±3,6*10 ⁻³
<i>Lactobacterii</i>	5,7±2,1*10 ⁻³	4,3±3,1*10 ⁻³	6,2±1,3*10 ⁻³	5,8±1,5*10 ⁻³	5,7±2,2*10 ⁻³	5,7±2,3*10 ⁻³
<i>Clostridii</i>	2,3±1,8*10 ⁻³	2,7±2,1*10 ⁻³	2,3±1,8*10 ⁻³	2,5±2,1*10 ⁻³	2,3±1,8*10 ⁻³	1,5±1,7*10 ⁻³

Гемолитические *E.coli* высевались у 44,8% студентов, наибольшее их количество определялось у студентов 2 курса, наименьшее – у студентов 4-го, однако различия между курсами были статистически незначимы (H=4,04, p=0,54). Колонии *Enterococcus* наблюдались лишь в 16,4% образцов, в том числе ни у одного студента 4 курса. Наибольшее их количество верифицировалось у студентов 2 курса, наименьшее – у студентов 1 и 5 курсов, с помощью дисперсионного анализа удалось доказать, что эти различия статистически значимы (H=12,3, p=0,03).

Грибы рода *Candida* на среде Сабуро с гентамицином высевались у 56,7% студентов. Обращает на себя внимание некоторое увеличение числа колоний образующих единиц с каждым последующим курсом, однако различия между курсами статистически не значимы (H=1,96, p=0,85). На среде Никерсона грибы

вырастали в 56,7% случаев, однако степень обсемененности была практически неизменной на протяжении обучения в ВУЗе (N=1,98, p=0,85).

Бифидобактерии на среде Блаурока высевались у 85,1% студентов и число их колоний статистически значимо не менялось на курсах обучения (N=8,48, p=0,13). Лактобактерии на среде Рогазы вырастали практически у всех студентов (91%) и число их колоний также оставалось практически стабильным от курса к курсу (N=2,9, p=0,71). Клостридии определялись у 64,2% студентов и являлись относительно стабильной группой микроорганизмов (N=4,1, p=0,54).

Таким образом, на основе результатов анализов на дисбактериоз можно отметить, что на 4 курсе отмечалось резко увеличение микробной обсемененности (в 5,4 раза) и грибковой обсемененности (в 2,2 раза) на фоне уменьшения колоний энтерококков. Бифидобактерии и лактобактерии являлись относительно стабильными колониями на протяжении всего курса обучения.

В целом, на 1 курсе среди часто болеющих студентов в половине случаев отмечался дисбактериоз 1 степени, 2 степени, нормальная микрофлора наблюдалась у 79%, на 2 курсе преобладали студенты со 2 (30%) и 3 степенью (40%), на 3 курсе – с первой степенью (40%), со 2 (30%) и 3 степенью (10%). На 4 курсе отмечалась снижение нормофлоры 6%: с первой степенью (40%), со 2 (33%), с 3 степенью (17%), с 4 степенью – 4%, и на 5 курсенормаценоз сосавил (34%), с 1 степенью (30%), со 2 степенью (10%), с 3 степенью (20%), с 4 степенью (6%), соответственно на 6 курсе у 12% наблюдался нормаценоз, с 1 степенью (23%), со 2 степенью (24%), с 3 степенью (33%), с 4 степенью (8%). По данным результатам видно, что с курсом обучения идет снижение нормоциноза кишечника. Эта тенденция прослеживается с первого по четвертый курс обучения с увеличением на пятом и вновь снижением на шестом курсе. Одновременно с этим при переходе с третьего на четвертый курс обучения отмечается увеличение частоты встречаемости первой и второй степени дисбактериоза, что видимо косвенно может указывать на снижение иммунного статуса организма. (рисунок 16).

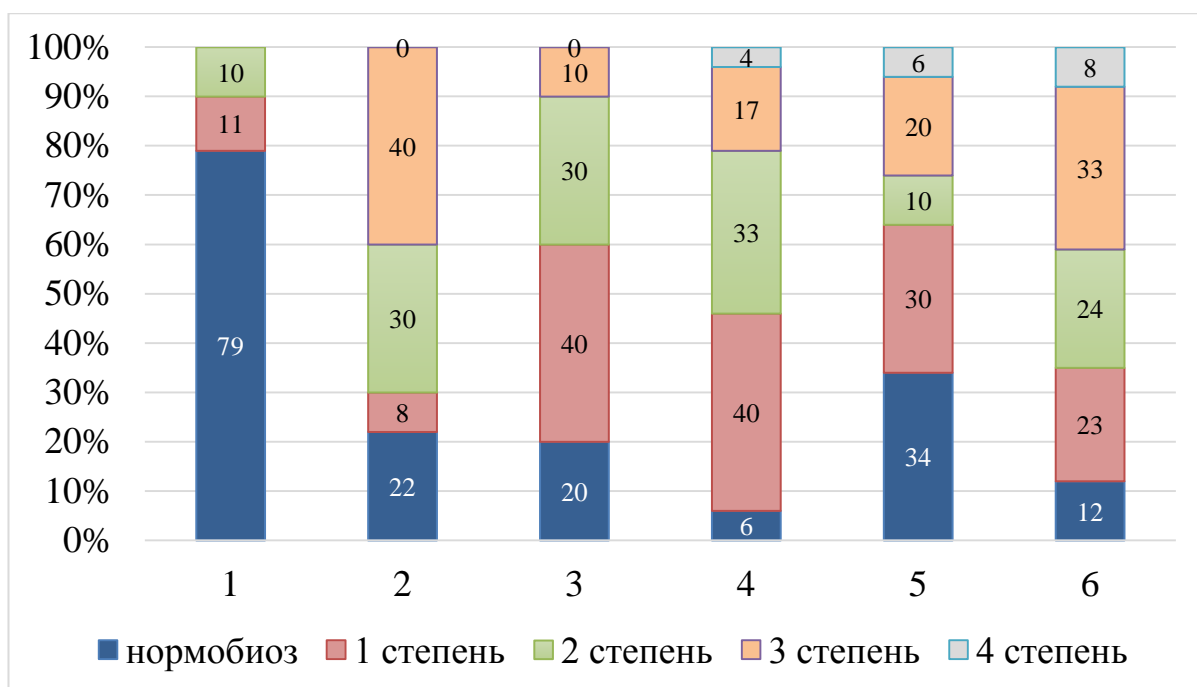


Рисунок 16 - Доля пациентов с различной степенью дисбактериоза по курсам

3.7. Чувствительность/устойчивость штаммов к антибиотикам и дезинфектантам

Определение устойчивости тест-культур *S. aureus* проводили при воздействии дезинфицирующих растворов на тест – культуру, фиксированную на батистовых тест – объектах (рисунки 17-21). Установлено, что штаммы *S. aureus* чувствительны к дезинфектантам гексаниос, анионус фрешер, аниосур в 100% случаев в независимости от концентрации препарата и длительности воздействия.

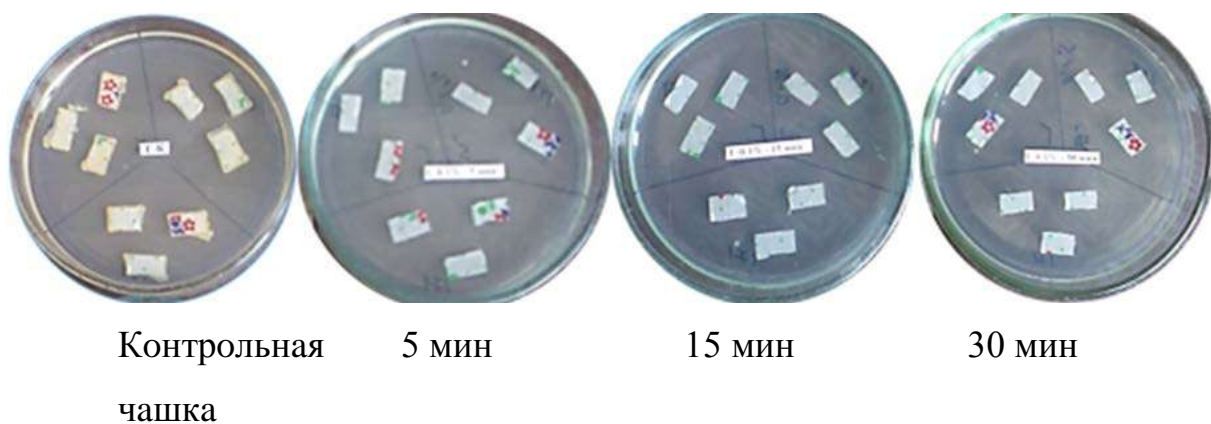


Рисунок 17 – Определение чувствительности *S. aureus* к дезинфектанту 0,1% Гексаниос методом батистовых тестов с воздействием в течение 5, 15 и 30 минут

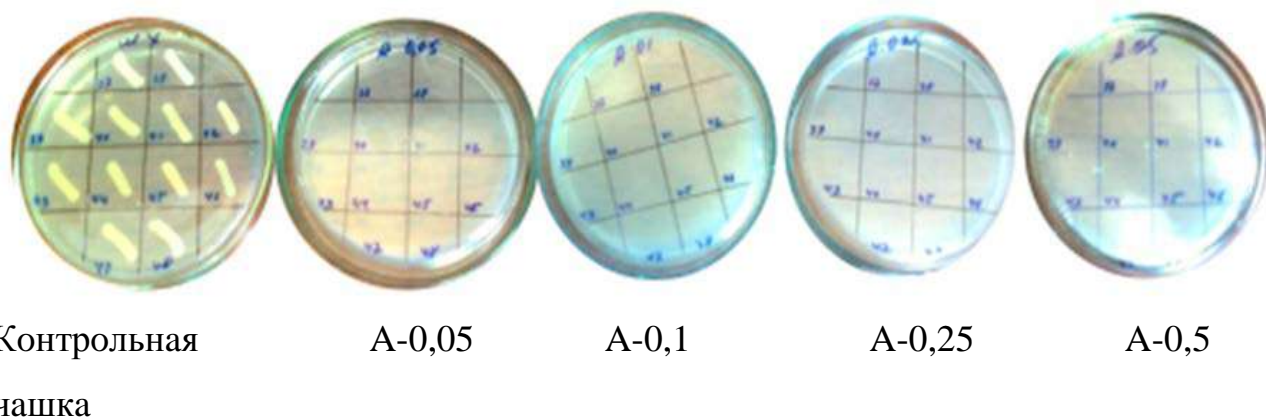


Рисунок 18 – Определение чувствительности *S. aureus* к дезинфектанту анионус фрешер разной концентрации с воздействием в течение 5, 15 и 30 минут

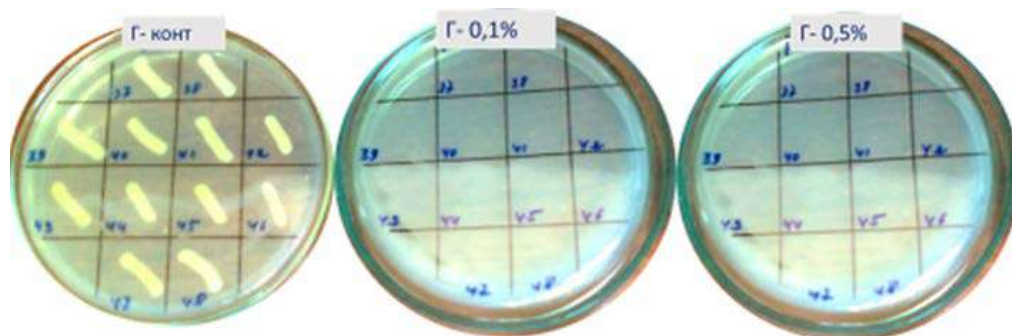


Рисунок 19 – Определение чувствительности *S. aureus* к дезинфектанту гексаниос разной концентрации

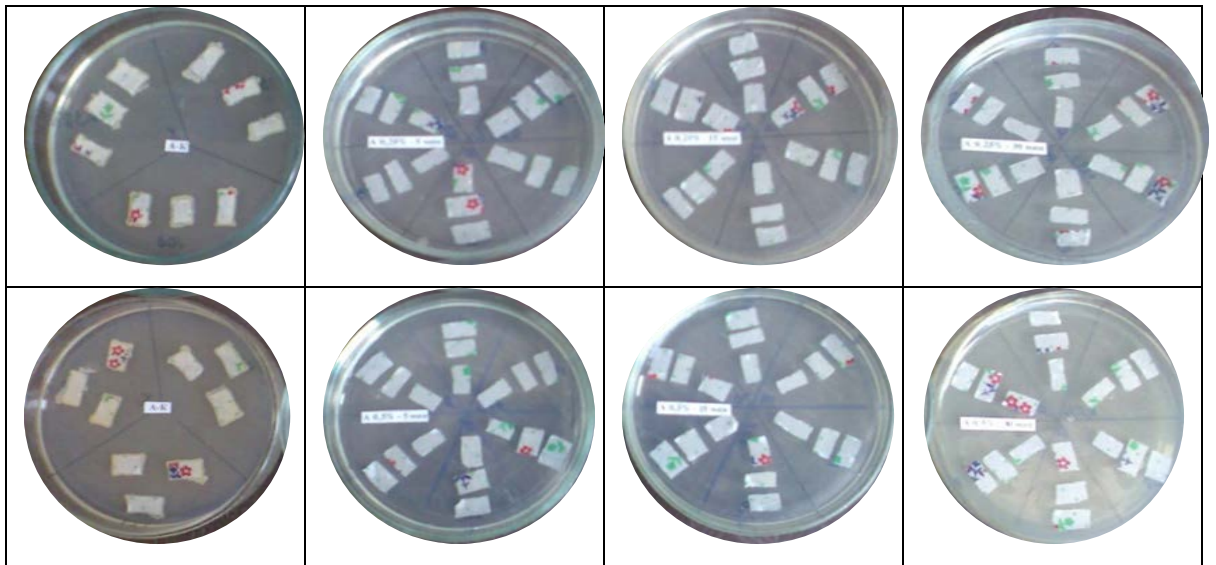


Рисунок 20 – Метод батистовых тестов с дезинфектантом гексаниос в разных концентрациях 1 чашка контрольная, 2 чашка Г – 0,05%; 3 чашка Г- 0,25%; 4 чашка Г-0,1%; 5 чашка Г-0,5%

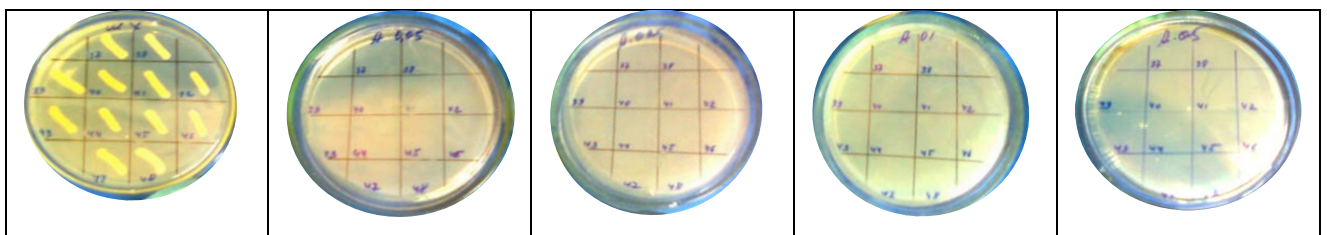


Рисунок 21 – Определение чувствительности штаммов *S. aureus* к дезинфектанту аниосурф в концентрациях 0,05, 0,25, 0,1, 0,5%

Чувствительность штаммов *S. aureus*, выделенных из рото-, и носоглотки студентов медицинского ВУЗа к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом (рисунок 22). Диаметр зоны задержки роста до 15 мм свидетельствовал об устойчивости штамма к антибиотику, 15-24 мм – расценивали как условно-чувствительный штамм, более 25 мм – как чувствительный.

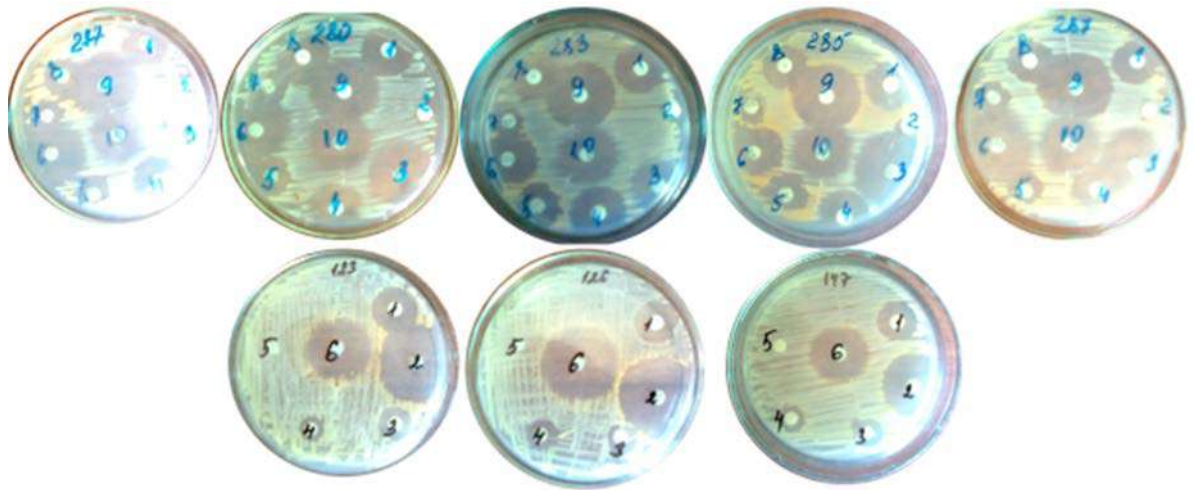


Рисунок 22 – Определение чувствительности *S. aureus* к антибиотикам

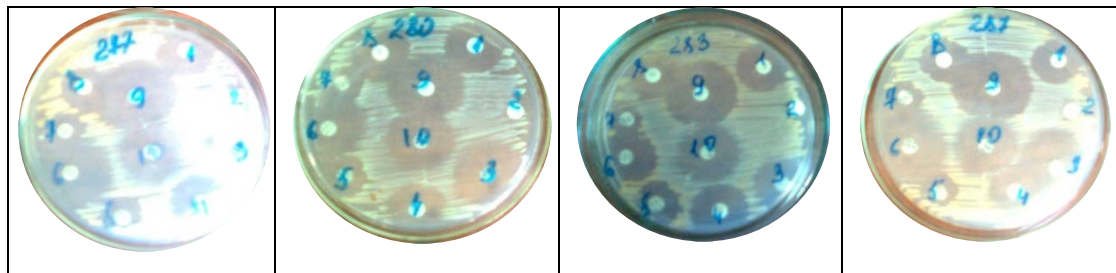


Рисунок 23 – Определение чувствительности штаммов №277, 288, 283, 287 *S. aureus* к антибиотикам

Определение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам показало следующие результаты: наибольший диаметр зоны задержки роста отмечался при использовании фузидина ($26,3 \pm 0,31$ мм), рифампицина ($28,5 \pm 0,33$ мм), эритромицина ($27,5 \pm 0,32$ мм), клиндомицина ($28,6 \pm 0,35$ мм), левофлоксацина ($29,6 \pm 0,4$ мм), метициллина ($29,2 \pm 0,39$ мм), а наименьший – ампициллина ($11,3 \pm 0,6$ мм) (рисунок 24).

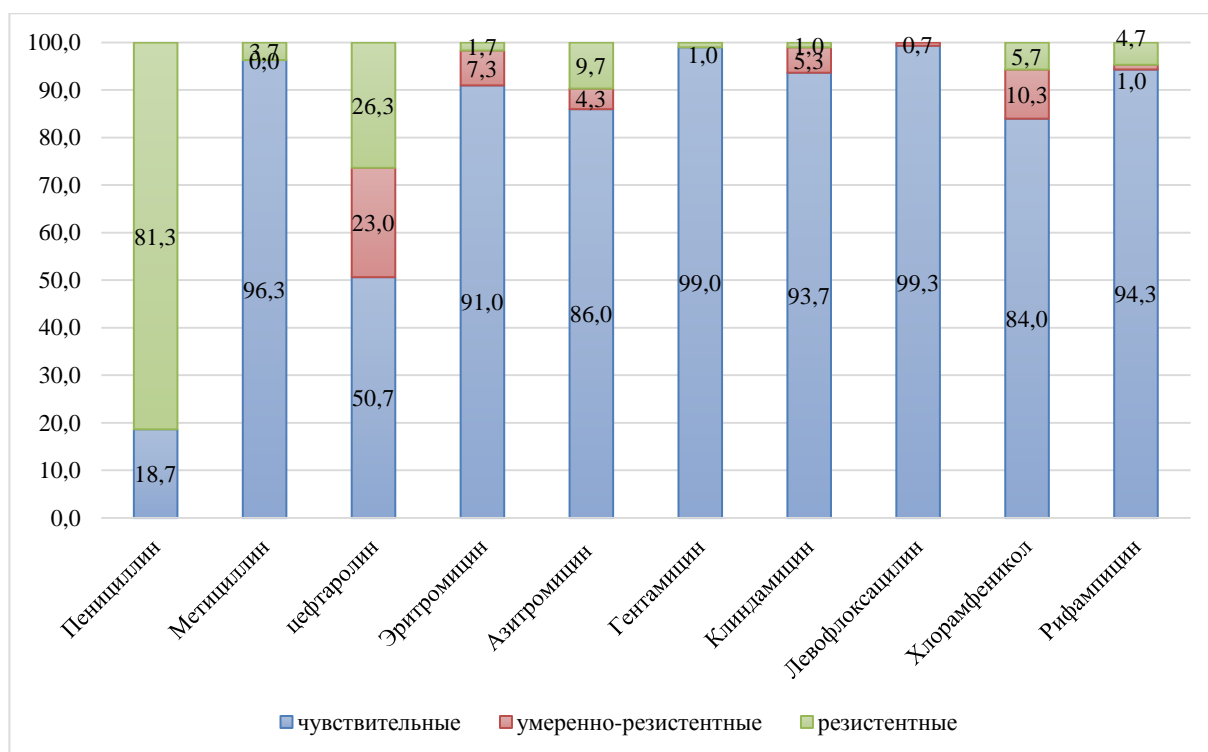


Рисунок 24 – Средний диаметр отсутствия зоны роста штаммов *S. aureus* при определении чувствительности к антибиотикам

При детальном анализе установлено, что большинство штаммов *S. aureus* оказались высокочувствительны к рифапицину (94,5% чувствительных штаммов), эритромицину (91,0%), клиндамицину (93,7%), левофлоксацину (99,3%) и метициллину (96,3%) и устойчивы к пенициллину (18,7% устойчивых штаммов) (таблица 22) [9].

Антибиотикочувствительность штаммов *S. aureus* в зависимости от курса обучения



Рисунок 25 - Доля чувствительных штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа, к антибиотикам в зависимости от курса обучения.

Проанализировали штаммы со сниженной чувствительностью к пенициллину, цефтаролину и хлорамфениколу в зависимости от курса обучения. Отмечается, что чувствительность к пенициллину и цефтаролину повышается к середине обучения и снижается к старшим курсам. Вызвал интерес факт снижения чувствительности хлорамфеникола к середине обучения и дальнейший рост чувствительности к концу обучения, т.к. данный антибиотик не используется в терапии ВДП.

Таблица 16 – Доля чувствительных и устойчивых штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа, к антибиотикам.

Антибиотики	Чувствительные		Условно-чувствительные		Устойчивые	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Ванкомицин	10	3,3	250	83,1	41	13,6
Фузидин	191	63,5	107	56,5	3	1,0
Рифампицин	251	83,4	39	13	11	3,7
Пенициллин	97	32,2	192	63,8	12	4,0
Ампициллин	48	16	67	22,3	186	61,7
Эритромицин	243	80,7	53	17,6	5	1,7
Гентомицин	111	36,9	187	62,1	3	1,0
Амоксициллин	117	38,9	114	37,9	70	23,2
Клиндамицин	244	81,1	54	17,9	3	1,0
Карбенициллин	114	47,9	149	49,5	38	12,6
Цефазолин	128	42,5	163	54,2	10	3,3
Левифлоксацин	263	87,4	38	12,6	0	0
Хлорамфеникол	124	41,2	158	52,5	19	6,3
Азитромицин	176	58,5	95	31,6	30	10
Метициллин	270	89,7	28	9,3	3	1,0

Чувствительность штаммов на основании диаметра зоны задержки роста к антибиотикам, выделенных от студентов в зависимости от курса обучения, представлена в (таблице 23). Показано, что с увеличением курса обучения происходит небольшое снижение чувствительности штаммов *S. aureus* к большинству антибиотиков, однако эти различия не являются статистически значимыми.

Таблица 23 – Диаметр задержки зоны роста штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа по курсам, при определении чувствительности к антибиотикам

Антибиотик и	Курс					
	1	2	3	4	5	6
Ванкомицин	18±0,4	16,8±0,3	16,9±0,4	15,6±0,4*	15,8±0,8	17,9±0,4
Фузидин	25,5±0,8	28,0±0,7	26,6±0,8	25,9±0,8	26,0±0,6	21,6±0,6
Рифампицин	30,6±0,6	28,0±0,8	27,0±1,0	26,3±0,6	26,9±1,2	30,7±0,5
Пенициллин	24,4±0,7	21,1±0,9	24,8±1,1	23±1,2	23,5±0,7	22,1±0,7
Ампициллин	8,4±1,9	14,4±1,7	12,5±1,9	12,6±1,5	7,6±1,5	12,0±1,1
Эритромицин	27,2±1,3	26,5± 0,6	29± 0,7	29,1± 0,5	27,1± 0,6	26,6± 0,7
Гентомицин	25,2±0,6	22,9± 0,9	26,4± 0,9	24,7± 0,9	24,3± 0,8	22,9± 0,6
Амоксициллин	19,4±1,8	23,0±1,7	23,1±1,8	20±2,0	17,8±1,5	21,1±0,9
Клиндамицин	29,5±1,0	27,1±0,9	29,7±0,8	29,8±0,7	28,7±0,6	27,7±0,6
Карбенециллин	23,7±1,0	24,5±1,2	26,1±1,2	24,2±1,2	21,8±0,8	21,0±0,9
Цефазолин	24,7±0,9	24,3±1,2	26,7±1,2	25,6±1,0	24,4±0,8	23,2±0,6
Левифлоксацин	30,4±0,5	26,5±0,8	30,7±0,8	29,5±0,8	31±0,5	29,2±0,5
Хлорамфеникол	25,0±0,9	24,9±9,9	22,9±1,2	23,2±0,9	18,4±0,9	25,1±0,5
Азитромицин	25,3±1,2	22,3±1,1	28,0±1,1	26,6±1,3	22,5±1,2	25,7±0,9
Метициллин	28,0±0,9	30,7±0,6	29,9±0,4	28,2±0,9	29,8±0,5	28,9±0,6

Необходимо отметить, что для *S. aureus* установлена низкая частота метициллинрезистентности и множественная чувствительность к оксациллину (10% случаев). Фенотипическое определение бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL) и металло-бета-лактамаз (MBL) методом «двойных дисков» показало высокую чувствительность штаммов *S. aureus* к цефокситину (рисунок 25). Наибольшая чувствительность отмечалась на 6 курсе (диаметр зоны задержки роста 25,6±5,14), наименьшая – на 4 (23,5±4,5), однако различия

между курсами не были статистически значимы ($N=1,65$, $p=0,44$).

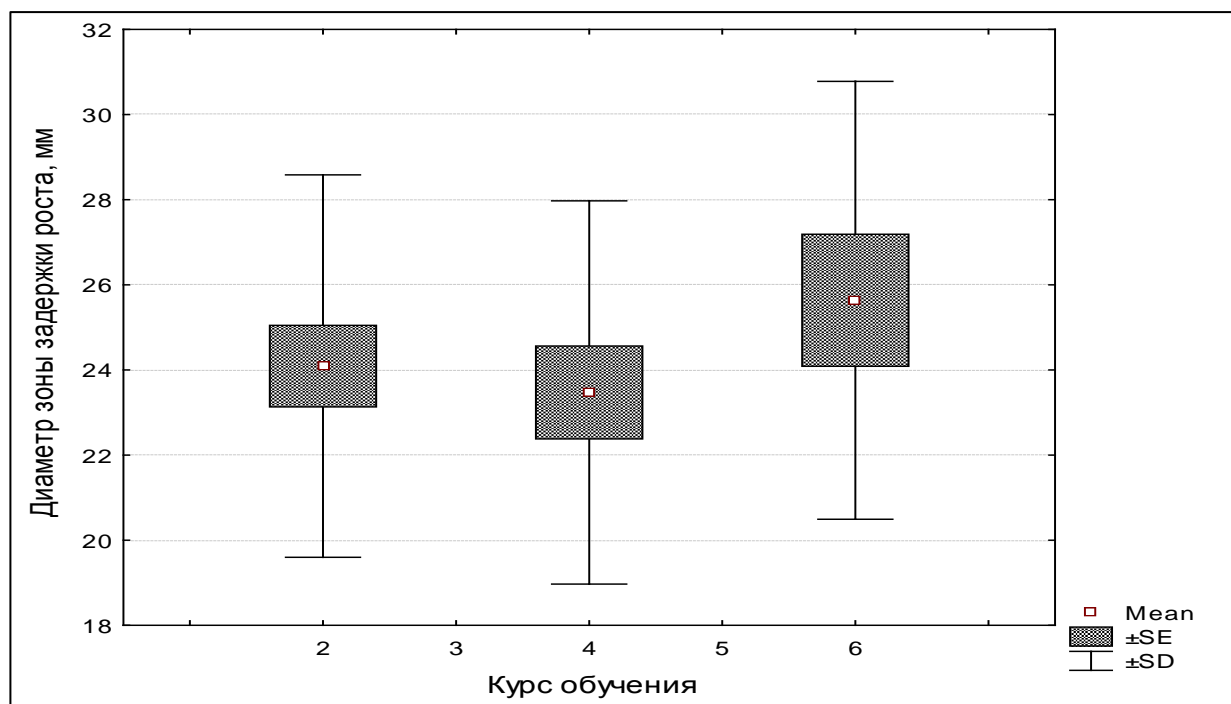


Рисунок 26 – Диаметр зоны задержки роста при определении чувствительности штаммов *S. aureus* к цефокситину методом «двойных дисков»

Выявлена корреляционная связь чувствительности к цефокситину и карбенециллину (рисунок 26), ампициллину ($r=0,64$, $p=0,000001$), амоксициллину ($r=0,66$, $p=0,000001$), цефазолину ($r=0,53$, $p=0,000068$).

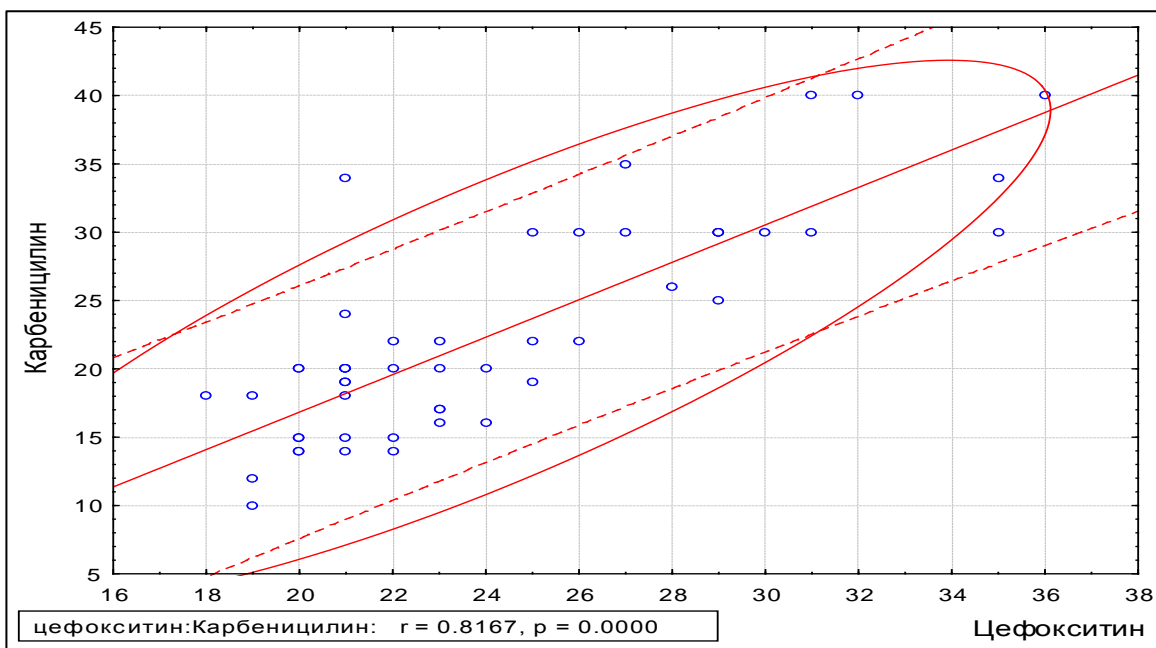


Рисунок 27 – Взаимосвязь чувствительности к карбенециллину и цефоксатину

Определение чувствительности выделенных штаммов к местным антисептикам показало, что наибольший диаметр зоны задержки роста отмечался при использовании мупирацина (мм), а наименьший – бальзама «Возрождения» (мм.) (рисунок 27).



Рисунок 28 – Средний диаметр отсутствия зоны роста штаммов *S. aureus* при определении чувствительности к местным антисептикам

Детальное изучение чувствительности выделенных штаммов к местным антисептикам показало, что 71,1% штаммов оказались восприимчивы к мупирацину, 98,3% - устойчивы к бальзаму «Возрождение» и - 88% к павиодон йоду (таблица 24).

Таблица 24 – Доля чувствительных и устойчивых штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа, к местным антисептикам

Местные антисептики	Чувствительные		Условно-чувствительные		Устойчивые	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Хлоргексидин	10	3,3	168	55,8	123	40,9
Павиодон йод	3	1,0	33	11	265	88,0
Мупирацин	214	71,1	73	24,2	14	4,7
Бальзам «Возрождение»	0	0	5	1,7	296	98,3

Чувствительность штаммов, выделенных от студентов в зависимости от курса обучения, к местным антисептикам представлена в (таблице 25). Отмечено, что к 6 курсу происходит снижение чувствительности к хлоргексидину, павиодон йоду и мупирацину.

Таблица 25 - Диаметр задержки зоны роста штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медицинского ВУЗа по курсам, при определении чувствительности к местным антисептикам

Антисептики	Курс					
	1	2	3	4	5	6
Хлоргексидин	16,0±0,5	14,4±0,8*	15,3±0,8	14,4±0,8	15,6±0,6	15,0±0,6
Павиодон йод	10,3±0,7	8,7±0,9	11,4±1,1	5,6±0,9	10,0±0,6	7,5±0,6
Мупирацин	26,6±0,5	25,7±0,9	27,7±0,6	25,8±1,1	22,6±1,3	24,5±0,7
Бальзам «Возрождение»	1,6±0,7	0,3±0,3*	0,7±0,5	0	0,5±0,3	1,4±0,5

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным современных исследований, стафилококковое бактерионосительство является весьма актуальной проблемой современной медицины. В результате проведенных эпидемиологических исследований установлена весьма высокая распространенность данного микроорганизма среди населения большинства стран мира. Согласно современным исследованиям, около 40% населения являются постоянными носителями *S. aureus* различных локализаций (слизистые оболочки рото-, носоглотки, кожи и промежности). При этом оставшаяся часть населения представляет собой транзиторных и случайных носителей [3].

Медико-социальная значимость бактерионосительства золотистого стафилококка обусловлена недостаточным эпидемиологическим надзором за данным микроорганизмом в клинической практике. При этом *S. aureus*, является возбудителем многих инфекционных заболеваний человека. Кроме того, стафилококки продуцируют ряд токсинов, а также факторов, пагубно воздействующих на организм человека. В результате исследований было установлено, что данному микроорганизму присуща выработка порядка 30 различных эндотоксинов, экзотоксинов, а также суперэнтеротоксинов. Весьма весомый вклад в развитие заболеваний вносят и факторы патогенности микроорганизмов, обладающие различными механизмами воздействия на иммунную систему организма, результатом чего является снижение сопротивляемости, а также развитие ряда хронических и острых заболеваний [32].

В современной литературе все больше внимания уделяется проблеме бактерионосительства золотистого стафилококка среди работников медицинской отрасли, так как данный факт необходимо рассматривать с точки зрения безопасности лечения пациентов, а также состояния здоровья самих работников данной отрасли. В то же время особый интерес представляет

изучение распространенности, а также особенностей штаммов *S. aureus* среди студентов медицинского университета, так как студенты медики являются группой риска ввиду обучения на базе клинических кафедр, а также ввиду контакта с пациентами.

На начальном этапе нашего исследования проводилась оценка частоты встречаемости бактерионосителей *S. aureus* среди студентов медицинского ВУЗа, при этом также оценивалась распространенность в зависимости от курса обучения. В результате исследования была установлена весьма высокая распространенность стафилококконосительства среди студентов всех курсов, составившая 65,2%. Данный показатель расценивается как весьма высокий. В двухцентровом исследовании И.Ю. Широковой и соавт. [28] показано, что распространенность стафилококконосительства среди студентов медицинских ВУЗов в среднем составила 25,7 на 100 обследованных. При этом исследователями отмечается высокая значимость внешних факторов, что подтверждается различными показателями распространенности в различных медицинских образовательных учреждениях.

Необходимо также отметить значительно возрастающую частоту носительства среди студентов старших курсов. Среди студентов 4, 5, 6 курсов стафилококконосительство составило 80%, среди студентов 1, 2, 3 курсов данный показатель составил 44,9%. Таким образом, среди студентов-медиков 1-3 курсов средний показатель составил 43-47%, а среди студентов старшего курса он колеблется в пределах от 69,2% до 89,4% [1]. В результате можно свидетельствовать о значительном распространении возбудителя у студентов старших курсов, что может быть связано в первую очередь с посещением клинических баз, а также контактом с пациентами.

Для выявления стафилококкового бактерионосительства, в качестве основного биотопа была исследована слизистая верхних дыхательных путей, исследования проводились в соответствии со стандартными методами. В ходе нашего исследования проводилась оценка бактерионосительства

локализующегося в рото- и носоглотке. Стоит также отметить, что носительство *S. aureus* в рото-, и в носоглотке увеличивается с курсом обучения. Бактерионосительство в ротоглотке у студентов-медиков с 1 по 6 курсы увеличивается на 32,7%. Бактерионосительство в носоглотке у студентов-медиков с 1 по 6 курса увеличивается на 43,2%. Также прослеживается двойное носительство у студентов-медиков (рото-, носоглотка) *S. aureus*, увеличивающееся в зависимости от курса обучения, чем старше курс – тем выше носительство. В целом, в результате обследования студентов-медиков КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова встречаемость стафилококконосительства нарастает с курсом обучения. Данный факт объясняется тем, что студенты-медики на старших 3-4 курсах начинают проходить клинические дисциплины, которым обучаются на базах ЛПУ, тем самым начинают тесно контактировать с медицинскими работниками, с больными и со стафилококконосителями [1].

Необходимым этапом исследования является изучение частоты, а также особенностей выявляемости сопутствующих микроорганизмов. В целом, было выделено 515 штаммов микроорганизмов, среди которых лидировали *Lactobacillus spp.* (29,5% от общего количества штаммов), *S. epidermidis*. (24,9%) и *S. pyogenes* (18,3%). Столь широкое распространение микроорганизмов, можно связать со снижением иммунной резистентности макроорганизма под влиянием как внешних (климат, загрязнение окружающей среды и т. д.), а также внутренних факторов (выделение эндо-, и экзотоксинов, факторы патогенности).

Одним из основных этапов исследования являлась оценка факторов патогенности, а также персистивных свойств исследуемых микроорганизмов.

В ходе исследования было выделено от студентов-медиков 301 штаммов *S. aureus*. В дальнейшем у данных штаммов проведена оценка наличия факторов патогенности: плазмакоагулаза, фибринолизин, гиалуронидаза и другие ферменты, а также АЛА, АИА [2].

Установлено, что такие факторы патогенности, как гемолизин, лецитиназа, ДНК-аза, гиалуронидаза, антилизоцимная и антиинтерфероновая активности были присущи всем выделенным штаммам *S. aureus*. Данные факторы патогенности обуславливают ряд патологических процессов негативно воздействующих на организм человека (таблица 26).

Таблица 26 – Факторы патогенности и персистенции и их влияние на организм человека

Фактор патогенности	Влияние на организм
Гемолизин	Обладает токсичностью в отношении эритроцитов, лейкоцитов, макрофагов, фибробластов, а также ряда других клеток
Лецитиназа	Растворение лецитина оболочки клеток
ДНК-аза	Изменяет генетический аппарат инфицированных клеток и тканей
Гиалуронидаза	Разрушение соединительной ткани, распространение возбудителя
Антилизоцимная активность	Снижение резистентности к ряду инфекций
Антиинтерфероновая активность	Воздействует на интерфероны, снижая иммунную резистентность организма
Плазмокоагулаза	Повышение свертываемости крови
Фибринолизин	Разрушение фибрина

Необходимо отметить, что гемолитической и лецитиназной активностью обладали все штаммы выделенные из рото- и носоглотки студентов. Степень обсемененности слизистой оболочки рото- и носоглотки у студентов была значительной ($KOE = 10^3 - 10^4 / \text{мл}$) и увеличивалась от перехода с курса на курс. На 1 курсе лецитиназная активность была ниже, чем на 2 курсе, на 5 курсе данная активность выше, чем на 4 курсе. Также возрастала и гемолитическая

активность: среди студентов-медиков 4-5 курсов эти показатели были выше, чем у младших курсов. Плазмокоагулазной активностью обладали 93,3% выделенных штаммов *S. aureus*. В 16,7% отмечен отрицательный результат, не изменявшийся в течении последующих 24 часов. В течение 48 часов фибринолитической активностью обладали 175 штаммов *S. aureus* (58,1%), отрицательный результат отмечен у 126 штаммов (41%). [2]. В результате необходимо отметить более выраженную активность вышеперечисленных факторов преимущественно у студентов старших курсов, что обусловлено прежде всего длительностью обучения и соответственно существования возбудителя, что обуславливает как распространение золотистого стафилококка, так и более выраженную продукцию гемолизина и лецитиназы. Нельзя исключить и влияние возбудителя на иммунную систему, ввиду чего снижается резистентность организма, как к сопутствующим заболеваниям, так и к исследуемому возбудителю, прогрессирующая с течением времени.

Необходимо отметить и высокую активность факторов персистенции у студентов медицинского университета. Данные факторы свидетельствуют о потенциале к распространению золотистого стафилококка, что является весьма важным показателем в лечении и профилактике инфекции. Антилизоцимной активностью обладали 273 штамма (90,7%) и не инактивировали лизоцим 28 (9,3%) штаммов. При этом в концентрации 10 мкг/мл инактивировали лизоцим 79 штаммов (28,9%), в концентрации 5-10 мкг/мл – 75 (27,5%) штаммов. Кроме того, в ходе исследования было установлено, что антиинтерфероновая активность была присуща 100% штаммам, низкая активность отмечалась у 23% штаммов, средняя – у 41%, высокая – у 36% штаммов. В то же время нами было установлено, что показатели и антилизоцимной, и антиинтерфероновой активности возрастают прямо пропорционально курсу обучения.

В современной микробиологии активно обсуждается вопрос, касающийся пленкообразования микроорганизмов. Не исключением является и *S. aureus*. Так, рядом исследователей установлена возможность образования биопленки,

выполняющей, прежде всего, защитную функцию микроорганизма. Опасность биопленочных форм бактерий, в том числе и золотистого стафилококка обусловлена резистентностью к защитным факторам организма, а также к действию антибактериальных препаратов и дезинфектантов [16, 36]. Так, в соответствии с данными исследователей, установлена значительное снижение чувствительности *S. aureus* к ванкомицину (снижение в 200 раз), относительно планктонных форм [16]. В ходе нашего исследования установлено, что подавляющее большинство штаммов (91,7%) обладало высокой способностью к пленкообразованию с оптической плотностью $1,09 \pm 0,02$.

Отмечается повышение активности ряда факторов патогенности и персистенции микроорганизма, а также выявление высокой способности к пленкообразованию. В то же время патологическое влияние вышеперечисленных факторов сказывается и на общем здоровье студентов, в связи с чем мы посчитали целесообразным исследовать показатели здоровья студентов медицинского университета. Установлено, что треть (33,6%) выявленных носителей *S. aureus* переносили ОРЗ 3-5 и более раз в год и болели длительно (более 4 дней), причем большинство указывали на среднюю степень тяжести течения заболеваний. Двойное носительство отмечалось у 67% часто болеющих студентов. Все штаммы обладали гемолитической, летиназной и коагулазной активностью. Необходимо отметить, что штаммы *S. aureus*, выделенные от часто болеющих студентов обладали высокой антилизоцимной и антиинтерфероновой активностью, а также способностью к пленкообразованию, что подтверждается данными корреляционного анализа ($R=0,23$, $R=0,34$, $R=0,45$ соответственно, $p<0,01$). Резидентное стафилококковое носительство среди обследованных студентов-медиков составило 28 человек (6,1%), транзитное стафилококковое носительство было выявлено у 115 студентов-медиков (24,8%) и перемежающее стафилококковое носительство было диагностировано у 320 студентов (69,1%). На основе результатов анализов на дисбактериоз можно отметить, что на 4 курсе отмечалось резко

увеличение микробной обсемененности (в 5,4 раза) и грибковой обсемененности (в 2,2 раза) на фоне уменьшения колоний энтерококков. Бифидобактерии и лактобактерии являлись относительно стабильными колониями на протяжении всего курса обучения. Данный факт еще раз подтверждает значительное повышение заболеваемости у студентов бактерионосителей, что связано, как с распространенностью золотистого стафилококка, так и со свойствами выявленных микроорганизмов.

Необходимо отметить проблему чувствительности золотистых стафилококков к ряду антибактериальных препаратов. По мнению исследователей, основной проблемой антибактериальной терапии стафилококковой инфекции является полирезистентность и, особенно, к бета-лактамам антибиотикам (пенициллины и цефалоспорины). Наиболее распространенные из них: (MRSA) и (MRCNS) характеризующиеся перекрестной устойчивостью, даже к современным антибактериальным препаратам: бета-лактамам антибиотикам (пенициллины и цефалоспорины, карбапенемы), а также являющиеся полирезистентными к ряду других групп антибактериальных препаратов – аминогликозиды, макролиды, линкозамиды, тетрациклины и фторхинолоны. Как правило, при пребывании пациентов в стационарах и в различных ЛПУ происходит колонизация MRSA и MRCNS, не исключается и встречаемость этих штаммов внебольничного происхождения.

По данным исследователей, обращается внимание в первую очередь на носительство метициллинрезистентных (MRSA) штаммов данного возбудителя. Так, согласно систематическому обзору 127 исследований медицинского персонала [41], в среднем распространенность метициллинчувствительных *S. aureus* в среднем составила 23,7%, в то время как MRSA – 4,6%. Данный факт обусловлен, прежде всего спецификой работы, а также контактами с носителями инфекции. В ходе нашего исследования установлено, что для *S. aureus* установлена низкая частота метициллинрезистентности и

чувствительность к оксациллину (10% случаев). Кроме того было установлено, что большинство штаммов *St. aureus* оказались высокочувствительными к метициллину (96,3%), левофлоксацину (99,3%), рифапицину (94,3% чувствительных штаммов), клиндамицину (93,7%), и эритромицину (91,0%), и устойчивы к пенициллину (18,7% устойчивых штаммов). В ходе нашего исследования было установлено, что с увеличением курса обучения происходит небольшое снижение чувствительности штаммов *S. aureus* к большинству антибиотиков, однако эти различия не являются статистически значимыми.

Детальное изучение чувствительности выделенных штаммов к местным антисептикам показало, что 71,1% штаммов оказались восприимчивы к мупирацину, 98,3% устойчивы к бальзаму «Возрождение» и 88% - к павиодон йоду.

Таким образом, подводя итог, необходимо отметить относительно высокую распространенность стафилококкового бактерионосительства у студентов медицинского университета. В то же время весьма интересным фактом, является зависимость бактерионосительства от курса обучения, что подтверждается более частой распространенностью бактерионосительства у студентов старшекурсников. Также весьма важным фактором является выявление сопутствующей инфекции среди которой лидировали *Lactobacillus spp.* (29,5% от общего количества штаммов), *S. epidermidis.* (24,9%) и *S. pyogenes* (18,3%). Данный факт оказывает непосредственное влияние как на течение инфекции, так и на резистентность организма и эффективность проводимого лечения. При этом, оценивая показатели здоровья студентов бактерионосителей, установлено повышение уровня заболеваемости, что связано как с носительством золотистого стафилококка, так и с характеристиками выделенного штамма. В частности, нами установлена весьма высокая активность факторов патогенности и персистенции, а также высокая способность к образованию биопленок. Столь высокая агрессивность

штаммов микроорганизмов, связана прежде всего с инфицированием госпитальными штаммами золотистого стафилококка, имеющими более агрессивные для организма человека характеристики. При определении чувствительности к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам резистентность была выявлена лишь в отношении к пенициллину (18,7% устойчивых штаммов). В отношении других антибактериальных препаратов получены данные об относительно высокой чувствительности, в связи с чем данные препараты могут активно использоваться при лечении выявленных штаммов. Неутешительные данные были получены при изучении эффективности местных антисептиков, наиболее высокие показатели чувствительности (71,1%) отмечались к мупирацину.

ВЫВОДЫ

1. Изучена распространенность и особенности бактерионосительства стафилококков у студентов медицинского университета, с определением чувствительности выявленных штаммов к современным антибиотикам и антисептикам. Установлен высокий показатель носительства стафилококков, особенно у студентов старших курсов. Определены факторы патогенности и персистенности у выявленных штаммов.

2. Распространенность бактерионосительства золотистого стафилококка составила 65,0% на (4-5) курсах, то есть в 2 раза выше, чем (1-3) курсах 80,0% против 44,9%.

3. При изучении факторов патогенности и персистенности *S. aureus*, установлено, что такие факторы патогенности, как гемолизин, лецитиназа, ДНК-аза, гиалуронидаза, антилизоцимная и антиинтерфероновая активности выделенных штаммов от бактерионосителей на старших курсах были достоверно выше, чем у бактерионосителей на младших курсах.

4. Степень обсемененности слизистой рото- и носоглотки с курса на курс была значительной (КОЕ 10^3 - 10^4 /мл), что свидетельствует о потенциальном очаге золотистого стафилококка. Такая же динамика выявлена при изучении показателя пленкообразования.

5. Установлено, что большинство выделенных у студентов штаммов оказались чувствительны к эритромицину (91,0%), клиндамицину (93,7%), рифапицину (94,3%), левофлоксацину (99,3%) и устойчивы к пенициллину (18,7%). Выявлена низкая эффективность используемых местных антисептиков против золотистого стафилококка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Студенты медицинских университетов являются группой риска в отношении бактерионосительства золотистого стафилококка, и характеризуются весьма высокими показателями распространенности, в связи с чем требуется постоянный (ежеквартальный) мониторинг бактерионосителей.

2. Анализ полученных результатов о чувствительности выявленных микроорганизмов, позволяет рекомендовать макролиды и бета-лактанные антибиотики для элиминации возбудителя.

3. В связи с неэффективностью часто используемых местных антисептиков рекомендуется изучение и активное внедрение более эффективных антисептиков.

4. Усиления инфекционного контроля в стационарах для практического здравоохранения.

5. Разработка стандартов операционных процедур, для безопасности всех медицинских процедур.

6. Рекомендация для практического здравоохранения, проводить профилактическую антибиотикотерапию студентам с 3 курса обучения, с целью предупреждения стафилококкового носительства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адамбеков Д.А. Значения маниторигна микробиологических показателей у стафилококконосителей для оценки здоровья студентов-медиков. /Рамазанова Б.А., Бармакова А.М., Буркитбаева Д.Б.// Вестник КазНМУ научно-практический журнал – 2016. - №1. - С.113.
2. Адамбеков Д.А. Патогенные свойства *S. aureus*, выделенных из носа и зева у часто болеющих студентов-медиков. /Рамазанова Б.А., Бармакова А.М., Буркитбаева Д.Б.// Вестник КГМА – 2017. - №4 - С.20.
3. Адамбеков Д.А. Результаты анкетирования студентов-медиков, как часто болеющие. /Рамазанова Б.А., Бармакова А.М., Буркитбаева Д.Б.// Вестник КГМА – 2016. - №4. - С. 118.
4. Азнабаева Л.М. Лекарственная регуляция антилизоцимной активности стафилококков / Л.М. Азнабаева, С.Б. Киргизова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 46.
5. Бакшеева С.С. Биологические и генотипические особенности культур стафилококка, выделенных от детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе города Красноярска / С.С. Бакшеева // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2015. – № 2. – С. 39-42.
6. Бакшеева С.С. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на антибиотикорезистентность стафилококков, выделенных от резидентных бактерионосителей / С.С. Бакшеева // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2013. – № 10. – С. 106-108.
7. Бакшеева С.С. Стафилококковое бактерионосительство, как критерий экологического неблагополучия среды обитания человека / С.С. Бакшеева, И.В. Сергеева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6-0. – С. 577.

8. Бакшеева С.С. Факторы патогенности *S. aureus*, выделенных от бактерионосителей, проживающих в условиях техногенного прессинга / С.С. Бакшеева, И.В. Сергеева // Современные проблемы науки и образования. –2012. – № 4. – С. 76.
9. Бармакова А.М. Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*, выделенных от студентов медиков, которые являются стафилококконосителями. Доказательная медицина - союз науки и практики. - 2011. -С. 1.
10. Бухарин О.В. Микросимбиоз. – Екатеринбург, 2014. – 260 с.
11. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Карташова О.Л. Биология патогенных кокков. – М.: Медицина: Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 282 с.
12. Видовой состав и биологические свойства стафилококков, изолированных от детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах города Актобе (Республика Казахстан) / С.И. Альмурзаева [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – № 13. – С. 6-9.
13. Гены SDR: распространенность среди изолятов *staphylococcus aureus*, выделенных из различных биотопов тела человека / В.А. Гриценко [и др.] // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2017. – № 1. – С. 2.
14. Гордина Е.М. Сравнительная характеристика биологических свойств *S. aureus*, выделенных от человека и птиц / Е.М. Гордина, Э.С. Горовиц // Экология человека. – 2015. – № 5. – С. 52-56
15. Гордина Е.М. Факторы персистенции стафилококков, изолированных от бактерионосителей / Е.М. Гордина, Э.С. Горовиц, С.В. Поспелова // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2017. – № 2. – С. 205-209.
16. Гостев В.В. Бактериальные биопленки и инфекции / В.В. Гостев, С.В. Сидоренко // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 4-15.
17. Гриценко В.А. Роль персистентных свойств в патогенезе эндогенных инфекций / В.А. Гриценко, Ю.Б. Иванов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 4. – С. 66-71.

18. Дефекты иммунитета при стафилококковой инфекции кожи у детей / О.П. Гурина [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 63-64.
19. Донецкая Э.Г. Клиническая микробиология: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 23.
20. Дронова М.Л. Чувствительность биопленок *Staphylococcus aureus* к действию производных арилалифатических аминоспиртов / М.Л. Дронова // Universum: медицина и фармакология. – 2015. – № 2. – С. 6.
21. Зиятдинов В.Б. Микробиологический мониторинг воздушной среды в медицинских организациях / В.Б. Зиятдинов [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2016. – № 4. – С. 86-90.
22. Ильина Т.С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития / Т.С. Ильина, Ю.М. Романова, А.Л. Гинцбург // Генетика. – 2004. – Т. 40, № 11. – С. 1445-1456.
23. Киргизова С.Б. Опыт применения препарата индуктора интерферона «Циклоферон» при назальном носительстве *Staphylococcus aureus* / С.Б. Киргизова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 221.
24. Коротаева А.Э. Влияние техногенного загрязнения окружающей среды на стафилококковое бактерионосительство и на микроэлементный состав биосубстратов человека (на примере г. Чусовой и п. Сылва) / А.Э. Коротаева, Ю.А. Деереглазова, А.А. Коровина // В сборнике: Междисциплинарные исследования сборник материалов Региональной научно-практической конференции молодых ученых: в 2-х томах. – 2013. – С. 31-34.
25. Лактоферрин и антилактоферриновая активность стафилококков, изолированных от детей, проживающих в районах с различной техногенной

- нагрузкой / С.В. Поспелова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 858-861.
26. Лисишникова Л.П. Распространенность и характеристика носительства *Staphylococcus aureus* у студентов медицинского вуза / Л.П. Лисишникова, Е.Э. Симонян // International Scientific Review. – 2017. – № 8. – С. 67-70.
27. Молекулярно-генетическое типирование возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний полости рта и мягких тканей лица / Г.А. Файзуллина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 9. – С. 48.
28. Полногеномное секвенирование штамма *Staphylococcus aureus* с атипичными свойствами, выделенного от ребенка, проживающего на территории, загрязненной выбросами металлургического завода / С.В. Поспелова [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2016. – № 3. – С. 20-23.
29. Поспелова С.В. Влияние техногенной нагрузки на видовой состав и особенности биопленкообразования стафилококков, изолированных от бактерионосителей / С.В. Поспелова, Э.С. Горовиц, Л.М. Лемкина // Экология человека. – 2014. – № 5. – С. 48-52.
30. Поспелова С.В. Влияние техногенной нагрузки на видовой состав и особенности биопленкообразования стафилококков, изолированных от бактерионосителей / С.В. Поспелова, Э.С. Горовиц, Л.М. Лемкина // Экология человека. – 2014. – № 5. – С. 48-52.
31. Потехина Л.П. Местный иммунитет и стафилококковое бактерионосительство при бронхиальной астме у детей / Л.П. Потехина, С.Г. Димова // В сборнике: Современные исследования в области естественных и технических наук: междисциплинарный поиск и интеграция материалы научно-практической всероссийской конференции (школы-семинара) молодых ученых. ФГБОУ ВПО "Тольяттинский государственный университет". – 2012. – С. 159-162.

32. Распространенность и характеристика носительства *Staphylococcus aureus* у студентов медицинских вузов (двухцентровое исследование) / И.Ю. Широкова [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2013. – № 2. – С. 79-83.
33. Роль факторов персистенции и вирулентности при микробиологических изменениях в организме человека / Б.Я. Усвяцов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – № 4. – С.58-61.
34. Санация стафилококкового бактерионосительства - новые возможности и перспективы / Е.А. Михайлова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 7. – С. 56-57.
35. Сравнительное генетическое типирование изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных с поверхности кожи, из носовой полости и кишечника у детей, страдающих атопическим дерматитом / А.П. Пикина [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2016. – С. 367-374.
36. Степаненко И.С. Определение антибиотикочувствительности выделенных штаммов гемолитических стафилококков микробиомы зева студентов медицинского института / И.С. Степаненко, Ю.А. Костина // Фундаментальные исследования. – 2015.– № 7-3. – С. 489-492.
37. Тверскова В.Ю. Влияние дисбиотических изменений в микробиоценозе пришеечной области на состояние слизистой полости рта / В.Ю. Тверскова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 10. – С. 1229-1230.
38. Фенотипическая характеристика стафилококков и местный иммунитет при бактерионосительстве / О.Л. Карташова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2009. – № 4. – С. 99-103.
39. Фомина М.В. Новые возможности лекарственных препаратов, используемых в терапии бактериальных инфекций для профилактики бактерионосительства / Фомина М.В. [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 10. – С. 279-281.

40. Чеботарь И.В. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий / И.В. Чеботарь // Клин. микробиол. Антимикроб. химиотер. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 51-58.
41. Чеботарь И.В. Механизмы антибиопленочного иммунитета / И.В. Чеботарь // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С. 22-29.
42. Чувиров Д.Г. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение / Д.Г. Чувиров, Т.П. Маркова // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 14. – С. 839-843.
43. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами *S. aureus* / Федеральные клинические рекомендации. – М., 2014. – 50 с.
44. A longitudinal study of *Staphylococcus aureus* colonization in pigs in Ireland / A. Burns [et al.] // Vet Microbiol. – 2014. – Vol. 174, № 3-4. – P. 504-513.
45. Albrich W.C. Healthcare workers: source, vector, or victim of MRSA? / W.C. Albrich, S. Harbarth // Lancet Infect. Dis. – 2008. – № 8. – P. 289-301.
46. Bacterial community variation in human body habitats across space and time / E.K. Costello [et al.] // Science. – 2009. – Vol. 326. – P. 1694-1697.
47. Basic rules of hygiene protect health care and lab workers from nasal colonization by *Staphylococcus aureus*: an international cross-sectional study / M. Saadatian-Elahi [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 18, № 12. – P. 851.
48. Becker R.E. *Staphylococcus aureus* and the skin: a longstanding and complex interaction / R.E. Becker, J. Bubeck Wardenburg // Skinmed. 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 111-119.
49. Beta-hemolysin promotes skin colonization by *Staphylococcus aureus* / Y. Katayama [et al.] // J Bacteriol. – 2013. – Vol. 195, № 6. – P. 1194-1203.
50. Body site *Staphylococcus aureus* colonization among maintenance hemodialysis patients / S.J. Eells [et al.] // Nephron. – 2015. – Vol. 129, № 2. – P. 79-83.

51. Can Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Silently Travel From the Gut to the Wound and Cause Postoperative Infection? Modeling the "Trojan Horse Hypothesis" / M.A. Krezalek [et al.] // *Ann Surg.* – 2017. – Vol. 9. – P. 86-96.
52. Colonization and infection of the skin by *S. aureus*: immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides / S. Ryu [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 8753-8772.
53. Colonization by *S. aureus* increases the EASI and the number of appointments by patients with atopic dermatitis: cohort with 93 patients / C. Lipnharski [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 518-521.
54. Colonization by *Staphylococcus aureus* of Nano-Structured Fluorinated Surfaces, Formed by Different Methods of Ion-Plasma Technology / V.M. Elinson [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* – 2016. – Vol. 162, № 1. – P. 71-74.
55. Colonization of epidermal tissue by *Staphylococcus aureus* produces localized hypoxia and stimulates secretion of antioxidant and caspase-14 proteins / A.G. Lone [et al.] // *Infect Immun.* – 2015. – Vol. 83, № 8. – P. 3026-3034.
56. Crystal Structure of an Invasivity-Associated Domain of SdrE in *S. aureus* / M. Luo [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 14.
57. Crystal structures of Bbp from *Staphylococcus aureus* reveal the ligand binding mechanism with Fibrinogen α / X. Zhang [et al.] // *Protein Cell.* – 2015. – Vol. 10. – P. 757-766.
58. Detection of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* colonization of healthy military personnel by traditional culture, PCR, and mass spectrometry / A.G. Shaw [et al.] // *Scand J Infect Dis.* – 2013. – Vol. 45, № 10. – P. 752-759.
59. Differential expression and roles of *Staphylococcus aureus* virulence determinants during colonization and disease / A. Jenkins [et al.] // *MBio.* – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 2-14.

60. Distribution of the serine-aspartate repeat protein-encoding sdr genes among nasal-carriage and invasive *Staphylococcus aureus* strains / A. Sabat [et al.] // J Clin Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 1135-1138.
61. Economedes D.M. *Staphylococcus aureus* colonization among arthroplasty patients previously treated by a decolonization protocol: a pilot study / D.M. Economedes, G.K. Deirmengian, C.A. Deirmengian // Clin Orthop Relat Res. – 2013. – Vol. 471, № 10. – P. 3128-3132.
62. Effect of proteases against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* / P.H. Elchinger [et al.] // Lett Appl Microbiol. – 2014. – Vol. 59, № 5. – P. 507-513.
63. EMERGENCY ID NET Study Group. *Staphylococcus aureus* Colonization and Strain Type at Various Body Sites among Patients with a Closed Abscess and Uninfected Controls at U.S. Emergency Departments / V.S. Albrecht [et al.] // J Clin Microbiol. – 2015. – Vol. 53, № 11. – P. 3478-3484.
64. Epidemiology and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and sepsis in a Norwegian county 1996–2011: an observational study / J. Paulsen [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15. – P. 116.
65. Evolution of *Staphylococcus aureus* during human colonization and infection / J.R. Fitzgerald [et al.] // Infect Genet Evol. – 2014. – Vol. 21. – P. 542-547.
66. Evolving Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia / Y. Rhee [et al.] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2015. – Vol. 36, № 12. – P. 1417-1422.
67. Extensive horizontal gene transfer during *Staphylococcus aureus* co-colonization in vivo / A.J. McCarthy [et al.] // Genome Biol Evol. – 2014. – Vol. 25, № 10. – P. 2697-2708.
68. Ferreira Dde C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV patients: risk factors associated with colonization and/or infection and methods for characterization of isolates - a systematic review / C. Ferreira Dde // Clinics (Sao Paulo). – 2014. – Vol. 69, № 11. – P. 770-776.

69. First report in South America of companion animal colonization by the USA1100 clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST30) and by the European clone of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (ST71) / I.M. Quitoco [et al.] // BMC Res Notes. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 336.
70. Gotz F. *Staphylococcus* and biofilms / F. Gotz // Mol. Microb. – 2002. – Vol. 43, № 6. – P. 1367-1378.
71. Grumann D. *Staphylococcus aureus* toxins--their functions and genetics / D. Grumann, U. Nübel, B.M. Bröker // Infect Genet Evol. – 2014. – Vol. 21. – P. 583-592.
72. High prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* colonization among healthy children attending public daycare centers in informal settlements in a large urban center in Brazil / E.D. Braga [et al.] // BMC Infect Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 538.
73. Host-Bacterial Crosstalk Determines *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization / M.E. Mulcahy, R.M. McLoughlin // Trends Microbiol. – 2016. – Vol. 24, № 11. – P. 872-886.
74. Injections through skin colonized with *Staphylococcus aureus* biofilm introduce contamination despite standard antimicrobial preparation procedures / L.C. Rocha [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – № 7. – P. 70.
75. Johannessen M. Host and microbe determinants that may influence the success of *S. aureus* colonization / M. Johannessen, J.E. Sollid, A.M. Hanssen // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2012. – № 2. – P. 56.
76. Kaplan J.B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses / J.B. Kaplan // J. Dent. Res. – 2010. – Vol. 89, № 3. – P. 205-218.
77. Kim W.J. Features of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with nummular eczema / W.J. Kim [et al.] // Br J Dermatol. – 2013. – Vol. 168, № 3. – P. 658-660.

78. Lindsay J.A. Evolution of *Staphylococcus aureus* and MRSA during outbreaks / J.A. Lindsay // Infect Genet Evol. – 2014. – Vol. 21. – P. 548-553.
79. Merriman J.A. Temporal and Racial Differences Associated with Atopic Dermatitis *Staphylococcus aureus* and Encoded Virulence Factors / J.A. Merriman // mSphere. – 2016. – № 6. – P. 5-16.
80. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and disease severity in atopic dermatitis: a cross-sectional study from South India / S. Jagadeesan [et al.] // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2014. – Vol. 80, № 3. – P. 229-234.
81. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients from the Bolivian Chaco / A. Bartoloni [et al.] // Int J Infect Dis. – 2015. – Vol. 30. – P. 156-160.
82. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a department of pediatrics: a cross-sectional study. / F. Gesualdo [et al.] // Ital J Pediatr. – 2014. – Vol. 40. – P. 3.
83. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization prevalence among Emergency Medical Services personnel / A. Al Amiry [et al.] // Prehosp Disaster Med. – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 348-352.
84. MSCRAMM - Mediated Adherence of Microorganisms to Host Tissues Annu / J.M. Patti [et al.] // Rev. Microbiol. – 1994. – Vol. 48. – P. 585-617.
85. Multiple-strain colonization in nasal carriers of *Staphylococcus aureus* / A.A. Votintseva [et al.] // J Clin Microbiol. 2014. – Vol. 52, № 4. – P. 1192-1200.
86. Nasopharyngeal and Oropharyngeal Colonization by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* and Prognostic Markers in Children with Sickle Cell Disease from the Northeast of Brazil / L.C. Rocha [et al.] // Front. Microbiol. – 2017. – № 8. – P. 17.
87. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Africa / F. Schaumburg [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 589-596.
88. New method for typing *Staphylococcus aureus* strains: multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of polymorphism and genetic relationships of clinical

- isolates / A. Sabat [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. 1801-1804.
89. Oh J. NISC Comparative Sequencing Program. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome / J. Oh [et al.] // Nature. – 2014. – Vol. 514. – P. 59-64.
90. Outcome of Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteraemia in Patients with Diabetes: A Historical Population-Based Cohort Study / J. Smit [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – P. 12-18.
91. Persistence of *Staphylococcus aureus* colonization among individuals with immune-mediated inflammatory diseases treated with TNF- α inhibitor therapy / C.D. Varley [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2014. – Vol. 53, № 2. – P. 332-337.
92. Prevalence and factors associated with wound colonization by *Staphylococcus* spp. And *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients in inland northeastern Brazil: a cross-sectional study / G.C. Almeida [et al.] // BMC Infect Dis. – 2014. – Vol. 13, № 14. – P. 328.
93. Prevalence and risk factors for *Staphylococcus aureus* colonization in individuals entering maximum-security prisons / D.V. Mukherjee [et al.] // Epidemiol Infect. – 2014. – Vol. 142, № 3. – P. 484-493.
94. Prevalence of nasopharyngeal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a population of high school students in Torrelavega (Spain) / R. Teira [et al.] // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 349.
95. Prevalence of *Staphylococcus aureus* methicillin-sensitive and methicillin-resistant nasal and pharyngeal colonization in outpatients in Lebanon / M. Sfeir [et al.] // Am J Infect Control. – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 160-163.
96. Protein-based biofilm matrices in *Staphylococci* / P. Speziale [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2014. – Vol. 4. – C. 171.
97. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by *Staphylococci* / S. Stepanovic [et al.] // APMIS. – 2007. – Vol. 115, № 8. – P. 891-899.

98. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models / V. van Drongelen [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2014. – Vol. 44, № 12. – P. 1515-1524.
99. Reduction of nasal *Staphylococcus aureus* carriage in health care professionals by treatment with a nonantibiotic, alcohol-based nasal antiseptic / L.L. Steed [et al.] // Am J Infect Control. – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 841-846.
100. Serine aspartate repeat protein D increases *Staphylococcus aureus* virulence and survival in blood / F. Askarian [et al.] // Infect. Immun. – 2017. – Vol. 85. – P. 9-16
101. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults / J. Oh [et al.] // Genome Med. – 2012. – Vol. 4. – P. 77.
102. Skin Barrier Function and *Staphylococcus aureus* Colonization in Vestibulum Nasi and Fauces in Healthy Infants and Infants with Eczema: A Population-Based Cohort Study / T.L. Berents [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 130-145.
103. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year / E.A. Kennedy [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 139, № 1. – P. 166-172.
104. *Staphylococcus aureus* biofilms: properties, regulation and roles in human disease / N.K. Archer [et al.] // Virulence. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 445-459.
105. *Staphylococcus aureus* colonization in children undergoing heart surgery / S.T. Costantini [et al.] // World J Pediatr Congenit Heart Surg. – 2013. – Vol. 4, № 3. – P. 267-270.
106. *Staphylococcus aureus* Colonization of the Mouse Gastrointestinal Tract Is Modulated by Wall Teichoic Acid, Capsule, and Surface Proteins / Y. Misawa [et al.] // PLoS Pathog. – 2015. – Vol. 11, № 7. – P. 61.
107. *Staphylococcus aureus* infections: transmission within households and the community / J. Knox, A.C. Uhlemann, F.D. Lowy // Trends Microbiol. – 2015. – Vol. 23, № 7. – P. 437-444.

108. *Staphylococcus aureus* infective endocarditis versus bacteremia strains: Subtle genetic differences at stake / C. Bouchiat [et al.] // Infect Genet Evol. – 2015. – Vol. 36. – P. 524-530.
109. *Staphylococcus aureus* isolates from chronic osteomyelitis are characterized by high host cell invasion and intracellular adaptation, but still induce inflammation / J. Kalinka [et al.] // Int J Med Microbiol. – 2014. – Vol. 304, № 8. – P. 1038-1049.
110. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review / J. Aguilar [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 14.
111. *Staphylococcus aureus* ST398 gene expression profiling during ex vivo colonization of porcine nasal epithelium / P. Tulinski [et al.] // BMC Genomics. – 2014. – Vol. 20. – P. 915.
112. Superantigens Modulate Bacterial Density during *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization / S.X. Xu [et al.] // Toxins (Basel). – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 1821-1836.
113. The carriage of the serineaspartate repeat protein-encoding sdr genes among *Staphylococcus aureus* lineages / H. Liu [et al.] // The Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 19. – P. 498-502.
114. The Effects of Oral Vitamin D Supplement on Atopic Dermatitis: A Clinical Trial with *Staphylococcus aureus* Colonization Determination / M. Udompataikul [et al.] // J Med Assoc Thai. – 2015. – Vol. 98, № 9. – P. 23-30.
115. Thompson K.A. *Staphylococcus aureus* dispersal from healthy volunteers / K.A. Thompson [et al.] // Am J Infect Control. – 2014. – Vol. 42, № 3. – P. 260-264.
116. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome / E.A. Grice [et al.] // Science. – 2009. – Vol. 324. – P. 1190-1192.
117. Transmission of *Staphylococcus aureus* between mothers and infants in an African setting / F. Schaumburg [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 390-396.
118. Triclosan promotes *Staphylococcus aureus* nasal colonization / A.K. Syed [et al.] // MBio. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 15.

119. Wall Teichoic Acid Glycosylation Governs *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization / V. Winstel [et al.] // MBio. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 632.
120. Ziakas P.D. The prevalence and significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission in the general ICU Setting: a meta-analysis of published studies / P.D. Ziakas, T. Anagnostou, E. Mylonakis // Crit Care Med. – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 433-444.
121. α -Hemolysin activity of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* predicts ventilator-associated pneumonia / L. Stulik [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2014. – Vol. 190, № 10. – P. 1139-1148.