

Agata Skrzat-Klapaczyńska^{*1,2}, Justyna D. Kowalska^{1,2,3}, Bartłomiej Matłosz³,
Agnieszka Bednarska^{1,2}, Marcin Paciorek^{1,2}, Andrzej Horban^{1,2}

NON-AIDS-DEFINING BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

ZAKAŻENIA BAKTERYJNE NIEDEFINIUJĄCE AIDS U PACJENTÓW Z ZAKAŻENIEM HIV

¹Medical University of Warsaw, Department for Adult's Infectious Diseases, Warsaw, Poland

²Hospital for Infectious Diseases, Warsaw, Poland

³Hospital for Infectious Diseases, HIV Out-Patient Clinic, Warsaw, Poland,

¹Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawa, Polska

²Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Polska

³Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza, Polska

ABSTRACT

OBJECTIVES. The use of effective combined antiretroviral therapy has significantly improved the prognosis of patients with HIV infection. Although current antiretroviral regimens are very effective in inhibiting viral replication, its elimination is not a viable goal of treatment. Despite cART, non-AIDS-defining bacterial infections are still a serious problem. The spectrum of these infections, and in particular the proportion of particular bacterial pathogens, is not sufficiently described in the scientific literature.

METHODS. In the study, HIV-infected patients followed at the HIV Out-Patient Clinic in Warsaw were registered in the clinic from 1 January 2007 to 31 July 2016. Survival analysis included 558 patients who met the study criteria.

RESULTS. Among 251 (44.9%) of those with positive culture, the most common bacterial pathogen was *Staphylococcus aureus* (33%) and *Escherichia coli* (11.1%). The most common bacteria in the upper respiratory tract was *Staphylococcus aureus* (26.6%). In urine cultures the most common bacteria was *Escherichia coli* (9.5%). *Staphylococcus aureus* (2.3%) and *Staphylococcus epidermidis* (2.3%) were the most common bacterial cultures in the wound. In skin cultures the most common bacteria was *Staphylococcus aureus* (3.9%). The highest number of positive cultures was obtained from the upper respiratory tract -166 (66.1%).

CONCLUSION. Non-AIDS-defining bacterial infections are a common clinical problem in HIV-infected patients despite the introduction of antiretroviral therapy and the pathogens that cause these infections are a very diverse group.

Key words: HIV, bacterial infections, cART

STRESZCZENIE

CELE. Zastosowanie skutecznej terapii antyretrowirusowej znacząco poprawiło rokowanie chorych zakażonych HIV. Chociaż obecne schematy terapii antyretrowirusowej są bardzo skuteczne w hamowaniu replikacji wirusa, to jego eliminacja nie jest możliwym osiągalnym celem leczenia. Pomimo cART, zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS pozostają poważnym problemem. Spektrum tych zakażeń, a w szczególności udział poszczególnych patogenów bakteryjnych nie jest dostatecznie opisany w literaturze naukowej.

METODY. W wykonanym badaniu obserwowano pacjentów zakażonych HIV, znajdujących się pod opieką specjalistyczną Poradni Profilaktyczno-Lecznicznej w Warszawie, zarejestrowanych w poradni od 1 stycznia 2007 roku do 31 lipca 2016 roku. Do analizy przeżycia włączono 558 pacjentów spełniających kryteria badania.

WYNIKI. Wśród 251 (44,9%) osób z dodatnimi posiewami najbardziej powszechnym patogenem bakteryjnym był *Staphylococcus aureus* (33%), oraz *Escherichia coli* (11,1%), przy czym w posiewach z górnych dróg oddechowych najczęściej hodowano *Staphylococcus aureus* (26,6%), w posiewach moczu najczęstszą stwierdzaną bakterią była *Escherichia coli* (9,5%), w posiewach z rany najczęściej hodowaną bakterią był *Staphylococcus aureus* (2,3%) i *Staphylococcus epidermidis* (2,3%) a w posiewach skóry w wyhodowanych bakteriach przeważał *Staphylococcus aureus* (3,9%). Największą ilość dodatnich posiewów uzyskano z górnych dróg oddechowych -166 (66,1%) posiewów.

WNIOSKI. Zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS są częstym problemem klinicznym u pacjentów z zakażeniem HIV mimo wprowadzenia terapii antyretrowirusowej, a patogeny wywołujące te zakażenia stanowią bardzo różnorodną grupę.

Słowa kluczowe: *HIV, zakażenia bakteryjne, cART*

INTRODUCTION

The use of combination antiretroviral therapy (cART) in HIV-infected patients has minimized the incidence of indicator diseases, which extends patients' lives, thereby improving patients' prognosis (1). Current antiretroviral therapy regimens are highly effective in inhibiting viral replication, but complete elimination is still not possible (2). A partial reconstruction of the immune system is observed due to the use of cART, however, a small amount of HIV replication occurs even during effective treatment, and it is responsible for maintaining the activation of the immune system (3). Non-AIDS-defining diseases, such as malignant cancers, cardiovascular diseases or infections, are more common in HIV-infected patients due to continuous immune activation (4). It has been observed that in the population of patients with HIV infection, the incidence of deaths due to non-defining AIDS bacterial infections has not changed despite the use of cART. Moreover, the EuroSIDA study also showed that despite cART treatment, mortality from non-AIDS-related infections does not decrease (5).

HIV infection leads directly to secondary immunodeficiencies. Loss of specific antibody response to the antigen, moreover, the deterioration of the cellular immune response underlie the pathophysiology of HIV infection. As a consequence of this process the body's barriers weaken, leading to frequent bacterial infections (6). Bacterial infections are a significant clinical problem because they lead to more frequent hospitalizations, absences from work, and poorer quality of life. To date, scientific reports lack structured data on the spectrum of pathogens that cause non-AIDS-defining bacterial infections, and their most common location (7).

OBJECTIVES OF THE WORK

1. Determination of the non-AIDS-defining bacterial infections incidence in the group of HIV-positive patients under constant specialist medical care
2. Determination of the bacterial pathogens' incidence in the group of HIV-positive patients, depending on the type and place of sampling
3. Determining the type of bacteria, depending on the place of culture collection

WPROWADZENIE

Zastosowanie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (*combination antiretroviral therapy*; cART) u pacjentów zakażonych HIV zminimalizowało zapadalność na choroby wskaźnikowe, wydłużając życie pacjentów, tym samym poprawiając rokowanie chorych (1). Obecnie stosowane schematy terapii antyretrowirusowej wykazują wysoką skuteczność w hamowaniu replikacji wirusa, jednak jego całkowita eliminacja nie jest możliwa (2). Obserwuje się częściową odbudowę układu immunologicznego dzięki zastosowaniu cART, jednak minimalna replikacja HIV występuje nawet podczas skutecznego leczenia, a tym samym jest odpowiedzialna za utrzymanie się aktywacji układu immunologicznego (3). Choroby niedefiniujące AIDS, takie jak nowotwory złośliwe, choroby sercowo-naczyniowe czy infekcje, występują częściej u pacjentów zakażonych HIV właśnie z powodu ciągłej aktywacji immunologicznej (4). Zaobserwowano, że w populacji pacjentów z zakażeniem HIV częstość zgonów spowodowanych zakażeniami bakteryjnymi niedefiniującymi AIDS nie zmieniła się pomimo stosowania cART. Ponadto, w analizie z badania EuroSIDA wykazano, że mimo stosowania leczenia cART, śmiertelność spowodowana zakażeniami niezwiązanymi z AIDS nie spada (5).

Zakażenie HIV bezpośrednio prowadzi do wtórnych niedoborów odporności. Utrata swoistej odpowiedzi przeciwciała wobec antygeny, ponadto pogorszenie komórkowej odpowiedzi immunologicznej leżą u podstaw patofizjologii zakażenia HIV. W konsekwencji tego procesu dochodzi do osłabienia barier organizmu prowadząc do częstych zakażeń bakteryjnych (6). Zakażenia bakteryjne stanowią istotny problem kliniczny, gdyż prowadzą do częstszych hospitalizacji, absencji w pracy i gorszej jakości życia. W dotychczasowych doniesieniach naukowych brakuje usystematyzowanych danych na temat spektrum patogenów wywołujących zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS oraz ich najczęstszej lokalizacji (7).

CELE PRACY

1. Stwierdzenie częstości występowania zakażeń bakteryjnych niedefiniujących AIDS w grupie pacjentów zakażonych HIV będących pod stałą opieką specjalistyczną
2. Stwierdzenie częstości występowania patogenów bakteryjnych w grupie pacjentów zakażonych HIV w zależności od rodzaju i miejsca pobrania próbki

MATERIAL AND METHODS

The study included HIV-positive patients receiving cART, who were under specialist medical care in the HIV Out-Patient Clinic in Warsaw, who were at least 18 years old, who reported to the clinic after January 1, 2007 as the electronic database has been in operation from that date. Data for analysis were exported on July 31, 2016. In total 558 patients were included in the analyses.

Patients included in the study had at least one CD4 +, HIV RNA assay.

The endpoint of the study was the first positive culture from the upper respiratory tract, from the urinary tract, from the skin or wound made in the HIV Out-Patient Clinic, allowing the diagnosis of a non-AIDS-defining infection. Upper respiratory, urinary tract, skin and wound infections were taken into account. Positive results of cultures from the eye, ear, genital tract, nail scrapings, foreskin area, genital tract, feces were excluded from the analysis below. Cultures stated as "positive", but no specific pathogen was found, were excluded from the study.

Due to the fact that the occurrence of two episodes of pneumonia in no more than 12 months period is an AIDS-defining disease, retrospective analysis did not analyze positive sputum culture results (9). By definition, urinary tract infection is the presence of microbes in the urinary tract above the bladder sphincter, which is normally sterile (8).

According to the guidelines, rhinitis and paranasal sinusitis are inflammations of the nasal mucosa and paranasal sinuses. Acute pharyngitis and tonsillitis are defined as inflammation of the throat mucosa with involvement of the lymphatic tissue of the throat (8).

In the available database of the HIV Out-Patient Clinic in Warsaw, it was not possible to accurately check the exact location of the swabs (throat, nose, palatine tonsils) from the upper respiratory tract, therefore all samples taken from this area were referred to as upper respiratory tract cultures.

General guidelines state that the number of microorganisms living physiologically on the skin is within 10^2 - 10^6 CFU/cm² (10). If the total number of microorganisms in 1 g of tissue $\geq 10^6$ CFU then we are talking about critical colonization (11). Acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSI) was defined in 2010 as a bacterial infection of the skin with an area of lesions of at least 75 cm² (amount of damage to the surface being measured - redness, swelling or induration) and includes the following types of infection: cellulite / skin infections in the area of wounds and abscess (12).

In this study we based on a cultured bacterial pathogen from skin or wounds.

3. Określenie rodzaju bakterii w zależności od miejsca pobrania posiewu

MATERIAŁ I METODY

Do badania zostali włączeni wszyscy pacjenci zakażeni HIV, przyjmujący cART, objęci opieką specjalistyczną w Poradni Profilaktyczno-Leczniczej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, którzy ukończyli 18. rok życia, a także którzy zgłosili się do poradni po 1 stycznia 2007 roku, ze względu na perspektywne prowadzenie elektronicznej bazy danych od tej daty. Dane do analizy zostały eksportowane 31 lipca 2016 r. Do badania zakwalifikowano 558 pacjentów.

Pacjenci włączeni do badania mieli wykonane przynajmniej jedno oznaczenie CD4+, HIV RNA.

Punktem końcowym badania był pierwszy dodatni wynik posiewu z górnych dróg oddechowych, z dróg moczowych, ze skóry lub rany wykonanego w poradni pozwalający na rozpoznanie zakażenia bakteryjnego, niedefiniującego AIDS.

Wzięto pod uwagę zakażenia górnych dróg oddechowych, dróg moczowych, skóry oraz ran. Wykluczono w poniższej analizie dodatnie wyniki posiewów z oka, ucha, dróg rodnych, zeszkobin paznokci, okolic napletka, dróg rodnych, kału. Wykluczono również wyniki posiewów określone jako „dodatnie”, ale bez stwierdzenia konkretnego patogenu. Z uwagi na to, że wystąpienie dwóch epizodów zapalenia płuc w czasie nie dłuższym niż 12 miesięcy jest chorobą definiującą AIDS, w wykonanej analizie retrospektywnej nie analizowano dodatnich wyników posiewów płwociny (9).

Zgodnie z definicją zakażenie układu moczowego to obecność drobnoustrojów w drogach moczowych powyżej zwieracza pęcherza moczowego, które w warunkach prawidłowych są jałowe (8).

Zgodnie z wytycznymi nieżyt nosa i zatok przynosowych to stan zapalny błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych. Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych definiuje się jako stan zapalny błony śluzowej gardła wraz z zajęciem tkanki limfatycznej gardła (8).

W dostępnej bazie danych Poradni Profilaktyczno-Leczniczej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie nie było możliwości dokładnego sprawdzenia dokładnej lokalizacji wymazów (gardło, nos, migdałki podniebienne) z górnych dróg oddechowych, dlatego też wszystkie próbki pobrane z tej okolicy określono jako posiewy z górnych dróg oddechowych.

Ogólne wytyczne podają, iż liczba drobnoustrojów bytująca fizjologicznie na skórze mieści się w granicach 10^2 - 10^6 CFU/cm² (10). Jeśli całkowita liczba drobnoustrojów w 1 g tkanki $\geq 10^6$ CFU, to mówimy wówczas o krytycznej kolonizacji (11). Ostre bakteryj-

The results of the culture were verified based on the results of the Clinical Microbiology Laboratory in the Hospital for Infectious Diseases in Warsaw.

We didn't include into analyses patients with pathogens others than bacterial.

For the purposes of the study, the Hoeprich method was used to identify pathogens in the urinary tract, in which MacConkey and CLED media were used to grow pathogens from the urine sample (10).

For detection of pathogens from the upper respiratory tract, the study used culture media enriched with sheep blood agar and Schaedler media and isolation culture media: Chapman and MacConkey media (10).

For the purposes of the test, culture media enriched with sheep blood agar and Schaedler medium and isolation culture media with Chapman and MacConkey media were used to detect pathogens from the skin and wound materials(10). Abbott Real Time HIV-1 serum test result was used to identify HIV-positive patients.

Statistical analysis:

In the statistical analysis, nonparametric tests, Chi2 test for categorized data and Kruskal-Wallis test for comparing continuous data were used. In accordance with the convention adopted for medical research, a 95% confidence interval and a significance level of p-value at 0.05 were adopted.

To compare the risk of bacterial infection, survival analysis was performed using Cox's proportional hazard model.

Ethical approvals:

Research project "Bacterial infections in patients with acquired immunodeficiencies in the course of HIV infection, with particular emphasis on the effect of combination antiretroviral therapy" received a positive opinion of the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw on September 8, 2015 stating that the study is acceptable and complies with scientific principles ethical. Reference number of the opinion mentioned above: AUBE / 102/15.

RESULTS

Median follow-up was 4.9 years (Interquartile range, Interquartile range IQR: 3.3-7.1). Among the patients registered in the HIV Out-Patient Clinic, 486 (87%) were male, 394 (70.5%) were infected with the homosexual route, 110 (19.7%) with the heterosexual route, 38 (6.8%) persons by intravenous drug use (IVDU), while 17 (3%) people could not determine the route of infection. The median age of patients at registration to the specialist clinic was 31 years (IQR: 26.8-37.2), while the median BMI (Body Mass Index) was 22.7 (IQR: 20.8-25.2) kg/m² (Table I and Table II).

ne zakażenie skóry i tkanki podskórnej (*Acute bacterial skin and skin structure infection - ABSSSI*) zostało zdefiniowane w 2010 r. jako zakażenie bakteryjne skóry o powierzchni wielkości zmian co najmniej 75 cm² (wielkość uszkodzenia mierzonej powierzchni - zaczerwienienie, obrzęk lub stwardnienie) i obejmuje następujące rodzaje zakażenia: cellulit / zakażenia skóry w okolicy ran i ropień (12).

W niniejszym badaniu bazowano na wyhodowanym patogenie bakteryjnym ze skóry lub rany.

Weryfikację wyników wykonanych posiewów wykonano opierając się na wynikach wydanych z Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie.

Nie włączano do analizy pacjentów, u których w wykonanych posiewach wyhodowano patogeny inne niż bakteryjne.

Na potrzeby badania do identyfikacji patogenów w drogach moczowych stosowano metodę Hoepricha, w której do hodowania patogenów chorobotwórczych z próbki moczu używano podłoży MacConkeya i CLED (10).

Do wykrywania patogenów z górnych dróg oddechowych w badaniu używano podłoży hodowlanych wzbogaconych: agar z krwią baranią oraz podłoża Schaedlera oraz podłoży hodowlanych izolacyjnych: podłoża Chapmana i podłoża MacConkeya (10).

Na potrzeby badania do wykrywania patogenów ze skóry oraz materiałów z ran używano podłoży hodowlanych wzbogaconych: agar z krwią baranią oraz podłoża Schaedlera oraz podłoży hodowlanych izolacyjnych: podłoża Chapmana i podłoża MacConkeya (10).

Do identyfikacji pacjentów zakażonych HIV użyto wyniku testu określającego wiramię Abbott Real Time HIV-1 z surowicy krwi.

Analiza statystyczna:

W analizie statystycznej do porównania grup stosowano testy nieparametryczne, odpowiednio test Chi2 do danych skategoryzowanych i test Kruskal-Wallisa do porównania danych ciągłych. Zgodnie z konwencją przyjętą dla badań medycznych przyjęto 95% przedział ufności oraz poziom istotności p na poziomie 0.05.

W celu porównania ryzyka wystąpienia zakażenia bakteryjnego zastosowano analizę przeżycia wykorzystując model proporcjonalnego hazardu Cox'a.

Zgoda Komisji Bioetycznej.

Projekt badawczy pt. „Zakażenia bakteryjne u pacjentów z nabytymi niedoborami odporności w przebiegu zakażenia wirusem HIV, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu skojarzonej terapii antyretrowirusowej” uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie w dniu 8 września 2015 roku stwierdzającą, że bada-

Among 558 patients, positive culture results were obtained in 251 (44.9%) people.

The most common bacteria in all positive samples was *Staphylococcus aureus* 33%. All isolated strains were methicillin sensitive. Other frequently isolated pathogens were *Escherichia coli* 11.1%, *Streptococcus pyogenes* 9.5%, *Staphylococcus epidermidis* 5.1%, *Klebsiella pneumoniae* 4.3% (Table III).

In the cultures of the upper respiratory tract, *Staphylococcus aureus* 26.6%, *Streptococcus pyogenes* 9.1%, *Haemophilus influenzae* 4.3%, *Klebsiella pneumoniae* 3.9% were cultured most frequently in the study population (Table III).

In urine cultures, *Escherichia coli* 9.5%, *Enterococcus faecalis* 1.2% and *Pseudomonas aeruginosa* 1.2% were the most frequently found bacteria (Table III).

In wound cultures, relative to the total population discussed, the most frequently cultured bacteria were *Staphylococcus aureus* 2.3% and *Staphylococcus epidermidis* 2.3% (Table III).

nie jest dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi. Numer wyżej wymienionej opinii: AUBE / 102/15.

WYNIKI

Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 4,9 roku (Odstęp interkwartylny, Interquartile range IQR: 3,3-7,1). Wśród pacjentów zarejestrowanych w poradni 486 (87%) osób było płci męskiej, u 394 (70,5%) osób do zakażenia doszło drogą homoseksualną, u 110 (19,7%) osób drogą heteroseksualną, u 38 (6,8%) osób drogą zażywania narkotyków dożylnych, natomiast 17 (3%) osób nie umiało określić drogi zakażenia. Mediana wieku chorych przy rejestracji do poradni specjalistycznej wynosiła 31 lat (IQR: 26,8-37,2), natomiast mediana BMI (Body Mass Index) wyniosła 22,7 (IQR: 20,8-25,2) kg/m² (Tabela I i Tabela II).

Table I. Baseline characteristics in patients with positive and negative cultures (continuous data, lower and upper quartiles)
Tabela I. Charakterystyki podstawowe w grupie pacjentów z dodatnimi i ujemnymi wynikami posiewów (dane ciągłe, dolny i górny kwartył)

Variable	Patients with positive cultures N=251			Patients with negative cultures N=307			p-value
	Median	Lower quartile	Upper quartile	Median	Lower quartile	Upper quartile	
Observation time in specialist medical care (years)	5.3	3.4	7.2	4.6	3.3	7	0.189
Age at enrollment (years)	30.2	25.8	35.4	32.2	27.6	38.8	0.001
BMI	22.5	20.7	24.9	22.9	20.9	25.6	0.352
Parameters during including to specialist medical care							
CD4+count /μl	384	238	591	402	252.5	540.5	0.927
CD8+count /μl	848	591	1253	897	656	1318	0.148
CD4+/CD8+	0.4	0.2	0.6	0.3	0.2	0.6	0.437
CD4+ count (nadir)/μl	293	179	384	284	178.5	368	0.877
HIV RNA (copies/ml)	42 498	5 515	153 999	29 773.5	6 000	138 730	0.383
Last available parameters before cultures							
CD4+count /μl	461	338	595	559.5	435	716	<0.0001
CD8+ count/μl	905	591	1253	809	600	1051	0.003
CD4+/CD8+	0.4	0.3	0.7	0.6	0.5	0.9	0.0001
CD4+ percent	28	19	36	26	17	36	0.246

Table II. Comparison of patient groups with positive and negative cultures for categorized data (number, percentage)
Tabela II. Porównanie grup pacjentów z dodatnimi i ujemnymi posiewami dla danych skategoryzowanych (liczba, procent)

Characteristic	Positive culture N=251 (100%)	Negative culture N = 307 (100%)	Total population N=558 (100%)	p-value
Gender	N (%)			0.257
Female	28 (11.2)	45 (14.6)	73 (13)	
Male	223 (88.8)	263 (85.4)	486 (87)	
Route of HIV infection				0.097
Heterosexual	40 (16)	70 (22.8)	110 (19.7)	
Homosexual	183 (72.9)	211 (68.5)	394 (70.5)	
IVDU	17 (6.8)	21 (6.9)	38 (6.8)	
Unknown / Other	11 (4.4)	6 (2)	17 (3.0)	
Status of cART treatment				1.00
No cART	117 (46.6)	143 (46.5)	260 (46.5)	
cART	134 (53.4)	165 (53.6)	299 (53.5)	
Last detectable HIV viral load > 50 copies / ml				<0.0001
No	106 (42.3)	271 (88)	377 (67.5)	
Yes	145 (57.8)	37 (12)	182 (32.5)	

Table III. Distribution of cultured bacterial pathogens including location of collected cultures
Tabela III. Liczba i odsetek wyhodowanych patogenów bakteryjnych z uwzględnieniem lokalizacji pobranych posiewów

Bacteria	Place of sampling				
	Upper respiratory track	urine	wound	skin	Total
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
2 types of bacteria	10(6)	2(5.1)	2(8)	1(4.7)	15(5.9)
3 types of bacteria	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0(0)	1(2.5)	2(8)	0(0)	3(1.2)
<i>Brevibacterium spp</i>	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.7)	1(0.4)
<i>Citrobacter spp</i>	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1(0.6)	0(0)	1(4)	0(0)	2(0.8)
<i>Enterobacter cloace</i>	2(1.2)	1(2.5)	1(4)	0(0)	4(1.6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0(0)	3(7.6)	0(0)	0(0)	3(1.2)
<i>Enterococcus agglomerens</i>	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Escherichia coli</i>	2(1.2)	24(61.5)	0(0)	2(9.5)	28(11.1)
<i>Haemofilus influenzae</i>	11(6.6)	0(0)	0(0)	0(0)	11(4.4)
<i>Haemofilus parainfluenzae</i>	6(3.6)	0(0)	0(0)	0(0)	6(2.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10(6)	0(0)	1(4)	0(0)	11(4.4)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	1(0.6)	1(2.5)	0(0)	0(0)	2(0.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0(0)	3(7.6)	1(4)	0(0)	4(1.6)
<i>Serratia marcescens</i>	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	67(40.3)	0(0)	6(15.3)	10(47.6)	83(33.1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0(0)	1(2.5)	6(15.3)	6(28.5)	13(5.2)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1(0.6)	0(0)	2(8)	0(0)	3(1.2)
<i>Staphylococcus koagulazoujemny</i>	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)	1(0.4)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0(0)	1(2.5)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0(0)	1(2.5)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1(0.6)	1(2.5)	0(0)	0(0)	2(0.8)
<i>Streptococcus group</i>	3(1.8)	0(0)	0(0)	0(0)	3(1.2)
<i>Streptococcus group C</i>	9(5.4)	0(0)	0(0)	0(0)	9(3.6)
<i>Streptococcus group F</i>	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.4)
<i>Streptococcus group G</i>	2(1.2)	0(0)	0(0)	1(4.7)	3(1.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9(5.4)	0(0)	0(0)	0(0)	9(3.6)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	23(13.8)	0(0)	1(4)	0(0)	24(9.5)
<i>Streptococcus spp</i>	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)	1(0.4)
<i>Streptococcus viridans</i>	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.4)
Total	166(100)	39(100)	25(100)	21(100)	251(100)

In skin cultures, in relation to the whole of the discussed group, the most frequently found bacteria were *Staphylococcus aureus* 3.9% and *Staphylococcus epidermidis* 2.3% (Table III).

The highest number of positive cultures was obtained from the upper respiratory tract - 166 (66.1%). Subsequently, quantitatively many positive cultures were obtained from the urinary tract - 39 (15.5%), then from the wounds - 25 (9.9%) and from the skin 21 (8.3%) (Table IV).

Table IV. Distribution of positive cultures by location

Tabela IV. Liczba dodatnich wyników posiewów w zależności od lokalizacji

The place/substance	Frequency	Percent
Upper respiratory track	166	66.1
Urine	39	15.54
Wound	25	9.96
Skin	21	8.37

DISCUSSION

Non-AIDS-defining bacterial infections are a common clinical problem in HIV-positive patients despite the widespread introduction of antiretroviral therapy. Based on the positive culture observed in this study, it was found that bacterial infections in this group of patients were frequent. The etiological factors causing bacterial infections constitute a very diverse group within this population. *Staphylococcus aureus* turned out to be the most commonly found pathogen, and was isolated from the culture of every third patient. *Escherichia coli*, which occurred in every tenth patient, was the next most common bacterium, although much less common. *Streptococcus pyogenes* was also often isolated from cultures. *Staphylococcus epidermidis* was cultured in every twentieth patient, while 4.3% of the examined patients had positive cultures of *Klebsiella pneumoniae* etiology.

In our study, the highest number of positive cultures was obtained from the upper respiratory tract (166-66.1%). Moreover, many positive cultures were obtained from the urinary tract, 39 (15.5%); followed by wounds, 25 (9.9%); and from skin, 21 (8.3%).

In this study, *Staphylococcus aureus* was the most common bacteria both in cultures from the upper respiratory tract (40.4%), and in cultures from the skin (24%) and wounds (47.6%). The most cultured pathogenic bacterium from the upper respiratory tract, in the general population, is *Streptococcus pyogenes* and is an etiological factor of about 90% of bacterial pharyngitis cases. In other cases, group C and D streptococci cause pharyngitis most frequently (15).

Wśród 558 pacjentów, wynik dodatni posiewu uzyskano u 251 (44,9%) osób.

Najczęściej hodowaną bakterią we wszystkich pobranych posiewach okazał się *Staphylococcus aureus* 33%. Wszystkie izolowane szczepy były metycylinowrażliwe. Pozostałe często izolowane patogeny to *Escherichia coli* 11,1%, *Streptococcus pyogenes* 9,5%, *Staphylococcus epidermidis* 5,1%, *Klebsiella pneumoniae* 4,3% (Tabela III).

W posiewach z górnych dróg oddechowych w populacji badanej najczęściej hodowano *Staphylococcus aureus* 26,6%, *Streptococcus pyogenes* 9,1%, *Haemophilus influenzae* 4,3%, *Klebsiella pneumoniae* 3,9% (Tabela III).

W posiewach moczu, względem całości badanej populacji, najczęściej stwierdzoną bakterią była *Escherichia coli* 9,5%, *Enterococcus faecalis* 1,2% i *Pseudomonas aeruginosa* 1,2% (Tabela III).

W posiewach z rany, względem całości omawianej populacji, najczęściej hodowaną bakterią był *Staphylococcus aureus* 2,3% i *Staphylococcus epidermidis* 2,3% (Tabela III).

W posiewach skóry, względem całości omawianej grupy, najczęściej stwierdzoną bakterią był *Staphylococcus aureus* 3,9% i *Staphylococcus epidermidis* 2,3% (Tabela III).

Największą liczbę dodatnich wyników posiewów uzyskano z górnych dróg oddechowych - 166 (66,1%). W dalszej kolejności ilościowo dużo posiewów dodatnich uzyskano z dróg moczowych - 39 (15,5%), następnie kolejno z ran - 25 (9,9%) i ze skóry 21 (8,3 %) (Tabela IV).

DYSKUSJA

Zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS są częstym problemem klinicznym u pacjentów z zakażeniem HIV mimo powszechnego wprowadzenia terapii antyretrowirusowej. Na podstawie dodatniego wyniku posiewu w niniejszym badaniu stwierdzono, iż zakażenia bakteryjne w tej grupie chorych są częste. Czynniki etiologiczne wywołujące zakażenia bakteryjne stanowią bardzo różnorodną grupę w tej populacji pacjentów. Najczęściej stwierdzanym patogenem okazał się *Staphylococcus aureus*, który był izolowany z posiewu u co trzeciego pacjenta. Kolejną co do częstości bakterią, choć już znacznie rzadszą była *Escherichia coli*, którą hodowano u co dziesiątego pacjenta. *Streptococcus pyogenes* był również często izolowany z posiewów. *Staphylococcus epidermidis* był hodowany u co dwudziestego pacjenta, natomiast u 4,3% badanych pacjentów stwierdzano dodatni posiew o etiologii *Klebsiella pneumoniae*.

W naszym badaniu największą liczbę dodatnich posiewów uzyskano z górnych dróg oddechowych (166-66,1%). Ponadto dużo posiewów dodatnich uzyskano z dróg moczowych - 39 (15,5%), a następnie kolejno z ran - 25 (9,9%) i ze skóry 21 (8,3 %).

People who are not infected with HIV often carry *S. aureus* in their throat, gastrointestinal tract, urogenital tract and skin. About 30% of healthy people are carriers of *Staphylococcus aureus* in the nasopharynx, the transient carrier covers about 50-60% of the population. Increased carriage of *Staphylococcus aureus* has been reported in patients with type 1 diabetes, in hemodialysed patients, in HIV-positive patients, in intravenous drug users, as well as in those undergoing peritoneal dialysis (13,14).

Previous scientific reports show that colonization of the mucous membranes and skin of MRSA is a predisposing factor for symptomatic infection with this pathogen (16,17). It also seems that in HIV-positive people, in the case of the *S. aureus* carrier, infection develops more often, which may explain the advantage of this pathogen in bacterial upper respiratory tract infections in our study.

For example, in the Shet et al study they compared colonization and MRSA etiology infections among 107 HIV-positive people and 52 people not infected with HIV. The analysis of the total frequency of MRSA colonization showed that the frequency of MRSA colonization was significantly higher in HIV infected patients than in healthy patients (58.9% and 34.6%). During the study, 10 HIV-positive patients developed an MRSA skin and soft tissue infection. It is important information to note that none of the non-HIV infected people were reported to have such an event during the same period. All people who were diagnosed with MRSA infection were also carriers of MRSA (14).

The particular susceptibility of HIV infected patients to *Staphylococcus aureus* infections depends on the stage of HIV infection, and individual susceptibility to infection, but also on behavioral, demographic and socioeconomic factors; frequent exposure to healthcare infections is also an important factor (18,19).

The most common bacterium found in positive urine cultures in our study was *Escherichia coli*, found in 61.5% of patients with positive urine culture, followed by *Enterococcus faecalis* 7.6%, and *Pseudomonas aeruginosa* 7.6%. Urinary tract infections are the most common group of community-acquired bacterial infections in the general population and are a significant cause of the morbidity among women of all ages and older men (20,21). Both Gram-negative and Gram-positive bacteria can cause these infections. *Escherichia coli* is the main etiological factor of urinary tract infections, *Klebsiella pneumoniae*, rarely *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, Group B *Streptococcus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* are also a common cause of these infections (22,23). Frequent urinary tract infections have been proven in HIV-positive patients, but the number of publications

Staphylococcus aureus w niniejszym badaniu był najczęściej hodowaną bakterią zarówno w posiewach z górnych dróg oddechowych (40,4%), jak i w posiewach ze skóry (24%) i ran (47,6%). Najczęściej hodowaną bakterią chorobotwórczą z górnych dróg oddechowych w populacji ogólnej jest *Streptococcus pyogenes* i jest czynnikiem etiologicznym ok. 90% przypadków bakteryjnego zapalenia gardła. W pozostałych przypadkach w większości paciorkowce grupy C i D wywołują zapalenie gardła (15).

U ludzi niezakażonych HIV dość często występuje nosicielstwo *S. aureus* w gardle, przewodzie pokarmowym, drogach moczowo-płciowych oraz na skórze. Nosicielami *Staphylococcus aureus* w nosogardzieli jest około 30% ludzi zdrowych, przejściowe nosicielstwo obejmuje około 50-60% populacji. U pacjentów chorych na cukrzycę typu 1, u pacjentów hemodializowanych, a także poddanych dializie otrzewnowej, u osób przyjmujących dożylnie środki odurzające, a także u chorych zakażonych HIV stwierdzono zwiększone nosicielstwo *Staphylococcus aureus* (13, 14).

Z dotychczasowych doniesień naukowych wynika, iż kolonizacja błon śluzowych i skóry MRSA jest czynnikiem predysponującym do pełnoobjawowej infekcji tym patogenem (16) (17). Wydaje się również, że u osób zakażonych HIV, w przypadku nosicielstwa *S. aureus* częściej dochodzi do rozwoju zakażenia, co może tłumaczyć przewagę tego patogenu w bakteryjnych zapaleniach górnych dróg oddechowych w naszym badaniu. Przykładowo w badaniu Shet i wsp. porównano kolonizację, a następnie zakażenia o etiologii MRSA wśród 107 osób zakażonych HIV i 52 osób niezakażonych HIV. W analizie całkowitej częstości kolonizacji MRSA wykazano, że częstość kolonizacji MRSA była znacznie wyższa u pacjentów zakażonych HIV niż u pacjentów zdrowych (58,9% i 34,6%). W trakcie badania u 10 osób zakażonych HIV wystąpiła infekcja skóry i tkanek miękkich o etiologii MRSA. Ważną informacją stanowi fakt, iż u żadnej z osób niezakażonych HIV nie opisano takiego zdarzenia w tym samym okresie. Wszystkie osoby, u których stwierdzono infekcję MRSA, były również nosicielami MRSA (14).

Szczególne podatność pacjentów zakażonych HIV na zakażenia *Staphylococcus aureus* zależy to od stadium zakażenia HIV, indywidualnej podatności na infekcję, ale również od czynników behawioralnych, demograficznych i społeczno-ekonomicznych; istotnym czynnikiem są też częste ekspozycje na zakażenia w opiece zdrowotnej (18, 19).

Najczęstszą stwierdzaną bakterią w dodatnich posiewach moczu w naszym badaniu była *Escherichia coli*, stwierdzana u 61,5% pacjentów z dodatnimi wynikami posiewu moczu, następnie bakterie w kolejności to *Enterococcus faecalis* 7,6% i *Pseudomonas aeruginosa* 7,6%. Zakażenia układu moczowego stanowią najczęstszą grupę pozaszpitalnych zakażeń bakteryjnych w populacji

on urinary tract infection in HIV-positive patients is still limited (26,27,28). In addition, in the HIV-positive population, most studies on the relationship between urinary tract infections and HIV infection are conducted in the male population (26,30).

The etiological factors of urinary tract infections in HIV-positive patients may differ significantly from the etiological factors of these infections in the general population. This is very important in clinical practice. In a retrospective analysis, *Schonwald* et al. observed that enterococci were the most common pathogen cultured from the urine cultures of HIV-positive patients (96 people). In this study, *E. coli* was the most common cultured bacterium in the control group (314 people) (27). The population of HIV-positive patients is particularly vulnerable to infections due to secondary immunodeficiency, which is why this type of research and consideration of the etiology of urinary tract infections as well as other bacterial infections in the group of HIV-positive patients is an important element in the search for standards of care for these patients.

In our study, the most common urinary cultured pathogen was also *E. coli* (61.5%), and enterococci were only isolated in 7.6% of urinary tract infections. However, urinary tract infections were not the most common group of bacterial infections. Of the 251 positive cultures, a positive urine culture result was found 39 times, representing 15.54% of all positive cultures.

Limitations:

1. Lack of detailed clinical data - the data were exported from the electronic database of HIV Out-Patient Clinic in Warsaw and only information that was available there was used for the analysis. The decision to perform the culture was the individual decision of the physician, therefore the inability to verify the clinical indications for performing the culture could significantly affect the results of this study.
2. HIV infection belongs to secondary immunodeficiencies in addition to other diseases causing secondary immunodeficiencies such as cancer and metabolic diseases (e.g. diabetes) as well as some therapies: chronic glucocorticoid therapy and other immunomodulatory drugs. These conditions also predispose to an increased number of bacterial infections and were no information about them included in the available database (6).

Non-AIDS-defining bacterial infections among HIV-positive patients are the subject of research, still not sufficiently understood.

ogólnej i są istotną przyczyną zachorowalności kobiet w każdym wieku oraz starszych mężczyzn (20) (21). Zarówno bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie mogą powodować te infekcje. *Escherichia coli* jest głównym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowego, *Klebsiella pneumoniae*, rzadziej *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus grupy B*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* też stanowią częstą przyczynę tych zakażeń (22, 23). Udowodniono częste zakażenia układu moczowego u pacjentów zakażonych HIV, jednak nadal liczba publikacji dotyczących zakażenia dróg moczowych u pacjentów zakażonych HIV jest ograniczona (26, 27) (28). Dodatkowo w populacji pacjentów zakażonych HIV większość badań poświęconych związkowi zakażeń dróg moczowych i zakażeniem HIV jest prowadzona na populacji męskiej (26, 30).

Czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego u pacjentów zakażonych HIV mogą znacząco różnić się od czynników etiologicznych tych zakażeń w populacji ogólnej. Ma to duże znaczenie w praktyce klinicznej. W przeprowadzonej analizie retrospektywnej, *Schonwald* i wsp. zaobserwowali, że enterokoki były najczęstszym patogenem wyhodowanym z posiewów moczu pacjentów zakażonych HIV (96 osób). W tym badaniu, w grupie kontrolnej (314 osób) najczęstszą hodowaną bakterią była *E. coli* (27). Populacja pacjentów zakażonych HIV jest szczególnie narażona na infekcje z uwagi na wtórny niedobór odporności, dlatego tego typu badania i rozważania nad etiologią zakażeń dróg moczowych, jak i również innych zakażeń bakteryjnych w grupie chorych zakażonych HIV są ważnym elementem poszukiwania standardów opieki nad tymi pacjentami.

W naszym badaniu najczęstszym patogenem hodowanym z moczu również była *E. coli* (61,5%), a enterokoki wyizolowano jedynie w 7,6 % zakażeń układu moczowego. Jednak zakażenia układu moczowego nie były najczęstszą grupą zakażeń bakteryjnych. Wśród 251 posiewów dodatnich dodatni wynik posiewu moczu stwierdzono 39 razy co stanowi 15,54% wszystkich dodatnich posiewów.

Ograniczenia badawcze niniejszej pracy

1. Brak szczegółowych danych klinicznych - dane były eksportowane z elektronicznej bazy danych Poradni Profilaktycznej w Warszawie i do analiz użyto tylko takich informacji, które były tam dostępne. Decyzja o wykonaniu posiewu była indywidualną decyzją lekarza prowadzącego danego pacjenta, dlatego brak możliwości weryfikacji klinicznych wskazań do wykonania posiewu mógł znacząco wpłynąć na wyniki niniejszej pracy

CONCLUSIONS

1. Non-AIDS-defining bacterial infections occur in HIV-positive patients often despite the introduction of antiretroviral therapy
2. Bacteria, which are the etiological factors of these infections, constitute a very diverse group, which indicates a high diagnostic value of microbiological cultures in this population
3. *Staphylococcus aureus* was the most frequently found bacterium from all collected sites, however, methodological limitations of the work (no detailed clinical data) does not allow us to clearly determine its pathogenicity

REFERENCES

1. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362(9377):22-9.
2. Thorlund K, Horwitz MS, Fife BT, Lester R, Cameron DW. Landscape review of current HIV 'kick and kill' cure research - some kicking, not enough killing. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):595.
3. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, La Rosa A, Sampson J, Wentworth D, et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *Aids* 2010;24(5):697-706.
4. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010;116(22):5306-15.
5. Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, Reiss P, Ledergerber B, Gatell J, et al. Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *Aids* 2012;26(3):315-23.
6. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S195-203.
7. Bjerck SM, Baker JV, Emery S, Neuhaus J, Angus B, Gordin FM, et al. Biomarkers and bacterial pneumonia risk in patients with treated HIV infection: a case-control study. *PLoS One* 2013;8(2):e56249.
8. Szczeklik A. GP. Interna Szczeklika 2015;ISBN: 978-83-7430-461-0:1568-79.
9. AIDS P. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. ISBN 978-83-925140-6-0. 2013:137-40.
10. Szewczyk E. Diagnostyka mikrobiologiczna 2006;ISBN 978-83-01-14473-9. by WN PWN

2. Zakażenie HIV należy do wtórnych niedoborów odporności oprócz innych chorób powodujących wtórne niedobory odporności, takie jak nowotwory i choroby metaboliczne (np. cukrzyca) a także niektóre terapie: przewlekła terapia glikokortykosteroidami i innymi lekami immunomodulacyjnymi. Stany te również predysponują do występowania zwiększonej liczby zakażeń bakteryjnych, a nie były ujęte w dostępnej bazie danych (6).

Zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS wśród pacjentów zakażonych HIV są przedmiotem prac badawczych, ciągle niedostatecznie poznanym.

WNIOSKI

1. Zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS występują często u pacjentów z zakażeniem HIV, mimo wprowadzenia terapii antyretrowirusowej
 2. Bakterie będące czynnikami etiologicznymi tych zakażeń stanowią bardzo różnorodną grupę, co wskazuje na wysoką wartość diagnostyczną posiewów mikrobiologicznych w tej populacji pacjentów
 3. Najczęściej stwierdzaną bakterią ze wszystkich pobranych miejsc był *Staphylococcus aureus*, jednakże ograniczenia metodologiczne pracy (brak szczegółowych danych klinicznych) nie pozwalają jednoznacznie określić jego patogenności
-
11. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków; <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/rekomendacje-stosowanie-ant-w-wybranych-zak-skory.pdf>; udostępnione w dniu 16.12.2017 r.
 12. Industry. FaDAGf. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. Maryland: US Department of Health and Human Services. 2010.
 13. Fournier B, Philpott DJ. Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):521-40.
 14. Shet A, Mathema B, Mediavilla JR, Kishii K, Mehandru S, Jeane-Pierre P, et al. Colonization and subsequent skin and soft tissue infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cohort of otherwise healthy adults infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2009;200(1):88-93.
 15. Rafei K, Lichenstein R. Airway infectious disease emergencies. *Pediatr Clin North Am* 2006;53(2):215-42.
 16. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 5:S350-9.
 17. Miller M, Cespedes C, Bhat M, Vavagiakis P, Klein RS, Lowy FD. Incidence and persistence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a community

- sample of HIV-infected and -uninfected drug users. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):343-6.
18. Imaz A, Pujol M, Barragan P, Dominguez MA, Tiraboschi JM, Podzamecz D. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2010;12(3):153-63.
 19. Cole J, Popovich K. Impact of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10(3):244-53.
 20. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, et al. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:349597.
 21. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis*. 2001;183 Suppl 1:S1-4.
 22. Prakash D, Saxena RS. Distribution and antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens causing urinary tract infection in urban community of Meerut city, India. *ISRN Microbiol* 2013;2013:749629.
 23. Gupta S, Kapur S, Padmavathi D. Comparative prevalence of antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infection cases from representative States of northern and southern India. *J Clin Diagn Res* 2014;8(9):DC09-12.
 24. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36(3):616-48.
 25. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1-13.
 26. De Pinho AM, Lopes GS, Ramos-Filho CF, Santos Oda R, De Oliveira MP, Halpern M, et al. Urinary tract infection in men with AIDS. *Genitourin Med* 1994;70(1):30-4.
 27. Schonwald S, Begovac J, Skerk V. Urinary tract infections in HIV disease. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(3-4):309-11.
 28. Breyer BN, Van den Eeden SK, Horberg MA, Eisenberg ML, Deng DY, Smith JF, et al. HIV status is an independent risk factor for reporting lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2011;185(5):1710-5.
 29. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* 2016;4(5).
 30. Evans JK, McOwan A, Hillman RJ, Forster GE. Incidence of symptomatic urinary tract infections in HIV seropositive patients and the use of cotrimoxazole as prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Genitourin Med* 1995;71(2):120-2.
- Otrzymano: 8.08.2019 r.
Zaakceptowano do publikacji: 17.10.2019 r.
Adres do korespondencji:
e-mail: agata.skrzat@op.pl