

УДК 616.62-008.64

Структура возбудителей и их антибиотикорезистентность при инфекциях нижних конечностей у больных сахарным диабетом

В.В. Привольнев¹, Г.К. Решедько¹, В.А. Савкин², О.И. Кречикова¹¹ ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава», Смоленск, Россия² Смоленская областная клиническая больница, Смоленск, Россия

В данной статье представлены результаты исследования структуры возбудителей инфекций стопы при *сахарном диабете* (СД) и их чувствительности к антибиотикам. За период с 2006 по 2008 гг. от пациентов с подтвержденной инфекцией диабетической стопы было выделено 288 штаммов микроорганизмов, из которых аэробы составили 74,6%, анаэробы – 25,4%. Ассоциации различных аэробных бактерий обнаруживались в 54,9% случаях, ассоциации аэробов с анаэробами – в 24,2% случаях; у 16,5% пациентов выделена монокультура. Ведущим грамположительным возбудителем инфекций диабетической стопы оказался *S. aureus*, грамотрицательным возбу-

дителем – *P. aeruginosa*. Доля метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* составила 49%. Все исследованные штаммы *S. aureus* сохраняли чувствительность к ванкомицину и триметоприму/сульфаметоксазолу. Резистентность *P. aeruginosa* к гентамицину, цiproфлоксацину, амикацину, имипенему и цефтазидиму составила 96,4, 57,1, 53,6, 42,9 и 32,1% соответственно. Возбудители семейства *Enterobacteriaceae* сохраняли высокую чувствительность (100%) только к карбапенемам.

Ключевые слова: инфекции диабетической стопы, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, антибиотики, резистентность.

Etiology of Diabetic Foot Infections and *In Vitro* Activity of Antimicrobial Agents

V.V. Privolnev¹, G.K. Reshedko¹, V.A. Savkin², O.I. Krechikova¹¹ Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia² Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

This article presents the results of the study to determine etiology and antimicrobial susceptibility in *diabetic foot infections* (DFI). A total of 288 isolates were obtained from patients with confirmed DFI by fine-needle aspiration/biopsy during the period of 2006–2008. Aerobes were isolated more frequently than anaerobes (74.6% versus 25.4%). Infections were polymicrobial in 83.5% of cases (aerobic combinations – 54.9%, aerobes + anaer-

obes – 24.2%). The most common gram-positive and gram-negative pathogens were *S. aureus* and *P. aeruginosa*, respectively. Prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was 49%. All *S. aureus* strains tested were susceptible to vancomycin and trimethoprim/sulfamethoxazole. Resistance to gentamycin, ciprofloxacin, amikacin, imipenem and ceftazidime among *P. aeruginosa* strains were the following: 96.4, 57.1, 53.6, 42.9, and 32.1%, respectively. Enteric bacteria remained fully susceptible (100%) to carbapenems only.

Key words: diabetic foot infection, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, antimicrobials, resistance.

Контактный адрес:
Владислав Владимирович Привольнев
Эл. почта: privolnev@antibiotic.ru

Введение

Основными микроорганизмами, колонизирующими кожные покровы больных сахарным диабетом, как и инфицирующими их, являются аэробные грамположительные кокки. При микробиологическом исследовании поражений нижних конечностей при синдроме диабетической стопы без риска ампутации наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus* и β -гемолитические стрептококки (групп А, В, С, G) [1]. От пациентов, длительно болеющих и имеющих хронические инфицированные язвы стоп с высокой вероятностью необходимости ампутации, относительно часто выделяют энтерококки, энтеробактерии, анаэробы, *Pseudomonas aeruginosa*. Предшествующие госпитализации, длительная терапия антимикробными препаратами широкого спектра действия и хирургическое лечение являются предрасполагающими факторами к инфицированию язв стопы полирезистентными микроорганизмами, например метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (MRSA) и полирезистентными энтерококками, что значительно ухудшает прогноз у пациентов с диабетической стопой [1].

Отмечается увеличение числа пациентов, инфицированных MRSA. Интересно, что первые случаи выделения *S. aureus* с промежуточным уровнем резистентности к ванкомицину, были зарегистрированы именно у пациентов с инфекцией нижних конечностей на фоне сахарного диабета [2]. При острой инфекции стопы у диабетика, который не получал ранее антимикробную терапию по данному поводу, в большинстве случаев наблюдается моноинфекция аэробными грамположительными кокками. При хронической форме, как правило, имеется инфекция полимикробной этиологии [3]. При микробиологическом исследовании в таких случаях могут быть выделены 3–5 микроорганизмов, включая грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии и анаэробы [4].

Проведенные исследования иллюстрируют структуру и антибиотикорезистентность возбудителей у диабетиков с инфекцией стоп. Однако разные работы зачастую представляют существенно различающиеся данные о роли тех или иных возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам. До сих пор моментом для дискуссий остается потенциальная роль анаэробов в развитии инфекции стоп у пациентов с сахарным диабетом. Также всегда актуально иметь локальные данные по антибиотикорезистентности, которые могут отличаться от данных литературы.

В нашу задачу входило изучить структуру и спектр устойчивости к антибиотикам микроорга-

низмов, выделенных у больных сахарным диабетом с инфекцией стоп, находившихся на лечении в Смоленской областной клинической больнице.

Материал и методы исследования

В исследование включались взрослые пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типа с инфекцией стоп, госпитализированные в стационары Смоленска в 2006–2008 гг. Инфекционный процесс должен был локализоваться не выше уровня коленного сустава, без показаний к срочной ампутации и при отсутствии другой инфекционной патологии, требующей антибиотикотерапии.

Забор клинического материала осуществлялся при помощи биопсии тканей из очага инфекции или игольной аспирации до назначения антибиотиков после хирургической обработки раны с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Забранный материал помещался в стерильные герметичные контейнеры с транспортной средой Copan Innovatoin, Италия, Sterile Transport Swab «AMIES». На каждый образец заполнялось соответствующее направление. Исследование клинического материала проводилось в локальной микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск). Идентификация этиологически значимых возбудителей осуществлялась в соответствии со стандартными методиками, бактериальная обремененность определялась путём подсчёта колоний на плотных питательных средах, чувствительность выделенных чистых культур – методом разведения в агаре с определением МПК. Определение чувствительности и интерпретация результатов проводились в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 [5].

Результаты исследования

В период с 2006 по 2008 гг. было обследовано 102 пациента. Во всех случаях был подтверждён диагноз инфекции стопы на фоне сахарного диабета. Выяснялось, что все пациенты уже имели эпизоды госпитализации по поводу инфекций в области стоп в течение последних 6 месяцев.

Средний возраст пациентов составлял 60,5 лет. Средний стаж заболевания сахарным диабетом – 11,6 лет. Среди пациентов мужчины составили 49%, женщины – 51%. Пациентов с сахарным диабетом первого типа было 9,7%, со вторым типом – 90,3%.

В 11 (20,7%) случаях потенциально этиологически значимых бактерий обнаружено не было. Всего выделено 288 штаммов микроорганизмов, из которых – 215 (74,6%) аэробных и 73 (25,4%) анаэробных. Ассоциации различных аэробных бактерий обнаруживались в 50 (54,9%) случаях,

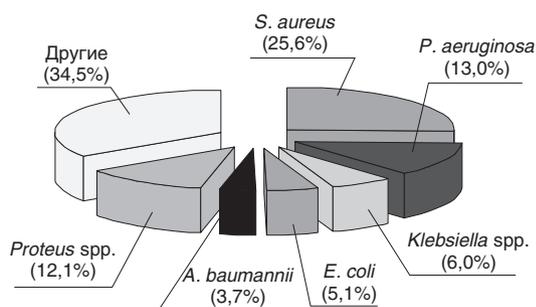


Рис. 1. Структура аэробных возбудителей при инфекции стоп у пациентов с сахарным диабетом.

ассоциации аэробов с анаэробами в – 22 (24,2%) случаях и нескольких различных анаэробов – в 4 (4,4%) случаях. У 15 (16,5%) пациентов выделена монокультура.

В целом, в составе аэробных возбудителей наиболее часто выделялись *Staphylococcus aureus* – 25,6%, *Pseudomonas aeruginosa* – 13,0%, *Proteus spp.* – 12,1%. Соответственно, ведущим грамположительным возбудителем являлся *S. aureus*, грамотрицательным – *P. aeruginosa* (рис. 1).

Среди *S. aureus* резистентными к оксацилину были 27 (49%) штаммов, линкозамиды и фторхинолоны также обладали низкой *in vitro* активностью. Все исследованные штаммы данного микроорганизма сохраняли чувствительность к ванкомицину и триметоприму/сульфаметоксазолу (рис. 2).

Резистентность *P. aeruginosa* (рис. 3) к гентамицину составила 96,4% (27/28), к ципрофлоксацину – 57,1% (16/28), к амикацину – 53,6% (15/28), к имипенему – 42,9% (12/28), к цефтазидиму – 32,1% (9/28).

Представители семейства *Enterobacteriaceae* сохраняли высокую *in vitro* чувствительность только к карбапенемам, к которым резистентных штаммов обнаружено не было. В то же время устойчивость к другим группам препаратов широко распространена. Так, среди *P. mirabilis* резистентными к цефотаксиму и цефтазидиму были 6/15 (40%) штаммов, к цефепиму – 46,7% (7/15), к амоксицилину/клавуланату – 33,3% (5/15), к ципрофлоксацину – 26,7% (4/15). Среди штаммов *E. coli* резистентными к амоксицилину/клавуланату и ципрофлоксацину были 54,5% (6/11), к цефотаксиму, цефтазидиму и цефепиму – 36,4% (4/11) штаммов.

Резистентность анаэробных возбудителей не определяли в связи с предсказуемостью фенотипа резистентности в зависимости от вида микроорганизма и дискуссионным значением анаэробных микроорганизмов в этиологии инфекций диабетической стопы.

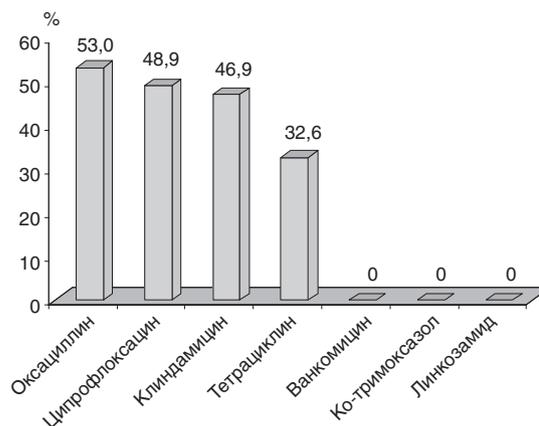


Рис. 2. Резистентность к антибиотикам (в %) выделенных штаммов *S. aureus*.

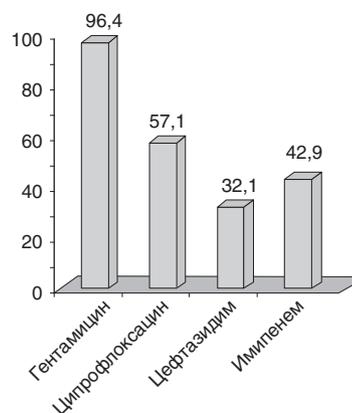


Рис. 3. Резистентность к антибиотикам (в %) выделенных штаммов *P. aeruginosa*.

Обсуждение результатов

Наличие в анамнезе у всех включенных в исследование пациентов указаний на предшествующую антибактериальную терапию в течение последних 6 месяцев госпитализации по поводу инфекции области стопы подтверждает положение о высокой распространённости данной патологии среди диабетиков и о высоком риске рецидива. Одновременно это повышает риск выявления у этой категории пациентов полирезистентных возбудителей. С современных позиций только глубокая биопсия может дать истинную информацию об этиологии инфекции. Сравнение результатов поверхностных мазков с результатами биопсий у тех же пациентов, которое провёл В.А. Lipsky в 2004 году, показало различие в более чем 60% случаев [1]. Исследования показывают, что поверхностный забор материала даёт более широкий спектр микроорганизмов по сравнению с глубокой биопсией, что, конечно же, свидетельствует о контаминации

материала контаминирующей кожу микрофлорой. Что, например, было продемонстрировано в крупном международном исследовании, проведенном R. Slater и соавт. [6].

Поэтому в данной работе использовали именно глубокую биопсию для получения материалов для микробиологического исследования, что, вероятно, и послужило причиной некоторого количества отрицательных результатов. Получение относительно большого числа анаэробов и микробных ассоциаций не противоречит данным, полученным в ряде близких по дизайну зарубежных работ.

Известно, что основными микроорганизмами, инфицирующими кожные покровы больных сахарным диабетом, являются аэробные грамположительные кокки. Так, в исследовании P. Cavanagh и соавт. показано, что, в целом, при синдроме диабетической стопы наиболее часто выделяют *S. aureus* и бета-гемолитические стрептококки [7]. Кроме того, от пациентов, длительно болеющих, имеющих хронические инфицированные язвы стоп, чаще выделяют энтерококки, энтеробактерии, неферментирующие грам(-) бактерии и облигатные анаэробы. Предшествующие госпитализации и длительная терапия антимикробными препаратами широкого спектра действия являются основными предрасполагающими факторами к инфицированию язв стопы полирезистентными микроорганизмами, в частности MRSA и полирезистентными энтерококками [2].

Основными возбудителями инфекций стоп у диабетиков в данном исследовании были *S. aureus*, *P. aeruginosa*, представители семейства *Enterobacteriaceae* и анаэробные микроорганизмы. Штаммы *S. aureus* имели крайне высокую частоту

резистентности к бета-лактамам, фторхинолонам, линкозамидам (следовательно, и к макролидам). Штаммы *P. aeruginosa* характеризовались высокой частотой резистентности ко всем изученным антибиотикам. Отмечена высокая частота резистентности представителей семейства *Enterobacteriaceae* (в частности *P. mirabilis* и *E. coli*) к амоксациллину/клавуланату, гентамицину, цефалоспорином и фторхинолонам. Таким образом, выделенные микроорганизмы в большом проценте случаев резистентны к препаратам, наиболее часто применяемым для лечения инфекций диабетической стопы в российских стационарах. Чувствительность сохраняется к ванкомицину и линезолиду для *S. aureus* и имипенему у энтеробактерий. Таким образом, в нашем исследовании, несмотря на то что наиболее распространенным возбудителем остается *S. aureus*, тем не менее профиль его антибиотикорезистентности несколько отличается от полученного в западных исследованиях [9, 10]. В то же время, в отличие от ряда исследований, в нашей работе значительно более часто выделялись анаэробные микроорганизмы (25,4%), а также ассоциации аэробных и анаэробных возбудителей (24,2%).

Также отчетливо прослеживалась выраженная роль *P. aeruginosa* как основного грамотрицательного патогена, обладающего высокой степенью резистентности к антибактериальным препаратам, традиционно используемым для лечения инфекций, вызванных данным микроорганизмом. Количество выделенных штаммов *P. aeruginosa* (13% от всех аэробных возбудителей) было существенно выше, чем в аналогичных зарубежных исследованиях [3, 11].

Литература

1. Lipsky B.A. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1):S68-77.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* – Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 902.
3. Cunha B. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg* 2000; 39:253-7.
4. Armstrong D.G., Liswood P.J., Todd W.F. Prevalence of mixed infections in the diabetic pedal wound: a retrospective review of 112 infections. 1995 William J. Stickle bronze award. *J Am Pediatr Med Assoc* 1995; 85:533-7.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Эйдельштейн М.В. 2004 г.
6. Slater R., Lazarovitch T., Boldur I., et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet Med* 2004; 21:705-9.
7. Cavanagh P., Lipsky B.A., Bradbury A.W., Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005;366:1725-35.
8. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care: 7–8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 1999; 22:1354-60.
9. Jeffcoate W.J., Harding K.G. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361: 1545-51.
10. Singh N, Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.
11. Ge Y., MacDonald D., Hait H., et al. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002; 19:1032-4.