

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ СРЕДСТВАМ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

БАТУРИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: prof.baturin@gmail.com

БОЛАТЧИЕВ АЛЬБЕРТ ДОБАЕВИЧ, аспирант кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: bolatalbert@gmail.com

ЗИНЧЕНКО ОЛЕГ ВАСИЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: regionar2008@yandex.ru

БАТУРИНА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: nimdark@mail.ru

КУНИЦИНА ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА, врач-бактериолог ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Россия, 355042, Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 50/2, e-mail: kynavi@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить изменение состава микроорганизмов при синдроме диабетической стопы и оценить изменение их чувствительности к антибактериальным препаратам за последние 10 лет. **Материал и методы.** Обследовали больных с диагнозом «сахарный диабет II типа, осложненный синдромом диабетической стопы». При обследовании больных из очага язвенно-некротического поражения на стопе проводился забор биологического материала с последующим бактериологическим исследованием. Обследовано 55 больных в 2006 г. и 748 больных в 2016 г. **Результаты и их обсуждение.** В 2006 г. в составе микроорганизмов, выделяемых из раны, преобладали *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus spp.* В 2016 г. по-прежнему доминировали *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus spp.*, однако были обнаружены *Enterococcus spp.* (18,9% от числа грамположительных микроорганизмов), а также *P. aeruginosa* (11,5% от общего количества выделенных грамотрицательных бактерий). В 2006 г. доля *S. aureus*, резистентного к метициллину (MRSA), составила 31%. Устойчивость *Enterobacteriaceae spp.* к цефалоспорином третьего поколения (цефотаксим) составляла 37%, а к имипенему/меропенему — 7%. В 2016 г. доля MRSA составляла 42,5%. В 2016 г. выявлялась высокая резистентность *Enterobacteriaceae spp.* к цефалоспорином третьего поколения (к цефотаксиму — 63,5% и к имипенему/меропенему — 43,5%). **Выводы.** За прошедшие 10 лет у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы наметилась отчетливая тенденция нарастания доли MRSA. Среди грамотрицательных микроорганизмов существенно возросло количество *Enterobacteriaceae spp.* — продуцентов β-лактамаз расширенного спектра действия, в том числе микроорганизмов, резистентных к карбапенемам.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, резистентность, антибиотикочувствительность, сахарный диабет, MRSA.

Для ссылки: Изменение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам у больных с синдромом диабетической стопы за последние 10 лет / В.А. Батуриной, А.Д. Болатчиева, О.В. Зинченко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.12—15. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).12-15.

CHANGE IN MICROORGANISM SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME OVER THE PAST 10 YEARS

BATURIN VLADIMIR A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of clinical pharmacology of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: prof.baturin@gmail.com

BOLATCHIEV ALBERT D., postgraduate student of the Department of clinical pharmacology of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: bolatalbert@gmail.com

ZINCHENKO OLEG V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of anesthesiology, resuscitation and emergency of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: regionar2008@yandex.ru

BATURINA MARIA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of clinical pharmacology of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: nimdark@mail.ru

KUNITSINA ELENA A., bacteriologist of Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russia, 355042, Stavropol, 50 let VLKSM str., 50/2, e-mail: kynavi@mail.ru

Abstract. Aim. The changes in constitution of microorganisms in diabetic foot syndrome have been studied. The difference in their sensitivity to antibacterial drugs over the past 10 years has been assessed. **Material and methods.** The study was performed on patients with diagnosis: «Type 2 diabetes complicated with diabetic foot syndrome».

Biological material was sampled from ulcerative necrotic lesions on the feet when examining patients followed by bacteriological study. 55 patients were examined in 2006 and 748 patients — in 2016. **Results and discussion.** In 2006 the microorganisms isolated from the wound were dominated by *Enterobacteriaceae spp.* and *Staphylococcus spp.* In 2016 it was still dominated by *Enterobacteriaceae spp.* and *Staphylococcus spp.* However, there were found *Enterococcus spp.* (18,9% from the number of gram-positive microorganisms) as well as *P. aeruginosa* (11,5% from the total number of isolated gram-negative bacteria). In 2006 the proportion of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was 31%. Resistance of *Enterobacteriaceae spp.* To the 3rd-generation of cephalosporin (cefotaxime) was 37%, and to imipenem/meropenem was 7%. In 2016 the proportion of MRSA was 42,5%. In 2016 a high resistance of *Enterobacteriaceae spp.* To the 3rd-generation of cephalosporin (cefotaxime — 63,5% and imipenem/meropenem — 43,5% was revealed). **Conclusion.** Over the past 10 years there has been a clear tendency of increase in proportion of MRSA in diabetic patients with diabetic foot syndrome. The number of *Enterobacteriaceae spp.*, which is producer of extended-spectrum beta-lactamases, including microorganisms resistant to carbapenems, has increased significantly among gram-negative microorganisms.

Key words: diabetic foot syndrome, resistance, antibiotic sensitivity, diabetes mellitus, MRSA.

For reference: Baturin VA, Bolatchiev AD, Zinchenko OV, Baturina MV, Kunicina EA. Change in microorganism sensitivity to antibacterial agents in patients with diabetic foot syndrome over the past 10 years. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 12—15. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(5).12-15.

Введение. В настоящее время сахарный диабет является серьезной социально значимой проблемой, распространенность которой стремительно увеличивается. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), 382 млн человек в мире страдают данным заболеванием, причем прогнозируется, что к 2035 г. эта цифра достигнет 592 млн [1]. Вместе с растущей долей диабетических больных увеличивается и распространенность осложнений сахарного диабета, в том числе и синдрома диабетической стопы. У лиц с диагнозом «сахарный диабет» пожизненный риск развития инфекций стоп составляет 25%. Среди диабетических больных развитие данного осложнения является наиболее частой причиной госпитализаций [2]. По данным статистики, у лиц, страдающих сахарным диабетом II типа, потребность в проведении ампутаций нижних конечностей выше в 30—40 раз по сравнению с лицами без диабета. При этом уровень пятилетней смертности после проведения ампутации составляет 39—68% [3].

Для терапии язвенно-некротических поражений у больных сахарным диабетом масштабно применяются различные антибактериальные препараты и их комбинации. Очевидно, что для рационального применения противомикробных средств и эмпирического назначения стартовой антибиотикотерапии необходимо учитывать, что за последние десятилетия отмечается повсеместный и стремительный рост устойчивости микробов к противомикробным препаратам. Анализ многолетней динамики формирования резистентности микроорганизмов позволяет проследить тенденции этого процесса [4, 5, 6].

Цель исследования — изучить изменение состава микроорганизмов при синдроме диабетической стопы в 2006 и 2016 гг. и оценить изменение их чувствительности к антибактериальным препаратам за последние 10 лет.

Материал и методы. Исследование проводилось в 2006 г. (55 пациентов) и 2016 г. (748 пациентов). В исследовании принимали участие пациенты с диагнозом «сахарный диабет II типа, осложненный синдромом диабетической стопы».

В ходе исследования для оценки структуры микрофлоры в очаге язвенно-некротического поражения на стопе проводилась бактериологическая диагностика в соответствии с принятыми методическими рекомендациями [7, 8]. Проводилось выделение микрофлоры раневого отделяемого и ее чувствительность к широкому кругу антибиотиков. Для оценки чувствительности микрофлоры раневого отделяемого к антибактериальным препаратам использовался стандартизированный диско-диффузионный метод. Полученные данные подвергались сравнительному анализу.

Результаты и их обсуждение

Сравнение состава микроорганизмов, выделенных у пациентов с синдромом диабетической стопы в 2006 и 2016 гг.

В 2006 г. от 55 больных было выделено 85 различных штаммов микроорганизмов. В монокультуре в 52,9% случаев была обнаружена грамположительная флора, а в 48,1% случаев — грамотрицательная. Среди грамположительных бактерий наиболее часто встречался *Staphylococcus spp.* — 42,6% случаев, а среди грамотрицательных преобладали штаммы *Enterobacteriaceae spp.* — 48,1%. Заметно реже выделялись стрептококки (*Streptococcus spp.*), синегнойная палочка (*P. aeruginosa*) и другие микроорганизмы. При этом *P. aeruginosa* была выделена исключительно как компонент микробных ассоциаций. Ассоциации микроорганизмов в очаге язвенно-некротического поражения включали два и более видов микроорганизмов. Наиболее часто в ассоциациях встречались *Staphylococcus spp.* с *Enterobacteriaceae spp.* — 43,54%; *Streptococcus spp.* с *Enterobacteriaceae spp.* — 29,3%.

В 2016 г. было обследовано 748 пациентов, у которых был выделен 851 штамм бактерий, из которых в монокультуре грамположительные микроорганизмы составили 59,8%, а грамотрицательные — 38,1%. Среди грамположительных бактерий в монокультуре чаще всего выявляли *S. aureus* — 36,9% и *Enterococcus spp.* — 18,9%. Состав грамотрицательных бактерий был представлен в основном *Enterobacteriaceae spp.* — 22,6%.

Кроме того, в монокультуре в 11,5% случаев была выделена синегнойная палочка (*P. aeruginosa*). В ассоциациях наиболее часто встречались следующие комбинации: *E. faecalis* с *Enterobacteriaceae* — 33,5%; *S. aureus* с *E. faecalis* — 23,1%; *S. aureus* с *Enterobacteriaceae* — 17,9%.

Следует отметить, что видовой состав грамотрицательных микроорганизмов (312 штаммов — 100%) был представлен следующим образом: *Enterobacteriaceae spp.* — 68,6%, среди которых *E. coli* — 27,2%, *Proteus spp.* — 20,2%, *Enterobacter aerogenes* — 11,9%, *Klebsiella spp.* — 7,4%. Также среди грамотрицательных микроорганизмов в 25% случаев была выделена *P. aeruginosa* (что составляет 11,5% выделенных микробов в монокультуре) и в 6,4% случаев — *Acinetobacter baumannii*.

Изменение резистентности микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого у пациентов с синдромом диабетической стопы в 2006 и 2016 гг.

В исследовании 2006 г. устойчивость *S. aureus* к оксациллину (MRSA) и, естественно, к другим β-лактамам составила 31%. При этом ванкомицин был эффективен в отношении 100% штаммов *S. aureus*. *Enterobacteriaceae spp.* имели высокий уровень резистентности к аминопенициллинам (81%), к первому поколению цефалоспоринов (69,2%). Резистентность к цефалоспорином третьего поколения (цефотаксим) составила 37%. Низкий уровень устойчивости отмечался к цефепиму — 7%, имипенему/меропенему — 7%. Активность аминогликозидов различалась. К гентамицину было резистентно 74% штаммов, а к амикацину — 25%. Крайне высокой была устойчивость к хлорамфениколу — 92%. Довольно высоким был уровень резистентности к представителю фторхинолонов — ципрофлоксацину — 33%.

Следует обратить внимание на резистентность *P. aeruginosae*, учитывая высокий потенциал формирования антибиотикорезистентности у этого микроорганизма. В 2006 г. штаммы *P. aeruginosae*, выделенные из некротического очага у больных с синдромом диабетической стопы, были устойчивы к карбапенемам (имипенем/меропенем) всего в 4% случаев. Высокой эффективностью характеризовались цефалоспорины III—IV поколения: цефоперазон — 12% резистентных штаммов *P. aeruginosae*, цефтазидим — 4%, цефепим — 9%. К аминогликозидам резистентность составляла для гентамицина — 68%, для амикацина — 9%. К ципрофлоксацину было выделено 24% устойчивых штаммов.

Через 10 лет (в 2016 г.) картина антибиотикорезистентности претерпела значительные изменения. Резистентность *S. aureus* к оксациллину (MRSA) и другим β-лактамам составила 42,5%. При этом эффективность ванкомицина по-прежнему составляет 100%. По отношению к *Enterococcus spp.* наиболее активными были ванкомицин — 100%

чувствительных штаммов и ампициллин — 94,4% чувствительных штаммов. При этом устойчивость к рифампицину составила 18,7%, имипенему/меропенему — 36,7%.

Энтеробактерии, как и 10 лет назад, имели высокий уровень резистентности к β-лактамам антибиотикам. Устойчивость *E. coli* к ампициллину составляла 74,1%. Даже амоксицилин/клавуланат был эффективен только в отношении 48,2% штаммов. Высокий уровень резистентности был к цефотаксиму — 63,5%, цефоперазону — 52,9%, цефтазидиму — 60%. Особенно ярко прослеживалось нарастание резистентности к цефепиму — до 60%. Высокорезультативные 10 лет назад карбапенемы утратили свою былую эффективность. Обнаружено 43,5% штаммов *E. coli*, резистентных к имипенему/меропенему. Практически единственный антибиотик цефоперазон/сульбактам эффективно подавлял *E. coli*, устойчивость к нему составила всего 3,5%. Резистентность к гентамицину составила 56,5%, к амикацину — 24,7%. Еще больше увеличилась резистентность к ципрофлоксацину — до 51,8%.

Серьезную клиническую проблему в 2016 г. стала представлять антибиотикорезистентность *Klebsiella spp.* Устойчивость выделенных штаммов *Klebsiella spp.* к имипенему/меропенему достигла 65,5%. Устойчивость к цефалоспорином III поколения превысила критические значения: цефоперазон — 87%, цефтазидим — 87%, цефепим — 91,3%. Только к одному антибиотику цефоперазону/сульбактаму резистентность была минимальной — 8,7%. К амикацину были устойчивы 43,5% штаммов *Klebsiella spp.*, к ципрофлоксацину — 52%.

Ранее редко выделявшийся протей приобрел клиническую значимость, особенно в сочетании с другими микроорганизмами. Устойчивость *Proteus spp.* к ампициллину составила 90,5%. Высокий уровень резистентности отмечался к цефотаксиму — 84,1%, цефоперазону — 47,6%, цефтазидиму — 60,3%. Важно отметить выраженное увеличение резистентности к цефепиму до 74,6%. Резистентность к цефоперазону/сульбактаму составила 4,8%, имипенему/меропенему — 25,4%. Аминогликозидные антибиотики были малоэффективны: резистентность к гентамицину составила 54%, к амикацину — 42,9%. Обращала внимание низкая эффективность ципрофлоксацина, к нему устойчивы были 47,6% штаммов *Proteus spp.*

Еще один представитель энтеробактерий в последние годы стал все чаще выделяться из язвенно-некротических очагов у больных сахарным диабетом — *E. aerogenes*. Антибиотикорезистентность *E. aerogenes* выглядела следующим образом: ампициллин — 91,9%, цефотаксим — 62,2%, цефтазидим — 56,8%, цефоперазон — 54,1%, цефепим — 51,4%, цефоперазон/сульбактам — 2,7%. Довольно высокий уровень устойчивости был выявлен к имипенему/меропенему — 45,9%. Резистентность к гентамицину составила 37,8%,

к амикацину — 24,3%, к ципрофлоксацину — 40,5%,

Антибиотикорезистентность *P. aeruginosae* существенно изменилась за 10 лет. Особенно заметно увеличилась резистентность к цефалоспорином. Так, к цефоперазону выделено 51,3% устойчивых штаммов *P. aeruginosae*, к цефтазидиму — 56,4%, к цефепиму — 50%. Снизилась эффективность карбапенемов. В 37,2% случаев определялась неэффективность имипенема/меропенема. В 3 раза возросла устойчивость к амикацину — до 27%. Резистентность к ципрофлоксацину достигла 47,4%. Высокую эффективность сохранял цефоперазон/сульбактам. Было выделено всего 1,3% штаммов *P. aeruginosae*, устойчивых к этому антибиотику.

В 2016 г. стали выделять из гнойно-некротических очагов *A. baumannii*. Вызывает беспокойство довольно высокая резистентность этого микроорганизма к антибиотикам. Так, к цефоперазону/сульбактаму были устойчивы 25% штаммов, к имипенему/меропенему — 40%, ципрофлоксацину — 60%. К гентамицину были устойчивы 25%, к амикацину — 15% штаммов *A. baumannii*.

Выводы:

1. В структуре возбудителей при синдроме диабетической стопы преобладают *Enterobacteriaceae spp.* и *Staphylococcus spp.*, причем за последние 10 лет увеличилась доля MRSA.

2. Кроме того, за 10 лет увеличилась доля *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae spp.*, включая *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *E. aerogenes*.

3. Значительно снизилась чувствительность микроорганизмов к цефалоспорином и карбапенемам за счет увеличения доли микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия и, вероятно, карбапенемазы.

4. Стали выделяться штаммы *A. baumannii*, имеющие слабую чувствительность к цефалоспорином и карбапенемам.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas Group Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013 / IDF Diabetes Atlas Group // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2015. — Vol. 109(3). — P.461—465.
2. Park, T.H. Management of diabetic foot: Brief synopsis for busy orthopedist / T.H. Park, A. Anand // *J. Clin. Orthop. trauma.* — 2015. — Vol. 6(1). — P.24—29.

3. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 / L. Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 103(2). — P.137—149.
4. Бюллетень антибиотикорезистентности респираторных патогенов в ОИТАР г. Ставрополя / В.А. Батурич, Е.В. Щетинин, И.Ф. Демиденко [и др.]. — Ставрополь: СтГМУ, 2014. — 24 с.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
6. Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей / под ред. С.В. Яковлева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра, 2015. — 1040 с.
7. Зубков, М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований / М.Н. Зубков // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2004. — № 2. — С.143—154.
8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (методические указания МУК 4.2.1890-04) / Н.А. Семин, С.В. Сидоренко, С.П. Резван [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2004. — № 4. — С.306—357.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas Group. IDF Diabetes Atlas Group Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 109 (3): 461–465.
2. Park TH, Anand A. Management of diabetic foot: Brief synopsis for busy orthopedist. *J Clin Orthop trauma.* 2015; 6 (1): 24–29.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103 (2): 137–149.
4. Baturin VA, Shchetinin YeV, Demidenko IF, Korableva OA. Byulleten antibiotikorezistentnosti respiratornykh patogenov v OITAR goroda Stavropolya [Bulletin of antibiotic resistance of respiratory pathogens in the Stavropol City Hospital's Intensive Care Department]. *Stavropol: StGMU.* 2014; 24 p.
5. Strachunskogo LS, Belousov YuB, Kozlov SN ed. *Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii [Practical guidance on anti-infectious chemotherapy].* Smolensk: MAKMAKh. 2007; 464 p.
6. Yakovleva SV ed. *Ratsionalnaya antimikrobnaya terapiya [Rational antimicrobial therapy: a guide for practicing doctors].* Moskva [Moscow]: Litterra. 2015. 1040 p.
7. Zubkov MN. Sbor, transportirovka biologicheskogo materiala i traktovka rezul'tatov mikrobiologicheskikh issledovaniy [Collection, transportation of biological material and interpretation of the results of microbiological studies]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy].* 2004; 2: 143-154.
8. Semin NA, Sidorenko SV, Rezvan SP et al, ed. *Opreделение chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam (Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.1890-04) [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs (Methodological guidelines MUK 4.2.1890-04)].* *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy].* 2004; 4: 306-357.