

# ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ДИНАМИКУ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАН У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Земляной А.Б.<sup>1</sup>, Зеленина Т.А.<sup>2</sup>, Салухов В.В.<sup>2</sup>, Матвеев С.А.\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства, Санкт-Петербург

УДК: 616-002.3/4:616.379-008.64-001.4-089.168.1-039.57

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.60.24.008

**Резюме.** Цель: оценить влияние полирезистентных микроорганизмов на течение раневого процесса у больных гнойно-некротическими формами СДС на амбулаторном этапе лечения с периодом наблюдения 54 недели.

**Материалы и методы:** В исследование включено 102 больных СДС с послеоперационными ранами. Возраст пациентов 58,6±1,06 лет, длительность сахарного диабета 11,5±1,02 лет. Выполнены комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, лечение послеоперационных ран по международным стандартам. В случаях клинических признаков воспаления выполнялась биопсия ран с последующим определением видового состава возбудителей и чувствительности к антибактериальным препаратам.

**Результаты:** В 57 случаях (55,9%) имелись клинические признаки воспаления легкой/умеренной степени выраженности. Остеомиелит выявлен у 19 (18,6%) больных. Возбудителями инфекционного процесса явились ассоциации от 2 до 4 аэробных микроорганизмов.

*Staphylococcus aureus* определен в 73% посевах и в 53% случаев был резистентен к оксациллину. *Acinetobacter baumannii* в 24,4% посевах, резистентная к пенициллинам и фторхинолонам в 90%, к аминогликозидам в 75% случаев; *Proteus mirabilis* в 17%, нечувствительный к пенициллинам и фторхинолонам в 86%, к аминогликозидам в 71% случаев. Всего полирезистентные микроорганизмы выявлены в 76% посевах. К 12 неделям лечения зажили все раны без клинических признаков воспаления, 50% инфицированных ран с не-полирезистентными возбудителями, послеоперационные раны с полирезистентными микроорганизмами не зажили. К 24 неделям зажили 85 и 26% инфицированных ран с непалирезистентными и полирезистентными возбудителями соответственно. К 54 неделям соответственно зажило 92% и 61% ран.

**Заключение:** Полирезистентные возбудители значительно ухудшают прогноз заживления послеоперационных ран у больных с синдромом диабетической стопы в амбулаторной практике. Наличие полирезистентных микроорганизмов следует прогнозировать во всех случаях неоднократных оперативных вмешательств на стопе в анамнезе, клинических признаках остеомиелита, площади послеоперационной раны более 18 см<sup>2</sup> и длительности существования более 14 недель.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, остеомиелит, синдром диабетической стопы, полирезистентные микроорганизмы, заживление послеоперационных ран.

## Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из самых распространенных эндокринных патологий, а синдром диабетической стопы (СДС) – одним из самых калечащих его осложнений, ведущим к ранней инвалидизации и смертности пациентов [3; 4]. Так только в городе Санкт-Петербурге за последние пять лет число больных СД (преимущественно СД 2 типа) увеличилось более, чем в 1,5 раз, и в 2019 г. с учетом зарегистрированных и незарегистрированных случаев достигло 280 тыс. человек [3; 4]. Согласно российскому реестру 2013–2016 гг. распространенность СДС среди больных СД в Санкт-Петербурге

## THE INFLUENCE OF MULTIDRUG RESISTANT BACTERIA ON DYNAMICS OF POSTSURGICAL WOUNDS HEALING IN DIABETIC FOOT OUTPATIENTS

Zemlynoj A.B.<sup>1</sup>, Zelenina T.A.<sup>2</sup>, Salukhov V.V.<sup>2</sup>, Matveev S.A.\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

**Abstract.** Objective: to assess the impact of multidrug resistant bacteria on postsurgical wounds healing in diabetic outpatients with follow-up period of 54 weeks.

**Methods:** We included in the study 102 diabetic foot outpatients with postsurgical wounds. The age was 58.6±1.06 years, duration of diabetes 11.5±1.02 years. All patients were treated according to the international standards. Cultures were obtained in the cases of clinical symptoms of infection. The bacterial profile and its antibioticresistants' were detected. Appropriate antimicrobials were prescribed.

**Results:** The clinical symptoms of infection presented in 55.9% of cases. Osteomyelitis was found in 18.6% infected wounds. Most of patients grew mixed agents. *Staphylococcus aureus* was most frequently isolated agent (73% samples, including MRSA in 53% of cases). Gram-negative bacilli were found: *Acinetobacter baumannii* in 24.4% of isolates (resistant to penicillins and fluoroquinolones in 90%, and aminoglycosides in 75% of cases); *Proteus mirabilis* in 17% of isolates (resistant to penicillins and fluoroquinolones in 86%, to aminoglycosides in 71% of cases). Multidrug resistant bacteria were evaluated in 76% of isolates. All wound without clinical symptoms of infection healed to 12 week of treatment as well as 50% of wounds with multidrug sensitivity infection. 85 and 26% of infected wounds healed to 24 week with multidrug sensitivity and multidrug resistant bacteria respectively. 92 and 61% infected wounds healed to 54 week with multidrug sensitivity and multidrug resistant bacteria respectively.

**Conclusions:** The multidrug resistant bacteria delays of wounds healing in diabetic foot outpatients after surgical operations. It could expect in cases of osteomyelitis, wounds square more than 18 cm<sup>2</sup>, time before specialized treatment more than 14 weeks.

**Keywords:** diabetes mellitus, osteomyelitis, diabetic foot syndrome, multidrug resistant bacteria, postsurgical wounds healing.

достигает 5,3% [2]. Таким образом, в городе проживает более 14 тыс. больных СДС. Оперативные вмешательства на нижних конечностях, среди которых 70% – калечащие ампутации на уровне стопы, голени и бедра, выполняются в городе ежегодно около 1000 пациентам по поводу гнойно-некротических форм СДС [1]. Большинство таких операций проводятся по экстренным показаниям в условиях городских стационаров скорой помощи, пациенты выписываются с открытыми послеоперационными ранами для дальнейшего амбулаторного лечения. Длительно существующие обширные раневые поверхности подвержены с высокой вероятностью реинфицированию, персистенции

\* e-mail: nmhc@mail.ru

первичной и присоединившейся внутрибольничной инфекции, а возбудителями инфекционного процесса зачастую оказываются полирезистентные микроорганизмы (ПРМ), учитывая предыдущие госпитализации и неоднократные курсы антибактериальных препаратов широкого спектра действия [5; 7; 9]. Вовлечение костных структур с развитием хронического остеомиелита, наряду с ПРМ, затрудняет дальнейшее консервативное лечение таких больных [6; 8].

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости и видовые особенности ПРМ, а также их влияние на течение раневого процесса у больных гнойно-некротическими формами СДС на амбулаторном этапе лечения с периодом наблюдения 54 недели.

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 102 больных (56 мужчин и 46 женщин) с послеоперационными ранами, выписанных из хирургического стационара (СПб ГБУЗ ГБ № 14) после оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС. В стационаре больные поступали по экстренным показаниям, выполнялись оперативные вмешательства на стопах: вскрытие, дренирование гнойного очага или ампутации в пределах стопы в зависимости от глубины поражения. После выписки из стационара у всех больных были открытые послеоперационные раны, пациенты получали амбулаторное лечение по единым стандартам на базе СПб ГБУЗ ГБ № 14 (хирургическая обработка ран, перевязки асептическими повязками, разгрузка стоп с помощью индивидуальных разгрузочных повязок, антибактериальная терапия по показаниям).

Оценка клинических симптомов заболевания включала описание местного статуса (площадь раны, глубина раны по шкале Wagner-Armstrong, перифокальная воспалительная реакция, распространенность инфекционного процесса по шкале PEDIS [6]). При наличии клинических признаков инфицирования выполнялось микробиологическое исследование по общепринятой методике в лаборатории клинической микробиологии ФГБУ «РНИИТО» им. Вредена МЗ России (г. Санкт-Петербург). Исследование включало выделение, оценку аэробной микрофлоры из биоптатов гнойного очага и определение чувствительности микрофлоры к основным группам антимикробных средств с помощью стандартных дисков. Биопсии послеоперационных ран выполняли с помощью скальпеля после механической очистки раны. Материал помещался в стерильный контейнер со специальной средой (агар-агар) и в течение 1 часа доставлялся в лабораторию.

Период лечения послеоперационных ран составил до 54 недель.

В исследование не вошли больные с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации (органические поражения ЦНС, декомпенсированная хроническая патология сердечно-сосудистой системы, больные с тяжелыми проявлениями хронической почечной и печеночной

недостаточности, онкологическими заболеваниями, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные), а также с критической ишемией нижних конечностей.

**Статистическая обработка данных.** Все данные представлены как средняя  $\pm$  стандартное отклонение для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовался  $\chi^2$ . Для сравнения количественных переменных применялись непараметрические методы (тест Манна-Уитни). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Использовался пакет программ STATISTICA v.10.

### Результаты и обсуждение

**Клиническая характеристика пациентов.** Время существования послеоперационных ран до обращения больных за специализированной медицинской помощью и включения в исследование составило  $11,9 \pm 2,33$  недель (от 2 суток до 110 недель). При таком длительном сроке существования 57 (55,9%) ран имели клинические признаки воспаления (легкой или умеренной выраженности по шкале PEDIS [6]), и только в 45 (44,1%) случаях – без признаков. Клиническая характеристика пациентов и послеоперационных ран с признаками воспаления и без них представлена в таблице 1.

Таким образом, послеоперационные раны с клиническими признаками воспаления были значительно

**Табл. 1.** Клиническая характеристика пациентов и послеоперационных ран

Параметры	Больные без признаков воспаления (n = 45)	Больные с признаками воспаления (n = 57)
Возраст, года	55,7 $\pm$ 0,93	59,8 $\pm$ 1,71
Соотношение м/ж	24/20	32/26
Длительность СД 2 типа, года	10,0 $\pm$ 1,04	10,8 $\pm$ 1,64
Длительность существования послеоперационных ран до включения в исследование, недели	4,6 $\pm$ 1,36	17,6 $\pm$ 3,84*
Оперативные вмешательства на стопах в анамнезе	10/45 (22,2%)	20/57 (35,1%)*
Типы операций	некрэктомия	37 (82%)
	ампутации в пределах стопы	8 (18%)
Площадь послеоперационной раны, см <sup>2</sup>	6,9 $\pm$ 2,97	16,2 $\pm$ 2,47*
Глубина повреждения, шкала Wagner-Armstrong	1	8 (18%)
	2	37 (82%)
	3	0
Признаки остеомиелита	0	12 (21%)*
	1	9 (20%)
	2	36 (80%)
Степень инфицирования, шкала PEDIS	1	0*
	2	0*
	3	51 (89,5%)*
	4	6 (10,5%)*

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с ранами без клинических признаков воспаления.

большого размера (средняя площадь 16,2 см<sup>2</sup>), дольше существовали до включения в исследование (в среднем 17,6 недель) по сравнению с ранами без признаков воспаления, более чем в 60% случаев им предшествовали оперативные вмешательства – ампутации на уровне стопы. Только у больных с клиническими признаками инфицирования в 88% случаев в воспалительный процесс были вовлечены глубже лежащие структуры (сухожилия и суставы), а у 21% пациентов диагностирован хронический остеомиелит.

**Микробиологическая характеристика послеоперационных ран.** Пациентам с клиническими признаками воспаления в 41 случае были выполнены биопсии ран для определения видового состава микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам. Возбудителями инфекционного процесса явились ассоциации от 2 до 4 аэробных микроорганизмов, из взятых в работу 41 раневого биоптата высеяно всего 85 микроорганизмов. Микробный пейзаж ран характеризовался присутствием грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Грамположительные микроорганизмы встречались наравне с грамотрицательными (54 (46/85) и 46% (39/85) соответственно). Всего определено 18 видов микроорганизмов (Рис. 1).

Среди грамположительных микроорганизмов преобладал *Staphylococcus aureus* (35,5%; 30/85). Затем по частоте встречаемости следовали *Enterococcus faecalis* (13%; 11/85), коагулазонегативные стафилококки (CNS) (3,6%; 3/85 посевов), *Corynebacterium* (1,2%; 1/85), *Streptococcus* (2,3%; 2/85).

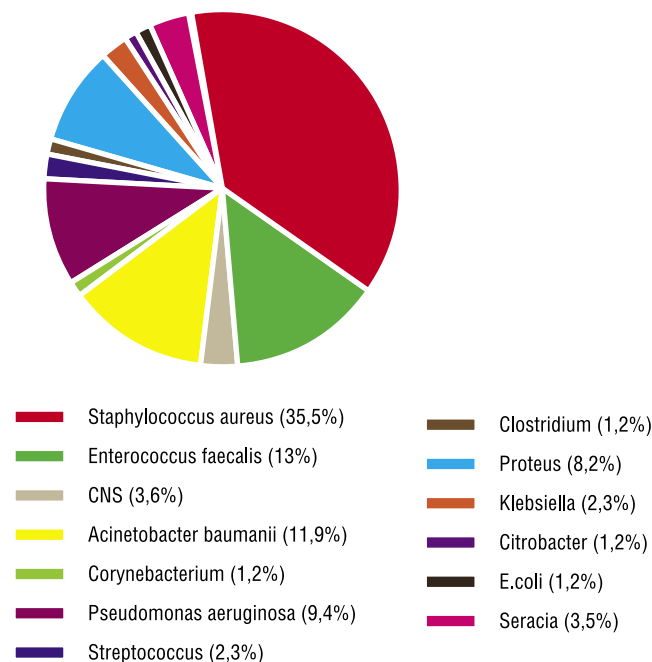


Рис. 1. Микробиологический состав послеоперационных ран больных с СДС.

*Enterobacteriaceae* составили большую часть грамотрицательных микроорганизмов (20%; 17/85), затем по частоте встречаемости следовали *Acinetobacter baumannii* (11,9%; 10/85) и *Pseudomonas aeruginosa* (9,4%; 8/85). Среди *Enterobacteriaceae* чаще всего определялся *Proteus mirabilis*, затем следовали *Seracia marcescens*, *Providencia*, *Klebsiella pneumoniae* и *Citrobacter freundii* (8,2 (7/85); 3,5 (3/85); 2,3 (2/85); 2,3 (2/85) и 1,2% (1/85) соответственно).

**Чувствительность возбудителей инфекционного процесса к антибактериальным препаратам.** Определена чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Основные группы составили *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter baumannii* (Рис. 2–4).

*Staphylococcus aureus* оказался резистентен к пенициллину во всех случаях (100%), к оксацилину (MRSA) в 53,3%. К гентамицину и эритромицину были устойчивы 60% штаммов, к ципрофлоксацину – 46,6%, к цефалоспо-

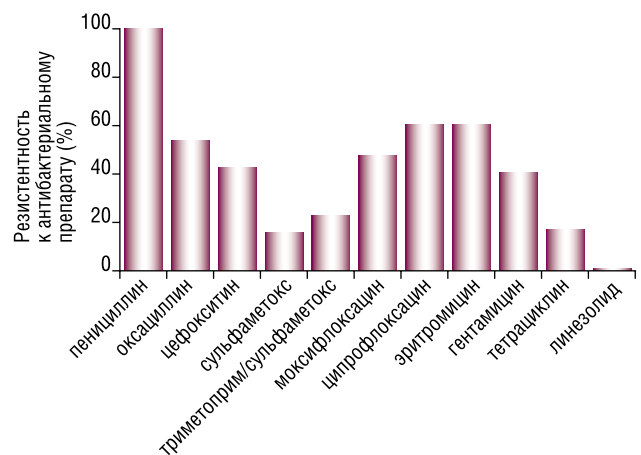


Рис. 2. Резистентность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам.

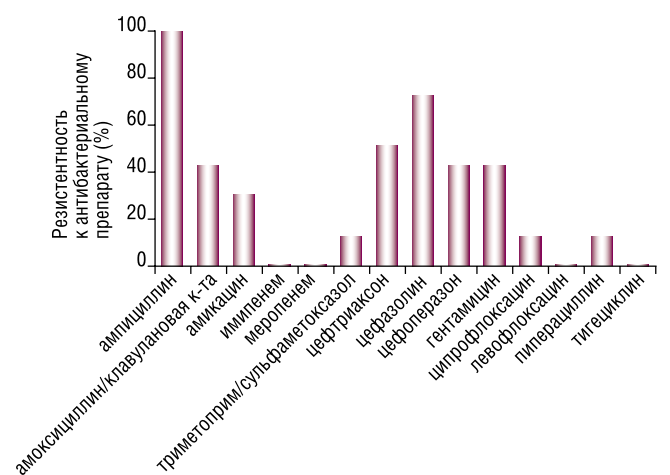


Рис. 3. Резистентность энтеробактерий к антибактериальным препаратам.

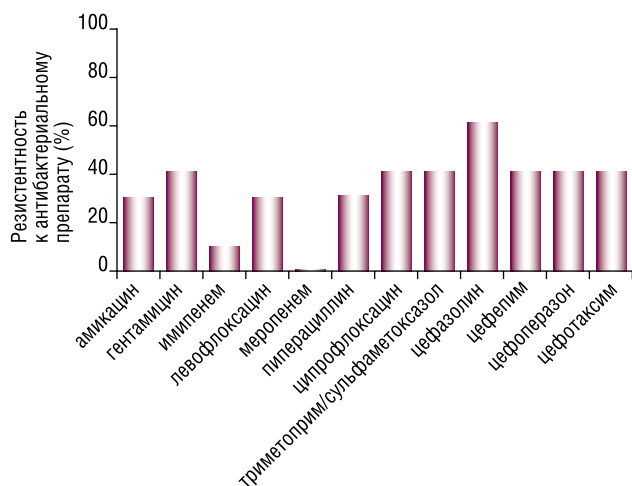


Рис. 4. Резистентность *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам.

ринам и тетрациклину – 40%. Все микроорганизмы были чувствительны к ванкомицину и линезолиду (Рис. 2).

Enterobacteriaceae были резистентны к пенициллинам, защищенным ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулоновая кислота), а также к гентамицину в 41,2% случаев. Нечувствительны к цiproфлоксацину, пиперациллину оказались 11,8% штаммов. Все микроорганизмы были чувствительны к карбапенемам, левофлоксацину, тигециклину (Рис. 3).

*Acinetobacter baumannii* оказался нечувствителен к большинству антибактериальных препаратов (Рис. 4). Резистентность к пенициллинам, защищенным ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (пиперациллин/тазобактам) составила 60%, к цефалоспорином (цефоперазон, цефотаксим, цефепим) и цiproфлоксацину – 40%, к аминогликозидам (гентамицин, амикацин) 40 и 30%, соответственно (Рис. 4).

Таким образом ПРМ встречались в большинстве биоптатов (75,6%; 31/41), полученных из инфицированных ран больных СДС. Наличие ПРМ было ассоциировано с длительным заживлением послеоперационных ран, наличием остеомиелита и высоким риском повторных ампутаций (табл. 2).

Остеомиелит диагностировался одинаково часто у больных с ПРМ и не-ПРМ (38,7 и 26,9%, соответственно). Известно, что консервативное лечение хронического остеомиелита у больных СДС зачастую малоэффективно [6; 8]. Однако 5 из 7 ран (71,4%) с остеомиелитом и не-ПРМ зажили к 54 недели консервативного лечения, тогда как в случае ПРМ не зажила ни одна рана. Таким образом, у 12 больных (38,7%) с остеомиелитом и ПРМ к 48 неделе лечения послеоперационные раны не зажили. Лечение остеомиелита потребовало дополнительных оперативных вмешательств: в двух случаях вскрытие гнойного очага со секвестрнекрэктомией и у одного больного – ампутация I пальца стопы. Одна пациентка умерла до наступления заживления раны, причиной смерти стала острая сер-

Табл. 2. Связь полирезистентных возбудителей с неблагоприятным течением раневого процесса у больных СДС на амбулаторном этапе лечения

параметры	Больные без признаков воспаления (n = 45)	Больные с не-ПРМ (n = 26)	Больные с ПРМ (n = 31)	
Длительность существования до включения в исследование, недели	4,6±1,36	14,6±3,84*	24,5±7,09* "	
Площадь послеоперационных ран, см <sup>2</sup>	6,9±2,97	13,8±1,8*	26,8±5,76* "	
Наличие остеомиелита, %	0	7 (26,9%)*	12 (38,7%)*	
Длительность заживления, недели	7,4±1,41	12,7±4,55*	27,6±8,8* "	
Число ран, заживших к 12 недели лечения, %	45 (100%)	13 (50%)*	0* †	
Число ран, заживших к 24 недели лечения, %	–	22 (85%)	8 (26%)* "	
Число ран, заживших к 48 неделям лечения, %	–	22 (85%)	19 (61%)* "	
Число ран, заживших к 54 неделям лечения, %	–	24 (92%)	19 (61%)* "	
Повторные операции на нижних конечностях	Вскрытие, некрэктомия	0	0	2
	Ампутации на уровне стопы	0	0	1
Летальность	0	0	1	

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с ранами без признаков воспаления. " –  $p < 0,05$  по сравнению с не-ПРМ. ПРМ – полирезистентные микроорганизмы.

дечно-сосудистая патология. В итоге к 54 неделе лечения не зажило 8 послеоперационных ран с остеомиелитом и ПРМ и 2 раны с остеомиелитом и не-ПРМ (Рис. 5).

Прогностическими факторами наличия ПРМ оказались: длительность существования более 14 недель, площадь раны более 18 см<sup>2</sup>, предшествующие ампутации на уровне стопы, а также наличие хронического остеомиелита.

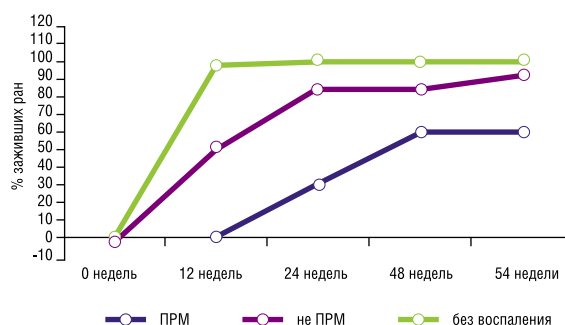


Рис. 5. Динамика заживления послеоперационных ран у больных с синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения.

**Выводы**

1. ПРМ выделяются у большинства больных с длительно сохраняющимися послеоперационными ранами и клиническими признаками воспаления на амбулаторном этапе лечения.
2. ПРМ следует ожидать у больных после ампутаций на уровне стопы с площадью послеоперационной раны более 18 см<sup>2</sup>, длительностью существования более 14 недель, а также клиническими признаками остеомиелита.
3. Отсутствие динамики раневого процесса должно быть сопряжено прежде всего с неэффективностью купирования инфекционного процесса обусловленной наличием или появлением в ране ПРМ.
4. ПРМ наряду с хроническим остеомиелитом приводят к отсутствию заживления послеоперационных ран и повторным ампутациям у больных СДС.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Ворохобина Н.В., Зеленина Т.А., Петрова Т.М. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т 7, № 4. – С. 39–44. [Vorokhobina NV, Zelenina TA, Petrova TM. Vliyeniye metoda operativnogo lecheniy bolnykh s gnojno-nekroticheskimi formami sindroma diabeticheskoy stopy na chastotu recidivirovaniy, risk povtornykh amputacij i vyzhivaemost // Infekcii v hirurgii. – 2009. – Т 7, № 4. – С. 39–44. (In Russ).]
2. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н., Артемова Е.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 170–177. [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN, Artemova EV, Shestakova MV, Dedov II. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the federal diabetes register (2013-2016) // Diabetes Mellitus. 2018; 21(3): 170-177. (In Russ).]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetic register, status 2017. // Diabetes Mellitus. – 2018;21(3):144–159. (In Russ).]
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Mellitus. – 2016;19(2):104-112. (In Russ).]
5. Насер Н.Р., Шляпников С.А. Принципы выбора схемы эмпирической антибактериальной терапии в условиях растущей антибиотикорезистентности. Проблема «сложного пациента» // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 23–27. [Naser NR, Shlypnikov SA. Principy vybora shemy empiricheskoy antibakterialnoy terpii v usloviykh rastuchej antibiotikorezistentnosti. Problema "slozhnogo pacienta" // Infekcii v hirurgii. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 23–27. (In Russ).]
6. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LF, Lipsky BA. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. Arlington, Va., American Diabetes Association. – 2018.
7. Demetriou M, Papanas N, Panagopoulos P, Panopoulou M, Maltezos E. Antibiotic Resistance in Diabetic Foot Soft Tissue Infections: A Series From Greece. // Int J Low Extrem Wounds. – 2017. – Dec; 16(4): 255-259.
8. Ndosil M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. // Diabet. Med. – 2018. – 35: 78–88.
9. Saltodlu N, Ergonul O, Tulek N, Yemisen M. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. – 70: 10–14.