

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ИЗОЛЯТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ ОТ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.Ю. Ягодина¹, О.Г. Пегушина¹, Ю.Н. Маслов², И.А. Серова²,
С.А. Наумов¹

¹ ГБУЗ Пермского края Пермская краевая клиническая больница № 2 «Институт Сердца», г. Пермь

² ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь

Резюме. В результате проведенного в хирургическом стационаре «Пермской краевой клинической больницы № 2 “Институт Сердца”» исследования антибиотикорезистентности изолятов, выделенных от пациентов с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией, выявлено типичное для отделений хирургического профиля преобладание грамположительной флоры (среди пациентов с сахарным диабетом — 75,3%, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией — 89,7%, среди пациентов контрольной группы — 61,5%). Большинство изолятов *Staphylococcus aureus* были обнаружены в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами контрольной группы (20,6% vs 4,6%, $p = 0,02$, соответственно). Выявлено, что резистентность *Staphylococcus aureus* к оксациллину выше в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравнении с группами пациентов с сахарным диабетом и контрольной группой. Значительные различия в уровнях резистентности *Staphylococcus epidermidis* к оксациллину были отмечены в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и контрольной группе (60% vs 10%, $p = 0,03$, соответственно). Учитывая особенности уровня резистентности штаммов, полученных от пациентов с иммуносупрессией, в данной группе пациентов для лечения инфекций, вызванных грамположительной флорой, в качестве эмпирической терапии предлагается использовать ванкомицин. В сравнении с контрольной группой у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще выделялся *Enterococcus faecalis* (34,5% vs 13,8%, $p = 0,02$), видимо, потому, что ВИЧ-инфекция на поздних стадиях характеризуется иммунодефицитом. Не было обнаружено значительных различий в уровне антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* в группе пациентов с сахарным диабетом в сравнении с группой контроля, этот факт может быть связан с тщательным контролем гликемии в пред-, интра- и постоперационном периодах. Эффективное лечение послеоперационных гнойно-воспалительных заболеваний бактериальной природы и противодействие развитию внутрибольничных инфекций предполагает изучение видового состава и антибиотикорезистентности микрофлоры, колонизирующей организм пациента.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, кардиохирургия, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, иммунодефицит, внутрибольничная инфекция.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF THE BACTERIA ISOLATES OBTAINED FROM THE PATIENTS WITH DIABETES AND HIV-INFECTED PATIENTS IN CARDIOSURGICAL HOSPITAL

Yagodina A.Yu., Pegushina O.G., Maslov Yu.N., Serova I.A., Naumov S.A.

Abstract. The study was performed in the Perm Krai Clinical Hospital N 2 “Heart Institute”. The aim of this study was to evaluate the antibiotic susceptibility in isolates from patients with diabetes mellitus and HIV-infected patients.

поступила в редакцию 10.11.2012
принята к печати 19.02.2013

Адрес для переписки:

Ягодина Анна Юрьевна,
к.м.н., врач-инфекционист
ГБУЗ Пермского края Пермская краевая
клиническая больница № 2 «Институт
сердца»

614016, г. Пермь, ул. Елькина, 47, кв. 6.
Тел.: (342) 281-74-81 (служебн.);
+7 919 462-28-29 (моб.).
E-mail: berymoor@perm.ru

© Ягодина А.Ю. и соавт., 2013

In all groups involved in the study (patients with diabetes mellitus, patients with HIV infection, and control group) the predomination of the Gram-positive species have been revealed. This fact is typical for surgical departments. More isolates of *Staphylococcus aureus* were found in the group of HIV-infected patients compared to patients in the control group (20.6% vs 4.6%, $p = 0.02$, respectively). Oxacillin resistance rate in *Staphylococcus aureus* was higher in the group of HIV-infected patients than in patients from the control group. Significant differences in *Staphylococcus epidermidis* resistance rate between HIV-infected patients and patients in the control group were detected for oxacillin (60% vs 10%, $p = 0.03$, respectively). It is plausible that in the group of immunocompromised patients vancomycin might be recommended for empiric therapy of infections caused by gram-positive species. The *Enterococcus faecalis* was more often isolated from HIV-infected patients in compare with patients from the control group (34.5% vs 13.8%, $p = 0.02$), probably due to severe immunodeficiency in the late stages of HIV infection. The absence of significant differences in resistance rate in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* between patients with diabetes and patients in the control group could be considered as important. This fact might be associated with judicious control of glycemia during the pre-, intra-, and postoperative time periods. Postoperative pyoinflammatory diseases remain serious obstacle for the progress in cardiosurgery. Consequently, it's important to know the characteristics of the microflora, colonizing the patients. (*Infekc. immun.*, 2013, vol. 3, N 1, p. 37–42)

Key words: antibiotic resistance rate, cardiosurgery, HIV-infection, diabetes, immunodeficiency, hospital acquired infection.

Введение

Современную хирургию характеризует развитие таких ее высокотехнологических отраслей, как кардиохирургия, трансплантология и пластическая хирургия. Серьезным препятствием их прогресса остаются послеоперационные гнойно-воспалительные заболевания бактериальной природы [1]. Изменяются стереотипы оказания медицинской помощи [2]. Широкое распространение внутрибольничных инфекций, как экзо-, так и эндогенной природы, приводит к мысли о необходимости изучения видового состава и антибиотикорезистентности микрофлоры, колонизирующей организм пациента.

Среди пациентов хирургических стационаров неуклонно растет число лиц с нарушениями иммунного статуса различного генеза (инфекционные болезни, эндокринные расстройства, возрастные изменения и т.д.). Данные пациенты находятся в группе риска по развитию послеоперационных гнойно-септических осложнений. Приводит ли иммуносупрессия к изменению видового состава микробных биоценозов, встречающихся в организме пациентов, и к появлению штаммов, отличающихся повышенной вирулентностью? Поиску ответа на этот вопрос посвящена данная статья.

Известно, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом инфекции, вызванные золотистым стафилококком, развиваются чаще, как и колонизация этим возбудителем [6, 11]. Некоторые исследования показывают, что у пациентов с диабетом чаще выделяются штаммы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) [9]. Сахарный диабет приводит к нарушению хемотаксиса лейкоцитов [8]. Снижение функции нейтрофилов обусловлено уровнем глюкозы крови. Плохая микроциркуляция затрудняет

поступление нейтрофилов к месту внедрения микроорганизмов, что приводит к развитию послеоперационных осложнений [12]. ВИЧ-инфекция связана с повышенным уровнем развития инфекций, вызванных MRSA, энтерококками [7, 10]. Поэтому есть основания считать, что иммуносупрессия увеличивает риск развития инфекционных осложнений, а результат лечения пациентов с иммунодефицитными состояниями зависит от адекватного выбора эмпирической антибиотикотерапии.

Материалы и методы

Целью исследования явилась оценка антибиотикорезистентности изолятов, выделенных от пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с сахарным диабетом, госпитализированных в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермскую краевую клиническую больницу № 2 «Институт сердца» (ГБУЗ ПК ПККБ № 2 «Институт сердца») в течение трех лет — с января 2009 по декабрь 2011 гг.

Хирургический стационар ГБУЗ ПК ПККБ № 2 «Институт сердца» рассчитан на 155 коек. За изучаемый период в данной больнице прооперировано 16 332 пациента, включая 9082 операции с искусственным кровообращением. Хирургическое лечение аневризмы аорты проводилось в 230 случаях, 7324 пациентам было проведено аортокоронарное шунтирование, операции по поводу врожденных пороков сердца сделаны в 770 случаях, по поводу приобретенных пороков сердца — в 957 случаях, хирургическое лечение периферических болезней сосудов — в 3799 случаях.

В наше исследование за изучаемый период включены все пациенты с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией, от которых были получены изоляты, выделенные из любого биологическо-

го образца. От пациентов, госпитализированных в кардиохирургический стационар, были изолированы 135 микроорганизмов. Идентификация возбудителя осуществлялась с помощью методов традиционной бактериологии. Чувствительность определялась с помощью диско-диффузионного метода, рекомендованного CLSI, к следующим антибиотикам: амикацин, гентамицин, линкомицин, эритромицин, цiproфлоксацин, рифампицин, линезолид, ванкомицин, ампициллин, оксациллин, цефтриаксон, цефепим, цефтазидим, имипенем, меропенем. Только один образец от одного пациента был включен в исследование. Пациенты контрольной группы рандомизированно выбраны из списка всех пациентов, поступивших в госпиталь за данный период, они не страдали сахарным диабетом, анализы на ВИЧ — отрицательные.

Результаты

В исследование были включены сорок один пациент с сахарным диабетом (20 мужчин и 21 женщина, средний возраст — 59,8 лет, возрастной диапазон от 14 до 75 лет) и двадцать девять пациентов с ВИЧ-инфекцией (14 мужчин и 15 женщин, средний возраст составил 30,1 год, возрастной диапазон от 15 дней до 48 лет). Контрольная группа — шестьдесят пять человек (40 мужчин и 25 женщин, средний возраст — 52 года, возрастной диапазон от 2 дней до 82 лет). Все пациенты выздоровели после операции.

Большинство штаммов от пациентов с диабетом были изолированы из мочи (29,3%), мокроты (26,8%), крови (12,2%), ран (24,4%), ткани клапанов сердца (2,4%), зева (4,9%). *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* являлись наиболее часто встречающимися возбудителями (24,4 и 24,4% соответственно), также были изолированы следующие микроорганизмы: *Staphylococcus haemolyticus* (9,8%), *Enterococcus faecium* (9,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,8%), *Staphylococcus aureus* (7,3%), *Klebsiella pneumoniae* (7,3%), *Acinetobacter calcoaceticus* (4,9%) и *Escherichia coli* (2,4%). *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* чаще выделялись из мочи (33 и 26% соответственно), *Staphylococcus epidermidis* — из крови (60%), ран (40%), мокроты (27%). Активность антибактериальных препаратов против 31 (75,6%) грамположительного микроорганизма представлена в таблице. Все штаммы *Pseudomonas aeruginosa* оказались чувствительны к имипенему, меропенему и цiproфлоксацину. *Pseudomonas aeruginosa* в 75% случаев была чувствительна к цефепиму, в 75% — к амикацину и в 75% — к цефтазидиму. Чувствительность *Klebsiella pneumoniae* к цефтриаксону, цефепиму, цiproфлоксацину, амикацину, имипенему, меропенему — 66, 66, 66, 66, 100 и 100% соответственно. Все изоляты *Acinetobacter calcoaceticus* были чувствительны к имипенему.

Большинство изолятов в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией были выделены из мочи (41%), крови (10,3%), ткани клапанов сердца (13,8%), зева (34,5%). Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* (34,5% изолятов), *Staphylococcus aureus* (20,7%), *Staphylococcus epidermidis* (17,3%), *Enterococcus faecium* (10,3%), *Streptococcus sanguis* (6,9%), *Escherichia coli* (6,9%), *Klebsiella pneumoniae* (3,4%). *Enterococcus faecalis* был выделен из мочи в 33%, зева — в 50% случаев; *Streptococcus sanguis* изолирован из крови в 67%. *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* были обнаружены при следовании ткани клапанов (75 и 25% соответственно). Чувствительность грамположительных микроорганизмов представлена в таблице. Все изоляты семейства *Enterobacteriaceae* оказались чувствительны к имипенему, меропенему.

Большинство изолятов от пациентов контрольной группы были выделены из проб мокроты (38%), отделяемого ран (22%), мочи (20%), крови (9%), зева (9%), ткани клапанов сердца (2%). Идентифицированные микроорганизмы включали *Enterococcus faecalis* — в 9 случаях (13,8%), *Staphylococcus epidermidis* — в 20 случаях (30,8%), *Enterococcus faecium* — в 8 случаях (12,3%), *Pseudomonas aeruginosa* — в 10 случаях (15,4%), *Klebsiella pneumoniae* — в 10 случаях (15,4%), *Staphylococcus aureus* — в 3 случаях (4,6%), *Escherichia coli* — в 3 случаях (4,6%), *Acinetobacter calcoaceticus* — в 2 случаях (2%). *Enterococcus faecalis* наиболее часто выделялся из мочи (23%); *Staphylococcus epidermidis* — из отделяемого ран (50%), крови (50%); *Klebsiella pneumoniae* встречалась в пробах мокроты в 32% случаев. Чувствительность грамположительных микроорганизмов представлена в таблице. Большинство штаммов семейства *Enterobacteriaceae* оказались чувствительны к цефепиму, цiproфлоксацину, имипенему, меропенему (77, 77, 100 и 100% соответственно). Все штаммы *Pseudomonas aeruginosa* были чувствительны к имипенему, меропенему и цефтазидиму.

Обсуждение

Во всех группах мы отмечаем преобладание грамположительной флоры (среди пациентов с сахарным диабетом — 75,3%, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией — 89,7%, среди пациентов контрольной группы — 61,5%), что типично для отделений хирургического профиля [3, 5]. Во всех группах *Enterococcus faecalis* наиболее часто выделялся из проб мочи. В группе пациентов с сахарным диабетом и контрольной группе *Staphylococcus epidermidis* наиболее часто выделялся из отделяемого ран.

В нашем исследовании большинство изолятов *Staphylococcus aureus* были обнаружены в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами контрольной группы (20,6%

ТАБЛИЦА. АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ 97 ИЗОЛЯТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ПАЦИЕНТОВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Вид возбудителя	Антибактериальный препарат	Изоляты, полученные от пациентов с сахарным диабетом	Изоляты, полученные от пациентов с ВИЧ-инфекцией	Изоляты, полученные от пациентов контрольной группы
		Чувствительность к антибиотикам, %		
<i>Enterococcus faecalis</i>	Gentamicin	50	60	89
	Amikacin	60	50	56
	Ampicillin	50	30	67
	Ciprofloxacin	60	60	56
	Linezolid	100	100	100
	Vancomycin	100	100	100
<i>Enterococcus faecium</i>	Gentamicin	25	66	75
	Amikacin	0	66	50
	Ampicillin	0	33	75
	Ciprofloxacin	25	66	75
	Linezolid	100	100	100
	Vancomycin	100	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gentamicin	50	83	67
	Amikacin	50	83	67
	Lincomycin	100	83	100
	Erythromycin	50	67	67
	Ciprofloxacin	100	83	100
	Imipenem	100	83	100
	Rifampicin	100	83	100
	Oxacillin	100	83	100
	Ampicillin	50	67	67
	Linezolid	100	100	100
Vancomycin	100	100	100	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Gentamicin	80	40	43
	Amikacin	80	40	43
	Lincomycin	80	40	71
	Erythromycin	70	40	71
	Ciprofloxacin	90	60	71
	Imipenem	90	60	86
	Rifampicin	90	80	86
	Oxacillin	80	40	71
	Ampicillin	60	0	43
	Linezolid	100	100	100
Vancomycin	100	100	100	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Gentamicin	75	–	–
	Amikacin	75	–	–
	Lincomycin	100	–	–
	Erythromycin	50	–	–
	Ciprofloxacin	100	–	–
	Imipenem	100	–	–
	Rifampicin	100	–	–
	Oxacillin	100	–	–
	Ampicillin	75	–	–
	Linezolid	100	–	–
Vancomycin	100	–	–	
<i>Streptococcus sanguis</i>	Lincomycin	–	100	–
	Ampicillin	–	66	–
	Linezolid	–	100	–
	Vancomycin	–	100	–
	Erythromycin	–	66	–

vs 4,6%, $p = 0,02$, соответственно). Выявлено, что резистентность *Staphylococcus aureus* к оксациллину выше в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравнении с группами пациентов с сахарным диабетом, контрольной группой. Значительные различия в уровнях резистентности *Staphylococcus epidermidis* к оксациллину были отмечены в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и контрольной группе (60% vs 10%, $p = 0,03$, соответственно). Причины повышенного уровня инфекций, вызванных MRSA, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией могут быть разнообразными (иммуносупрессия, сопутствующая патология, внутривенное введение наркотических средств, случайные половые связи). Все эти факторы регулируются и, по данным некоторых исследователей, могут быть уменьшены с помощью антиретровирусной терапии и отказа от рискованного поведения [10, 11].

В сравнении с контрольной группой у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще выделялся *Enterococcus faecalis* (34,5% vs 13,8%, $p = 0,02$). ВИЧ-инфекция на поздних стадиях характеризуется иммунодефицитом. Назначение на догоспитальном этапе антибиотиков широкого спектра действия для лечения инфекционного эндокардита, госпитализация, инвазивные диагностические процедуры поддерживают более высокий уровень антибиотикорезистентности *Enterococcus faecalis* и приводят к тому, что инфекции, вызванные данным возбудителем, встречаются чаще [4, 7].

Другое важное наблюдение заключается в том, что не было обнаружено значительных различий в уровне антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* в группе пациентов с сахарным диабетом в сравнении с группой контроля, этот факт может быть связан с тщательным контролем гликемии в пред-, интра- и постоперационном периодах. Но уровень резистентности к ампициллину *Enterococcus faecium* обнаружен значительно выше в группе пациентов с сахарным диабетом, чем в группе контроля (100% vs 25%, $p = 0,06$, соответственно). Этот факт требует дальнейшего изучения.

В группе пациентов с иммуносупрессией высокий уровень резистентности *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* к фторхинолонам и цефалоспорином третьего поколения ограничивает возможность их применения для лечения инфекций, вызванных данными возбудителями. Альтернативой остаются карбопенемы.

В заключение отметим, что особенности уровня резистентности штаммов, полученных от пациентов с иммуносупрессией, требуют индивидуального подхода к назначению антибиотикотерапии. В группе пациентов без сопутствующей патологии амоксициллин, ампициллин могут быть использованы для эмпирической

терапии инфекций, вызванных грамположительной флорой. В группе пациентов с иммуносупрессией для лечения инфекций, вызванных грамположительной флорой, в качестве эмпирической терапии может быть использован ванкомицин. Коррекция схем антибиотикотерапии должна осуществляться с учетом антибиотикочувствительности выделенного штамма.

Список литературы

1. Алборов А.Х., Колосовская Е.Н., Калинина З.П., Савушкин Ю.Н., Новиков В.Д. Основные результаты и нерешенные задачи реализации системы эпидемиологического наблюдения в стационарах хирургического профиля // Инфекция и иммунитет. — 2012. — № 1–2: Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации: материалы X съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — С. 470.
2. Мерзлова Н.Б., Серова И.А., Ягодина А.Ю. Проблема изменения стереотипов оказания медицинской помощи в России на основе международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 7 (Часть 1). — С. 135–139.
3. Acharya M.N., Som R., Tsui S. What is the optimum antibiotic prophylaxis in patients undergoing implantation of a left ventricular assist device? // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2012. — Vol. 14, N 2. — P. 209–214.
4. Gonçalves L.S., Soares Ferreira S.M., Souza C.O., Souto R., Colombo A.P. Clinical and microbiological profiles of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive Brazilians undergoing highly active antiretroviral therapy and HIV-seronegative Brazilians with chronic periodontitis // J. Periodontol. — 2007. — Vol. 78, N 1. — P. 87–96.
5. Hodgkiss-Harlow K.D., Bandyk D.F. Antibiotic therapy of aortic graft infection: treatment and prevention recommendations // Semin. Vasc. Surg. — 2011. — Vol. 24, N 4. — P. 191–198.
6. Kutlu S.S., Cevahir N., Akalin S., Akin F., Dirgen Caylak S., Bastemir M., Tekin K. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a diabetic outpatient population: a prospective cohort study // Am. J. Infect. Control. — 2012. — Vol. 40, N 4. — P. 365–368.
7. Manfredi R., Nanetti A., Valentini R., Calza L., Chiodo F. Frequency, epidemiology, risk factors, clinical and bacteriological features of enterococcal disease in patients with HIV infection in a decade survey // New Microbiol. — 2002. — Vol. 25, N 2. — P. 179–186.
8. Marie S. de. Diseases and drug-related interventions affecting host defence // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis — 1993. — Vol. 12 (Suppl.1). — P. 36–41.
9. Petrovici C.G., Dorobăț C., Matei M., Teodor A., Luca V., Miftode E. Aspects of the antimicrobial re-

- sistence profile in infections with *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in diabetic patients // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* — 2011 — Vol. 115, N 3. — P. 769–775.
10. Popov A., Zverev S., Maslov Y., Sharybina N. High frequency of methicillin-resistant staphylococci detection at post-injecting piodermatitis complications in HIV-infected injecting drug users XVIII International AIDS Conference, July 18–23, 2010, Vienna, Austria. CDB0091.
 11. Shadyab A., Crum-Cianflone N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy: a review of the literature // *HIV Med.* — 2012. — Vol. 13, N 6. — P. 319–332.
 12. Sharma M., Fakih M.G., Berriel-Cass D., Meisner S., Saravolatz L., Khatib R. Harvest surgical site infection following coronary artery bypass grafting: risk factors, microbiology, and outcomes // *Am. J. Infect. Control.* — 2009. — Vol. 37, N 8. — P. 653–657.