

## ХИРУРГИЯ



УДК 616.379-008.64-06

## НЕСТАНДАРТНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ И СПЕЦИФИКА ЕЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

М.Д.Дибиров, И.П.Завалий\*, Т.В.Чепкасова\*\*

### ATYPICAL SURGICAL INFECTION IN PATIENTS WITH PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME AND SPECIFICS OF THE ANTIBIOTIC THERAPY

M.D.Dibirov, I.P.Zavaliy\*, T.V.Chepkasova\*\*

*Московский государственный медико-стоматологический университет**\*Институт медицинского образования НовГУ**\*\*Городская клиническая больница №81, Москва, netproshin@mail.ru*

Исследовался микробный пейзаж гнойно-некротических ран, их микробная обсемененность, частота выделения аэробной и анаэробной микрофлоры у хирургических больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы при поступлении в стационар и в динамике. Анализ полученных данных определял основы антибактериальной терапии, направленной на купирование инфекционного процесса.

**Ключевые слова:** микрофлора, синдром диабетической стопы, инфекционный процесс, антибактериальная терапия

We investigated the microbial landscape of purulent-necrotic wounds, their bacterial content, and the frequency of aerobic and anaerobic microflora in surgical patients with complicated forms of diabetic foot syndrome at admission to hospital and over time. Analysis of the results determined the basics of antibiotic therapy aimed at stopping infection.

**Keywords:** microflora, diabetic foot syndrome, infection, antibiotic therapy

#### Введение

Гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей прежде всего нижних конечностей часто сопровождают течение сахарного диабета, что серьезно отягощает заболевание и создает угрозу генерализации инфекции с расширением зоны гнойно-некротических изменений. Появление гнойных очагов приводит к катастрофическому нарастанию гипергликемии, глюкозурии, кетоацидоза [1]. Любая микротравма служит входными воротами для микроорганизмов, а сахарный диабет (СД) является predisposing фактором для развития тяжелых гнойных осложнений [2].

На фоне диабетической нейропатии, микро- и макроангиопатии развивается сложный комплекс анатомо-функциональных изменений, приводящий к развитию язвенно-некротического процесса и, как следствие, гангрены стопы. Инфекция является одним из основных факторов патогенеза синдрома диабетической стопы (СДС), а в сочетании с ишемией представляет большой риск высокой ампутации нижней конечности или даже летального исхода.

Целью настоящего исследования явилось рассмотрение специфики хирургической инфекции и определение спектра антибактериальной терапии в комплексном лечении больных с гнойно-

некротическими формами синдрома диабетической стопы.

#### Материал и методы исследования

Группы анализируемых пациентов были сопоставимы по основным демографическим параметрам, клиническим проявлениям СД и СДС. Результаты исследования проанализированы у 582 пациентов с нейропатической (НПСДС) и нейро-ишемической формой (НИСДС). Антибактериальную терапию больным проводили с учетом характера возбудителя.

Бактериологические методы исследования состава ран с идентификацией микрофлоры проводились по методике С.Р.Вакслера, Р.В.Сутгери, J.A.Margvin (1973) и E.Loebler с соавт. (1974) в модификации И.И.Колкера с соавт. (1988). Проведение микробиологического мониторинга для определения чувствительности к антибиотикам наиболее значимых возбудителей проводили диско-диффузионным методом и с помощью Е-теста на агаре Мюллера—Хинтона (BVL и BioMerieux). Диагностика неспорообразующих анаэробных микроорганизмов включала три этапа. Первый этап — экспресс-диагностика (ответ через 1-2 часа). Бактериоскопия нативного материала, окрашенного по Грамму, или исследование нативного материала в ультрафиолетовых лучах (обнаружение группы *Prevotella melaninogenica*). Второй этап —

ускоренный метод (через 48 ч). Анаэробное культивирование нативного материала на селективной желчно-эскулиновой среде для определения *Bacteroides* spp. Предварительная диагностика с учетом морфологии колоний, выросших при посеве в анаэробных условиях. Сравнение с результатами бактериологического исследования. Третий этап — полное бактериологическое исследование (5-7 суток). Посев нативного материала на плотные и жидкие питательные среды с инкубированием в анаэробных условиях, заполненных трехкомпонентной газовой смесью ( $\text{CO}_2$  — 10%,  $\text{H}_2$  — 10%,  $\text{N}_2$  — 80%), в течение 48-72 ч при 37°C. Параллельно осуществляли культивирование нативного материала в анаэробных условиях. Идентификацию неспорогенных анаэробов проводили на основании оценки комплекса свойств: морфологических, культуральных, биохимических, тестов чувствительности к антибиотикам и толерантности. У 65 пациентов было проведено микробиологическое исследование отделяемого из ран. Наряду с качественным определением микрофлоры проводился подсчет колониобразующих единиц в одном миллилитре раневого отделяемого.

Статистическая обработка материала производилась на персональном PC-совместимом компьютере с установленной системой Windows XP, с использованием программы Statistica 6.0.

### Результаты исследований

Отличительной особенностью инфекционного процесса у больных с гнойно-некротическими формами СДС (НПСДС) является его поливалентный характер, обусловленный присутствием ассоциации как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов. В обеих группах (НПСДС и НИСДС) в 84,7% случаев выделены аэробно-анаэробные ассоциации, которые включали облигатно-анаэробные неспорообразующие бактерии — *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella melaninogenica*, *Propionibacterium*. Из факультативных анаэробов наиболее часто высеивались *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Следует отметить, что если микробный пейзаж по качественному составу был сходным, то по частоте выделения анаэробов были различия.

У пациентов с НПСДС частота выделения анаэробов составила 82,5%, при этом у больных без выраженной воспалительной реакции частота выделения была 63,7%, в то время как с острым воспалением — 95,1%.

Практически сходные различия наблюдались у пациентов с НИСДС, у которых частота выделения анаэробов составила 84,2%. Частота выделения анаэробов без острого воспаления отмечена у 69,3%, в то время как с острым воспалением — у 99,1%. Следует отметить, что манифестирует разная частота выделения анаэробных микроорганизмов у больных с различным типом СД. У пациентов с первым типом СД без выраженной воспалительной реакции частота выделения анаэробов составила 78,9%, с острой воспалительной реакцией — 100%. Такая же разница отмечена и у пациентов со вторым типом СД — 68,2% и

84,4% соответственно. Различия в частоте выделения анаэробных микроорганизмов между больными с первым и вторым типом СД наиболее отчетливо прослеживаются при остром инфекционном процессе. У пациентов с первым типом СД острый гнойный процесс всегда (у 100%) обусловлен аэробно-анаэробными ассоциациями, тогда как со вторым типом СД — у 84,4%.

В связи с тем, что у больных с НПСДС инфекционный процесс был ведущим в поражении стопы, прослежена зависимость частоты выделения анаэробов от глубины гнойно-некротического процесса. При распространенном гнойно-некротическом процессе на стопе, захватывающем все слои до костей, частота выделения анаэробов составила 91,2%, у больных с глубиной поражения до субапоневрологических структур — 61,2%, при эпифасциальном уровне поражения — 79,6% (длительно существующие трофические каллезные язвы, приведшие к острым гнойным осложнениям). Снижение числа выделения анаэробов у больных с поражением стопы до субапоневрологического уровня обусловлено тем, что в эту группу вошло наибольшее количество больных после неадекватно проведенного хирургического вмешательства на стопе и проведения этиотропной антибактериальной терапии в других стационарах. Важнейшим элементом комплексного лечения больных СДС является рациональная антибактериальная терапия. Препарат и режим дозирования, способ и продолжительность введения антибиотика выбирают на основании клинических данных или данных микробиологического исследования.

В последнее время отмечается снижение или отсутствие чувствительности к эмпирически назначенным антибиотикам (клиническая симптоматика и микробиологическое подтверждение), что ведет к замене препаратов, потере времени, увеличению продолжительности терапии, росту частоты побочных явлений и экономических затрат на лечение. Результаты комплексного лечения показали, что наряду с малыми хирургическими вмешательствами на стопе пациентов с НПСДС и НИСДС одним из важных звеньев консервативного лечения остается соответствующая своевременная антибактериальная терапия. Она должна проводиться с учетом состояния организма, изучения свойств возбудителя или ассоциаций их при смешанной флоре при индивидуальном назначении химиотерапевтических средств и биологически активных веществ. При этом необходимо учитывать, что антибиотики дополняют, но не заменяют хирургическое вмешательство. Применение антибиотиков в хирургии различных нагноительных заболеваний показывает, что переоценка их возможностей у некоторых больных может повлечь пропуск момента, когда необходимо приступить к более рациональному первичному или дополнительному оперативному вмешательству. Успех лечения гнойно-воспалительных заболеваний определяется рациональным подходом к каждому больному.

В качестве препаратов выбора для проведения антибактериальной терапии использовали фторхинолоны III-IV поколений — у 22,1% больных, цефалоспорины III-IV поколения — у 33,7%, гликопептиды — у

16,5%, ингибиторозащищенные пенициллины — у 12,1%. У 386 (66,3%) больных ряд антибактериальных препаратов, не обладающих спектром действия на анаэробную флору, назначали в сочетании с метронидазолом. При септическом состоянии считаем оправданным назначение группы оксазолидинонов (линезолид), карбапенемов (тиенам, меронем). Оценка антибактериальных препаратов дает возможность получить доказательства высокой эффективности (85-100%) левофлоксацина, моксифлоксацина, клиндамицина, ванкомицина при доминировании в очаге *Staphylococcus aureus*, ванкомицина и линезолида — в случае метициллин-нечувствительного золотистого стафилококка (MRSA). У 15 (2,6%) больных линезолид (100% чувствительность) явился последним рубежом защиты от MRSA в сравнении с ванкомицином. В случае инфекции, вызванной *Escherichia coli*, высокую эффективность (80-100%) проявили цифотаксим, цефтазидим, цефепим, имипенем, меронем. Отмечена эффективность цефепима при выявлении *Pseudomonas aeruginosa*; амоксицилина/клавуланата, левофлоксацина, имипенема (80-100%) — при обнаружении *Enterococcus faecalis*. При преобладании в очаге поражения *Peptostreptococcus* spp. и *Bacteroides fragilis* высокоактивными оказались левофлоксацин и моксифлоксацин (90-100%). У большинства больных с целью воздействия на анаэробную флору с высокой степенью эффективности (до 100%) применялся метронидазол. Анализ полученных данных свидетельствует, что при поступлении в стационар у 23% пациентов цитология раневого процесса носила дегенеративно-воспалительный характер. У 30% пациентов отмечен гнойно-некротический тип цитогаммы. У 38% больных цитология раневого процесса соответствовала гнойно-воспалительному типу. На 10-15 сутки проведения адекватной антибактериальной терапии цитологическая характеристика раневого процесса менялась: у 42% — с переходом на воспалительный тип, у 38% — на воспалительно-регенераторный тип. Продолжение курса антибактериальной терапии у больных с воспалительным типом цитогаммы в течение 10 дней позволило изменить ее у 69% на регенераторный. В те же сроки удавалось достигнуть снижения уровня микробной кантаминации в гнойном очаге до  $10^3$  микробных тел в 1 г ткани у 87% больных.

Отличительной особенностью пациентов с длительно существующими каллезными трофическими язвами на стопе (поражение эпифасциального уровня) являлось присутствие анаэробных микроорганизмов, что представляло высокий риск развития тяжелого гнойно-некротического процесса.

Купирование анаэробной инфекции у 95,8% больных с НПСДС происходило на 10-14 сутках и только у 4,2% — на 15-18 сутки после начала комплексного хирургического лечения. У больных с НИСДС купирование анаэробной микрофлоры становилось возможным только после купирования явления критической ишемии на стопе и выполнения адекватной хирургической санации гнойного очага (10-15 сутки).

Для изучения особенностей микробного пейзажа в зависимости от предыдущего места лечения

пациентов разделили на следующие группы: больные, госпитализированные из дома и ранее не получавшие лечения, пациенты, получавшие ранее амбулаторное, и больные, получавшие стационарное лечение. У пациентов, ранее не получавших какого-либо лечения, в микробном пейзаже наиболее часто присутствовали анаэробно-аэробные ассоциации — 94,7%, а высокий процент анаэробной флоры косвенно свидетельствует о более тяжелом инфекционном процессе, чем у пациентов двух других групп. Наряду с этим, среди аэробов наиболее часто выделялись представители грамположительной флоры, по сравнению с грамотрицательной. У этой группы пациентов в наименьшей степени выделена *Pseudomonas aeruginosa* — 14,6%.

Среди больных, получавших ранее амбулаторное лечение, отмечалось уменьшение частоты анаэробов — 81,4%. Характерной чертой этой группы являлась наибольшая частота выделения *S. epidermidis* (46,5%) и *E. coli* (17,8%), что, по всей видимости, говорит о высоком уровне контаминации раны в ходе рекомендованных амбулаторных перевязок самими же пациентами. У пациентов, ранее находившихся на стационарном лечении в других стационарах, также установлено наличие анаэробного компонента в составе микробных ассоциаций — 79,9%. В этой группе наиболее частым было выделение таких штаммов, как *Staphylococcus aureus* (53,1%), *Corynebacter xerosis* (19,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (24,7%). Данная характеристика свидетельствует о высокой частоте инфицирования госпитальными штаммами.

Множественные ассоциации в гнойно-некротическом очаге сочетались с высокой микробной обсемененностью тканей —  $10^8$ - $10^{11}$  микроорганизмов в 1 г ткани. Определение уровня микробной обсемененности раны служит одним из основных критериев оценки течения раневого процесса.

При поступлении в стационар у больных с различными формами СДС микробная обсемененность раны была высокой и значительно превышала порог критического уровня ( $10^5$  в 1 г тканей). Однако при оценке динамики уровня микробной обсемененности в двух группах (НПСДС и НИСДС) выявлены существенные различия. У больных с гнойно-некротическим процессом при НПСДС микробная обсемененность после хирургической санации (ХС) гнойного очага на фоне комплексного лечения снижалась с  $10,8 \pm 0,2$  до  $3,8 \pm 0,3$  микроорганизмов в 1 г ткани в сроки, превышающие 21 сутки. В группе пациентов с гнойно-некротическим процессом при НИСДС в те же сроки микробная обсемененность тканей на фоне сохраняющихся явлений критической ишемии (КИ), независимо от выполненной санации гнойного очага или без нее, оставалась на одном уровне в пределах  $8,1 \pm 0,3$  и  $8,1 \pm 0,5$ . К моменту выполнения пластического закрытия раневого дефекта у пациентов с НИСДС при купировании явлений КИ микробная обсемененность снижалась до  $3,7 \pm 0,3$ . Следует отметить, что достоверного снижения микробной обсемененности в гнойно-некротической ране у больных с НИСДС удавалось достигнуть только после купирования явлений КИ на стопе и выполнения адекватной ХС гнойного очага.

га. Прослеживаемая динамика снижения микробной обсемененности гнойного очага на стопе у больных с НИСДС после купирования явлений КИ и ХС была идентичной, как у пациентов с НПСДС на фоне отсутствия КИ.

Отдельно рассмотрен характер микробного пейзажа у больных с НПСДС и НИСДС перед пластическим закрытием раневого дефекта на стопе. К этому времени клиническая картина и данные морфологического исследования соответствовали второй фазе раневого процесса. К моменту закрытия раневого дефекта у 26,7% больных с НПСДС сохранялись микробные ассоциации, а у пациентов с НИСДС — у 24,7%, что свидетельствовало о хронизации воспаления и торможении очищения раны в поздние сроки после хирургического вмешательства на стопе. Пристальное внимание уделяли изучению состава микрофлоры и микробной обсемененности раны, учитывая данные, полученные до и во время выполнения пластического закрытия раневого дефекта.

Перед пластическим закрытием раневого дефекта у больных с НПСДС и НИСДС в бактериальных посевах обнаружено преобладание грамположительной микрофлоры. У пациентов с НПСДС отмечен более широкий спектр выделенных микроорганизмов, хотя микробная обсемененность ран у обеих групп пациентов не имела статистически достоверных различий. Следует отметить, что количество и частота выделенных штаммов возрастает при исследовании глубоких биоптатов, полученных в ходе оперативного вмешательства. Перед пластикой раны из грамотрицательной микрофлоры наиболее часто выделялась *Pseudomonas aeruginosa*, однако разница в частоте выделения перед пластикой и в момент самой операции говорит о том, что это, скорее всего, связано с поверхностной контаминацией раны госпитальными штаммами.

## Заключение

Проведенные исследования показали, что инфекционный процесс у больных ГНСДС носит полиморфный характер, обусловленный присутствием как анаэробных, так и аэробных микроорганизмов. Купирование инфекционного процесса у больных с НПСДС требует комплексного подхода, а именно: адекватного вскрытия и дренирования гнойного очага с проведением комплексной консервативной терапии. В качестве препаратов выбора для эмпирической антибактериальной терапии у больных с инфекционными осложнениями СДС следует использовать линкозамыны, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны II-IV поколений, защищенные пенициллины, аминогликозиды. При поверхностных инфекционных осложнениях, вызываемых чаще грамположительной флорой, наиболее целесообразно назначение линкозамынов, защищенных пенициллинов, а в случае поражений, вызванных MRSA — гликопептидов или оксазолидинонов. Для обширных и глубоких гнойно-некротических процессов, где более характерны анаэробно-аэробные ассоциации, особенно активны фторхинолоны и бета-лактамы в сочетании с линкозамынами и метронидазолом, а также аминогликозиды в сочетании с клиндамицином. В качестве препаратов, используемых для целенаправленной терапии, целесообразно применение цефалоспоринов III-IV поколений, фторхинолонов III-IV поколений, гликопептидов и оксазолидинонов.

1. Jirkovska A. Basic questions in therapy of the diabetic foot. *Vnitri lekarstvi*, 2002, vol. 48, no. 6, pp. 542-548.
2. Lipsky E.A. Infectious problems of the foot in diabetic patients. Levin and O'Neal's *The Diabetic Foot*. Eds. Bowker J.H., Pfeifer M.A. St. Louis, CV Mosby, 6<sup>th</sup> ed., 200, pp. 467-480.