

УДК 616.379-008.64-06:617.586:616-001.4-008.87

К.А. КОРЕЙБА¹, М.Н. КУДЫКИН³, А.Р. МИНАБУТДИНОВ²

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

²Городская клиническая больница № 5, 420180, г. Казань, ул. Ш. Камала, д. 12

³Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр МЗ РФ, 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, д. 18

Полиморфность микрофлоры раневых дефектов у больных с синдромом диабетической стопы

Корейба Константин Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, тел. +7-917-259-47-47, e-mail: korejba_k@mail.ru

Кудыкин Максим Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии, флебологии, сосудистой хирургии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения, тел. +7-902-304-75-75, e-mail: flebolog@aol.com

Минабутдинов Айдар Рамилевич — врач-хирург Центра «Диабетическая стопа», тел. (843) 278-95-33, e-mail: diabetstopa5gb@mail.ru

Синдром диабетической стопы — одно из грозных поздних осложнений сахарного диабета. Диабетическая полинейропатия, остеоартропатия, ангиопатия лежат в основе развития дефектов кожи и мягких тканей. Раневые дефекты у больных синдромом диабетической стопы протекают как хронический раневой процесс. Широкое повсеместное применение антибактериальных препаратов привело к изменению микрофлоры раневых дефектов. В статье рассматриваются решения данной проблемы, способы очищения и закрытия дефектов кожи и мягких тканей у больных синдромом диабетической стопы.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, биопленка, антибактериальная терапия, грибы.

K.A. KOREYBA¹, M.N. KUDYKIN³, A.R. MINABUTDINOV²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

²City Clinical Hospital № 5, 12 Sh. Kamal St., Kazan, Russian Federation, 420180

³Volga Federal Medical Research Center of the Russian Ministry of Healthcare, 18 Verkhne-Volzhskaya Naberezhnaya, Nizhniy Novgorod, Russian Federation, 603155

Polymorphism of wound defects microflora in patients with a diabetic foot syndrome

Koreyba K.A. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of General Surgery, tel. +7-927-412-87-03, e-mail: korejba_k@mail.ru

Kudykin M.N. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Angiology, Phlebology, Vascular Surgery and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, tel. +7-902-304-75-75, e-mail: flebolog@aol.com

Minabutdinov A.R. — surgeon of «Diabetic Foot» Center, tel. (843) 278-95-33, e-mail: diabetstopa5gb@mail.ru

The diabetic foot syndrome is one of the terrible late complications of diabetes. Diabetic polyneuropathy, osteoarthropathy, and angiopathy cause the development of skin and soft tissues defects. Wound defects in patients with a diabetic foot syndrome take place as a chronic wound process. The broad universal application of antibacterial preparations has led to changes in wound microflora. The article describes solutions to this problem, ways of purification and closing of skin and soft tissues defects in patients with a diabetic foot syndrome.

Key words: diabetic foot syndrome, biofilm, antibacterial therapy, fungi.

По данным международной диабетической федерации (IDF), число больных сахарным диабетом в 2013 году составило более 380 млн человек [1]. В России, по данным Государственного регистра, в 2013 году официально зарегистрированы 3 млн 782 тыс. больных сахарным диабетом обоих типов, что составляет около 3% от общей численности населе-

ния. По статистическим данным, у каждого пятого больного сахарным диабетом формируется синдром диабетической стопы [2]. Дефектам тканей стоп у больных с синдромом диабетической стопы предшествуют диабетическая нейропатия, остеоартропатия, ангиопатия. В 70% случаев причиной возникновения раневого дефекта является диабе-

ческая полинейропатия, 85% нейротрофических язв приводят к гангрене вследствие присоединения микробной флоры и восходящих фуллярных гнойных процессов в виде мионекрозов, и ампутации нижних конечностей.

Диабетическая полинейропатия представляет собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета. Наиболее доказанными механизмами развития диабетической полинейропатии являются сосудистый и метаболический. Сосудистые нарушения возникают из-за изменений эндоневральных капилляров *vasa nervorum*. Гипергликемия вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, избыточное образование вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин) с одновременным подавлением продукции простациклина и оксида азота, т.е. сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов. Оксид азота способен подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистых стенок, блокировать агрегацию тромбоцитов, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, снижать продукцию эндотелина и окисление липопротеинов низкой плотности. Таким образом, при гипергликемии у больных СД изменения затрагивают «мелкие» сосуды, появляется эндотелиальная деструкция с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточным синтезом коллагена, фибронектина, ламенина. Это приводит к развитию ишемической гипоксии нервов, усиливается анаэробный гликолиз с избыточным образованием лактата и снижением продукции АТФ, усиливается энергетический дефицит клеток [3].

Морфологические изменения нервной ткани — уменьшение числа аксонов в нервных стволах отмечаются у больных сахарным диабетом во всех отделах центральной, периферической и вегетативной систем. Симптоматика начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения все более коротких волокон, распространяется в проксимальном направлении. Практически obligатно страдает болевая и температурная чувствительность, отражая преимущественное и наиболее раннее вовлечение тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон. В связи с этим часто отмечается и развитие вегетативной нейропатии, что проявляется, в частности, вазомоторными нарушениями и снижением температуры на стопах, гипогидрозом и сухостью кожи [4].

Основной функцией кожи является обеспечение защитного барьера между телом и окружающей средой, в частности — защита от механических повреждений, химических раздражителей, бактерий, рецепторная, терморегулирующая, обменная, резорбционная, секреторная, экскреторная, дыхательная. Механическая защита кожи от давления, ушибов, разрывов, растяжения обусловлена плотностью способного к репарации эпидермиса, эластичностью и механической устойчивостью волокнистых структур соединительной ткани дермы, а также буферными свойствами подкожной жировой клетчатки. Наиболее важная роль в реализации защитных механизмов кожи принадлежит эпидермису. На фоне диабетической полинейропатии нарушается иннервация желез внешней секреции — потовых и сальных желез, что приводит к чрезмерной

сухости кожных покровов, слущиванию эпидермиса и возникновению трещин, которые являются входными воротами для микробной флоры. Повреждение целостности кожных покровов остаются незамеченными самим больным сахарным диабетом на фоне снижения болевой чувствительности, что утяжеляет течение раневого процесса [5].

Вследствие диабетической остеоартропатии возникает специфическая деформация стопы, вызывающая изменения в нормальном распределении нагрузки на участки стопы. Распределение массы тела человека в норме приходится на 7 основных опорных точек каждой стопы; у больных с диабетической остеоартропатией всего на 3 опорные точки, что ведет к изменению биомеханики стопы.

Рисунок 1.
Зоны и виды деформации при синдроме диабетической стопы



В местах повышенного давления веса тела развивается гиперкератоз кожи, деструкция костной ткани, приводящая к возникновению дефектов кожи и мягких тканей.

При диабетической макроангиопатии хроническая рана манифестирует в гангрену. Как правило, процесс носит молниеносный характер, зачастую обусловленный артериальным тромбозом и приводит к развитию гнилостных и/или гангренозных процессов. И зачастую, данные дефекты локализируются в области дистальных отделов пальцев стоп.

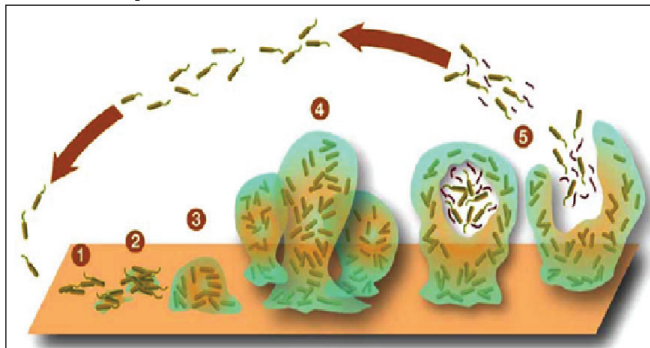
Трофические язвы у больных с синдромом диабетической стопы носят хронический (длительно незаживающий) характер. Единого определения понятия «хроническая рана» до сих пор не существует. Можно встретить термины «длительно незаживающая рана», «проблемная» или «сложная» рана, «трофическая язва». Длительно незаживающая рана — это рана, репарация которой нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний. Длительно незаживающая рана — рана без признаков эпителизации в течение 4-х недель на фоне проводимого лечения [6].

В развитии хронического процесса имеют значение целый ряд факторов. Патологически повышенная концентрация протеаз нарушает баланс в сторону преобладания деструктивных процессов, поддерживая рану в фазе воспаления. Высокая протеолитическая активность ферментов в ране приводит к инактивации важных факторов роста, способствующих ее заживлению. В хронических ранах катаболические процессы преобладают над анаболическими. Хронический раневой процесс

может рассматриваться как дисбаланс между образованием тканей под действием факторов роста и их деструкцией, опосредованной действием протеаз. Обычно заживление острой раны протекает при нормальных физиологических состояниях организма, но могут наблюдаться условия, когда основная болезнь или микробная инвазия служит препятствием процессу заживления, что приводит к формированию хронической раны. Так происходит при сахарном диабете, когда имеется склонность к первичной хронизации раневого процесса и развитию раневой кахексии. Фаза острой раны протекает практически незаметно. Процесс принимает затяжной характер, организм больного сахарным диабетом не может самостоятельно справиться с поражением и перейти в физиологический процесс. При воспалении наступает изменение обменных процессов во всем организме. В частности, нарушение белкового, углеводного и водно-электролитного обменов. Нарушается взаимоотношение фракций белков. При обширных и длительно существующих нагноительных процессах организм теряет много белков в результате образования гноя и обильной экссудации, которые приводят к истощению запасов белков. Развивается раневая кахексия. Клинически раневая кахексия выражается в медленном заживлении ран, в вялых грануляциях, обильно секретирующем гноем и нарушенной эпителизации [7].

Одной из важнейших причин хронизации ран наряду с вышепредставленными, является биопленка раневого дефекта. Биопленка — микробное сообщество, состоящее из клеток, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключенные в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ. Бактерии составляют лишь 5-35% массы биопленки, большую часть составляет межбактериальный матрикс, являющийся фактором устойчивости и представляющий собой слизистополимерный слой, вырабатываемый сразу после адгезии, и включающий липополисахариды, протеогликаны, гликопротеиды, эндополисахариды, аналогичные веществу клеточной стенки, гликока-

Рисунок 2.
Стадии развития биопленки



лика и капсул бактерий. Такая форма существования предоставляет бактериям массу преимуществ в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и организма-хозяина.

Выделяют пять стадий развития биопленки:

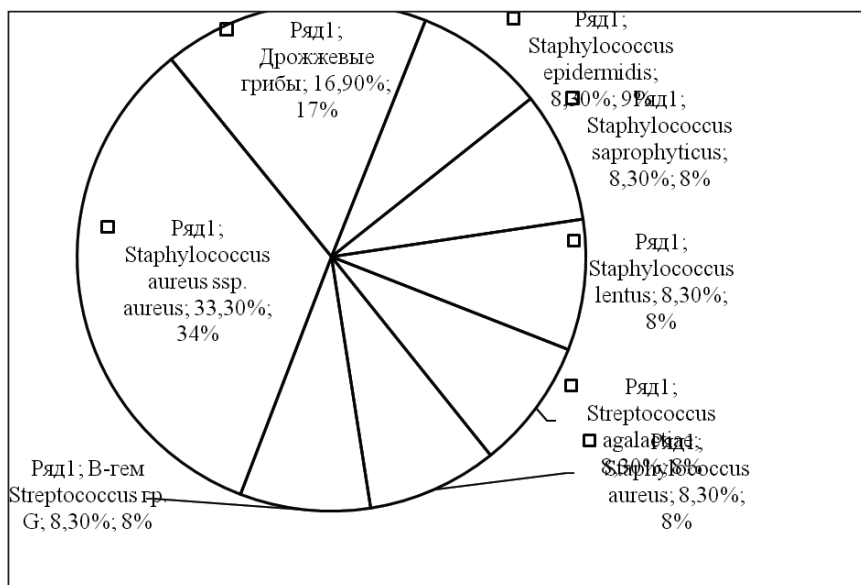
1. Стадия первичного прикрепления микроорганизмов или адгезия. Эта стадия обратима; 2. Стадия фиксации. Окончательная и необратимая адгезия. На этой стадии микробы выделяют внеклеточные полимеры, обеспечивающее прочное прикрепление; 3. Стадия созревания. Клетки, прикрепившиеся к поверхности, облегчают прикрепление последующих клеток, внеклеточный матрикс удерживает вместе всю колонию. Накапливаются питательные вещества, клетки начинают делиться; 4. Рост. Образована зрелая биопленка, и теперь она изменяет свой размер и форму. Внеклеточный матрикс служит защитой клеток от внешних угроз; 5. Дисперсия (выброс бактерий): в результате деления периодически от биопленки отрываются отдельные клетки, способные через некоторое время прикрепиться к поверхности и образовать новую колонию.

Микрофлора биопленки более устойчива к воздействию неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы по сравнению со свободно плавающими бактериями, таким образом, внеклеточный матрикс надежно защищает микроорганизмы от воздействия ультрафиолетового излучения, дегидратации, антибиотиков и факторов иммунной защиты [8].

Нерациональное применение антибактериальных средств зачастую имеет отрицательное влияние на организм больного. Наряду с патогенной, уничтожается и сапрофитная микрофлора, что обеспечивает местный (в области дефекта кожи и мягких тканей) и общий дисбактериоз. Происходит увеличение частоты развития нозокомиальной инфекции. У больных с синдромом диабетической стопы клинически не доказано воздействие многих групп антибактериальных средств на микробные агенты. При общем применении антибактериальные препараты у больных синдромом диабетической стопы не влияют на местную флору в силу зональности местного процесса. Капиллярное русло не функционирует вследствие диабетической микроангиопатии, наличия

Рисунок 3.

Частота микроорганизмов раневых дефектов у больных с синдромом диабетической стопы в 2010-2012 гг. (данные Центра «Диабетическая стопа» г. Казани)



отека (инфекционного и ишемического), что сводит биодоступность антибиотиков в зоне альтерации к нулю.

Изучался микробный компонент дефектов кожи и мягких тканей больных с синдромом диабетической стопы. Исследования проводились на базе Центра «Диабетическая стопа» г. Казани; верификация посева и определение чувствительности к антибиотикам осуществлялись на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городской диагностический центр по лабораторной диагностике инфекционных заболеваний» г. Казани. Большая часть больных была направлена из других лечебных учреждений, уже получив эмпирическую антибактериальную терапию, не приведшую к клиническому успеху.

Полипругмазия при антибактериальной терапии у больных с синдромом диабетической стопы без учета чувствительности привела к достаточно неожиданному, но вполне логичному изменению микрофлоры язв. В 2013 г. одну из основных долей в раневой флоре занимает грибковая инфекция.

Грибы чрезвычайно устойчивы к химическим и физическим воздействиям. Лекарственные средства убивают их в концентрациях, проявляющих токсический органотропный эффект. Грибы относительно радиорезистентны, а также малочувствительны к умеренному УФ- и рентгеновскому излучению. Более того, облучение в низких дозах стимулирует их рост. Определенные виды грибов, конкурирующие с бактериями за источники питания, продуцируют антибиотики, угнетающие жизнедеятельность бактерий [9]. Ятрогенное назначение антибиотиков в данной ситуации способствует избыточной грибковой колонизации. Выход грибковой флоры на одну из лидирующих позиций при дефектах тканей нижних конечностей у больных синдромом диабетической стопы произошел вследствие увлечения антибиотикотерапией, неадекватного и неконтролируемого применения антибактериальных средств в амбулаторно-поликлинических учреждениях, в непрофильных хирургических стационарах, а также в частных медицинских центрах.

Решения данной проблемы: воздействие на дефект кожи и мягких тканей с целью очищения от раневой биопленки, девитализированных тканей и участков некроза. Местное лечение в данной ситуации является превалирующим. В Центре «Диабетическая стопа» г. Казани в клиническую практику внедрено несколько путей лечения данных пациентов — это амбулаторно-стационарный и стационарный пути. Амбулаторно-стационарный путь возможен при отсутствии экстренной госпитализации и возможности амбулаторной подготовки больного к закрытию раневого дефекта. Применяются современные сорбенты: сорбенты естественного происхождения и искусственно синтезированные. При контакте с раневым отделяемым сорбенты набухают, превращаясь в формоустойчивый крупнозернистый гель, что обеспечивает поддержание влажной физиологической среды, которая имеет определяющее значение в течение раневого процесса. Влажная физиологическая среда стимулирует аутолизис раны, обеспечивая щадящую некрэктомию, предотвращает «прилипание» повязки к ране и обеспечивает безболезненность перевязок. Сорбционная способность, а также осмотическая активность сорбентов вызывают наряду с сорбционным очищением раны, купирование отека без каких-либо патологических воздействий на здоровые клетки грануля-

Рисунок 5.

Больная П, 68 лет. Синдром диабетической стопы, W3, инфицированная трофическая язва культи 1 пальца правой стопы. Диабетическая полинейропатия, ангиопатия, ХАН III ст. правой нижней конечности. Сахарный диабет 2 типа, тяжелое течение, декомпенсация. Состояние после дезэкзартикуляции 1 пальца правой стопы. Первичное обращение



Рисунок 6.

Та же больная. 7-сутки на фоне комплексного лечения в Центре «Диабетическая стопа». Рана подготовлена к закрытию дефекта



ционной ткани и активизацию процесса микроциркуляции. Сорбенты обеспечивают необратимую эвакуацию экссудата, микрофлоры и продуктов ее распада, стимулируют ангиогенез, необходимый для развития репаративно-пролиферативных процессов в ране. При использовании сорбентов в лечении раневых дефектов мягких тканей у больных синдромом диабетической стопы выявлена высокая местная антибактериальная эффективность. Наряду с сорбентами, применяется химическая некрэктомия с использованием комплексных некротолитических средств в совокупности с многокомпонентными водорастворимыми мазевыми композициями. Выбор вышеуказанных методик обусловлен двумя целями: временной фактор, необходимый для очищения раны, и экономический фактор.

После подготовки «площадки» раневого дефекта больной госпитализируется в специализированный стационар для проведения комплексного лечения и закрытия раневого дефекта в день госпитализации.

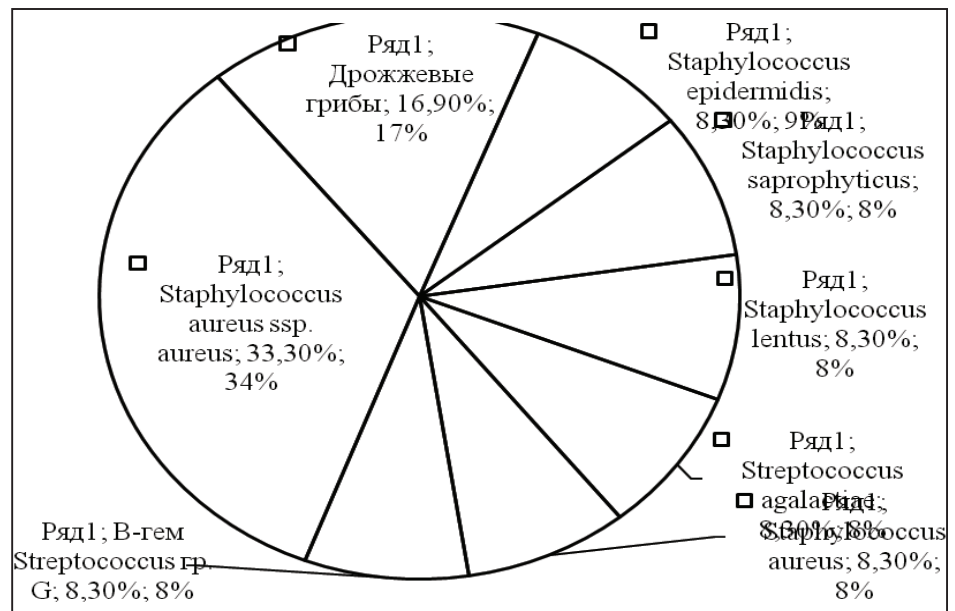
Стационарный путь применяется у больных, состояние которых не терпит пролонгации лечения в амбулаторных условиях, и у которых имеется опасность распространения поражения тканей вследствие инфекции.

Для очищения раны и подготовки ее к закрытию, применяется ультразвуковая гидрохирургическая обработка дефекта в день госпитализации. Это позволяет селективно удалять участки некроза, гнойно-фибринозного налета, девитализированные ткани с микрофлорой и раневой биопленкой [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Электронный ресурс. URL: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>.
2. Грекова Н.М. Хирургия диабетической стопы. / Н.М. Грекова, В.Н. Бордуновский. — М.: ИД «Медпрактика-М», 2009. — С. 23-26.
3. Забелина В.Д. Диабетическая нейропатия — проблема качества жизни больных сахарным диабетом // Consilium medicum, репринт. — 2011. — № 12. — С. 3-5.
4. Левин О.С. Принципы диагностики и лечения диабетической полиневропатии // Эффективная фармакотерапия, репринт. — 2011. — № 2. — С. 3-5.
5. Корейба К.А. Хирургические инфекционные поражение кожи и мягких тканей. Лечение длительно незаживающих ран / К.А. Корейба, А.Р. Газиев. — М.: ИД «Отечество», 2011. — С. 186-188.

Рисунок 4.
Частота микроорганизмов раневых дефектов у больных с синдромом диабетической стопы в 2013 г. (данные Центра «Диабетическая стопа» г. Казани)



Как при амбулаторно-стационарном, так и при стационарном пути после подготовки тканей к закрытию и убедившись в их жизнеспособности производим закрытие дефекта. Способы закрытия дефектов кожи и мягких тканей в Центре «Диабетическая стопа» г. Казани:

1. Имплантация биопластических материалов на основе нативного коллагена 1 типа с использованием современных интерактивных перевязочных средств.
2. Имплантация БоТАП (богатой тромбоцитами аутоплазмы) с одновременным применением аутодермопластики свободным расщепленным кожным лоскутом.
3. Генотерапевтические технологии закрытия раневых дефектов.

Все виды закрытия раневых дефектов кожи и мягких тканей, и амбулаторное ведение больных проводятся на фоне использования технологии Total Contact Cast, обеспечивающее адекватную разгрузку пораженной нижней конечности.

6. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения // РМЖ, репринт. — 2013. — № 5. — С. 3-10.
7. Корейба К.А. Антибактериальная терапия хирургических поражений кожи и мягких тканей. Классификация, диагностика и лечение хирургических инфекционных поражений кожи и мягких тканей / К.А. Корейба. — М.: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co. KG, 2012. — С. 39-42.
8. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? // Практическая медицина. — 2011. — № 5 (53). — С. 7-10.
9. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / О.К. Поздеев, В.И. Покровский. — М.: «Гэотар - Мед», 2001. — С. 33-37.
10. Granick M.S. et al. Medical application of the high-powered waterjet. Presented at the 2005 WJTA American Waterjet Conference in Houston, Tex, August 21-23, 2005.