

ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2013 * № 1

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© Коллектив авторов, 2013

УДК 579.61

Ю.П. Белозерцева¹, П.П. Курлаев¹, В.А. Гриценко²

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АДЕКВАТНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

¹ Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург, Россия

² Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

В обзоре представлен анализ данных мировой литературы по микробиологической картине и антибиотикочувствительности раневой микрофлоры при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы (СДС). Особое внимание уделено различиям микробиологической картины в зависимости от географического расположения. На основании полученных данных определены наименее и наиболее эффективные противомикробные препараты для лечения СДС II-V стадии по Вагнеру.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, гнойно-некротические осложнения, микрофлора, антибиотикотерапия.

Yu.P. Belozertseva¹, P.P. Kurlaev¹, V.A. Gritsenko²

THE MICROBIOLOGICAL RATIONALE FOR THE CHOICE OF ADEQUATE ANTIBIOTIC THERAPY OF PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

¹ Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia

² Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia

The review presents an analysis of the data of world literature in microbiological picture and antibiotic susceptibility of wound microflora in purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome (DFS). Special attention is paid to the differences of microbiological picture depending on the geographical location. On the basis of the received data identified the least and the most effective antimicrobial drugs for the treatment of DFS II-V stage by Wagner.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, purulent-necrotic complications, microflora, antibiotic therapy.

Сахарный диабет (СД), являясь актуальной медико-социальной проблемой, по своей распространенности имеет все черты эпидемии, охватывающей большинство экономически развитых стран мира [14]. Данное заболевание представляет собой высокую опасность, так как его осложнения ведут к снижению качества жизни, инвалидизации и даже смерти. Министерствами здравоохранения во многих странах мира, включая Россию, разработаны соответствующие программы, предусматривающие раннее выявление СД, его лечение и

профилактику осложнений [14].

Известно, что СД сокращает продолжительность жизни на 2-12% [12]. Наиболее часто причинами сокращения жизни является не сам СД, а его осложнения, связанные, в первую очередь, с нарушениями микроциркуляции и иннервации различных тканей и органов. При этом у больных СД имеется высокая предрасположенность к развитию синдрома диабетической стопы (СДС) – симптомокомплекса анатомо-функциональных изменений, обусловленных диабетической нейропатией, микро- и макроангиопатией, остеоартропатией, способствующих возникновению гнойно-некротических поражений нижних конечностей. Это осложнение занимает лидирующее положение и встречается у 20–80% больных СД в возрасте от 20 до 75 лет [1, 4, 13, 18, 21]. СДС может проявляться как поверхностным повреждением покровных тканей, так и более глубоким процессом затрагивающим мышцы, сухожилия, суставы и кости. В зависимости от распространения процесса Вагнер (1979), выделяет 5 стадий:

0 стадия – интактная кожа, предъязвенные изменения кожи, костная деформация;

I стадия – поверхностный язвенный дефект в пределах кожи;

II стадия – язва с вовлечением всех слоев кожи, подкожной клетчатки, сухожилий;

III стадия – глубокая язва с вовлечением мышц, суставов, костей (абсцесс, флегмона, артрит, остеомиелит);

IV стадия – ограниченная гангрена (пальцы, пятка);

V стадия – распространенная гангрена стопы.

Так же необходимо отметить основные формы СДС, установленные Международной рабочей группой по диабетической стопе в 2000 г.: нейропатическая (60-75% случаев), ишемическая (5-10%), нейроишемическая (20-30%).

При развитии у больных с СДС кожных повреждений регистрируются особенности микробиоценоза раны в зависимости от стадии и формы заболевания. При этом неоспоримым фактом является то, что антибактериальная терапия – один из ключевых моментов в борьбе с гнойно-деструктивными осложнениями СДС [10]. Однако до сих пор во всем мире результаты лечения осложнений диабетической стопы остаются неудовлетворительными [3, 5, 6]. Каждый час в мире происходит 55 ампутаций у больных СД [2]. Такая грустная статистика побуждает ученых разных специальностей искать новые методы ранней

диагностики, прогнозирования и лечения СДС. Только совместная работа эндокринологов, хирургов, микробиологов, эпидемиологов и педологов может привести к повышению качества медицинской помощи больным с СДС и обеспечить снижение уровня смертности, инвалидизации и улучшение жизни пациентов в послеоперационном периоде.

Целью нашей работы явился сравнительный анализ микробиологических данных гнойно-некротических осложнений СДС I-V ст. по Вагнеру, полученных нами при обследовании больных, находящихся на лечении в НУЗ ОКБ на ст. Оренбург, с результатами, полученными в других городах и странах мира. На основе такой оценки можно определить наиболее и наименее эффективные антимикробные препараты.

Для достижения данной цели проведено бактериологическое исследование раневого отделяемого у 92 пациентов с СДС, получавших лечение в НУЗ ОКБ на ст. Оренбург в 2010-2011 гг. Наиболее часто из раны выделялась грамположительная кокковая флора, которую в 57,6% представляли *Staphylococcus aureus*, а также коагулазоотрицательные стафилококки (10,8%). Реже посевы давали рост грамотрицательной флоры, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* (по 8,7%), *Escherichia coli* (5,4% случаев). Большинство бактерий проявляли чувствительность к современным карбапенемам (82,6 и 89,1% штаммов соответственно). Стафилококки и грамотрицательные бактерии часто были чувствительны к ципрофлоксацину (соответственно 77,2 и 82,6%). Цефалоспорины III поколения также оказались активны в отношении стафилококков и грамотрицательных бактерий (исключая *P. aeruginosa*). В то же время более половины выделенных культур микроорганизмов обладали устойчивостью к азитромицину, эритромицину и оксациллину (52,2, 56,5 и 76,1% соответственно).

Эти результаты интересны в контексте отечественных и зарубежных литературных данных по указанной тематике за последние 10 лет. В начале остановимся на результатах, полученных российскими специалистами. Так, эндокринологи МГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва) в своих работах отмечают различную бактериологическую картину гнойно-некротических осложнений СДС в зависимости от формы заболевания. Например, при нейропатической форме наиболее часто из раны выделялись золотистые стафилококки – в 73% случаев, причем нередко в составе микробных ассоциаций с *K. pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*. При недостаточности артериального кровообращения ча-

ще встречалась грамотрицательная флора (52%) – энтеробактерии (кишечная палочка, протей и др.) и *P. aeruginosa* [9].

Санкт-Петербургские исследователи СЗГМУ им. И.И. Мечникова и ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» выявили, что среди 98 штаммов микроорганизмов, выделенных из раны у больных с СДС, 63,3% культур представляли грамположительные, а 36,7% – грамотрицательные бактерии [7]. При этом чаще встречались штаммы *S. aureus* (31,6%), *Staphylococcus epidermidis* (16,3%), *P. aeruginosa* (15,3%) и *Enterococcus spp.* (14,3%), реже – *E. coli* (9,2%), *Proteus mirabilis* (6,1%), *Acinetobacter spp.* (3,1%), *Enterobacter spp.* (3,1%) и *Corinebacteriae spp.* (1%). У подавляющего большинства пациентов (81,0%) микроорганизмы выявлялись в ассоциациях, чаще – двух (40,5% случаев), реже – трех (28,6%) и четырех (11,9%) видов бактерий. У больных с СДС из раны в монокультуре выделялись только штаммы *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Однако, не смотря на то, что у больных с СДС наиболее часто из выделялся *S. aureus*, в монокультуре золотистый стафилококк выявлялся только у 2 пациентов (4,8%), тогда как *P. aeruginosa* встречалась в два раза реже, чем *S. aureus*, но почти в половине случаев – в монокультуре. Интересно отметить, что у 4 пациентов (9,5%) была выделена ассоциация этих двух возбудителей, в том числе у одного больного (2,3%) – дополнительно с энтерококком. Все изученные штаммы стафилококков оказались резистентны хотя бы к одному антибиотику, при этом чаще встречались культуры, устойчивые к пенициллину (96,8%), ципрофлоксацину (64,5%) и оксациллину (61,3%), реже встречались штаммы, устойчивые к эритромицину (41,9%) и клиндамицину (9,7%). Наибольшую активность в отношении *S. aureus* проявлял ванкомицин, к которому был выявлен только один умеренно устойчивый штамм золотистого стафилококка (3,2%).

Оценку микробиологического статуса СДС осветили смоленские ученые из СГМА совместно с врачами Смоленской областной клинической больницы. Ими в период с 2006 по 2008 гг. были выделены 288 штаммов микроорганизмов от больных СДС, среди которых аэробы составили 74,6%, а анаэробы 25,4% [11]. Ассоциации различных аэробных бактерий обнаруживались в 54,9% случаев, ассоциации аэробов с анаэробами – в 24,2% случаев, а у 16,5% пациентов микроорганизмы выделялись в монокультуре. По их данным ведущим грамположительным возбудителем раневой инфекции диабетической стопы оказался *S. aureus* – 25,6%, грамотрицательные бактерии *P. aeruginosa* и *Proteus spp.*

встречались в 13,0 и 12,1% случаев. Все исследованные штаммы *S. aureus* сохраняли чувствительность к ванкомицину и триметоприму/ сульфаметоксазолу, а доля метициллинрезистентных *S. aureus* (MRSA) составила 49%. Устойчивость к гентамицину, ципрофлоксацину, амикацину, мимипенему и цефтазидиму проявляли 96,4, 57,1, 42,9 и 32,1% исследованных культур *P. aeruginosa* соответственно.

Специалисты Новосибирской областной клинической больницы провели ретроспективное исследование результатов бактериологического исследования ран у 109 больных с СДС, находившихся в клинике на лечении в 2000-2007 гг. Всего был выделен 161 штамм микроорганизмов, среди которых преобладали культуры грамположительных бактерий (58%): золотистый стафилококк (37%), энтерококки (12%) и стрептококки (6%). Метициллинрезистентные стафилококки выявлены в 15 случаях, что составило 23% от всех выделенных стафилококков. Среди грамотрицательных микроорганизмов часто выделялись представители рода *Enterobacteriaceae* (26%): кишечная палочка в 8%, протей в 7%, клебсиелла в 7% случаев и другие. Синегнойная палочка выделена в 14% посевов. При исследовании чувствительности выделенных штаммов бактерий к антибиотикам оказалось, что к амоксиклаву проявляли устойчивость 9%, а к ципрофлоксацину - 11% культур [10].

Работа врачей Воронежской областной клинической больницы №1 основана на анализе лечения 236 больных СД 1 и 2 типа с осложненными формами СДС, получавших лечение с 2003 г. по 2008 г. Установлено, что за это время в структуре раневой инфекции преобладала грамположительная стафилококковая флора с увеличением доли MRSA до 50%, когда препаратами выбора являются ванкомицин, рифампицин и фузидин [8].

Проблема динамики микробного пейзажа и изменения чувствительности микрофлоры гнойно-некротических осложнений СДС активно обсуждается в мировом сообществе хирургов и эндокринологов. В ряде исследований показано, что золотистый стафилококк является основным возбудителем раневой инфекции у больных с данной патологией [16, 19, 25]. В тоже время некоторые авторы сообщают о преобладании грамотрицательных аэробов [20, 26].

Например, ученые Великобритании в 2003 г. выявили, что в ране у больных с СДС по-прежнему преобладают грамположительные аэробные бактерии (84,2%), а самыми распространенными остаются золотистые стафилококки

(79,0%), среди которых варианты MRSA составляют 30,2% [17].

Исследователи Клинической больницы Министерства здравоохранения Кувейта говорят о том, что *S. aureus* являлся наиболее распространенным микроорганизмом, вызывающим гнойно-некротические осложнения СДС в 38,4% случаев [15]. Другими возбудителями раневой инфекции при СДС выступали *P. aeruginosa* (17,5%) и *Proteus mirabilis* (18%), а также анаэробные грамотрицательные микроорганизмы (10,5%), в основном, *Bacteroides fragilis*. Ванкомицин являлся наиболее эффективным в отношении грамположительных микроорганизмов, а имипенем, меропенем и цефепим – против грамотрицательных микроорганизмов.

Проблема лечения СДС волнует и китайских ученых, которые уделяют большое внимание бактериальной картине заболевания. По их данным, из 160 изолятов микроорганизмов в 81 (50,6%) случаев встречались грамположительные аэробные бактерии, а в восьми случаях обнаружилось грибковые изоляты (5,0%). Из 81 культуры грамположительных бактерий большинство было представлено стафилококками (63%), четвертую часть которых составили *S. aureus*, в 65,4% случаев относившихся к MRSA [17].

По данным африканских ученых, изучавших особенности микробного пейзажа ран при СДС, наиболее распространенными патогенами являлись грамположительные аэробы, в том числе *Enterococcus* и *S. aureus*, которые встречались в 21,4 и 19,4%, а грамотрицательные аэробы, в частности *E. coli* и *P. aeruginosa*, выявлялись реже – в 12,6 и 5,4% случаев соответственно [22]. Лишь десятая часть всех бактериальных изолятов была представлена анаэробами. При этом полимикробные ассоциации регистрировались в 89,4%, тогда как монофлора фиксировалась всего в 9,3% всех случаев. Энтерококки и золотистые стафилококки часто проявляли чувствительность к ванкомицину, но 31,1% изолятов *S. aureus* относились к MRSA, а 78,7% культур золотистого стафилококка были устойчивы к клиндамицину. Около 94% изолятов стрептококков обладали чувствительностью к ванкомицину. Все штаммы *P. aeruginosa* характеризовались чувствительностью к цефтазидиму, но 10% изолятов этих бактерий были резистентны к меропенему. В то же время 43,1% штаммов *E. coli* и все изоляты *Klebsiella spp.* проявляли чувствительность к цефтазидиму, а к меропенему резистентность отсутствовала у всех изученных культур эшерихий и клебсиелл.

По результатам микробиологических исследований французских ученых от 2006 г., превалирующим возбудителем инфекции стопы при СДС являлся золотистый стафилококк – 52%, на втором месте по частоте высеваемости находились грамотрицательные микроорганизмы, которые встречались в 18,4% случаев [24].

Данные, в которых основными возбудителями гнойных осложнений СДС являлись грамотрицательные бактерии, встречаются в публикациях индийских ученых [23]. Так, грамотрицательные аэробы они выделяли в 51,4% посевов раневого отделяемого при СДС, а грамположительных аэробы и анаэробы по частоте встречаемости располагались на втором месте – 33,3 и 15,3% случаев соответственно. Метициллин-резистентность отмечалась у 56,0% бактериальных изолятов стафилококков.

Таким образом, можно заключить, что в настоящее время практически по всему миру доминирующим возбудителем гнойно-некротических осложнений СДС (как варианта эндогенных инфекций) выступает золотистый стафилококк, в том числе MRSA. Однако достаточно часто *S. aureus* высеивается не в монокультуре, а в сообществе с грамположительными и грамотрицательными аэробами, реже – с анаэробами, что важно учитывать при проведении антибиотикотерапии. Так как золотистый стафилококк нередко встречается в полимикробных ассоциациях с грамотрицательными аэробами, целесообразно применение антибактериальных препаратов разнопланового действия, эффективных как в отношении грамположительной, так и грамотрицательной флоры. С другой стороны, известны антибиотики, к которым у высеиваемых из раны при СДС микроорганизмов относительно часто имеется резистентность: пенициллин, оксациллин и цiproфлоксацин.

Поскольку в зависимости от географического расположения места проживания больных с СДС у них в ранах встречаются разные ассоциации микроорганизмов-возбудителей, обладающих вариабельной чувствительностью к антибиотикам, с нашей точки зрения, вопрос о стартовой эмпирической антибиотикотерапии необходимо решать, исходя из накопленного опыта конкретной страны или области, опираясь на государственный (а лучше – на региональный или внутрибольничный) регистр антибиотикорезистентности приоритетных возбудителей раневой инфекции. Для составления такого внутрибольничного регистра требуется проведение клинико-микробиологического мониторинга в

лечебно-профилактическом учреждении, где оказывается медицинская помощь больным с СДС. В рамках подобного мониторинга можно создать пополняемый таксономический реестр микроорганизмов с выделением в нем доминирующих видов возбудителей раневой инфекции у больных с СДС, в том числе в зависимости от формы и стадии заболевания, а также сформировать и дополнять регистр антимикробных препаратов наиболее эффективных в отношении данных патогенов. Последний можно использовать при эмпирическом выборе препарата (-ов) для стартовой антимикробной терапии раневой инфекции у больных с СДС. Однако наиболее перспективным, в плане повышения качества оказания медицинской помощи больным с раневой инфекцией при СДС, остается персонифицированный подход к назначению антимикробных препаратов, предполагающий выделение из раны конкретного пациента (до проведения ему стартовой антимикробной терапии) микроорганизмов с определением у них антибиотикочувствительности и использование именно тех лекарственных средств, которые проявляют активность (конечно, с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики) к выявленным патогенам.

(Работа выполнена по проекту № 12-С-4-1020 совместных исследований учреждений УрО и ДВО РАН).

Литература.

1. Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутивщенко И.А. Гнойная хирургия. Атлас. М.: «Бином», 2004. 556 с.
2. Гурьева И.В. Матер. Междунар. симпоз. «Диабетическая стопа, хирургия, терапия, реабилитация». СПб., 2008: 1.
3. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В., Мамонтова Е.Ю., Иванов С.В., Кудрявцев Н.Т., Овечкин А.В., Пантелеев М.И. Особенности диагностики и лечения диабетических поражений стоп. Хирургия. 1999. 10: 39–43.
4. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. М., 2005. 175 с.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2003.
6. Калинин А.П., Рафибеков Д.С., Ахунбаев М.И., Агаев Р.А., Акылбеков И.К. Диабетическая стопа. Бишкек, 2000. 228 с.
7. Мациевский Н.А., Козлова Н.С., Делиев Б.И. Характеристика микрофлоры язвенных дефектов у пациентов с синдромом диабетической стопы. Матер. Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участием «Инновационные технологии в диабетологии и гематологии». СПб., 2012: 40.
8. Мошуров И.П. и др. Выбор антибактериальных препаратов у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы на основе локального микробиологического мониторинга. Матер. междунар. Симпоз. «Диабетическая стопа, хирургия, терапия, реабилитация». СПб., 2008: 47.
9. Павлова М.Г., Гусов Т.В., Лаврищева Н.В. Синдром диабетической стопы. Трудный пациент. 2006. 1:
10. Пасина С.Н., Крайнова Л.Е. Микрофлора ран и антибактериальная терапия при различ-

- ных формах синдрома диабетической стопы. Матер. междунар. симпоз. «Диабетическая стопа, хирургия, терапия, реабилитация». СПб., 2008: 45.
11. Привольнев В.В., Решедько Г.К., Савкин В.А., Кречикова О.И. Структура возбудителей и их антибиотикорезистентность при инфекциях нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия (КМАХ)*. 2009. 11 (1): 86-89.
 12. Рисман Б.В., Чмырев И.В., Гамолин С.В. Качество жизни и функция стоп пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2011. 2: 87.
 13. Светухин А.М., Земляной А.Б. Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических форм диабетической стопы. *Избранный курс лекций по гнойной хирургии*. М., 2007: 153–171.
 14. Уоткинс П. Дж. Сахарный диабет. М.: «Бином», 2006.
 15. Abdulrazak A., Bitar Z.I., Al-Shamali A.A., Mobasher L.A. Bacteriological study of diabetic foot infections. *J Diabetes Complications*. 2005. 19 (3): 138-141.
 16. Citron D.M., Goldstein E.J., Merriam C.V. et al. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol*. 2007. 45: 2819–2828.
 17. Dang C.N., Prasad Y.D., Boulton A.J., Jude E.B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med*. 2003. 20 (2): 159-161.
 18. Dinh T.L., Veves A. Treatment of diabetic ulcers. *Dermatol. Ther*. 2006. 6: 348–355.
 19. Harkless L., Boghossian J., Pollak R. et al. An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surg Infect (Larchmt)* 2005. 6: 27–40.
 20. Legout M., Assal P., Rohner P. et al. Severe *Streptococcus agalactiae* infection of the diabetic foot. A deleterious role of *Streptococcus agalactiae*. *Presse Med*. 2005. 34: 491–494.
 21. Loreda R.A., Garcia G., Chhaya S. Medical imaging of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2007. 3: 397–424.
 22. Rouhipour N., Hayatshahi A., Nikoo M.K. et al. Clinical microbiology study of diabetic foot ulcer in Iran; pathogens and antibacterial susceptibility. *African J. Microbiology Research*. 2012. 6 (27): 5601-5608.
 23. Gadepalli R., Dhawan B., Sreenivas V. et al. Clinico-microbiological Study of Diabetic Foot Ulcers in an Indian Tertiary Care Hospital. *Diabetes Care*. 2006. 29 (8): 1727-1732.
 24. Senneville E., Melliez H., Beltrand E. et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006. 1. 42 (1): 57-62.
 25. Tice A.D., Turpin R.S., Hoey C.T. et al. Comparative costs of ertapenem and piperacillin-tazobactam in the treatment of diabetic foot infections. *Am J Health Syst Pharm*. 2007. 64: 1080–1086.
 26. Vekatesan P., Lawn S., Macfarlane R.M. et al. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet Med*. 1997. 14: 487–490.

Поступила 30.12.2012

(Контактная информация: **Белозерцева Юлия Петровна** – ассистент кафедры общей хирургии Оренбургской государственной медицинской академии; e-mail: orenmedic@mail.ru)