

3  
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

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

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

*Lycaena thersamon* (Esper, 1784)  
Червонец блестящий  
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2019

УДК [616.379-008.64-06-02:617.586-002.3]-085

*Курлаев П.П.<sup>1</sup>, Гриценко В.А.<sup>2</sup>, Белозерцева Ю.П.<sup>1</sup>*

## **СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

<sup>1</sup> Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

<sup>2</sup> Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

*Цель.* Разработать более эффективный метод выбора антибактериальной терапии для лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (СДС).

*Материалы и методы.* Исследована микрофлора ран у 40 больных с СДС при гнойно-некротических осложнениях.

*Результаты.* Применение антибиотиков или комбинации антибиотиков, выбранных с помощью предлагаемого способа (в сравнении с рутинным способом), позволяет у большей доли больных с гнойными осложнениями СДС добиться на 3-5 сутки лечения нормализации температуры тела (83,3 против 68,3%), количества лейкоцитов в периферической крови (86,7 против 51,7%), прекращения образования гноя в ране (83,3 против 41,7%) и высеваемости микрофлоры из ран (90,0 против 43,3%), в 2 раза уменьшить число случаев высоких ампутаций конечностей (13,3 против 26,7%) и в 1,7 раза (на 11,8 дней) сократить продолжительность лечения.

*Заключение.* Предложенный подбор антибиотикотерапии позволяет улучшить результаты лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС.

*Ключевые слова:* синдром диабетической стопы, антибиотикотерапия.

---

---

*Kurlaev P. P.<sup>1</sup>, Gritsenko V. A.<sup>2</sup>, Belozertseva Yu. P.<sup>1</sup>*

## **IMPROVEMENT OF THE APPROACHES TO ANTIBACTERIAL THERAPY OF PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME**

<sup>1</sup> Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

<sup>2</sup> Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

*Objective.* To find a more effective method of choosing antibacterial therapy for the treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome (DFS).

*Materials and methods.* The microflora of wounds of purulent necrotic complications in diabetic foot syndrome from 40 patients.

*Results.* The use of antibiotics or a combination of antibiotics selected using the proposed method (in comparison with the routine method) allows for a greater proportion of patients with purulent complications of SDS to achieve normalization of body temperature for 3-5 days of treatment (83.3 versus 68.3%), the amount white blood cells in peripheral blood (86.7 versus 51.7%), cessation of pus formation in the wound (83.3 versus 41.7%) and microflora seeding from wounds (90.0 versus 43.3%), reduce by 2 times continue to reduce the number of cases of high amputation of limbs (13.3 versus 26.7%) and 1.7 times (by 11.8 days) duration of treatment.

*Conclusion.* The proposed selection of antibiotic therapy can improve the results of treatment of patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome.

*Key words:* diabetic foot syndrome, antibiotic therapy.

## **Введение**

Значительная часть (7-8%) населения России, а это 10-12 млн. человек страдает сахарным диабетом (СД) 2 типа. Коварность этого заболевания состоит в том, что в половине клинических случаев СД выявляется только на 5-7 году от дебюта заболевания, когда 20-30% страдающих, уже имеют специфические осложнения, среди которых одним из самых грозных является синдром диабетической стопы (СДС) [2, 3, 6, 7].

СДС – это комплекс анатомо-функциональных изменений стопы у больного СД, связанный с диабетической нейропатией, ангиопатией, остеоартропатией, на фоне которых развиваются инфекционно-воспалительные процессы [4]. Гнойно-некротические осложнения (ГНО) диабетической стопы являются ведущей причиной госпитализаций и ампутаций у больных СД [5, 9]. Летальность среди больных СД, перенесших высокую ампутацию конечности, в течение последующих 5 лет достигает 68% [10].

Рационально подобранная антибиотикотерапия – одно из базовых направлений в лечении ГНО СДС, от эффективности которого зависит купирование инфекционно-воспалительного процесса в области нижних конечностей [1, 8]. Выбор действенных антибиотиков, позволит улучшить результаты лечения у больных с этой патологией.

Целью исследования была разработка более эффективного метода выбора антибактериальной терапии для лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы.

## **Материалы и методы**

Забор бактериологического материала проводился в хирургическом отделении НУЗ ОКБ на ст. Оренбург от 40 больных с ГНО СДС. Выделение чистых культур (до 14 штаммов одного вида) из раны каждого больного и определение антибиотикочувствительности осуществлялись на базе ФГБУН ИКВС УрО РАН. Посевы осуществлялись общепринятыми методами (инкубация посевов длилась 24-48 часов при температуре 37°C с ежедневными проверками на наличие роста изолированных колоний), видовая идентификация выделенных бактерий проводилась с использованием официальных биохимических наборов («ErbaLachemas.r.o.», European Union). Чувствительность к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом.

## **Результаты и обсуждение**

В клинической практике, как правил, при проведении бактериологиче-

ского анализа гнойного экссудата после его посева на питательные среды и инкубации визуально оценивается количество выросших культур бактерий и производится отсев на питательные среды по одной типичной колонии микроорганизмов (то есть в случае наличия разнотипных колоний отсеивают несколько штаммов бактерий), после чего осуществляют их идентификацию до рода/вида и определяют чувствительность выделенных бактерий к антибиотикам. На основе этих результатов осуществляется выбор эффективного препарата для терапии инфекционно-воспалительного процесса. Иначе говоря, отбор лекарственного средства, фактически, производится по результатам тестирования одного бактериального штамма, выделенного из исследуемого образца, безосновательно считая, что присутствующие в нем микроорганизмы тождественны по антибиотикорезистентности высеянному и изученному изоляту, не допуская возможности наличия в биоматериале разных клоновых линий бактерий одного вида, способных формировать однотипные колонии.

Нами осуществлялось выделение из раны (у каждого больного) до 14 однотипных культур микроорганизмов с их видовой идентификацией и определением чувствительности к антибиотикам (при наличии в раневом дефекте микробных ассоциаций – до 14 чистых культур бактерий каждого вида). На рисунках 1 и 2 в схематичном виде представлены традиционная (стандартная) и предлагаемая (оригинальная) методики отбора микроорганизмов для определения их чувствительности к антибиотикам.

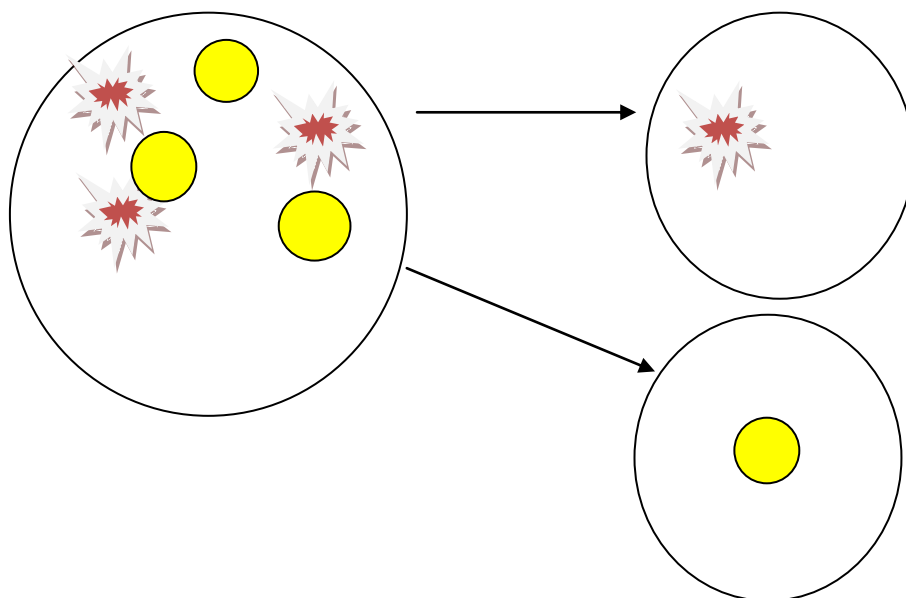


Рис. 1. Схема традиционного отбора бактерий для определения их чувствительности к антибиотикам.

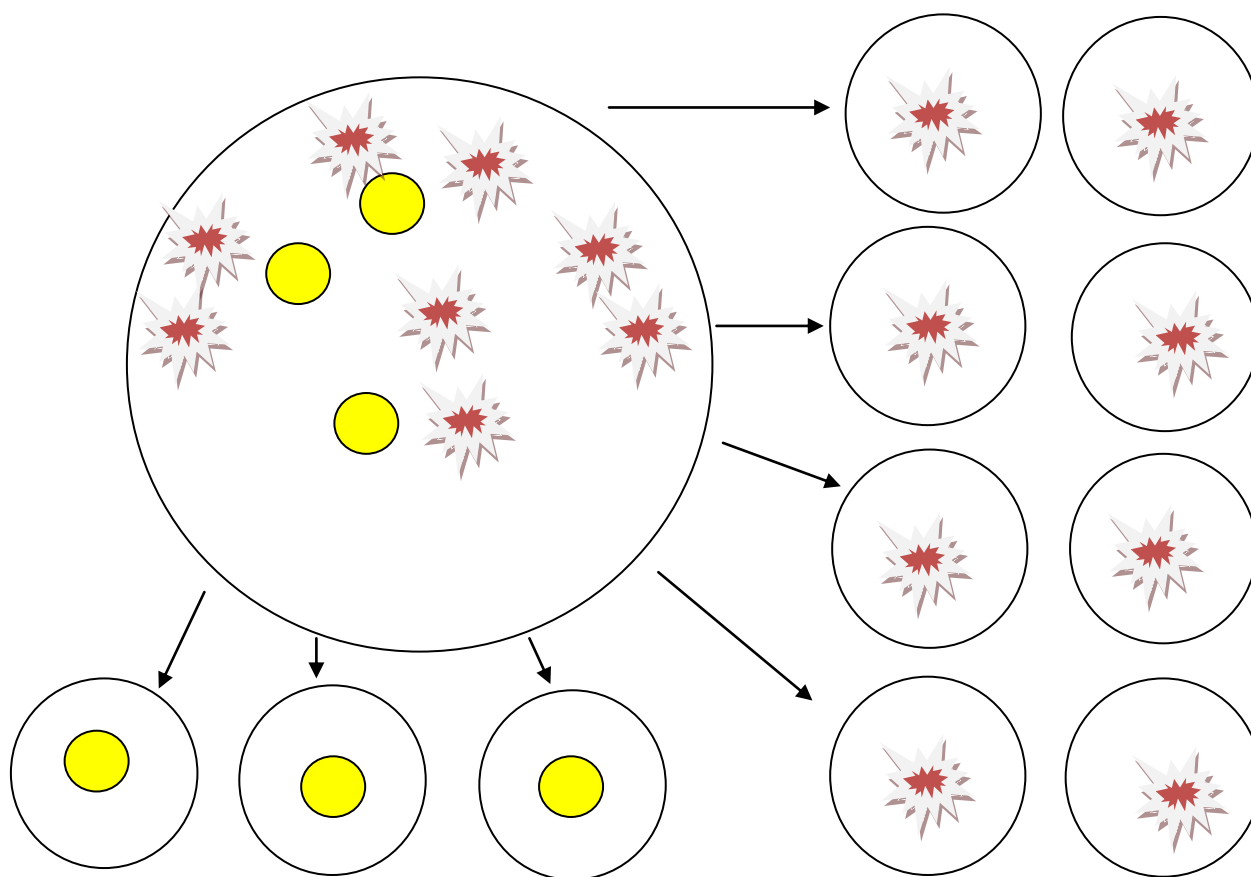


Рис. 2. Схема предлагаемого способа отбора бактерий для определения их чувствительности к антибиотикам.

В результате проведенных исследований установлено, что у больных с СДС в гнойной ране возбудители одного вида бактерий могли быть представлены 1 (одной), 2 (двумя) или 3 (тремя) клоновыми линиями, которые отличались друг от друга по спектрам чувствительности к антимикробным препаратам (табл. 1).

Экспериментальным путем установлено, что в гнойной ране у больных с СДС максимальное количество клоновых линий бактерий одного вида не превышает 3 вариантов, которые наиболее оптимально и эффективно выявляются при определении чувствительности к противомикробным препаратам у 10 выделенных чистых культур микроорганизмов, так как тестирование меньшего количества (2-8) чистых культур бактерий одного вида не позволяет обнаружить все имеющиеся в ране клоновые линии микроорганизмов конкретного вида, а увеличение количества исследуемых чистых культур бактерий до 12 и 14 не изменяет результаты тестирования (табл. 2).

**Таблица 1.** Клоновое внутривидовое разнообразие возбудителей гнойных осложнений у больных с синдромом диабетической стопы (с учетом чувствительности бактерий к антимикробным препаратам)

Вид бактерий, высеянных из гнойной раны	Количество больных с наличием в гнойной ране бактерий данного вида	Количество больных, у которых в гнойной ране выявляется определенное число клоновых линий бактерий одного вида (абс./%)		
		1 клоновая линия	2 клоновые линии	3 клоновые линии
<i>S. aureus</i>	16	8/50,0	6/37,5	2/12,5
<i>P. aeruginosa</i>	12	10/83,3	2/16,7	-
<i>E. coli</i>	6	2/33,3	3/50,0	1/16,7
<i>K. pneumonia</i>	6	4/66,7	2/33,3	-
Всего	40	24/60,0	13/32,5	3/7,5

**Таблица 2.** Число выявляемых клоновых линий бактерий в зависимости от количества изученных чистых культур микроорганизмов, высеянных из раневого дефекта у больных с СДС

№ больного	Вид выделенных бактерий	Число выявленных клоновых линий бактерий при выделении из материала разного количества (n) чистых культур микроорганизмов						
		n=2	n=4	n=6	n=8	n=10	n=12	n=14
1	<i>S. aureus</i>	1	1	1	1	2	2	2
2	<i>S. aureus</i>	1	1	2	2	2	2	2
3	<i>S. aureus</i>	1	1	2	2	3	3	3
4	<i>S. aureus</i>	1	2	2	3	3	3	3
5	<i>P. aeruginosa</i>	1	1	1	1	2	2	2
6	<i>E. coli</i>	1	1	1	2	2	2	2
7	<i>E. coli</i>	1	1	2	2	2	2	2
8	<i>E. coli</i>	1	1	2	2	3	3	3
9	<i>K. pneumonia</i>	1	1	1	1	2	2	2
10	<i>K. pneumonia</i>	1	1	1	2	2	2	2
Среднее число клоновых линий		1,0	1,1	1,5	1,6	2,3	2,3	2,3

Для лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС использовали антибиотик или комбинацию антибиотиков, к которым проявляли чувствительность все изученные изоляты микроорганизмов. Для иллюстрации приводим конкретный клинический пример отбора антибиотиков.

*Клинический пример.*

Больная С., 55 лет. Клинический диагноз: сахарный диабет II типа, целевой уровень HbA1C  $\leq 7,5\%$ . Синдром диабетической стопы нейропатическая форма III степени. Контактный остеомиелит 2 пальца левой стопы. Жалобы на боль, отек, покраснение в области 2 пальца левой стопы. Сахарным диабетом страдает в течение 14 лет. Последние 2 недели появились боли, отек и покраснение в области 2 пальца левой стопы, температура тела повысилась до  $38^{\circ}\text{C}$ . При осмотре определяются отек, гиперемия, болезненность при пальпации в области 2 пальца левой стопы. На подошвенной поверхности 2 пальца левой стопы выявляется язвенный дефект до 0,7 см в диаметре. Температура тела –  $37,8^{\circ}\text{C}$ . В общем анализе крови: Эр. –  $4,42 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нв – 131 г/л, Л. –  $11,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , с - 80, э - 1, м - 3, л - 16, СОЭ – 22 мм/час. Проведен посев материала из раны на поверхность кровяного агара, среды Эндо и желточно-солевого агара в чашках Петри с последующей инкубацией в течение 24 ч при  $37^{\circ}\text{C}$ . Степень обсемененности раневого отделяемого при подсчете выросших на кровяном и желточно-солевом агаре колониеобразующих единиц (КОЕ) составила  $10^6$  и  $5 \cdot 10^5$  КОЕ/мл соответственно. Согласно заявленному способу с желточно-солевого агара отобрано 10 однотипных колоний бактерий, посеянных в пробирки на поверхность скошенного мясопептонного агара. Видовая идентификация выделенных 10 чистых культур бактерий, проведенная общепринятыми методами, в том числе с использованием биохимических наборов («ErbaLachemas.r.o.», EuropeanUnion), показала их принадлежность к *S. aureus*.

С помощью диско-диффузионного метода у всех выделенных 10 культур *S. aureus* определена чувствительность/ резистентность к 10 антимикробным препаратам, а именно: оксациллину, амоксиклаву (амоксициллина клавуланат), цефуроксиму, цефтриаксону, цефепиму, имипенему, линкомицину, гентамицину, ципрофлоксацину и левофлоксацину. Характеристика резистограм изученных клоновых линий *S. aureus* к исследуемым антимикробным препаратам приведена в таблице 3.

**Таблица 3.** Чувствительность/резистентность выделенных у больной С. клоновых линий *S. aureus* к антимикробным препаратам

Антимикробные препараты	Номера клоновых линий <i>S. aureus</i> и их чувствительность к антимикробным препаратам*									
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10
Оксациллин	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Амоксиклав	S	I	S	S	S	S	S	S	S	I
Цефуросим	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R
Цефтриаксон	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R
Цефепим	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R
Имипенем	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Линкомицин	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R
Гентамицин	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Ципрофлоксацин	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R
Левифлоксацин	S	I	S	S	S	S	S	S	S	I

*Примечание:* \* - S – чувствительный; I – умеренно чувствительный; R – резистентный.

Установлено, что среди 10 исследованных культур *S. aureus* встречались 2 разновидности клоновых линий *S. aureus*, которые отличались друг от друга по антибиотикограмме. Первая подгруппа была представлена клоновыми линиями *S. aureus* №№ 1 и 3-9, которые проявляли чувствительность ко всем изученным антибиотикам, вторую подгруппу формировали клоновые линии *S. aureus* №№ 2 и 10, которые были чувствительны только к оксациллину, имипенему и гентамицину.

На основе этих результатов после того, как пациенту было проведено оперативное лечение в объеме ампутации 2 пальца левой стопы с резекцией головки плюсневой кости, рана была дренирована сквозной перфорированной трубкой, проведенной через дополнительные разрезы/проколы и ушита наглухо, для лечения больного был использован гентамицин в общетерапевтических дозах. В результате проведенной антибактериальной терапии гентамицином температура тела нормализовалась через 1 сутки, посеvy раневого отделяемого на 5 сутки после операции не дали роста микрофлоры. В общем анализе крови на 5 сутки лечения: Эр. –  $4,35 \cdot 10^{12}/л$ , Нв – 130 г/л, Л. –  $9,7 \cdot 10^9/л$ , с - 76, э - 1, м - 5, л - 18, СОЭ – 16 мм/час. Дренаж удален на 5 сутки. Рана зажила первичным натяжением. Продолжительность лечения 12 дней.

Применение антибиотиков или комбинации антибиотиков, выбранных с помощью предлагаемого способа (в сравнении с рутинным способом), позволяет на 3-5 сутки лечения больных с гнойными осложнениями СДС добиться у



большой доли пациентов нормализации температуры тела (83,3 против 68,3%), снижения количества лейкоцитов в периферической крови (86,7 против 51,7%), прекращения образования гноя в ране (83,3 против 41,7%) и высеваемости микрофлоры из ран (90,0 против 43,3%), в 2 раза уменьшить число случаев высоких ампутаций конечностей (13,3 против 26,7%) и в 1,7 раза (на 11,8 дней) сократить продолжительность лечения больных с данной патологией.

### **Заключение**

Таким образом, предлагаемый способ позволяет осуществить подбор более эффективного антибиотика (или комбинации антибиотиков) для терапии больных с ГНО СДС и в короткие сроки купировать гнойно-воспалительный процесс в ране, способствуя сокращению продолжительности лечения. Приоритет данного способа защищен Патентом РФ на изобретение № 2652449 [11].

*(Работа выполнена по теме из Плана НИР ИКВС УрО РАН «Эндогенные бактериальные инфекции: возбудители, факторы риска, биомаркеры, разработка алгоритмов диагностики, лечения и профилактики», № гос. рег. 116021510075; и в рамках Комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 18-7-8-26)*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Брискин Б.С., Прошин А.В., Полянский М.В., Лебедев В.В., Пироева К.Э. Антибактериальная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum, 2006. Т. 8, №1. [Электр. ресурс] (URL: [http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/06\\_01/16.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/06_01/16.shtml)).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 гг.)». Сахарный диабет. 2013: 2-47.
3. Кисляков В.А. Синдром диабетической стопы. Астрахань: Волга, 2008: 6-15.
4. Международное Соглашение по Диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. М.: Бегемот, 2000. 96с.
5. Edmonds M. Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations. Drugs. 2006. Vol. 66 (7): 913-929.
6. International Diabetes Federation, Global Diabetes Plan 2011–2021. 2011 (URL: [www.idf.org/sites/default/files/GlobalDiabetes\\_Plan\\_Final.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/GlobalDiabetes_Plan_Final.pdf)).
7. Nicolucci A. et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes related psychosocial outcomes for people with diabetes. Diabet Med. 2013. 30(7): 767-777.
8. Olson M.E., Ceri H., Morck D.W., Buret A.G., Read R.R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. Can. J. Vet. Res. 2002. 66(2): 86-92.
9. Vuorisalo S., Venermo M., Lepantalo M. Treatment of diabetic foot ulcers. J. Cardiovasc. Surg. 2009. Vol. 50 (3): 275-291.
10. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению РМЖ «Медицинское обозрение». 2016. №12: 768-770.
11. Курлаев П.П., Белозерцева Ю.П., Гриценко В.А. Способ выбора антибиотика или комбинации антибиотиков для лечения гнойных осложнений синдрома диабетической стопы. Патент РФ на изобретение № 2652449. Бюл. 2018. №12 от 26.04.2018.

*Поступила 23 августа 2019 г.*

(Контактная информация: Курлаев Петр Петрович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; e-mail: [pk287778@mail.ru](mailto:pk287778@mail.ru))

---

---

## LITERATURE

1. Briskin B.S., Proshin A.V., Polyansky M.V., Lebedev V.V., Pyroeva K.E. Antibacterial therapy in the complex treatment of purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. Surgery. Appendix to the journal Consilium medicum, 2006. V. 8, No. 1. [Electr. resource] (URL: [http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/06\\_01/16.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/06_01/16.shtml)).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V. Federal target program "Prevention and control of socially significant diseases (2007-2012)." Diabetes. 2013: 2-47.
3. Kislyakov V.A. Diabetic foot syndrome. Astrakhan: Volga, 2008: 6-15.
4. International Agreement on the Diabetic Foot. Compiled by the International Work Group on Diabetic Foot. M.: Coast, 2000.96s.
5. Edmonds M. Diabeticfootulcers: practical treatment recommendations. Drugs 2006. Vol. 66 (7): 913-929.
6. International Diabetes Federation, Global Diabetes Plan 2011–2021. 2011 (URL: [www.idf.org/sites/default/files/GlobalDiabetes\\_Plan\\_Final.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/GlobalDiabetes_Plan_Final.pdf)).
7. Nicolucci A. et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes related psychosocial outcomes for people with diabetes. Diabet med. 2013.30 (7): 767-777.
8. Olson M.E., Ceri H., Morck D.W., Buret A.G., Read R.R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. Can. J. Vet. Res. 2002.66 (2): 86-92.
9. Vuorisalo S., Venermo M., Lepantalo M. Treatment of diabetic foot ulcers. J. Cardiovasc. Surg. 2009. Vol. 50 (3): 275-291.
10. Kislyakov V.A., Obolensky V.N., Yusupov I.A. Diabetic foot syndrome: a comprehensive approach to the treatment of breast cancer "Medical Review". 2016. No12: 768-770.
11. Kurlaev P.P., Belozertseva Yu.P., Gritsenko V.A. A method for choosing an antibiotic or a combination of antibiotics for the treatment of purulent complications of the diabetic syndrome. RF patent for the invention No. 2652449. Bull. 2018. No. 12 of 04/26/2018.

### Образец ссылки на статью:

Курлаев П.П., Гриценко В.А., Белозерцева Ю.П. Совершенствование подходов к антибактериальной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. №3. 8с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/KPP-2019-3.pdf>).

**DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13014.**