

РОЛЬ СОВРЕМЕННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Г.А.Прохоренко, Э.Н.Хорошун, В.А.Семенюк

Военно-медицинский клинический центр Крымского региона
Севастополь, Украина

Проанализированы результаты лечения 110 больных с синдромом диабетической стопы на протяжении 2 лет с определением показаний к профилактической и лечебной антибактериальной терапии. Установлено, что профилактическая антибактериальная терапия позволяет достоверно снизить частоту развития поздних инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы, послеоперационную летальность, частоту повторных операций. Высокой активностью против грамположительных, грамотрицательных аэробов и анаэробных бактерий, включая изоляты бета-лактамазы расширенного спектра, обладают современные бета-лактамы антибиотиков группы карбапенемов в дозе 1 г в сутки длительностью 10-11 дней. Наиболее частыми возбудителями инфицированных форм синдрома диабетической стопы (СДС) являются *E.coli*, *B.Fragilis*, *Staphylococcus aureus*. У пациентов, длительно получавших антимикробную терапию, высока вероятность инфицирования язвенных дефектов полирезистентными микроорганизмами. Гнойные осложнения синдрома диабетической стопы являются основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей. Основной задачей лечения гнойно-некротических форм СДС является сохранение конечности и ее опорной функции. Антибактериальная терапия, наряду с хирургическими способами санации инфекционного очага, является основным методом лечения данной патологии. Окончательный выбор схемы антимикробной терапии базировался на результатах микробиологического исследования, локальных данных по резистентности возбудителей и клинического ответа на назначенную терапию.

Ключевые слова: сахарный диабет, карбапенемы, эртапенем, синдром диабетической стопы, антимикробная активность, резистентность, инфекция, заболевание, лечение.

Введение

Одним из тяжелых осложнений СДС является развитие гнойно-некротических поражений, что в большинстве случаев приводит к ампутациям нижних конечностей. По мнению большинства исследователей, около 35% больных сахарным диабетом (СД) имеют широкий спектр проблем, связанных с патологическими изменениями конечностей. У четверти из числа пациентов возникают патологические состояния, обусловленные диабетической нейропатией, ангиопатией, остеоартропатией, развитием гнойно-деструктивных процессов, именуемые синдромом диабетической стопы. В большинстве стран мира количество больных СД составляет 1-2% населения, и этот показатель неуклонно растет. Известно, что у лиц после 65 лет заболеваемость СД составляет около 12-15%. Возникновение острых гнойно-воспалительных процессов нижних конечностей существенно отягощает течение заболевания и создает угрозу генерализации инфекции с расширением зоны гнойно-некротических изменений. На фоне диабетической микро- и макроангиопатии, нейропатии и остеоартропатии развивается сложный комплекс анатомо-функциональных изменений, приводящий к развитию язвенно-некротического процесса и, как следствие, гангрены стопы. Летальность после ампутации на уровне бедра достигает 50-85%, на уровне голени — 24-35%, на уровне стопы — 6%. Стабильно высокую летальность можно объяснить полиэтиологичностью, малопрогнозируемостью развития системных и локальных осложнений, нередко молниеносными формами течения с развитием септического шока, полиорганной недостаточности, тяжелых гнойно-септических осложнений. Основной задачей лечения гнойно-некротических форм СДС является сохранение конечности и ее опорной функции. Антибактериальная терапия на сегодняшний день наряду с хирургическими способами санации инфекционного очага, являясь основным методом лечения данной патологии, имеет ряд особенностей. Резко падает эффективность традиционных антибактериальных препаратов, растет удельный вес антибиотикоустойчивых форм. Определяется новая группа микроорганизмов из числа труд-

нокультивируемых участников септического и раневого процесса (клостридии, стрептомицеллы, зубактерии). Всё это требует современных подходов в проведении антибиотикотерапии. Наличие массивной микробной контаминации ран, снижение иммунитета, длительное существование очага — факторы, которые начинают включать молекулярные механизмы, определяющие социальное поведение бактериального сообщества, образование биопленок. Спорным остается вопрос определения показаний, выбора сроков, режима и схем антибактериальной терапии при СДС с учетом формы и уровня поражения. Окончательный выбор антимикробного препарата должен базироваться на результатах микробиологического исследования, локальных данных по резистентности возбудителей и клинического ответа на эмпирически назначенную терапию. Продолжительность лечения антибиотиками зависит от степени тяжести инфекционного процесса, проведения адекватной хирургической обработки, степени нарушения кровоснабжения конечности. Антибактериальная терапия должна дополнять оперативное лечение, столь необходимое при осложненном течении хирургической инфекции, критической ишемии конечности, деструктивных процессах костей, суставов.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС на основе совершенствования антибиотикотерапии. Задачи работы — с учетом чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам осуществить выбор антибактериальной терапии, определение эффективности последней в комплексном лечении осложненных форм СДС. Появившиеся с 2002 г. на фармакологическом рынке бета-лактамы антибиотики, карбапенемы, одобренные The US Food and Drug Administration (FDA), успешно зарекомендовали себя в клинической практике при лечении тяжелых нозокомиальных инфекций, осложнений СДС. Вышеупомянутая группа антибиотиков отличается исключительно широким спектром антимикробной активности, хорошими фармакокинетическими параметрами, низкой токсичностью. Накопленный достаточный опыт применения эртапенема, представителя новой группы карбапенемов, в качестве монотерапии для лечения пациентов с осложненными формами СДС, позволят менять представление о карбапенемах как о «препаратах резерва». Назначение препарата «Эртапенем» в дозе 1 г в сутки диктуется тем, что инфекционные осложнения рассматривались у лиц

пожилого возраста, с тяжелой сопутствующей патологией, со сниженным кровообращением нижних конечностей, нарушением функции иммунной системы. В ходе проведенной работы было показано, что применение «Эртапенема» по профилю безопасности и переносимости не отличается от ранее применяемых схем антибактериального лечения.

Материалы и методы исследования

В работе проанализированы результаты использования антибактериальной терапии у 110 больных с СДС, пролеченных в отделении гнойной хирургии клиники неотложной хирургии ВМКЦ КР (90 мужчин и 20 женщин). Возраст пациентов колебался от 58 до 89 лет. Нейропатическая форма поражения отмечена у 44, нейроишемическая — у 66 пациентов. Первый эпизод гнойного осложнения наблюдали у 36, повторные эпизоды с ранее проводимой антибактериальной терапией — у 74 больных. Длительность СДСу исследуемой категории пациентов в среднем составила 20 лет. У 28 больных отмечен СД 1-го типа, у 82 больных — СД 2-го типа. Число пациентов, оперированных в разные сроки с момента поступления в стационар, составило 94 (85,4%) пациента. Гнойные осложнения СДС включали различные варианты панариция — 9 (8,1%) пациентов; пациенты с наличием ишемических язв, некрозов дистальных отделов стопы — 20 (18,1%); с наличием абсцессов — 30 (27,2%); отмечены пациенты с флегмонами различной локализации, в сочетании с гнойными дактилитами — 23 (20,9%); пациенты с участками некробиоза, ограниченной и распространенной гангрены дистальных отделов нижних конечностей — 28 (25,4%) человек. Комплекс консервативной терапии проводили по разработанной в клинике схеме с учётом патогенеза и клинической формы осложненного СДС. Хирургическое лечение включало хирургическую обработку гнойного очага и ранние восстановительные операции, местное лечение гнойно-некротического очага с применением современных перевязочных материалов «Tegaderm+Pad», ультразвуковой кавитацией (Sonoca-180), малые и большие ампутации, паллиативные операции, направленные на улучшение регионального кровотока на пораженной конечности. Для верификации возбудителя проводилось цитологическое и бактериологическое исследование раневого отделяемого с определением видовой чувствительности к антибактериальным препаратам. Посевы из ран на питательную среду проводились в ходе пер-

вичной операции, заключающейся в радикальной хирургической обработке гнойного очага и в дальнейшем в зависимости от клинических проявлений раневого процесса. Антибактериальную терапию у больных с СДС проводили двух видов — эмпирическую и целенаправленную. Не подлежит сомнению необходимость назначения антибиотиков непосредственно при первых достоверных признаках развития некроза дистальных отделов нижних конечностей. Клиническую эффективность исследуемой антибактериальной терапии оценивали по уровню микробной обсемененности ран и по морфологии клеточного состава раневых мазков-отпечатков.

Результаты исследования и их обсуждение

По нашим данным, при исследовании посевов из гнойных очагов у 110 больных микробные ассоциации включали от 2 до 10 видов микроорганизмов, причем смешанная (анаэробно-аэробная) инфекция диагностирована у 100 (91%) больных, только аэробная — у 9 (8,9%) больных. У 70 пациентов проведена эмпирическая терапия, включающая варианты антибактериальных препаратов, отличающихся по спектру действия, с учетом предполагаемого возбудителя, наиболее вероятного у данной категории, с учётом собственного опыта. Целенаправленную антибактериальную терапию назначили 40 больным после получения результатов микробиологического исследования из очага поражения. Средняя продолжительность антибактериальной терапии в исследуемой группе больных составила 10-11 дней. Применялись карбапенемы (эртапенем) в дозе 1 г в сутки внутривенно. Необходимость этиотропного лечения определяли по следующим критериям: отсутствие клинического эффекта от ранее проводимой противомикробной терапии; выявление новых штаммов микрофлоры в гнойном очаге (появление резистентных штаммов, реинфицирование раны); развитие осложнений или побочных реакций, связанных с применением антибиотика. Изменение микрофлоры в динамике при осложненных формах СДС выявлено у 29% больных, что потребовало динамического бактериологического контроля с интервалом не реже 1 раза в 7 дней с целью определения вида и чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам. Наиболее часто из факультативно-анаэробных микроорганизмов в ассоциациях встречались *Staphylococcus aureus* (59% больных), *Staphylococcus epidermidis* (19% больных), из неспорогенных анаэробов — *Bacteroides Fragilis* (21%), *Eshirihia coli*

(19%) и *Fusobacterium spp.* (12%). У 11 (10%) пациентов посев раневого отделяемого не получен, что, на наш взгляд, может быть связано с преобладанием неклостридиальной анаэробной флоры. Это предположение подтверждалось наличием характерного запаха, цвета раневого отделяемого, клинической картиной гнойно-некротического фасциита и миозита. В качестве монокультуры чаще выявлялись стафилококки (*St. aureus*, реже *St. Epidermidis*, *St. Capitis*, *St. Lentus*, *St. intermedius*) — 48 (44%) случаев штаммов, энтеробактерии (*Proteus*, *E. Coli*, *Enterobacter*) — у 37 (34%) пациентов, псевдомонады (*Ps. aeruginosa*) — у 19 (18%) пациентов. В единственном случае выделились *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*. Среди ассоциаций микроорганизмов наиболее часто представлены сочетания золотистого стафилококка с энтеробактериями. В 37% случаев (у 40 больных) выявлена ассоциация стафилококков и псевдомонад (*St. aureus* и *Ps. aeruginosa*). Выбор антибактериальных препаратов и коррекцию их дозировки осуществляли в соответствии с функциональным состоянием органов элиминации, сопутствующей патологией. Анализ эффективности антибактериальных препаратов показал, что ни один из представленных в исследовании не имеет 100% активности в отношении микроорганизмов. Наиболее эффективными оказались карбопены 1 группы — «Инванз» (эртапенем). Препарат, который по эффективности при тяжелых инфекциях превосходил фторхинолоны 3-го поколения, аминогликозиды 3-го поколения, а также их комбинации с метронидазолом, клиндамицином, при этом сохраняя спектр их антибактериальной активности. Эртапенем, как и все другие бета-лактамы антибиотики, оказывает бактерицидное действие. Мишенью его действия являются пенициллинсвязывающие белки (ПСБ) бактерий, участвующие в завершающем этапе синтеза пептидогликана — основного компонента клеточной клетки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерий. В частности, исследование у *Escherichia coli* выявило, что эртапенем связывается с ПСБ 2 в такой же степени, как и имипенем, и в 40 раз сильнее, чем цефтриаксон или цефепим. Используя в качестве монотерапии эртапенем, обладающий широким спектром действия, устойчивостью к действию бактериальных энзимов, в группе с назначенной этиотропной терапией, по нашим данным, удалось снизить частоту развития поздних инфекционных осложнений, послеоперационную летальность, частоту повторных операций. Результаты исследования раневых отпечатков у всех больных

подтвердили некротический или воспалительный тип цитограмм с преобладанием в отпечатках нейтрофилов в стадии распада, нейтрофилов в стадии дегенерации и деструкции, а также макрофагов с незавершенным фагоцитозом. При анализе резистентности выделенных штаммов стафилококков последние обладали наибольшей чувствительностью к эртапенему (92%), линкомицину (78%), оксациллину (66%). Энтеробактерии наиболее чувствительны (87% случаев) к эртапенему. Что касается псевдомонад, последние наиболее чувствительны к эртапенему (84%), левофлоксацину (78%). У большинства больных с осложненным СДС выполнялась радикальная хирургическая обработка гнойного очага, заключающаяся в рассечении и иссечении некротически измененных участков в пределах здоровых тканей. На 10-11-е сутки антибактериальной терапии эртапенемом цитологическая картина изменилась на воспалительный и воспалительно-регенераторный тип, которые характеризуются преобладанием нейтрофильной реакции, повышением активности фагоцитоза макрофагов, появлением фибробластов, а также разрастанием грануляционной ткани на месте жировой, с небольшим количеством сосудов, коллагенообразованием, признаками лейкоцитарной инфильтрации.

Выводы

1. Оценка клинических данных, цитологических исследований дала возможность получить неоспоримые доказательства высокой эффективности (86-90%) эртапенема при доминировании в очаге стафилококковой, энтеробактериальной флоры.

2. У больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы лечебная антибактериальная терапия с применением бета-лактамовых антибиотиков, карбапенемов определяет положительный исход заболевания.

3. Своевременная антибактериальная терапия карбапенемными препаратами в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы позволяет достичь определенных успехов в стабилизации состояния, сократить сроки пребывания больных в стационаре и предупредить генерализацию инфекции на фоне сахарного диабета. Противомикробный спектр эртапенема, по нашим данным, охватывает спектр наиболее вероятных возбудителей с учетом современных данных антибиотикорезистентности.

Литература

1. Lipski E.A. Infections problems of the foot in diabetes patients. — 2001. — P. 24-137.
2. Levin and Oneals. The Diabetes Foot. — 2001. — P. 80-467.
3. Анциферов М.Б. Сб. статей конф. «Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии» / М.Б.Анциферов, Г.Р.Галстян, А.Ю.Токмакова. — М., 2001. — С. 73-80.
4. Дибиров М.Д. Хирургическое лечение осложнений диабетической ангиопатии / М.Д.Дибиров, Б.С.Брискин. — М., 2001.
5. Reiber G. E., Boyko E. J., Smith D. G. Diabetes in America. 2nd.- 1995. — P. 95-1468.

Г.А.Прохоренко, Е.М.Хорошун, В.А.Семенюк. Роль сучасної антибактеріальної терапії в лікуванні гнійних ускладнень синдрому діабетичної стопи. Севастополь, Україна.

Ключові слова: цукровий діабет, карбапенем, ертапенем, синдром діабетичної стопи (СДС), антимікробна активність, резистентність, інфекція, захворювання, лікування.

Проаналізовано результати лікування 110 хворих із синдромом діабетичної стопи протягом двох років з визначенням показань до профілактичної та лікувальної антибактеріальної терапії. Встановлено, що профілактична антибактеріальна терапія дозволяє достовірно знизити частоту розвитку пізніх інфекційних ускладнень СДС, післяопераційну летальність, частоту повторних операцій. Високою активністю проти грампозитивних, грамнегативних аеробів і анаеробних бактерій, включаючи ізоляти бета-лактамаз розширеного спектра, володіють сучасні бета-лактамі антибіотики групи карбапенемів у дозі 1 г на добу протягом 10-11 діб. Найбільш частим збудником інфікованих форм СДС є *E.coli*, *B.fragilis*, *Staphylococcus aureus*. У пацієнтів, які довгостроково отримували антимікробну терапію, висока вірогідність виникнення інфікованих виразкових дефектів полірезистентними мікроорганізмами. Гнійні ускладнення СДС є основною причиною нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет. Основною задачею лікування гнійно-некротичних форм СДС є збереження кінцівки та її опорної функції. Антибактеріальна терапія, наряду із хірургічними способами санації інфекційного вогнища, є основним методом лікування даної патології. Кінцевий вибір схеми лікування базувався на результатах мікробіологічних досліджень, локальних даних по резистентності збудників та клінічній відповіді на призначену терапію.

G.Prohorenko, E.Horoshun, V.Semeniuk. The role of modern antibiotic therapy for treatment of purulent complications in diabetic foot infections. Sevastopol., Ukraine.

Key words: diabetes mellitus, carbapenemes, ertapenem, diabetic foot infections (DFI), antimicrobial activity, resistance, infections, disease, treatment.

The results of treatment of 110 patients of diabetic foot infections (DFI) with the definition of the indications for prophylactic and therapeutic antibiotics. Found that prophylactic antibiotic therapy can significantly reduce the incidence of late infection DFI, postoperative mortality, the frequency of re-operations. High activity against Gr.+ , Gr.- aerobic and anaerobic bacteria including isolates beta- lactamase spread spectrum has a modern antibiotic of carbapenemes group dose of 1g per day for up 10 -11 days. The most common pathogen isolated in early acute DFI is E.Coli, B.Fragilis, Staphylococcus aureus. In patients with long- term antimicrobial therapy there is a high probability of multiresistant pathogens. Purulent complications of diabetic foot infections (DFI) are the major cause of non-traumatic amputations of lower extremities. The main purpose of the treatment of DFI is to save the extremity and its functions. Antimicrobial therapy, in parallel with surgical procedures, is an important method of treatment of DFI. The choice of antimicrobials should be based on microbiological results, local data on antimicrobial resistance and clinical response on administered therapy.