

Є.В. Таран, Т.Ю. Юзвенко, О.Я. Гирявенко, С.В. Болгарська\*, В.М. Славнов\*

## ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОФЛОРИ СТОП У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*

*\*ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", Київ*

### ВСТУП

Для пацієнтів із цукровим діабетом, надто ускладненим нейропатією нижніх кінцівок, мікоз стоп є серйозною небезпекою та вимагає термінового лікування. Незначні пошкодження шкіри, обумовлені мікозом, є вхідними ворітьми для патогенних бактерій, що на тлі діабету призводить до розвитку глибокої інфекції м'яких тканин нижніх кінцівок, розвитку синдрому діабетичної стопи, що нерідко завершується ампутацією [2].

Говорячи про роль мікроскопічних грибів у патогенезі деяких форм синдрому діабетичної стопи, слід враховувати, що значна їх кількість живе на шкірі у нормі, і частка з них є умовно-патогенними. Організм людини заселений (колонізований) понад 500 видів мікроорганізмів, що складають нормальну мікрофлору, перебувають у стані рівноваги (еубіозу) один з одним та з організмом людини.

Мікрофлора є стабільним суспільством мікроорганізмів, тобто мікробіоценозом. Вона колонізує поверхню тіла та порожнини, сполучені з навколишнім середовищем. Місце життя мікробіоценозу зветься "біотопом". Розрізняють нормальну мікрофлору шкіри, слизових оболонок рота, верхніх дихальних шляхів, травного тракту та сечостатевої системи. Шкіру колонізують пропіонібактерії, коринеформні бактерії, стафілококи, стрептококи, дріжджі *Pityrosporum*, дріжджеподібні гриби *Candida*, зрідка – мікрококи, *Myc. fortuitum*. На 1 см<sup>2</sup> шкіри припадає близько 80 000 мікроорганізмів. У нормі ця кількість не збільшується лише завдяки дії бактерицидних стерилізуючих чинників шкіри. Зокрема, у поті знайдено альфа-глобулін, імуноглобуліни А, G, трансферин, лізоцим та інші проти-мікробні речовини.

Процес самоочищення посилюється на чистій вимитій шкірі. Посилений ріст мікроорганізмів відбувається на брудній шкірі, за ослаблен-

ня організму. Мікроорганізми, що розмножуються, визначають запах тіла. У глибших шарах шкіри (волосяні мішечки, просвіти сальних і потових залоз) анаеробів у кілька разів більше, ніж аеробів.

Серед нормальної мікрофлори виділяють резидентну та транзиторну. Резидентну (постійну) облигатну мікрофлору складають мікроорганізми, що постійно є в організмі. Транзиторна (непостійна) мікрофлора не здатна до тривалого існування в організмі. Організм людини та його нормальна мікрофлора складають єдину екологічну систему. Формування мікрофлори новонародженого починається з потрапляння мікроорганізмів у процесі пологів на його шкіру та слизові оболонки. Подальше формування мікрофлори визначається санітарним станом середовища, в якому проходили пологи, типом годування тощо. Нормальна мікрофлора стає стійкою та на кінець третього місяця життя подібною до мікрофлори дорослого. Кількість мікроорганізмів у дорослої людини складає близько 10<sup>14</sup> особин, причому переважають значною мірою облигатні анаероби. Представники нормальної мікрофлори існують в екзополісахаридно-муциновому матриксі, утворюючи на слизових оболонках і шкірі біологічну плівку, стійку до різних впливів.

Грибкове ураження шкіри та нігтьових пластинок є досить розповсюдженим явищем і трапляється переважно у дорослих. Серед хворих на оніхомікоз переважають особи похилого віку, що пов'язано з частими супутніми трофічними розладами, а також повільним ростом нігтів у таких пацієнтів [5, 6, 10, 11]. За даними європейського проекту "Ахіллес", чинниками схильності до виникнення оніхомікозу у людей дорослого та похилого віку у 21% випадків є судинна патологія, у 17% – ожиріння та у 15% – патологія стоп, а у підлітків основними чинниками є атопічний анамнез і заняття спортом.

Крім цього, ймовірність розвитку оніхомікозу зростає за наявності таких патологій, як онкологічні, ендокринні, захворювання крові та порушення обміну речовин, трофічні хвороби нижніх кінцівок.

Водночас осередки мітотичної інфекції є алергеним чинником і нерідко стають вхідними ворітьми для приєднання вторинної (бактеріальної) інфекції. У даної групи пацієнтів найчастіше трапляється бешихове запалення на нижніх кінцівках [9]. За діабету мікоз стоп та оніхомікоз трапляються частіше у 2 та 1,5 разу відповідно, ніж у пацієнтів без ендокринопатії [3]. У хворих на діабет оніхомікоз може спровокувати розвиток синдрому діабетичної стопи. Найбільш розповсюдженим збудником цієї групи захворювань є дерматофіти. За уражень як гладенької шкіри, так і нігтьових пластинок найчастіше висівається *Tr. rubrum*, але останнім часом почастишали випадки оніхомікозів, викликаних змішаною флорою [11].

Потрапивши у нігтьову пластинку, гриб росте та розмножується дуже повільно. Нитки міцелю поступово заповнюють усю нігтьову пластинку та проникають до нігтьового ложа. Зміна нігтя за оніхомікозу відбувається внаслідок лізису та механічного розшарування нігтьової пластинки під дією гриба. Початкові клінічні прояви грибкового ураження нігтів впродовж певного періоду є локальними та обмежуються місцем потрапляння гриба, а початку захворювання часто передують травми нігтя. У низці випадків оніхомікози є наслідком переходу інфекційного агента з уже існуючих осередків на кінцеві фаланги пальців. У розвитку грибкових захворювань, зокрема нігтів, важливу роль відіграють не лише особливості збудника (вид, рід, вірулентність), але й стан захисних механізмів організму проти грибкової інфекції [4, 10].

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У 46 пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу та нейропатичною формою синдрому діабетичної стопи (СДС) віком від 21 до 56 років (24 жінки та 22 чоловіки) із пресорними виразками передніх відділів стоп, що не загоювалися понад два місяці, було взято біоптати м'яких тканин з місця виразкового дефекту (46), з прилеглих кісткових структур (18), зразки гіперкератозів навколо ран (45). У 5 пацієнтів у термін після загоєння виразок від 6 місяців до 5 років було виконано ампутації пальців стопи у

зв'язку з новими ураженнями, не пов'язаними з попередніми виразками. У цих хворих під час ампутацій (на тій же нозі, де раніше була виразка і де брали кісткові біоптати) було взято біоптати з кісток середніх відділів стопи, у трьох із них їх брали двічі (під час ампутації наступного пальця).

Впродовж 2-3 годин, після забирання матеріалу та пакування його у стерильний контейнер, проби передавали до лабораторії, де виконувалося мікробіологічне дослідження зразків на наявність грибкової та бактеріальної флори. Це дослідження проводили первинним посівом зразків на агар Сабуро з хлорамфеніколом, первинною ідентифікацією до виду/роду та пересіванням на відповідні середовища [13]. Бактеріологічне дослідження матеріалу проводили шляхом виділення чистих культур аеробів на пластинчастих середовищах [12].

У 24 пацієнтів проведено сцинтиграфічне обстеження нижніх кінцівок після введення остеотропного радіофармпрепарату (РФП – 600 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -метилендифосфонату).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В усіх 117 пробах відзначено ріст мікроорганізмів (табл. 1).

В усіх 24 випадках за результатами сцинтиграфії визначено зони підвищеного накопичення РФП у передніх відділах стоп, у 10 випадках відзначено чітко обмежені зони накопичення РФП і у передніх, і у середніх відділах стоп, що не перекривалися (рис. 1).

Близько третини населення світу має мікози різної етіології та локалізації. Серед усіх захворювань, спричинених грибами, мікози стоп є

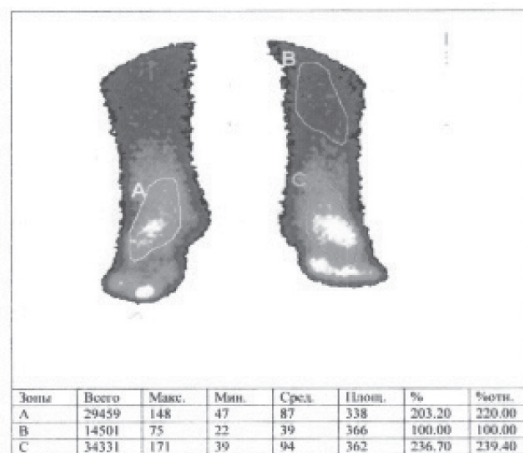


Рис. 1. Результат сцинтиграфії стоп із  $^{99m}\text{Tc}$ -метилендифосфонатом.

Результати мікробіологічного дослідження біопатів

Кількість випадків	Види мікроорганізмів
32	<i>Aspergillus niger</i>
27	<i>Fusarium</i> spp.
18	<i>Alternaria</i> spp.
7	<i>Candida alb.</i>
6	<i>Penicillium</i> spp.
6	<i>Cladosporium</i> spp.
61	<i>Staphylococcus aureus</i>
20	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
16	<i>Proteus mirabilis</i>
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8	Інші бактерії
96	Гриби
81	у поєднанні з бактеріальною флорою
15	без бактеріальної флори

однією з найчастіших клінічних форм. Пік захворюваності на мікози стоп (до 84%) припадає на похилий і старечій вік. Чинниками ризику мікозу стоп є судинна патологія нижніх кінцівок, імунodefіцитні стани, хвороби крові, злоякісні новоутворення, ендокринопатії, насамперед цукровий діабет [5].

Останніми десятиріччями відзначено чітку тенденцію до збільшення частоти та розширення спектра уражень, спричинених умовно-патогенними грибами (УПГ), що посідають провідне місце у структурі мікотичної патології. Поняття про УПГ ґрунтується не на таксономічних ознаках збудників, воно охоплює групу широко розповсюджених у природі та різноманітних за морфо-біологічними характеристиками грибів, що належать до родів *Candida*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Penicillium* тощо. УПГ мають загальну властивість – здатність тривало контактувати зі шкірою та слизовими оболонками людини, не викликаючи патологічних змін і призводячи до них лише за наявності додаткових чинників, що пригнічують місцеві та системні захисні механізми хазяїна. Зростання частоти захворювань, викликаних УПГ, пов'язано як із розширенням спектра чинників ризику, що сприяють зсуву рівноваги у системі макроорганізм-УПГ на користь останніх, так і зі збільшенням контингенту осіб, що зазнають дії цих чинників.

Уявлення про опортуністичні мікози як моно-

інфекції є наразі безпідставними, оскільки *Candida* та *Aspergillus* не можна відносити до облигатних патогенних збудників, що несуть на собі "вічний відбиток патогенності та паразитизму". Представники умовно-патогенної мікробіоти, до якої належать збудники опортуністичних мікозів, наодинці нездатні у просвітах порожнин і трубчастих структур, куди вони потрапляють ззовні, виконувати роль істинних паразитів. Частіше це стан паразитоносійства, хибного паразитизму. Натомість коли виникають асоціації вірусів, патогенних бактерій, грибів, зоопаразитів тощо, і вони сумісно існують у просвітах порожнин і трубчастих структур конкретного хазяїна та справляють один на одного суттєвий вплив, створюються умови їх інтеграції – паразитоценозу. Тому слід враховувати, що набуття УПГ агресивних властивостей пов'язано не лише з пригніченням захисних сил організму, але й з явищами утворюваного паразитоценозу. Кожен із учасників цієї інтеграції (гриб, бактерія, вірус) окремо нездатен викликати хворобу, але є компонентом сукупності, що її спричинює. Обов'язковою умовою достатності для виникнення захворювання є інтеграція необхідних причин, дольова участь яких може бути різною за своїми значущістю та часом впливу [8]. Саме таку інтеграцію мікроскопічних грибів із бактеріями, за нашими даними, демонструє мікрофлора стоп у хворих на цукровий діабет.

Чинниками ризику розвитку мікозів стоп за

ЦД є тривала та стійка декомпенсація основного захворювання, зниження показників клітинного імунітету з поліклональною активацією гуморальної ланки, метаболічні порушення, полінейропатія та ангіопатія нижніх кінцівок, що призводять до порушення їх трофіки. Прогресування діабету веде до генералізації мікозу та його розповсюдження на кисті та гладеньку шкіру. Хворих на цукровий діабет, надто із СДС, відносять до групи високого ризику розвитку мікотичної інфекції стоп. Серед хворих на ЦД 1-го типу мікоз стоп виявляють у 53,3% випадків, 2-го типу – у 56,3% [1].

На тлі діабету та нелікованого мікозу (оніхомікозу) дуже часто саме нігтьова пластинка є депо УПГ. Серед пліснявих грибів у нігтьових пластинках частіше виявляють такі види: *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium spp.* Більшість пліснявих грибів вважаються непатогенними та нездатними самостійно викликати оніхомікози [7]. Ріст таких грибів, але у поєднанні з бактеріальною флорою, ми виявили за СДС також зі зразків гіперкератозів навкруги виразки та з біоптатів м'яких тканин і прилеглих до виразки кісткових структур, де мав місце остеомієлітичний процес. Крім того, у 5 випадках відзначено повторне (2-3-кратне) висівання тих же пліснявих грибів із біоптатів кісткових структур середнього відділу стопи, тобто місць, безпосередньо не прилеглих до ділянки виразки: *Aspergillus niger* – 2 випадки, обидва підтверджені повторно; *Fusarium spp.* – 2 випадки, один підтверджений повторно; *Alternaria spp.* – 1 випадок. Місця забирання цих біоптатів відповідали обмеженим зонам підвищеного накопичення РФП у кісткових структурах цих відділів, що їх було розцінено нами як осередки діабетичної нейроостеоартропатії.

### ВИСНОВКИ

Отже, за нейропатичних форм СДС, що супроводжуються тривалим (понад 2 місяці) існуванням пресорних плантарних виразок передніх відділів стоп, що не загоюються, має місце колонізація гіперкератозів навкруги рани, залучених до запального процесу м'яких тканин і кісткових структур, прилеглих до зони виразкового дефекту, мішаною фунгально-бактеріальною флорою, де фунгальний компонент представлено в основному умовно-патогенними грибами. Осередки нейроостеоартропатичного

ураження середніх відділів стоп у цих випадках також містять УПГ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бурова С.А., Талалаева С.М. Отдаленные результаты лечения онихомикоза у больных сахарным диабетом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – №1. – с.62-64.
2. Корнишева В.Г., Белова С.Г. Мазь микозорал в терапии микозов стоп и кистей при сахарном диабете второго типа // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – №2. – С. 39-41.
3. Нерсисян С.А. Дерматофитии при эндокринной патологии // Автореф. дисс. д.м.н. – Санкт-Петербург. – 1997. – 38 с.
4. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Климко Н.Н., Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., Белоусов Ю.Б. Роль тербинафина (Ламизила) в терапии онихомикозов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – №1. – С. 19-31.
5. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. – Москва: МСД, 1999. – 317 с.
6. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Исследование современной этиологии онихомикоза в России // Рос. журн. кожн. и вен. болезней. – 2002. – №5. – С. 42-46.
7. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 136 с.
8. Хмельницкий О.К., Быков В.Л., Хмельницкая Н.М. Патоморфологическая диагностика микозов, вызываемых условно-патогенными грибами. – Пособие для врачей. – СПб., 2000. – 35 с.
9. Evans E.G.V. Nail dermatomyiasis: the nature and scale of the problem // J. Dermatol. Treat. – 1990. – Vol. 1 (2). – P. 47-48.
10. Gupta A.K., Konnikov N., MacDonald P. et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey // Br. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 139. – P. 665-671.
11. Levy L.A. Epidemiology of onychomycosis in special-risk groups // J. Am. Pediat. Med. Ass. – 1997. – Vol. 87 (12). – P. 546-550.
12. Герхардт Ф. (ред.) Методы общей бактериологии. Том 3 / Пер. с англ.. – М.: Мир, 1984. – 264 с.
13. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 186 с.

### РЕЗЮМЕ

**Характеристика микрофлоры стоп у больных с синдромом диабетической стопы**  
**Е.В. Таран, Т.Ю. Юзвенко, Е.Я. Гирявенко, С.В. Болгарская, В.М. Славнов**

В работе показано, что при нейропатических формах синдрома диабетической стопы, сопровождающихся длительным существованием (более 2 месяцев) незаживающих пресорных плантарных язв передних отделов стоп, имеет место колонизация гиперкератозов, окружающих раневую поверхность,

вовлеченных в воспалительный процесс мягких тканей и костных структур (прилежащих к зоне язвенного дефекта), смешанной фунгально-бактериальной флорой, где фунгальный компонент представлен в основном условно-патогенными грибами.

Очаги нейроостеоартропатического поражения средних отделов стоп в этих случаях также содержат условно-патогенные грибы.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, условно-патогенная микрофлора.

## SUMMARY

### **Characteristic of microflora of feet in patients with diabetic foot**

***E. Taran, T. Yuzvenko, E. Giryavenko, S. Bulgarian, V. Slavnov***

It is shown that the forms of neuropathic diabetic foot, accompanied by prolonged existence (over 2 months) of pressor plantar forefoot non-healing ulcers, there is colonization of hyperkeratosis surrounding the wound surface, involvement in the inflammatory process of soft tissues and bony structures (adjacent to the ulcer area), presence of mixed fungal and bacterial flora, where fungal component is represented mainly by opportunistic fungi.

Foci of neuroosteoarthropathic midfoot defeat in these cases also contain opportunistic fungi.

**Key words:** diabetic foot syndrome, pathogenic microflora.

*Дата надходження до редакції 10.07.2012 р.*