

БУЛАВКИН В.П.,
ОКУЛИЧ В.К.,
ШИЛЕНКО Д.В.,
КОНОПЕЛЬКО Е.А.,
ЗЫКОВА В.В.
Витебский государственный
медицинский
университет, Витебск,
Беларусь

УДК 616-002.4-717/718-018

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО- НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ГАНГРЕНЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время в мире насчитываются 98 млн. больных сахарным диабетом и наблюдается очевидная тенденция к повышению заболеваемости (16, 17). В промышленно развитых странах частота выявления сахарного диабета в популяции составляет 4-5% (5). В 1990 году в Российской Федерации было зарегистрировано 1744322 больных сахарным диабетом. В 1991 году общее число больных с этим заболеванием увеличилось до 1826758 человек.

Из осложнений диабета, наиболее часто приводящим к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов, является синдром “диабетической стопы”, представляющей собой патологическое состояние стоп при сахарном диабете, связан-

ной с патологией периферических нервов, макро- и микроангиопатией, а также изменением костей, кожи и мягких тканей стопы, приводящее к костно-деструктивным или гнойно-некротическим заболеваниям стоп и голени (3,18). Гнойно-деструктивные заболевания (у больных сахарным диабетом) являются причиной ампутации нижних конечностей, в 15-40 раз чаще, чем у остального населения¹ (12, 13,18).

Одно из ведущих мест в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний стоп и гангрены нижних конечностей у больных сахарным диабетом занимает антибактериальная терапия (2, 4, 5). Поэтому целью наших исследований являются выбор антибиотиков и пути их доставки к очагу гнойного воспаления в комплексном лече-

нии гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом.

Материалы и методы. С 1991 по 1998 год в клинике госпитальной хирургии Витебского Государственного медицинского института находилось 200 больных сахарным диабетом с гнойно-некротическим поражением мягких тканей и гангреной нижних конечностей. Мужчин – 92 (46,3%), женщин – 108 (53,7%). Возраст больных варьировал от 30 до 80 лет. Наибольшее количество заболевших (68%) было в возрасте от 50 до 70 лет, что не противоречит данными литературы (2, 13). Длительность заболевания сахарным диабетом были в пределах от 1 года до 26 лет. У 16,3% пациентов сахарный диабет был выявлен впервые при поступлении. Легкая степень сахарного диабета (по классификации ВОЗ) установлена у 112 больных (55,6%). Средняя тяжесть – 56 (27,8%), тяжелая – 32 (16,6%). При поступлении в клинику уровень глюкозы в крови 3,2-32,4 ммоль/л. У большинства больных 160 (79,8%) имелась изолированная гангрена одного или нескольких пальцев стопы. Реже в 20,2% гнойный процесс поражал всю стопу и распространялся на голень. Пульсация на периферических артериях определялась у 30 (15%) больных.

Больным по показаниям производились ангиография нижних конечностей и PO_2 -метрия на стопах с помощью аппарата ТСМ-2 (Дания). Рентгенография пораженной стопы выполнялась при поступлении и в процессе лечения.

Бактериологический анализ содержимого ран, язв, свищей обязательно исследовался у всех больных, как при поступлении, так и в ходе лечения.

Для обнаружения различных видов стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на желточно-солевом агаре, для выделения грибов применяли среду Сабуро, для кишечной группы бактерий – среду Эндо с генциан-фиолетовым, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича.

Идентификация аэробных, факультативно-анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы “bioMerieux”. Выделение и идентификация анаэробов осуществлялись с помощью наборов “Generbox anaer + indicator”, а также по методу А.П. Колесова и соавт. (1989) с использованием тест-систем производства фирмы “bioMerieux”, биохимическом анализаторе АТВ Expression (8,10,11,14).

Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы “bioMerieux”, а также методами стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно рекомендациям С.М. Навашина и И.П. Фоминой (9). Определение чувствительности к наиболее часто используемым антисептикам проводили методом разведений антисептика в плотной питательной среде (7). Определяли микробную обсемененность раневой поверхности по Радоману В.Е., а также проводили цитологические исследования отпечатков ран.

Всем больным в обязательном порядке назначалась соответствующая диета (стол № 9) и проводилась интенсивная терапия, которая включала назначение простого инсулина.

Лечение проводилось при участии эндокринолога, терапевта.

Применяли витамины B_1 , B_6 , B_{12} , сосудорасширяющие и спазмолитические средства (но-шпа, галидор, эуфиллин, папазол), стероидные и нестероидные анаболические препараты (ретаболит, ксимедон, пентаксил), АТФ, аскорбиновую и никотиновую кислоту, гепарин, теоникол, трентал, продектин, низкомолекулярные декстраны, медикаментозное лечение было направлено на улучшение реологических свойств крови, местную микроциркуляцию и трофику ткани.

С целью коррекции нарушения углеводно-белкового и электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия использовали инфузионные среды: раствор Рингера-Локка, 5% раствор глюкозы с инсулином (1 ЕД на 2,0 глюкозы, 4% раствор бикарбоната натрия, 1% раствор хлорида калия). По показаниям осуществляли гемотрансфузию и введение белковых и плазмозамещающих растворов (2,0 белка на 1 кг массы тела). Суточный объем вводимой жидкости составлял 2000-4000 мл.

У 120 больных проводили регионарную антибиотикотерапию после катетеризации нижней надчревной или бедренной артерий. 20 больным вводили суточную дозу антибиотиков, 70 больным – половинную дозу и 30 больным проводилась антибиотикотерапия внутримышечным введением препаратов.

Полученные результаты ангиографии нижних конечностей показали, что у 120 (60%) больных на ангиограммах имелась проходимость магистральных артерий до стопы, у 40 (20%) больных выявлена окклюзия на уровне бедра и у 40 (20%) больных – окклюзия на уровне голени. У всех боль-

ных отмечалось нарушение микроциркуляции, что выражалось в снижении индекса PO_2 до $30 + 5$ мм рт.ст. (норма – $50 + 2$ мм рт.ст.). У 30 (15%) больных показатели PO_2 -метрии были ниже критического уровня и составляли $20 + 2$ мм рт.ст. Всем больным проводилось хирургическое лечение с учетом данных ангиограмм и PO_2 -метрии. У 120 больных произведена ампутация пальцев на стопе или резекция стопы по Mc Kittric (2, 18). У 40 больных ампутация голени по Burgesz-Bruckner (18). 28 больным выполнена высокая ампутация бедра и реконструктивная операция на сосудах. Регионарное введение суточной и половинной дозы антибиотиков у всех больных при исходно высоком уровне обсемененности раны до операции. Отмечено снижение этого показателя при отсутствии роста микрофлоры. Однако у больных, которым производилось введение суточной дозы, чаще возникали эндартерииты, в связи с чем у 10 пациентов функционирующий катетер удален из артерии.

Изначально в цитограммах у всех больных отмечался слабо выраженный фагоцитоз с большим числом микробов во всех полях зрения, число нейтрофилов – 60-70% с единичными полибластами и макрофагами. У больных с региональным введением антибиотиков к 5-7 суткам количество нейтрофилов снижалось до 40-50% с отчетливым нарастанием полибластов до 14%, макрофагов – до 6% и фибробластов – до 9%. Во всех наблюдениях фагоцитоз был завершенным с внутриклеточным поглощением микробов, что указывало на неосложненное течение процесса заживления.

Воспалительный тип цитограммы у больных, получавших антибиотики обычным путем, мы отмечали еще на 14-21 сутки. У 25 больных воспалительно-регенераторный тип преобладал в течение 30 суток лечения. Полная регенерация и эпителизация раны наступали к 40-45 суткам с последующей выпиской больных.

Повторные гнойно-воспалительные процессы на стопе у больных, получавших антибиотики обычным путем, возникли в течение года у 15 (50%) больных. В группе, где проводилось регионарное лечение – у 5 (10%).

Во втором хирургическом отделении всего было обследовано микробиологическими методами 48 больных с сахарным диабетом. Однократно обследован 31 человек, двукратно – 10, трехкратно – 2, четырехкратно – 3, пять и шесть раз – по одному человеку. Положительных ответов – 75 (94%), отрицательных – 5 (6%).

Результаты и обсуждение

При гнойно-воспалительных осложнениях наиболее часто выделяли энтеробактерии (семейство *Enterobacteriaceae*) в 43,3% случаев (52 штаммов), стафилококки (род *Staphylococcus*) в 38,3% (46 штаммов), псевдомонады (семейство *Pseudomonadaceae*) 12,5% (15 штаммов из них 12 видов – *P. aeruginosa*, 2 – *P. spp.*, 1 – *P. putida*). В двух случаях выделяли представителей рода *Vibrio* (*alginolyticus* и *parahaemolyticus*) и по одному *Micrococcus lylae*, *Aerococcus viridans*, *Plesio. shigelloides*, *Ochrobact. anthropi*, *Streptococcus spp.* Среди энтеробактерий преобладали представители рода *Proteus* 21,7% (26 штаммов), рода *Klebsiella* 10% (12 штаммов), *Enterobacter* 5% (6 штаммов), *E. coli* 3,3% (4 штамма), *Serratia spp.* 2,5% (3 штамма). Среди стафилококков практически с одинаковой частотой выделяли *S. aureus* 20% (24 штамма) и коагулазоотрицательные штаммы стафилококков (*KOC*) 18,3% (22 штаммов). *KOC* в основном представлены *S. xylosus* 6 штаммов, по 4 штамма *S. epidermidis* и *S. lentus*, *S. sciuri* 3 штамма, по 2 штамма *S. capitis*, *S. simulans*, *S. intermedius*, по одному штамму *S. hominis* и *spp.*

В 41% случаев у больных выделяли только один микроорганизм. Моноинфекция была представлена: стафилококки – 10 (33%), энтеробактерии – 14 (47%), псевдомонады – 5 (17%). Ассоциации из двух и более микроорганизмов встречались в 59% случаев. Ассоциации из двух микроорганизмов (47%) были представлены: энтеробактерия + стафилококки – 18 (в том числе энтеробактерия + *S. aureus* – 7; энтеробактерия + *KOC* – 11), псевдомонада + стафилококк – 6 (псевдомонада + *S. aureus* – 2, псевдомонада + *KOC* – 4), в одном случае – *S. aureus* + *S. capitis*, *S. aureus* + *Strep. spp.*, *P. aeruginosa* + *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter cloacae* + *Aerococcus viridans*, *S. sciuri* + *Plesiomonas shigelloides*. Ассоциации из трех микроорганизмов встречались в 12% случаев: энтеробактерия + энтеробактерия + стафилококк – 4, псевдомонада + стафилококк + энтеробактерия – 3, в одном случае – *E. coli* + *Ochrobactrum anthropi* + *Micrococcus lylae* и *S. xylosus* + *Proteus vulgaris* + *Vibrio parahaemolyticus*.

Энтеробактерии в тестах АТВ показали наибольшую чувствительность к ципрофлоксацину и моксалактам 90%, пefлоксацину и имипенему – 85%, офлоксацину – 84%, азтреонаму – 82%, амикацину 81%, комбинации тикарциллин + клавулановая кислота – 80%, цефтазидим и нетилмицин – 75%. Штаммы очень многих видов энтеробактерий были в 81% случаев резистентны к амоксициллину,

который в макроорганизме метаболизируется до ампициллина, а к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в 67% случаев. Внутри семейства энтеробактерий наблюдаются различия в спектре чувствительности к антибиотикам различных родов и видов. Представители рода *Proteus* более чувствительны к моксалактам – 92%, ципрофлоксацину – 88%; азтреонаму – 84%; цефтазидиму, пефлоксацину - 81% штаммов; в 80% случаев к офлоксацину, цефокситину и комбинации тикарциллин + клавулановая кислота. Наблюдались существенные различия, которые согласуются с литературными данными, в спектре чувствительности индолположительных (*P. vulgaris*) и индолнегативных (*P. mirabilis*) штаммов протей к β -лактамам антибиотикам. Так индол+ штаммы были в 100% случаев резистентны к амоксициллину и его комбинации с клавулановой кислотой, в то время как только 36 и 27%, соответственно, штаммов индол- протей показали резистентность *in vitro*. Более высокую резистентность индол+ штаммы показали и для других антибиотиков: тикарциллин (57% и 27%, соответственно); комбинация тикарциллин + клавулановая кислота (31% и 9%), цефуросим (100% и 36%), цефотаксим (31% и 9%), цефтазидим (29% и 9%), имипенем (43% и 9%), азтреонам (23% и 9%). Для моксалактама, аминогликозидов и фторхинолонов эти различия были не существенны. Все выделенные штаммы клебсиелл были в 100% случаев чувствительны к имипенему и ципрофлоксацину, в 92% - к амикацину, пефлоксацину и ко-тримоксазолу, в 91% - к офлоксацину, в 83% - к нетилмицину, в 82% - к комбинации тикарциллин + клавулановая кислота, моксалактам, азтреонаму. Штаммы рода *Enterobacter* были очень высоко чувствительны (100%) к имипенему, амикацину, пефлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, ко-тримоксазолу. Несколько менее чувствительны (83% штаммов) комбинации тикарциллин + клавулановая кислота, мециллинаму, мезлоциллину, пиперациллину, цефотаксиму, моксалакта-

му, канамицину, тобрамицину, гентамицину, нетилмицину.

Штаммы золотистого стафилококка обладали наиболее высокой чувствительностью к антибиотикам офлоксацину, норфлоксацину, новобиоцину, меропенему в 100% случаев, ванкомицину 94%, цефалотину 93%, пристамицину и фузидину в 89% случаев, цефуросиму 86%, цефалексину 80%. КОС обладали другим спектром чувствительности к антибиотикам, так к амоксициллину в комбинации с клавулановой кислотой, ампициллину в комбинации с сульбактамом, офлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину были чувствительны 86% штаммов, к ванкомицину 90% штаммов, к рифампицину, пефлоксацину, ко-тримоксазолу, тейкопланину, миноциклину было чувствительно только 78% штаммов. Частота встречаемости мециллинрезистентных (оксациллинрезистентных) штаммов отличается незначительно от 50% у *S. aureus* до 55% у КОС. 100% резистентность штаммов стафилококков в тестах *in vitro* предполагает полную неэффективность этих препаратов.

Псевдомонады проявляли в тестах АТВ очень высокую резистентность к антимикробным препаратам, так только 60% штаммов была чувствительна к имипенему, 53% к амикацину. Чувствительность к другим препаратам, включая антипсевдомонадные пенициллины, была еще более низкой.

На основании полученных данных о спектре выделенной от больных чувствительности микрофлоры и клинической апробации разработана схема эмпирической терапии, которая и прилагается ниже.

Полученные результаты наших исследований позволяют не только оценить микро- и макроциркуляцию и расширить объем органосохраняющих операций на нижней конечности у больных сахарным диабетом, но и правильно и целенаправленно проводить антибиотикотерапию.

Схема эмпирической терапии гнойно-некротических поражений мягких тканей и гангрены нижних конечностей у больных с сахарным диабетом

Микроорганизмы	Препараты I ряда	Препараты II ряда	Альтернативный
1	2	3	4
Энтеробактерии	амикацин, фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин)	цефтазидим	имипенем, азтреонам, нетилмицин
<i>Proteus</i> (протей)	цефтазидим, ципрофлоксацин, пефлоксацин	офлоксацин, цефокситин	азтреонам

1	2	3	4
<i>индол+</i>	ципрофлоксацин	пefлоксацин, офлоксацин,	ко-тримоксазол
<i>индол-</i>	цефокситин, цефтазидим	ципрофлоксацин	имипенем, азтреонам
Клебсиеллы	амикацин, фторхинолоны (ципрофлоксацин пefлоксацин, офлоксацин)	ко-тримоксазол	имипенем, азтреонам, нетилмицин
<i>Enterobacter</i> (энтеробактер)	амикацин, фторхинолоны (пefлоксацин, офлоксацину, ципрофлоксацину)	котримоксазол	имипенем, цефотаксим, гентамицин, нетилмицин
<i>S. aureus</i> КОС	цефалотин, цефуроксим, цефалексин амоксициллин + клавулановая к-та, ампициллин + сульбактам, офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин	офлоксацин, норфлоксацину рифампицин, ко-тримоксазол, пefлоксацин	ванкомицин, фузидин ванкомицин, тейкопланин
Псевдомонады	амикацин с обязательным применением местно антисептика (йодопирон + диоксидин 1:1) под контролем чувствительности		имипенем + антисептик местно
Смешанная флора энтеро-бактерии в ассоциации со стафилококками	амикацин и/или ципрофлоксацин + цефалотин, ципрофлоксацин	офлоксацин и/или норфлоксацин + цефалотин	имипенем, меронем, амикацин + ванкомицин, нетилмицин + цефалотин
Состав микрофлоры неизвестен	амикацин и/или фторхинолон (ципрофлоксацин) + цефалотин, ципрофлоксацин; в каждом случае с обязательным применением местно антисептика по данным чувствительности микрофлоры циркулирующей в отделении		имипенем, меронем, амикацин + ванкомицин, нетилмицин + цефалотин

Литература

1. Балаболкин М.И. Тер.архив. – 1993. - №10. – С.4-9.
2. Булавкин В.П., Шиленок Д.В., Косинец А.Н. и др. Хирургическое лечение больных с гнойными осложнениями диабетической стопы. – Ангиология и сосудистая хирургия. – 1998. - №2. – С.46-47.
3. Газетов Б.М., Калинин А.П. Хирургическое заболевание у больных сахарным диабетом. – М.,1991. – С.255.
4. Геных С.Н., Грушицкий Н.Н. – Вестник хирургии. – 1993. - №4-5. – С.81-89.
5. Ивашкевич Г.А., Головацкий Я.Б. – Вестник хирургии. – 1991. – С.31-36.
6. Колесов А.П. Столбовой А.В., Кочеровец В.И. Анаэробные инфекции в хирургии. - Ленинград, 1989. - 160 С.
7. Красильников А. П. Справочник по антисептике. – Мн., 1995. – 367С.
8. Медицинская микробиология. // под редакцией В.И. Покровского и О.К. Поздеева. – М., 1998. – 1184С.
9. Навашин П.С., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. – М., 1982. – 496С.
10. Приказ министерство здравоохранения СССР №535. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений.

11. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И., Баскаков В.П. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике. - Санкт-Петербург, 1995. - 314 С.
12. Jettcoat W Macteriam R The diabetic Foot – New York – 1995.
13. Levin M.E. O’Neal L.W. Bawker J.H. The diabetic Foot – London – 1994.
14. Manual of Clinical Microbiology. - Fifth Edition (Editor in Chief Albert Balows). - Washington, D.C. - 1991. - 1363P.
15. Reiber I. E. Epidemiology of the diabetic foot – London – 1994 P.1-15.
16. Report of a Who Study Group Diabetes Mellitus – Geneva – 1994.
17. The St. Vincent Declaration Newsletter – 1995 Jes 7 P.1-7.
18. Walter Schmitt, S. Kiene Chirurgie der Infektionen Leipzig – 1991 P.309-323.