

УДК 617.586:616.379-008.64]-022.7-06-085.831

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ,
ВЫЗВАННОЙ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОЙ МИКРОБНОЙ ФЛОРОЙ,
У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**Бойко В.В.¹, Иванова Ю.В.¹, Мушенко Е.В.¹, Коробов А.М.²¹ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т.Зайцева НАМНУ»

61103, г. Харьков, въезд Балакирева, 1. Телефон: (057) 349-41-50

²Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина

61022, г. Харьков, Площадь Свободы, 4.

e-mail: amkorobov@i.ua

Одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД) является формирование синдрома диабетической стопы (СДС), лечение которого требует госпитализации намного чаще, чем другие осложнения СД, вместе взятые: среди госпитализируемых больных СД пациенты с гнойно-некротическими осложнениями СДС (инфекцией, язвой и/или деструкцией глубоких тканей стопы, связанными с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей) составляют 46%.

СДС является весьма дорогостоящим осложнением СД, так как требует длительной госпитализации, лечения и реабилитации больных, ухода и социального обслуживания.

Патогенез развития СДС сложен и связан с несколькими первичными факторами риска, которые включают: нейропатию, ишемию, инфекцию и иммунологические нарушения, на фоне которых могут развиваться тяжелые гнойно-некротические процессы.

Среди патологических процессов одним из ведущих является активация перекисного окисления липидов. Свободные радикалы нарушают деятельность эндотелия, вызывая эндоневрогенную гипоксию и приводя к развитию диабетической полинейропатии (ДПН). В соответствии с сосудистой теорией, микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы, является основной причиной ДНП.

Один из важных компонентов консервативного лечения гнойно-некротических осложнений СДС является антибактериальная терапия (АБТ). Однако, постоянно растущая антибиотикорезистентность возбудителей требует поиска и внедрения иных методов борьбы с патогенными микроорганизмами. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ) - светоиндуцированная химиотерапия, которая подразумевает обязательное наличие трех факторов: двух экзогенных (фотосенсибилизатора и света), а также одного эндогенного – кислорода. При этом фотосенсибилизатор накапливается преимущественно в бактериальных клетках и клетках поврежденных тканей. Развивающийся в результате ФДТ оксидантный стресс приводит к повреждению бактериальной клетки и ее смерти в результате апоптоза или некроза.

Целью работы явилось улучшение результатов лечения пациентов с СДС путем использования комплексного лечения с включением в программу терапии физических методик лечения – VAS-терапии, светолечения и ФДТ.

Материалы и методы. В исследование включено 25 пациентов обоего пола в возрасте от 48 до 72 лет с нейро-ишемической формой СДС. Лечение назначали по следующей схеме: компенсация СД (перевод на дробную инсулинотерапию); метаболическая терапия (препараты α -липоевой кислоты, витамины группы В); антикоагулянтная и ангиотропная терапия; АБТ; физические методы лечения; терапия, направленная на лечение остеопороза (препараты кальция).

Хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стоп у больных СД включало: хирургическую обработку раны; дополнительную ее обработку физическими методами; местное лечение гнойного очага современными перевязочными средствами; ранние восстановительные операции.

У 17 пациентов применялись сосудистые вмешательства, показаниями к которым мы считаем ишемию ПБ-IV степени при наличии возможности выполнения реконструктивной операции по сосудистому статусу, а также неэффективность консервативного лечения. Выполнялись чрескожные ангиопластики, в том числе у 2 пациентов со стенотическими поражениями подвздошно-бедренного сегмента.

Для светолечения у всех 25 пациентов были использованы фотонные матрицы «Барва-Флекс» А.М.Коробова с красным, зеленым, синим и фиолетовым излучением светодиодов (длины волн 660, 525, 470 и 405 нм, соответственно). Фототерапия проводилась контактным способом непосредственно на раневой дефект после снятия повязок и туалета ран с первых послеоперационных суток.

ФДТ была применена у 10 пациентов. Показанием к назначению фототерапии считали результаты бактериологического исследования, выявлявшие микробную мульти- и полирезистентность к основным классам антибактериальных препаратов.

Выводы. Таким образом, в процессе проведения комплексного лечения инфекционных раневых осложнений у больных с СДС заживление ран происходило более качественно и в короткие сроки.

Предлагаемая методика позволяет повысить эффективность лечения, уменьшить сроки пребывания больных в стационаре и сократить расходы на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы, а также снизить количество ампутаций.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, мультирезистентная микробная флора, светолечение, фотодинамическая терапия.

Актуальность темы

Одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД) является формирование синдрома диабетической стопы (СДС), лечение которого требует госпитализации намного чаще, чем другие осложнения СД, вместе взятые. Среди госпитализируемых больных СД пациенты с гнойно-некротическими осложнениями СДС (инфекцией, язвой и/или деструкцией глубоких тканей стопы, связанными с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей) составляют 46% [50]. При распространенности СДС в среднем 4-10% от числа больных СД [55], на этих больных приходится 40-60% всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера. В этой связи в ряде стран выполняются программы профилактики ампутаций вследствие диабетической гангрены, имеющие целью снижение их частоты на 50% [24, 35].

В 85% случаев ампутациям, связанным с СД, предшествуют язвенные дефекты стоп; в 50-70% случаев непосредственной причиной ампутаций является гангрена, в 20-50% - наличие инфекции. Чаще всего имеет место сочетание ишемии и инфекции [53]. Гангренозное поражение стопы в 30-50% и более случаев завершается высокой ампутацией конечности. Более 50% этих пациентов подвергаются контралатеральной ампутации в течение 4 лет, а пятилетняя выживаемость составляет не более 25% [2, 3, 5, 6, 12].

СДС является весьма дорогостоящим осложнением СД, так как требует длительной госпитализации, лечения и реабилитации больных, ухода и социального обслуживания. Например, в США в настоящее время ежегодные затраты на лечение язвенных поражений стоп у больных СД составляют 5,4 млрд. долларов [29].

Патогенез развития СДС сложен и связан с несколькими первичными факторами риска, которые включают: нейропатию, ишемию, инфекцию и иммунологические нарушения, на фоне

которых могут развиваться тяжелые гнойно-некротические процессы [13]. Ведущими среди факторов риска гнойно-некротических осложнений СДС являются нейропатия - 78% и деформация стопы - 63%, затем отек стопы - 37%, ишемия - 35% и гиперкератоз - 30% [1, 31].

Среди патологических процессов одним из ведущих является активация перекисного окисления липидов. Свободные радикалы нарушают деятельность эндотелия, вызывая эндоневрогенную гипоксию и приводя к развитию диабетической полинейропатии (ДПН) [9, 36, 49]. В соответствии с сосудистой теорией, микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы, является основной причиной ДНП [5, 6, 12, 13].

Сосудистые изменения связаны с нарушением образования оксида азота (NO) - нейронального мессенджера в центральной нервной системе и эндотелиального релаксирующего фактора, определяющего вазодилатацию. Уменьшение образования NO приводит к снижению эндоневрального кровотока [34, 48].

Поражение периферических артерий при СДС служит причиной возрастания риска развития инфекции, образования язв, гангрены и в конечном итоге приводит к высокой ампутации [8, 25]. Поражение периферических артерий встречается в 20 раз чаще у больных СД, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием [50]. Особенности атеросклероза при СД являются относительно редкое поражение крупных сосудов и частое поражение артерий среднего и мелкого калибра. Поражение артерий дистальнее подколенной артерии наблюдается у 66% больных с гангреной пальцев стопы в сочетании с СД, и лишь у 17% больных - с аналогичными гангренозными изменениями без диабета [54].

Один из факторов патогенеза атеросклероза у больных СД - нарушение липидного обмена (повышение уровня холестерина, липопротеидов, триглицеридов, снижение уровня липопротеидов

высокой плотности) [42, 43]. Гипергликемия оказывает прямое действие на сосуды за счет гликолизирования белков, способствуя гиперкоагуляции и нарушению функции сосудов в различных органах, а также прогрессированию атеросклероза [30]. Повреждение эндотелия в сочетании с агрегацией тромбоцитов и высвобождением тромбоцитарных и моноцитарных факторов роста приводят к гладкомышечной пролиферации с последующим формированием фиброзных бляшек, позднее замещающихся холестерином и кальцифицирующихся [23, 27].

В свертывающей системе крови у больных СД обнаруживают гиперфибриногемию и снижение фибринолиза [57]. При гипергликемии тромбоциты характеризуются склонностью к адгезии и спонтанной агрегации, снижающих текучесть крови. В совокупности перечисленные факторы могут приводить к агрегации тромбоцитов с формированием тромбов [16, 46]. Повреждение эндотелия сосудов при СД открывает путь для взаимодействия тромбоцитов с гладкомышечными клетками и коллагеном сосудистой стенки. Кроме того, эндотелиальные клетки у больных СД в значительно меньшей степени синтезируют простагландин, что снижает активность антикоагулянтных свойств крови [14].

Таким образом, в развитие макроангиопатии у больных СД включаются атеросклеротические и коагуляционные патологические механизмы, которые в настоящее время объединены понятием «атеротромбоз». Последний приводит к резкому снижению кровообращения в пораженной конечности, а затем и к развитию критической ишемии.

Антибактериальная терапия (АБТ) - один из важных компонентов консервативного лечения гнойно-некротических осложнений СДС. Неконтролируемая или плохо контролируемая инфекция существенно ухудшает прогноз сохранения конечности или самой жизни. Даже непатогенные микроорганизмы могут быть причиной тяжелого распространенного инфекционного процесса у больных СД [4, 10]. Одной из наиболее сложных задач хирурга при лечении больных с хирургической инфекцией на фоне СД является проведение АБТ с адекватным выбором препаратов, их дозировки, режимом и путем введения.

Глубина поражения, тяжесть заболевания и предшествующий прием антибиотиков оказывают влияние на характер инфекции у больных СД. *S. aureus* и бета-гемолитические стрептококки чаще всего высеваются при инфекционных осложнениях на фоне синдрома диабетической стопы (СДС). Длительно существующие язвы характеризуются смешанной микробной флорой, состоящей из грамположительных кокков (ста-

филококки, стрептококки, энтерококки), представителей *Enterobacteriaceae*, облигатных анаэробов и в ряде случаев - неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.). У больных, неоднократно леченных в стационаре антибиотиками широкого спектра действия и подвергавшихся оперативным вмешательствам, нередко высеваются полирезистентные штаммы возбудителей, в частности, метициллинрезистентные стафилококки.

При назначении АБТ препараты должны быть активны в отношении наиболее вирулентных патогенов: *S. aureus*, бета-гемолитических стрептококков, энтеробактерий и некоторых анаэробов. У пациентов с распространенным целлюлитом на фоне поверхностной язвы, особенно при условии, что ранее применялись антибиотики широкого спектра, высока вероятность полимикробной этиологии инфекции. Также нельзя не учитывать устойчивость микробной флоры к антибиотикам, что особенно характерно для грамотрицательных бактерий и/или стафилококков. Поэтому предпочтительно назначение антибиотиков с широким спектром действия, активных не только против аэробов, но и анаэробов [11, 19, 20, 22].

В связи с распространением метициллинрезистентных штаммов стафилококков целесообразно включать в протоколы лечения СДС препараты с выраженной активностью против MRSA. До последнего времени «золотым стандартом» лечения СДС, вызванных стафилококком, были ванкомицин и рифампицин. Однако в последние годы при лечении тяжелой инфекции мягких тканей, вызванной грамположительной микробной флорой, и стафилококкового сепсиса все шире применяется препарат класса оксазолидинонов – линезолид [15, 40, 44]. Доказана его эффективность в отношении резистентной микробной флоры [17, 28]. Если возбудители инфекции включают грамотрицательные микроорганизмы, клинически показано назначение комбинированной АБТ.

Постоянно растущая антибиотикорезистентность возбудителей требует поиска и внедрения иных методов борьбы с патогенными микроорганизмами. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ) - светоиндуцированная химиотерапия, которая подразумевает обязательное наличие трех факторов: двух экзогенных (фотосенсибилизатора и света), а также одного эндогенного – кислорода. При этом фотосенсибилизатор накапливается преимущественно в бактериальных клетках и клетках поврежденных тканей. Развивающийся в результате ФДТ оксидантный стресс приводит к повреждению бактериальной клетки и ее смерти в результате апоптоза или не-

кроза. В последние годы возросла роль в лечении больных СДС физических методов терапии – фотолечения и ФДТ [32, 39, 41]. Разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритмы лечения, включающие в себя ФДТ [51, 52].

Целью работы явилось улучшение результатов лечения пациентов с СДС путем использования комплексного лечения с включением в программу терапии физических методик лечения – VAC-терапии, светолечения и ФДТ.

Материалы и методы

В исследование включено 25 пациентов обоего пола в возрасте от 48 до 72 лет с нейро-ишемической формой СДС. Лечение назначали по следующей схеме: компенсация СД (перевод на дробную инсулинотерапию); метаболическая терапия (препараты α -липоевой кислоты, витамины группы В); антикоагулянтная и ангиотропная терапия; АБТ; физические методы лечения; терапия, направленная на лечение остеопороза (препараты кальция).

Смешанная (анаэробно-аэробная) инфекция диагностирована у 19 (76%) больных, только аэробная - у 6 (24%). Наиболее часто из факультативно-анаэробных микроорганизмов в ассоциациях встречались *S. aureus* - у 56% больных, *S. epidermidis* - у 16%; из неспорогенных анаэробов - *B. fragilis* у 20%, *Peptococcuspp.* - у 16% и *Fusobacterium spp.* - у 12% пациентов. В одном случае роста микрофлоры не обнаружено, что может быть связано с длительным проведением АБТ в предыдущих лечебных учреждениях.

В случае идентификации грамположительной флоры считали высоким риск роли MRSA в этиологии заболевания, в связи с чем в качестве АБТ применяли линезолид (600 мг с интервалом 12 часов, путь введения – внутривенный) в сочетании с антианаэробом с учетом проведения в последующем ступенчатой терапии линезолидом. В случаях идентификации смешанной флоры линезолид комбинировали с меропенемом или эртапенемом и антианаэробом. Продолжительность АБТ у больных с осложненным СДС составляла в среднем 10-14 дней - до появления отчетливого клинического эффекта и снижения уровня микробной контаминации в ране. Для оценки эффективности проводимой АБТ использовали данные бактериологических исследований раневого отделяемого.

Хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стоп у больных СД включало: хирургическую обработку раны; дополнительную ее обработку физическими методами; местное лечение гнойного очага современными перевязочными средствами; ранние восстановительные операции. Хирургическая тактика следовала диагностическому алгоритму, направленному на определение формы СДС, выявление локализа-

ции и распространенности гнойно-некротического процесса, а также возможных признаков генерализации инфекции.

Основной целью хирургического лечения гнойно-некротических проявлений СДС является сохранение конечности и жизни больного. Неправильно выбранная тактика может привести к утрате конечности и даже к летальному исходу. Хирургические вмешательства при гнойно-некротических процессах на стопе в настоящее время не являются этапом подготовки к ампутации конечности на уровне бедра или голени. Они имеют самостоятельное значение, направлены на сохранение опорной функции нижней конечности и наиболее эффективны при отсутствии выраженного отека конечности, ликвидации ишемии стопы, стабилизации общего состояния пациента, коррекции углеводного обмена и проведении адекватной АБТ.

Только после восстановления физиологических механизмов раневого процесса, обеспечивающих отграничение некрозов, очищения раневой поверхности, а также активизации процессов репарации в ране возникают условия для успешного выполнения восстановительных операций, являющихся обязательным компонентом хирургического лечения СДС. Устранение дефекта стопы должно осуществляться на фоне компенсации общего состояния пациента, устранения инфекционного процесса и купирования ишемии конечности.

Условием закрытия ран считали их очищение, отсутствие признаков перифокального воспаления, адекватность сопоставления краев раны. Шести пациентам выполнены аутодермопластики, четырем – ксенотрансплантация свиной кожи, трем наложены вторичные швы. У остальных больных раны заживали вторичным натяжением.

У 17 пациентов применялись сосудистые вмешательства, показаниями к которым мы считаем ишемию ПБ-IV степени при наличии возможности выполнения реконструктивной операции по сосудистому статусу, а также неэффективность консервативного лечения. Выполнялись чрескожные ангиопластики, в том числе у 2 пациентов со стенотическими поражениями подвздошно-бедренного сегмента.

Необходимо отметить, что необходимым условием успешной антибактериальной терапии является обеспечение адекватного оттока гнойно-некротического отделяемого. При этом у больных с СДС отмечается сложная конфигурация ран, наличие гнойных затеков и карманов. В связи с этим для обеспечения адекватного оттока раневого отделяемого, помимо адекватной хирургической обработки ран и их дренирования, у 5 пациентов в течение 7-10 суток применялась VAC (vacuum-assisted closure) терапия.

Для светолечения у всех 25 пациентов были использованы гибкие фотонные матрицы Коробова А.-Коробова В. «Барва-Флекс/24Ф» с красным, зеленым, синим и фиолетовым излучением светодиодов (длины волн 660 нм, 525 нм, 470 нм и 405 нм, соответственно) в зависимости от превалирования патологических изменений. Матрицы содержали 24 светодиода, расположенные эквидистантно с шагом 20 мм друг от друга. Мощность излучения каждого светодиода варьировалась в пределах 2-5 мВт. Фототерапия проводилась контактным способом непосредственно на раневой дефект после снятия повязок и туалета ран с первых послеоперационных суток. При выраженном гнойно-некротическом процессе лечение начинали с воздействия красным светом с последующим переходом на синий и/или зеленый свет. При выраженном отеке конечности и перифокальном воспалении на первом этапе использовали синий и/или фиолетовый свет с последующим переходом на зеленый или красный свет. Время облучения во всех случаях – 20 минут. Среднее число ежедневных сеансов светолечения - 7–10. Критериями прекращения фототерапии считали очищение ран, уменьшение или отсутствие перифокального воспаления, отек конечности, появление четкой тенденции к заживлению ран.

ФДТ была применена у 10 пациентов. Показанием к назначению ФДТ являлись результаты бактериологического исследования на наличие микробной флоры полирезистентной к основ-

ных фотонных матриц Коробова А.-Коробова В. «Барва-Флекс/24Ф» с длиной волны излучения светодиодов 470 нм или 405 нм (синим и фиолетовым светом).

Результаты

Использование комплексного подхода лечения больных с СДС, включавшего в себя хирургическую обработку ран, комплексное консервативное лечение, а также использование физических методов лечения (VAC-терапии, фототерапии и фотодинамической терапии) позволило существенно улучшить результаты лечения. На 10-14-е сутки проведения подобного лечения у всех исследуемых больных отмечался отчетливый клинический эффект и снижение уровня микробной контаминации в ране до 10^3 микробных тел в 1 г ткани, что соответствует критериям «чистой» раны. После очищения ран дальнейшее их лечение проводили под повязками с препаратами, обеспечивающими высокий антимикробный эффект непосредственно в ране.

Ни в одном случае смены режима АБТ и отмены препарата не потребовалось.

Сроки комплексного лечения составляли 7-10 суток в зависимости от состояния ран. На фоне проводимого лечения с использованием физических методов к 2-3-м суткам уменьшался перифокальный отек, к 5-7-м суткам существенно улучшалось качество грануляций и степень эпителизации ран. Площадь поверхности ран до начала лечения составила в среднем $391,3 \pm 100,42$ см², к 5-7-м суткам - $364,7 \pm 44,21$ и к 10-12-м суткам лечения -

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у пациентов с СДС (M±m)

Показатель	До начала лечения	После начала лечения, сутки		
		3-и	5-е	7-е
Лейкоциты	11,5±0,5	8,7±0,6	7,2±0,9	6,8±0,7
Лейкоцитарный индекс интоксикации	4,0±0,16	3,27±0,2	2,5±0,4	1,2±0,4
СОЭ	18,0±2,1	20,4±0,1	32,5±0,1	27,4±0,1

ным классам антибактериальных препаратов. После туалета ран во время перевязки, удаления нежизнеспособных тканей на рану равномерно распрыскался раствор фотосенсибилизатора, в качестве которого был использован водный раствор димегина с концентрацией 0,35%. Димегин характеризуется длительной элиминацией из организма, что удлиняет его бактерицидный эффект в ране. При этом обработанную фотосенсибилизатором раневую поверхность изолировали от контакта со светом. Через 20 минут раневая поверхность облучалась контактным способом в течение 15-20 мин при помощи гиб-

$63,95 \pm 20,2$ см² (P<0,01). Скорость заживления ран к 5-7-м суткам лечения составила $1,58 \pm 0,44$, к 10-12-м суткам - $4,72 \pm 0,63$ (P<0,01). Полное заживление ран отмечено у 20 больных к 14-21 суткам, еще у 5 больных происходило в сроки до 30 суток от начала комплексного лечения.

Эффективность лечения объективно отражалась динамикой лабораторных показателей (лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации и скорость оседания эритроцитов) – см. табл. 1.

В исследуемой группе пациентов удалось избежать высоких ампутаций конечностей.

Выводы

Таким образом, в процессе проведения комплексного лечения инфекционных раневых осложнений у больных с синдромом диабетической стопы при адекватной стартовой антибактериальной терапии с учетом возможного характера возбудителя в сочетании с физическими методами лечения (VAC-терапия, светолечение и ФДТ) заживление ран происходит более качественно и в короткие сроки. В более ранние сроки наблюдается улучшение характеристик заживления ран,

что создает благоприятные условия для закрытия дефектов. Стимуляция апоптоза фибробластов приводит к формированию «мягкого» рубца, что особенно важно при локализации повреждений в зоне суставов.

Предлагаемая методика позволяет повысить эффективность лечения, уменьшить сроки пребывания больных в стационаре и сократить расходы на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы, а также снизить количество ампутаций.

Література

1. Аметов А.С. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее / А.С.Аметов, И.А.Строков // Российский медицинский вестник.- 2001.- №1.- С.35-40.
2. Балаболкин М.И. Диабетология.- М.: Медицина, 2000.- 672 с.
3. Батрашов В.А. Пути снижения уровня ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В.А.Батрашов, Г.Е.Митрошин, В.В.Крашутский и др. // Сборник научных статей конференции «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом».- М., 1996.- С.29-38.
4. Брискин Б.С. Антибактериальная терапия гнойных осложнений синдрома диабетической стопы / Б.С.Брискин, В.В.Лебедев, Л.В.Токарева и др. // Инфекции в хирургии.- 2008.- Т.6, №1.- С.36-39.
5. Брискин Б.С. Осложненный синдром диабетической стопы: патогенез, диагностика и лечение в пожилом и старческом возрасте / Б.С.Брискин, А.В.Прошин // Клиническая геронтология.- 2004.- Т.10, №1.- С.33-40.
6. Брискин Б.С. Выбор антибактериальной терапии у больных с осложненным синдромом стопы диабетика / Б.С.Брискин, А.В.Прошин, В.В.Лебедев и др. // Consilium medicum.- 2004.- №1.- С.24-29.
7. Буданов С.В. Линезолид - новый антибактериальный препарат группы оксазолидинов: значение в контроле распространения и при лечении множественноустойчивой грамположительной инфекции / С.В.Буданов, Л.Б.Смирнова // Антибиотики и химиотерапия.-2002.- Т.47, №7.- С.38-42.
8. Галстян Г.Р. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение // РМЖ: Эндокринология.- 2002.- Т.10, №27.- С.1266-1271.
9. Гурьева И.В. Диабетическая стопа. Возможно ли эффективное предотвращение? / И.В.Гурьева, Я.И.Котухова, Т.А.Мелешкевич // РМЖ: Эндокринология.- 2001.- Т.9, №24.- С.1122-1125.
10. Дедов И.И. Синдром диабетической стопы (Клиника, диагностика, лечение и профилактика) / И.И.Дедов, М.Б.Анциферов, Г.Р.Галстян, А.Ю.Токмакова.- М.: Медицина, 1998.- 143 с.
11. Илюкевич Г.В. Линезолид (зивокс) - новый шаг в антибактериальной терапии грамположительных инфекций / Г.В. Илюкевич // Медицинские новости.-2003, № 3.-С. 48-51.
12. Светухин А.М. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы / А.М.Светухин, А.Б.Земляной // Consilium medicum.- 2002.- Т.4, №10.- С.537-544.
13. Светухин А.М. Антибактериальная терапия в комплексном хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы / А.М.Светухин, А.Б.Земляной, Г.Н.Изотова, М.В.Павлова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 1999.- Т.1, №1.- С.38-40.
14. Сидоренко Б.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений / Б.А.Сидоренко, Д.А.Затейщиков // Кремлевская медицина.- 1999.- №2.- С.13-15.
15. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы ее преодоления // Клиническая фармакология и терапия.- 2006.- Т.15, №2.- С.7-13.
16. Токмакова А.Ю. Антикоагулянты в терапии диабетической макроангиопатии / А.Ю.Токмакова, Д.Н.Староверова, М.Б.Анциферов // Consilium medicum.- 2002.- Т.4, №10.- С.535-536.
17. Хачатрян Н.Н. Опыт использования линезолида при лечении хирургической инфекции кожи и мягких тканей у ВИЧ-инфицированных / Н.Н.Хачатрян, И.М.Дизенгоф, Г.Г.Смирнов и др. // Consilium medicum.- 2008, № 1.-С.49-52.
18. Хачатрян Н.Н. Особенности антибактериальной терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей / Н.Н.Хачатрян, И.М.Дизенгоф, Г.Г.Смирнов и др. // Хирургия.- 2011.- №1.- С.34-37.
19. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С.Савельева.- М.: ПК Блок Ноут, 2009.- 92 с.
20. Яковлев В.П. Антибиотикотерапия бактериальных инфекций // Анналы хирургической гепатологии.- 2008.- Т.13, №1.- С.12-15.
21. Adler A.L. Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes / A.L.Adler, R.J.Stevens, A.Neil et al. // J. Diabetes Care.- 2002.- Vol.25, №5.- P.894-899.
22. Ambrosch A. Diabetic foot infections: microbiological aspects, current and future antibiotic therapy focusing on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / A.Ambrosch, S.Haefner, E.Jude et al. // Intern. Wound Journal.- 2011.- Vol.8, №6.- P.567-577.
23. Arora S. Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization / S.Arora, F.Pomposelli, F.W.LoGerfo, A.Veves // J. Vasc. Surg.- 2002.- Vol.35, №3.- P.501-505.
24. Boyko E.J. Infection and diabetes / E.J.Boyko, B.A.Lipsky // Diabetes in America / Ed. Harris.- Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1995.- P.485-489.
25. Carmody B.J. Progesterone inhibits human infragenicular arterial smooth muscle cell proliferation induced by high glucose and insulin concentrations /

- B.J.Carmody, S.Arora, M.C.Wakefield, M.Weber // *J. Vasc. Surg.*- 2002.- Vol.36, №4.- P.833-838.
- 26.Colwell J. Atherosclerosis and thrombosis in diabetes mellitus. New aspects of pathogenesis / J.Colwell, T.Lyons, R.Klein et al. // *Levin and O'Neal's The Diabetic Foot* / Eds. Bowker J.H., Pfeifer M.A.- St. Louis, 2001.- P.65-109.
- 27.Diabetic angiopathy / Ed. Tooke J.E., London, U.K., Arnold Publishers, 1999.- 304 p.
- 28.Dryden M.S. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment // *J. Antimicrob. Chemother.*- 2011.- Vol.66, Suppl.4.- P.7-15.
- 29.Eckmann C. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin, and vancomycin / C.Eckmann, M.Dryden // *Eur. J. Med. Res.*- 2010.- Vol.15.- P.554-563.
- 30.Garcia Trade L.J. Diabetes mellitus as an hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage / L.J.Garcia Trade, H. de la Calle, I.Alava et al. // *Thromb. Res.*- 1997.- Vol.47.- P.533-540.
- 31.Kamal K. The pathobiology of diabetes mellitus: Implications for surgeons / K.Kamal, R.Powell, B.Sumpio // *J. Amer. Coll. Surg.*- 1996.- Vol.183.- P.271-289.
- 32.Kashef N. Photodynamic inactivation of drug-resistant bacteria isolated from diabetic foot ulcers / N. Kashef, G. EsmaceliDjavid, M. Siroosy [et al.] // *Iran J Microbiol.* – 2011. - №3(1). – P. 36-41.
- 33.Kihara M. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy / M.Kihara, P.A.Low // *Experimental Neurology.*- 1995.- Vol.132.- P.180-185.
- 34.Knox R.C. Diabetic foot disease / R.C.Knox, W.Dutch, P.Blume et al. // *Intern. J. Angiol.*- 2000.- Vol.9.- P.1-6.
- 35.Low P.A. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy / P.A.Low, K.K.Nickander, H.J.Tritschler // *Diabetes.*- 1997.- Vol.46, Suppl.2.- P.38-42.
- 36.Luscher T.F. Biology of the endothelium / T.F.Luscher, M.Barton // *Clin. Cardiol.*- 1997.- Vol.20, №11, Suppl.2.- P.3-10.
- 37.Manfredi R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice // *Ther. Clin. Risk. Manag.*- 2006.- Vol.2, №4.- P.455-464.
- 38.Mannucci E. Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study--the D.A.N.T.E (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study./E. Mannucci, S. Genovese, M. Monami., G. Navalesi [et al.] // *ActaDiabetol.*- 2014. - №51(3). – P. 435-440.
- 39.Mokaddas E.M. A 4-year prospective study of septicemia in pediatric surgical patients at a tertiary care teaching hospital in Kuwait / E.M.Mokaddas, S.A.Shetty, A.A.Abdullah et al. // *J. Pediatric Surg.*- 2011.- Vol.46, №4.- P.679-684.
- 40.Morley S. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy /S. Morley, J. Griffiths, G. Philips [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. - №168(3). – P. 617-624.
- 41.Reiber G.E. Lower extremity foot ulcer and amputations in diabetes / Reiber G.E., Boyko E.J., Smith D.G.- In: *Diabetes in America* / Eds. Harris M.I., Cowie C., Stern M.P.- Bethesda, MD: National Institute of Health, 1995.- P.409-428.
- 42.Reiber G.E. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus: a case control study / Reiber G.E., Pecoraro R.E., Koepsell T.D. // *Ann. Intern. Med.*- 1992.- Vol.117.- P.97-105.
- 43.Senneville E. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: A retrospective study / E.Senneville, L.Legout, M.Valette et al. // *Clinical Therapeutics.*- 2006.- Vol.28, №8.- P.1155-1163.
- 44.Sharpe J.N. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J.N.Sharpe, E.H.Shively, H.C.Polk Jr.// *The Amer. J. of Surg.*- 2005.- Vol.189.- P.425-428.
- 45.Sowers J.R. Plasma antithrombin III and trombin generation time: correlation with hemoglobin A_{1c} and fasting serum glucose in young diabetic women / J.R.Sowers, M.L.Tuck, D.K.Sowers // *Diab. Care.*- 1980.- Vol.3.- P.655-658.
- 46.Stevens D.L. Linezolid versus Vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections / D.L.Stevens, D.Herr, H.Lampiris et al. // *Clinical Infectious Diseases.*- 2002.- Vol.34.-P.1481-1490.
- 47.18. Stevens M.J. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy // *Diab. Med.*- 1995.- Vol.12, №8.- P.292-295.
- 48.Tesfaye S. Vascular factors in diabetic neuropathy / S.Tesfaye, R.Malik, J.D.Ward // *Diabetologia.*- 1994.- Vol.37, №9.- P.847-854.
- 49.Thomas P.K. Clinical features and investigation of diabetic somatic peripheral neuropathy // *Clin. Neurosci.*- 1997.- Vol.4, №6.- P.341-345.
- 50.Tardivo JP. Development of the Tardivo Algorithm to Predict Amputation Risk of Diabetic Foot / JP. Tardivo, MS. Baptista, JA. Correa JA [et al.] // *PLoS One.* – 2015. - №10(8):e0135707. doi: 10.1371/journal.pone.0135707. eCollection 2015.
- 51.Tardivo JP. Treatment of osteomyelitis in the feet of diabetic patients by photodynamic antimicrobial chemotherapy / JP. Tardivo, MS. Baptista // *PhotomedLaserSurg.* – 2009.- №27(1). – P.145-150.
- 52.Van Damme H. Amputations in diabetic patients: a plea for footsparing surgery / H.VanDamme, M.Rorive, Martens De Noorthout BM et al. // *ActaChir. Belg.*- 2001/- Vol.101.- Supl.3.- P.123-129.
- 53.Vincent A.M. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy / A.M.Vincent, M.Brownlee, J.W.Russell // *J. Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 2002.- Vol.959.- P.368-383.
- 54.Vinik A.I. Prevention of the complications of diabetes / A.I.Vinik, E.Vinik / *Amer. J. Manag. Care.*- 2003.- Vol.9, №3).- P.63-80.
- 55.Weigelt J. Linezolid versus Vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections / J.Weigelt, K.Itani, D.Stevens et al. // *Antimicrob. Agents and Chemother.*- 2005.- Vol.49, №6.- P.2260-2266.
- 56.Zimny S. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk / S.Zimny, F.Dessel, M.Ehren / *Diab. Care.*- 2001.- Vol.24.- P.1810-1844.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ХІРУРГІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО СПРИЧИНЕНО МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОЮ МІКРОБНОЮ ФЛОРОЮ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Бойко В.В.¹, Іванова Ю.В.¹, Мушенко Є.В.¹, Коробов А.М.²

¹ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України»

61103, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1

² Харківський національний університет ім. В.М. Каразіна

61022, м. Харків, Площа Свободи, 4

e-mail: amkorobov@i.ua

Одним з найбільш важких ускладнень цукрового діабету (ЦД) є формування синдрому діабетичної стопи (СДС), лікування якого вимагає госпіталізації набагато частіше, ніж інші ускладнення ЦД, разом узяті: серед госпіталізованих хворих на ЦД пацієнти з гнійно-некротичними ускладненнями СДС (інфекцією, виразкою і/або деструкцією глибоких тканин стопи, пов'язаними з неврологічними порушеннями і/або зниженням магістрального кровотоку в артеріях нижніх кінцівок) складають 46%.

СДС є досить дорогим ускладненням ЦД, бо вимагає тривалої госпіталізації, лікування та реабілітації хворих, догляду та соціального обслуговування.

Патогенез розвитку СДС складний і пов'язаний з декількома первинними факторами ризику, які включають: нейропатію, ішемію, інфекцію і імунологічні порушення, на тлі яких можуть розвиватися важкі гнійно-некротичні процеси.

Серед патологічних процесів одним з провідних є активація перекисного окислення ліпідів. Вільні радикали порушують діяльність ендотелію, викликаючи ендоневрогенну гіпоксію і приводячи до розвитку діабетичної полінейропатії (ДПН). Згідно з судинною теорією, мікроангіопатія судин, що постачають кров до периферичних нервів, є основною причиною ДПН.

Один з важливих компонентів консервативного лікування гнійно-некротичних ускладнень СДС є антибактеріальна терапія (АБТ). Однак, постійно зростаюча антибіотикорезистентність збудників вимагає пошуку і впровадження інших методів боротьби з патогенними мікроорганізмами. Одним з таких методів є фотодинамічна терапія (ФДТ) - світлоіндуцирована хіміотерапія, яка має на увазі обов'язкову наявність трьох чинників: двох екзогенних (фотосенсибілізатора і світла), а також одного ендogenous - кисню. При цьому фотосенсибілізатор накопичується переважно в бактеріальних клітинах і клітинах пошкоджених тканин. Розвиваючий в результаті ФДТ оксидантний стрес призводить до пошкодження бактеріальної клітини та її гибелі в результаті апоптозу або некрозу.

Метою роботи стало поліпшення результатів лікування пацієнтів з СДС шляхом використання комплексного лікування з включенням в програму терапії фізичних методик лікування - VAS-терапії, світлолікування і ФДТ.

Матеріали та методи. У дослідження включено 25 пацієнтів обох статей у віці від 48 до 72 років з нейро-ішемічною формою СДС. Лікування призначали за такою схемою: компенсація ЦД (переведення на дробову інсулінотерапію); метаболічна терапія (препарати α -ліпоевої кислоти, вітаміни групи В); антикоагулянтна і ангіотропна терапія; АБТ; фізичні методи лікування; терапія, яка спрямована на лікування остеопорозу (препарати кальцію).

Хірургічне лікування гнійно-некротичних уражень стоп у хворих на ЦД включало: хірургічну обробку рани; додаткову її обробку фізичними методами; місцеве лікування гнійного вогнища сучасними перев'язувальними засобами; ранні відновлювальні операції.

У 17 пацієнтів застосовувалися судинні втручання, показаннями до яких ми вважаємо ішемію ІІВ-ІV ступеня при наявності можливості виконання реконструктивної операції по судинному статусу, а також неефективність консервативного лікування. Виконувалися чрезишкірні ангіопластики, в тому числі у 2 пацієнтів зі стенотичними ураженнями клубово-стегнового сегмента.

Для світлолікування у всіх 25 пацієнтів були використані фотонні матриці «Барва-Флекс» А.М.Коробова з червоним, зеленим, синім і фіолетовим випромінюванням світлодіодів (довжини хвиль 660 нм, 525 нм, 470 нм і 405 нм, відповідно). Фототерапія проводилась контактним способом безпосередньо на рановий дефект після зняття пов'язок і туалету ран з перших післяопераційних діб.

ФДТ була застосована у 10 пацієнтів. Показанням до призначення фототерапії вважали результати бактеріологічного дослідження, що виявляють мікробну мульти- і полірезистентність до основних класів антибактеріальних препаратів.

Висновки. Таким чином, в процесі проведення комплексного лікування інфекційних ранових ускладнень у хворих з СДС загоєння ран відбувалося більш якісно і в короткі терміни.

Запропонована методика дозволяє підвищити ефективність лікування, зменшити терміни перебування хворих в стаціонарі і скоротити витрати на лікування пацієнтів з синдромом діабетичної стопи, а також знизити кількість ампутацій.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, мультирезистентна мікробна флора світлолікування, фотодинамічна терапія.

*COMBINED THERAPY OF COMPLICATED SURGICAL INFECTIONS CAUSED BY MULTI-DRUG RESISTANT MICROFLORA IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT**Boyko V.V.¹, Ivanova Y.V.¹, Mushenko Y.V.¹, Korobov A.M.²**¹Public Institution «Institute of General and Emergency Surgery named after V.T. Zaytsev under NAMSU» 61103, Kharkiv, 1 Balakireva vyizd. Phone: (057) 349-41-50**²V.N. Karazin Kharkiv National University, 6 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine.*

One of the most severe complications of diabetes mellitus (DM) is formation of diabetic foot (DF), the treatment of which requires hospitalization are much more often, than other diabetes complications together: among hospitalized patients with diabetes, there are 46% of patients with purulo-necrotic complications of DF (infection, ulcer and/ or feet deep tissue destruction associated with neurological disorders and /or reduction of blood flow in the main lower limb artery).

DF is a costly complication of diabetes, as it requires prolonged hospitalization, patients' treatment and rehabilitation, care and social services.

The pathogenesis of DF is complex and associated with several primary risk factors, which include: neuropathy, ischemia, infection and immunological disorders, on the background of which severe purulent necrotic processes may develop.

Activation of lipid peroxidation is one of the leading pathological processes. Free radicals disrupt the activity of endothelium, causing endoneurogenic hypoxia and leading to the development of diabetic polyneuropathy (DPN). In accordance with the vascular theory, microangiopathy of vessels supplying blood to peripheral nerves, is the main cause of DPN.

One of the important components of conservative treatment of purulent necrotic complications of DF is antibacterial therapy (ABT). However, ever-increasing antibiotic resistance of pathogens requires search and implementation of various methods for management of pathogens. One such method is photodynamic therapy (PDT) – light-induced chemotherapy, which implies three obligatory factors: two exogenous (photosensitizer and light), and an endogenous factor – oxygen. Thus, photosensitizer is prevalently accumulated in bacterial cells and cells of damaged tissues. Oxidative stress, developed as a result of PDT, results in damage of the bacterial cell and its death due to apoptosis or necrosis.

*The **objective** of the paper work was to improve the results of treatment of patients with DF through the combined therapy with the inclusion of physical treatment methods to the therapy regimen – VAC-therapy, light therapy and PDT.*

***Materials and methods.** The study included 25 patients of both sexes aged from 48 to 72 years of neuro-ischemic form of DF. Treatment was prescribed as follows: DM compensation (use of divided insulin therapy); metabolic therapy (drugs of alpha-lipoic acid, B vitamins); anticoagulant and angiotropic therapy; ABT; physical methods of treatment; therapy aimed at the treatment of osteoporosis (calcium-based drugs).*

Surgical treatment of purulent necrotic feet lesions in patients with DM included: surgical debridement; its debridement by physical methods; local treatment of purulent focus with modern dressings; early recovery operations.

Vascular intervention was conducted in 17 patients, the supposed indications for was ischemia of IIB-IV degree with the possibility to perform reparative surgery on vascular status, as well as the inefficiency of conservative treatment. Percutaneous angioplasty was performed, including 2 patients with stenotic lesions of iliofemoral segment.

For phototherapy A.M. Korobov's "Barva-Flex" photon matrices with red, green, blue and purple LED light (wavelengths of 660 nm, 525 nm, 470 nm and 405 nm, respectively) were used in all 25 patients. Phototherapy was conducted by contact directly with the wound after removing the bandages and wounds toilet from the first postoperative days.

PDT was applied in 10 patients. The considered indication for phototherapy were the findings of bacteriological tests, identifying microbial and multiresistance and polyresistance to the main classes of antimicrobial drugs.

***Conclusions.** Thus, in the course of combined treatment of infectious wound complications in patients with DF, wound healing was more efficient and took shorter term.*

The proposed method allows improving the treatment efficiency, reduction of hospitalization, and reduction of expenses for treatment of patients with diabetic foot, as well as reduction of the number of amputations.

***Keywords:** diabetes mellitus, diabetic foot, multiresistant microbial flora, light therapy, photodynamic therapy.*