

ПАРАЛЛЕЛИ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНФЕКЦИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА СТАЦИОНАРНОМ И АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

Земляной А.Б.*¹, Зеленина Т.А.², Салухов В.В.²

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.12.99.009

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

² ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Цель исследования: сравнить частоту встречаемости и видовые особенности микрофлоры у больных гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы (СДС) на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 62 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа (группа 1) (38 мужчин и 24 женщины) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в ГКБ №14 (г. Санкт-Петербург). Также 102 больных (группа 2) (56 мужчин и 46 женщин) проходивших амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран, выписанных из хирургического стационара ГКБ № 14 сутки оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС.

Выполнены комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, лечение послеоперационных ран по международным стандартам. Пациентам группы 1 биопсия послеоперационных ран с последующим определением видового состава возбудителей и чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялись сразу после операции на 14 день пребывания в стационаре, в группе 2 микробиологическое обследование проводили только в случаях клинических признаков воспаления.

Результаты. Тяжелый инфекционный процесс в обеих группах был сопряжен в большей части с ассоциациями микроорганизмов. Различия отмечены в соотношениях Гр (+) и Гр (-) микроорганизмов. У пациентов с острым инфекционным процессом в начале стационарного лечения (1 группа) преобладали Гр (+) микроорганизмы, тогда как на 14 день стационарного лечения и при хроническом инфекционном процессе (2 группа) соотношения между Гр (+) и Гр (-) микроорганизмами были равными. Отмечена возрастающая этиологическая значимость энтеробактерий в обеих исследуемых группах пациентов с увеличением продолжительности инфекционного процесса. Высокая частота выделения Enterobacteriaceae с расширяющимся спектром устойчивости к антимикробной терапии делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и Staphylococcaceae, в осложненном течении инфекционного процесса у больных СДС. Следует отметить сохраняющуюся высокую суммарную частоту выделения неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов среди Гр (-) бактерий при инфекционных осложнениях СДС как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения.

Заключение. В инфекционном очаге при СДС обнаруживаются бактериальные агенты как в монокультуре, так и в ассоциации аэробных микроорганизмов. На стационарном этапе лечения, после хирургической обработки первичного острого гнойного очага микробный пейзаж характеризовался присутствием грамположительных (Гр (+)) и грамотрицательных микроорганизмов (Гр (-)). Однако, Гр (+) микроорганизмы существенно преобладали (Staphylococcus aureus). Важным результатом исследования является выявление параллели равной частоты встречаемости (Гр (+)) и грамотрицательных микроорганизмов (Гр (-)) при продолжительном некулированном инфекционном процессе, входе стационарного и амбулаторного этапов лечения.

Участие в инфекционном процессе поливалентного микробного спектра возбудителей существенным образом снижает эффективность лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, полирезистентные микроорганизмы, заживление послеоперационных ран.

PARALLELS OF THE FEATURES OF DIABETIC FOOT SYNDROME INFECTIONS AT THE INPATIENT AND OUTPATIENT STAGES OF TREATMENT

Zemlyanoy A.B.*¹, Zelenina T.A.², Saluhov V.V.²

¹ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Abstract. Aim of the study: to compare the prevalence and specific characteristics of the severe diabetic foot infection pathogens during the inpatient and outpatient stages of treatment.

Materials and methods. We included 62 type 2 diabetic inpatients (group 1) (38 male and 24 female) with severe foot infection in to the study. 102 diabetic foot outpatients (group 2) (56 male and 46 female) with postoperative wounds, who had been operated on and discharged from the hospital, were included in to the study too.

The complex of clinical and laboratory-instrumental examinations and treatment of the postoperative wounds according to the international standards were performed. Cultures were obtained after surgery interventions immediately and on 14 days of hospitalization in group 1 of patients and in group 2 of patients with clinical signs of infection. Microbe species and resistant of pathogens to antibiotic were assessed.

Results. Severe infection connected with polymicrobe pathogens in both groups of patients. However, the prevalence of Gram-positive and Gram-negative bacilli was different. The most frequently isolated pathogens were Gram-positive bacteria in the wound samples of group 1 of patients with acute infection obtained after surgery interventions immediately. In the wound cultures of group 1 on 14 day of hospitalization and group 2 the prevalence of Gram-positive and Gram-negative bacilli was the same. The role of Enterobacteriaceae increased with duration of infection. The prevalence of multidrug resistant Enterobacteriaceae makes this group of microorganisms as important as Staphylococcaceae in the complicated course of the infectious process. It should be noted that there is still a high total frequency of isolation of non-fermenting Gram-negative bacilli among Gram-negative pathogens in complicated diabetic foot infection both at the inpatient and outpatient stages of treatment.

Conclusion. The microbial load characterized by the presence of Gram-positive and Gram-negative pathogens after surgical debridement of acute infection at the inpatient stage of treatment. However, Gram-positive microorganisms predominated significantly (Staphylococcus aureus). The great finding of the study is the identification of a parallel of the same prevalence of Gram-positive and Gram-negative pathogens in a prolonged infection at the inpatient and outpatient stages of treatment.

Polyvalent microbial spectrum of pathogens significantly reduces the effectiveness of treatment.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, multidrug resistant microorganisms, postoperative wounds healing.

Актуальность

Распространенность сахарного диабета (СД) возрастает из года в год во всем мире [1]. Это сопряжено с увеличением частоты встречаемости синдрома диа-

бетической стопы (СДС) [2]. Особое значение имеет то, что инфекционные осложнения СДС остаются наиболее значимыми осложнениями СД, во многих случаях приводящие к ампутациям нижних конечностей больных [3].

* e-mail: ales9@bk.ru

Библиографический анализ крупных исследований за последние 10 лет показал, что инфекционные осложнения СДС находятся в числе самых частых тем публикаций.

Инфекционные осложнения СДС ассоциированы с наиболее тяжелым течением заболевания, требующим частых посещений медицинских учреждений, госпитализаций, ежедневного ухода за ранами (язвами), антимикробной терапии, хирургических вмешательств, что сопровождается высокими расходами на медицинское обслуживание и высоким риском неблагоприятного исхода [4].

В проспективном исследовании Ndosí M. и соавт. (2018). отмечено, что среди включенных в исследование пациентов, по итогам одного года лечения, язва зажила только у 46% пациентов (и позднее у 10% из них она рецидивировала), в то время как 15% умерли, а 17% потребовалась ампутация нижней конечности [5].

Язвы у больных СД, являются предвестниками ампутации или/и летального исхода. Поэтому необходимо приложить все усилия для их предотвращения. Фактически, около 75% пациентов с СД, подвергающихся ампутации нижней конечности, имели язвы стопы в качестве основной причины развития гнойно-некротического осложнения СДС [6–8].

Трехлетняя смертность у больных СД и длительно незаживающей язвой увеличивается с 13 до 28%. После ампутации нижней конечности пятилетняя летальность возрастает до 70% [9; 10].

Видовой спектр микроорганизмов, участвующих в развитии инфекционных осложнений СДС, зависит от многих факторов: формы СДС, длительности течения раневого процесса, глубины поражения, наличия предшествующего лечения антибиотиками, — и требует всестороннего изучения.

Продолжительно существующие раневые (язвенные) дефекты подвержены с высокой вероятностью реинфицированию, персистенции первичной и присоединившейся внутрибольничной инфекции, а возбудителями инфекционного процесса зачастую оказываются полирезистентные микроорганизмы (ПРМ). Учитывая предыдущие госпитализации и неоднократные курсы антибактериального лечения препаратами широкого спектра действия, высок риск инфекционного процесса обусловленного ПРМ и у больных на амбулаторном этапе лечения [3].

Однако до настоящего времени микробиологические параллели видового состава микроорганизмов у больных с инфекционными осложнениями СДС на стационарном и продолжающемся амбулаторном этапах лечения проанализированы не были.

Требует отдельного изучения выраженность участия ПРМ в длительном течении инфекционного процесса у больных СДС и их влияние на заживление раневого (язвенного) дефекта.

Цель исследования: проанализировать частоту встречаемости и видовые особенности микробного

пейзажа у больных с гнойно-некротическими формами СДС на последовательном стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 62 больных СД 2 типа (группа 1) (38 мужчин и 24 женщины) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в ГКБ №14 (г. Санкт-Петербург). Все больные поступили в стационар по экстренным показаниям, в первые сутки госпитализации выполнены оперативные вмешательства на стопах: вскрытие, дренирование гнойного очага или ампутации в пределах стопы в зависимости от глубины поражения.

В исследование включено также 102 больных (группа 2) (56 мужчин и 46 женщин) проходивших амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран, выписанных из хирургического стационара ГКБ №14 после оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС. Оперативное лечение заключалось, как и у пациентов 1 группы, во вскрытии, дренировании гнойного очага или ампутациях в пределах стопы в зависимости от глубины поражения. После выписки из стационара у всех больных были открытые послеоперационные раны, пациенты получали амбулаторное лечение по единым стандартам на базе того же стационара (хирургическая обработка ран, перевязки асептическими повязками, разгрузка стоп с помощью индивидуальных разгрузочных повязок, антибактериальная терапия по показаниям). Период наблюдения за пациентами группы 2 составил 54 недели.

Сроки набора больных в исследование — декабрь 2012 — май 2013 гг.

Оценка клинических симптомов заболевания включала описание местного статуса (площадь раны, глубина раны по шкале Wagner-Armstrong, перифокальная воспалительная реакция, распространенность инфекционного процесса по шкале PEDIS). Всем пациентам 1 группы дважды (во время операции и на 14 сутки пребывания в стационаре), а пациентам 2 группы амбулаторно и только при наличии клинических признаков инфицирования выполнялось микробиологическое исследование по общепринятой методике в лаборатории клинической микробиологии ФГБУ «РНИИТО» им. Вредена МЗ России (г. Санкт-Петербург). Исследование включало выделение, оценку аэробной микрофлоры из биоптатов гнойного очага и определение чувствительности микрофлоры к основным группам антимикробных средств с помощью стандартных дисков. Биопсии ран выполняли с помощью скальпеля после предварительной механической очистки. Материал помещался в стерильный контейнер со специальной средой (агар-агар) и в течение 1 часа доставлялся в лабораторию.

В исследование не вошли больные с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации (органические поражения ЦНС, декомпенсированная хроническая пато-

логия сердечно-сосудистой системы, больные с тяжелыми проявлениями хронической почечной и печеночной недостаточности, онкологическими заболеваниями, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные), а также с критической ишемией нижних конечностей.

Статистическая обработка данных. Все данные представлены как средняя \pm стандартное отклонение для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовался χ^2 . Для сравнения количественных переменных применялись тесты Манна-Уитни, Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Использовался пакет программ STATISTICA v.10.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты обеих групп не отличались возрастом, длительностью СД. Среди пациентов 1 группы нейропатическая форма СДС выявлена у 40 больных, у 22 пациентов — нейроишемическая, во 2 группе — у 88 и 14 больных соответственно. Во всех случаях выполнены операции на

стопе: 26 ампутаций в пределах стопы, 36 некрэктомий без ампутаций в группе 1; 44 ампутаций в пределах стопы, 58 некрэктомий без ампутаций в группе 2. Ампутации на уровне стопы достоверно чаще выполнялись больным с нейроишемической формой СДС как в первой ($\chi^2 = 5,03$; $p = 0,02$), так и во второй группах ($\chi^2 = 9,2$; $p = 0,0001$).

У пациентов 2 группы (на амбулаторном этапе) время существования послеоперационных ран до обращения больных за специализированной амбулаторной медицинской помощью и включения в исследование составило $11,9 \pm 2,33$ недель (от 2 суток до 110 недель). При таком длительном сроке существования 57 (55,9%) ран имели клинические признаки воспаления (легкой или умеренной выраженности по шкале PEDIS), и только в 45 (44,1%) случаях — без признаков. Площадь послеоперационных ран у больных с признаками воспаления составила $16,2 \pm 2,47$ см².

В первой группе глубина раны до сухожилия или капсулы сустава (Wagner 1, 2) диагностирована у 42 пациентов (67,7%), глубина раны до кости или сустава (Wagner 3) была у 20 (32,3%) больных. Тяжелая инфекция установлена у 45 (72,6%) больных (см. таблицу 2).

Тяжесть инфекционного процесса характеризовалась обильным ростом микроорганизмов в 75,8% (47/62) случаях. Ассоциации микроорганизмов выделены у 58% (36/62) пациентов.

Через 2 недели лечения в стационаре площадь послеоперационных ран составила $13,2 \pm 2,49$ см², что было достоверно меньше изначального размера. В среднем площадь послеоперационных ран уменьшилась на $23,7 \pm 5,5\%$ (см. таблицу 2).

Выраженность инфекционного процесса по шкале PEDIS 3 (тяжелая инфекция) сохранялась у 69,4% пациентов (43/62). Дополнительные операции за это время понадобились 4 больным (2 некрэктомии и 2 ампутации на уровне голени). Ампутации на уровне голени выполнены двум пациентам. У 32 больных размер послеоперационных ран остался прежним, либо уменьшился менее, чем на 20%. Таким образом, всего у 36 больных (58,0%, 36/62) проводимое в стационаре лечение послеоперационных ран было неэффективно.

Табл. 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))	Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	р-значение	
Возраст, лет	57,8 \pm 1,99	59,8 \pm 1,71	0,08	
Соотношение м/ж	38/24	56/46	0,07	
Длительность СД 2 типа, года	10,4 \pm 1,0	10,8 \pm 1,64	0,08	
Форма СДС	нейропатическая	40 (64,5%)	88 (86,3%)	0,04
	нейроишемическая	22 (35,5%)	14 (13,7%)	0,04
Типы операций	некрэктомия	36 (58%)	58 (57%)	0,08
	ампутации в пределах стопы	26 (42%)	44 (43%)	0,08

Примечание: СД — сахарный диабет, СДС — синдром диабетической стопы, м — мужчины, ж — женщины.

Табл. 2. Клиническая характеристика послеоперационных ран у больных СДС

Параметры	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		р-значение	Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))		р-значение	
	исходно	через 2 недели		Больные без признаков воспаления (n = 45)			
				Больные без признаков воспаления (n = 45)	Больные с признаками воспаления (n = 57)		
Площадь раны, см ²	16,7 \pm 2,57	13,2 \pm 2,49	0,03	6,9 \pm 2,97	16,2 \pm 2,47	0,02	
Глубина повреждения, шкала Wagner-Armstrong	1	6 (9,7%)	—	8 (18%)	0	0,03	
	2	36 (58%)	—	37 (82%)	7 (12%)	0,03	
Степень инфицирования (PEDIS), количество больных	3	20 (32,3%)	—	0	50 (88%)	0,02	
	2	17 (27,4%)	19 (30,6%)	9 (20%)	0	0,02	
	3	37 (59,7%)	43 (69,4%)	0,08	36 (80%)	0	0,02
	4	8 (12,9%)	0 (0%)	0,02	0	51 (89,5%)	0,02

Примечание: СДС — синдром диабетической стопы.

У больных второй группы (амбулаторные больные) послеоперационные раны с клиническими признаками воспаления были значительно большего размера (средняя площадь 16,2 см²), дольше существовали до включения в исследование по сравнению с ранами без признаков воспаления (17,6±3,84 и 4,6±1,36 недель, соответственно), более чем в 60% случаев им предшествовали оперативные вмешательства — ампутации на уровне стопы. Только у больных с клиническими признаками инфицирования в 88% случаев в воспалительный процесс были вовлечены глуболежащие структуры (сухожилия и суставы), а у 21% пациентов диагностирован хронический остеомиелит.

Микробиологическая характеристика послеоперационных ран. У больных группы 1 инфекционный процесс изначально носил выраженный, распространенный характер, с обильным ростом микроорганизмов, в 58% случаев обусловленный их ассоциациями. Из взятых в работу 62 раневых биоптатов высеяно 122 микроорганизма. Микробный пейзаж ран характеризовался присутствием грамположительных (Гр (+)) и грамотрицательных микроорганизмов (Гр (-)). Гр (+) микроорганизмы преобладали (в 70,5% (86/122) выделены Гр (+) возбудители, в 29,5% (36/122) Гр (-)). Всего определено 16 видов микроорганизмов.

У больных группы 2 с клиническими признаками воспаления в 41 случае были выполнены биопсии ран для определения видового состава микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам. Возбудителями инфекционного процесса явились ассоциации от 2 до 4 аэробных микроорганизмов, из взятых в работу 41 раневого биоптата высеяно всего 85 микроорганизмов. Микробный пейзаж ран характеризовался присутствием Гр (+) и Гр (-) микроорганизмов. Гр (+) микроорганизмы встречались наравне с Гр (-): 54% (46/85) и 46% (39/85), соответственно). Всего определено 18 видов микроорганизмов

Таким образом, тяжелый инфекционный процесс в обеих группах был сопряжен в большей части с ассоциациями микроорганизмов. Различия отмечены в соотношениях Гр (+) и Гр (-) микроорганизмов. У пациентов с острым инфекционным процессом в начале стационарного лечения преобладали Гр (+) микроорганизмы, тогда как при хроническом инфекционном процессе (у больных 2 группы) соотношения между Гр (+) и Гр (-) микроорганизмами были равными (см. таблицу 3).

Табл. 3. Соотношения Грам(+) и Грам(-) микроорганизмов у больных СДС

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p-значение
	исходно	через 2 недели		
Грамположительные микроорганизмы	70,5% (86/122)	68% (83/122)	54 % (46/85)	0,05
Грамотрицательные микроорганизмы	29,5% (36/122)	32% (39/122)	46% (39/85)	0,05
Количество видов микроорганизмов	16	16	18	

Примечание: СДС — синдром диабетической стопы.

У пациентов первой группы среди Гр (+) микроорганизмов преобладал *Staphylococcus aureus* (30,3%; 37/122). Затем по частоте встречаемости следовали *Enterococcus faecalis* (17,2%; 21/122), коагулазонегативные стафилококки (CNS) (9,8%; 12/122). Детализация спектра частоты высеваемости Гр (+) микроорганизмов: *Staphylococcus epidermidis* — 4,9% (6/122), *Staphylococcus simulans* — 4,1% (5/122), *Staphylococcus haemolyticus* — 0,8% (1/122), *Streptococcus agalactiae* — 2,5% (3/122), *Streptococcus constellatus* — 1,6% (2/122).

В динамике лечения, через 2 недели поступления в стационар, у больных с острым инфекционным процессом (группа 1) сохранялась преобладающая этиологическая значимость *Staphylococcus aureus*. Отличительной микробиологической чертой госпитального этапа у пациентов 1 группы было существенное уменьшение спектра выделяемых Гр (+) микроорганизмов, увеличение частоты выделения *Enterococcus faecalis* (24,6%; 30/122), снижение доли коагулазонегативных стафилококков (CNS) (5,7%; 7/122) и стрептококков (2,5%; 3/122) к 14 суткам. В целом доля частоты высеваемости Гр (+) микроорганизмов ко 2 неделе пребывания в стационаре снижалась (см. таблицу 4).

Следует отметить сохранение пропорций по частоте выделения среди Гр (+) микроорганизмов у пациентов второй группы. Преобладал *Staphylococcus aureus* (35,5%; 30/85), далее по частоте встречаемости следовал *Enterococcus faecalis* (13%; 11/85). Это свидетельствует о сохранении госпитальных взаимоотношений Гр (+) микроорганизмов в период амбулаторного лечения в существенные сроки после выписки (см. таблицу 4).

Табл. 4. Видовой состав грам(+) микроорганизмов и частота их выделения на различных этапах лечения СДС

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))
	исходно	через 2 недели	
<i>Staphylococcus aureus</i>	30,3% (37/122)	27,9% (34/122)	35,5% (30/85)
<i>Enterococcus faecalis</i>	17,2% (21/122)	24,6% (30/122)	13% (11/85)
CNS	9,8% (12/122)	5,7% (7/122)	3,6% (3/85)
<i>Corynebacterium</i>	8,2% (10/122)	7,4% (9/122)	1,2% (1/85)
<i>Streptococcus</i>	4,9% (6/122)	2,5% (3/122)	2,3% (2/85)

Примечание: СДС — синдром диабетической стопы, CNS — коагулазонегативные стафилококки.

Табл. 5. Частота выделения Enterobacteriaceae на различных этапах лечения СДС

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбу- латорном лечении СДС (n = 102))
	исходно	через 2 недели	
Enterobacteriaceae	17,2% (21/122)	14,7% (18/122)	20% (17/85)

Примечание: СДС — синдром диабетической стопы.

У пациентов первой группы среди Гр (-) микроорганизмов энтеробактерии составили большую часть (17,2%; 21/122). В течение стационарного периода энтеробактерии сохраняли преобладающую распространенность. У пациентов второй группы Enterobacteriaceae составляли также большую часть Гр (-) микроорганизмов (20%; 17/85) (см. таблицу 5).

Следует отметить возрастающую этиологическую значимость энтеробактерий в обеих исследуемых группах пациентов с увеличением продолжительности инфекционного процесса. Высокая частота выделения Enterobacteriaceae с расширяющимся спектром устойчивости к антимикробной терапии делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и Staphylococcaceae, в осложненном течении инфекционного процесса у больных СДС.

У пациентов первой группы при поступлении среди энтеробактерий чаще всего определялся *Proteus mirabilis* 8,2% (10/122), затем следовали *Enterobacter cloacae* 4,1% (5/122), *E. Coli* 3,3% (3/122). Через 2 недели стационарного лечения среди энтеробактерий по-прежнему преобладал *Proteus* 7,4% (9/10). Однако, отмечено увеличение частоты выделения *Klebsiella* (3,3%; 4/122).

У пациентов второй группы увеличивается качественный состав Enterobacteriaceae, выделяемых при длительном амбулаторном лечении. Среди Enterobacteriaceae чаще всего определялись *Proteus mirabilis* 8,2% (7/85), затем следовали *Seracia marcescens* 3,5% (3/85), *Klebsiella pneumoniae* 2,3% (2/85), *Providencia* 2,3% (2/85) (см. таблицу 6).

Таким образом, на всех этапах лечения больных с инфекционными осложнениями СДС в смешанной флоре среди энтеробактерий преобладают представители *Proteus* в различных сочетаниях с участием *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella*, *E. Coli* и других.

Неферментирующие грам(-) бактерии (НГОБ) были представлены *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и выделены в 12,4% (15/122) случаев.

У пациентов первой группы при поступлении среди НГОБ по частоте встречаемости следовали *Acinetobacter baumannii* (9,8%; 12/122) и *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%; 3/122).

Ко 2-й неделе стационарного лечения отмечено увеличение частоты высеваемости *Acinetobacter baumannii* (13,9%; 17/122).

В условиях амбулаторного лечения (группа 2) соотношения среди НГОБ сохранялись: *Acinetobacter ba-*

Табл. 6. Видовой состав Enterobacteriaceae и частота их выделения на различных этапах лечения СДС

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбу- латорном лечении СДС (n = 102))
	исходно	через 2 недели	
<i>Proteus mirabilis</i>	8,2% (10/122)	7,4% (9/122)	8,2% (7/85)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,8% (1/122)	3,3% (4/122)	2,3% (2/85)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4,1% (5/122)	1,6% (2/122)	1,2 (1/85)
<i>E. Coli</i>	3,3% (3/122)	1,6% (2/122)	1,2% (1/85)
<i>Citrobacter freundii</i>	0,8% (1/122)	0,8% (1/122)	1,2% (1/85)
<i>Seracia marcescens</i>	–	–	3,5% (3/85)
<i>Providencia</i>	–	–	2,3% (2/85)

Примечание: СДС — синдром диабетической стопы.

Табл. 7. Частота выделения неферментирующих грам(-) микроорганизмов на различных этапах лечения СДС

Микроорга- низмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбу- латорном лечении СДС (n = 102))
	исходно	через 2 недели	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9,8% (12/122)	13,9% (17/122)	11,9% (10/85)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,6% (3/122)	3,3% (4/122)	9,4% (8/85)

Примечание: СДС — синдром диабетической стопы.

umannii (11,9%; 10/85) и *Pseudomonas aeruginosa* (9,4%; 8/85). Вместе с этим, возростала их общая доля до 21,3% (18/85), что делало их сходными по частоте выделения с Enterobacteriaceae (20%; 17/85) (см. таблицу 7).

Следует отметить сохраняющуюся высокую суммарную частоту выделения НГОБ среди Гр (-) бактерий при инфекционных осложнениях СДС как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения.

Обсуждение результатов. Инфекции диабетической стопы — это полимикробные инфекции, наиболее актуальными патогенами являются аэробные грам(+) кокки, и, в частности, стафилококки. Аэробные грам(-) микроорганизмы часто являются дополнительными патогенами при инфекциях, являющихся хроническими, или возникающих после лечения антибиотиками.

В западных развитых странах легкие острые внебольничные инфекции у пациентов СДС, которые в последнее время лечатся без антибиотиков, в основном вызываются аэробными грам(+) кокками, особенно золотистым стафилококком и, в меньшей степени, β-стрептококками (обычно группа В) или коагулазонегативными стафилококками. Исследование с использованием молекулярных микробиологических методов показало, что глубина язвы напрямую коррелирует с наличием *S. aureus* [11]. В хронических ранах, особенно у пациентов, получавших лечение антибиотиками, инфекции чаще бывают полимикробными, включая аэробные грам(-) и облигатные ана-

эробные бактерии. Возможно также, что микробиология инфекций диабетической стопы медленно развивается в сторону большего количества грам(-) микроорганизмов [12].

Микробиологические культуры глубоких ран с умеренными и тяжелыми инфекциями, особенно у пациентов, ранее принимавших антибиотики, обычно являются полимикробными со смешанными грамположительными кокками, грамотрицательными палочками (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*), иногда включая неферментативные грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*) и анаэробы (например, *Finnegoldia*, *Bacteroides*). *P. aeruginosa* сочетается с тяжелыми инфекциями, особенно в случаях глубокой раны и у пациентов, стопы которых часто подвергаются воздействию воды. Грибы редко являются основными патогенами и поэтому чаще всего указываются в отчетах о случаях заболевания. При тщательном микробиологическом поиске клиническое значение грибов остается неясным. В опубликованных отчетах редко упоминаются паразитарные или микобактериальные инфекции диабетической стопы [13–15].

Очевидной проблемой становится участие в инфекционном процессе устойчивых микроорганизмов (MDR) к большинству применяемых антибактериальных препаратов.

Преобладающим резистентным патогеном был устойчивый к метицилину *S. aureus* (MRSA). После множества сообщений о наличии этого патогена с середины 1990-х до начала 2000-х годов более поздние исследования показывают, что распространенность снижается в большинстве стран. В последнее время наибольшее беспокойство вызывают грам(-) микроорганизмы, которые продуцируют β -лактамазы расширенного спектра или карбапенемазы. В целом вероятность выделения MDR при инфекции у пациентов СДС увеличилась за последнее десятилетие [16; 17].

Проведенное нами исследование продемонстрировало актуальность как Гр (+), так и Гр (-) микроорганизмов при инфекционных осложнениях СДС, что сходно с представленными международными исследованиями.

Впервые нами проведены микробиологические параллели инфекций диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. Следует подчеркнуть, что на стационарном этапе лечения в остром дебюте тяжелых инфекционных осложнений характерно преобладание Гр (+) микроорганизмов — *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, коагулазонегативных стафилококков (CNS). Однако уже к 14 суткам микробный пейзаж приобретает полимикробный характер за счет Гр (-) микроорганизмов и прежде всего энтеробактерий. В течение всего стационарного периода энтеробактерии сохраняли преобладающую частоту встречаемости.

Следует отметить возрастающую этиологическую значимость энтеробактерий на стационарном и амбу-

латорном этапах лечения с увеличением продолжительности инфекционного процесса. Высокая частота выделения *Enterobacteriaceae* с расширяющимся спектром устойчивости к антимикробной терапии делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и *Staphylococcaceae*, в осложненном течении инфекционного процесса у больных СДС.

Заключение

Инфекционный фактор играет важную роль в развитии гнойно-некротических осложнений СДС. В работе впервые проведены микробиологические параллели особенностей инфекционного процесса у пациентов с инфекционными осложнениями СДС в стационарной и амбулаторной практике.

Участие в инфекционном процессе поливалентного микробного спектра возбудителей существенным образом снижает эффективность его лечения. В инфекционном очаге при СДС обнаруживаются бактериальные агенты как в монокультуре, так и в ассоциации аэробных микроорганизмов.

На стационарном этапе лечения, при первичном обращении, после хирургической обработки острого гнойного очага микробный пейзаж характеризовался присутствием грамположительных (Гр (+)) и грамотрицательных микроорганизмов (Гр (-)). Однако, Гр (+) микроорганизмы существенно преобладали (в 70,5% (86/122)). Преобладающими в микробиологическом спектре были грамположительные кокки и прежде всего *Staphylococcus aureus*.

Следует отметить, что еще на стационарном этапе частота встречаемости Гр (+) и Гр (-) приобретает сходный характер. Это происходит в связи с существенным увеличением частоты выделения *Enterobacteriaceae*.

Важным результатом исследования является выявление параллели равной частоты встречаемости (Гр (+)) и грамотрицательных микроорганизмов (Гр (-)) как после стационарного, так и на амбулаторном этапе лечения.

Наличие микробиологических ассоциаций также сопряжено с увеличением частоты выделения полирезистентных микроорганизмов.

Полирезистентные возбудители значительно ухудшают прогноз заживления послеоперационных ран у больных с СДС в стационарной и амбулаторной практике. Особенности резистентности микроорганизмов при инфекциях диабетической стопы будут рассмотрены в следующей статье.

Таким образом, совершенствование прогностического понимания варибельности микробиологических факторов инфекционного процесса при СДС в стационарной и амбулаторной практике позволят повысить эффективность лечения и снизить частоту ампутаций у больных с СДС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Animaw W, Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187670. doi:10.1371/journal.pone.0187670.
2. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005, 293: 217–228.
3. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. Arlington, Va., American Diabetes Association, 2018, P.20.
4. Lipsky, BA, Senneville, É, Abbas, ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(S1): e3280. doi:org/10.1002/dmrr.3280.
5. Ndosu M, Wright-Hughes A, Brown S. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study *Diabet. Med.* 2018; (35): 78–88.
6. Weledji EP, Fokam P. Treatment of the diabetic foot — to amputate or not? *BMC Surg*. 2014; 14: 83. doi:10.1186/1471-2482-14-83.
7. Quilici MT, Del Fiol Fde S, Vieira AE, Toledo MI. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *J Diabetes Res*. 2016: 8931508. doi:10.1155/2016/8931508.
8. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014, Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014statisticsreport.html>.
9. Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, et al. Diabetic Foot Infections. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
10. Fortington LV, Geertzen JHB, van Netten JJ. Short and Long Term Mortality Rates after a Lower Limb Amputation *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013; 46 (1): 124–13.
11. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*. 2013; 62: 923–930.
12. Ramakant P, Verma AK, Misra R et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia*. 2011; 54: 58–64.
13. Bader M, Jafri AK, Krueger T, Kumar V. Fusarium osteomyelitis of the foot in a patient with diabetes mellitus. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35: 895–896.
14. Boyanova L, Mitov I. Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11: 411–420.
15. Ozer B, Kalaci A, Semerci E, Duran N, Davul S, Yanat AN. Infections and aerobic bacterial pathogens in diabetic foot. *Afr J Microbiol Res*. 2010; 4: 2153–2160.
16. Djahmi N, Messad N, Nedjai S, et al. Molecular epidemiology of Staphylococcus aureus strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: E398–404. 46.