



Ставчиков Е.Л.^{1,2}✉, Федянин С.Д.²

¹ Могилевская областная клиническая больница, Могилев, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Рациональная антибиотикотерапия у пациентов с синдромом диабетической стопы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Ставчиков Е.Л.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Федянин С.Д.

Подана: 19.10.2022

Принята: 20.03.2023

Контакты: stavchikov3@yandex.ru

Резюме

Введение. Синдром диабетической стопы (СДС) как одно из наиболее важных и частых осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД) характеризуется развитием гнойно-некротических изменений мягких тканей нижних конечностей, что повышает риск инвалидизации пациентов. Для повышения эффективности контроля инфекции необходим локальный мониторинг микрофлоры в каждом учреждении, занимающемся лечением СДС. Хирургическое лечение, применение разгрузочных повязок и коррекция гликемического профиля являются наиболее важными направлениями в купировании инфекционно-воспалительного процесса у пациентов с СДС, однако они могут оказаться неэффективными при неадекватной антибактериальной терапии. В связи с этим проблема рационального использования антибиотиков в комплексном лечении СДС остается актуальной и требует дальнейшей разработки.

Цель. Изучить этиологическую структуру и антибиотикорезистентность микробной флоры у пациентов с СДС для разработки протокола рациональной эмпирической антибиотикотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены 66 пациентов с СДС, находившихся на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии УЗ «Могилевская областная клиническая больница» с 2020 по 2022 г. Выполнен комплекс бактериологических исследований. Идентификация и определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводились с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франция).

Результаты. У пациентов с СДС из ран выделено 19 изолятов (28,8%) рода стафилококков, 18 изолятов (27,2%) семейства энтеробактерий, 8 изолятов (12,1%) *P. aeruginosa*, 5 изолятов (7,5%) *A. baumannii*, 5 изолятов (7,5%) энтерококков. Кроме того, идентифицировано 43 представителя облигатных анаэробов: 14 – рода *Bacteroides* (32,5%), из которых наиболее часто встречался *B. fragilis* – 13 штаммов (30,2%); по 9 представителей *Peptococcus* spp. (20,9%) и *Peptostreptococcus* spp. (20,9%), 5 изолятов *Prevotella* spp. (11,7%), 4 изолята *Fusobacterium* spp. (9,3%). Недифференцированные неспорообразующие грамположительные анаэробные палочки (ННГАП) выделены



в 3 случаях (6,9%). Аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора характеризовалась высоким уровнем устойчивости к антибактериальным лекарственным средствам. На основании полученных результатов разработан протокол эмпирической антибактериальной терапии СДС.

Выводы: 1. Ведущая роль в этиологической структуре микроорганизмов у пациентов с СДС принадлежит стафилококкам, энтеробактериям и синегнойной палочке. Среди облигатных анаэробов лидирующие позиции занимает *B. fragilis*. 2. Представители аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры характеризуются высоким уровнем устойчивости к антибактериальным лекарственным средствам. 3. Разработанный протокол эмпирической антибактериальной терапии СДС характеризуется высокой клинической эффективностью.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, микробная флора, резистентность, раневая инфекция, антибактериальная терапия

Evgeniy L. Stavchikov¹✉, Sergei D. Fedzianin²

¹ Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

² Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Rational Antibiotic Therapy in the Patients with Diabetic Foot Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, text writing – Evgeniy L. Stavchikov; the concept and design of the study, editing – Sergei D. Fedzianin.

Submitted: 19.10.2022

Accepted: 20.03.2023

Contacts: stavchikov3@yandex.ru

Abstract

Introduction. Diabetic foot syndrome (DFS), as one of the most important and frequent complications in the patients with diabetes mellitus (DM), is characterized by the development of purulent-necrotic changes in the soft tissues of the lower extremities, which increases the risk of disability of patients. To increase the effectiveness of infection control, local microflora monitoring is necessary in each hospital that treats DFS. Surgical treatment, the use of discharge dressings and correction of the glycemic profile are the most important directions in the relief of the infectious and inflammatory process in patients with DFS, however, they may be ineffective with inadequate antibacterial therapy. In this regard, the problem of rational use of antibiotics in the complex treatment of DFS remains relevant and requires further development.

Purpose. To study the etiological structure and antibiotic resistance of microflora in the patients with DFS for the development of a protocol of rational empirical antibiotic therapy.

Materials and methods. The study included 66 patients with DFS, who were hospitalized in the department of purulent surgery of the Mogilev Regional Clinical Hospital from 2020 to 2022. A complex of bacteriological studies was performed. Identification and

determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics was carried out using test-systems on the Vitek 2 Compact biochemical analyzer (BioMerieux, France).

Results. In the patients with DFS, 19 isolates (28.8%) of *Staphylococcus* spp., 18 isolates (27.2%) of Enterobacteriaceae, 8 isolates (12.1%) of *P. aeruginosa*, 5 isolates (7.5%) of *A. baumannii*, 5 isolates (7.5%) of *Enterococcus* spp. were isolated from the wounds. 43 representatives of obligate anaerobes were identified: 14 – of the genus of *Bacteroides* (32.5%), of which 13 strains of *B. fragilis* were most common (30.2%); 9 representatives of *Peptococcus* spp. (20.9%) and *Peptostreptococcus* spp. (20.9%), 5 isolates of *Prevotella* spp. (11.7%), 4 isolates of *Fusobacterium* spp. (9.3%). Undifferentiated non-spore-forming gram-positive anaerobic rods (UNGAP) were isolated in 3 cases (6.9%). The aerobic and facultative anaerobic microflora was characterized by a high level of resistance to antibacterial drugs. Based on the results obtained, a protocol for empirical antibacterial therapy of DFS has been developed.

Conclusions: 1. The leading role in the etiological structure of microorganisms in the patients with DFS belongs isolates of *Staphylococcus* spp., Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa*. Among obligate anaerobes, *B. fragilis* occupies a leading position. 2. Representatives of aerobic and facultative anaerobic microflora are characterized by a high level of resistance to antibacterial drugs. 3. The developed protocol of empirical antibacterial therapy of DFS is characterized by high clinical efficacy.

Keywords: diabetic foot syndrome, microflora, resistance, wound infection, antibacterial therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), численность пациентов с СД в мире к концу 2019 года достигла 537 млн человек, по прогнозам экспертов, к 2045 году она может превысить 700 млн человек. Смертность к 2030 году, ассоциированная с СД, может переместиться с 11-го на 7-е место среди причин общей смертности [1].

В Республике Беларусь на 1 января 2021 года на диспансерном учете находилось 356 945 пациентов с СД, в том числе с СД 2-го типа – 330 957 человек. Распространенность заболевания в общей структуре составляет 4,2% [2].

СДС как одно из наиболее важных и частых осложнений у пациентов с СД характеризуется развитием гнойно-некротических изменений мягких тканей нижних конечностей, что повышает риск инвалидизации [3]. Нарушение кровотока приводит к снижению репаративных свойств тканей, удлинению сроков заживления ран и нарушению иммунного ответа. Происходит колонизация раневых дефектов микроорганизмами, которые зачастую являются мультирезистентными [4].

Пациенты с СД имеют низкую устойчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям, которые чрезвычайно серьезны и часто смертельны. Ухудшение результатов лечения гнойной хирургической инфекции при СДС в основном связано с отсутствием адекватного представления о возбудителях гнойно-септических заболеваний. Для повышения эффективности контроля инфекции необходим локальный мониторинг микрофлоры в каждом учреждении, занимающемся лечением СДС,



так как эпидемиологические данные могут различаться в различных регионах, стационарах [5].

Хирургическое лечение, применение разгрузочных повязок и коррекция гликемического профиля являются наиболее важными направлениями в купировании инфекционно-воспалительного процесса у пациентов с СДС, однако они могут оказаться неэффективными при неадекватной антибактериальной терапии [6]. Бактериологические исследования позволяют выявить микрофлору в ране, определить ее резистентность к антибиотикам, обосновать антибактериальную терапию при развитии системной инфекции, а также оценить ответ на лечение [7].

В общей структуре возбудителей СДС лидирующее положение занимают стафилококки (65% случаев), причем в 53,2% выделяется *S. aureus*, а в 11,8% – коагулазоотрицательные стафилококки (КОС). При нейропатической форме СДС у 73% пациентов в посевах присутствует *S. aureus*, нередко в ассоциации с *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, а в условиях недостаточности артериального кровотока преобладают грамотрицательные микроорганизмы (52%) – энтеробактерии (протей, кишечная палочка) и псевдомонады [6].

Таким образом, проблема рационального использования антибиотиков в комплексном лечении СДС остается актуальной и требует дальнейшей разработки.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить этиологическую структуру и антибиотикорезистентность микробной флоры у пациентов с СДС для разработки протокола рациональной эмпирической антибиотикотерапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 66 пациентов с СДС, находившихся на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии УЗ «Могилевская областная клиническая больница» с 2020 по 2022 год. Возраст пациентов варьировал от 37 до 80 лет 62,0 (57; 66). Распределение по полу: мужчин – 41 (62,1%), женщин – 25 (37,9%). Масса тела пациентов составила 90 (78; 110) кг, рост – 175 (167,5; 180) см, индекс массы тела – 26,16 (21,93; 31,6) кг/м².

У обследованных пациентов выявлены следующие типы СДС: нейроишемическая форма – 32 пациента (48,5%), нейропатическая форма – 19 пациентов (28,7%), ишемическая форма – 15 пациентов (22,8%). Площадь раневых дефектов составила 52,34±4,48 см².

Перед началом антибактериальной терапии стерильным тампоном, который помещался в транспортную среду Амиеса с углем, производился забор раневого отделяемого для бактериологического исследования. Для выделения стафилококков применялся желточно-солевой агар, энтеробактерий – среда Эндо, псевдомонад – среда ЦПХ. Для исследования на строгие анаэробы выполнялся забор биоптатов тканей и пунктатов абсцессов. Транспортировку и выращивание анаэробных микроорганизмов осуществляли с использованием бульона Schaedler производства фирмы Becton Dickinson (США).

Идентификация и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводились с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франция).

В качестве критерия чувствительности изолята к антибиотикам использовались рекомендации Европейского комитета по тестированию антимикробной резистентности (EUCAST, 2017).

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 и Microsoft Office Excel 2021.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выделены 19 изолятов (28,8%) рода стафилококков, 18 изолятов (27,2%) семейства энтеробактерий, 8 изолятов (12,1%) *P. aeruginosa*, 5 изолятов (7,5%) *A. baumannii*, 5 изолятов (7,5%) *Streptococcus* spp. У 10 пациентов (15,2%) получены отрицательные результаты посевов (рис. 1).

Род стафилококков был представлен *S. aureus* – 12 изолятов (18,2%) и КОС – 7 изолятов (10,6%), которые идентифицированы как *S. epidermidis* – 5 изолятов (7,5%) и *S. saprophyticus* – 2 изолята (3%).

Энтеробактерии были идентифицированы как: *E. coli* – 3 (4,5%), *P. mirabilis* – 6 (9%), *Enterobacter* spp. – 3 (4,5%), *P. vulgaris* – 1 (1,5%), *Serratia* spp. – 1 (1,5%), *K. pneumoniae* – 1 (1,5%), *K. terrigena* – 1 (1,5%), *M. morganii* – 1 штамм (1,5%).

Стрептококки были представлены *E. faecalis* – 4 изолята (6%) и *E. faecium* – 1 изолят (1,5%).

Во всех случаях раневая инфекция протекала в виде моноинфекции.

Штаммы золотистого стафилококка оказались наименее резистентны к ванкомицину (0%), линезолиду (0%), тигециклину (0%). Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амикацину (41,67%), клиндамицину (83,33%), офлоксацину (91,67%), левофлоксацину – 91,67% устойчивых изолятов (рис. 2).

КОС оказались резистентны к ванкомицину (0%), линезолиду (0%), амикацину (28,57%), клиндамицину (71,43%), офлоксацину (85,71%), левофлоксацину (85,71%) (рис. 3).

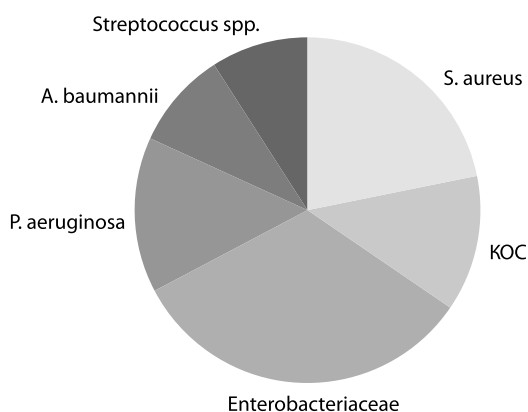


Рис. 1. Микробный пейзаж у пациентов с СДС
Fig. 1. Microbial landscape in the patients with DFS

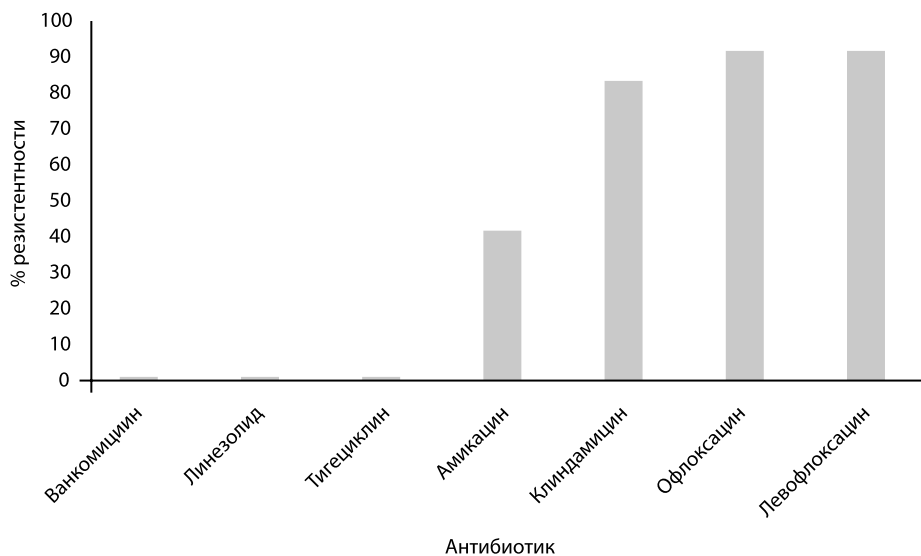


Рис. 2. Резистентность *S. aureus* к антибиотикам
Fig. 2. Antibiotic resistance of *S. aureus*

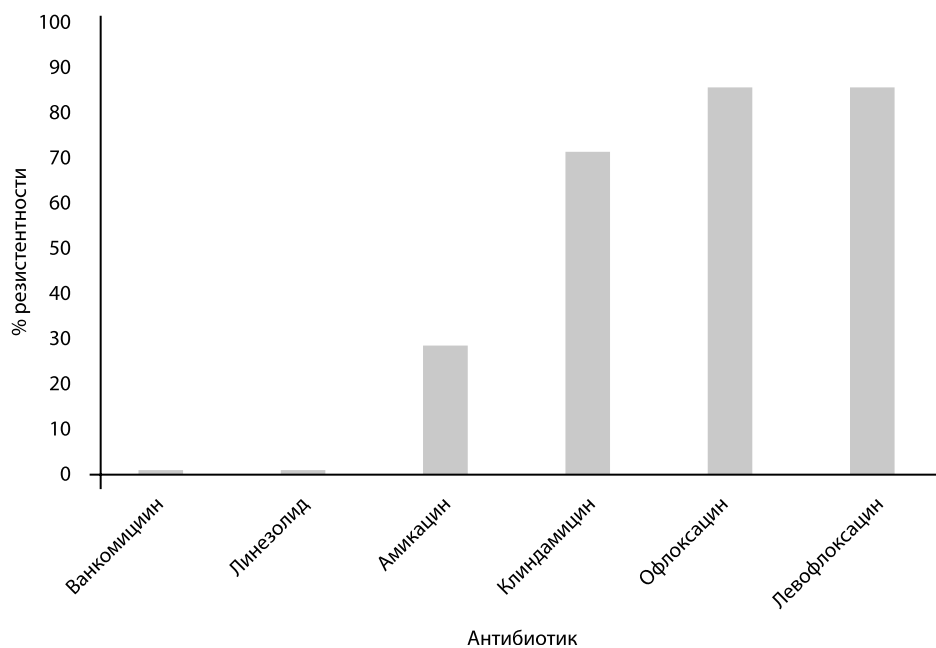


Рис. 3. Резистентность КОС к антибиотикам
Fig. 3. Antibiotic resistance of CNS

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), меропенему (0%), амикацину (11,11%). Более высокие уровни устойчивости выявлены к комбинации амоксициллин + клавуланат (50%), левофлоксацину (61,11%), цефепиму (66,67%), цефотаксиму (83,33%), офлоксацину (94,4%) (рис. 4).

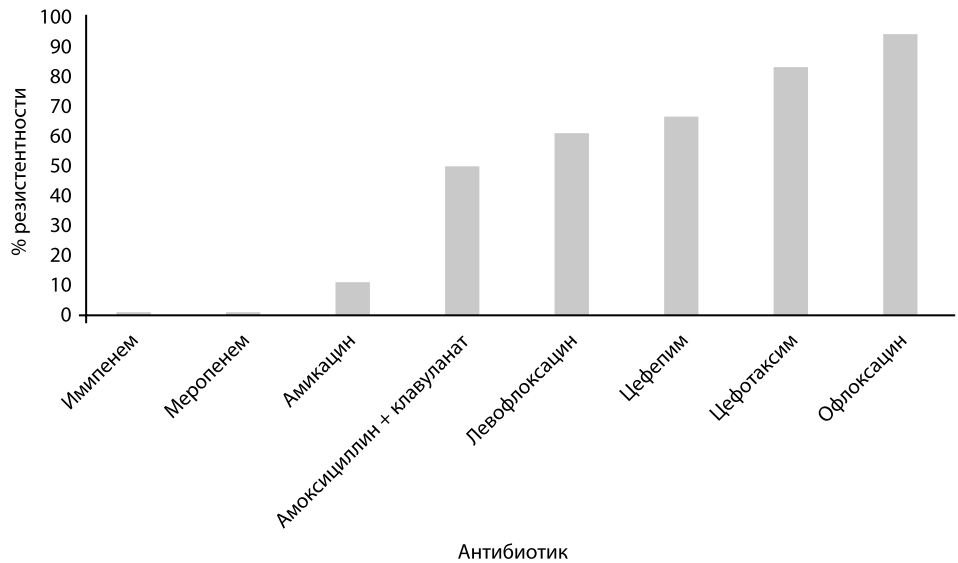


Рис. 4. Резистентность энтеробактерий к антибиотикам
Fig. 4. Antibiotic resistance of enterobacteria

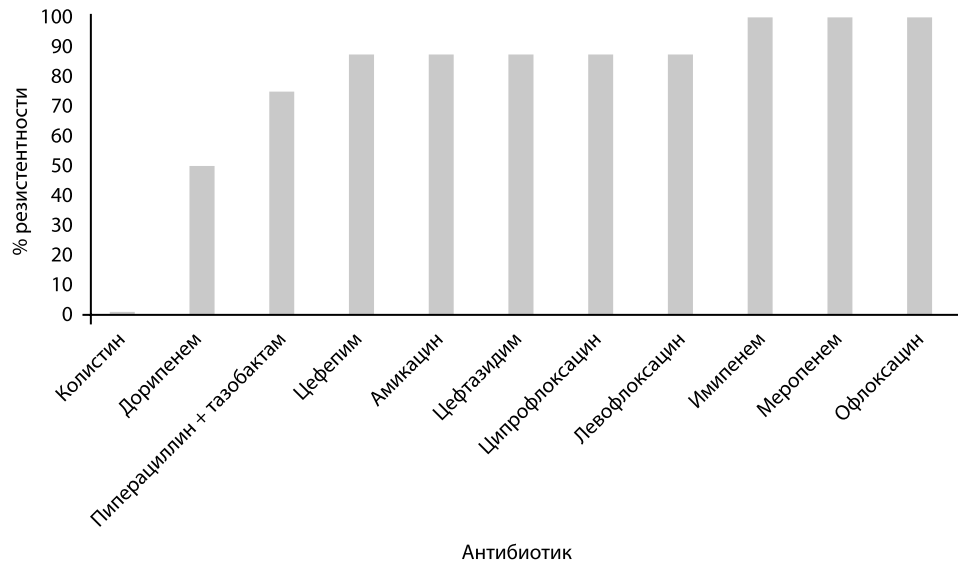


Рис. 5. Резистентность *P. aeruginosa* к антибиотикам
Fig. 5. Antibiotic resistance of *P. aeruginosa*



P. aeruginosa характеризовалась наименьшей резистентностью к колистину (0%) и дорипенему (50%). Более высокие уровни устойчивости наблюдались к комбинации пиперациллин + тазобактам (75%), цефепиму (87,5%), амикацину (87,5%), цефтазидиму (87,5%), ципрофлоксацину (87,5%), левофлоксацину (87,5%), имипенему (100%), меропенему (100%), офлоксацину (100%) (рис. 5).

В 76,8% случаев высеяны облигатные анаэробы (43 изолята): 14 – рода *Bacteroides* (32,5%), из которых наиболее часто встречался *B. fragilis* – 13 штаммов (30,2%); по 9 представителей *Peptococcus* spp. (20,9%) и *Peptostreptococcus* spp. (20,9%), 5 изолятов *Prevotella* spp. (11,7%), 4 изолята *Fusobacterium* spp. (9,3%). Недифференцированные неспорообразующие грамположительные анаэробные палочки (ННГАП) выделены в 3 случаях (6,9%) (рис. 6).

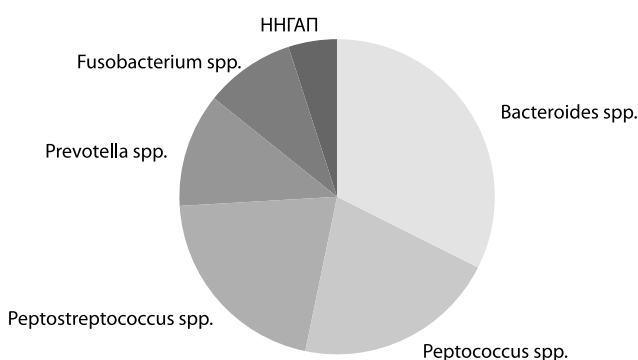


Рис. 6. Микробный пейзаж анаэробов у пациентов с СДС
Fig. 6. Microbial landscape of anaerobes in the patients with DFS

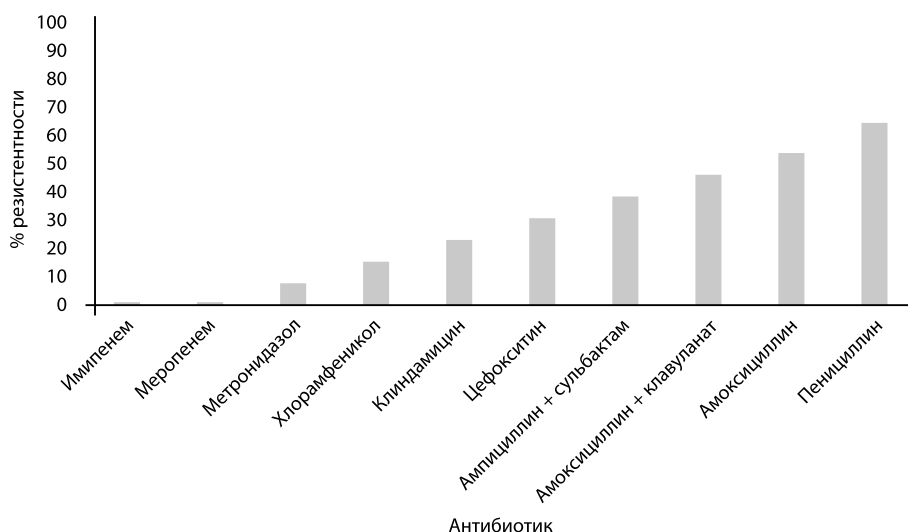


Рис. 7. Резистентность *B. fragilis* к антибиотикам
Fig. 7. Antibiotic resistance of *B. fragilis*

Протокол эмпирической антибактериальной терапии СДС Protocol of empirical antibacterial therapy of DFS

Микрофлора	Препарат выбора	Препарат резерва
Staphylococcus spp.	Ванкомицин	Линезолид, тигециклин
Enterobacteriaceae	Амикацин	Имипенем, меропенем
P. aeruginosa	Дорипенем	Колистин
B. fragilis	Метронидазол	Имипенем, меропенем

При оценке антибиотикорезистентности *B. fragilis* получены следующие результаты: имипенем – 0% устойчивых штаммов, меропенем – 0%, метронидазол – 7,7%, хлорамфеникол – 15,38%, клиндамицин – 23,08%. Более высокая устойчивость была выявлена к цефокситину (30,77%), комбинациям ампициллин + сульбактам (38,46%), амоксициллин + клавуланат (46,15%), амоксициллину (53,85%) и пенициллину (61,54%) (рис. 7).

Чувствительность других представителей анаэробной флоры существенно не отличалась от данных литературы [8].

На основании полученных результатов разработан протокол эмпирической антибактериальной терапии СДС (см. таблицу).

При применении разработанного протокола отмечалось прекращение выделения из ран микроорганизмов.

Выделенные при бактериологическом исследовании у пациентов с СДС возбудители характеризовались значительным видовым многообразием. Лидирующие позиции занимали стафилококки, энтеробактерии и синегнойная палочка в ассоциации с облигатными анаэробами, что сопоставимо с результатами подобных исследований [9, 10]. Однако экзогенные возбудители присутствовали преимущественно в виде моноинфекции, хотя при СДС весьма часто выявляются их микробные ассоциации [11, 12]. Аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы характеризовались множественной устойчивостью к антибактериальным лекарственным средствам, что соответствует литературным данным [4, 12].

■ ВЫВОДЫ

1. Ведущая роль в этиологической структуре микроорганизмов у пациентов с СДС принадлежит стафилококкам, энтеробактериям и синегнойной палочке. Среди облигатных анаэробов лидирующие позиции занимает *B. fragilis*.
2. Представители аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры характеризуются высоким уровнем устойчивости к антибактериальным лекарственным средствам.
3. Разработанный протокол эмпирической антибактериальной терапии СДС характеризуется высокой клинической эффективностью.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Diabetes Federation (2021) *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed., rev. Brussels.
2. *World Diabetes Day*. Endocrinology and Metabolism. Available at: <http://endocrinology.by/vsemirnyj-den-diabeta-2021g/> / (accessed 09/14/2022).
3. Bensman V. (2015) *Surgery of purulent-necrotic complications of diabetic foot. Rukovodstvo dlya vrachey*, 2nd ed., rev. M., 495 p. (in Russian)
4. Silvistovich V., Lyzikov A., Kaplan M., Yarets Yu. (2020) Bacteriological profile of wounds of patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome. *Problems of health and ecology*, vol. 1, no 63, pp. 45–50. (in Russian)
5. Kurlayev P., Gritsenko V., Belozertseva Yu. (2016) Modern approaches to antibacterial therapy of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center UrO RAN*, no 2, 11 p. (in Russian)
6. Bregovskiy V., Demina A., Karpova I. (2015) Prevention of diabetic foot syndrome in diabetic patients. *Clinician's handbook*, vol. 4, no 5, pp. 30–34. (in Russian)
7. Esaulov A., Mitrofanova N., Melnikov V. (2015) *Bacteriological method of laboratory diagnostics. Textbook*. Stipend, rev. Penza, 84 p. (in Russian)
8. Dibirov M., Zavaliy I., Chepkasova T. (2015) Non-standard surgical infection of patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome and the specifics of its antibacterial therapy. *Bulletin of the Novgorod State University names Yaroslav Mudrogo*, vol. 2, no 85, pp. 41–44. (in Russian)
9. Fedoseyev A., Siforov R., Inyutin A., Chekushin A., Krolivets D. (2016) Features of the microbial landscape of the wound surface in patients with diabetic foot syndrome. *Antibiotics and chemotherapy*, vol. 61, no 5–6, pp. 21–24. (in Russian)
10. Terekhova R. (2015) *Changes in the structure of pathogens of surgical infection in patients with diabetes mellitus, depending on their treatment strategy*. M., pp. 3–22. (in Russian)
11. Shkarin V., Kovalishena O., Saperkin N., Shpryukova O. (2017) General characteristics and problematic issues of polyetiologic infections caused by conditionally pathogenic microorganisms. *Journal of microbiology, epidemiology and microbiology*, no 6, pp. 114–126. (in Russian)
12. Beloborodov V. (2017) Complicated skin and soft tissue infections: modern features of antibacterial therapy. *Consilium Medicum*, vol. 19, no 7–2, pp. 7–12. (in Russian)