

УДК 616.379-008.64

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИИ И ЛЕЧЕНИЕ

© Белозерцева Ю.П.¹, Курлаев П.П.¹, Гриценко В.А.²

¹Кафедра общей хирургии Оренбургского государственного медицинского университета, Оренбург;

²Лаборатория клеточного симбиоза Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук, Оренбург

E-mail: yag59@mail.ru

В обзоре рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза, классификации и лечения такого осложнения сахарного диабета, как синдром диабетической стопы (СДС). Охарактеризована роль микро- и макроангиопатии, периферической диабетической нейропатии, деформаций стоп и инфицирования поврежденных тканей как основных факторов развития СДС. Особое внимание уделено характеристике возбудителей гнойно-некротических осложнений диабетической стопы, среди которых доминирующее положение занимают стафилококки, энтеробактерии и псевдомонады, обладающие комплексом факторов патогенности и персистенции, в том числе способностью к формированию биопленок, а также выраженной резистентностью к разным антибиотикам. Проанализированы современные подходы к терапии СДС, включающие нормализацию углеводного обмена, улучшение кровоснабжения тканей, купирование нейропатии, разгрузку конечности, борьбу с инфекционными осложнениями и местное лечение раневых дефектов.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, гнойно-некротические осложнения, микрофлора, чувствительность к антибиотикам, лечение.

DIABETIC FOOT SYNDROME: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLASSIFICATIONS AND TREATMENT

Belozertseva Y.P.¹, Kurlayev P.P.¹, Gritsenko V.A.²

¹Department of General Surgery of Orenburg State Medical University, Orenburg; ²Laboratory of Cell Symbiosis of Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Orenburg

Questions of etiology and pathogenesis, classification and treatment of diabetic foot syndrome (DFS) as a diabetic complication were considered in the review. The role of micro- and macroangiopathy, diabetic peripheral neuropathy, foot deformities, and damaged tissue infections as the main factors for development of DFS were characterized. A special attention was paid to the characteristic of causative agents of purulent-necrotic complications of diabetic foot with dominant staphylococci, enterobacteria and pseudomonas with the complex of pathogenicity and persistence factors, including the ability to form biofilms, as well as the pronounced resistance to different antibiotics. We analysed the modern approaches to the treatment of DFS, including normalizing carbohydrate metabolism, improving blood circulation to tissues, treatment of neuropathy, relieving a limb, fight against infectious complications, and local treatment of wound defects.

Keywords: diabetic foot syndrome, purulent-necrotic complications of microflora, sensitivity to antibiotics, treatment.

Сахарный диабет (СД) является одной из самых острых медико-социальных проблем современности, охватывающей большинство экономически развитых государств [40]. Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 г. достигла 387 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2035 г. СД будут болеть 592 млн человек. Около 7% населения России страдает этим эндокринным заболеванием [1]. Известно, что СД сокращает продолжительность жизни на 2-12% вследствие развивающихся осложнений [32]. Самые тяжелые среди них связаны с нарушением кровоснабжения органов и тканей из-за вовлечения в процесс как магистральных, так и мелких периферических артерий.

С каждым годом возрастает частота макрососудистых поражений, проявляющихся инфарктом миокарда и инсультом, причем

инфаркт миокарда является основной причиной смерти у 52% больных СД [54].

Нарушения кровообращения приводят к диабетической ретинопатии, лежащей в основе развития слепоты у лиц работоспособного возраста; к диабетической нефропатии, которая является одним из главных факторов формирования терминальной стадии поражения почек; к диабетическим нейро- и макроангиопатиям, играющим важную роль в патогенезе синдрома диабетической стопы (СДС) [56].

В настоящем обзоре из перечисленных осложнений СД мы подробно рассмотрим синдром диабетической стопы (СДС), сконцентрировав основное внимание на вопросах его этиологии и патогенеза, клинической классификации и лечения.

Актуальность изучения этого осложнения СД обусловлена, прежде всего, тем, что среди

больных с СДС при наличии диабетических язв 5-летняя смертность составляет 43-55% [58, 61], а лечение у них гнойно-деструктивных поражений нижних конечностей требует значительных материальных затрат [19, 25], не всегда проходит эффективно и часто заканчивается ампутациями, которые проводят в 17-45 раз чаще, чем в общей популяции, нередко выполняя их на уровне голени и бедра, что повышает послеоперационную летальность до 50% и ведет к инвалидизации больного [14, 28, 44, 47].

В Международном соглашении по диабетической стопе (от 1999 г.), с учетом рекомендаций ВОЗ, СДС рассматривается как «инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанные с нарушением нервной системы и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести» [24]. В отечественной литературе под СДС понимают «патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу или развитие язвенно-некротических процессов и гангрены стопы» [1]. В соответствии с этим в российских лечебно-профилактических учреждениях этот диагноз устанавливается на более ранних этапах – до появления язв и их колонизации микрофлорой. Кроме того, к этому синдрому относится негнойное поражение стоп в результате костной деструкции – диабетическая остеоартропатия [13].

Этиологические факторы и патогенез СДС. Основными факторами, ведущими к поражению стоп при СД, являются микро- и макроангиопатии, периферическая диабетическая нейропатия (ДН), деформация стоп с формированием зон высокого давления и инфицирование поврежденных тканей. Ишемия, нейропатия и инфекционный агент – это классическая этиологическая триада гнойно-деструктивных осложнений СДС [55].

Дефицит кровенаполнения в тканях возникает преимущественно на фоне макроангиопатии, так как диабетическая микроангиопатия не препятствует диффузии газов и соответственно не вносит существенный вклад в формирование некроза тканей и образование трофических язв на нижних конечностях [50]. В развитии нарушений кровоснабжения важная роль принадлежит повышению в крови уровня модифицированных гликированных липопротеинов низкой плотности, которые участвуют в образовании иммунных комплексов, способствующих формированию атеросклеротических отложений на стенках сосудов мелкого и крупного калибра [27]. Это

повышает опасность тромбообразования в местах атероматозных повреждений, так как увеличиваются адгезивность и агрегация тромбоцитов, а также активируются факторы коагуляции и ингибиторы антикоагулянтного тканевого плазминогена, что способствует развитию прокоагулянтного состояния [64]. Следует отметить, что атеросклеротический процесс при СД встречается в более молодом возрасте и в 2-5 раз чаще, чем в общей популяции, и характеризуется быстрой прогрессией, мультисегментарным и диффузным типом поражения дистальных артерий нижних конечностей [41].

Диабетическая нейропатия выявляется у 30-35% страдающих СД, характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон и проявляется комплексом клинических синдромов, тяжелые формы которых встречаются более чем у 10% больных [1, 60]. Причинами поражения периферической нервной системы служат метаболические и сосудистые изменения на фоне постоянного действия на нервные клетки высокого уровня глюкозы. При гипергликемии в нервной ткани, наряду с окислительным фосфорилированием, включается дополнительный, «побочный» путь утилизации глюкозы – полиоловый шунт. Глюкоза под влиянием альдозоредуктазы превращается в многоатомный спирт сорбитол, который, накапливаясь в клетке, оказывает на нее цитотоксическое действие. Поскольку полиоловый шунт требует дополнительных затрат энергии, то это приводит к энергодефициту клетки. Известны и другие негативные эффекты воздействия на нервную ткань высокого содержания в крови глюкозы, такие как: подавление в нервных клетках активности калий-натриевой АТФ-азы; гликозилирование белков, обеспечивающих аксональный транспорт; увеличение концентрации активных форм кислорода; пролиферация эндотелия, сопровождающаяся утолщением базальной мембраны капилляров и способствующая развитию микротромбозов; захват миелином иммуноглобулинов; дефицит фактора роста нервной ткани и др. Кроме того, при гипергликемии нарушается продукция оксида азота, обеспечивающего вазодилатирующий эффект, что сопровождается дисбалансом сосудистого тонуса. Действие совокупности этих факторов в конечном итоге приводит к окклюзии *vasa nervorum*, развитию гипоксии и ишемии, проявляющихся гибелью нервных стволов и прогрессированием диабетической нейропатии [2, 9, 21, 39].

Нарушение кровоснабжения тканей, уменьшение или исчезновение разных видов (тактильной, болевой, температурной, вибрационной) чувствительности, способствуют травматизации и изменению анатомической конфигурации стопы, вследствие чего возникает перегрузка некоторых участков подошвы с образованием натоптышей и трофических язв в этих местах.

Любое повреждение кожного покрова является порталом для проникновения микроорганизмов во внутреннюю среду макроорганизма. Нарушение кровоснабжения и иннервации в области нижних конечностей, а также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов [51] при СДС, способствуют развитию патогенной и активации потенциально патогенной микрофлоры даже в случаях незначительного повреждения покровных тканей.

Для инфекционного процесса при СДС свойственна высокая степень микробной обсемененности раны (более 10^5 КОЕ/г ткани), нередко достигающая 10^{10} - 10^{12} КОЕ/г ткани [20, 21]. В общей таксономической структуре возбудителей гнойно-некротических осложнений СДС лидирующее положение занимают стафилококки [30]. По нашим данным, они встречаются в гнойном отделяемом у больных с СДС в 65% наблюдений, причем *S. aureus* – в 53,2%, а коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) – в 11,8% случаев [3]. Определенную роль в развитии раневой инфекции при СДС играют грамотрицательные бактерии [37] и грибы, в частности рода *Candida* [8].

Как правило, стафилококки высеваются не в монокультуре, а в сообществе с другими грамположительными и грамотрицательными аэробами, реже – с анаэробами [48, 57, 65]. *S. aureus* чаще выделялся при нейропатической форме СДС (73% наблюдений, нередко в ассоциации с *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), а при недостаточности артериального кровотока преобладали (52%) грамотрицательные микроорганизмы – энтеробактерии (протей, кишечная палочка) и псевдомонады [23].

Обнаружена зависимость между глубиной поражения тканей, длительностью существования открытой раны, клиническими данными и видом бактериальных патогенов. Для поверхностных язв (давностью не более месяца) наиболее характерны грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки), а с увеличением продолжительности существования раны повышается вероятность присоединения грамотрицательной кишечной микрофлоры [39]. Если гнойный процесс располагается глубоко в

тканях, то в 80% случаев высеваются анаэробно-аэробные ассоциации [31].

Подходы к классификации СДС.

В зависимости от преобладания перечисленных этиологических факторов международной рабочей группой по диабетической стопе были установлены основные формы СДС: нейропатическая (60-75% случаев), ишемическая (5-10%), нейроишемическая (20-30%) [24]. Кроме того, выделяют нейроостеоартропатический вариант диабетической стопы, встречающийся в 2,3% наблюдений [4]. Нейропатический компонент в той или иной степени выражен при любой форме СДС. В связи с этим многие авторы предлагают объединить ишемическую и нейроишемическую формы в одну и выделять соответственно нейропатический, нейроишемический и нейроостеоартропатический варианты поражения стоп при СД [4, 11, 66].

В настоящее время детально разработаны классификации, отражающие степень нарушения артериального кровотока или периферической иннервации.

Недостаточность артериального кровотока принято оценивать по Фонтейну-Леришу-Покровскому [29]. При этом учитываются в основном субъективные ощущения больного (боль), но окклюзионному поражению сосудов, как правило, сопутствует периферическая ДН со значительным снижением порога болевой чувствительности, что затрудняет использование этой систематизации.

Согласно Международному консенсусу по диабетической стопе (2011 г.) выделяют 3 степени нарушения кровотока в артериях нижних конечностей [1]:

1 степень – симптомов нет, пальпаторно пульсация артерий сохранена: лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) составляет 0,9-1,0, или пальце-плечевой индекс $> 0,6$, или транскутанная оксиметрия ($TspO_2$) > 60 мм рт. ст.

2 степень – есть симптомы, перемежающаяся хромота: ЛПИ $< 0,6$ или систолическое давление в пальцевой артерии > 30 мм рт. ст., или $TspO_2 > 30$ мм рт. ст.

3 степень – вне зависимости от клинических проявлений: систолическое давление в артериях голени < 50 мм рт. ст., или в пальцевой артерии < 30 мм рт. ст., или $TspO_2 < 30$ мм рт. ст.

Выраженность нарушения периферической иннервации представлена в классификации Р. Дуска (1988) [53], который выделял следующие стадии диабетической нейропатии:

стадия 0 – отсутствие нейропатии;

1 стадия – бессимптомная нейропатия;

2 стадия – симптомная нейропатия;

3 стадия – выраженная (осложненная) нейропатия.

Подобное распределение стадий диабетической нейропатии приводится и в российских клинических рекомендациях по СД (от 2015 г.) [1], в которых, кроме того, предложено выделять симметричные и асимметричные нейропатии.

Рассмотренные классификации позволяют оценить лишь степень недостаточности артериального кровообращения и периферической иннервации, но не учитывают наличие инфекции, глубину и распространенность гнойно-деструктивного процесса. Вместе с тем первым проявлением СДС чаще всего является трофическая язва [13, 24], которая впоследствии может привести к гангрене и высокой ампутации конечности. В связи с этим логичным является включение в систематизацию СДС степени деструкции тканей стопы и присутствие инфекции.

В какой-то мере этим требованиям удовлетворяет классификация F.W. Wagner (1979), принимающая во внимание распространенность гнойно-деструктивного процесса в глубину и по конечности:

0 степень – интактная кожа, возможны гиперемия, предъязвенные изменения кожи, костные деформации – группа риска;

1 степень – поверхностный язвенный дефект;

2 степень – глубокая язва (в дне язвы подкожно-жировая клетчатка, сухожилия, капсула сустава);

3 степень – глубокая язва, проникающая до костных структур, полости суставов, с признаками инфицирования;

4 степень – ограниченная гангрена (пальцы, пятка или гангрена до трансметатарзального уровня);

5 степень – распространенная гангрена.

Однако подход F.W. Wagner не полностью учитывает роль инфекции, нейропатии и ишемии в развитии гнойно-некротического поражения, не включает прогноз заболевания и не отличается практической направленностью. Эти пробелы устранены в модификации классификации Вагнера, предложенной В.М. Бенсманом (2015) [4], которая созвучна градации СДС Техасского университета (таблица 1), используемой во многих международных диабетических центрах, где глубину поражения связывают с ишемией и инфекцией и выделяют 16 вариантов [7, 12, 36]. Поликомпонентностью отличается и классификация PEDIS (Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation) [12, 36, 39].

Наличие многих вариантов рубрикации СДС не способствует единообразию в постановке диагноза, что затрудняет сопоставимость данных статистических отчетов. Не все систематизации соответствуют клинической практике и могут быть применимы в обычных лечебных учреждениях из-за отсутствия необходимого оборудования. По-видимому, потребуются дальнейшие исследования, направленные на создание всеобъемлющей и в то же время удобной в применении классификации СДС.

Основные принципы лечения СДС.

Лечение СДС желательно начинать задолго до появления деструктивных изменений в конечности. Однако нередко первым поводом для обращения к хирургу является образование язв или гнойно-воспалительных процессов на стопе. Обязательными составляющими консервативного лечения гнойно-некротических осложнений СДС являются: нормализация углеводного обмена, улучшение кровоснабжения тканей, купирование нейропатии, разгрузка конечности, борьба с инфекционными осложнениями и местное лечение раневых дефектов [38].

Таблица 1

Классификация СДС Техасского университета [49]

		Стадия			
		0	I	II	III
Степень	A	Пред- или постъязвенные изменения кожи после ее эпителизации	Поверхностная язва, не затрагивающая сухожилие, капсулу сустава или кость	Язва, дном которой является сухожилие или капсула сустава	Язва, дном которой является кость или сустав
	B	+ наличие инфекции	+ наличие инфекции	+ наличие инфекции	+ наличие инфекции
	C	+ наличие ишемии	+ наличие ишемии	+ наличие ишемии	+ наличие ишемии
	D	+ наличие инфекции и ишемии	+ наличие инфекции и ишемии	+ наличие инфекции и ишемии	+ наличие инфекции и ишемии

В терапевтической тактике при СДС особое внимание уделяется компенсации СД. Рекомендуется поддерживать целевые значения гликемии: натощак – 5,0-7,2 ммоль/л, после еды – менее 10,0 ммоль/л. В случае развития диабетического кетоацидоза больной переводится на инсулин короткого типа действия с подкожным введением небольших доз (4-6-8-10 ед.) с последующим введением пролонгированного инсулина, с динамическим контролем уровня гликемии в течение суток [21, 33].

Лечение диабетической ангиопатии при СДС направлено на улучшение кровоснабжения ишемизированных тканей, снижение гиперкоагуляции и способности тромбоцитов к агрегации. В соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (от 2015 г.) при лечении периферической макроангиопатии использование никотиновой кислоты, реополиглюкина, пентоксифилина, актовегина, спазмолитиков нецелесообразно и неэффективно [1]. Одними из наиболее действенных препаратов, официально признанных TASC II в 2007 г. и Российскими национальными рекомендациями по ведению пациентов с артериальной патологией (от 2010 г.), являются простагландины, которые расширяют артерии малого калибра, усиливают кровоток в капиллярах, повышают фибринолитическую активность крови, подавляют агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов. Но противопоказанием для их применения являются заболевания сердечно-сосудистой системы, которые очень часто сопровождают СД.

Учитывая повышенную тромбогенность крови больных СД, целесообразно применять антикоагулянты, дезагреганты и тромболитические препараты [64].

Необходимость устранения местной гипоксии тканей, приводящей к образованию активных окислительных радикалов, делает актуальным применение препаратов, способствующих улучшению транспорта кислорода в клетку. В этом смысле целесообразно использовать α -липоевую кислоту, которая является мощным антиоксидантом, обладает гепатопротекторным и дезинтоксикационным действием, регулирует липидный и углеводный обмен, в результате чего улучшаются кровоток в микрососудах и трофика тканей, в том числе нейронов [42].

При диабетической нейропатии целесообразно использовать бенфотиамин, который, активируя фермент деградации глюкозы транскетотлазу, тормозит гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, тем

самым снижая токсический эффект гипергликемии и защищая от повреждения нервные клетки [62].

Поскольку трофические язвы при СДС чаще всего локализируются на участках повышенного давления стопы (результат механической ишемии), желательнее проводить разгрузку стопы с помощью ортопедической обуви, стелек и разгрузочных повязок [31].

У больных с нейроишемической формой СДС реваскуляризация пораженной нижней конечности является главной тенденцией ее лечения и сохранения. Доказано, что ангиохирургические вмешательства улучшают регионарный кровоток, способствуют ограничению некротического процесса и снижают частоту высоких ампутаций [26].

При наличии признаков активного инфекционного процесса и раневых дефектов 2 степени и глубже (по классификации F.W. Wagner, 1979) показана системная антибактериальная терапия с применением цефалоспоринов II генерации, фторхинолонов, метронидазола, клиндамицина и даптомицина независимо от формы СДС [1]. Стартовая противомикробная терапия обычно назначается на основе локального (внутрибольничного) микробиологического скрининга [3] с последующей ее коррекцией после получения результатов бактериологических исследований.

Вместе с тем следует иметь в виду, что пациенты с СДС часто являются носителями устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Это может быть связано с многочисленными госпитализациями больных с СДС и многократным проведением им курсов антибиотикотерапии [57, 63].

Одним из механизмов устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам является выработка стафилококками и многими грамотрицательными бактериями β -лактамаз, гидролизующих β -лактамное кольцо у пенициллинов и ряда цефалоспоринов. Достаточно часто грамотрицательные бактерии приобретают свою устойчивость за счет нарушения проницаемости внешней мембраны клетки (утрата пуриновых белков), а также продукции β -лактамаз расширенного спектра. Указанный β -лактамазный путь резистентности самый известный, но есть и другие, например, устойчивость за счет мутантного плазмидного гена, кодирующего измененный пенициллин-связывающий белок, делающий микроорганизм устойчивым к метициллину (оксациллину), а также ко всем β -лактамным антибиотикам. Встречается устойчивость бактерий к хинолонам за счет снижения аффинности к комплексу

ДНК-фермент в результате спонтанных мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в полипептидных цепях белков-мишеней – ДНК-гиразы или топоизомеразы IV. Известно, что у грамотрицательных микроорганизмов резистентность оказывается перекрестной ко всем препаратам этой группы, хотя к новым фторхинолонам – моксифлоксацину и левофлоксацину – устойчивость формируется медленнее. У грамположительных бактерий особенности перекрестной резистентности к фторхинолонам несколько иные – штаммы, устойчивые к ципрофлоксацину и офлоксацину, как правило, сохраняют чувствительность к новым фторхинолонам. Часть микроорганизмов обладает природной резистентностью к антибиотикам, например, энтерококки нечувствительны к цефалоспорином и аминогликозидам [39]. Эти данные необходимо учитывать при выборе целенаправленной антибиотикотерапии после получения сведений о присутствующей в ране микрофлоре.

Нередко интерес клиницистов к информации о возбудителях инфекции ограничивается двумя требованиями: идентификацией микрофлоры и определением ее чувствительности к ограниченному набору доступных антибиотиков. В настоящее время становится очевидным, что без более углубленного изучения биологических свойств этиологических инфекционных агентов невозможно организовать эффективного лечения гнойно-воспалительных заболеваний. Тяжесть и продолжительность инфекционного процесса во многом зависят от способности бактериальных патогенов инактивировать факторы естественной резистентности макроорганизма (лизозим, система комплемента, лейко- и тромбодифенсин, иммуноглобулины и др.) [6, 15, 52]. Эти свойства микроорганизмов академиком О.В. Бухариным оцениваются как факторы персистенции, нарушающие процессы элиминации бактерий из очага воспаления и позволяющие им длительно в нем паразитировать [6]. Другим защитным механизмом микроорганизмов является их способность формировать в гнойной ране биопленки, которые значительно увеличивают резистентность бактерий к антисептикам и антибиотикам [5, 43, 45, 53]. Механическое удаление биопленок во время вторичной хирургической обработки гнойно-некротической раны, очевидно, не является радикальным приемом, так как микроорганизмы, остающиеся в глубоких слоях раны, сохраняют способность к биопленкообразованию. Обработка гнойного очага гидрохирургической системой VersaJet® позволяет прецизионно удалять поврежденные и

инфицированные ткани без травматизации здоровых тканевых структур и эффективно бороться с биопленками [16, 45]. Этому же способствует применение макролидов (азитромицин, кларитромицин), которые в субингибирующих концентрациях способны снижать продукцию альгината (фактор вирулентности, обеспечивающий адгезию бактерий на биологических поверхностях) и подвижность *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, тем самым уменьшая степень колонизации и формирования биопленок [17]. Кроме того, кларитромицин проявляет синергидный эффект в отношении фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин), гликопептидов (ванкомицин), цефалоспоринов (цефазолин, цефутоксим, цефотиам, цефтазидим) и карбапенемов (имипенем/циластатин), значительно усиливая их антимикробное действие. Применение этиотропного антибактериального препарата в комбинации с кларитромицином после обработки гнойного очага гидрохирургической системой VersaJet® при нейропатической форме СДС (II-IV степени по Вагнеру) позволяет избежать генерализации инфекции, выполнения высокой ампутации и летального исхода [45].

Проведенные нами исследования *in vitro* и *in vivo* показали принципиальную возможность снижения способности микроорганизмов к биопленкообразованию при местном лекарственном воздействии на рану. Так, субингибиторные дозы ципрофлоксацина угнетали образование биопленок у 66,7% штаммов *E. coli*, *K. pneumonia* и у 50% культур *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* и *Bacteroides fragilis*. Сочетанное воздействие субингибиторных доз ципрофлоксацина и гормона задней доли гипофиза окситоцина ингибировало способность к биопленкообразованию у 83,3% штаммов *S. aureus* и *E. coli*, 75% *S. epidermidis* и *K. pneumonia*, 66,7% культур *P. aeruginosa* и *B. fragilis* [34]. Местное использование этих препаратов, включенных в состав мази на гидрофильной основе, для лечения гнойных ран в первую фазу раневого процесса в эксперименте на крысах способствовало прекращению образования бактериальных биопленок у 83,3-91,7% испытуемых животных. Положительные результаты получены от совместного их применения и в клинической практике [35].

При развитии инфекционно-воспалительного процесса в него неминуемо вовлекаются клетки иммунной системы, синтезирующие различные цитокины, выполняющие регуляторную функцию [18]. Одним из таких цитокинов является гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), синтетические аналоги активного центра которого, включая пептид ZP2, обладают антибактериальным эффектом. Кроме того, пептид ZP2 в условиях *in vitro* оказывает в основном ингибирующее действие на биопленкообразование *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных от пациентов с гнойными осложнениями СДС, что делает его перспективным в плане создания новых лекарственных (в том числе комбинированных) препаратов, эффективных в отношении возбудителей хирургической инфекции [10].

Применяемые в клинической практике лекарственные средства и другие терапевтические факторы могут разнонаправленно влиять на персистентные характеристики бактериальных патогенов – ингибировать или стимулировать их выраженность, либо ее не изменять (индифферентность) [46], что необходимо учитывать при лечении СДС. Так, в экспериментах *in vitro* показано, что ряд антибиотиков и химиотерапевтических средств, экстракты некоторых трав, окситоцин, гелий-неоновый лазер, электромагнитные волны крайне высокой частоты способны снижать персистентный потенциал возбудителей инфекции, угнетая их способность инактивировать эффекторы врожденного иммунитета макроорганизма (лизоцим, система комплемента, иммуноглобулины и др.), а в клинических наблюдениях установлено, что их применение предупреждает неблагоприятное (затяжное) течение инфекционно-воспалительных заболеваний и способствует выздоровлению больных в более ранние сроки [22].

В заключение подчеркнем, что при определении алгоритма лечения пациентов с разными формами синдрома диабетической стопы необходимо учитывать тип, степень тяжести и компенсации сахарного диабета, сопутствующую патологию, клинические проявления поражения конечности и наличие инфицированной раны. Стратегия противомикробной терапии гнойно-некротических осложнений при синдроме диабетической стопы должна базироваться не только на результатах определения видовой принадлежности и чувствительности раневой микрофлоры к антибактериальным препаратам, но и на данных о возможных эффектах влияния используемых лекарственных средств/лечебных процедур на персистентный потенциал возбудителей, в том числе их способность к образованию биопленок. Лишь при индивидуальном подходе к выбору хирургической тактики в сочетании с

комплексной целенаправленной консервативной терапией пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы можно ожидать положительные результаты.

Работа выполнена при поддержке проекта ИКВС УрО РАН № 15-3-4-34 в рамках Комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – 7-й выпуск. – М. : УП ПРИНТ, 2015. – 168с.
2. Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Лысенко М.А. Современные подходы к лечению диабетической полинейропатии // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 21(4). – С. 69-72.
3. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Есипов В.К., Гриценко В.А. Опыт лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с применением оригинальной хирургической методики на фоне целенаправленной антибиотикотерапии // Креативная хирургия и онкология. – 2014. – № 3 – С. 67-69.
4. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей. – Второе переработанное и дополненное издание. – М. : Медпрактика, 2015. – 496 с.
5. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий. – М. : Медицина, 2005. – 367 с.
6. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М. : Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 366 с.
7. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Митши В.А., Пасхалова Ю.С., Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю., Удовиченко О.В., Гурьева И.В., Береговский В.Б., Ерошкин И.А., Ерошенко А.В., Ерошенко А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 3. – С. 63-83.
8. Глухов А.А., Зуйкова А.А., Петрова Т.Н., Андреев А.А., Остроушко А.П. Клинико-патогенетическое обоснование применения антимикробических средств в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. V, № 4. – С. 639-643.
9. Головачева В.А., Строков И.А. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатий: возможности и перспективы фармакотерапии // РМЖ: актуальная проблема. – 2014. – № 16. – С. 1193-1197.
10. Гриценко В.А., Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П. Влияние синтетического пептида активного центра

- гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (ГМ-КСФ) на формирование биопленок клиническими изолятами стафилококков // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН: электронный журнал. – 2015. – № 4. – С. 1-13 [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>, свободный (03.03.2016).
11. *Гурьева И.В.* Диабетическая стопа. Возможно ли эффективное предотвращение? // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 24. – С. 1122-1126.
 12. *Давиденко О.П.* Синдром диабетической стопы. Его роль и место в современной диабетологии (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири: электронный журнал. – 2014. – № 5 [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.php?id=1531, свободный (03.03.2016).
 13. *Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю.* Синдром диабетической стопы. – М. : Федеральный диабетологический центр МЗ РФ, 1998. – 138 с.
 14. *Дедов И.И.* Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерарная лекция) // Сахарный диабет – 2010. – № 3. – С. 6-13.
 15. *Дерябин Д.Г.* Стафилококки: экология и патогенность. – Екатеринбург: УрО РАН, 2000. – 239 с.
 16. *Доронина Л.П., Митиш В.А., Галстян Г.Р.* Использование гидрохирургической системы VersaJet у больных с синдромом диабетической стопы // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 121-126.
 17. *Зубков М.Н.* Внебольничные пневмонии: роль макролидов возрастает // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 21. – С. 1545-1551.
 18. Иммунология: структура и функции иммунной системы / Под ред. Р.М. Хаитова. – М., 2013. – 280 с.
 19. *Калашникова М.Ф., Максимова Н.В., Удовиченко О.В., Сунцов Ю.И.* Фармакоэкономические аспекты лечения синдрома диабетической стопы // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 113-119.
 20. *Кисляков В.А.* Результаты применения ультразвуковой кавитации в лечении рецидивов язв и гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 2. – С. 125-127.
 21. *Корьмасов Е.А., Мачехин П.В., Середина Г.И., Кривошеков Е.П., Белян А.С., Аюпов А.М., Цимбалист Д.А., Боклин А.А., Ильина Е.А.* Клинический протокол диагностики и лечения синдрома диабетической стопы в Самарской области. – Самара : СамГМУ, 2014. – 30 с.
 22. *Курлаев П.П., Чернова О.Л., Киргизова С.Б.* Воздействие окситоцина, лазерного и электромагнитного излучения на персистентные свойства *Staphylococcus aureus* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. Приложение. – 2000. – № 4. – С. 62-64.
 23. *Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В., Плеханов А.Н.* Современные методы диагностики синдрома диабетической стопы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 6. – С. 151-155.
 24. Международное соглашение по диабетической стопе / Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. – М.: Берг, 2000. – 96с.
 25. *Митиш В.А., Махкамова Ф.Т., Пасхалова Ю.С., Грузман В.А., Марголина И.И., Соков С.Л.* Фактическая стоимость комплексного хирургического лечения больных нейроишемической формой синдрома диабетической стопы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 4. – С. 48-53.
 26. *Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Ерошкин И.А., Галстян Г.Р.* Гнойно-некротические поражения стопы, критическая ишемия нижних конечностей и сахарный диабет // Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 1. – С. 35-39.
 27. *Нагорнев В.А., Пигаревский П.В.* Клеточно-молекулярные механизмы развития атеросклероза (научное наследие академика РАМН В.А. Нагорнева) // Медицинский академический журнал. – 2009. – Т. 9. – № 4. – С. 9-17.
 28. *Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Леваль П.Ш., Ермолова Д.А., Молочников А.Ю., Ермолов А.А.* Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии // РМЖ: хирургия. – 2012. – № 12. – С. 585-598.
 29. *Покровский А.В.* Клиническая ангиология. – М. : Медицина, 1978. – 368 с.
 30. *Привольнев В.В., Решедько Г.К., Савкин В.А., Кречикова О.И.* Структура возбудителей и их антибиотикорезистентность при инфекциях нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия (КМАХ). – 2009. – № 11(1) – С. 86-89.
 31. Применение биопластического материала коллост для лечения раневых дефектов у пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы: учебное пособие для врачей / Под ред. Б.С. Брискина. – М. : 2014. – 110 с.
 32. *Рисман Б.В.* Качество жизни и функция стоп пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – № 2. – С. 87-96.
 33. *Сивожемелов К.Г., Есипов В.К., Гандыбин А.А., Сулейманов И.М., Швецов С.А., Сизова Т.П., Белозерцева Ю.П.* Диагностика и лечение синдрома диабетической стопы. – Методические рекомендации. – Оренбург, 2011. – 22 с.
 34. *Скоробогатых Ю.И., Перунова Н.Б., Курлаев П.П., Бухарин О.В.* Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биопленок условно-патогенными бактериями // Журнал микробиологии,

- эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 6. – С. 3-7.
35. Способ лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей микробной этиологии: заявка № 2005117898/14 Российская Федерация, МПК А61К 38/11, А61К 31/47, А61К 31/765, А61Р 31/04, А61В 17/00 / Скоробогатых Ю.И., Курлаев П.П., Бухарин О.В., Кириллов Д.А., Кириллов В.А. – № 2306947; заявлено 09.06.2005; опубл. 27.09.2007, Бюл. № 27. – 4 с.
 36. Стратегия комплексного хирургического лечения нейроишемической формы диабетической стопы / Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Woundsurgery.ru/news/Recom.pdf, свободный (03.03.2016).
 37. Терехова Р.П., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., Прудникова С.А., Блатун Л.А., Митиш В.А. Изменения в структуре возбудителей хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в зависимости от стратегии их лечения // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 3. – С. 22-29.
 38. Токмакова А.Ю., Доронина Л.П., Страхова Г.Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 63-68.
 39. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа: руководство для врачей. – М. 2010. – 271 с.
 40. Уоткинс П.Дж. Сахарный диабет: руководство. – 2 изд. – М. : Бино – 2006. – 134 с.
 41. Ушакова О.В., Галстян Г.Р. Вопросы диагностики и лечения синдрома диабетической стопы. – Учебное пособие для эндокринологов, врачей общей практики, терапевтов, хирургов. – Хабаровск, 2010. – 77 с.
 42. Ушкалова Е.А. Антиоксидантные и антигипоксические свойства актовегина у кардиологических больных // Трудный пациент. – 2005. – № 3. – С. 22-26.
 43. Фадеев С.Б., Немцева Н.В. Формирование биопленок возбудителями хирургической инфекции мягких тканей // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 4. – С. 114-117.
 44. Федоров В.Д., Светухин А.М. Избранный курс лекций по гнойной хирургии. – М. : Миклош, 2007. – 365 с.
 45. Чекмарева И.А., Митиш В.А., Паклина О.В., Блатун Л.А., Пасхалова Ю.С., Ушаков А.А., Терехова Р.П., Гордиенко Е.Н., Соков С.Л., Муньос Сепеда П.А., Качанжи А.П. Морфологическая оценка эффективности применения гидрохирургической системы VersaJet® в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с биопленочными формами бактерий // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 3. – С. 8-21.
 46. Челпаченко О.Е., Зыкова Л.С. Влияние лекарственных препаратов на выражение персистентных свойств уропатогенных штаммов энтеробактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. – № 3. – С. 84-86.
 47. Черданцев Д.В., Николаева Л.П., Степаненко А.В., Константинов Е.П. Диабетические макроангиопатии: методы восстановления кровотока // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 95-99.
 48. Abdulrazak A., Bitar Z.I., Al-Shamali A.A., Mobasher L.A. Bacteriological study of diabetic foot infections // J Diabetes Complications. – 2005. – Vol. 19, N 3. – P. 138-141.
 49. Armstrong D.G., Fryckberg R. Classifying diabetic foot surgery : toward a rational definition // Diabetic Medicine. – 2008. – N 20. – P. 329-331.
 50. Bowker J., Pfeifer M. The Diabetic Foot. – 6th edition. – Mosby, 2001. – P. 125-195.
 51. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615-1625.
 52. Dang C., Prasad Y., Bouton A., Jude E.B. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the diabetic foot clinic: a worsening problem // Diabet Med. – 2003. – Vol. 20, N 2. – P. 159-161.
 53. Dyck P.J. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: Assessed in diabetics // Muscle Nerve. – 1988. – Vol. 11. – P. 21-32.
 54. IDF "Diabetes Atlas" – 5th ed. – Update, 2012. [electronic resource]. – URL: http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls, free (07.06.2013).
 55. Izumi Y., Satterfield K., Lee S. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 83, N 1. – P. 126-131.
 56. Kempler P. Neuropathies // Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. – Springer, 2002. – 208 p.
 57. Lepäntalo M., Apelqvist J., Setacci C., Ricco J.B., de Donato G., Becker F., Robert-Ebani H., Cao P., Eckstein H.H., De Rando P., Diehm N., Schmidli J., Teraa M., Moll F.L., Dick F., Davies A.H. Chapter V.: Diabetic foot. // Eur J. Vasc Endovasc Surg. – 2011. – Vol. 42, Suppl. 2. – S. 60-74. doi: 10.1016/S1078-5884(11)60012-9.
 58. Levis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells // Curr. Top. Microbiol, Immunol. – 2008. – Vol. 322. – P. 107-131.
 59. Marshall S.M., Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes // BMJ. – 2006. – Vol. 2. – P. 475-480.
 60. Metz T.O., Alderson N.L., Thorpe S.R., Baynes J.W. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications // Arch. Biochem. Biophys. – 2003. – Vol. 419. – P. 41-49.
 61. Miyajima S., Shirai A., Yamamoto S. Risk factors for major amputations in diabetic foot gangrene patients // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 272-279.
 62. Prokesova L., Potuznikova B., Potempa J., Zikan J., Radl J., Porwit-Bohr Z., John C. Cleavage of human immunoglobulins by proteinase from Staphylococcus

- aureus // Adv. Exp. Med. Biol. – 1995. – Vol. 371A. – P. 613-616.
63. Rouhipour N., Hayatshahi A., Nikoo M.K. Clinical microbiology study of diabetic foot ulcer in Iran; pathogens and antibacterial susceptibility // African J. Microbiology Research. – 2012. – Vol. 6, N 27. – P. 5601-5608.
64. Santaram V. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes and hypertension // Clin. Exp. Hypertension. – 1999. – Vol. 21, N 1-2. – P. 69-77.
65. Senneville E., Melliez H., Beltrand E. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures // Clin Infect Dis. – 2006. – Vol. 42, N 1 – P. 57-62.
66. Shaw K.E. Diabetic complications. – Wiley, 1996. – 102 p.