

## **Клинико-патогенетическое обоснование применения антимикотических средств в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы**

А.А.ГЛУХОВ, А.А.ЗУЙКОВА, Т.Н.ПЕТРОВА, А.А.АНДРЕЕВ, А.П.ОСТРОУШКО

## **Clinico-pathogenetic substantiation antimycotic use of funds in complex treatment of patients with diabetic foot syndrome**

A.A.GLUKHOV, A.A.ZUIKOVA, T.N.PETROVA, A.A.ANDREEV, A.P.OSTROUSHKO

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Больных сахарным диабетом, особенно с синдромом диабетической стопы, относят к группе высокого риска развития микотической инфекции стоп. Наличие грибкового поражения значительно утяжеляет течение синдрома диабетической стопы, являясь дополнительным фактором риска развития осложненных форм и более затяжного характера заживления санированных ран. Исходя из этого, назначение антибактериальной терапии всем больным с язвенными дефектами стоп на фоне сахарного диабета должно базироваться на результатах бактериологического посева с определением грибковой инфекции. При наличии микотической обсемененности антибиотикотерапию целесообразно комбинировать с назначением противогрибковых препаратов.

*Ключевые слова: сахарный диабет, микозы, лечение*

Patients with diabetes, especially diabetic foot syndrome, are at high risk of mycotic infections of feet. The presence of fungal infections is much heavier during the diabetic foot, as an additional risk factor for complicated forms and more protracted healing of wounds sanitized. For this reason, the appointment of antibiotic therapy in all patients with foot ulcer and diabetes mellitus should be based on the results of bacteriological seeding with the definition of fungal infection. In the presence of mycotic contamination of the wound antibiotic therapy is useful to combine c antifungal agents.

*Key words: diabetes, mycosis, treatment*

Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД) касаются врачей различных специальностей. Это связано с тем, что нарушение углеводного обмена приводит к изменениям периферического кровотока, иннервации, развитию трофических язв, а в ряде случаев – к необходимости ампутации конечности. Все эти нарушения взаимно утяжеляют состояние больного и усложняют лечение. При этом необходимо помнить, что частота развития язвенных дефектов стоп и форма синдрома диабетической стопы (СДС) не зависят от типа СД и в значительной степени определяются характером сопутствующей патологии [3, 5, 7, 10].

Особый интерес в этом отношении вызывают дерматофитии и микозы у больных СД, которые создают угрозу вторичных инфекций, с развитием тяжелой хирургической патологии в виде язвенно-некротических осложнений, нередко приводящих к ампутации конечности [1, 6-8].

Высокая частота грибкового поражения стоп, трудности их диагностики, нерешенные и дискуссионные вопросы их влияния на затяжное течение и появление осложненных вариантов СДС, определяют особую актуальность данной проблемы и диктуют необходимость разработки новых комплексных методов

лечения данной категории больных с учетом патогенетических особенностей [2, 4, 9, 11].

Целью исследования явилось обоснование дифференцированного подхода к комплексной терапии СДС с учетом причин возникновения осложненного течения данного заболевания.

### **Материалы и методы**

Обследовано 143 больных, обратившихся за медицинской помощью по поводу язвенно-некротических процессов на стопе за период с 2009 по 2011 гг.

Возраст больных – от 43 до 62 лет (средний возраст –  $54,0 \pm 6,7$  года). Длительность заболевания диабетом составляла от 2 до 20 лет ( $14,8 \pm 1,7$  лет). У 46 (20%) больных имел место СД 1 типа, у 97 (80%) – СД 2 типа. 97 пациента из общего числа больных имели нейроишемическую форму СДС, у 46 – верифицированная нейропатическая форма, у 10 – ишемическая.

Диагноз диабетической нейропатии устанавливали совокупностью методов оценки симптомов и выявления объективных признаков при специальном неврологическом обследовании. Для оценки степени выраженности нейропатии определяли вибрационную, тактильную, болевую и температурную чувствительность по стандартным методикам. Количественная оценка имеющихся расстройств рассчитывалась в

соответствии с модифицированной шкалой НДС (Модифицированный Нейропатический Дисфункциональный счет) разработанной в Центре «Диабетическая стопа». НДС от 0 до 1 балла свидетельствует об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков периферической сенсорной нейропатии; НДС от 2 до 4 баллов соответствует умеренно выраженной нейропатии, НДС > 5 баллов соответствует выраженной периферической нейропатии (Комелягина Е.Ю., 1998).

Степень нарушения гемодинамики нижних конечностей определяли по величине плече-лодыжечного индекса (ПЛИ). За норму принимали показатель равный 1, уменьшение ПЛИ ниже 0,5 расценивали как критическую ишемию. Больным с отсутствием пульса на артериях стопы, снижением ПЛИ ниже 0,9, снижением  $TcPO_2$  ниже 60, клиникой перемежающейся хромоты дополнительно проводили ультразвуковую доплерографию и цветное дуплексное картирование артерий нижних конечностей с учетом возраста и длительности сахарного диабета. Обследование осуществлялось на сканерах HDI 3500, Voluson 730 PRO и Voluson 730 Expert линейным датчиком при частотной характеристике 7–9 МГц.

Кроме того, у всех пациентов оценивали: уровень компенсации углеводного обмена по содержанию гликированного гемоглобина (HbA1c) (определяли иммуноферментным методом на анализаторе АМХ, фирма АББОТТ, Швеция), индекс массы тела, уровень систолического и диастолического артериального давления в плечевой артерии (измерение в положении сидя), показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) (анализатор SPECTRUM, АББОТТ, Швеция).

Обязательным критерием включения пациентов в исследование являлось наличие грибкового поражения стоп. В этой связи, при сборе и анализе анамнеза обращали внимание на сухость и шелушение кожи нижних конечностей, межпальцевых складок, изменение формы и цвета ногтей стоп. Лабораторное подтверждение наличия грибковой инфекции проводили на основании микроскопического и культурального исследования нативного материала (бактериологический и бактериоскопический методы).

Для микроскопического исследования чешуйки кожи и кусочки ногтевых пластин обрабатывали 20% раствором КОН; после экспозиции препараты микроскопировали в светооптическом микроскопе. В патологическом материале мицелий был обнаружен у всех больных микозами стоп. Для идентификации возбудителей использовали посев патологического материала на твердые и жидкие питательные среды Сабуро. Инкубировали в термостате при 27°C. Рост колоний дерматофитов определялся на 7–10-й день, плесневых и дрожжеподобных грибов рода *Candida* – на 2-4-й день культивирования. Идентификацию проводили на основании обнаружения специфических макро- и микроскопических признаков 2-3 недельных колоний.

В качестве стартовой терапии у всех пациентов применяли стандартное лечение: компенсацию СД, хирургическую обработку гнойно-некротического очага, использование современных перевязочных средств, рациональную антибактериальную, реологическую терапию и метаболическую терапию, с применением физиотерапевтических методов лечения.

На этапе клинического обследования всех пациентов разделили на две группы случайным образом.

В 1 группу включили 68 пациентов, которым дополнительно к базисной терапии добавили кетоконазол, применение которого отличается системным и широким антимикотическим действием. Препарат использовали наружно один раз в неделю. При СД у больных с гиперкератозом предварительно применяли 5% салициловую мазь. Мазь наносили на очищенную кожу 1 раз в день с легким массажем. Курс лечения – 28–35 дней. В процессе терапии побочных явлений не наблюдалось. Лечение все больные переносили хорошо, отмечали удобство применения (1 раз в неделю).

Во 2 группу вошли 40 больных, получающих только стандартную терапию.

Достоверных различий в исходном состоянии у пациентов двух групп выявлено не было. По характеру заболевания, полу, возрасту и особенностям язвенных дефектов стопы все пациенты были полностью сопоставимы.

В качестве контроля использовали результаты обследования 35 пациентов со сходными клинико-лабораторными показателями, но без грибкового поражения стоп.

Эффективность лечения оценивалась следующим образом: удачное лечение - клиническое выздоровление и отрицательные микологические результаты; улучшение - клиническое улучшение и частичные положительные микологические результаты; неудачное лечение - отсутствие клинического эффекта и положительные микологические результаты.

Сбор и статистическая обработка материала исследования были проведены на IBM-PC PENTIUM-4 с помощью основных и сопряженных биометрических методик, с использованием прикладных программ WINDOWS (EXCEL, WORD), STATISTIGA, StatPlus 2006, с использованием альтернативного, вариационного, корреляционного, факторного анализов, а также расчета величин относительного риска с применением компьютерных технологий.

Различия считали статистически достоверным при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

На основании результатов комплексного исследования установлено, что 122 пациента (85,3%) из общего числа больных имели осложненное течение СДС с язвенно-некротическими дефектами нижних конечностей различной локализации. Глубина и степень инфицирования язв, оцененная по методу Wagner F.W.

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных с язвенными поражениями стоп**

Клинические параметры	С нейропатическими язвами		С нейроишемическими язвами	
	Абс.	%	Абс.	%
Тип СД				
I	18	39,1	28	19,4
II	38	60,9	59	80,6
Возраст, лет	46,8±15,2		61,4±9,5**	
Стадия (по Вагнеру)				
1	3	5,4	9	10,3
2	37	66,1	40	46,0
3	13	23,2	27	31,0
4	2	3,6	6	6,9
5	1	1,8	0	0
NDS	18,6±4,2		13,6±3,8*	

Примечание: \*p < 0,05; \*\* p < 0,001.

(1979), преимущественно соответствовала 1 степени (поверхностная язва (эрозия) в пределах дермы) и 2 степени (язва, достигающая подкожной клетчатки). Степень язвенного дефекта коррелировала с частотой язв в анамнезе ( $r = 0,68$ ,  $p \leq 0,005$ ), длительностью и размерами язвенного дефекта ( $r = 0,47$  и  $r = 0,39$ ,  $p \leq 0,05$ , соответственно). Клиническая характеристика данных больных с язвенными поражениями стоп представлена в таблице 1.

Изучение периферической нейропатии выявило клиническую и неврологическую дисфункциональную гетерогенность выделенных форм СДС. Так, пациенты с нейропатическими язвами характеризовались более выраженным чувствительным неврологическим дефицитом. Максимальные статистически значимые нарушения отмечены по температурной и болевой чувствительности в группе больных с нейропатическими язвами.

Кроме того, мы получили определенные различия и по характеру микотического поражения в зависимости от формы СДС. Так, при наличии нейропатической формы СДС, у пациентов обеих групп чаще выявлялся микоз стоп в сочетании с онихомикозом - 15 больных (32,6%), микоз стоп без поражения ногтевых пластинок установлен у 7 (15,2%), у 4 больных (8,7%) были поражены только ногти. При нейроишемической форме СДС в 6 (6,2%) случаях был выявлен онихомикоз, а в 3 (3,1%) случаях онихомикоз сочетался с микозом стоп. У 12 пациентов с СДС поражение было вызвано микст-инфекцией (*Trichophyton rubrum*+*Candida* spp.) и более чем у половины из них к *T. Rubrum* и дрожжеподобным грибам присоединялась бактериальная биота в различных ассоциациях. У единичных больных с СДС получен рост только *Trichophyton rubrum*. У 23 больных из общего числа пациентов поражение кожи стоп было по сквамозно-гиперкератотическому типу. Интертригинозная и дисгидротическая формы микоза имелись у 2 больных.

Частота микозов стоп у пациентов 1 группы с нарушением магистрального кровообращения (по данным ультразвуковой доплерометрии с определением значения плече-лодыжечного индекса (ПЛИ)) составила 23,6%, у больных с нормальной проходимостью сосудов - в 18,5% случаев.

У пациентов 2 группы частота микозов стоп у лиц с нарушением магистрального кровообращения составила 20,4% и являлась статистически незначимой величиной. Исходя из полученных результатов, зависимости частоты грибковых поражений от степени тяжести ишемических расстройств выявлено не было.

При сравнительном анализе микотической картины у пациентов обеих групп также были получены существенные различия. У пациентов 1 группы изолировано или в сочетаниях высеивались дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы. Монокультура была выделена у 39 (57,4%) пациентов. *T. rubrum* высеян в 7 (10,3%) случаях, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* - в 3 (4,4%) случаях. Дрожжеподобные грибы были представлены *Candida* spp. и были выделены у 7 (10,3%) больных. Рост *Penicillium* spp. отмечен в 5 случаях (7,4%). У 6 (8,8%) больных было выделено два вида грибов: ассоциации *T. rubrum* и *Penicillium* spp. - у 4 (5,9%), *Candida* spp. и *Penicillium* spp. - у 2 (2,9%).

У пациентов 2 группы в 3 (7,5%) случаях получен рост *T. rubrum*, в 7 случаях (17,5%) - *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*. Монокультура *Candida* spp. была выделена у 5 (10,3%) больных. Рост *Penicillium* spp. отмечен в 5 случаях (12,5%). Ассоциации *T. rubrum* и *Penicillium* spp. - у 4 (10%), *Candida* spp. и *Penicillium* spp. - у 2 (5%).

Отдельно хочется обратить внимание на то, что на догоспитальном этапе зуд кожи межпальцевых складок стоп и подошв отмечался у 59 из 68 пациентов 1 группы и 37 из 40 у пациентов 2 группы. Однако исходно этот симптом служил лишь косвенным под-

**Прогностические факторы результата лечения диабетических язв стоп**

Фактор по Wagner F.W.	ОР	Чувствительность, %	Специфичность, %
Стадия язвы (Wagner F.W.) ≤ 3	17,8	97,6	69,6
ПЛИ ≤ 0,4	4,31	31,6	90,3
ТсрО <sub>2</sub> < 20 мм рт. ст.	12,8	57,8	90,3
Микст-инфекция грибкового поражения стоп	11,4	84,1	88,9

тверждением наличия клинических признаков диабетической полинейропатии, но никак не проявлением микотического поражения. В этой связи целенаправленной диагностики и антимикотического лечения не проводилось.

При поступлении в стационар стартовая терапия ничем принципиально не отличалась от действующих стандартов у пациентов обеих групп. Принципиальной особенностью в нашем случае являлось расширение терапевтических возможностей за счет включения в схему комплексного лечения противогрибковых препаратов.

При сравнительном анализе полученных результатов лечения пациентов исследуемых групп было отмечено статистически значимое увеличение вероятности более раннего заживления язвенно-некротических ран в 1 группе больных. Так, очевидная положительная динамика течения раневого процесса отмечена уже на 3-и сутки. лечения, у 32 больных – через 5 суток и еще у 8-е больных – на 5–8 сутки. Выраженный положительный клинический эффект у пациентов 1 группы отмечался на 7-8-й день использования кетоконазола. К концу первой недели у всех пациентов проходил зуд, разрешались дисгидротические высыпания, значительно уменьшилась гиперемия и появилась краевая эпителизация, на фоне активной грануляции. На 9-13-е сутки отмечали выраженную эпителизацию трещин и ран. Шелушение значительно уменьшилось на 10-12-й день от начала терапии. Полное клинико-микологическое излечение было отмечено у 28 пациентов, у 40 наблюдалось клиническое улучшение. Однако гиперкератоз кожи подошв на момент выписки сохранялся у 2/3 пациентов, что, вероятнее всего, было обусловлено не микотической инфекцией, а изменениями кожи, возникающими на фоне СД. В контрольных соскобах у всех больных 1 группы рост грибов отсутствовал и лишь в 2 случаях на фоне декомпенсации СД возник рецидив заболевания.

Вместе с тем, у подавляющего большинства (80%) пациентов 2 группы зуд сохранялся на протяжении всего периода наблюдения и лишь на 5–8-е сутки незначительно уменьшился отек и у 30% больных появились грануляции, у 7% началась краевая эпителизация. В целом удовлетворительный клинический эффект получен у 10 (25%) из 40 больных.

На момент выписки пациентов из стационара (25-28 день) у пациентов 1 группы было получено достоверно значимое уменьшение площади ран – с  $9,86 \pm 1,28$  до  $4,25 \pm 0,89$  см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов 2 группы за тот же промежуток времени существенного уменьшения площади язвенной поверхности не произошло. Скорость эпителизации язв в 1 группе была в 2 раза выше, чем во 2 группе и составила более 2% в сутки, что сравнимо со скоростью заживления острых ран. Полной эпителизации язвенного дефекта в 1 группе удалось достичь у 20% пациентов, во 2 группе ни в одном случае данного результат отмечен не был.

Полученные в процессе исследования данные позволили выделить значимые прогностические факторы более раннего заживления язвенно-некротических дефектов у больных с СДС, ассоциированного с микотическим поражением стоп. Статистически значимые величины были получены для следующих показателей: глубина язвы по Wagner ≤ 3 (ОР = 27,8), ПЛИ ≤ 0,6 (ОР = 3,89), ТсрО<sub>2</sub> ≥ 35 мм рт. ст. (ОР = 15,4), а также отсутствие смешанной флоры микотической инфекции (табл. 2).

Остальные анализируемые параметры, такие как пол, возраст, тип диабета, среднесуточная гликемия не являлись факторами, влияющими на прогноз (как процесс заживления, так и риск ампутаций).

**Заключение**

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности микотической инфекции у пациентов с СДС, которые создают угрозу вторичных инфекций, с развитием тяжелой хирургической патологии в виде язвенно-некротических осложнений, нередко приводящих к ампутации конечности. В этой связи, у всех больных с признаками СДС бактериологическое исследование посева из раны, наряду с определением состава бактериальной флоры, должно включать определение грибковой инфекции. Это представляется важным не столько теоретически, сколько практически, в первую очередь, с позиции терапии, поскольку при наличии микотической обсемененности раны антибиотикотерапию целесообразно комбинировать с назначением противогрибковых препаратов. Это способствует улучшению трофики, ускорению процессов регенерации тканей, эпителизации язвенных поверхностей, что, в конечном итоге, ведет к более быстрому заживлению ран и сохранению конечности.

### Список литературы

1. Аметов А.С., Шапаренко М.В. Диабетическая стопа и грибковые поражения нижних конечностей. Вестник последипломного медицинского образования 2004; 2: 35-39.
2. Баткаев Э.А. Комплексное лечение микозов у больных синдромом диабетической стопы. Consilium medicum 2003; 2: 15-17.
3. Земляной А.Б., Глоба Е.И., Баткаев Э.А. Особенности микотической инфекции у больных с синдромом диабетической стопы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2011; IV: 3: 565-568.
4. Золоева Э.И. Современные подходы к этиопатогенетическому лечению грибковой патологии у больных сахарным диабетом: дис... канд. мед. наук. М., 2002.
5. Мошуров И.П. и др. Комплексный подход к лечению больных с СДС. Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии. Красноярск 2005; 103-104.
6. Креницына Ю.М., Феоктистова Е.А. Особенности течения микозов у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа. Успехи медицинской микологии 2006; 8: 223-224.
7. Caputo G.M., Joshi N., Weitekamp M.R. Foot infections in patients with diabetes. Am Fam Physician 1997 Jul; 56(1): 195-202.
8. Chaytor E.R. Surgical treatment of the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16 (Suppl 1):S66-9.
9. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot [CD-ROM]. Brussels: International Diabetes Foundation, May 2003.
10. Lipsky B.A., Berendt A.R., Embil J., De Lalla F. Diagnosing and treating daibetic foot infections. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20(Suppl 1): S56-64.
11. Shea K. Antimicrobial therapy for diabetic foot infections. A practical approach. Postgrad Med, 1999; 106(1): 153-69.

Поступила 17.06.2012 г.

### Информация об авторах

1. Глухов Александр Анатольевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии, директор НИИ хирургической инфекции Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: surgery-v@ya.ru
2. Зуйкова Анна Александровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой семейной медицины Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: ovprzuiikova@rambler.ru
3. Петрова Татьяна Николаевна – к.м.н., доц. кафедры семейной медицины Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: LUNAR200@yandex.ru
4. Андреев Александр Алексеевич – д.м.н., доц. кафедры общей хирургии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail: sugery@mail.ru
5. Остроушко Антон Петрович – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, заместитель директора НИИ хирургической инфекции Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко по инновационным проектам; e-mail: antonostroushko@ya.ru