

Роль местных средств в профилактике и лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы

К.м.н. В.Н. ХРАМИЛИН

Роль местных средств в профилактике и лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы

К.м.н. В.Н. ХРАМИЛИН

Кафедры эндокринологии и диабетологии и общей терапии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова; ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва

Ключевые слова:

Key-words:

Синдром диабетической стопы (СДС) является серьезным медико-социальным осложнением сахарного диабета. Одним из определяющих факторов течения СДС являются инфекционные осложнения, влияющие не только на прогноз лечения и частоту ампутаций, но и на стоимость лечения. Важнейшим аспектом профилактики и лечения инфекционных осложнений СДС является элиминация бактериальных биопленок и устранение критической колонизации поверхности раны. Современная стратегия контроля инфекции предусматривает комплексное воздействие и базируется на данных современных научных исследований. Одним из перспективных и эффективных методов контроля инфекций при СДС является применение современных перевязочных средств с серебром (Merilex Ag).

Сахарный диабет является серьезной медико-социальной проблемой. Одним из наиболее социально значимых осложнений сахарного диабета (СД), не зависящим от длительности заболевания, типа диабета, возраста и пола больного, является синдром диабетической стопы (СДС). Распространенность СДС среди больных СД колеблется от 4 до 15%.

Синдром диабетической стопы является частным случаем хронической раны. Хронической принято считать рану, существующую более 4 нед без признаков активного заживления. Исключение составляют обширные раневые дефекты с признаками активной репарации [4].

Количество нозологий, сопровождающихся развитием хронических ран, довольно велико. Развитие

трофической раны у больного СД не должно слепо трактоваться только в рамках СДС, так как зачастую оно этиологически может быть не связано с СД. В качестве примера можно привести так называемые «вензные язвы», раны на фоне васкулитов у больных с СД и другие состояния (рис. 1). Верная трактовка этиологии раны является залогом эффективной терапевтической стратегии.

Как правило, условиями формирования хронической раны являются повторяющаяся травма, ишемия, наличие хронической персистирующей местной инфекции, избыточная продукция протеаз в ране и сниженная активность факторов роста. Клинически любая хроническая рана характеризуется сочетанием следующих признаков: наличие некротизированной ткани, нарушенного кровотока, отсутствие здоровой грануляционной ткани, отсутствие или вялость краевой эпителизации, неспособность заживать под коркой [4].

Классической патогенетической триадой СДС являются ишемия, нейропатия и инфекция нижних конечностей. Каждый из перечисленных факторов может самостоятельно вызывать развитие СДС или воздействовать в комплексе с другими. Развитие инфекционных осложнений не только значительно повышает риск выполнения ампутации, но и определяет стоимость лечения.

Хроническая рана не может быть стерильной: как минимум имеет место контаминация и колонизация раневой поверхности, как максимум — развитие критической колонизации и инфекции, которая может иметь местный или системный характер.

Диагноз местной инфекции устанавливается на основании совокупности клинических признаков

© В.Н. Храмин, 2011

© Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2011
Khirurgiia (Mosk) 2011; 9: 78

e-mail:

Таблица 1. Клиническая классификация инфекций при СДС [8, 10, 12]

Клинические признаки	Тяжесть	PEDIS стадия
Могут быть не специфичные/единичные признаки воспаления	Инфекции нет	I
Наличие ≥ 2 признаков воспаления (гноя, эритема, боль, отек, напряженность, локальная гипертермия), зона эритемы ≤ 2 см от края раны, инфекция ограничена кожей и подкожной клетчаткой; отсутствие системных признаков инфекции	Легкая	II
Инфекция (как указано выше) у метаболически стабильных пациентов, без системных проявлений, при наличии ≥ 1 признака: эритема \ целлюлит > 2 см, лимфангит, вовлечение в процесс фасции, сухожилий, мышц, суставов, костей	Умеренная	III
Инфекция с системными проявлениями ≥ 2 признаков: Температура тела > 38 °C или < 36 °C ЧСС > 90 в мин. ЧД > 20 дыханий в 1 мин Лейкоцитоз $> 12\ 000$ или < 4000 10% незрелых форм лейкоцитов	Тяжелая	IV

PEDIS = perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation.

воспаления и результатов микробиологического исследования (количество микробных клеток более 10^5 или обнаружение явных патогенов) (см. таблицу).

Критическая колонизация имеет очень большое клиническое значение, так как способствует замедлению процессов репарации и приводит к хронизации раны. Однако четких критериев для диагностики состояния критической колонизации нет. Данное состояние можно заподозрить при появлении относительно не специфичных для явной инфекции признаков или неярко выраженных симптомов местного воспаления [5]:

- эритема;
- увеличение количества экссудата;
- индурация мягких тканей;
- локальная боль, несмотря на изначальный сенсорный дефицит;
- Появление неприятного запаха;

- сине-черное окрашивание и геморрагический ореол;
- задержка/отсутствие заживления раны, несмотря на адекватную разгрузку;
- увеличение размера раны;
- разрыхление грануляционной ткани, ее легкая ранимость и кровоточивость;
- локальный отек;
- образование «карманов»;
- нарастание некрозов;
- изменение цвета дна раны с розового на желтый или серый.

Если лечение системной инфекции предусматривает однозначное назначение антибиотиков в сочетании с местным лечением, то целесообразность и адекватность системной антибактериальной терапии при местных инфекциях и тем более в условиях критической колонизации остается довольно дискуссионным вопросом. Очень важным остается момент назначения или выбора местных средств с антибактериальными свойствами. Критическая колонизация или явная инфекция — два состояния, требующие местного применения средств с антибактериальными свойствами.

Обсуждая вопрос критической колонизации и местных инфекционных осложнений, нельзя не коснуться проблемы биопленок. Биопленка — сообщество микроорганизмов разных видов, живущих в трехмерном межклеточном мукополисахаридном матриксе [1]. Биопленки формируются не только на поверхности биологических тканей, но и на искусственных материалах (катетерах, дренажах), именно формирование биопленок лежит в основе большинства хирургических инфекций. Формирование биопленки в условиях раневого дефекта способствует развитию хронического воспаления и замедляет за-



Рис. 1. Васкулит и гемангиома у больных СД.

Диагноз трактовался как СДС. Неверная трактовка этиологии ран привела к задержке адекватной терапии. Длительное неадекватное местное лечение гемангиомы привело к воспалению и кровотечению. На контрольной фотографии состояние через 1 мес после хирургического лечения.

жизнели [9,13]. Так, на основании данных электронной микроскопии биоптатов ран показано, что биопленки присутствуют в 60% образцов из хронических ран и только в 6% биоптатов из острых ран [9].

Формирование биопленки условно можно разделить на несколько стадий [11]. Стадия I: обратимая или поверхностная адгезия, осуществляемая, как правило, так называемыми планктонными формами бактерий. Стадия II: поверхностный рост; характеризуется закреплением и ростом колонии микроорганизмов, началом изменения экспрессии генов и формированием так называемого «*quorum sensing*» («ощущение общества»). Стадия III: формирование зрелой биопленки. Бактерии начинают вырабатывать экстрацеллюлярные межклеточные вещества, представленные различными мукополисахаридами (МПС), протеинами, гликолипидами и бактериальными ДНК [6, 7]. Результатом процесса является формирование зрелой биопленки, способной к высвобождению планктонных форм бактерий и диссеминации их и частиц биопленки на здоровые ткани (рис. 2). На формирование микроколоний необходимо всего 2–4 ч, для развития экстрацеллюлярного мукополисахаридного матрикса и соответственно формирования резистентности к воздействию биоцидов — всего 6–12 ч. Формирование зрелой биопленки занимает 2–4 дня, а ее восстановление после неполного удаления происходит в течение 24 ч. Данный факт объясняет необходимость проведения более тщательной обработки раны, многоплановость воздействия на биопленку, и самое главное — кратность обработок.

К сожалению, выявление биопленки невозможно рутинными клиническими методами. Так, микробиологические тесты оптимизированы для выявления планктонных форм бактерий, применение электронной микроскопии и специальных методов довольно дорого. Клинически также невозможно увидеть биопленку. Даже наличие плотного налета на ране не всегда означает наличия биопленки. Однако практика показывает, что критическая колонизация раны практически всегда сопряжена с развитием бактериальной биопленки и наличием при-

знаков критической колонизации условно может свидетельствовать о формировании биопленки. Ряд микроорганизмов, например *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирует зеленый пигмент, который можно увидеть и заподозрить наличие биопленки.

Совместное сосуществование микроорганизмов позволяет им использовать индивидуальные способности для выживания всего сообщества. Основной клинической проблемой является устойчивость бактерий биопленки к антибактериальным агентам. Формирование мукополисахаридного матрикса затрудняет проникновение биоцидов к бактериям, стандартные пероральные дозы антибиотиков могут оказаться неэффективными. Антибиотики, как правило, имеют большую молекулярную массу, что затрудняет их проникновение через МПС, более того, затруднено проникновение антител и фагоцитов. В биопленке осуществляется трансферная передача генов, что обеспечивает формирование перекрестной устойчивости микроорганизмов к антибактериальным агентам. Кроме того, большинство микробных клеток в условиях биопленки испытывают относительный дефицит в питательных веществах и кислороде и находятся в состоянии метаболического сна, так называемой гибернации, что определяет низкую эффективность антибиотиков.

Важно отметить, что формированию биопленок при СД способствуют иммунодефицит и ишемия. Таким образом, СД следует рассматривать как состояние, предрасполагающее к формированию биопленок.

Основными принципами воздействия на биопленку является их адекватное удаление и препятствие реконструкции. В арсенале имеется достаточно средств и методик для адекватной борьбы с биопленками и снижения риска развития местных и системных инфекций. Целесообразно многоплановое воздействие. Большое внимание уделяется использованию современных биоцидов, причем предпочтение отдается не просто антибактериальным агентам, а препаратам, способным разрушать биопленки. Ярким примером является раствор «Пронтосан», содержащий антибактериальный и поверхностно-активный компоненты, что обеспечивает антибактериальное действие и способствует деградации биопленок. Более того, доступны инновационные методики обработки ран, в частности ультразвуковая кавитация, способствующая очищению раны, деструкции биопленок и стерилизации раны, что сопровождается снижением сроков заживления и частоты инфекционных осложнений. Клиническими эквивалентами успешной элиминации биопленок можно считать активацию заживления, уменьшение уровня экссудации и степени образования налета.

За последнее время большое внимание уделяется топическому применению продуктов, содержа-

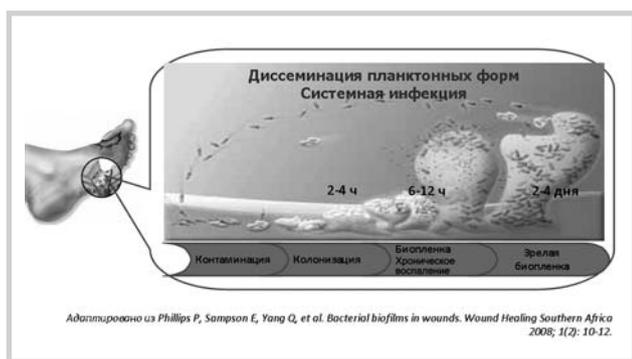


Рис. 2. Формирование биопленки.

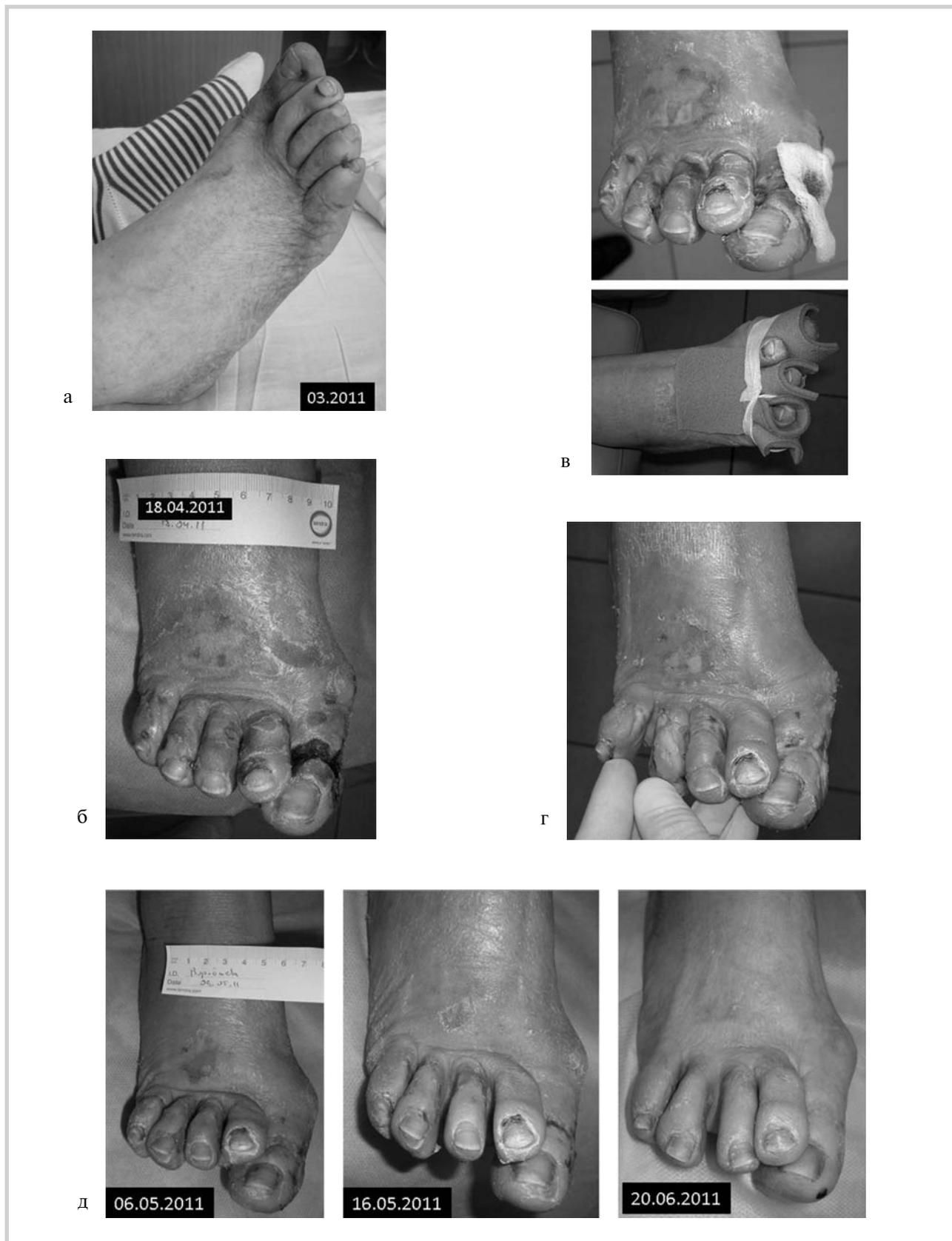


Рис. 3. Стопа больной 69 лет, СД тип II.

А — быстро развившаяся критическая ишемия правой нижней конечности. Выполнено эндоваскулярное вмешательство с положительным эффектом; б — при выписке стопа обработана концентрированным раствором йодовидона, в результате чего сформировались множественные некрозы; в — состояние после некрэктомии и наложения Miriplex Ag; г — состояние ран через 3 сут: 1 — наложение повязки; д — динамика раны на фоне местной терапии Miriplex Ag.

щих серебра. Антимикробное действие серебра известно с античных времен, механизм его действия сводится к разрушению клеточных мембран, инактивации бактериальных ДНК и РНК, связыванию и инактивации бактериальных цитозольных белков [2].

Интересны данные о том, что серебро выступает в роли ингибитора тканевых металлопротеаз: ионы серебра тормозят высвобождение ионов цинка, которые необходимы для активации металлопротеаз, а также участвуют в окислении сульфидных связей в металлопротеазах. Топическое применение продуктов, содержащих серебро, сопровождается снижением интенсивности боли за счет снижения выраженности воспаления, подавления инфекции и восстановления трансэпителиального потенциала. Также имеются данные о том, что ионы серебра обладают гемостатическими и противовоспалительными свойствами, усиливают реэпителизацию и ангиогенез. Топическое применение продуктов, содержащих серебро, сопровождается меньшей частотой и выраженностью образования рубцовой ткани.

«Идеальная» антимикробная повязка должна отвечать ряду требований [2]:

- широкий спектр антимикробной активности, включая резистентные штаммы;
- поддержание постоянной минимально необходимой бактерицидной концентрации активных ионов Ag^+ в раневой жидкости;
- выраженные сорбционные свойства, низкий риск мацерации перираневой зоны;
- возможность одномоментного atraumaticкого снятия повязки;

— минимальная кратность перевязок в сочетании с положительным восприятием больным.

В настоящее время на российском рынке зарегистрирован и активно применяется перевязочный материал Merilex Ag, отвечающий всем представленным характеристикам современной антибактериальной повязки. Состав и структура данного материала во многом уникальны. Merilex Ag представляет собой гидроцеллюлярную повязку, импрегнированную серебром и имеющую контактный атравматичный силиконовый слой Safetas. Применение технологии мягкого силиконового покрытия Safetas обеспечивает высокую атравматичность повязки в сочетании с защитой перираневой зоны от мацерации и возможность использования компрессионной терапии. Повязка хорошо моделируется и может быть использована даже в трудных анатомических областях. Микроадгезия к здоровой ткани исключает «сползание» повязки. При взаимодействии серебра и экссудата происходит высвобождение ионов серебра, обеспечивающее антибактериальную активность повязки. Серебро является универсальным биоцидом и характеризуется широким спектром антибактериальной активности. Особо необходимо отметить активность повязки по отношению к штаммам MRSA и VRE. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности Merilex Ag по отношению не только к планктонным формам бактерий, но и к бактериям биопленок [3]. Быстрота наступления антибактериального действия (3 часа) и длительность эффекта (до 7 сут) определяют возможность пролонгированного использования повязки. Ключевым моментом,



Рис. 4. Стопа больного 56 лет СА типа II. Стопа Шарко с 2008 г., без лечения. Осложнение — нейропатическая рана IIА стадии. Лечение: разгрузка ТСС+ Merilex Ag.

определяющим длительность аппликации, является уровень экссудата и выраженность местного воспаления. Длительность нахождения повязки на ране может варьировать от 1 до 7 сут, однако в клинической практике в большинстве наблюдений она составляет 3—5 дней.

В нашей клинике накоплен достаточный опыт использования Merilex Ag в лечении амбулаторных больных с СДС с высоким риском инфицирования и легкими местными инфекциями. Применение Merilex Ag в амбулаторной практике снижает риск инфицирования ран и развития инфекций, требующих системной антибактериальной терапии. Следует отметить высокую атравматичность материала и контроль экссудации, что особенно актуально при использовании в условиях нейроишемических ран (рис. 3). Еще одним важным аспектом клинического применения Merilex Ag является его способность удерживать экссудат при компрессии, что определяет интерес применения в флебологии. Одним из основных методов разгрузки нейропатических ран

является ТСС (Total Contact Cast) или так называемый Walkers. При применении данных разгрузочных техник целесообразна минимальная кратность перевязок и существует риск мацерации и развития местных инфекций. Merilex Ag может с успехом применяться совместно с ТСС в условиях компрессии, кратность перевязок при этом не превышает 2 раз в неделю, а риск мацерации и инфицирования минимален (рис.4).

Выбор повязки — это только часть лечебного процесса. Даже современная высокотехнологичная повязка не может заменить весь лечебный процесс. Повязка может активировать заживление и сократить время лечения, защитить от инфекции и смоделировать формирование рубца.

Рациональное применение комбинаций современных средств и методик местной терапии, основанных на данных научных исследований, является ключом к успешному решению проблемы инфекционных осложнений при синдроме диабетической стопы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Строй В.Н., Безуглый А.В., Шляев А.В. и др.* Средства, содержащие поверхностно-активные вещества, в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний в условиях дневного хирургического стационара. *Амбулаторная хирургия* 2010; 1: 63—65.
2. *Armstrong D.G.* The use of silver as an antimicrobial. *Alpha & Omega Worldwide, LLC* 2002; 11.
3. *Chadwick P., Taherinejad F., Hamberg K., Waring M.* Clinical and scientific data on a silver-containing, soft silicone foam dressing: an overview. *J Wound Care* 2009; 18: 11: 483—491.
4. *Enoch S., Harding K.* Wound Bed Preparation: The Science Behind the Removal of Barriers to Healing. *Wounds* 2003; 15: 7: 213—229; *Surg* 1994; 28: 1: 75—76.
5. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Identifying criteria for wound infection. London: MEP Ltd 2005.
6. *Flemming H.C., Neu T.R., Wozniak D.J.* The EPS matrix: the «house of biofilm cells». *J Bacteriol* 2007; 189: 22: 7945—7947.
7. *Hall-Stoodley L., Stoodley P.* Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol* 2009; 11: 7: 1034—1043.
8. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot 2011.
9. *James G.A., Swogger E., Wolcott R. et al.* Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 1: 37—44.
10. *Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H.G. et al.* Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 7: 885—910.
11. *Phillips P.L., Wolcott R.D., Fletcher J., Schultz G.S.* Biofilms Made Easy. *Wounds International* 2010; 1: 3: Available from <http://www.woundsinternational.com>
12. *Schaper N.C.* Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res* 2004; 20: Suppl 1: 90—95.
13. *Wolcott R.D., Rhoads D.D., Bennett M.E. et al.* Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. *J Wound Care* 2010; 19: 2: 45—50, 52—53.