

Параллели особенностей антибиотикорезистентности инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения

А.Б. Земляной¹, <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>, ales9@bk.ru

Т.А. Зеленина^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>, tzelenina@mail.ru

В.В. Салухов², <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

¹ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Пациенты с синдромом диабетической стопы (СДС) имеют риск инфекционных осложнений от 25,2 до 58%, риск госпитализации среди пациентов с инфекционными осложнениями СДС в 56, а ампутации – в 155 раз выше, чем у пациентов, не страдающих диабетом. Обнаружение этиологического агента играет решающую роль в эффективном лечении, предотвращении распространения инфекции и предупреждении ампутации.

Цель исследования – проанализировать видовые особенности микробного пейзажа и антибиотикорезистентности у больных с гнойно-некротическими формами СДС последовательно на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 62 больных сахарным диабетом 2-го типа (группа 1): 38 мужчин и 24 женщины с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в городской клинической больнице (ГКБ) №14 (Санкт-Петербург), а также 102 пациента (группа 2): 56 мужчин и 46 женщин, выписанные из хирургического стационара ГКБ №14 после оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС и проходившие амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран. Выполнены оценка аэробной микрофлоры из биоптатов гнойного очага и определена чувствительность возбудителей к основным группам антимикробных средств с помощью стандартных дисков.

Результаты. На стационарном и амбулаторном этапах лечения инфекций СДС наиболее высокие риски резистентности ассоциированы с *MRSA*, *Enterobacterales* и *Acinetobacter baumannii*. Высокая частота их встречаемости определяет риски неэффективности эмпирической антимикробной терапии и, как следствие, неблагоприятного течения раневого процесса и ампутаций. Прогностическими факторами наличия полирезистентных микроорганизмов оказались длительность существования раны более 14 нед., площадь раны более 18 см², предшествующие ампутации на уровне стопы, а также наличие хронического остеомиелита.

Заключение. На стационарном этапе лечения полирезистентные микроорганизмы являются фактором риска ампутаций у больных с СДС. На амбулаторном этапе полирезистентные микроорганизмы, наряду с хроническим остеомиелитом, приводят к замедлению заживления ран и повторным ампутациям у больных СДС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, синдром диабетической стопы, полирезистентные микроорганизмы, заживление послеоперационных ран

Для цитирования: Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Параллели особенностей антибиотикорезистентности инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):234–242. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-234-242>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parallels of diabetic foot infections antibiotic resistance at inpatient and outpatient stages of treatment

Aleksandr B. Zemlianoi¹, <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>, ales9@bk.ru

Tatiana A. Zelenina^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>, tzelenina@mail.ru

Vladimir V. Salukhov², <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

¹ Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. The risk of infectious complications in patients with diabetic foot syndrome (DFS) is 25.2 to 58%, the risk of hospitalization among the patients with complications of DFI is 56 times, and the risk of amputation is 155 times higher than non-diabetics. Detection of the etiologic agent has a crucial role in effective treatment, prevention of dissemination of the infection, and avoiding amputation.

Aim of the study: to analyze the specific characteristics of the severe diabetic foot infection and antibiotic resistance of the pathogens during the inpatient and outpatient stages of treatment.

Materials and methods. We included 62 type 2 diabetic inpatients (38 male and 24 female, group 1) with severe foot infection in to the study. 102 diabetic foot outpatients (56 male and 46 female, group 2) with postoperative wounds were included after discharged from the hospital. Cultures were obtained after surgery interventions immediately and on 14 days of hospitalization in group 1 of patients and in group 2 of patients with clinical signs of infection. Microbe species and resistant of pathogens to antibiotic were assessed.

Results. There were prevalence of multidrug resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterobacterales* and *Acinetobacter baumannii* both outpatient and inpatient stages of diabetic foot infections treatment. The multidrug resistant pathogens were associated with ineffective empiric antibiotic therapy, delay of wound healing and amputations. The presence of multidrug resistant pathogens should be expected in cases of wound size more than 18 cm², history of diabetic foot amputations, chronic osteomyelitis and time before wound professional care more than 14 weeks.

Conclusion. The multidrug resistant pathogens were the main risk factor of amputations in diabetic foot inpatients with severe infections. At the outpatient stage of treatment multidrug resistant pathogens along with chronic osteomyelitis lead to delay of wound healing and new cases of foot amputations in diabetic patients.

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

For citation: Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V. Parallels of diabetic foot infections antibiotic resistance at inpatient and outpatient stages of treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):234–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-234-242>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром диабетической стопы (СДС) определяется как инфекция, язва и (или) деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и (или) снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [1]. Распространенность инфекционных осложнений среди пациентов с СДС составляет от 25,2 до 58% [2]. Риск госпитализации среди пациентов с инфекционными осложнениями диабетической стопы в 56, а риск ампутации в 155 раз выше, чем у пациентов, не страдающих диабетом [3].

Наиболее часто у пациентов с инфекцией СДС выделяются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus mirabilis* и анаэробы [4–6]. В США и Европе грамположительные кокки зарегистрированы как наиболее распространенные патогены, а доля MRSA достигает 31%. Среди грамотрицательных микроорганизмов преобладают *Pseudomonas spp.*, которые составляют 33% от выделенных бактерий [7–10].

Обнаружение этиологического агента играет решающую роль в эффективном лечении, предотвращении распространения инфекции и, как следствие, предупреждении ампутации [11].

В последние десятилетия появление патогенов, устойчивых к антибиотикам, затрудняет выбор эффективной эмпирической антимикробной терапии для лечения инфекций диабетической стопы [12]. Исследование результатов лечения инфекций СДС, вызванных полирезистентными патогенами, по сравнению с другими бактериями, дали противоречивые результаты. Одни исследователи не обнаружили отличий, тогда как другие авторы отметили ухудшение прогноза ампутаций и летальности [5, 6, 9, 13, 14].

C. Tascini et al. сообщили, что колонизация *Klebsiella spp.*, продуцирующей карбапенемазы, была значительным фактором риска смерти среди пациентов

с инфекцией диабетической стопы [15], а MRSA оказался ассоциирован с риском повторных госпитализаций. Бактерии рода *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella spp.*, выявленные в инфицированных язвах пациентов с диабетической стопой, были связаны с большей частотой высоких ампутаций [3, 16].

Таким образом, активный мониторинг за распространенностью микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью очень важен для эффективного лечения инфекций СДС, а также для обоснованного выбора эмпирической антибактериальной терапии.

Цель исследования – проанализировать видовые особенности микробного пейзажа и антибиотикорезистентности у больных с гнойно-некротическими формами СДС последовательно на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 больных сахарным диабетом 2-го типа (группа 1) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в городской клинической больнице (ГКБ) №14 (Санкт-Петербург), а также 102 больных (группа 2), выписанных из хирургического стационара ГКБ №14 после оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС и проходивших амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран. Всем больным в первые сутки после госпитализации в стационар были выполнены оперативные вмешательства на стопах: вскрытие, дренирование гнойного очага или ампутации в пределах стопы в зависимости от глубины поражения. Период наблюдения за пациентами группы 2 составил 54 нед.

Оценка клинических симптомов заболевания включала описание местного статуса, а также микробиологическое исследование по общепринятой методике в лаборатории клинической микробиологии НИИ травматологии

и ортопедии имени Р.Р. Вредена (Санкт-Петербург). Исследование в группе 1 выполнялось дважды (исходно и в стационаре через 2 нед. госпитализации), а в группе 2 только при наличии клинических признаков воспаления. Более подробно материалы и методы исследования описаны нами ранее в статье [17].

Статистическая обработка данных

Все данные представлены как средняя \pm стандартное отклонение для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовались χ^2 с поправкой Йейтса (для малых групп), критерий Фишера. Для сравнения количественных переменных применялись непараметрические методы (тест Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова). Оценка относительного риска проводилась на основании расчетных формул эпидемиологической статистики. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Использовался пакет программ STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов

Пациенты обеих групп не отличались по возрасту, длительности сахарного диабета и другим демографическим и антропометрическим параметрам. На амбулаторном этапе (группа 2) раны существовали до включения в исследование в среднем 12 нед. и были клинически инфицированы в 55,9% (57/102) случаев. Площадь послеоперационных ран у пациентов 1-й и 2-й группы с признаками воспаления была сопоставима: $16,7 \pm 2,57$ и $16,2 \pm 2,47$ см² соответственно ($p > 0,05$). В стационаре тяжелая инфекция (PEDIS 3 (Perfusion, extent, depth, infection and sensation – перфузия, протяженность, глубина, инфекция и чувствительность)) установлена в большинстве случаев (72,6%) и характеризовалась обильным ростом ассоциаций микроорганизмов [17].

Через 2 нед. госпитализации площадь послеоперационных ран составила $13,2 \pm 2,49$ см², что было достоверно меньше изначального размера. В среднем площадь послеоперационных ран уменьшилась

на 23%. У 32 пациентов (52%, 32/62) размер послеоперационных ран остался прежним либо уменьшился менее чем на 20%. Выраженный инфекционный процесс сохранялся у 69,4% пациентов (43/62). Дополнительные операции проведены 4 больным.

У пациентов 2-й группы с клиническими признаками воспаления тяжелая инфекция встречалась в 89,5% случаев, в 88% случаев в воспалительный процесс были вовлечены глубже лежащие структуры (сухожилия и суставы), а у 21% пациентов диагностирован хронический остеомиелит.

Подробное описание групп пациентов, включенных в исследование, представлено нами ранее в статье [17].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

У пациентов во время стационарного этапа лечения определялась чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам исходно и через 2 нед. госпитализации. Нами выполнено сравнение этих данных с результатами микробиологического исследования и чувствительности к антибактериальным препаратам бактерий в ходе амбулаторного наблюдения. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами в обеих группах были *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriales*, *Acinetobacter baumannii* и *Corynebacterium*.

Резистентность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам исходно, через 2 нед. лечения в стационаре и при амбулаторном наблюдении представлена в табл. 1.

На стационарном этапе лечения *Staphylococcus aureus* был резистентен к пенициллину в 62,1% случаев, к оксациллину (MRSA) – в 43,2%. К ципрофлоксацину, цефалоспорином и гентамицину были устойчивы 43,2% штаммов, к эритромицину, тетрациклину и клиндамицину – 35,1, 21,6 и 19% штаммов соответственно. Все микроорганизмы были чувствительны к триметоприму/сульфаметоксазолу, фосфомицину, ванкомицину и линезолиду. Ситуация суще-

● **Таблица 1.** Резистентность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам

● **Table 1.** Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p^*	Амбулаторное лечение, %	Значение p^{**}
	исходно	через 2 недели			
Ванкомицин	0	0	–	0	–
Гентамицин	43,2	41,2	0,88	60	–
Клиндамицин	19	8,8	0,07	–	–
Линезолид	0	0	–	0	–
Моксифлоксацин	40,5	32,4	0,24	23,3	0,20
Оксациллин	43,2	44,1	0,88	53,3	0,26
Пенициллин	62,1	85,3	0,0004	100	0,0002
Рифампицин	5,4	14,7	0,04	16,6	0,85

- **Таблица 1 (окончание).** Резистентность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам
- **Table 1 (ending).** Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p*	Амбулаторное лечение, %	Значение p**
	исходно	через 2 недели			
Тетрациклин	21,6	26,5	0,88	40	0,07
Триметоприм + сульфаметоксазол	0	2,9	0,24	16,6	0,002
Фосфамицин	0	8,8	0,006	-	-
Цефокситин	43,2	44,1	0,88	43,2	0,88
Ципрофлоксацин	43,2	44,1	0,88	46,6	0,85
Эритромицин	35,1	20,6	0,04	60	0,000

* Достоверность отличий на стационарном этапе через 2 недели по сравнению с исходными значениями.

** Достоверность отличий на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным через 2 недели лечения.

ственно не изменилась через 2 нед. лечения в стационаре (см. рис.). Доля MRSA осталась прежней (44,1%), возросла резистентность к природным пенициллинам (85,3%).

На амбулаторном этапе лечения *Staphylococcus aureus* был резистентен к пенициллину в 100% случаев, к оксациллину (MRSA) в 53,3%. К гентамицину и эритромицину были устойчивы 60% штаммов, к ципрофлоксацину – 46,6%, к цефалоспорином и тетрациклину – 40%. Все микроорганизмы были чувствительны к ванкомицину и линезолиду.

Таким образом, в амбулаторных условиях сохранялась высокая частота возбудителей, устойчивых ко многим классам антимикробных препаратов. Резистентность *Staphylococcus aureus* была такая же, как и на стационарном этапе лечения. Однако отмечено возрастание доли MRSA, а также резистентности к гентамицину и эритромицину.

Резистентность *Enterococcus faecalis* к антибактериальным препаратам исходно, через 2 нед. лечения в стационаре и при амбулаторном наблюдении представлена в табл. 2.

На стационарном этапе лечения *Enterococcus faecalis* был чувствителен к большинству антибактериальных препаратов (см. табл. 2). Выявлена резистентность к ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу

в 45 и 33,3% случаев соответственно. Через 2 нед. госпитализации отмечено появление в послеоперационных ранах внутригоспитальных штаммов, что привело к возрастанию резистентности (63,3%) к этим антибактериальным препаратам.

На амбулаторном этапе наблюдения *Enterococcus faecalis* был чувствителен к большинству антибактериальных препаратов. Выявлена резистентность к ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу в 36,2 и 36,2% случаев соответственно.

Таким образом, на амбулаторном этапе отмечено сохранение резистентности к тем же антибиотикам, что и при лечении в стационаре. Вместе с этим отмечена тенденция к снижению частоты встречаемости устойчивых *Enterococcus faecalis* к ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу.

Резистентность *Enterobacteriales* к антибактериальным препаратам исходно, через 2 нед. лечения в стационаре и на амбулаторном этапе представлена в табл. 3.

На стационарном этапе лечения резистентность *Enterobacteriales* к антибактериальным препаратам исходно и через 2 нед. лечения в стационаре: 90% штаммов

- **Таблица 2** Резистентность *Enterococcus faecalis* к антибактериальным препаратам
- **Table 2.** Antibiotic resistance in *Enterococcus faecalis*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p*	Амбулаторное лечение, %	Значение p**
	исходно	через 2 недели			
Ампициллин	4,5	6,7	0,77	0	0,02
Ампициллин + сльбактам	4,5	3,3	0,72	0	0,24
Ванкомицин	0	0	-	0	-
Имипенем	4,5	3,3	0,72	8,9	0,14
Линезолид	0	0	-	0	-
Моксифлоксацин	33,3	40	0,37	36,2	0,40
Тигециклин	4,5	0	0,07	8,9	0,006
Триметоприм + сульфаметоксазол	33	63,3	0,000	36,2	0,0002
Ципрофлоксацин	45	63,3	0,02	36,2	0,0002

* Достоверность отличий на стационарном этапе через 2 недели по сравнению с исходными значениями.

** Достоверность отличий на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным через 2 недели лечения.

● **Таблица 3.** Резистентность *Enterobacterales* к антибактериальным препаратам
 ● **Table 3.** Antibiotic resistance in *Enterobacterales*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p*	Амбулаторное лечение, %	Значение p**
	исходно	через 2 недели			
Азтреонам	40	55,6	0,03	-	-
Амикацин	60	33,3	0,0002	29,4	0,64
Ампициллин + сульбактам	80	88,9	0,12	-	-
Ампициллин	90	88,9	0,12	100	0,0019
Гентамицин	-	-	-	41,2	-
Имипенем	0	0	-	0	-
Левифлоксацин	90	100	0,0035	0	0,000
Меропенем	0	0	-	0	-
Моксифлоксацин	100	100	-	-	-
Офлоксацин	90	100	0,0035	-	-
Пиперациллин + тазобактам	40	33,3	0,37	11,8	0,007
Тигециклин	40	33,3	0,37	0	0,000
Тикарциллин + клавуланат	90	88,9	0,12	-	-
Тобрамацин	60	55,6	0,67	-	-
Триметоприм + сульфаметоксазол	90	100	0,0035	11,8	0,000
Цефепим	40	66,7	0,002	-	-
Цефоперазон + сульбактам	0	33,3	0,000	41,2	0,30
Цефтазидим	40	66,7	0,002	-	-
Цефтриаксон	50	66,7	0,02	50	0,021
Ципрофлоксацин	90	100	0,0035	11,8	0,000

* Достоверность отличий на стационарном этапе через 2 недели по сравнению с исходными значениями.

** Достоверность отличий на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным через 2 недели лечения.

были нечувствительны к пенициллинам, защищенным ингибиторами β-лактамаз (ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат), фторхинолонам (ципрофлоксацин, офлоксацин) и триметоприму/сульфаметоксазолу. Резистентность к аминогликозидам (амикацин, тобрамицин) составила 60%, к азтреонаму, тигециклину и цефалоспорином 3-го, 4-го поколения – 40%. Все штаммы исходно были чувствительны к карбапенемам (имипенем, меропенем) и цефалоспорином, защищенными ингибиторами β-лактамаз (цефоперазон/сульбактам). Через 2 нед. госпитализации резистентность к цефалоспорином возросла до 66,7%, а 33,3% штаммов оказались нечувствительны к цефалоспорином, защищенным ингибиторами β-лактамаз (цефоперазон/сульбактам).

На амбулаторном этапе лечения *Enterobacterales* были резистентны к пенициллинам, защищенным ингибиторами β-лактамаз (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота), а также к гентамицину в 41,2% случаев. Нечувствительны к ципрофлоксацину, пиперациллину оказались 11,8% штаммов. Все микроорганизмы были чувствительны к карбапенемам, левифлоксацину, тигециклину.

Таким образом, *Enterobacterales* демонстрируют резистентность к наибольшему количеству групп антимикробных препаратов. Только карбапенемы сохраняли наибольшую активность в стационарных и амбулаторных условиях лечения. При амбулаторном наблюдении выраженность резистентности *Enterobacterales* уменьшалась, что существенно расширяло перечень антимикробных препаратов, возможных для применения.

Резистентность *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам исходно, через 2 нед. лечения в стационаре и на амбулаторном этапе представлена в *табл. 4*.

На стационарном этапе лечения *Acinetobacter baumannii* проявил широкий спектр резистентности к большинству антибактериальных препаратов. Резистентность к пенициллинам, защищенным ингибиторами β-лактамаз (пиперациллин/тазобактам), фторхинолонам (левифлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), а также к триметоприму/сульфаметоксазолу составила 75%. *Acinetobacter* был не чувствителен к аминогликозидам (к амикацину и гентамицину в 58,3%, к тобрамицину в 33,3% случаев) и цефоперазону/суль-

● **Таблица 4.** Резистентность *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам
 ● **Table 4.** Antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*

Антибактериальный препарат	Стационарное лечение, %		Значение p*	Амбулаторное лечение, %	Значение p**
	исходно	через 2 недели			
Амикацин	58,3	52,9	0,57	30	0,0016
Гентамицин	58,3	52,9	0,57	40	0,09
Имипенем	25	29,4	0,63	10	0,0013
Левифлоксацин	75	94,1	0,0004	30	0,000
Меропенем	41,7	58,8	0,023	0	0,000
Моксифлоксацин	75	94,1	0,0004	-	-
Офлоксацин	75	94,1	0,0004	-	-
Пиперациллин + тазобактам	75	100	0,000	30	0,000
Тобрамицин	33,3	94,1	0,000	-	-
Триметоприм + сульфаметоксазол	75	100	0,000	40	0,000
Цефипим	-	-	-	40	-
Цефоперазон + сульбактам	41,7	41,2	1,0	40	1,0
Ципрофлоксацин	75	94,1	0,0004	40	0,000

* Достоверность отличий на стационарном этапе через 2 недели по сравнению с исходными значениями.

** Достоверность отличий на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным через 2 недели лечения.

бактаму (41,7% случаев). 41,7% штаммов были резистентны к меропенему и 25% к имипенему. Через 2 нед. лечения в стационаре резистентность микроорганизмов к фторхинолонам и тобрамицину возросла до 94,1%, все штаммы стали нечувствительны к пиперациллину/тазобактаму и триметоприму/сульфаметоксазолу.

На амбулаторном этапе лечения *Acinetobacter baumannii* также продемонстрировал резистентность к большинству антибактериальных препаратов. Резистентность к пенициллинам, защищенным ингибиторами β-лактамаз (пиперациллин/тазобактам), составила 60%, к цефалоспорином (цефоперазон, цефотаксим, цефепим) и ципрофлоксацину – 40%, к аминогликозидам (гентамицин, амикацин) – 40 и 30% соответственно.

Таким образом, на всех этапах лечения инфекций СДС наиболее высокие риски резистентности ассоциированы с *MRSA*, *Enterobacteriales* и *Acinetobacter baumannii*. Высокая частота их встречаемости определяет риски неэффективности эмпирической антимикробной терапии, неблагоприятного течения раневого процесса и ампутаций.

СВЯЗЬ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Полирезистентные микроорганизмы (ПРМ) встречались исходно в 64,5% (40/62) биоптатов, полученных из послеоперационных ран больных с гнойно-некротическими формами СДС. Наличие полирезистент-

ных возбудителей было ассоциировано с высоким риском ампутаций на уровне стопы, а также плохим прогнозом заживления послеоперационных ран у больных с гнойно-некротическими формами СДС (см. табл. 5).

Этим пациентам чаще выполнялись ампутации ($\chi^2 = 3,09$; $p = 0,07$), риск ампутаций возрастал в 2,2 раза. Только больным с полирезистентными возбудителями потребовались дополнительные операции в стационаре (вскрытие, некрэктомия и высокие ампутации).

Таким образом, через 2 нед. после операции у 77,5% больных с полирезистентными возбудителями гнойно-некротического процесса размер ран оставался прежним или уменьшился < 20%, либо потребовались дополнительные операции ($\chi^2 = 3,47$; $p = 0,06$). Риск неудовлетворительного заживления возрастал в 3,4 раза.

СВЯЗЬ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

На амбулаторном этапе лечения ПРМ встречались в большинстве биоптатов (75,6%; 31/41), полученных из инфицированных ран больных СДС. Наличие ПРМ было ассоциировано с длительным заживлением послеоперационных ран, остеомиелитом и высоким риском повторных ампутаций (см. табл. 6).

Остеомиелит диагностировался одинаково часто у больных с ПРМ и не-ПРМ (38,7 и 26,9% соответственно). Известно, что консервативное лечение хроническо-

● **Таблица 5.** Связь полирезистентных возбудителей с неблагоприятным течением гнойно-некротического процесса у больных синдромом диабетической стопы

● **Table 5.** Relationship between multidrug-resistant pathogens and unfavourable course of the purulent and necrotic process in patients with diabetic foot syndrome

Параметр	Больные с полирезистентными микроорганизмами (n = 40)	Больные с непалирезистентными микроорганизмами (n = 22)	Относительный риск	Значение p
Частота выполнения ампутаций	37,8% (14/37)	17,3% (4/23)	2,2	$\chi^2 = 3,09$; p = 0,07
Размер послеоперационных ран исходно, см ²	17,7 ± 2,97	16,5 ± 5,12	-	p = 0,16
Размер послеоперационных ран через 2 недели, см ²	14,1 ± 3,17	13,2 ± 4,32	-	p = 0,23
Уменьшение размера послеоперационных ран через 2 недели, %	9,6 ± 7,57	38,2 ± 7,49	-	p = 0,13
Число ран, заживших менее чем на 20%	27 (67,5%)	5 (22,7%)	3,2	p = 0,000
Число повторных операций	4	0	-	p = 0,32
Частота неудовлетворительного заживления ран	31 (77,5%)	5 (22,7%)	3,4	$\chi^2 = 3,47$; p = 0,06

● **Таблица 6.** Связь полирезистентных возбудителей с неблагоприятным течением раневого процесса у больных синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения

● **Table 6.** Relationship between multidrug-resistant pathogens with unfavourable course of the wound process in patients with diabetic foot syndrome in the outpatient phase of treatment

Параметры	Больные без признаков воспаления (n = 45)	Больные с непалирезистентными микроорганизмами (n = 26)	Больные с полирезистентными микроорганизмами (n = 31)
Длительность существования до включения в исследование, недели	4,6 ± 1,36	14,6 ± 3,84*	24,5 ± 7,09*†
Площадь послеоперационных ран, см ²	6,9 ± 2,97	13,8 ± 1,8*	26,8 ± 5,76*†
Наличие остеомиелита, %	0	7 (26,9%)*	12 (38,7%)*
Длительность заживления, недели	7,4 ± 1,41	12,7 ± 4,55*	27,6 ± 8,8*†
Число ран, заживших к 12-й неделе лечения, %	45 (100%)	13 (50%)*	0*†
Число ран, заживших к 24-й неделе лечения, %	-	22 (85%)	8 (26%)*†
Число ран, заживших к 48-й неделе лечения, %	-	22 (85%)	19 (61%)*†
Число ран, заживших к 54-й неделе лечения, %	-	24 (92%)	19 (61%)*†
Повторные операции на нижних конечностях	Вскрытие, некрэктомия	0	2
	Ампутации на уровне стопы	0	1
Летальность	0	0	1

* p < 0,05 по сравнению с ранами без признаков воспаления.

† p < 0,05 по сравнению с непалирезистентными микроорганизмами.

го остеомиелита у больных СДС зачастую малоэффективно [9, 13]. Однако 5 из 7 ран (71,4%) с остеомиелитом и не-ПРМ зажили к 54-й неделе консервативного лечения, тогда как в случае ПРМ не зажила ни одна рана.

Таким образом, у 12 больных (38,7%) с остеомиелитом и ПРМ к 48-й неделе лечения послеоперационные раны не зажили. Лечение остеомиелита потребовало дополнительных оперативных вмешательств: в двух случаях вскрытие гнойного очага со секвестрнекрэктомией и у одного больного ампутация I пальца стопы. Одна пациентка умерла до наступления заживления раны: причиной смерти стала острая сердечно-сосудистая патология. В итоге к 54-й неделе лечения не зажило 8 послеоперационных ран с остеомиелитом и ПРМ и 2 раны с остеомиелитом и не-ПРМ (см. рис.).

Прогностическими факторами наличия ПРМ оказались длительность существования раны более 14 нед., площадь раны более 18 см², предшествующие ампутации на уровне стопы, а также наличие хронического остеомиелита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекции диабетической стопы являются значимой клинической проблемой, поскольку повышают риск госпитализации в 56 раз, а риск ампутации – в 155 раз по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом. Выявление этиологического агента играет решающую роль в эффективном лечении, предотвращении ампутации и распространении инфекции.

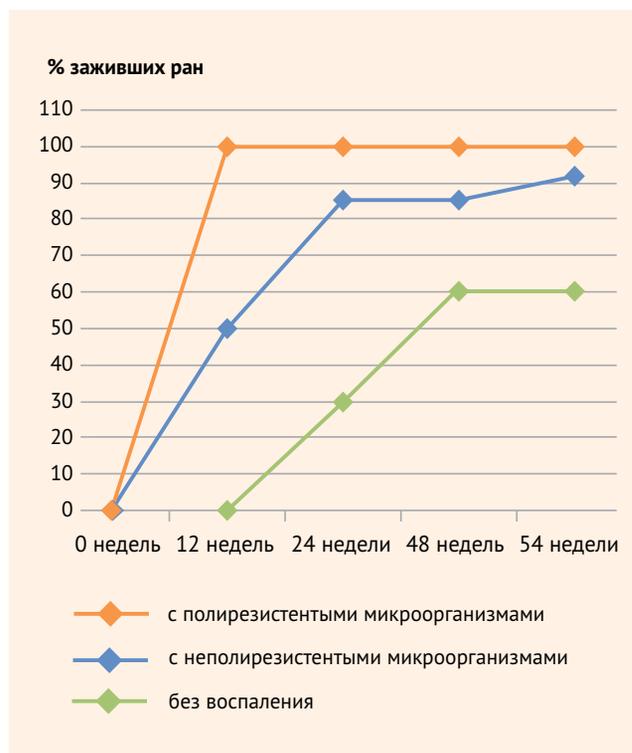
Имеющиеся рекомендации помогают улучшить лечение инфекций диабетической стопы, однако они не могут охватывать эпидемиологические различия и детали, касающиеся устойчивости к антибиотикам на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

В проведенном исследовании выявлено, что ПРМ выделяются у большинства больных с гнойно-некротическими формами СДС, потребовавшими выполнения малых ампутаций. Значительная распространенность резистентной к антибиотикам микрофлоры делает эмпирическую антибиотикотерапию часто неэффективной и требует проведения обязательного микробиологического мониторинга.

Отсутствие динамики раневого процесса на стационарном и амбулаторном этапах лечения сопряжено прежде всего с неэффективностью купирования инфекцион-

● **Рисунок.** Динамика заживления послеоперационных ран у больных синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения

● **Figure.** Changes in surgical wound healing in patients with diabetic foot syndrome in the outpatient phase of treatment



ного процесса, обусловленной наличием или появлением в ране резистентных микроорганизмов.

На стационарном этапе лечения ПРМ являются фактором риска ампутаций у больных с СДС. В амбулаторной практике ПРМ следует ожидать у больных с инфицированными ранами после ампутаций на уровне стопы с площадью более 18 см², длительностью существования более 14 нед., а также клиническими признаками остеомиелита. ПРМ, наряду с хроническим остеомиелитом, приводят к отсутствию заживления послеоперационных ран и повторным ампутациям у больных СДС.

Поступила / Received 11.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2022
Принята в печать / Accepted 10.02.2022

Список литературы / References

1. Van Netten JJ., Bus S.A., Apelqvist J., Lipsky B.A., Hinchliffe R.J., Game F. et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(1 Suppl):e3268. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3268>.
2. Hurlow JJ., Humphreys G.J., Bowling F.L., McBain A.J. Diabetic foot infection: A critical complication. *Int Wound J.* 2018;15(5):814–821. <https://doi.org/10.1111/iwj.12932>.
3. Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P., Mohler M.J., Wendel C.S., Lipsky B.A. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1288–1293. <https://doi.org/10.2337/dc05-2425>.
4. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B., Pile J.C., Peters E.J., Armstrong D.G. et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132–e173. <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>.
5. Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Шнейдер О.В. Инфекционные осложнения синдрома диабетической стопы. Значимость проблемы резистентности.

- Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2018;13(2):88–91. Режим доступа: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/7a3/magazine_2018_2.pdf.
- Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Shneider O.V. Infectious complications of diabetic foot syndrome. significance of multidrug resistant Bacteria. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2018;13(2): 88–91. (In Russ.) Available at: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/7a3/magazine_2018_2.pdf.
6. Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В., Матвеев С.А. Влияние резистентности микроорганизмов на динамику заживления послеоперационных ран у больных синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2019;14(2):37–41. Режим доступа: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/c6d/magazine_2019_2.pdf.

- Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V., Matveev S.A. Dynamics of postsurgical wounds healing in diabetic foot outpatients. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2019;14(2):37–41. (In Russ.) Available at: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/c6d/magazine_2019_2.pdf.
7. Lipsky B.A. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(4): 351–353. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01697.x>.
 8. Lipsky B.A., Napolitano L.M., Moran G.J., Vo L., Nicholson S., Kim M. Inappropriate initial antibiotic treatment for complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: incidence and associated factors. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(2):273–279. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.011>.
 9. Dang C.N., Prasad Y.D., Boulton A.J., Jude E.B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med*. 2003;20(2):159–161. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00860.x>.
 10. Aragón-Sánchez F.J., Cabrera-Galván J.J., Quintana-Marrero Y., Hernández-Herrero M.J., Lázaro-Martínez J.L., García-Morales E. et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008;51(11):1962–1970. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1131-8>.
 11. Karchmer A.W., Gibbons G.W. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1994;14:1–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8086109/>.
 12. Lipsky B.A. Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the 'post-antibiotic era'. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1 Suppl): 246–253. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2739>.
 13. Byren I., Peters E.J., Hoey C., Berendt A., Lipsky B.A. Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):3033–3047. <https://doi.org/10.1517/14656560903397398>.
 14. Gadepalli R., Dhawan B., Sreenivas V., Kapil A., Ammini A.C., Chaudhry R. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1727–1732. <https://doi.org/10.2337/dc06-0116>.
 15. Tascini C., Lipsky B.A., Iacopi E., Ripoli A., Sbrana F., Coppelli A. et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization is a risk factor for mortality in patients with diabetic foot infections. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):790.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.010>.
 16. Cardoso N.A., Cisneiros L.L., Machado C.J., Cenedezi J.M., Procópio R.J., Navarro T.P. Bacterial genus is a risk factor for major amputation in patients with diabetic foot. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(2):147–153. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017002007>.
 17. Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. *Медицинский совет*. 2021;(7):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-68-76>.
Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V. Parallels of infections of diabetic foot syndrome at inpatient and outpatient stages of treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(7):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-68-76>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Земляной Александр Борисович, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических инфекций, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; ales9@bk.ru

Зеленина Татьяна Александровна, к.м.н., врач-эндокринолог, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; tzelenina@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksandr B. Zemlianoi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgical Infections of the Institute for Advanced Training of Physicians, Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia; ales9@bk.ru

Tatiana A. Zelenina, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; tzelenina@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.) Head of the 1st Clinic of Therapy for Postgraduate Education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru