

Опыт местного медикаментозного лечения раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы с учетом патогенетического варианта

Д.м.н. Е.Ю. Осинцев, к.м.н. В.А. Мельситов

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Раневая инфекция осложняет течение сахарного диабета (СД) у 15–34% больных. Применяемые в повседневной практике стандартные схемы местной медикаментозной терапии раневой инфекции не обеспечивают удовлетворительных результатов в лечении гнойно-некротических осложнений СД. Появление на фармацевтическом рынке новых классов перевязочных материалов и современных интерактивных повязок требует всесторонней оценки результатов их применения в качестве средств местной терапии хронической раневой инфекции у больных СД.

Многочисленные клинические исследования доказывают высокую эффективность препаратов на основе ионизированного серебра в лечении гнойно-некротических осложнений СД. В статье приведен собственный опыт местной терапии гнойно-некротических осложнений СД с участием 104 больных. Показано, что терапия должна базироваться на комплексном воздействии на инфекционный процесс и стимуляции регенераторно-репаративных механизмов в ранах. Оптимальные результаты получены в группе больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы при использовании сульфатаиозола серебра (Аргосульфан®).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая стопа, раневая инфекция, хроническая рана, биопленка, грануляции, эпителизация, ампутация, местное лечение, сульфатаиозол серебра, Аргосульфан.

Для цитирования: Осинцев Е.Ю., Мельситов В.А. Опыт местного медикаментозного лечения раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы с учетом патогенетического варианта. РМЖ. 2019;2:8–11.

ABSTRACT

Experience of local medical treatment of wound infection in patients with diabetic foot syndrome, taking into account the pathogenetic variant

E.Yu. Osintsev, V.A. Melsitov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Wound infection complicates diabetes mellitus (DM) in 15–34% of patients. Standard schemes of local medical therapy of wound infection used in everyday practice do not provide satisfactory results in the treatment of purulonecrotic complications of DM. The emergence of new classes of bandages and modern interactive bandages on the pharmaceutical market requires a comprehensive assessment of the results of their use as means of local treatment of chronic wound infection in DM patients.

Numerous clinical studies prove the high efficacy of drugs based on ionized silver in the treatment of purulonecrotic complications of DM. The article presents the own experience of local therapy of purulonecrotic complications of diabetes mellitus with participation of 104 patients. It is shown that the therapy should be based on the complex influence on the infectious process and stimulation of regenerative and reparative mechanisms in wounds. Optimal results were obtained in the group of patients with neuropathic form of diabetic foot syndrome using sulfathiazole silver (Argosulfan®).

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot, wound infection, chronic wound, biofilm, granulation, epithelialization, amputation, local treatment, sulfathiazole silver, Argosulfan.

For citation: Osintsev E.Yu., Melsitov V.A. Experience of local medical treatment of wound infection in patients with diabetic foot syndrome, taking into account the pathogenetic variant. RMJ. 2019;2:8–11.

ВВЕДЕНИЕ

Раневая инфекция осложняет течение сахарного диабета (СД) у 15–34% больных. По-прежнему 40–60% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей производится у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) [1, 2]. Согласно данным Федеральном регистре больных СД за 2013–2016 гг., в России сохраняется тенденция к росту новых случаев ампутаций сегмента конечности с 10,5 до 12,4 на 10 тыс. взрослых пациентов. Доля высоких ампутаций в структуре оперативных вмешательств, выполняемых больным СДС, составляет 37,0–45,5% [3].

При СДС раневой процесс сопровождается тяжелыми нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Нарушение фагоцитарной активности лейкоцитов, повышенный уровень воспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ приводят к замедленной перестройке экстрацеллюлярного матрикса и удлинению воспалительной стадии раневого процесса [4–6]. Низкий уровень факторов роста, нарушение процессов ангиогенеза, функционирования макрофагов и аккумуляции коллагена, дезорганизация процессов миграции и пролиферации кератиноцитов и фибробластов замедляют темпы эпители-

зации [7–9]. Кроме того, формирование микробных биопленок на раневой поверхности способствует развитию устойчивости возбудителей и обеспечивает торпидное течение раневого процесса [10, 11].

По мнению многих специалистов, механизмы репарации мягких тканей у больных СД мало изучены [4, 7]. Это создает трудности в выборе и эффективном использовании средств местного лечения ран. Применяемые в повседневной практике стандартные схемы местной медикаментозной терапии раневой инфекции не обеспечивают удовлетворительных результатов в лечении гнойно-некротических осложнений СД. Появление на фармацевтическом рынке новых классов перевязочных материалов и современных интерактивных повязок требует всесторонней оценки результатов их применения в качестве средств местной терапии хронической раневой инфекции у больных СД.

Многочисленные клинические исследования доказывают высокую эффективность препаратов на основе ионизированного серебра в лечении гнойно-некротических осложнений СД [12]. Местная терапия хронической раневой инфекции **сульфатиазолом серебра (Аргосульфан®)** основана на противоположной активности препарата в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры, антибиотикорезистентных микроорганизмов, воздействию на формирующиеся биопленки и активизации регенераторно-репаративных процессов в ране [13, 14]. Простота применения путем нанесения крема на раневую поверхность или под окклюзионную повязку, низкая частота аллергических осложнений позволяют использовать препарат в амбулаторно-поликлинической практике.

Собственный опыт применения сульфатиазола серебра при хронической раневой инфекции

Нами проводилась оценка и сравнение параметров раневого процесса у больных СДС при использовании сульфатиазола серебра (Аргосульфан®) и традиционной схемы местной медикаментозной терапии хронических ран [15].

Клиническая часть работы основана на результатах комплексного обследования и лечения 104 больных СДС. Средний возраст больных составил $54,7 \pm 3,8$ года. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от патогенетического варианта СДС. 1-ю группу составили 55 (52,9%) больных с нейропатической формой СДС (НПФ СДС). 2-я группа представлена 49 (47,1%) пациентами с нейроишемической формой СДС (НИФ СДС) (табл. 1). Каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от проводимого местного лечения раневого процесса. Основную группу составили 57,7% пациентов ($n=60$), при лечении которых применяли аппликации крема сульфатиазол серебра (Аргосульфан®).

Таблица 1. Распределение больных по патогенетическому варианту СДС

Исследуемые подгруппы	Клинические формы СДС		Всего
	НПФ СДС	НИФ СДС	
Основная	32 (30,8%)	28 (26,9%)	60 (57,7%)
Сравнения	23 (22,1%)	21 (20,2%)	44 (42,3%)
Итого	55 (52,9%)	49 (47,1%)	104 (100%)

Препарат наносился на раневую поверхность толщиной слоя 2–3 мм под окклюзионную повязку 2 р./сут. В группу сравнения вошли 42,3% пациентов ($n=44$), которым проводилась традиционная терапия с использованием повязок с мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол в фазу воспаления и аппликации 10% мази на основе диоксометилтетрагидропиримидина во вторую и третью фазы раневого процесса.

Распространенность инфекционного процесса соответствовала II–III степени по F.M. Wagner. Средняя площадь раневой поверхности составляла $4,19 \pm 0,7$ см². При первичном микробиологическом исследовании ран был установлен смешанный характер инфекции с высокой степенью обсемененности тканей. Культура *Staphylococcus aureus* выделена из раневого экссудата у 69,2% ($n=72$) больных. Доля MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — метициллинрезистентный золотистый стафилококк) составила 18,1% ($n=13$). У больных с длительно существующей раневой инфекцией определялись неферментирующие грамотрицательные бактерии: *Pseudomonas aeruginosa* ($n=37$) — 35,6% и *Acinetobacter spp.* ($n=18$) — 17,3%, а также грибы рода *Candida* ($n=11$) — 10,6%.

По результатам дуплексного сканирования и рентгеноконтрастной ангиографии, в группе больных НИФ СДС установлен дистальный тип поражения магистральных сосудов нижних конечностей. Окклюзионно-стенотические изменения преимущественно локализовались в артериях подколенно-берцового сегмента и тыльной поверхности стопы. Значение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) составляло $0,74 \pm 0,05$. По классификации А.В. Покровского — Fontein тяжесть хронической ишемии конечности соответствовала IIa–IIб степени.

Всем пациентам проводилась комплексная медикаментозная терапия. В лечении больных СДС реализовался мультидисциплинарный подход, который заключался в компенсации углеводного обмена, назначении системной антибактериальной терапии, применении антикоагулянтных и дезагрегантных препаратов, симптоматической терапии, разгрузке пораженной конечности и местном медикаментозном лечении раневой инфекции в зависимости от фазы процесса.

Оценка результатов лечения раневой инфекции у больных СДС проведена нами комплексно по нескольким направлениям. Изучены темпы купирования микроциркуляторных нарушений в мягких тканях пораженной конечности, динамика регенераторно-репаративных процессов и темпы эпителизации ран, необходимость выполнения этапных некрэктомий и ампутации конечностей, длительность стационарного этапа лечения больных [16].

Первым проявлением положительной динамики раневого процесса у больных СДС считали уменьшение отека пораженной конечности. Объективным критерием оценки показателя служило вычисление динамического показателя отека конечностей на протяжении первых 7 дней нахождения больного в стационаре методом Е.Ф. Ураткова. В зависимости от темпа спадения отека до восстановления объема контрлатеральной здоровой конечности больные СДС разделены на 3 группы: быстрый — до 3 сут, средний — до 5 сут, медленный — более 6 сут.

Динамика регенераторно-репаративных процессов в ранах оценивалась комплексно на 3, 5, 7, 10, 15 и 21-е сут с момента начала стационарного этапа лечения больного. Критериями эффективности проводимой местной медика-

ментозной терапии раневой инфекции служили данные бактериологического и цитологического исследований раневого экссудата, показатели планиметрии раны и скорость эпителизации.

Оптимальные результаты местного лечения раневой инфекции получены в основной группе больных НПФ СДС. В течение первых 4 дней стационарного лечения у пациентов этой группы отмечен активный темп уменьшения отека мягких тканей пораженной конечности. На 4-е сут от начала местной медикаментозной терапии величина динамического показателя отека снижалась на $10,6 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) от первоначальной величины. У 81,3% больных НПФ СДС основной группы ($n=26$) зарегистрирован быстрый темп спадения отека до восстановления объема здоровой контралатеральной конечности.

Активизация микроциркуляторных процессов у пациентов с НПФ СДС в группе сравнения происходила на 4–5-е сут с момента начала стационарного этапа лечения. Пик снижения динамического показателя отека до величины $5,2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$) приходился на 5-й день с момента назначения традиционной схемы местной медикаментозной терапии раневой инфекции. В группе сравнения у 65,2% ($n=15$) больных НПФ СДС установлен медленный темп уменьшения отека пораженной конечности в контролируемые сроки измерения.

В начале стационарного этапа лечения у 78,2% больных НПФ СДС ($n=43$) установлен воспалительный тип цитограммы. При исследовании мазков — отпечатков ран у 21,8% пациентов с НПФ СДС ($n=12$) диагностированы воспалительно-некротические изменения. При проведении местной медикаментозной терапии положительная динамика регенераторно-репаративных процессов отмечена у всех пациентов обеих групп наблюдения. Очищение раневых дефектов от гноя и некротических масс и появление признаков воспалительного типа цитограммы у больных НПФ СДС основной группы отмечались на $5,8 \pm 0,7$ сут ($p < 0,05$) с момента начала использования сульфата серебра (Аргосульфан®). При применении традиционных средств местной медикаментозной терапии некротические процессы протекали медленнее. У пациентов группы сравнения воспалительный тип цитограммы регистрировался на $7,2 \pm 0,8$ сут ($p < 0,05$) стационарного лечения.

Во вторую фазу раневого процесса сульфата серебра (Аргосульфан®) обеспечивал поддержание умеренно влажной среды в ране. В результате появление грануляционной ткани в раневых дефектах у больных основной группы НПФ СДС достоверно отмечено на $10,1 \pm 0,8$ сут ($p < 0,05$) лечения.

Использование 10% мази на основе диоксометилтетрагидропиримидина в фазу регенерации у пациентов группы сравнения вызывало задержку экссудата на раневой поверхности. Повышение концентрации цитотоксических факторов приводило к задержке сроков формирования грануляционной ткани до $13,2 \pm 1,2$ сут ($p < 0,01$).

Аппликации сульфата серебра (Аргосульфан®) в третьей фазе раневого процесса в основной группе больных стимулировали процессы краевой эпителизации, способствуя формированию регенераторно-воспалительного типа цитограммы. Показатель суточного уменьшения площади раны у пациентов основной группы составил $2,94 \pm 0,82\%$. Скорость эпителизации ран у больных основной группы имела тенденцию к увеличению, однако

статистически достоверного уменьшения площади ран ($1,72 \pm 0,51\%$; $p > 0,05$) в сравнении с показателями контрольной группы не достигнуто.

Раневой процесс у больных НИФ СДС имел торпидный характер течения. Показатели скорости уменьшения отека конечности значительно отставали от значений, полученных при лечении пациентов с НПФ СДС. В основной группе больных НИФ СДС только к 6-м сут стационарного лечения динамический показатель отека достигал значения $5,8 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) от первоначальной величины.

Купирование микроциркуляторных расстройств за время наблюдения отмечено у 53,6% пациентов основной группы ($n=15$). Среди этой когорты больных НИФ СДС у 20% пациентов ($n=3$) зарегистрированы средние показатели, у 80% больных ($n=12$) — медленные темпы спадения отека до восстановления объема контралатеральной конечности.

В контрольной группе больных НИФ СДС восстановление микроциркуляторных нарушений в мягких тканях нижних конечностей отмечено только у 23,8% пациентов ($n=5$) с медленным темпом спадения отека конечности.

В начале стационарного этапа лечения при микроскопии мазков — отпечатков ран у 85,7% больных НИФ СДС ($n=42$) установлены признаки дегенеративно-воспалительного типа цитограммы. Полное очищение раневых дефектов от гноя и некротических масс с появлением признаков воспалительного типа цитограммы у основной группы больных НИФ СДС наступило на $12,9 \pm 0,6$ сут ($p < 0,05$). В группе сравнения за время исследования некротические процессы зарегистрированы у 80,9% пациентов ($n=17$) на $13,4 \pm 1,2$ сут ($p > 0,01$) нахождения в стационаре.

Появление грануляционной ткани во вторую фазу раневого процесса у больных НИФ СДС при использовании сульфата серебра (Аргосульфан®) отмечено на $16,2 \pm 1,2$ сут ($p < 0,05$). В группе сравнения репаративные процессы активизировались на $17,3 \pm 1,9$ сут ($p < 0,05$) от начала лечения. Процессы эпителизации раневых дефектов наблюдались только у 39,3% больных основной группы ($n=11$). Показатель суточного уменьшения площади раны составил $0,92 \pm 0,18\%$ [15].

Таким образом, наличие ишемического компонента у больных НИФ СДС являлось определяющим фактором, пролонгирующим течение раневого процесса на всех его фазах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение раневой инфекции у больных СДС требует комплексного мультидисциплинарного подхода, с возможностью активного воздействия на микробные агенты, формирующиеся биопленки, регенераторно-репаративные процессы в ранах.

Основополагающими факторами, определявшими прогноз эпителизации хронических ран у больных СД, являлись распространенность и глубина поражения тканей стопы и степень нарушения артериального кровообращения в нижних конечностях. Согласно полученным нами данным у больных с НПФ СДС основной группы темпы регенераторно-репаративных процессов заметно опережали показатели, полученные в группе больных с ишемией мягких тканей конечности. Сульфата серебра (Аргосульфан®) активизировал регенераторно-репаративные процессы у больных с НПФ СДС, что позволило улучшить результаты лечения и сохранить опорную функцию конечности. В условиях

ишемии конечности раневой процесс носил торпидный характер, в связи с чем местная медикаментозная терапия не обеспечивала стимуляцию репаративных процессов.

Длительность стационарного этапа лечения у больных СДС основной группы составила $17,1 \pm 1,3$ дня ($p < 0,05$). Ампутации сегментов конечности и летальных исходов у больных этой группы не было. В группе сравнения средняя длительность стационарного этапа лечения составила $22,6 \pm 2,9$ дня ($p < 0,05$), что обусловлено необходимостью проведения дополнительной хирургической обработки ран и этапной некрэктомии. Частота ампутаций сегментов конечностей в группе сравнения составила 6,8% ($n=3$).

Таким образом, на основании приведенных данных можно заключить, что местная терапия раневой инфекции у больных СДС должна базироваться на комплексном воздействии на инфекционный процесс и стимуляции регенераторно-репаративных механизмов в ранах. Применение сульфатаиозола серебра (Аргосульфан®) в лечении больных НПФ СДС позволяет активизировать течение всех фаз раневого процесса. Следует учитывать, что результаты лечения раневой инфекции в группе больных НИФ СДС зависят от степени компенсации артериального кровообращения в пораженной конечности, а не от особенностей проводимой местной медикаментозной терапии.

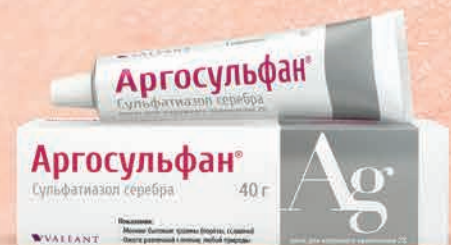
Литература

1. Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Kirsner R.S. et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. ADA; 2018.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
3. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018;21(3):170–177. [Galstyan G.R., Vikulova O.K., Isakov M.A. et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal register of patients with diabetes mellitus (2013–2016). Diabetes Mellitus. 2018;21(3):170–177 (in Russ.).]
4. Baltzis D., Eleftheriadou I., Veves A. Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. Adv. Ther. 2014;31:817–836.
5. Liu Y., Min D., Bolton T et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2009;32(1):117–119.
6. Li Z., Guo S., Yao F. et al. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. J Diabetes Complications. 2013;27:380–382.
7. Dinh T., Tecilazich F., Kafanas A. et al. Mechanisms Involved in the Development and Healing of Diabetic Foot Ulceration. Diabetes. 2012;61:2937–2947.
8. Brancato S., Albina J. Wound macrophages as key regulators of repair origin, phenotype, and function. Am J Pathol. 2011;178:19–27.
9. Mingyuan M., Yiwen N., Ting X. et al. Diabetes-impaired wound healing and altered macrophage activation: A possible pathophysiological correlation. Wound Rep. Reg. 2012;20:203–213.
10. Bjarsholt Th., Cooper R., Fletcher J. et al. Management of biofilms. World Union of Wound Healing Societies; 2016.
11. Fonseca A.P. Biofilms in wounds: an unsolved problem? eWma Journal. 2011;11:10–23.
12. Dissemond J., Böttrich J.G., Braunwarth H. et al. Evidence for silver in wound care — meta-analysis of clinical studies from 2000–2015. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2017;15(5):524–535.
13. Chuangsuwanich A., Charnsanti O., Lohsiriwat V. et al. The efficacy of silver mesh dressing compared with silver sulfadiazine cream for the treatment of pressure ulcers. J. Med. Assoc. Thai. 2011;94(5):559–565.
14. Савченко Ю.П., Парамонова О.А., Малышко В.В. и др. Оптимизация местного лечения больных флегмонами лица и шеи с использованием современных антисептических средств. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;2(II):47–51 [Savchenko Yu.P., Paramonova O.A., Malysheko V.V. et al. Optimization of topical treatment of patients with phlegmons of face and neck with the use of modern antiseptic drugs. RMJ. Medical Review. 2018;2(II):47–51 (in Russ.).]
15. Осинцев Е.Ю., Мельситов В.А., Бугаева И.О. Местная медикаментозная терапия раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):325–329. [Osintsev E.Yu., Melsitov V.A., Bugaeva I.O. Local drug therapy for wound infection in patients with diabetic foot syndrome. Saratov Scientific Medical Journal. 2012;8(2):325–329 (in Russ.).]
16. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей. Под ред. Кузина М.И., Костюченко Б.М. М.: Медицина; 1990. [Wounds and wound infection: a guide for doctors. Ed. Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. M.: Medicine; 1990 (in Russ.).]

Аргосульфан®



Аргосульфан® – для лечения ран!



Содержит ионы серебра



Двойное действие – ранозаживляющее и противомикробное*



Способствует заживлению без образования грубого рубца**

Рег. уд.: П N014888/01 от 24.04.2009. RUS-DRM-ARG-NON-03-2018-1078_updated. Реклама. *Аргосульфан® — антибактериальный препарат местного применения, способствующий заживлению ран (Инструкция по медицинскому применению препарата Аргосульфан). **Третьякова Е.И. Комплексное лечение длительно незаживающих ран разной этиологии. Клиническая дерматология и венерология, №3, 2013.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ