

инфекции в хирургии

- Левофлоксацин в лечении хирургических инфекций
 - Цефотаксим в лечении синдрома диабетической стопы
-

РАСХИ

Российская Ассоциация Специалистов
по Хирургическим инфекциям

[www. sia-r.ru](http://www.sia-r.ru)

[www. surgical-infections.spb.ru](http://www.surgical-infections.spb.ru)

ЛЕВОФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

А. А. ЗАЙЦЕВ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Уже в течение многих лет для лечения инфекций, вынесенных в название статьи, традиционно применяются бета-лактамы антибиотиков, обычно в сочетании с аминогликозидами, иногда метронидазолом (так называемый «золотой стандарт»). Очевидно, однако, что подобный подход нуждается в своевременной коррекции, так как именно однообразный «антибиотический прессинг» является основной причиной беспрецедентного нарастания устойчивости микроорганизмов, особенно грамотрицательных, и соответственно, снижения клинической эффективности базовых бета-лактамов — цефалоспоринов III поколения и аминогликозида гентамицина [1, 2]. Потеря темпа в борьбе с инфекцией чревата не только негативными последствиями для больного, но и серьезными экономическими потерями. Особое беспокойство вызывает то, что рутинная практика сводится к первоначальной оценке эффективности лечения, а не микробиологической оценке антибиотикочувствительности микроорганизмов, хотя всем понятно, что в идеале должно быть наоборот. К сожалению, именно бета-лактамы оказались весьма уязвимой к защитным факторам бактерий — бета-лактамазам, и в итоге в наши дни при преобладающем эмпирическом использовании антимикробных средств ощущение надежности дают только карбапенемы и, вероятно, цефалоспорины IV поколения и «защищенные» ингибиторами бета-лактамаз пенициллины или цефалоспорины.

ФТОРХИНОЛОНЫ – АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ «АНТИБИОТИКИ»

В рекомендациях по антибактериальной терапии постоянно указываются альтернативные основным антибиотикам препараты — фторхино-

лоны. По сути же, речь идет об единственном представителе этой группы — ципрофлоксацине, в той или иной мере отвечающем требованиям, предъявляемым к средствам для лечения серьезных инфекций в стационаре. Вызывает удивление то упорство, с которым многие врачи предпочитают ципрофлоксацину аминогликозиды. Это можно понять, если речь идет о таком аминогликозиде, как амикацин (особенно в виде оригинального препарата *амикина*), безусловно, занимающем позиции средства выбора при тяжелой грамотрицательной инфекции. Но чрезвычайно широкое применение гентамицина — от амбулаторной практики до интенсивной терапии — не имеет оправданий даже с позиций его экономичности. Так сложилось, что неферментирующие и другие грамотрицательные микроорганизмы, доминирующие в нашей стране, обладают широким набором аминогликозид-модифицирующих энзимов, инактивирующих именно гентамицин. В результате, как свидетельствуют отечественные многоцентровые исследования [1], гентамицин нельзя рассматривать не только как «антисинегный» антибиотик, но и вообще как препарат с надежным антибактериальным эффектом. Добавим, что гентамицин отличается высокой нефро- и ототоксичностью, его активность ощутимо снижается в кислой среде воспаленных тканей, он имеет ряд нежелательных взаимодействий со средствами анестезиологического пособия и другие негативные свойства. В то же время ципрофлоксацин, по антимикробному спектру сопоставимый с аминогликозидами, практически лишен большинства из них, хорошо сочетается с бета-лактамами антибиотиками и по реальной клинической эффективности даже в наши дни значительно превосходит гентамицин.

Представляется, однако, что в нашей стране уже частично упущено время ципрофлокса-

цина — обоснованной альтернативы аминогликозидам при широком круге хирургических и генерализованных инфекций. Дело в том, что резистентность семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих возбудителей к ципрофлоксацину и другим «классическим» фторхинолонам прямо зависит от частоты их использования, в чем убедились зарубежные специалисты при интенсивном многолетнем использовании препарата. Поэтому последние годы характеризуются активным развитием группы фторхинолоновых «антибиотиков» и созданием ряда новых представителей, обладающих значимыми фармакодинамическими и фармакокинетическими преимуществами [3, 4]. Среди них большой интерес для повышения эффективности лечения широкого круга инфекций может представить препарат левофлоксацин.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА

Левофлоксацин зарегистрирован в России под коммерческим названием **Таваник** в лекарственных формах для энтерального и внутривенного введения. Это монофторхинолон, являющийся, по сути, l-изомером офлоксацина. Известно, что офлоксацин представляет собой смесь d- и l-изомеров, причем первый практически неактивен против *S. pneumoniae*, а l-изомер — высокоактивен в отношении как пенициллин-чувствительных пневмококков, так и их пенициллин-резистентных штаммов. Примечательно, что активность левофлоксацина против грамположительных кокков отчетливо выше, чем активность просто l-изомера офлоксацина. Приобретая выраженный антипневмококковый эффект, левофлоксацин сохранил присущую офлоксацину и ципрофлоксацину грамотрицательную активность, он активен также против ряда внутриклеточных патогенов и имеет некоторый антианаэробный потенциал, хотя при смешанных инфекциях требуется соответствующая поддержка, например метронидазолом.

При сравнении левофлоксацина и «старых» фторхинолонов очевиден ряд фармакокинетических преимуществ первого: 1) биодоступность левофлоксацина после энтерального приема почти 100%, причем его пиковая концентрация в сыворотке крови достигается через 1–2 ч и

в этот период времени становится сопоставимой с его уровнем после внутривенного введения; 2) имеет увеличенный объем распределения, отражающий интенсивное проникновение в ткани; 3) отличается длительным периодом полувыведения из крови, что предопределяет возможность однократного в сутки применения.

Бактерицидный эффект фторхинолонов прямо зависит от их концентрации, поэтому быстрое достижение высокого пикового уровня левофлоксацином после его как парентерального, так и энтерального введения создает условия для полного уничтожения чувствительных к нему микроорганизмов. Считается, что максимальный терапевтический эффект фторхинолонов и снижение риска формирования микробной резистентности к ним достигаются при отношении пиковой концентрации к МПК (минимальная подавляющая концентрация) больше 8–10, а отношение площади под кривой концентрация — время (AUC) к МПК должно быть 125 и более для грамотрицательных микроорганизмов и не менее 30 для грамположительных патогенов. На Национальном конгрессе по пульмонологии (Санкт-Петербург, 2000) приводились данные о том, что еще более точное предсказание эффекта фторхинолонов достигается при учете не всей AUC, а только отношения AUC свободной фракции препарата к МПК. При таком подходе оптимальным для элиминации микроорганизмов и предупреждения микробной резистентности считается соотношение ≥ 25 . Реально для левофлоксацина этот показатель составляет 35 (для ципрофлоксацина всего 7), при его достижении элиминация чувствительных микроорганизмов происходит за 12 ч. Все фторхинолоны имеют выраженный постантибиотический эффект, который в зависимости от микроорганизма длится от 1 до 6 ч. *In vitro* показано, что среднее число пассажей фторхинолонов, приводящее к повышению МПК актуальных патогенов в 4 раза, для ципрофлоксацина равно 9,1, для левофлоксацина — 24,1 [4].

Левофлоксацин как яркий представитель «респираторных» фторхинолонов убедительно зарекомендовал себя в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, признается одним из «эталонов» при их ступенчатой антибактериальной терапии. Его более широкое

применение только начинается, что свидетельствует о недопонимании возможностей препарата — фармакодинамических и фармакокинетических. Эти возможности обосновываются многочисленными литературными данными о высокой активности левофлоксацина против большинства распространенных патогенов семейства *Enterobacteriaceae*.

Наиболее показательны результаты исследований в Японии, где наблюдается высокая устойчивость этих микроорганизмов к большинству антибактериальных препаратов, для борьбы с которыми в этой стране применяется широкий набор карбапенемовых антибиотиков. Многоцентровое исследование (проанализировано более 6000 клинических изолятов) показало их более 90% чувствительность к левофлоксацину (по которой он значительно превосходил препараты сравнения, в том числе ципрофлоксацин и офлоксацин) и дало основание к заключению, что левофлоксацин является одним из наиболее широкоспектровых современных антибиотиков [5]. Левофлоксацин проявляет переменную активность против *P. aeruginosa*, МПК₅₀ и МПК₉₀ составляют соответственно 2 и 8 мкг/мл. Тем не менее описаны воздействия левофлоксацина на цефтазидим-резистентные штаммы синегнойной палочки, его синергизм при комбинировании с другими антипсевдомонадными антибиотиками (например, цефалоспорины III-IV поколений, карбапенемами). При исследовании трахеобронхального аспирата у больных с осложнениями ХОБЛ чувствительность *P. aeruginosa* к левофлоксацину составляла 90% [6]. Полученные нами предварительные данные свидетельствуют о том, что его эрадикационные свойства надежно проявляются при выделении штаммов *P. aeruginosa*, характеризующихся невысокими значениями МПК левофлоксацина [7].

Наряду с указанными выше грамотрицательными микроорганизмами в клинической практике проблемное значение имеют стафилококки и энтерококки. Фторхинолоны реальным антиэнтерококковым эффектом не обладают, однако, в отличие от широкоспектровых бета-лактамовых антибиотиков, не являются факторами риска суперинфекции *E. faecium* и особенно *E. faecalis*. Поэтому и с этих позиций реко-

мендуется периодическая «замена» бета-лактамов на фторхинолоны, значительно уменьшающая частоту выявления эзолятов энтерококков в стационарах [8].

Среди грамположительных бактерий к левофлоксацину высокочувствительны помимо стрептококков метициллин-чувствительные стафилококки. Несмотря на осторожное отношение к активности левофлоксацина против метициллин-резистентных штаммов, есть данные, что он может сработать против них даже быстрее, чем ванкомицин. Показательны данные *in vitro* [9], что МПК левофлоксацина против метициллин-чувствительных и -резистентных *S. aureus* одинаковая — 0,25 мг/л и близка «скорость бактерицидного» эффекта против обоих типов штаммов — 2 и 3–6 ч соответственно, тогда как этот показатель ванкомицина против метициллин-резистентных штаммов — 6–24 ч (а применение ванкомицина при инфекции, вызванной метициллин-чувствительными стафилококками, ассоциирует с увеличением летальности больных). Эти данные могут иметь чрезвычайное значение при тяжелых стафилококковых инфекциях, когда врачи ориентируются на борьбу с метициллин-резистентными штаммами, составляющими далеко не 100% от всей популяции стафилококков даже у больных в ОРИТ. Доказано также, что левофлоксацин проникает в формируемые стафилококками биопленки (ванкомицин в них малоактивен [10]), что актуально при лечении инфицированных имплантатов (катетеры, клапаны, суставы и пр.).

Широкий антибактериальный спектр левофлоксацина подтверждается при оценке его эффективности при тяжелых генерализованных инфекциях. В международном многоцентровом исследовании, посвященном сравнению разных режимов эмпирического лечения бактериемии/сепсиса, показано, что клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина в рамках ступенчатой терапии была не хуже, чем при внутривенном использовании имипенема (89 и 87%, и 85 и 84% соответственно). Сопоставимой была также переносимость обоих вариантов лечения [11].

Приведем еще ряд примеров, показывающих возможные области применения левофлоксацина в клинической практике. Так, препарат при

приеме внутрь в дозе 300 мг/сутки в 2 раза уменьшал длительность лихорадки и частоту вторичных инфекций у онкологических больных на фоне химиотерапии [12]. При лапароскопической холецистэктомии продленная до 3-х суток интраоперационная профилактика левофлоксацином (по 400 мг/сутки) приводила к эрадикации бактерий в желчи в 86% случаев и исключала инфекции в послеоперационном периоде. Аналогичные данные об эффективной интраоперационной профилактике левофлоксацином получены при операциях на костях и суставах, причем важным обстоятельством, обуславливающим возможности левофлоксацина в ортопедии и в гнойной хирургии, считается его активное распространение в органы-мишени инфекции [13]. Через 90 мин после однократного внутривенного введения в дозе 500 мг его концентрация в коже, мышцах и костной ткани достигает соответственно 231, 93 и 77% от концентрации в сыворотке крови. Левофлоксацин лучше многих антибактериальных препаратов проникает через гемато-энцефалический барьер, и соотношение его концентраций ликвор/плазма при экспериментальном менингите и у больных (0,61–0,34) в сочетании с высокой активностью против основных возбудителей бактериального менингита объясняет первые положительные результаты его применения при нейроинфекциях [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На наш взгляд, наступило время отказаться от приклеенного к левофлоксацину ярлыка «респираторный» фторхинолон и рассматривать его и как средство лечения хирургических инфекций, в том числе — генерализованных. Сравнивая левофлоксацин с традиционными для современной клиники антибактериальными препаратами — бета-лактамами, аминогликозидами и «классическими» фторхинолонами, обращаем внимание на основные достоинства и преимущества левофлоксацина.

— Широта (достаточность) антимикробного спектра, позволяющая рассчитывать на клинический успех не только при инфекциях респираторного тракта и мочевыводящих путей, но и при эмпирическом лечении различных хирургических инфекций и, вероятно, бактери-

мии/сепсиса, фебрильной нейтропении и других тяжелых (генерализованных) инфекций. Еще раз подчеркнем, что при смешанных инфекциях необходима антианаэробная поддержка.

— В структуре левофлоксацина отсутствуют субстраты для действия бета-лактамаз и аминогликозид-модифицирующих ферментов, что снижает риск неэффективности лечения инфекций, особенно при преобладающем эмпирическом подходе к стартовой терапии.

— Устойчивость к ферментам деградации, а также оригинальный механизм бактерицидного действия обуславливают малую вероятность перекрестной резистентности с бета-лактамами и аминогликозидами.

— Улучшенные фармакокинетические характеристики левофлоксацина обосновывают возможность ступенчатой терапии, а в совокупности с широким спектром — новые возможности интраоперационной (в том числе, возможно, пероральной) профилактики инфекций.

— Хорошая переносимость и безопасность. Отметим, что если в амбулаторной практике применение всех фторхинолонов у детей до сих пор следует считать абсолютным противопоказанием, то при лечении тяжелых инфекций в стационаре к этому ограничению следует относиться творчески.

— Немаловажным является отсутствие на отечественном фармацевтическом рынке препаратов-дженериков левофлоксацина (контраст с «ципрофлоксацинами»), что при использовании левофлоксацина в виде препарата **Таваник** гарантирует все его описанные выше характеристики.

В заключение хотелось бы отметить, что в статье предпринята попытка привлечь внимание клиницистов к потенциальным возможностям, которые присущи левофлоксацину как современному широкоспектровому «антибиотику» с хорошими фармакокинетическими характеристиками, до последнего времени рассматривавшемуся преимущественно как средство для лечения респираторных инфекций. Автор осознает, что практические рекомендации должны были бы основываться на итогах крупных международных исследований, посвященных эффективности левофлоксацина при сепсисе, при конкретных хирургических инфек-

циях и т. п., но когда подобные исследования будут проведены? Поэтому раскрытие заложенных в левофлоксацине возможностей, тем более при дефиците высокоэффективных противомикробных средств, представляется актуальной задачей самих специалистов, в своей повседневной работе сталкивающихся с проблемами лечения инфекций в наши дни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Пособие для врачей. — Смоленск, 2003. — С. 22.
2. Белобородов В. Б. Актуальные аспекты антимикробной терапии хирургических инфекций // Инфекции в хирургии. — 2003. — № 1. — С. 28–30.
3. O'Donnell J. A., Gelone S. P. Fluoroquinolones // Infect. Dis. Clin. North. Amer. — 2000. — Vol. 14. — P. 489–513.
4. Harding I., Simpson I. Fluoroquinolones: is there a different mechanism of action and resistance against *Streptococcus pneumoniae*? // J. Chemother. — 2000. — Vol. 12, № 4. — P. 7–15.
5. Yamaguchi K., Miyazaki S. Activities of levofloxacin and other antimicrobial agents against clinical isolates during 2000 in Japan // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2001. — Vol. 17, № 1. — P. 130.
6. Micheletto C., Tognella S., Pomari C., Dal Negro R. Levofloxacin in the exacerbations of copd due to *Pseudomonas aeruginosa* // Abstr. 4th Eur. Congr. Chemother. Infect, Paris. — 2002. — P. 29.
7. Sologub T., Karpov O., Zaytsev A. Susceptibility of problem respiratory pathogens to levofloxacin // Eur. Resp. J. — 2002. — Vol. 20, № 38. — P. 526–527.
8. Fraise A. P., Bass S., Cunningham B. et al. An outbreak of enterococcal infection controlled by encouraging quinolone usage // Clin. Microbiol. Infect. — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 309.
9. Gradelski E., Valera L., Kolek D. et al. Comparative killing kinetics of the novel des-fluoro(6) quinolone BMS-284756, fluoroquinolones, vancomycin and beta-lactams // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2001. — Vol. 18. — P. 43–48.
10. Peck K. R., Lee J. Y., Kim S. W. et al. The effect of erythromycin on the treatment of *Staphylococcus epidermidis* biofilm // Ibid. — 2001. — Vol. 17, № 1. — P. 118.
11. Geddes A., Thaler M., Schonwald S. et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial // J. Antimicrob. Chemother. — 1999. — Vol. 44. — P. 799–810.
12. Sawa T. S., Yoshida T., Sawada M. et al. Prophylactic effect of levofloxacin on neutropenic fever secondary to the chemotherapy for lung cancer // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2001. — Vol. 17, № 1. — P. 66.
13. Baum H., Bottcher S., Abel R. et al. Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients // Ibid. — 2001. — Vol. 18. — P. 335–340.
14. Pea F., Scotton P. G., Giobbia M. et al. Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin during cotreatment for bacterial meningitis // Ibid. — 2001. — Vol. 17. — P. 36.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФОТАКСИМА (КЛАФОРАНА) В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Б. С. Брискин, А. В. Прошин, В. В. Лебедев, Я. И. Якобишвили
Московский государственный медико-стоматологический университет,
Городская клиническая больница № 81

Острые гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей, прежде всего нижних конечностей, являются частыми спутниками сахарного диабета, что существенно отягощает течение заболевания и создает угрозу генерализации инфекции с расширением зоны гнойно-некротических изменений.

Основными причинами заболеваемости, госпитализации и смертности больных сахарным диабетом являются инфекционное поражение нижних конечностей и осложнения, связанные с этим заболеванием [1, 2, 14]. Присоединение инфекции — практически обязательное осложнение формирующихся язв или ран на стопе, приводящее к существенному отягощению основного заболевания, угрозе генерализации процесса, что является у многих больных причиной ампутаций конечностей, по данным разных авторов, от 50 до 75% [11, 12].

Антибактериальная терапия является одним из важных звеньев комплексного лечения больных с этой патологией. В связи с этим одну из наиболее сложных задач хирурга при лечении больных с осложненным синдромом стопы диабетика представляет проведение адекватной антибактериальной терапии на фоне комплексного консервативного и хирургического лечения.

Показаниями к проведению антибактериальной терапии, по мнению ряда авторов [2, 4, 15], служат:

- прогрессирование интоксикации (температура, лейкоцитоз и т. д.);
- локальные признаки прогрессирующего гнойно-некротического процесса;
- наличие целлюлита в глубине раневого дефекта;

— наличие трофических язв, пенетрирующих на всю глубину мягких тканей до кости с признаками инфекционного процесса;

— наличие остеомиелита или артрита с признаками прогрессирования инфекции;

— после выполнения ранних восстановительных операций на стопе.

Общепризнанным является факт полимикробного характера гнойных очагов на стопе у больных сахарным диабетом с ассоциацией аэробов и анаэробов. Бактериологические исследования показывают, что в гнойных очагах на стопе у больных сахарным диабетом присутствует смешанная аэробно-анаэробная флора в 82,4% случаев, аэробная — в 17,6% [1, 9]. Однако у пациентов с первым типом сахарного диабета и с нейроишемической формой синдрома «диабетической стопы» при остром воспалении частота выделения анаэробов составляет 100% [2, 4]. Ассоциации микроорганизмов в гнойном очаге носят поливалентный характер и включают,

Таблица 1

Наиболее часто выделяемые микроорганизмы у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы

Облигатные Анаэробы	Факультативные Анаэробы	Аэробы
<i>P. melaninoqenica</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
<i>Peptococcus spp</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Enterococcus spp</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>		

Таблица 2

Схемы различных вариантов применения антибиотиков

Применение таблетированных форм антибиотиков при поверхностном локальном процессе	Выбор антибиотиков при парентеральном введении
Флуоксациллин + Ампициллин + Метронидазол	Ампициллин + Флуоксациллин + Метронидазол
Амоксициллин/Клавулановая кислота + Котримасазол + Метронидазол	Цефуросим (или Цефотаксим) + Метронидазол Ампициллин + Гентамицин + Метронидазол
Ципрофлоксацин + Метронидазол Ципрофлоксацин + Клиндамицин	Амоксициллин/Клавулановая кислота Ципрофлоксацин + Метронидазол
Монотерапия Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин + Клиндамицин Цефтазидим + Метронидазол
Клиндамицин Ампициллин/сульбактант (уназин)	Клиндамицин + Нетилмицин Клиндамицин + Диоксидин
Левифлоксацин Моксифлоксацин	Монотерапия Имипенем + циластатин (тиенем), меропенем
	Сульперазон (цефоперазон/сульбактан) Антибиотики второго ряда
	Цефалоспорины III–IV генерации Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
	MRSA – гликопептиды (ванкомицин, тейкопламин), линезолид (зивокс)
Выбор антибиотиков при проведении ступенчатой терапии	
Левифлоксацин: в течение 3–5 дней парентерально с последующим переходом на таблетированную форму	
Моксифлоксацин: в течение 3–5 дней парентерально с последующим переходом на таблетированную форму	

Таблица 3

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам

S. aureus; hemolytic streptococci	Enterococcus Faecalis	G-bacilli	Pseudomonas	Anaerobes
Фузидиновая кислота				Метронидазол
Flucloх				
Цефалоспорины*		Цефалоспорины	Ceftazidime	Cefoxitin
Клиндамицин				Клиндамицин
Гентамицин*+		Гентамицин	Гентамицин	
Co-amoxiclav	Co-amoxiclav	Co-amoxiclav	Co-amoxiclav	
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин	
Imipenem*	Imipenem	Imipenem	Imipenem	Imipenem

Примечание. * только парентерально; * + за исключением streptococci.

по данным разных исследований, от 2 до 10 видов аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных неспорообразующих бактерий (табл. 1).

Как правило, ассоциация микробных организмов сочетается с высокой обсемененностью тканей раны — 10^6 – 10^{11} микроорганизмов в 1г ткани, что в свою очередь коррелирует с общими проявлениями реакции организма

на источник интоксикации, а также выраженностью воспалительной реакции окружающих тканей [2, 8, 12, 13]. Кроме этого, ассоциация анаэробно-аэробной флоры отмечается синергизмом их патогенного действия и осложняет возможность купирования инфекционного процесса [2].

Говоря об антибактериальной терапии выделяют эмпирическую и целенаправленную тера-

пию. При эмпирической терапии, которая проводится до получения результатов посевов, рекомендуется назначать антибиотики широкого спектра действия с учетом возбудителей, наиболее часто выделяемых из гнойно-некротических очагов у больных сахарным диабетом.

Эмпирическая терапия проводится до получения результата микробиологического исследования из гнойного очага и играет одну из главных ролей в комплексной терапии у больных с гнойно-некротическими поражениями стоп при сахарном диабете (табл. 2).

Целенаправленная терапия проводится с учетом полученных данных состава микрофлоры, а также общей динамики течения раневого процесса [3, 4, 6, 10].

Нередко, вследствие длительности течения раневого процесса, у больных СД сохраняется открытая послеоперационная рана, которая определяет постоянный риск реинфицирования госпитальными высокорезистентными штаммами. Данные литературы [2,4,12,16] о чувствительности микроорганизмов, высеваемых наиболее часто из гнойных очагов при осложненном синдроме стопы диабетика, представлены в табл. 3.

Применение цефалоспоринов III поколения оправдано в большей степени в режиме комбинированной терапии [5, 7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании изучали эффективность применения следующей схемы антибактериальной терапии: цефалоспорины III поколения (клафоран, в сочетании с аминогликозидами (амикацин) и метронидазолом.

Клафоран (цефотаксим) — цефалоспорин III поколения, характеризуется высокой активностью в отношении грамотрицательных энтеробактерий, грамположительных микроорганизмов-стрептококков, стафилококков, пневмококков; цефотаксим не обладает значимой активностью против *P. aeruginosa*. Период полувыведения препарата 6 — 8 ч [5, 7].

Амикацин—аминогликозид III поколения, помимо высокой активности против грамотрицательных бактерий, обладает активностью против *P. aeruginosa* (является базовым препара-

том в схемах этиотропной терапии данной инфекции) [5].

Метронидазол — применяется в качестве антиаэробного средства.

Исследование проводили на базе отделения гнойно-септической хирургии ГKB № 81. Материал основан на анализе результатов лечения 352 больных, находящихся в стационаре по поводу осложненных форм диабетической стопы в возрасте от 36 до 84 лет. Мужчин было 149 (42,3%), женщин — 203 (57,7%). Характеристика больных по возрастному и половому составу представлена в табл. 4.

Длительность сахарного диабета у наблюдаемой категории больных в среднем составила более 15 лет, что несомненно влияло на тяжесть течения раневого процесса в связи с нейровегетативными нарушениями и выраженными изменениями микроциркуляции.

Отсутствие в отечественной хирургической практике рабочей классификации синдрома диабетической стопы позволяет нам предложить обобщенную классификацию, разработанную в нашей клинике, с учетом имеющих место морфоанатомических изменений стопы, с отражением состояния регионарного кровотока и сенсомоторных нарушений [3].

На основании предложенной классификации, у 189 больных (53,8%) диагностирована нейропатическая форма поражения стопы, у 163 (46,2%) — нейроишемическая. Нейроишемическая форма поражения стопы протекала с преобладанием нейропатии — у 65% и доминированием ишемии — у 35%.

В группе наблюдаемых больных представлены пациенты с I и II типом сахарного диабета. Распределение больных в зависимости от типа диабета, тяжести течения, инсулинозависимости, представлены в табл. 5.

Все изучаемые нами больные имели трофические нарушения в тканях стопы с формированием язв, абсцессов, флегмоны, остеомиелита, некроза, гангрены. У всех пациентов выполнялись различные органосохраняющие оперативные вмешательства на стопе (вскрытие и дренирование флегмоны, экзартикуляция пальцев, резекции стопы, некрэктомия).

Все исследуемые больные с момента поступления в стационар получали инсулинотерапию,

Таблица 4

Характеристика больных по половому и возрастному составу пациентов

Пол	Число пациентов											
	30–40 лет		41–50 лет		51–60 лет		61–70 лет		71–80 лет		81–90 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	–	–	13	3,8	41	11,5	68	19,2	27	7,7	–	–
Женщины	13	3,8	20	5,8	54	15,4	75	21,2	34	9,6	7	1,9

значительная часть группы — 75% больных до поступления в стационар получала сахароснижающие препараты. Уровень глюкозы крови в начале лечения, как правило, превышал 9,0 ммоль/л.

Дозы назначаемых препаратов составляли: клафоран — 1 г × 2 раза в сутки, внутривенно капельно в течение 7–10 дней; амикацин — 500 мг, внутримышечно 3 раза в сутки в течение 10 дней; метронидазол — 300 мг 3 раза в сутки в течение 8–10 дней. При этом у 149 больных (42,2%) указанная схема назначалась с первого дня поступления (эмпирический вариант терапии) и практически во всех случаях совпадала с чувствительностью к высеваемым возбудителям, у 203 пациентов (57,8%) указанная схема антибиотикотерапии проводилась как вариант целенаправленного лечения, после получения результатов посева, вследствие неадекватности курса эмпирической терапии другими антибактериальными препаратами. Количество оперированных больных в разные сроки с момента поступления в стационар составило 90,6%.

Характер микробной флоры у исследуемых больных, как и следовало ожидать, носил в большей степени поливалентный вариант с преимущественной ассоциацией в том или

ином случае нижеперечисленных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermalis*, *Streptococcus haemolyticus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.* По нашим данным, чувствительность микрофлоры к клафорану и другим антибиотикам, применяемым при лечении осложненных форм диабетической стопы, представлена на рис. 1.

Все больные получали комплексный вариант терапии. Одновременно с антибактериальной терапией все больные, как указывалось выше, переводились на инсулинотерапию; при этом в остром периоде применялся интенсивный вариант инсулинотерапии — частое (более 3 раз в сутки) подкожное или внутривенное введение небольших доз инсулина короткого действия под контролем гликемии. Патогенетическая терапия выражалась в применении препаратов альфа-липоевой кислоты: эспа-липон — 600 ЛЕ внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10–14 дней; берлитион — 600 ЛЕ по той же схеме.

В качестве препаратов, направленных на улучшение реологических свойств крови, применялся сулодексид (Весел Дуэ-Ф) — 600 ЛЕ внутривенно капельно в течение 14 дней; кроме этого практически все больные получали клексан 40 мг, подкожно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

С целью улучшения метаболических процессов тканей применялся актовегин 10%–250.0, внутривенно капельно на физиологическом растворе в течение 10 дней. У больных с нейроишемической формой обязательным компонентом было применение сосудорасширяющих препаратов, включая вазопростан (по 60 мкг внутривенно капельно — 10–15 суток). Широко применялись препараты, включающие витами-

Таблица 5

Характер заболевания и тяжесть его течения

Тип диабета	Количество больных	
	Абс.	%
I тип	41	11,5
II тип	311	88,5
– ИЗСД	203	65,4
– ИНЗСД	108	23,1
Тяжесть течения		
Средней тяжести	224	63,5
Тяжелое течение	128	36,5

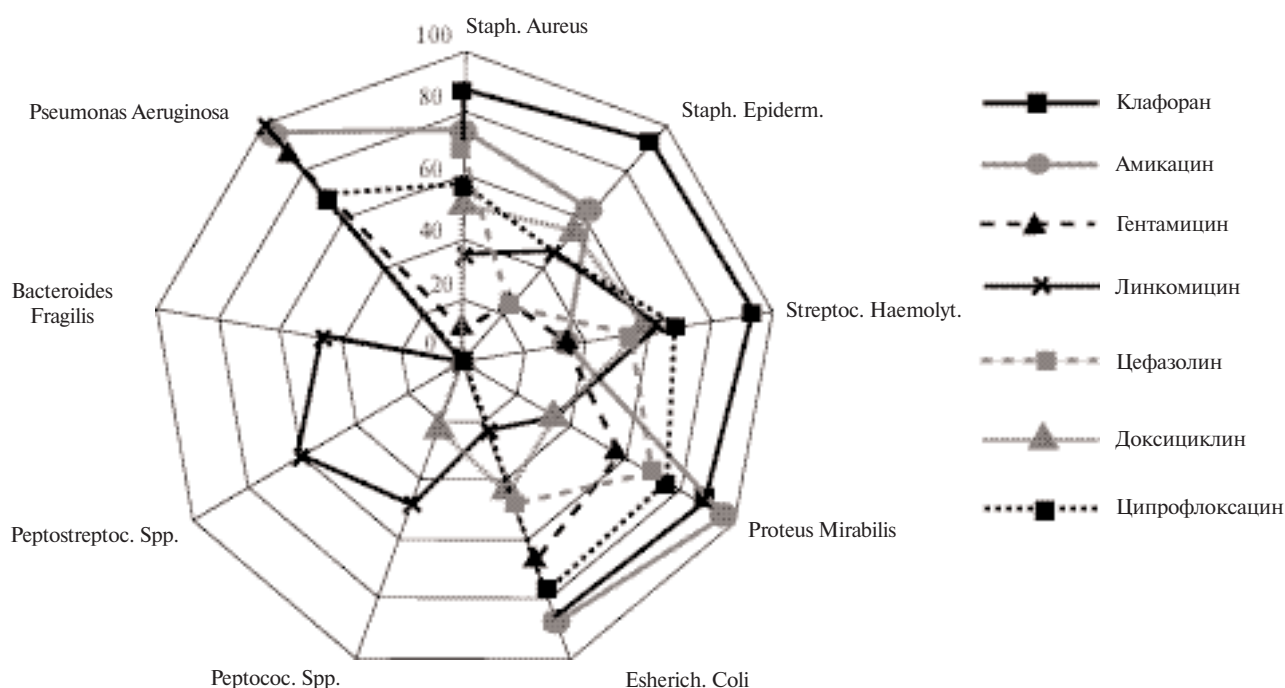


Рис. 1. Чувствительность микрофлоры к применяемым антибиотикам.

ны группы «В», курс ГБО терапии. Надо отметить, что кроме указанной терапии проводилась коррекция сопутствующих заболеваний, наличие которых у большинства больных объясняется возрастом.

Контрольная группа, которая состояла из 255 человек, была максимально приближена к исследуемой группе по всем характеристикам. Возрастной состав колебался от 33 до 80 лет. Больные так же преимущественно страдали сахарным диабетом II типа. Кроме этого, характер микробной флоры, высеваемый из очагов поражения, в этой группе больных соответствовал спектру бактерий в исследуемой группе. Комплексный вариант терапии был идентичен с контрольной группой, за исключением применяемых антибиотиков. Схемы, используемые в этой группе, были представлены следующими вариантами: гентамицин — 240 мг в сутки внутримышечно в течение 7 суток + линкомицин 30%—2,0 × 3 раза в сутки, внутримышечно в течение 10 дней + метронидазол 0,5 × 2 раза в сутки, внутрь в течение 10—14 дней; цефазолин 1,0 × 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней, доксициклин 0,1 г × 2 раза в сутки внутрь, в течение

7—10 дней; линкомицин 30%—2,0 × 3 раза в сутки, внутримышечно в течение 10 дней + ципрофлоксацин 500 мг × 2 раза в сутки, внутрь в течение 7—10 дней + метронидазол 0,5 г × 2 раза в сутки, внутрь в течение 10—14 дней. Антибактериальная терапия назначалась так же как вариант эмпирической терапии, так и целенаправленной, с учетом чувствительности культивируемых бактерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнивая полученные результаты, следует указать на динамику клинического течения заболевания. В исследуемой группе больных у большинства пациентов (84%) на 3 сутки можно было говорить о четкой положительной динамике: улучшение общего состояния, снижение лихорадки, лейкоцитоза. Локально у больных с нейропатической формой поражения стопы отмечалось уменьшение или исчезновение отека, гиперемии; купирование явлений лимфангоита, ограничение зон некроза, уменьшение отделяемого из ран; намечалась тенденция к очищению послеоперационных ран. У больных с нейроишемической формой поражения

отмечалась четкая тенденция к отграничению ран, купированию явлений перифокального воспаления, что позволяло перевести гнойно-некротический процесс в сухой тип. При дальнейшей терапии на 7–10-е сутки температура тела практически нормализовалась, что коррелировало с местным статусом: ограниченные раны очищались, появлялись грануляции, что позволяло переводить больных на профилактические дозы других антибиотиков. У больных с нейроишемической формой поражения к этому времени достигалось полное отграничение зон некроза, что позволяло решать вопрос о дальнейшей тактике ведения, включая реконструктивные операции на артериях нижних конечностей, что и было выполнено у 4 больных с хорошими результатами в отдаленном периоде. В лабораторных данных отмечалась нормализация показателей воспалительной реакции организма: снижение лейкоцитоза до допустимых цифр, уменьшение СОЭ, ликвидация нейтрофильного сдвига в лейкоцитарной формуле.

Микробная контаминация в ране в среднем снижалась до 10^3 микробных тел в 1 г ткани, до начала лечения, как правило, составляла 10^5 и выше. Говоря о цитологическом исследовании отпечатков из ран, следует отметить изменение клеточного состава. До начала лечения у подавляющего большинства больных (86%) тип цитогаммы носил гнойно-воспалительный либо гнойно-некротический характер, с преобладанием в отпечатках нейтрофилов в стадии распада и нейтрофилов в состоянии дегенерации и деструкции соответственно. У части больных (14%) цитология раневого процесса носила дегенеративно-воспалительный характер, клеточный состав при этом характеризовался присутствием нейтрофилов, находящихся в состоянии различной степени разрушения, а также большим количеством микроорганизмов. У всех пациентов в цитогаммах присутствовали макрофаги с незавершенным фагоцитозом. На 10 сутки лечения цитологическая картина менялась преимущественно на воспалительный и воспалительно-регенераторный типы, которые характеризовались преобладанием нейтрофильной реакции, высоким уровнем макрофагов с активизацией фагоцитоза, а также появлением в отпечатках фибробластов.

Говоря о контрольной группе больных, следует отметить, что аналогичные сроки применения препаратов в большом проценте случаев (61,3%), не позволяли добиться аналогичных результатов: сохранялся интермиттирующий тип лихорадки, у этой же группы больных имел место лейкоцитоз в пределах $10-13 \times 10^9/\text{л}$, высокие цифры СОЭ, сохранялся сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Местно отмечалось вялое течение раневого процесса, что зачастую требовало повторных оперативных вмешательств, некрэктомий.

Соответственно и характер цитогаммы у этой категории больных долгое время сохранялся по дегенеративно-воспалительному, гнойно-некротическому типу. Микробная контаминация в гнойном очаге на 7–10 сутки у 51% больных из контрольной группы составляла 10^4-10^5 бактерий на 1 г тканей.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что применение клафорана в комбинации с амикацином, метронидазолом, на фоне комплексного лечения в подавляющем большинстве случаев позволяет добиться желаемого результата у достаточно тяжелой группы больных, доказательством чего служит четкий клинический эффект и данные бактериологических исследований. Оптимизация доз препаратов и сроков введения позволяет избегать тяжелых побочных эффектов. В нашем исследовании у части больных (21%) отмечались диспептические явления, которые удалось купировать без отмены препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Вариант применения клафорана в комбинации с амикацином, метронидазолом в комплексном лечении осложненных форм синдрома «диабетической стопы» высокоэффективен и позволяет добиться желаемых результатов.

2. Эффективность препарата доказана на результатах лечения достаточно тяжелых форм синдрома «диабетической стопы», а указанная схема позволяет перекрыть практически весь спектр высеваемых возбудителей у данной категории больных.

3. Препарат дает быстрый и стойкий клинический эффект и достаточно легко переносится пациентами, включая старшую возрастную группу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В. К., Афанасьев А. Н., Хохлов А. М. Хирургическое лечение диабетической остеоартропатии, осложненной гнойно-некротическими поражениями стоп. // Хирургия. — 1999. — №8. — С. 40–44.
2. Светухин А. М., Земляной А. Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. — № 10. — С. 537–544.
3. Брискин Б. С., Тартаковский Е. А., Гвоздев Н. А. и др. Лечение осложнений «диабетической стопы» // Хирургия. — 1999. — № 10. — С. 53–56.
4. Брискин Б. С., Прошин А. В., Кузнецов Е. В. и др. Основные направления в комплексной терапии больных с осложненными формами стопы диабетика. // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 8. — С. 49–52.
5. Светухин А. М., Земляной А. Б., Блатун Л. С. и др. Роль и тактика антимикробной терапии в комплексном хирургическом лечении больных с различными формами синдрома диабетической стопы // Университеты практического врача. — 2003. — Выпуск 2. — С. 122–130.
6. Яковлев С. В. Обзор антибактериальных препаратов для лечения хирургических инфекций // Инфекции в хирургии. — 2003. — № 3. — С. 73–80.
7. Дибиров М. Д., Брискин Б. С. Хирургическое лечение осложнений диабетической ангиопатии // Москва. — 2001. — С. 327.
8. Яковлев С. В. Значение цефалоспориновых антибиотиков в лечении бактериальных инфекций в стационаре // Инфекция и антимикробная терапия. — 2000. — Т. 2, № 3., — С. 83–88.
9. Boyko E. J., Lipski B. A. Infektion and diabetes. // In: Harris (ed) Diabetes in America, 2 nd Ed. Bethesda, Md., National Institutes of Health Publication. — 1995. — P. 95–1468.
10. Gerding D. N. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes // Clin. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 20. — Sup. 2. — P. 283–288.
11. Cunha B. A. Antibiotic selection for diabetic foot infection: a review // J. Foot. Ankle. Surg. — 2003. — Vol. 39. — № 4. — P. 253–257.
12. Reiber G. E., Boyko E. J., Smith D. G. Lower extremity foot ulcer and amputations in diabetes // In: Harris MI, Cowie C, Stern MP, eds. Diabetes in America. 2 nd — 1995. — P. 95–1468.
13. Lipsky E. A. Infections problems of the foot in diabetic patients. // Levin and O Neals The Diabetic Foot. Bowker J. H., Pfeifer M. A. St. Louis, CV Mosby, 6 th Ed. — 2001. — P. 467–480.
14. Fu K. P., Lafredo S. C., Foleno B. et al. // Antimicrob Agents Chemoter. — 1992. — 36. — P. 860–866.
15. Joseph W. S., Axler D. A. Microbiology and antimicrobial therapy of diabetic foot infections // Clin Podiatr Med. Surg. — 1990. Jul., 7(3): 467–81.
16. Diamantopoulos E. J., Haritos D., Yfandi G., Grigoriadou M., Margariti G., Paniara O., Raptis S. A. Management and outcome of severe diabetic foot infections. // Exp Clin Endocrinol Diabetes. — 1998. — 106(4): 346–352.