

Стратегия комплексного лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы при критической ишемии и наличии резистентных форм возбудителей гнойной инфекции с применением бактериофагов на примере клинического наблюдения

Ю. С. Пасхалова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России
Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Контакты: Юлия Сергеевна Пасхалова, 9057176757@mail.ru

В статье представлено клиническое наблюдение, иллюстрирующее многоэтапность лечения гнойно-некротических поражений синдрома диабетической стопы при наличии резистентной флоры и критической ишемии пораженной конечности. Продемонстрированы важность командной работы при оказании медицинской помощи данной категории больных, а также необходимость использования в комплексном лечении адьювантной терапии, в частности бактериофагов.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма, критическая ишемия, местное лечение, фаготерапия, хирургическое лечение.

Для цитирования: Пасхалова Ю. С. Стратегия комплексного лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы при критической ишемии и наличии резистентных форм возбудителей гнойной инфекции с применением бактериофагов на примере клинического наблюдения. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2022; 9 (3): 38-45.

DOI: 10.25199/2408-9613-2022-9-3-38-45

cc by 4.0

Strategy of complex treatment of the neuroischemic form of diabetic foot syndrome in critical ischemia and in presence of resistant forms of purulent infection pathogens using bacteriophages on the example of clinical observation

Yu. S. Paskhalova

Federal State Budgetary Institution "A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" Ministry of Health of Russia
27 Bolshaya Serpuhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" Ministry of Education and Science of Russia

8 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russia

The article presents a clinical observation illustrating the multi-stage treatment of purulent-necrotic lesions of the diabetic foot syndrome in the presence of resistant flora and critical ischemia of the affected limb. The importance of teamwork in providing medical care to this category of patients, as well as the need to use adjuvant therapy, in particular, bacteriophages, in the complex treatment, is demonstrated.

Key words: diabetic foot syndrome, neuroischemic form, critical ischemia, local treatment, phage therapy, surgical treatment.

For citation: Paskhalova Yu. S. Strategy of complex treatment of the neuroischemic form of diabetic foot syndrome in critical ischemia and in presence of resistant forms of purulent infection pathogens using bacteriophages on the example of clinical observation. Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2022; 9 (3): 38-45.

Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы,

представляющие непосредственную угрозу или развитие язвенно-некротических процессов и гангрены стопы [1]. Согласно патогенетической классификации И. И. Дедова [1] выделяют:

- 1) нейропатическую форму СДС:
 - трофическая язва стопы;
 - диабетическая нейроостеоартропатия (стопа Шарко);
- 2) ишемическую форму СДС;
- 3) нейроишемическую форму СДС.

Наиболее сложной в плане разработки стратегии лечения, направленной на сохранение жизни и пораженной конечности больных, является нейроишемическая форма, так как сочетание неврологических и сосудистых нарушений потенцируют друг друга. Наличие у данной категории больных фоновых и сопутствующих заболеваний, а также других поздних осложнений сахарного диабета (СД) (диабетических ретинопатии и нефропатии, например) в значительной степени усугубляет ситуацию.

Нейроишемическая форма СДС проявляется гнойно-некротическим процессом различной степени выраженности и глубины (от акральных некрозов до гангрены всей стопы), а для правильной интерпретации патологических изменений, происходящих в организме больного, следует оценивать как гнойное поражение тканей стопы, так и выраженность ишемии.

Плохо компенсированный или длительно нелеченый СД 2-го типа сопровождается иммуносупрессивным состоянием, снижается также и местный иммунитет в ране, что усугубляется развитием гнойно-некротического процесса, зачастую вызванного бактериальными лекарственно-устойчивыми штаммами.

Оценка глубины и протяженности гнойно-некротического процесса возможна по нескольким

классификациям, однако в рутинной клинической практике наиболее удобной остается клинико-морфологическая классификация F. Wagner (табл. 1) [2].

Степень нарушения макрогемодинамики можно интерпретировать по любой удобной классификации (табл. 2) [3].

Вместе с тем интерпретация как глубины поражения тканей стопы, так и состояния сосудов пораженной конечности должна быть объективной и основываться не только на клинической картине, но и на данных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов.

Для оценки глубины поражения тканей стопы необходимы неоднократное проведение рентгенографического исследования в двух проекциях, а также выполнение качественного и количественного микробиологических исследований. Оценку выраженности ишемии в пораженной конечности следует начинать с неинвазивных методов исследования (особенно учитывая высокий риск наличия нефропатии) – ультразвукового дуплексного сканирования и транскутанной оксиметрии [1].

Основными проблемами при лечении пациентов с нейроишемической формой СДС являются:

- выраженная дистальная диабетическая полинейропатия;
- хроническая артериальная недостаточность артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии;
- гемодинамически значимое поражение дистального сосудистого русла;

Таблица 1. Клинико-морфологическая классификация F. Wagner (1981)

Table 1. Clinical and morphological classification of F. Wagner (1981)

Степень Rate	Клинические проявления Clinical manifestations
0	Язвенный дефект отсутствует, но есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные, суставные аномалии There is no ulcerative defect, but there is dry skin, coracoid deformity of toes, protrusion of the heads of metatarsal bones, and other bone and articular anomalies
I	Поверхностная язва без признаков инфицирования Superficial ulcer without signs of infection
II	Глубокая язва, обычно инфицированная, но без вовлечения в процесс костной ткани Deep ulcer, usually infected but without bone involvement
III	Глубокая язва с образованием абсцесса, с вовлечением в процесс костной ткани Deep ulcer with abscess formation, involving bone tissue in the process
IV	Ограниченная гангрена (пальца или части стопы) Limited gangrene (of the toe or part of the foot)
V	Гангрена всей стопы Gangrene of the entire foot

Таблица 2. Классификация хронической артериальной недостаточности сосудов нижних конечностей: степени по А. В. Покровскому, стадии по R. Fontaine и категории по R. Rutherford

Table 1. Classification of chronic arterial insufficiency of lower extremities vessels: degrees by A. V. Pokrovskiy, stages by R. Fontaine and categories by R. Rutherford

Классификация А. В. Покровского A. V Pokrovskiy classification		Классификация R. Fontaine R. Fontaine classification		Классификация R. Rutherford R. Rutherford classification	
Клиническая картина Clinical signs	Степень Degree	Клиническая картина Clinical signs	Степень Degree	Клиническая картина Clinical signs	Степень Degree
Асимптомная Asymptomatic	I	Асимптомная Asymptomatic	0	Асимптомная Asymptomatic	0
ПХ* более чем через 200 м IC* appears after more than 200 m	IIa	Невыраженная ПХ Unexpressed IC	I	Невыраженная ПХ Unexpressed IC	1
ПХ через 30–200 м IC appears after 30–200 m	IIб	Умеренная или тяжелая ПХ Moderate or severe IC	I	Умеренная ПХ Moderate IC	2
				Тяжелая ПХ Severe IC	3
ПХ менее чем через 30 м или боли покоя IC appears after less than 30 m or rest pain	III	Ишемическая боль покоя Ischemic rest pain	II	Ишемическая боль покоя Ischemic rest pain	4
Трофическая язва или гангрена Trophic ulcer or gangrene	IV	Трофическая язва или гангрена Trophic ulcer or gangrene	III	Ограниченное поражение Limited lesion	
				Распространенное поражение Widespread lesion	

*ПХ – перемежающаяся хромота
 IC – intermittent claudication

• гнойно-некротические процессы на стопе, вызываемые ассоциациями микроорганизмов, с высоким процентом выделения «проблемных» и резистентных штаммов;

• дефицит пластического материала, необходимого для формирования функциональной и опороспособной культи стопы, который является следствием патогенетически оправданных неоднократных хирургических обработок.

Одной из важнейших задач при лечении больных СДС является взвешенный подход к системной антибактериальной терапии, в том числе возможное введение в схему лечения альтернативных препаратов, направленных на лизис возбудителя в очаге. В моделях на мышах S. Chhibber et al. получили многообещающие результаты комбинированной терапии с

использованием антибиотика и коктейля бактериофагов – комбинированная терапия показала себя намного более эффективной в прекращении инфекционного процесса (оценивалась по показателям бактериальной нагрузки, глубины поражения тканей, активности миелопероксидазы и гистопатологическому анализу) [4].

Очерченный выше круг проблем делает задачу комплексного лечения гнойно-некротических поражений нейроишемической формы СДС мультидисциплинарной, а работу команды хорошо иллюстрирует описанное ниже клиническое наблюдение.

Описание клинического наблюдения

Пациент Г., 70 лет, обратился с жалобами на наличие незаживающей раны после экзартикуляции V пальца, почернение IV пальца, наличие некротической раны в пяточной области, боль и отек правой стопы (рис. 1).



Рис. 1. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма, сухая гангрена IV пальца и некротическая рана после экзартикуляции V пальца правой стопы. Внешний вид правой стопы при поступлении
Fig. 1. Diabetic foot syndrome, neuro-ischemic form, dry gangrene of the fourth toe and necrotic wound after exarticulation of the fifth toe of the right foot. Appearance of the right foot on admission

Анамнез заболевания: с 1991 г. страдает СД 2-го типа, находится на постоянной инсулинотерапии, показатели гликемии на уровне 7–8,5 ммоль/л. В течение последних 5 лет наблюдаются явления перемежающейся хромоты, которая, со слов пациента, сильно не ограничивала его физическую активность. Около 6 мес назад появился язвенный дефект на подошвенной поверхности правой стопы. Проводилось лечение по месту жительства без выраженного положительного эффекта. В сентябре отметил почернение V пальца. По месту жительства выполнена экзартикуляция V пальца с резекцией головки плюсневой кости, и с незаживающей раной пациент выписан из стационара.

Ангиография: гемодинамически значимый стеноз седалищной артерии в средней трети бедра, ее окклюзия в дистальной трети с переходом в окклюзию подколенной артерии, поверхностная бедренная артерия гипоплазирована с уровня проксимальной трети – тип 2b по классификации J. Pillet; магистральные артерии ниже коленного сустава не определяются, кровоток на голени и стопе коллатерального типа (рис. 2).

Дообследование выявило следующие клинические проблемы, существенно влияющие на выбор стратегии и тактики лечения пациента.

- Глубокая ишемия тканей дистального отдела стопы с переходом на область плюсны по передненаружной поверхности и распространением некроза до пяточной области по наружной поверхности.

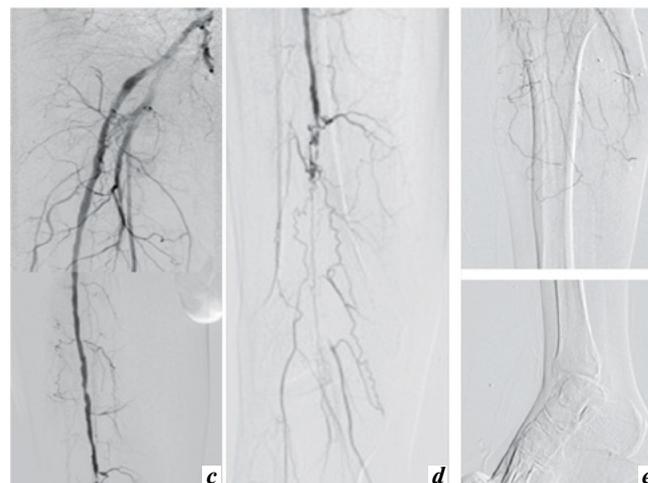
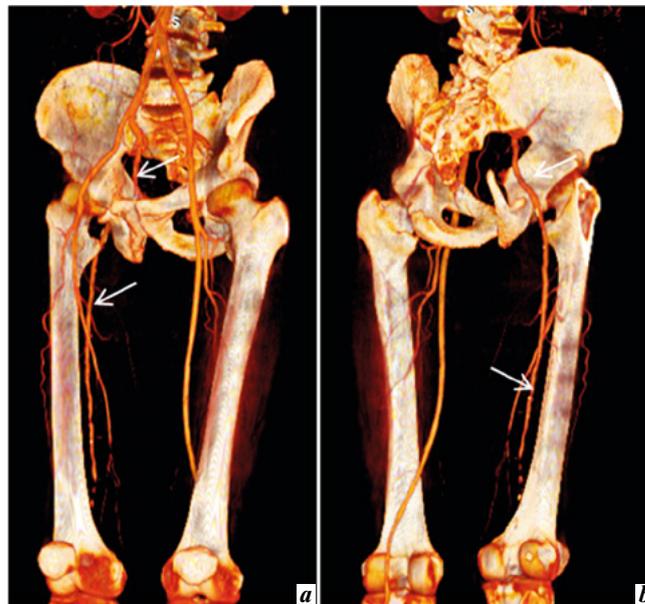


Рис. 2. 3D-реконструкция (a) и ангиограммы при поступлении в стационар: гемодинамически значимый стеноз седалищной артерии в средней трети бедра (стрелки), ее окклюзия в дистальной трети (b) с переходом в окклюзию подколенной артерии (c), поверхностная бедренная артерия гипоплазирована с уровня проксимальной трети – тип 2b по классификации J. Pillet (b, c); магистральные артерии ниже коленного сустава не определяются, кровоток на голени и стопе коллатерального типа (d, e)

Fig. 2. 3D reconstruction (a) and angiograms upon admission to the hospital: hemodynamically significant sciatic artery stenosis in the middle third of the thigh (arrows), its occlusion in the distal third (b) with the transition to occlusion of the popliteal artery (c), SFA is hypoplastic from the level of the proximal third - type 2b according to J. Pillet classification (b, c); main arteries below the knee joint are not determined, blood flow in the lower leg and foot is of collateral type (d, e)

- Тяжелое многоуровневое поражение магистральных артерий нижних конечностей на фоне имеющейся врожденной аномалии сосудистого русла в стадии критической ишемии: показатель транскутанной оксиметрии на стопе 9 мм рт. ст. в положении лежа, 14 мм рт. ст. – в положении сидя.

• Наличие мультифокального атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз) и фонового СД с высоким риском анестезиологического пособия и развития периоперационных осложнений.

Учитывая значительный риск высокой ампутации и наличие сухой гангрены дистального отдела провой стопы (Wagner IV), с целью попытки сохранения пораженной стопы первым этапом решено было выполнить реваскуляризацию пораженной конечности. Оптимальным вариантом коррекции магистрального артериального кровотока в данной клинической ситуации являлось рентгенэндоваскулярное вмешательство в объеме баллонной ангиопластики седалищной артерии, подколенной артерии, передней, задней большеберцовых артерий, артерии тыла стопы, латеральной подошвенной артерии с имплантацией самораскрывающихся стентов в седалищную и подколенную артерии с хорошим непосредственным техническим результатом в виде восстановления магистрального антеградного кровотока до артерий стопы вплоть до артериальной подошвенной дуги и пальцевых артерий в зоне ишемии (рис. 3).

Восстановление кровотока в пораженной стопе, несмотря на местное (ежедневная обработка ран растворами антисептиков, перевязки с 1,0 % раствором повидон-йода) и системное (антибактериальная, симптоматическая терапия) лечение, привело к активизации хирургической инфекции в тканях стопы с переходом раневого процесса из «сухого» некроза во флегмону подошвенной поверхности стопы, что потребовало хирургического лечения в объеме хирургической обработки гнойного очага с удалением всех явно нежизнеспособных, пропитанных гноем мягких тканей, а также экзартикуляции IV пальца правой стопы.

Операция не носила радикального характера и была направлена на санацию гнойного очага, так как в ранние сроки после реваскуляризации невозможно определить истинную границу жизнеспособности тканей (часть тканей восстанавливается лишь спустя 3–4 нед после реваскуляризации).

Избыточный радикализм при выполнении хирургической обработки до реваскуляризации и в ранние сроки после восстановления кровотока приводит к выраженному дефициту покровных и мягких тканей, а в ряде случаев — даже к невозможности сохранения пораженной стопы!

По данным интраоперационного микробиологического исследования в биоптатах из ран выявлены *Ps. aeruginosa* — 10^7 ; *Proteus mirabilis* — 10^8 ; *St. aureus* — 10^9 (MRSA). В связи с этим на 12-е сут после баллонной ангиопластики выполнена повторная хирургическая обработка обширной гнойно-некротической раны правой стопы в объеме удаления всех некротизированных мягких тканей боковой и подошвенной поверхности правой стопы, резекции дистальных отделов IV, V плюсневых костей (рис. 4).

По данным интраоперационного микробиологического исследования в биоптатах из ран выявлены *Ps. aeruginosa* — 10^5 и *St. aureus* — 10^5 (MRSA), коррекция системной антибактериальной терапии была проблематична и к комплексному лечению было решено добавить фаготерапию. Лекарственный препарат бактериофага был подобран на основании фагограммы, показавшей наибольшую активность пиобактериофага в отношении выделенных возбудителей.

Пиобактериофаг поливалентный очищенный (НПО «Микроген», г. Уфа, Россия) содержит фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*,

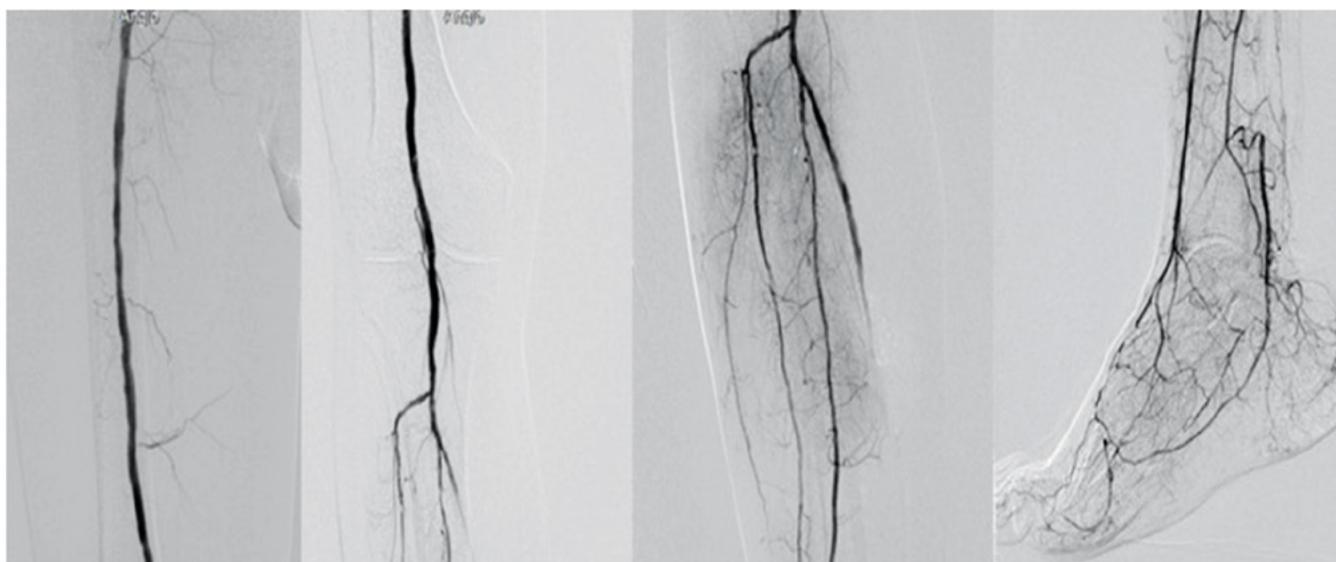


Рис. 3. Ангиограммы после рентгенэндоваскулярного вмешательства: восстановлен магистральный антеградный кровоток до пальцевых артерий
Fig. 3. Angiograms after endovascular intervention: restored main antegrade blood flow to the digital arteries

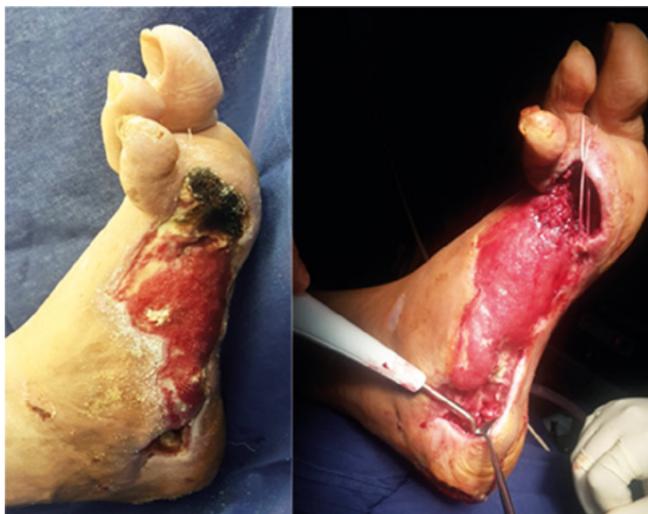


Рис. 4. Внешний вид раны правой стопы до и во время повторной хирургической обработки

Fig. 4. Appearance of the wound of the right foot before and during repeated surgical treatment

энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Препарат выпускается в жидкой форме, в инструкции по применению предусмотрена возможность как местной терапии путем промывания и примочек в ране, так и системной терапии — приема внутрь, что обеспечивает комплексное воздействие. Пиобактериофаг применяли местно (2 перевязки в сутки — утром и вечером) и внутрь (по 20 мл 3 раза в сутки — утром, днем, вечером) в течение 14 сут.

Спустя 14 сут комплексного лечения в сочетании с фаготерапией удалось достигнуть перехода раневого процесса в репаративную стадию (рис. 5), что позволило приступить к реконструктивному этапу лечения.



Рис. 5. Внешний вид раны спустя 14 сут комплексного лечения, включая местного и общего фаготерапию

Fig. 5. Appearance of the wound after 14 days of complex treatment, including local and general phage therapy

При контрольном ультразвуковом дуплексном сканировании артерий нижних конечностей сохранялся магистрально-измененный характер кровотока в зоне ревааскуляризации; $TcPO_2$ на тыльной поверхности правой стопы на уровне основания плюсны лежа — 32 мм рт. ст., сидя — 44 мм рт. ст.; на подошвенной поверхности перивульнарно $TcPO_2$ лежа — 36 мм рт. ст., сидя — 52 мм рт. ст. Из раневого отделяемого роста микроорганизмов не определяется. Регенераторный тип цитограмм. Была выполнена повторная хирургическая обработка с пластикой раны местными тканями (рис. 6).



Рис. 6. Внешний вид и рентгенограммы культи правой стопы спустя 10 сут после пластической реконструкции стопы

Fig. 6. Appearance and radiographs of the stump of the right foot 10 days after plastic reconstruction of the foot

При контрольном ультразвуковом дуплексном сканировании через 5 мес после реваскуляризации: кровотоков в правой нижней конечности магистрально-измененного типа, в седалищной артерии стенозы до 30,0 %, в артериях голени стенозы до 60,0 %. Рентгенологически и клинически данных за наличие и прогрессирование гнойного процесса не выявлено, остаточные раны заживают вторичным натяжением, состояние окружающих раневой дефект тканей удовлетворительное (рис. 7). Культи правой стопы опороспособна. Пациент ходит в индивидуально изготовленной ортопедической обуви.

Период безрецидивного катamnестического наблюдения за больным составляет более 15 лет (рис. 8).

Заключение

Лечение пациентов с нейроишемической формой СДС, особенно при наличии полирезистентной флоры и критической ишемии пораженной конечности, — задача сложная, но невероятно творческая. С многочисленными проблемами, диагностируемыми у данной категории больных, под силу справиться мультидисциплинарной команде, включающей специалиста по лечению ран (гнойного хирурга), эндокринолога, сосудистого/рентгенэндоваскулярного хирурга, ортопеда, кардиолога и терапевта, и с использованием в ряде случаев даже адъювантных методов лечения, к которым, например, можно отнести фаготерапию (местную и системную). Применение всего диагностического и современного лечебного потенциала позволяет сохранять функциональную и опороспособную культю стопы в 92,8 % наблюдений, а у 74,4 % больных — выполнять пластическую реконструкцию стопы, завершая лечение заживлением первичным натяжением, являющимся наиболее благоприятным вариантом для профилактики рецидивов язвенно-некротических процессов при СДС [5]. Добиться хороших отдаленных результатов позволяют динамическое диспансерное наблюдение больных в кабинете диабетической стопы (эндокринолог, хирург, сосудистый хирург, врач функциональной диагностики, ортопед), регулярный подологический уход (удаление гиперкератоза, использование специальной косметики для увлажнения кожи, подходящей для диабетической стопы), ношение индивидуальной ортопедической обуви и стелек.



Рис. 7. Внешний вид и рентгенограмма культи правой стопы спустя 5 мес после выписки из стационара

Fig. 7. Appearance and radiograph of the stump of the right foot 5 months after discharge from the hospital



Рис. 8. Внешний вид культи правой стопы спустя 15 лет после выписки из стационара

Fig. 8. Appearance of the stump of the right foot 15 years after discharge from the hospital

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study had no sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й вып. М., 2021. [*Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus = Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom / pod redaktsiyey I. I. Dedova, M. V. Shestakovoy, A. Yu. Mayorova. 10-y vyp. M., 2021. (In Russ.)*]
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М., 2019. [*National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities = Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey. M., 2019. (In Russ.)*]
3. Wagner F. W. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981; 2 (2): 64–122.
4. Chhibber S., Kaur T., Sandeep Kaur. Co-therapusing lytic bacteriophage and linezolid: effective treatment in eliminating methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from diabetic foot infections. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56022.
5. Пасхалова Ю. С. Стратегия хирургического лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [*Paskhalova Yu. S. Strategiya khirurgicheskogo lecheniya neyro-ishemicheskoy formy sindroma diabeticheskoy stopy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2011. (In Russ.)*]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия Сергеевна Пасхалова — старший научный сотрудник отдела ран и раневых инфекций ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, доцент кафедры медицины катастроф МИ РУДН, врач-хирург, к.м.н.

Yuliya S. Paskhalova — Senior Researcher, Wounds and Wound Infections Department in Federal State Budgetary Institution "A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" Ministry of Health of Russia, Associate Professor of Disaster Medicine Department in Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" Ministry of Education and Science of Russia, surgeon, MD, Ph.D.

Авторы: Ю. С. Пасхалова

Authors: Yu. S. Paskhalova

Участие авторов:

Концепция и дизайн — Ю. С. Пасхалова
Сбор и обработка материала — Ю. С. Пасхалова
Написание текста — Ю. С. Пасхалова
Редактирование — Ю. С. Пасхалова

Author contribution :

Concept and design — Yu. S. Paskhalova
Material collection and processing — Yu. S. Paskhalova
Text writing — Yu. S. Paskhalova
Editing — Yu. S. Paskhalova