

АВСТРАЛІЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ СТОПИ, ПОВ'ЯЗАНОЇ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: ЧАСТИНА АВСТРАЛІЙСЬКОЇ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНОЇ НАСТАНОВИ З ПАТОЛОГІЇ СТОПИ, ПОВ'ЯЗАНОЇ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (2021)

Переклав д-р мед. наук Костянтин Бобришев

Австралійські експерти адаптували до умов своєї країни настанову Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (International Working Group on the Diabetic Foot – IWGDF, 2019).

Для доказової оцінки кожної рекомендації користувалися системою GRADE. Ми переклали найважливішу інформацію, наведену австралійськими експертами.

1a

Клінічна проблема: чи існує у хворого на цукровий діабет (ЦД) з інфекцією стопи взаємозв'язок між тяжкістю процесу (за критеріями IWGDF/IDSA) та частотою несприятливих наслідків? (Прикладами таких наслідків є потреба в госпіталізації, нездатність вилікувати інфекцію, ампутація ноги).

Рекомендація 1a. Діагностуйте пов'язану із ЦД інфекцію м'яких тканин стопи (IMTC), зважаючи на клінічні дані, зокрема суб'єктивні й об'єктивні ознаки системного та місцевого запалення (сила рекомендації – велика; якість доказової бази – низька).

Коментар. Клінічна діагностика може виявитися складною в осіб із темною шкірою: в них менш виражений кольоровий градієнт між інфікованими та неінфікованими тканинами.

Рекомендація 1b. Оцінюйте тяжкість будь-якої IMTC, пов'язаної із ЦД, користуючись класифікацією IWGDF/IDSA (велика; помірна).

Коментар. Класифікацію IWGDF/IDSA було обрано через її нещодавнє (2019 р.) оновлення. Медичні працівники також часто користуються класифікацією WIFI (Wound, Ischemia and Foot Infection), яка розроблена Товариством судинних хірургів. Вона дуже подібна до класифікації IWGDF/IDSA. Найсуттєвіша відмінність класифікації WIFI полягає у відсутності окремої позначки «О». За класифікацією IWGDF/IDSA, цю позначку треба ставити після констатації ступеня 3 (помірна інфекція) або 4 (тяжка інфекція), якщо хворий має супутній остеомієліт. Класифікація IWGDF/IDSA передбачає діагностику синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Розпізнавання ССЗВ серед іншого потребує визначення кількості лейкоцитів та їхніх незрілих форм у периферичній крові, а також парціального тиску CO_2 . Це можливо дослідити не в усіх лікувальних закладах. Проте навіть за відсутності цих показників чутливість діагностики ССЗВ знижується незначно.

1b

Клінічна проблема: які хворі, що звертаються по допомогу з приводу ЦД й інфекції стопи, мають бути госпіталізовані для лікування цієї інфекції?

Рекомендація 2. Розглядайте доцільність госпіталізації в усіх хворих на ЦД із тяжкою (ступеня 4) інфекцією стопи, а також у пацієнтів із помірною (ступеня 3) інфекцією, якщо вона складна чи асоціюється з найважливішими супутніми хворобами, котрі можуть впливати на її перебіг (велика; низька).

Коментар. У віддалених місцях дотримуватися цієї рекомендації може бути важко. У таких випадках хірургічні втручання або парентеральне введення антибіотиків виконують амбулаторно.

2a

Клінічна проблема: як добре діагностичні критерії інфекції м'яких тканин (за IWGDF/IDSA) корелюють з іншими методами діагностики в осіб із ЦД та можливою інфекцією стопи?

Рекомендація 3. Розглядайте доцільність призначення сироваткових біомаркерів запалення в осіб із ЦД та можливою інфекцією стопи, в яких дані клінічного дослідження виявилися суперечливими або такими, що не можуть бути інтерпретовані. Додатковими методами, котрі допомагають встановити діагноз, є С-реактивний білок (СРБ), швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) або прокальцитонін (слабка; низька).

Коментар. СРБ демонструє найкращу кореляцію з тяжкістю інфекції. Крім того, СРБ здатний швидко змінюватися, що допомагає оцінювати динаміку інфекції. Тому для багатьох медичних закладів цей біомаркер є найкориснішим.

2b

Клінічна проблема: чи корелюють діагностичні критерії інфекції м'яких тканин (за IWGDF/IDSA) з результатами кількісної мікробіології або вимірювання шкірної температури в осіб із ЦД та можливою інфекцією стопи?

Рекомендація 4. Для діагностики ІМТС, пов'язаної із ЦД, ми не рекомендуємо застосовувати кількісний мікробіологічний аналіз або вимірювання шкірної температури, оскільки ці методи не є корисними (слабка; низька).

Коментар. Треба вивчити використання в умовах телемедицини ще й інфрачервоної візуалізації з експертною оцінкою світлин.

3

Клінічна проблема: які діагностичні методи в осіб із ЦД та можливою кістковою інфекцією стопи найкраще корелюють із наявністю остеомієліту, діагностованого за допомогою бактеріологічного та/або гістологічного дослідження зразків кістки?

Рекомендація 5. В осіб із ЦД та можливим остеомієлітом стопи для початкової діагностики останнього ми рекомендуємо одночасно застосовувати вивчення зразків кістки, ШЗЕ (або СРБ та/чи прокальцитонін) і звичайне рентгенологічне дослідження (велика; помірна).

Рекомендація 6a. Якщо в осіб із ЦД та можливим остеомієлітом стопи результати звичайного рентгенологічного дослідження та клінічні й лабораторні дані свідчать на користь остеомієліту, ми не рекомендуємо користуватися для його підтвердження будь-якими іншими методами візуалізації стопи (велика; низька).

Коментар. У деяких пацієнтів додаткові методи візуалізації можуть бути потрібні для встановлення ступеня уражень або наявності ускладнень.

Рекомендація 6b. Якщо діагноз остеомієліту залишається сумнівним, розглядайте призначення складніших методів візуалізації, зокрема магнітно-резонансної томографії, позитронно-емісійної томографії з 18F-фтордезоксиглюкозою або лейкоцитарної скінтиграфії (сумісно з комп'ютерною томографією або без неї) (велика; помірна).

Коментар. Усі наведені вище методи діагностики остеомієліту характеризуються добрими чутливістю та специфічністю.

Рекомендація 7. В осіб із ЦД та можливим остеомієлітом стопи, в яких, щоб обрати адекватну терапію, потрібно визначити остаточний діагноз або встановити причинну мікрофлору, отримуйте (хірургічним або перкутанним методом) зразок кістки для його гістологічного дослідження чи виділення з нього культури клінічно релевантних мікроорганізмів (велика; низька).

Коментар. Рекомендація ґрунтується на уявленні щодо біопсії як золотого стандарту в діагностиці остеомієліту. Біопсія особливо корисна в разі неефективного лікування інфекції / високого ризику резистентності до антибіотиків. Теоретично біопсія асоціюється з ризиком інфікування та потенційним ризиком перелому.

4

Клінічна проблема: чи забезпечують зразки ранових тканин (отриманих за допомогою кюретажу або біопсії) корисніші порівняно з рановими мазками клінічні дані щодо росту патогенних мікроорганізмів?

Рекомендація 8a. В осіб із ЦД та можливим остеомієлітом стопи для початкової діагностики останнього ми рекомендуємо одночасно вивчати зразки кістки, ШЗЕ (або СРБ та/чи прокальцитонін) і проводити звичайне рентгенологічне дослідження (велика; помірна).

Коментар. Дослідження культури важливе не лише для встановлення патогенних мікроорганізмів, але й для визначення профілю їхньої чутливості.

Рекомендація 8b. При ІМТС, пов'язаній із ЦД, отримуйте, користуючись асептичною технікою забору, зразок тканини з виразки для бактеріологічного дослідження (за допомогою кюретажу або біопсії) (велика; помірна).

5

Клінічна проблема: чи молекулярні (генотипові) мікробіологічні тести краще, ніж стандартні (фенотипові) бактеріологічні дослідження, розпізнають клінічно значущі патогени, наявність яких потребує в осіб із ЦД й інфекцією стопи призначення терапії антибіотиками?

Рекомендація 9. Не використовуйте молекулярні мікробіологічні тести (крім звичайних бактеріологічних досліджень) для початкової ідентифікації патогенної мікрофлори з тканинних зразків при ІМТС, пов'язаній із ЦД (велика; помірна).

6

Клінічна проблема: чи існує особливий режим антибіотикотерапії (специфічний засіб, шлях введення, тривалість), який краще, ніж будь-який інший, лікує інфекції м'яких тканин і кісток стопи при ЦД?

Рекомендація 10. Лікуйте інфекцію стопи, пов'язану із ЦД, тим антибіотиком, який продемонстрував ефективність у рандомізованому контрольованому клінічному випробуванні та який підходить конкретному пацієнтові. До антибіотиків, що можуть розглядатися, відносять пеніциліни, цефалоспорини,

карбапенеми, метронідазол (у комбінації з іншим антибіотиком), кліндаміцин, лінезолід, даптоміцин, фторхінолони, ванкоміцин, але не тигециклін (велика; висока).

Коментар. Більшість клінічних випробувань показала, що досліджені антибіотики за своєю ефективністю не поступаються один одному. Отже, ймовірно, інші препарати, які не вивчалися в клінічних випробуваннях, можуть бути не менш ефективними. Це, зокрема, стосується котримоксазолу та доксицикліну, котрі в Австралії часто призначають при інфекціях стопи, пов'язаних із ЦД. На вибір антибіотика впливають численні додаткові чинники. До них належать тяжкість інфекції, шлях введення препарату, побічні ефекти, результати поточного та попереднього мікробіологічних досліджень, місцева резистентність мікрофлори до антибіотиків, регуляторні акти щодо їх належного використання, їхня вартість і доступність. Деякі з антибіотиків призначають лише у високоспеціалізованих закладах, але навіть там якісь препарати можуть бути відсутні.

Рекомендація 11. Для лікування інфекції стопи, пов'язаної із ЦД, обирайте антибіотик, зважаючи на ймовірний або ідентифікований мікроорганізм і його чутливість до антибіотика; тяжкість перебігу інфекції; опубліковані дані щодо ефективності препарату при цій патології; ризик розвитку побічних реакцій (включно із супутнім порушенням коменсальної флори); ймовірність взаємодії між ліками; доступність антибіотика; його вартість (велика; помірна).

Коментар. Наведений перелік не є вичерпним: існує велика кількість чинників, що визначаються пацієнтом. До них належать згода пацієнта зі шляхом введення антибіотика та рекомендованою частотою прийому, його прихильність до призначеного режиму лікування, бажання лікуватися амбулаторно або в інших умовах. Окрім того, враховуючи вимоги моніторингу за чутливістю мікрофлори, треба призначати антибіотики з найвужчими спектрами дії. Проте іноді виникає потреба у використанні антибіотиків широкого спектра, наприклад якщо хворий нещодавно переніс інфекцію, в разі колонізації полірезистентними мікроорганізмами (зокрема, метицилінорезистентними *Staphylococcus aureus*) або на тлі підвищеного ризику їхньої наявності (за даними профілю локальної чутливості до антибіотиків).

Рекомендація 12. Усіх хворих на ЦД із тяжкою (ступеня 4) інфекцією шкіри та м'яких тканин стопи лікуйте, починаючи з парентеральних антибіотиків. Переходьте до перорального введення, якщо до нього немає протипоказань, клінічний стан хворого покращився, а відповідний пероральний антибіотик є доступним (велика; дуже низька).

Рекомендація 13. Усіх пацієнтів із легкою (ступеня 2) та більшість пацієнтів із помірною (ступеня 3) інфекцією стопи, пов'язаною із ЦД, лікуйте пероральними антибіотиками. Таке лікування треба проводити від самого початку або після покращання стану на тлі стартової внутрішньовенної терапії (слабка; низька).

Коментар. IWGDF наголошує на потребі подальшого вивчення ефективності пероральної терапії, призначеної від самого початку лікування, порівняно зі стартовим пероральним введенням антибіотиків пацієнтам із помірною (ступеня 3) інфекцією стопи, пов'язаною із ЦД.

Рекомендація 14. Ми радимо не використовувати жодний із наявних топічних антибактеріальних засобів для лікування легкої (ступеня 2) інфекції стопи, пов'язаної із ЦД (слабка; помірна).

Коментар. З одного боку, доказів ефективності топічних антибактеріальних засобів немає. З іншого боку, вони підвищують ризик розвитку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків.

Рекомендація 15a. При інфекції шкіри або м'яких тканин, пов'язаній із ЦД, призначайте терапію антибіотиками протягом 1-2 тижнів (велика; висока).

Рекомендація 15b. Якщо перебіг інфекції покращився, але залишається тяжким, а зворотний розвиток відбувається повільніше, ніж очікувалося, розгляньте доцільність продовження терапії до 3-4 тижнів (слабка; низька).

Рекомендація 15c. Якщо ознаки інфекції не зникли після 4 тижнів від початку адекватної терапії, повторно огляньте пацієнта та ще раз обміркуйте потребу подальшого обстеження або змініть лікування (велика; низька).

Рекомендація 16. За легкої (ступеня 2) гострої інфекції стопи, пов'язаної із ЦД, у хворих, які останнім часом не приймали антибіотик, розгляньте доцільність цільової емпіричної антибактеріальної терапії проти аеробної грампозитивної патогенної мікрофлори (β -гемолітичних стрептококів і *Staphylococcus aureus*) (слабка; низька).

Коментар. У літературі під гострим перебігом інфекції розуміють її тривалість від 2 до 6 тижнів. У цій настанові гострим вважається перебіг, за якого ознаки інфекції зберігаються <4 тижні. Якщо ж тривалість виразкоутворення становить >6 тижнів або якщо хворий останнім часом приймав антибіотики, потрібно призначати антибіотики ширшого спектра дії.

Рекомендація 17. Для пацієнтів, яких лікували антибіотиками декілька тижнів тому та які мають хронічні інфекції, або тяжке ішемічне ураження кінцівок, або помірну (ступеня 3) чи тяжку (ступеня 4) інфекцію стоп, ми радимо обирати емпіричну антибактеріальну терапію, котра покриває грампозитивну мікрофлору, грамнегативну мікрофлору, що часто ідентифікується, й імовірно облігатних анаеробів – у разі помірної (ступеня 3) чи тяжкої (ступеня 4) інфекції стоп, пов'язаної із ЦД. Потім перегляньте схему цієї терапії, враховуючи як клінічну відповідь, так і результати бактеріологічного дослідження та визначення чутливості до антибіотиків (слабка; низька).

Рекомендація 18. В емпіричній терапії, спрямованій проти *Pseudomonas aeruginosa*, зазвичай немає потреби, проте її доцільність варто розглянути, якщо за декілька тижнів до цього *P. aeruginosa* було виділено в посівах з ураженої ділянки або в разі перебування хворого в умовах тропічного/субтропічного клімату – для щонайменше помірної (ступеня 3) або тяжкої (ступеня 4) інфекції (слабка; низька).

Рекомендація 19. Не лікуйте системними чи топічними антибіотиками виразки стоп без клінічних ознак інфекції для того, щоби зменшити ризик інфекції або стимулювати загоєння виразок (велика; низька).



Клінічна проблема: чи існують у людини із ЦД й остеомієлітом стопи такі обставини, за яких нехірургічне лікування (призначення лише антибіотиків) є таким самим безпечним й ефективним (для досягнення ремісії), як і хірургічне втручання?

Рекомендація 20. Лікарі нехірургічного профілю мають невідкладно проконсультуватися з хірургом у разі тяжкої (ступеня 4) або помірної (ступеня 3) інфекції, ускладненої великою гангrenoю, некротичним процесом, ознаками глибокого (розташованого під фасцією) абсцесу чи компартмент-синдрому й ішемією ніг (велика; низька).

Рекомендація 21a. У хворих на ЦД із неускладненим остеомієлітом передньої частини стопи, в яких немає іншого показання до хірургічного втручання, розгляньте доцільність антибактеріальної терапії без застосування хірургічної резекції стопи (велика; помірна).

Коментар. Існує лише одне рандомізоване контрольоване клінічне випробування, що досліджувало терапію остеомієліту стопи у хворих на ЦД (J. Lazaro-Martinez і співавт., 2014). Згідно з його критеріями виключення неускладнений остеомієліт передньої частини стопи діагностується за відсутності тяжкої (ступеня 4) інфекції та будь-якої ознаки з такого переліку: інфекції з некрозом тканини; кістки, що розташовані на дні виразки; ураження нирок; хвороби периферичних артерій.

Рекомендація 21b. Невідкладно оцініть потребу як у хірургічному лікуванні, так і в інтенсивному післяопераційному медичному та хірургічному спостереженні в пацієнта з імовірним остеомієлітом стопи, пов'язаним із ЦД, та супутньою інфекцією м'яких тканин (велика; помірна).

Рекомендація 22. Обирайте ті антибіотики для лікування остеомієліту стопи, пов'язаного із ЦД, які продемонстрували ефективність при остеомієліті в клінічних дослідженнях (велика; низька).

Коментар. Існує лише невелика кількість клінічних випробувань, у яких досліджували використання антибіотиків при остеомієліті, пов'язаному із ЦД. Тому доцільно застосовувати ті препарати, котрі використовують при остеомієліті, не пов'язаному із ЦД. До них належать β-лактами, комбінація β-лактаму з інгібітором β-лактамази, фторхінолони, глікопептиди й ліпоглікопептиди, оксазолідинони, сульфонаміди, лінкозаміди, рифаміцини та фузидова кислота. При виборі антибіотиків до уваги також треба брати чинники, які наведені в коментарях до рекомендацій 10 і 11.

Рекомендація 23a. При остеомієліті стопи, пов'язаному із ЦД, призначайте антибіотики не довше ніж на 6 тижнів. Якщо клінічного покращання інфекції протягом перших 2-4 тижнів не відбулося, ще раз розгляньте необхідність таких заходів: забору зразка кістки для бактеріологічного дослідження; виконання хірургічної резекції; зміни антибіотика на інший (велика; низька).

Коментар. Через низку методологічних міркувань австралійські експерти цю рекомендацію вилучили, хоч у настановах IWGDF вона є. Головна причина такого рішення полягає в розумінні надто великої гетерогенності хворих, що не дає змоги застосовувати граничну межу в 6 тижнів – ключовий критерій цієї рекомендації.

Рекомендація 23b. Якщо інфекція м'яких тканин відсутня, а всі інфіковані кістки були хірургічно видалені, остеомієліт стопи, пов'язаний із ЦД, лікуйте антибіотиками протягом лише декількох днів (слабка; низька).

Коментар. Ця рекомендація відповідає Австралійським настановам з інфекційних хвороб (2019). Згідно з ними антибіотики призначають від 2 до 5 днів після хірургічного лікування остеомієліту. Цей період відповідає часу очікування результатів гістологічного та бактеріологічного досліджень тканинних зразків, узятих з імовірно неінфікованого краю залишкової кістки, щоб верифікувати адекватність обсягу хірургічного видалення інфекції.

Рекомендація 24. В осіб з остеомієлітом стопи, пов'язаним із ЦД, які спочатку мали потребу в парентеральній терапії, розгляньте після 5-7 днів доцільність переходу до перорального прийому антибіотиків із високою біодоступністю. Перехід здійснюйте, якщо ймовірні або ідентифіковані мікроорганізми чутливі до обраного антибіотика, а пацієнт не має клінічних станів, які перешкоджають призначенню пероральної терапії (слабка; помірна).

7b

Клінічна проблема: чи корисна біопсія ймовірно неінфікованого краю залишкової кістки для визначення потреби в додатковій протиінфекційній терапії в людини із ЦД й остеомієлітом стопи, якій здійснюють хірургічне втручання на стопі?

Рекомендація 25a. Після хірургічної резекції у хворого на остеомієліт, пов'язаний із ЦД, розгляньте доцільність отримання зразка резектованої кістки для її бактеріологічного (а можливо, й гістологічного) дослідження, щоби встановити, чи ще є в цій кістці інфекція (слабка; помірна).

Рекомендація 25b. Якщо в зразку, отриманому за асептичних умов у процесі хірургічного втручання, висівається патогенна мікрофлора чи якщо гістологічне дослідження свідчить про остеомієліт, призначайте антибактеріальну терапію на термін до 6 тижнів (велика; помірна).

8

Клінічна проблема: чи покращується зворотний розвиток клінічних ознак інфекції або прискорюється загоєння виразок, якщо у хворого на ЦД з інфекцією стопи додати до системної антибактеріальної терапії якийсь специфічне допоміжне лікування?

Рекомендація 26. При інфекції стопи, пов'язаної із ЦД, не використовуйте гіпербаричну чи місцеву оксигенотерапію як допоміжний засіб, якщо єдиним показанням до її призначення є лікування інфекції (слабка; низька).

Рекомендація 27a. Як специфічне лікування інфекції при виразці стопи, пов'язаній із ЦД, не використовуйте допоміжну терапію гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором (слабка; помірна).

Рекомендація 27b. Як специфічне лікування інфекції при виразці стопи, пов'язаній із ЦД, не використовуйте рутинно топічні антисептики, препарати срібла, міді, бактеріофаги або терапію ран негативним тиском (з інстиляцією або без такої) (слабка; низька).

Коментар. Водночас експерти зазначають, що ці засоби можна використовувати як допоміжні в комбінації з принципами належного догляду за раною. Таке безпечне традиційне або комплементарне лікування доречне лише в окремих пацієнтів, щоби встановити з ними порозуміння й так підвищити ефективність терапії.

Література

Commons R.J., Charles J., Cheney J., et al. Australian guideline on management of diabetes-related foot infection: part of the 2021 Australian evidence-based guidelines for diabetes-related foot disease. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2022; 15: 47.