

Anna Korzon-Burakowska¹, Sabina Tęcza¹

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Regionalne Centrum Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Infekcje w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej

Diabetic foot infections

STRESZCZENIE

Infekcje stóp u chorych na cukrzycę stanowią poważny problem, ponieważ mogą być przyczyną amputacji kończyny. Z tego względu, że w wielu wypadkach nie występują typowe objawy kliniczne, diagnozę stawia się zbyt późno. U chorych z infekcjami łagodnymi, którzy wcześniej nie otrzymywali antybiotyków, infekcje są z reguły wywołane przez ziarniaki Gram-dodatnie. W przypadku poważniejszych infekcji flora jest zwykle mieszana, a terapia empiryczna powinna uwzględniać antybiotyki o szerokim spektrum działania. Infekcje o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia mogą być leczone w warunkach ambulatoryjnych. Przewlekła infekcja tkanek miękkich może prowadzić do rozwoju zmian zapalnych w kościach. Rozpoznanie zapalenia kości jest trudne i może wymagać wykonania biopsji kości lub rezonansu magnetycznego. W niektórych przypadkach zapalenie kości może być leczone zachowawczo, jednak antybiotyki, przynajmniej początkowo, należy podawać parenteralnie, a terapia powinna trwać co najmniej 6 tygodni. Leczenie infekcji stóp u chorych na cukrzycę powinny prowadzić zespoły wielospecjalistyczne.

Słowa kluczowe: stopa cukrzycowa, infekcje tkanek miękkich, zapalenie kości

Adres do korespondencji: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Regionalne Centrum Diabetologii Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7c, 80-211 Gdańsk
e-mail: akorzon@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 2, 92-96
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 14.03.2005 Przyjęto do druku: 15.04.2005

ABSTRACT

Foot infections are common and serious problem in patients with diabetes which can lead to lower limb amputations. Diagnosis in many cases can be delayed due to the lack of typical clinical signs. In patients with mild infections who did not previously received antibiotics infection is usually caused by G(+) cocci. More severe soft tissue infections are polymicrobial and empiric therapy must include broad spectrum antibiotics. Mild and moderate infections can be treated on outpatient basis. Chronic soft tissue infection can lead to osteomyelitis. Diagnosis of bone infection is difficult and may require bone biopsy or magnetic resonance imaging. In some cases osteomyelitis can be treated conservatively but therapy should last for at least 6 weeks. Treatment should always cover *Staphylococcus aureus* and initially antibiotics should be given intravenously. Antibiotic therapy for not infected wounds is not recommended. Multidisciplinary approach to treatment of diabetic foot infection is necessary.

Key words: diabetic foot, soft tissue infections, osteomyelitis

Infekcje w przebiegu owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej są najczęstszą przyczyną hospitalizacji chorych na cukrzycę. Ich leczenie generuje olbrzymie koszty również w Polsce [1]. W wielu przypadkach przyczyniają się one również do rozwoju zgorzeli oraz stanowią istotny czynnik ryzyka amputacji kończyny [2-4]. U chorych na cukrzycę ryzyko wystąpienia infekcji, zagrożenie rozwojem posocznicy oraz ryzyko zgonu w przebiegu zakażenia jest istotnie wyższe [5]. Jest to spowodowane występowaniem neuropatii, miażdżycy oraz niedokładnie

jeszcze poznanych zaburzeń immunologicznych, prowadzących do upośledzonej reakcji organizmu na czynniki infekcyjne. Hiperglikemia może się przyczyniać do dysfunkcji neutrofilów i makrofagów — zaburzenia te obejmują zmniejszenie fagocytozy przez leukocyty, upośledzenie chemotaksji oraz immunoadherencji [6, 7], co dotyczy zwłaszcza chorych z niedokrwieniem stóp. Powierzchnowe zakażenie może szybko się rozprzestrzeniać, obejmując tkankę podskórną, mięśnie, stawy i kości. W około 50% przypadków infekcji nie obserwuje się zarówno leukocytozy, gorączki, jak i narastania glikemii [2], jednak występowanie podwyższonej ciepłoty ciała, dreszczy lub powiększonych pachwinowych węzłów chłonnych po stronie owrzodzenia wskazuje na obecność poważnej infekcji. Pojawienie się zlokalizowanego bólu u pacjentów z cechami neuropatii jest również poważnym objawem mogącym świadczyć o zaawansowanej infekcji. Zasadniczym czynnikiem predysponującym do rozwoju zakażenia jest powstanie owrzodzenia, jednak zmiany zapalne skóry, tkanki podskórnej oraz kości mogą się pojawiać bez przerwania ciągłości skóry. Zgodnie z opublikowanymi zaleceniami *International Working Group on the Diabetic Foot* infekcję w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej rozpoznaje się na podstawie występowania co najmniej 2 spośród klasycznych objawów Galena (zaczerwienienie, ból, obrzęk, wzmożone ucieplenie, utrata funkcji) lub obecności wydzieliny ropnej, trzeba jednak pamiętać, że u chorego na cukrzycę mogą być one słabiej wyrażone. W każdym przypadku zdiagnozowanej infekcji należy ocenić jej zaawansowanie i nasilenie. Zgodnie z ogólnie przyjętą klasyfikacją infekcje można podzielić na:

- łagodne (zakażenia powierzchowne, ograniczone do skóry i tkanki podskórnej z niewielką ilością ropnej wydzieliny i ograniczonym obszarem zaczerwienienia wokół rany);
- umiarkowane (zakażenie głębokie obejmujące powięź, mięśnie, ścięgna; obszar zaczerwienienia wokół rany nie przekracza 2 cm, zwykle brak objawów ogólnych);
- ciężkie, zagrażające amputacją kończyny (infekcje głębokie z obszarem zaczerwienienia przekraczającym 2 cm, *lymphangitis*, zgorzel, głębokie ropnie, zmiany zapalne kości, cechy niedokrwienia kończyny, objawy ogólne) [8, 9]. Niekiedy w piśmiennictwie rany z łagodną lub umiarkowaną infekcją nazywa się „niepowikłanymi”, jednak określenie to jest mylące. Infekcje łagodne i umiarkowane niezagrażone amputacją — mogą być leczone — pod ścisłym nadzorem — w warunkach ambulatoryjnych.

Po rozpoznaniu infekcji należy jak najszybciej wdrożyć antybiotykoterapię. W większości przypadków wskazane jest pobranie materiału do badania mikrobiologicznego z oceną wrażliwości bakterii. Najlepiej, aby był to aspirat, treść ropna, głęboki wymaz lub zeszkrobiny z dna rany. Materiał uzyskany z powierzchni owrzodzenia jeszcze przed jego oczyszczeniem jest zwykle niediagnostyczny i może zawierać tylko organizmy kolonizujące [10, 11]. Obecnie nie zaleca się wykonywania badań bakteriologicznych z ran bez klinicznych cech infekcji. Do czasu uzyskania wyników badań bakteriologicznych terapia musi być empiryczna. Po ich uzyskaniu leczenie można zawęzić tak, aby spektrum działania obejmowało istotne wyhodowane patogeny, jeśli jednak nie obserwuje się postępu gojenia, antybiotykoterapię należy poszerzyć.

Do najczęstszych patogenów odpowiedzialnych za ostre infekcje owrzodzeń stóp u chorych na cukrzycę uprzednio nieleczonych antybiotykami należą: gronkowiec złocisty oraz paciorkowce β -hemolizujące [12–14].

Flora uzyskana z owrzodzeń przewlekłych jest zwykle mieszana i obejmuje także pałeczki Gram-ujemne, enterokoki, natomiast w przypadku głębokich ran z martwicą — również bakterie beztlenowe.

Coraz poważniejszym problemem staje się infekcja (MRSA, *Methycillin Resistant Staphylococcus Aureus*), która w większości (choć nie we wszystkich) przypadkach dotyczy pacjentów wcześniej hospitalizowanych [14, 15]. Analiza badań bakteriologicznych przeprowadzonych w ośrodku autorki niniejszego artykułu wykazała, że dodatnie wyniki uzyskano w prawie 60% badań. Wśród 1009 wyizolowanych szczepów patogennych dominowały bakterie Gram-dodatnie (56,3%), a wśród nich gronkowiec złocisty (26,1%). Najczęściej izolowaną bakterią Gram-ujemną była *Escherichia coli* (8,8%) [16]. Decyzja odnośnie do wyboru antybiotyku oraz sposobu jego podawania musi — oprócz wyniku badania bakteriologicznego — uwzględniać sytuację kliniczną. W przypadku łagodnych infekcji można wdrożyć leczenie jednym antybiotykiem o wąskim spektrum obejmującym gronkowca złocistego oraz paciorkowce. W przypadku poważniejszych infekcji zwykle konieczne jest podawanie kilku antybiotyków, ponieważ flora bakteryjna jest mieszana i może obejmować bakterie Gram-ujemne, enterokoki oraz bakterie beztlenowe (klinicznie za ich obecnością przemawia obecność zgorzeli, specyficzny, infekcyjny zapach rany). Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie bakterie bezwzględnie wymagają zastosowania antybiotyku. Niekiedy w leczeniu można pominąć en-

terokoki, koagulazoujemne paciorkowce, trzeba jednak pamiętać, że w pewnych sytuacjach mogą być one odpowiedzialne za rozwój infekcji.

W dalszym ciągu nie ma zgodności na temat postępowania w przypadku owrzodzeń niezainfekowanych u chorych na cukrzycę. Niektórzy autorzy są zdania, że antybiotykoterapia ran bez klinicznych cech infekcji powoduje zmniejszenie częstości hospitalizacji i amputacji kończyn [17]. Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie rany z dodatnimi wynikami badań bakteriologicznych są ranami zakażonymi, o czym decyduje obraz kliniczny [18]. Decyzja dotycząca wyboru antybiotyku zależy od charakterystyki rany i pacjenta, bierze się również pod uwagę dane epidemiologiczne oraz aspekty finansowe (zwłaszcza w sytuacji, kiedy chory jest leczony ambulatoryjnie i pokrywa większość kosztów antybiotykoterapii). Autorki nie dysponują obecnie zaleceniami co do stosowania konkretnego schematu antybiotykoterapii u chorych z zespołem stopy cukrzycowej oraz infekcją. W przypadku łagodnych i umiarkowanych infekcji dobrą aktywność wykazują cefalosporyny pierwszej generacji. Fluorochinolony, mimo słabszej aktywności w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, również są skuteczne [16, 19]. Amoksycylinę powinno się stosować tylko w połączeniu z kwasem klawulonowym, ponieważ sama nie wykazuje aktywności przeciwko gronkowcom. Klindamycyna charakteryzuje się dobrym spektrum działania, obejmującym również aktywność w stosunku do bakterii beztlenowych (podobnie jak połączenie amoksycyliny z kwasem klawulonowym). Jednym z nowszych leków przeciwbakteryjnych, należącym do grupy oksazolidynonów, jest linezolid wykazujący dobrą aktywność głównie w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, w tym również MRSA [20, 21].

Leczenie miejscowe, takie jak opatrunki z aktywnym srebrem, antyseptyki, roztwory antybiotyków, można stosować jedynie oprócz a nie zamiast antybiotykoterapii systemowej w przypadku infekcji łagodnych i umiarkowanych.

Chorzy z poważnymi infekcjami powinni otrzymywać antybiotyki dożylnie przynajmniej na początku terapii. Następnie leczenie może być kontynuowane za pomocą leków doustnych [22]. W takich przypadkach można stosować połączenia ampiciliny z sulbactamem [23] lub też klindamycynę z ciprofloksacyną.

Optymalny czas trwania terapii nie jest znany. W przypadku infekcji umiarkowanych, zgodnie z opinią niektórych autorów, czas leczenia powinien wynosić 1–2 tygodni, w przypadkach poważniejszych — powyżej 2 tygodni, a w zapaleniu kości leczonym

zachowawczo — powyżej 6 tygodni (krócej, jeśli wykonano resekcję zajętej kości) [12].

Należy również podkreślić, że obok antybiotykoterapii bardzo istotnym elementem leczenia jest regularne oczyszczanie rany (tzw. *debridement*), które dzięki usuwaniu martwiczych tkanek oraz redukcji liczby bakterii w ranie sprzyja gojeniu. W wielu przypadkach zaleca się wykonanie zdjęcia radiologicznego, w celu wykluczenia lub potwierdzenia stanu zapalnego kości lub obecności pęcherzyków gazu w tkankach miękkich, a także obecności ciała obcego.

Zapalenie kości w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej

U chorych z zespołem stopy cukrzycowej zapalenie kości może być przyczyną braku postępu gojenia. Powikłanie to dotyczy szczególnie owrzodzeń trwających ponad 6 tygodni. W przebiegu poważnych zakażeń nawet w 50–70% przypadków dochodzi do rozwoju zapalenia kości, co jest spowodowane obecnością neuropatii, miażdżycy naczyń oraz zaburzeń w gojeniu ran obserwowanych w przebiegu cukrzycy. Zakażenie szerzy się przez ciągłość z tkanek miękkich. Znanych jest wiele czynników predysponujących do rozwoju tego powikłania: długi czas trwania owrzodzenia, jego wielkość (powierzchnia przekraczająca kilka cm²) oraz głębokość (> 3 mm) [23–25]. Rozpoznanie jest jednak trudne, a ponadto nie ma zgodności co do tego, która z metod laboratoryjnych jest najlepsza. Zmiany radiologiczne pojawiają się późno, a w trakcie leczenia owrzodzeń kilkakrotnie powtarza się zdjęcia. Szczególnie trudne może być różnicowanie na podstawie zdjęć radiologicznych między zmianami o charakterze neuroartropatii a zapaleniem. Najpewniejszą metodą rozpoznania zapalenia jest biopsja zajętej kości. Biopsja ta pozwala na uzyskanie wiarygodnego wyniku mikrobiologicznego oraz umożliwia ocenę histopatologiczną uzyskanego materiału. Jest to jednak procedura inwazyjna, a ponieważ zapalenie może mieć ograniczony charakter, istnieje ryzyko, że fragment kostny zostanie pobrany z niewłaściwej okolicy. Według niektórych autorów sam fakt uwidocznienia kości w dnie owrzodzenia lub też wyczuwanie kości podczas penetracji rany zgłębnikiem stanowią wystarczającą podstawę do rozpoznania stanu zapalnego [25, 26]. Badania izotopowe (z zastosowaniem znaczników fosfonianowych łączonych z technetem-99m) charakteryzują się kilkakrotnie większą czułością w porównaniu z badaniami rentgenowskimi, jednak są one relatywnie drogie i nie zawsze pozwalają na dokonanie jednoznacznego rozpoznania. Trudne jest zwłaszcza różnicowanie z neuroartropatią Charco-

ta. Czasami stosuje się również badanie znakowanymi leukocytami, co pozwala zwiększyć specyficzność metody. Obecnie jako metodę diagnostyczną zapalenia kości preferuje się rezonans magnetyczny [27].

Do najczęściej spotykanych bakterii izolowanych z owrzodzeń stóp u chorych ze stwierdzonym zapaleniem kości należą paciorkowce oraz gronkowiec złocisty [28]. Istnieją także liczne kontrowersje dotyczące sposobu leczenia zapalenia kości w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. Zdaniem części autorów najskuteczniejszą metodą terapii jest usunięcie kości objętej procesem zapalnym, co pozwala na skrócenie czasu leczenia [29–32]. Pojawiły się jednak prace, których wyniki sugerują, że leczenie zachowawcze może być równie skuteczne jak postępowanie chirurgiczne [33–35].

Leczenie zachowawcze powinno uwzględniać antybiotyki skuteczne przeciwko bakteriom Gram-dodatnim. Czasu trwania antybiotykoterapii jednoznacznie nie określono, jednak terapię należy kontynuować przez co najmniej 6, a według niektórych autorów 12 tygodni; początkowo wskazane jest, aby antybiotyki podawano parenteralnie [36, 37].

Leczenie infekcji w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej wymaga dużego doświadczenia. Często konieczne jest wdrażanie różnych sposobów terapii, na przykład podawanie właściwie dobranych antybiotyków na podstawie wiarygodnych badań bakteriologicznych lub wykonanie zabiegów chirurgicznych. Niezwykle istotnym elementem terapii jest zastosowanie odpowiedniego odciążenia stopy (opatrunki gipsowe, *air-casty*). W wielu przypadkach niezbędne jest wykonanie rewaskularyzacji. Konieczne jest również leczenie schorzeń współistniejących i dlatego chorzy z tym powikłaniem powinni być leczeni w specjalistycznych, wielodyscyplinarnych poradniach.

PIŚMIENNICTWO

- Kawalec P.: Koszty leczenia zespołu stopy cukrzycowej w Polsce. *Med. Metab.* 2003; 7: 11.
- Eneroth M., Apelqvist J., Stenstrom A.: Clinical characteristics and outcome of in 223 diabetic patients with with deep foot infections. *Foot Ankle Int.* 1997; 18: 716–722.
- Pecoraro R.E., Reiber G., Burgess E.M.: Pathways to diabetic foot amputations. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513–521.
- Reiber G.E., Pecoraro R., Koepsell T.D.: Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 97–105.
- Shah B.R., Hux J.R.: Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 510–513.
- Molenaar D.M., Palumbo P.J., Wilson W.R.: Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their non-diabetic first degree relatives. *Diabetes* 1976; 25 (supl. 2): 880–883.
- Marhoffer W., Stein M., Maeser E., Federlin K.: Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 256–260.
- Katsilambros N.: Atlas of the Diabetic Foot. Wiley 2003; 153.
- Caputo G.M., Cavanagh P.R., Ulbrecht J.S.: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 854–860.
- Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am. J. Surg.* 1998; 176 (supl. 2A): 11S.
- Mackowiak P.A., Jones S.R., Smith J.W.: Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA* 1978; 239: 2772.
- Lipsky B.A., Pecoraro R.E., Larson S.A.: Outpatient management of uncomplicated lower extremity infections in diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 790–797.
- Wheat L.J., Allen S.D., Henry M. i wsp.: Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 1935.
- Tentolouris N., Jude E.B., Smirnof I. i wsp.: *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*: an increasing problem in diabetic foot clinic. *Diabet. Med.* 1999; 16 (9): 767–771.
- Lipsky B.A., Pecoraro R.E., Wheat L.J.: The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1990; 4: 409.
- Śledzińska A., Arlukowicz E., Samet A.: Mikroorganizmy izolowane z ran pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej leczonych w Regionalnym Centrum Diabetologii w Gdańsku — niepublikowane obserwacje własne.
- Edmonds M.E., Foster A.: The use of antibiotics in the diabetic foot. *Am. J. Surg.* 2004; 187: 255–285.
- Van der Meer J.W., Koopman P.P., Lutterman J.A.: Antibiotic therapy in diabetic foot infection. *Diabet. Med.* 1996; 13: 48.
- Peterson L.R., Lissack L.M., Canter M.L. i wsp.: Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes peripheral vascular disease or both. *Am. J. Med.* 1989; 86: 801–808.
- Batts D.H.: Linezolid — a new option for treating gram-positive infections. *Oncology* 2000; 14: 23.
- Lipsky B.A., Itani K., Norden C. i wsp.: Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid vs ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 17–24.
- Lipsky B.A., Berendt A.R.: Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000; 16: 16 (supl.): 56–64.
- Greyson M.L., Gibbons G.W., Habershaw G.M.: Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 14: 1–22.
- Wróbel J.S., Connolly J.E.: Making the diagnosis of osteomyelitis. The role of prevalence. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 1998; 88: 337.
- Newman L.G., Walter J., Palestro C.J. i wsp.: Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers: diagnosing and monitoring by leukocyte scanning with insulin In 111 oxyquinolone. *JAMA* 1991; 266: 1246.
- Grayson M.L., Gibbons G.W., Balogh K., Levin E., Karchmer A.W.: Probing to bone in infected pedal ulcers — a clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995; 273: 721.
- Becker W.: Imaging osteomyelitis and the diabetic foot. *Q. J. Nucl. Med.* 1999; 43: 9–20.
- Lavery L.A., Sariaya M., Ashry H. i wsp.: Microbiology of osteomyelitis in diabetic patients. *J. Foot Ankle Surg.* 1995; 34 (1): 61–64.
- Armstrong D.G., Lavery L.A., Sariaya M.: Leucocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J. Foot Ankle Surg.* 1996; 35: 280.
- Johnson M.K., Rybczynski J., Kanat I.O.: Hallux amputation for diabetic osteomyelitis. *J. Foot Surg.* 1987; 26: 141–148.

31. Ha Van G., Siney H., Danan J.P. i wsp.: Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot: contribution of conservative surgery. *Diabetes Care* 1996; 19: 1257–1260.
32. Korzon-Burakowska A., Kot J., Przeździak M.: Leczenie zapalenia kości w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej — retrospektywne porównanie skuteczności leczenia chirurgicznego wobec postępowania zachowawczego. *Diabetol. Prakt.* 2004; 5, 4: 183–188.
33. Venkatesan P., Lawn S., Macfarlane R.M., Fletcher E.M., Finch R.G., Jeffocate W.J.: Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet. Med.* 1997; 14: 487–490.
34. Pitted D., Wyssa B., Herter-Clavel C., Kursteiner K., Vaucher J., Lew P.D.: Outcome of diabetic foot infections treated conservatively. A retrospective cohort study with long term follow-up. *Arch. Int. Med.* 1999; 159: 851.
35. Bamberger D.M., Duuas G.P., Gerding D.N.: Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Am. J. Med.* 1987; 83: 653–660.
36. Lipsky B.A.: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25: 1318.
37. Edmonds M.E., Foster A.V.M.: *Managing the Diabetic Foot*. Blackwell Science, London 2000.