

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

PRZEMYSŁAW LIPIŃSKI¹ | AGNIESZKA LIPIŃSKA¹ | ALEKSANDRA WOYTOŃ² | MARZENNA BARTOSZEWICZ²

ANALIZA PROFILU MIKROBIOLOGICZNEGO DROBNOUSTROJÓW IZOLOWANYCH Z ZAKAŻONYCH OWRZODZEŃ STOPY CUKRZYCOWEJ W MATERIALE WŁASNYM

MICROBIOLOGICAL PROFILE ANALYSIS OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM INFECTED DIABETIC FOOT ULCERS IN OWN MATERIAL

ORCID*: 0000-0002-0771-1396 | 0000-0003-4303-3059 | 0000-0002-2542-928X | 0000-0002-6542-2525

STRESZCZENIE: Wstęp Jednym z poważniejszych powikłań cukrzycy jest zespół stopy cukrzycowej. Nieleczony, może prowadzić do utraty kończyny, a pacjenci, którzy przebyli wysoką amputację, są obciążeni bardzo dużym ryzykiem śmiertelności. Neuropatia cukrzycowa występuje pod postacią trzech głównych współistniejących form klinicznych – neuropatii czuciowej, ruchowej oraz autonomicznej. Suma tych zjawisk jest odpowiedzialna za powstanie owrzodzenia neuropatycznego. Zakażenie stanowi główny czynnik wklajający gojenie i prowadzący do amputacji kończyny. **Cel** Celem niniejszej pracy była analiza składu gatunkowego drobnoustrojów wywołujących infekcje u pacjentów leczonych z powodu zakażenia rany stopy cukrzycowej w Pracowni Leczenia Ran w Łodzi. **Materiał i metody** Przeprowadzono retrospektywną analizę losowo wybranych historii chorób 27 pacjentów w wieku 36–80 lat. Do obserwacji włączono pacjentów ze zmianami w obrębie stóp na podłożu neuropatycznym albo neuropatyczno-niedokrwiennym, u których rozpoznano klinicznie zakażenie rany na podstawie kryteriów wymienionych w wytycznych MGRSC (Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Stopy Cukrzycowej). Materiał do badań stanowiły preparaty mikrobiologiczne pobrane z zakażonych ran stopy cukrzycowej. Badania wykonywano w kierunku bakterii tlenowych i beztlenowych, z zastosowaniem metody hodowlanej. **Wyniki** Najczęściej występującym typem stopy cukrzycowej w grupie badanej była stopa neuropatyczna, rozpoznana u 16 pacjentów, w tym u 10 osób będących w wieku dojrzałym i 6 osób w wieku starszym. Stopa cukrzycowa neuropatyczno-niedokrwienna wystąpiła u 11 osób, w tym u 2 pacjentów w wieku dojrzałym i 9 pacjentów w wieku starszym. U pacjentów powyżej 60. r.ż. częściej stwierdzano stopę cukrzycową mieszaną niż w grupie osób młodszych. Najczęściej izolowanym patogenem z zakażeń ran był gronkowiec złocisty *Staphylococcus aureus*, obecny w 48,1% izolatów. Z zakażeń wielogatunkowych (13 izolacji) również najczęściej izolowano *Staphylococcus aureus* u 7 pacjentów oraz *Enterococcus faecalis* u 6 pacjentów. **Dyskusja** Brak korelacji pomiędzy typem cukrzycy pierwszym lub drugim a typem stopy cukrzycowej wynika z podobnego przebiegu powstawania powikłań, mimo odmiennego patomechanizmu prowadzącego do rozwoju samej cukrzycy. Nie stwierdzono ponadto korelacji pomiędzy liczbą wyizolowanych gatunków bakteryjnych a rozpoznaniem typu stopy cukrzycowej. W zakażeniach stopy cukrzycowej, przebiegających w klimacie umiarkowanym, ziarenkowce Gram-dodatnie są najczęściej stwierdzanymi patogenami. **Wnioski** Wyniki badania mikrobiologicznego są podstawą do dobrania najkorzystniejszego lokalnego schematu antybiotykoterapii empirycznej, która musi być włączana natychmiast po rozpoznaniu zakażenia, jeszcze przed obiektywnym ustaleniem czynnika etiologicznego. Wskazane jest, aby decyzję terapeutyczną opierać również na ocenie stanu klinicznego i rezultacie dotychczasowego leczenia empirycznego.

1 Pracownia Leczenia Ran,
Centrum Medyczne ARGO w Łodzi
2 Katedra i Zakład Mikrobiologii
Farmaceutycznej i Parazytologii
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

✉ PRZEMYSŁAW LIPIŃSKI
Pracownia Leczenia Ran,
Centrum Medyczne ARGO w Łodzi,
ul. Doktora Seweryna Sterlinga 27/29,
90-212 Łódź,
e-mail: p.lipinski@argo-med.pl

Wpłynęło: 20.11.2022
Zaakceptowano: 02.12.2022
DOI: dx.doi.org/10.15374/FZ2022030
*według kolejności na liście Autorów

SŁOWA KLUCZOWE: antybiotykoterapia empiryczna, neuropatia cukrzycowa, zakażenie owrzodzenia stopy cukrzycowej, zespół stopy cukrzycowej, ziarenkowce Gram-dodatnie

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

ABSTRACT: Introduction One of the most severe complications of diabetes is the diabetic foot syndrome. Left untreated, it may result in the loss of a limb, and patients who have undergone a high-level amputation are at an extremely high risk of mortality. Diabetic neuropathy presents as three main concurrent clinical manifestations – sensory neuropathy, motor neuropathy and autonomic neuropathy. Together, these phenomena account for the development of the neuropathic ulceration. Infection represents the main factor complicating the healing process, thus, leading to the amputation of the extremity. **Aim** The objective of this study was to analyse the microbial species composition of infection-causing microorganisms in patients treated due to a diabetic foot wound infection at the Laboratory of Wound Healing in Łódź (Pracownia Leczenia Ran, Łódź). **Material and methods** A retrospective analysis of the randomly selected medical histories of 27 patients aged 36–80 years was performed. The study involved patients with neuropathic, or neuropathic and ischaemic foot lesions, who were clinically diagnosed with a wound infection according to the criteria provided in the guidelines of the IWGDF (International Working Group on Diabetic Foot). The material for the study included microbiological specimens collected from the infected diabetic foot wounds. Testing was performed for aerobic and anaerobic bacteria, following the culture method. **Results** In the study group, the most common type of diabetic foot was the neuropathic foot, diagnosed in 16 subjects, including 10 patients of mature age and 6 patients of senile age. Diabetic neuropathic-ischaemic foot was found in 11 participants, including 2 patients of mature age and 9 patients of senile age. In patients over 60 years of age, a mixed diabetic foot was more frequently observed than in the younger subjects. The most common pathogen isolated from wound infections was *Staphylococcus aureus*, present in 48.1% of isolates. In terms of multispecies infections (13 isolations), *Staphylococcus aureus* was also most frequently isolated, and was present in 7 patients, whereas *Enterococcus faecalis* was found in 6 participants. **Discussion** The lack of correlation between diabetes type one or two and the diabetic foot type stems from the similar progression of complications, although the pathomechanism leading to the development of diabetes itself is different. Furthermore, no correlation was found between the number of bacterial species isolated and the diagnosis of the diabetic foot type. In diabetic foot infections developing in temperate climates, Gram-positive cocci are the most commonly identified pathogens. **Conclusions** The results of the microbiological tests provide the basis for the most favourable local empirical antibiotic therapy, which needs to be initiated immediately after the infection diagnosis, even before the objective identification of the aetiological agent. The therapeutic decision should also be based on the clinical status evaluation and on the outcome of the empirical treatment to date.

KEY WORDS: diabetic foot infection, diabetic foot syndrome, diabetic neuropathy, empirical antibiotic therapy, Gram-positive cocci

WSTĘP

Jednym z najcięższych powikłań cukrzycy jest zespół stopy cukrzycowej (ZSC). Przeciętnie co czwarty cukrzyk w ciągu swojego życia doświadcza powstania owrzodzenia stopy [2]. Około 5–10% diabetyków posiada czynne owrzodzenie [16]. Szacując liczbę osób chorych na cukrzycę w Polsce na około 3 mln, można przyjąć, że łączna liczba pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej w Polsce mieści się w przedziale pomiędzy 150 tys. a 300 tys. osób [10].

Nieleczony zespół stopy cukrzycowej prowadzi do utraty kończyny. 28% pacjentów z owrzodzeniem stopy zostaje poddanych tzw. małej amputacji, czyli w obrębie stopy, albo tzw. wysokiej, czyli na poziomie goleni lub uda [20]. Osoby, które przeżyły wysoką amputację kończyny, są obciążone

bardzo wysokim ryzykiem śmierci, wyższym niż w przypadku większości złośliwych nowotworów. 5-letnia śmiertelność w tej grupie wynosi 56,6%, a w grupie osób chorych z niewydolnością nerek wymagającą dializowania, którzy dodatkowo przeżyli wysoką amputację, śmiertelność 2-letnia wynosi aż 74% [2, 3].

Zgodnie z definicją Międzynarodowej Grupy Roboczej do spraw Stopy Cukrzycowej (International Working Group on Diabetic Foot, MGRSC) stopa cukrzycowa to owrzodzenie, zakażenie albo inne uszkodzenie tkanek stopy u osoby chorej na cukrzycę, któremu towarzyszy neuropatia i/lub miażdżycza naczyń kończyny dolnej [23]. Zgodnie z przytoczoną definicją z rozwojem tego powikłania są związane dwa zasadnicze patomechanizmy: neuropatia i niedokrwienie.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Neuropatia cukrzycowa polega na uszkodzeniu aksonów nerwów obwodowych, przede wszystkim w wyniku mikroangiopatii i procesu autoimmunologicznego [24]. Występuje pod postacią trzech głównych współistniejących form klinicznych, których nasilenie może być różne. Jest to neuropatia czuciowa, która powoduje ubytek ochronnej funkcji czucia bólu, dotyku i temperatury w obrębie stóp, neuropatia ruchowa, która odpowiada za zaniki mięśni i skrócenie ścięgien, co wywołuje deformację stopy i powstanie punktów wzmożonego ucisku, oraz neuropatia autonomiczna, która prowadzi do przesuszenia skóry i zwiększonego przyrostu suchego, hiperkeratotycznego naskórka pod postacią modzeli i odcisków [11]. Suma tych zjawisk jest odpowiedzialna za powstanie owrzodzenia neuropatycznego, którego typowy obraz zaprezentowano na Ryc. 1 [2]. Jest to tak zwana stopa cukrzycowa neuropatyczna (łac. *pes diabeticus neuropathicus* – PDN).

Niedokrwienie stopy wywołane jest miażdżycą obwodowych naczyń tętniczych kończyny dolnej. Cukrzyca jest istotnym czynnikiem wpływającym na przyspieszenie postępów miażdżycy. Szacuje się, że 10–40% osób chorych na cukrzycę ma objawy niedokrwienia. Wśród pacjentów z owrzodzeniem stopy cukrzycowej niedokrwienie występuje u 65% badanych [5]. Jednoczesne występowanie miażdżycy obwodowej i neuropatii czuciowej powoduje, że pacjenci nie prezentują typowego spektrum objawów, np. chromania przestankowego. Neuropatia autonomiczna, której jednym z symptomów jest otwarcie obwodowych

połączeń tętniczo-żylnych, może powodować paradoksalny wzrost ucieplenia stopy, mimo jej faktycznego niedokrwienia. Z tego powodu leczenie niedokrwienia rozpoczynane jest później, niż w przypadku osób bez cukrzycy, często gdy dochodzi już do nieodwracalnej utraty tkanek [7]. Typowy obraz stopy cukrzycowej neuropatyczno-niedokrwiennej, czyli mieszanej (łac. *pes diabeticus mixtus* – PDM), zaprezentowano na Ryc. 2.

Ponad połowa ran stopy cukrzycowej ulega zakażeniu [2]. Zakażenie stanowi główny czynnik wklajający gojenie i prowadzący do amputacji kończyny u pacjentów leczonych z powodu zespołu stopy cukrzycowej [14]. 20% zakażeń uznanych za ciężkie albo umiarkowane (wg klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych w modyfikacji MGRSC) kończy się odjęciem kończyny (Tabela 1) [2]. Pacjent obciążony cukrzycą jest również bardziej podatny na rozwój infekcji, a rozprzestrzenianie się zakażenia w obrębie stopy postępuje szybciej niż w innych lokalizacjach.

ZAKAŻENIA ZESPOŁU STOPY CUKRZYCOWEJ

Główne czynniki sprzyjające rozwojowi zakażenia w stopie cukrzycowej i utrudniające leczenie to [1, 14, 19, 21]:

1. Obecność niedokrwienia:
 - a. obniża utlenowanie tkanek;
 - b. pogarsza odpowiedź komórkową;
 - c. zmniejsza penetrację antybiotyków.



Ryc. 1. Stopa cukrzycowa neuropatyczna (PDN).



Ryc. 2. Stopa cukrzycowa neuropatyczno-niedokrwienne (PDM).

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 1. Klasyfikacja ran stopy cukrzycowej wg Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych w modyfikacji MGRSC [11, 18].

*Zakażenie każdej części stopy, nie tylko rany.

**W jakimkolwiek kierunku, od brzegu rany.

***Jeżeli zapaleniu kości nie towarzyszy obecność ≥ 2 objawów miejscowego albo uogólnionego zapalenia, należy zakwalifikować jako stopień 3(O) (jeżeli < 2 objawów SIRS) lub 4(O) (jeżeli ≥ 2 objawów SIRS).

Kryteria oceny	Klasyfikacja MGRSC
Rana niezakażona	
Brak miejscowych i ogólnych objawów zakażenia	1 (brak zakażenia)
Rana zakażona	
Obecność co najmniej dwóch z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> • miejscowy obrzęk lub naciek; • rumień $> 0,5$ cm* poza raną; • miejscowa tkliwość lub ból; • miejscowe wzmożenie ucieplenia; • ropna wydzielina. Nie ma innych przyczyn reakcji zapalnej skóry (np. uraz, dna, ostra faza neuroosteopatii Charcota, złamanie, zakrzepica, zastój żylny).	2 (zakażenie łagodne)
Zakażenie bez objawów ogólnoustrojowych (poniżej) obejmujące tylko skórę lub tkankę podskórną (bez tkanek położonych głębiej) i rumień wokół rany nieprzekraczający > 2 cm.**	2 (zakażenie łagodne)
Zakażenie bez objawów ogólnoustrojowych obejmujące: <ul style="list-style-type: none"> • rumień przekraczający ≥ 2 cm od brzegu rany i/lub • tkanki położone głębiej niż skóra i tkanka podskórna (np. ścięgna, mięśnie, stawy, kości). 	3 (zakażenie umiarkowane)
Każde zakażenie stopy z objawami ogólnymi (należącymi do zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej SIRS), gdy występują co najmniej dwa z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> • temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 6^{\circ}\text{C}$; • tętno $> 90/\text{min.}$; • częstość oddechów $> 20/\text{min.}$ albo $\text{PaCO}_2 < 4,3$ kPa (32 mmHg); • leukocytoza $> 12000/\text{mm}^3$, lub $< 4000/\text{mm}^3$, lub $> 10\%$ form niedojrzałych (pałeczek). 	4 (zakażenie ciężkie)
Zakażenie obejmujące kości (łac. <i>osteomyelitis</i>).	„0” dodane po „3” lub „4”***

2. Neuropatia:
 - a. opóźnia odpowiedź zapalną;
 - b. ubytek czucia bólu opóźnia rozpoznanie;
 - c. otwarcie połączeń tętniczo-żylnych pogarsza przepływ włócniczkowy w tkankach.
3. Cukrzyca:
 - a. osłabia odpowiedź immunologiczną;
 - b. wysoki poziom glukozy we krwi sprzyja rozwojowi bakterii, głównie Gram-dodatnich.
4. Uwarunkowania anatomiczne:
 - a. zakażenie powoduje wzrost ciśnienia w przedziałach powięziowych stopy, wywołując niedokrwienie i martwicę całych przedziałów;
 - b. zakażenie postępuje proksymalnie wzdłuż pracujących ścięgien.

Szczególną postacią zakażenia, często występującą w zespole stopy cukrzycowej, jest zakażenie kości. Wikła ono 20% wszystkich owrzodzeń z zakażeniem łagodnym i umiarkowanym oraz 50–60% owrzodzeń z zakażeniem ciężkim [13]. Szybko wywołuje martwicę kości, a następnie postępującą destrukcję systemu kostnego stopy, i znacząco pogarsza rokowanie co do zachowania kończyny.

W większości zakażeń dochodzi do wytworzenia biofilmu bakteryjnego. Jest to pozakomórkowa struktura o charakterze macierzy, w której przebywają zawieszone kolonie bakteryjne. Biofilm chroni drobnoustroje zarówno przed działaniem naturalnych mechanizmów odporności

pacjenta, antybiotykami podawanymi ogólnoustrojowo, jak i przed penetracją preparatów antyseptycznych aplikowanych bezpośrednio do rany [9, 22].

W zakażeniach łagodnych najczęściej stwierdzanymi patogenami są ziarenkowce Gram-dodatnie, głównie gronkowce. Jeżeli zakażenie ma charakter umiarkowany lub ciężki, częściej rozpoznawane są pałeczki Gram-ujemne i paciorkowce. U pacjentów, którzy przechodzili już antybiotykoterapię, częściej występują pałeczki Gram-ujemne, np. pałeczka ropy błękitnej [13, 14].

Diagnostyka zespołu stopy cukrzycowej opiera się na badaniu fizykalnym, badaniach obrazowych (RTG, rezonans magnetyczny), badaniach naczyniowych (głównie wskaźnik kostkowo-ramienny i USG Doppler), badaniach laboratoryjnych (parametry metaboliczne, markery zapalne – leukocytoza, CRP, OB, prokalcytonina) oraz badaniach mikrobiologicznych [17, 20]. Badanie mikrobiologiczne powinno być wykonywane tylko u osób z objawami klinicznymi zakażenia, wyszczególnionymi w Tabeli 1. Właściwym materiałem do badania jest wycinek albo wyskrobiny tkankowe, które należy pobierać po dokładnym oczyszczeniu rany z ropy, martwych tkanek i wszelkich zanieczyszczeń. Wymaz jest uważany za metodę ostatniego wyboru, dającą najmniej wiarygodne wyniki [9].

Leczenie zespołu stopy cukrzycowej opiera się na wielokierunkowym, jednoczesnym postępowaniu zwróconym w stronę wszystkich patomechanizmów choroby [18, 20]:

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

- wyrównanie metaboliczne;
- odciążenie kończyny;
- leczenie niedokrwienia (rewaskularyzacja);
- leczenie zakażenia;
- leczenie chirurgiczne (nekrektomie, operacje korekcyjne stopy);
- miejscowe opracowanie rany.

W leczeniu zakażenia podstawową rolę odgrywa antybiotykoterapia ogólnoustrojowa, która powinna być wdrażana niezwłocznie po postawieniu rozpoznania, na zasadzie empirycznej, szerokowidmowej, zaś po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego z antybiogramem należy zamienić terapię na celowaną. W zakażeniach łagodnych antybiotyki są podawane doustnie, w zakażeniach umiarkowanych mogą być początkowo podawane pozajelitowo, a następnie zamieniane na doustne. Leczenie zakażeń ciężkich opiera się na antybiotykoterapii parenteralnej [14].

W leczeniu zakażeń tkanek miękkich antybiotyki są podawane w okresie od 1 do 4 tygodni, zależnie od ciężkości zakażenia i rezultatów terapii, natomiast jeżeli infekcja dotyczy również kości, a nie zostały one usunięte w postępowaniu chirurgicznym, antybiotykoterapia jest kontynuowana, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej do spraw Stopy Cukrzycowej, do 6 tygodni [20].

Istotnym elementem leczenia zakażenia jest postępowanie chirurgiczne, zwłaszcza w zakażeniach ciężkich. Interwencja chirurgiczna powinna być przeprowadzona bez zbędnej zwłoki i z odpowiednią agresywnością. Należy usunąć tkanki martwe oraz tkanki makroskopowo zakażone, usunąć zbiorniki płynowe, odbarczyć zajęte przedziały powięziowe, otworzyć uformowane tunele i przetoki [13, 14].

Regularnie należy powtarzać procedury miejscowego opracowania owrzodzenia. Polegają one na systematycznym usuwaniu z rany i jej otoczenia wszystkich elementów utrudniających gojenie i stanowiących rezerwuuar bakterii, takich jak: oddzielone martwe tkanki, nagromadzona wydzielina, włóknik, zrogowaciały naskórek pod postacią modzeli i odcisków, resztki starych opatrunków i zanieczyszczeń.

Najczęściej stosowane sposoby oczyszczania rany to [22]:

- płukanie, przemywanie;
- metoda chirurgiczna (ostra);
- metody mechaniczne przy użyciu narzędzi prostych, jak łyżeczki, gąbki, specjalne czyściki;
- metody instrumentalne (ultradźwięki, nóż wodny);
- metoda autolityczna;
- metoda enzymatyczna;
- metoda chemiczna;
- metoda biochirurgiczna (larwy).

W rezultacie prawidłowego oczyszczenia rany dochodzi do istotnego zredukowania ilości bakterii w łożysku, a także

do mechanicznego uszkodzenia struktury biofilmu bakteryjnego, co umożliwia następnie penetrację i skuteczne działanie preparatów antymikrobiotycznych [25].

CEL

Celem niniejszej pracy była analiza składu gatunkowego drobnoustrojów wywołujących infekcje u pacjentów leczonych z powodu zakażenia rany stopy cukrzycowej w Pracowni Leczenia Ran Centrum Medycznego ARGO w Łodzi.

MATERIAŁ I METODY

W ramach badania przeprowadzono retrospektywną analizę losowo wybranych historii chorób 27 osób w wieku od 36 do 80 lat, leczonych z powodu zakażenia rany w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. Pacjenci byli leczeni w Pracowni Leczenia Ran Centrum Medycznego ARGO w okresie od 15.05.2021 r. do 15.09.2022 r. Do obserwacji włączono pacjentów ze zmianami w obrębie stóp na podłożu neuropatycznym albo neuropatyczno-niedokrwinnym. Rozpoznanie stopy cukrzycowej neuropatyczno-niedokrwiennej, czyli mieszanej (PDM), stawiano po stwierdzeniu obecności niedokrwienia kończyn dolnych na podstawie badania przedmiotowego, wywiadu oraz nieprawidłowych wyników wskaźnika kostkowo-ramiennego albo USG-Doppler. Osoby chore bez stwierdzonego niedokrwienia były traktowane jako przypadek stopy cukrzycowej neuropatycznej (PDN). Pacjentów leczono z powodu cukrzycy zarówno lekami doustnymi, jak i insuliną. Wszystkie osoby włączone do badania miały rozpoznane klinicznie zakażenie rany na podstawie kryteriów wymienionych w klasyfikacji MGRSC.

Materiał do badań stanowiły preparaty mikrobiologiczne pobrane z zakażonych ran stopy cukrzycowej. Preparaty pobierano po przemyciu rany jałową solą fizjologiczną oraz po chirurgicznym opracowaniu. Preferowano pobieranie głębokich wycinków tkankowych, a nie wykonywanie wymazów. Pobrany materiał przesyłano do certyfikowanego laboratorium mikrobiologicznego ALAB. Badania wykonywano w kierunku bakterii tlenowych i beztlenowych, z zastosowaniem metody hodowlanej. Według informacji otrzymanej z laboratorium identyfikację szczepu wykonywano metodą spektrometrii masowej na podstawie instrukcji producenta aparatu MALDI Biotyper® (Bruker) z wykorzystaniem biblioteki widm masowych. Badanie lekowrażliwości wykonywano i interpretowano zgodnie z zaleceniami EUCAST wersja 12.0.

Analizę statystyczną wyników wykonano za pomocą dokładnego testu Fishera (2-stronny) oraz testu Chi z poprawką Yatesa.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

WYNIKI

Spośród 27 pacjentów 12 osób (44,4% grupy badanej) było w wieku poniżej 60 lat (wiek dojrzały). Większość badanych stanowili pacjenci w wieku starszym, powyżej 60. r.ż. (15 osób, 55,5%).

Zdecydowana większość pacjentów była leczona z powodu cukrzycy typu II (DM t. II) – 24 osoby (88,9%). Pozostałe 3 osoby chorowały na cukrzycę typu I (DM t. I).

Najczęściej występującym typem stopy cukrzycowej w grupie badanej była stopa neuropatyczna (PDN), rozpoznana u 16 pacjentów (59,3%), w tym u 10 (37,0%) osób będących w wieku dojrzałym i 6 (22,2%) w wieku starszym. Stopa cukrzycowa neuropatyczno-niedokrwienna (PDM) wystąpiła u 11 osób (40,7%), w tym u 2 (7,4%) w wieku dojrzałym i 9 (33,3%) w wieku starszym (Tabela 2, Ryc. 3).

Stwierdzono istnienie korelacji o umiarkowanej sile ($p=0,0473$) między wiekiem pacjenta a rozpoznaniem typu stopy cukrzycowej. U pacjentów powyżej 60. r.ż. częściej stwierdzano stopę cukrzycową mieszaną niż w grupie osób młodszych. Oznacza to, że w tej grupie częściej występowały objawy niedokrwienia kończyn, współistniejące z neuropatią cukrzycową.

Poddano również analizie porównanie rodzaju cukrzycy z rozpoznaniem typu stopy cukrzycowej. Wśród pacjentów z cukrzycą typu I u 1 osoby (3,7% grupy badanej) rozpoznano stopę cukrzycową mieszaną, a u 2 (7,4%) stopę cukrzycową

niedokrwienną. Wśród pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu II stopę cukrzycową mieszaną miało 10 pacjentów (37%), a stopę o etiologii tylko neuropatycznej stwierdzono u 14 (51,9%) (Tabela 3, Ryc. 4).

Nie stwierdzono korelacji ($p=0,61$) pomiędzy typem cukrzycy pierwszym lub drugim (DM t. I/DM t. II) a typem stopy cukrzycowej (neuropatyczna bądź neuropatyczno-niedokrwienna).

Poddając analizie wyniki pobranych wymazów z rany i fragmentów tkankowych, dokonano porównania liczby wyizolowanych gatunków bakteryjnych z rany z rozpoznaniem głównym PDM/PDN. Tylko jeden gatunek patogenu wyizolowano łącznie u 14 pacjentów, w tym u 6 pacjentów z PDM (22,2%) i 8 z PDN (29,6%). U 13 osób wyizolowano więcej niż jeden gatunek, w tym u 5 z PDM (18,5%) i u 8 z PDN (29,6%) (Tabela 4, Ryc. 5).

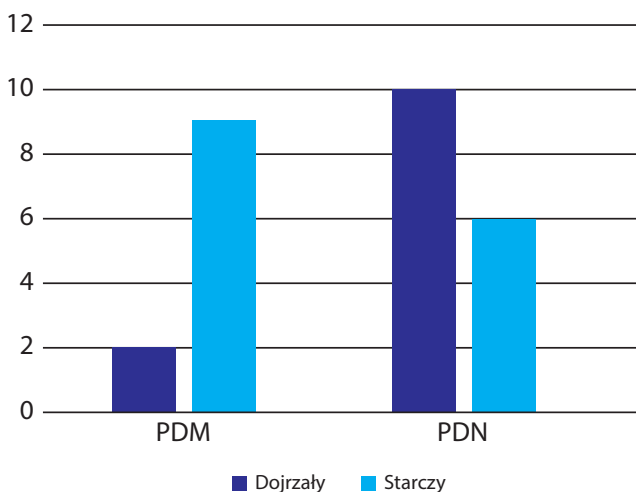
Nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą wyizolowanych gatunków bakteryjnych a rozpoznaniem typu stopy cukrzycowej ($p=0,816$).

Poddano również analizie procentowy udział poszczególnych gatunków bakteryjnych w zakażeniu ran w kolejności od najwyższego do najniższego udziału. Najczęściej izolowanym patogenem z zakażeń ran był gronkowiec złocisty *Staphylococcus aureus*, obecny w 48,1% izolatów (Tabela 5). Z zakażeń wielogatunkowych (>1 gatunek) również najczęściej izolowano *Staphylococcus aureus* u 7 pacjentów (53,85%, 13 izolacji) oraz *Enterococcus faecalis* u 6 osób (46,14%).

Tabela 2. Tabela dwudzielcza podsumowująca częstości obserwowanych zmiennych: wiek pacjentów i rozpoznanie pierwotne.

Wiek	PDM	PDN	Wiersz razem
Dojrzały	2 (7,4%)	10 (37%)	12
Starszy	9 (33,3%)	6 (22,2%)	15
Ogół	11	16	27

Wiek dojrzały ≤ 60 . r.ż., wiek starszy > 60 r.ż.; PDM – stopa cukrzycowa mieszaną neuropatyczno-niedokrwienna; PDN – stopa cukrzycowa neuropatyczna.



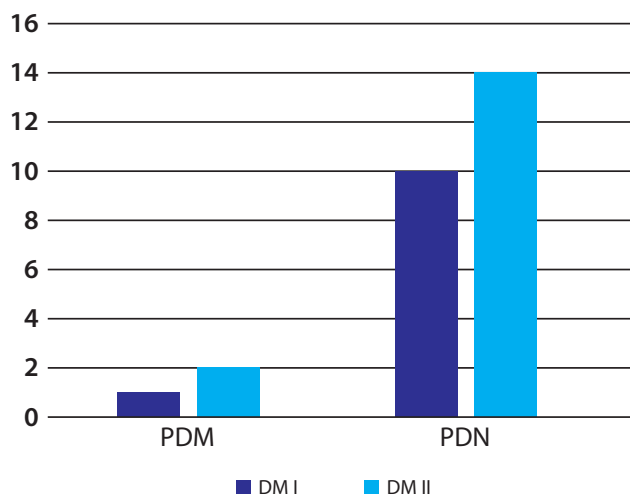
Ryc. 3. Korelacja pomiędzy wiekiem pacjenta a rozpoznaniem pierwotnym.

Wiek dojrzały ≤ 60 . r.ż., wiek starszy > 60 r.ż.; PDM – stopa cukrzycowa mieszaną neuropatyczno-niedokrwienna; PDN – stopa cukrzycowa neuropatyczna.

Tabela 3. Tabela dwudzielcza podsumowująca częstości obserwowanych zmiennych: typ cukrzycy i rozpoznanie pierwotne.

Typ cukrzycy	PDM	PDN	Wiersz razem
DM I	1 (3,7%)	2 (7,4%)	3
DM II	10 (37%)	14 (51,9%)	24
Ogół	11	16	27

DM I – cukrzyca typu I; DM II – cukrzyca typu II; PDM – stopa cukrzycowa mieszaną neuropatyczno-niedokrwienna; PDN – stopa cukrzycowa neuropatyczna.



Ryc. 4. Korelacja pomiędzy typem cukrzycy a rozpoznaniem pierwotnym.

DM I – cukrzyca typu I; DM II – cukrzyca typu II; PDM – stopa cukrzycowa mieszaną neuropatyczno-niedokrwienna; PDN – stopa cukrzycowa neuropatyczna.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

DYSKUSJA

Stwierdzona w grupie osób starszych (>60. r.ż.) większa częstość występowania stopy cukrzycowej mieszanej (neuropatyczno-niedokrwiennnej) niż u pacjentów młodszych, wynika z postępującego charakteru choroby naczyń obwodowych. Cukrzyca jest istotnym czynnikiem przyspieszającym rozwój miażdżycy, zwłaszcza w dystalnych segmentach naczyń kończyn dolnych. Nasilenie tego powikłania postępuje z czasem, a zatem jest związane z wiekiem pacjenta [8]. Ze względu na fakt, iż badana grupa obejmowała wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem klinicznym zakażenia rany, należy zwrócić uwagę, że łączne występowanie zakażenia rany stopy cukrzycowej i niedokrwienia kończyny jest czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko wysokiej amputacji [12].

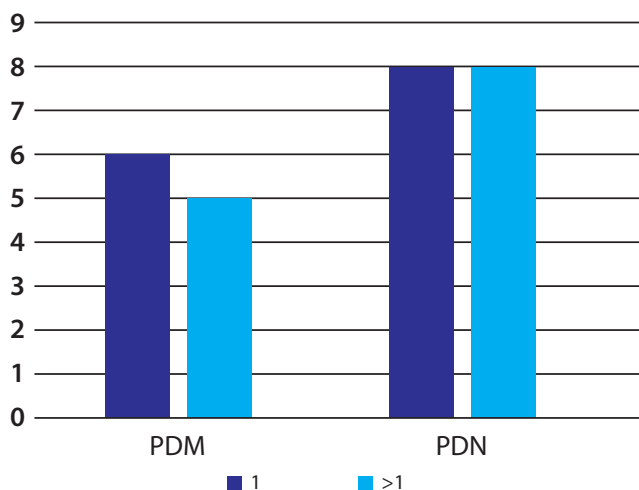
Brak korelacji pomiędzy typem cukrzycy pierwszym lub drugim (DM t. I/DM t. II) a typem stopy cukrzycowej (neuropatyczna bądź neuropatyczno-niedokrwienna) wynika z podobnego przebiegu powstawania powikłań, mimo odmiennego patomechanizmu prowadzącego do rozwoju samej cukrzycy. W obu typach cukrzycy czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy obwodowej oraz spektrum chorób współistniejących są podobne, co uzasadnia wymieniony brak zależności [4].

Ocenia się, że około 50–80% zakażeń stopy cukrzycowej na świecie ma charakter mieszany [6]. Podobnie w materiale własnym u prawie połowy pacjentów (48,1%) stwierdzono zakażenie florą mieszaną, wielogatunkową, zaś

Tabela 4. Tabela dwudzielcza podsumowująca częstości obserwowanych zmiennych: liczbę wyizolowanych gatunków i rozpoznanie pierwotne.

Liczba gatunków	PDM	PDN	Wiersz razem
1	6 (22,2%)	8 (29,6%)	14
>1	5 (18,5%)	8 (29,6%)	13
Ogół	11	16	27

PDM – stopa cukrzycowa mieszana neuropatyczno-niedokrwienna; PDN – stopa cukrzycowa neuropatyczna.



Ryc. 5. Korelacja pomiędzy liczbą wyizolowanych gatunków bakteryjnych z rany a rozpoznaniem pierwotnym.

PDM – stopa cukrzycowa mieszana neuropatyczno-niedokrwienna; PDN – stopa cukrzycowa neuropatyczna.

u pozostałych osób (51,8%) wyizolowano tylko jeden drobnoustroj odpowiedzialny za rozwój zakażenia.

W niniejszym badaniu nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą wyizolowanych gatunków bakteryjnych a rozpoznaniem typu stopy cukrzycowej (neuropatyczna bądź neuropatyczno-niedokrwienna). W literaturze zakażenia florą mieszaną opisywane są częściej u pacjentów z raną trwającą dłużej, którzy byli już leczeni antybiotykami, jednak bez względu na typ stopy cukrzycowej. Zakażenia wielogatunkowe są również charakterystyczne dla ran głębokich [6, 12].

Procentowy udział poszczególnych gatunków stwierdzony w ocenianych wynikach mikrobiologicznych nie odbiegał od spodziewanego. W zakażeniach stopy cukrzycowej, przebiegających w klimacie umiarkowanym, ziarenkowce Gram-dodatnie są najczęściej stwierdzanymi patogenami [14]. W krajach o wysokim dochodzie narodowym na jednego mieszkańca również stwierdza się częstsze występowanie drobnoustrojów Gram-dodatnich niż Gram-ujemnych, które są z kolei dominującym typem flory w krajach o gorszym statusie ekonomicznym [15]. W grupie badanej organizmy Gram-dodatnie stanowiły 66,7% (30 z 45) wszystkich wykrytych bakterii. Najczęściej izolowanym gatunkiem bakterii był gronkowiec złocisty (48,1% izolatów), następnie w kolejności *Enterococcus faecalis* (25,9%). Pozostałe 15 izolatów (33,3%) należało do pałeczek Gram-ujemnych. Spośród nich najczęściej stwierdzono bakterie *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i *Morganella morganii* (po 11,1% izolatów).

Podobnie z zakażeń wielogatunkowych (13 przypadków) najczęściej izolowano *Staphylococcus aureus* (7 przypadków, 53,85%) i *Enterococcus faecalis* (6 przypadków, 46,15%). Przewaga liczby zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi była zatem wyraźna zarówno w grupie infekcji jedno-, jak i wielogatunkowych. Jest to obraz typowy dla kraju rozwiniętego o klimacie umiarkowanym.

Tabela 5. Tabela przedstawiająca gatunki bakteryjne wyizolowane z ran wraz z liczbą izolacji.

Bakteria	Liczba izolatów	% izolacji
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	13	48,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	25,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	22,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	11,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	11,1
<i>Morganella morganii</i>	3	11,1
<i>Streptococcus</i> group C	2	7,4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	7,4
<i>Proteus vulgaris</i>	1	3,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	3,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	3,7
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	3,7

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

WNIOSKI

Skład typowo występującej flory bakteryjnej w zakażeniu stopy cukrzycowej został dobrze opisany w literaturze, z odniesieniem do warunków klimatycznych i ekonomicznych w miejscu przebywania pacjenta. Uważa się jednak, że ustalenie składu najczęstszej statystycznie flory bakteryjnej powinno być przeprowadzane regularnie w ośrodkach leczących zakażenia stopy cukrzycowej. Wyniki są podstawą do dobrania najkorzystniejszego lokalnego schematu antybiotykoterapii empirycznej, która musi być włączana natychmiast po rozpoznaniu zakażenia, jeszcze przed obiektywnym ustaleniem czynnika etiologicznego. Zgodnie z wytycznymi jednocześnie z rozpoczęciem leczenia pobiera się materiał do badania mikrobiologicznego. Po uzyskaniu wyników antybiogramu, zatem najczęściej po około 7 dniach od pobrania preparatu, można dokonać zmiany antybiotykoterapii na celowaną, najlepiej o węższym spektrum działania. Wskazane jest, aby opierać decyzję terapeutyczną nie tylko na wynikach antybiogramu, ale również na ocenie stanu klinicznego i rezultatu dotychczasowego leczenia empirycznego.

Wytyczne MGRSC zalecają w niepowikłanych łagodnych zakażeniach zastosowanie w leczeniu empirycznym półsyntetycznych penicylin (np. kloksacylina, amoksylicyna) lub cefalosporyn pierwszej generacji (np. cefadroksyl). Natomiast w niepowikłanych zakażeniach ciężkich i umiarkowanych amoksylicynę z kwasem klawulanowym lub cefalosporyny drugiej i trzeciej generacji (np. cefuroksym, cefaklor, cefiksym) [14]. Są to antybiotyki skuteczne dla ziarenkowców Gram-dodatnich.

PODSUMOWANIE

Stwierdzona w przeprowadzonym badaniu struktura gatunkowa występującej flory bakteryjnej, z wyraźną przewagą gronkowca złocistego, potwierdza zasadność powyższego doboru antybiotyków empirycznych do rutynowego stosowania u pacjentów Pracowni Leczenia Ran w Łodzi.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

1. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Pulido-Duque J, Maynar M. From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? *Diabet Foot Ankle* 2012;3.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376(24):2367–2375.
3. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res* 2020;13(1):16.
4. Edmonds M. Vascular disease in the lower limb in type 1 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2019;8(1):39–46.
5. Harding K, Armstrong D, Chadwick P et al. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Florence Congress, Position Document. Local management of diabetic foot ulcers. *Wounds International*, 2016.
6. Heravi FS, Zakrzewski M, Vickery K, Armstrong DG, Hu H. Bacterial diversity of diabetic foot ulcers: Current status and future prospectives. *J Clin Med* 2019;8(11):1935.
7. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl. 1):e3276.
8. Horváth L, Németh N, Fehér G, Kívés Z, Endrei D, Boncz I. Epidemiology of peripheral artery disease: Narrative review. *Life (Basel)* 2022;12(7):1041.
9. Jawień A, Bartoszewicz M, Przondo-Mordarska A et al. Zasady postępowania miejscowego i ogólnego w ranach objętych procesem infekcji. *Wytyczne. Forum Zakażeń* 2019;10(1):1–30.
10. Kalbarczyk WP. Cukrzyca – Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. 1^a edn. Instytut Ochrony Zdrowia, Warszawa, 2018.
11. Karnafel W. Zespół Stopy Cukrzycowej: Patogeneza, Diagnostyka, Klinika, Leczenie. 1^a edn. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2013.
12. Kwon KT, Armstrong DG. Microbiology and antimicrobial therapy for diabetic foot infections. *Infect Chemother* 2018;50(11):11–20.
13. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):e132–173.
14. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG et al. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *Iwgdfguidelines.org* (online) 2019; <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/05-IWGDF-infection-guideline-2019.pdf> [download: 12.11.2022]
15. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):770.
16. Mrozikiewicz-Rakowska B, Jawień A, Sopata M et al. Organizacja opieki nad chorymi z zespołem stopy cukrzycowej. *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Leczenie Ran* 2015;12(3):83–112.
17. Mrozikiewicz-Rakowska B, Jawień A, Szewczyk MT et al. Postępowanie z chorym z zespołem stopy cukrzycowej – wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran 2021: część 1. *Leczenie Ran* 2021;18(3):71–114.
18. Mrozikiewicz-Rakowska B, Jawień A, Szewczyk MT et al. Postępowanie z chorym z zespołem stopy cukrzycowej – wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran 2021: część 2. *Leczenie Ran* 2021;18(4):131–161.
19. Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA et al. Diabetic foot ulcers: Current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments. *Antibiotics (Basel)* 2019;8(4):193.
20. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J et al. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. *Iwgdfguidelines.org* (online) 2019; <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf> [download: 12.11.2022]
21. Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl. 1):e3244.
22. Swanson T, Ousey K, Haesler E et al. *Wound Infection In Clinical Practice: Principles of Best Practice*. 3rd edn. Wounds International, London, 2022.
23. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl. 1):e3268.
24. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42(4):747–787.
25. Wolcott RD, Rumbaugh KP, James G et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time- dependent therapeutic window. *J Wound Care* 2010;19(8):320–328.