

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Stjzhkina S.N.¹, Bayramkulov A.D.², Kiryanov N.A.³, Matusevich A.E.⁴,
Naumova A.A.⁵ (Russian Federation) Email: Stjzhkina558@scientifictext.ru

¹Stjzhkina Svetlana Nikolaevna - Doctor of Medical Sciences, Professor;

²Bayramkulov Anwar Dalkhatovich – Aspirant,
DEPARTMENT OF FACULTY SURGERY;

³Kiryanov Nikolay Aleksandrovich - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department,
DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL ANATOMY, CLINICAL ANATOMY;

⁴Matusevich Anna Evgenievna – Student;

⁵Naumova Antonina Andreevna - Student,
MEDICAL FACULTY,
IZHEVSK STATE MEDICAL ACADEMY,
IZHEVSK

Abstract: one of the links in the pathogenesis of diabetic foot syndrome is immunodeficiency. A study of the effectiveness of the drug "Roncoleukin" in 76 patients with diabetic foot syndrome. The main group consisted of 50 patients, the control group - 26 patients. When the dynamic observation after 7-10 days there was a significant increase in T-lymphocytes (CD3), T-helper cells (CD4), T-suppressors (CD8), B-lymphocytes (CD19) ($p < 0.05$), compared to the control group in 26 patients, where there is only a small number of T-lymphocytes. In the control group, all confidence indicators changed: CD3, CD4, macrophage activity and phagocytic activity of neutrophils, the rest do not tend to normalize it.

Keywords: diabetic foot syndrome, cytokine therapy, "Roncoleukin".

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Стяжкина С.Н.¹, Байрамкулов Э.Д.², Кирьянов Н.А.³, Матусевич А.Е.⁴,
Наумова А.А.⁵ (Российская Федерация)

¹Стяжкина Светлана Николаевна - доктор медицинских наук, профессор;

²Байрамкулов Энвар Далхатович – аспирант,
кафедра факультетской хирургии,

³Кирьянов Николай Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой,
кафедра патологической анатомии, клинической анатомии,

⁴Матусевич Анна Евгеньевна – студент;

⁵Наумова Антонина Андреевна – студент,
лечебный факультет,
Ижевская государственная медицинская академия,
г. Ижевск

Аннотация: одним из звеньев патогенеза синдрома диабетической стопы является иммунодефицит. Проведено исследование эффективности препарата «Ронколейкин» у 76 больных при синдроме диабетической стопы. Основную группу составили 50 больных, а контрольную группу - 26 больных. При динамическом наблюдении через 7-10 суток произошло достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) ($p < 0,05$), в сравнении с контрольной группой у 26 больных, где достоверно возросло лишь количество Т-лимфоцитов. На 14 - 20 сутки лечения в основной группе все показатели иммунограммы приблизились к нормальным значениям, а в контрольной группе сравнения достоверно изменились CD3, CD4, макрофагальная активность и фагоцитарная активность нейтрофилов, остальные не имели тенденции к ее нормализации.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, цитокинотерапия, «Ронколейкин».

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах мира насчитывается более 120 млн больных сахарным диабетом (СД). «Синдром диабетической стопы» является наиболее частым осложнением заболевания, с ним связано около трети всех госпитализаций больных сахарным диабетом. [1].

К настоящему моменту считается установленным, что одним из звеньев патогенеза СДС является иммунодефицит. Наличие и выраженность иммунодефицита находится в прямой зависимости от тяжести заболевания, длительности течения сахарного диабета. При тяжелом течении СДС вторичный иммунодефицит развивается практически у всех пациентов [2].

Весьма эффективными иммунокорректорами при гнойно-септической и инфекционной патологии оказались цитокиновые препараты такие как: рекомбинантные интерфероны, ростовые и колониестимулирующие факторы, некоторые интерлейкины [3].

Эндогенные цитокины, в частности, IL-2 – ключевой компонент системы пептидных регуляторов межклеточных взаимодействий различных физиологических систем организма. IL-2 обеспечивает активацию клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL-клеток) и естественных киллеров (NK-клеток), а также усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток [4].

Рекомбинантные цитокины – современные биотехнологические продукты, генно-инженерные аналоги эндогенных цитокинов. Как средства иммуноориентированной терапии рекомбинантные цитокиновые препараты обладают как замещающими, так и индуктивными (регуляторными) эффектами [5; 6].

Одним из таких препаратов является отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 человека (rIL-2) – «Ронколейкин», созданный в лаборатории биохимической генетики Санкт-Петербургского государственного университета в 1989 г. (зарегистрирован в России 1995 г.). Клинические эффекты препарата «Ронколейкин» связаны с его способностью стимулировать противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет. Воздействуя на различные клеточные мишени, «Ронколейкин» в конечном итоге повышает эффективность работы механизмов врожденного и приобретенного иммунитета [6].

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных синдромом диабетической стопы путем включения в комплексную терапию иммунопрепарата «Ронколейкин».

Материалы и методы: В 1-й РКБ в 2014 госпитализировано 34 больных, в 2015 – 25 больных, в 2016 – 25 больных, 2017 – 34 больных с синдромом диабетической стопы. Среди мужчин – 67%, женщин – 33%. Возраст мужчин составил 45 лет-62 года; женщин – 51 год-77 лет. Средний возраст составил 56,4 года. Больные сахарным диабетом 2 типа.

Проведено исследование эффективности препарата «Ронколейкин» при СДС. Цитокинотерапию rIL-2 проводили следующим образом: 2-3 недели по 0,5 мг внутривенно с интервалом в 3 дня; при предоперационной подготовке препарат вводили однократно в дозе 0,5 мг за 2-4 суток до операции. Цитокинотерапия проводилась больным СДС в исследуемой группе – 34 пациента. Группа сравнения – 25 человек, которые иммунотерапию не получали. В обеих группах сепсис выявлен в 17% случаев: в основной группе у 6 человек, в группе сравнения у 4 человек.

Для оценки иммунитета больных исследовались иммунограммы в динамике, в которых определяли содержание иммунокомпонентных клеток, их субпопуляций, уровень макрофагальной активности, фагоцитарную активность по В.Н. Каплину, иммуноглобулины А, М G. Иммунограммы оценивали у больных до оперативного лечения в группе сравнения, в основной группе до операции и цитокинотерапии, затем в группе сравнения – через 7-10; 14-20 суток после оперативного лечения, а в основной группе соответственно после операций и цитокинотерапии «Ронколейкином».

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин (М), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t - критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из 76 пациентов, включенных в исследование было выявлено, что после лечения в основной группе у 50 больных через 7-10 суток произошло достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) ($p < 0,05$), в сравнении с контрольной группой у 26 больных, где достоверно возросло лишь количество Т-лимфоцитов. На 14-20 сутки лечения в основной группе все показатели иммунограммы достоверно повысились и стали нормальными, а в группе сравнения достоверно увеличились CD3, CD4, макрофагальная активность и фагоцитарная активность нейтрофилов, но остальные показатели иммунитета не претерпели достоверных изменений.

Таблица 1. Исследования клеточного и гуморального иммунитета синдрома диабетической стопы

Показатель норма	Сроки исследования					
	До операции (и иммунотерапии в основной группе)		После операции (+ иммунотерапия в основной группе)			
			7-10 суток		14-20 суток	
	Основная группа n=50	Группа сравнения n=26	Основная группа n=50	Группа сравнения n=26	Основная группа n=50	Группа сравнения n=26
CD3, 60-80%	36,8±1,2	35,9±0,9*	40,1±1,3 **	36,5±1,2 **	57,3±2,3 **	39,8±2,6**
CD4, 35-50%	28,2±0,7	27,6±1,8	32,4±0,9 **	28,0±1,2	40,1±1,4 **	29,3±2,2**
CD8, 16-39%	12,1±0,5	12,6±1,6	14,2±0,7 **	13,2±1,4	18,4±1,2 * *	13,9±1,7
CD19. 20-15%	12,4±0,7	11,9±1,4	16,2±1,1 **	13,1±0,6	20,8±0,9 **	14,5±0,7
ФАН по Каплину, рас.ед. 0,7-1,4	0,5±0,05	0,6±0,03*	0,6±0,08 **	0,6±0,05	1,1±0,09 **	0,7±0,03**
IgA, 0,6-2,8 г/л	1,3±0,5	1,6±0,8	1,5±0,6	1,7±0,4	2,4±0,5**	1,7±0,6
IgM, 0,6-2,0 г/л	0,5±0,7	0,7±0,1*	0,6±0,3	0,8±0,3	1,6±0,4**	0,9±0,2
IgG, 9,8-12,5 г/л	7,2±2,2	8,1±1,9	8,4±3,1	8,9±1,6	10,1±0,8 **	9,1±0,9
Макрофагальная активность, 60-80%	49,5±2,3	50,1±2,1	55,4±2,1**	51,1±2,3	66,1±3,1 **	55,4±2,6

Примечание: *-p<0,05 различия с данными группами сравнения достоверны; **-p<0,05 различия с данными предшествующего срока исследований в той же группе достоверны.

Таким образом, оценка иммунограмм в динамике лечения СДС показала наличие у таких больных Т- и В- клеточного иммунодефицита, а включение в комплексное лечение цитокинотерапии «Ронколейкином» (rIL-2) приводит к нормализации соотношения субпопуляций иммунных клеток за счет стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов, rIL-2 стимулирует функциональную активность иммунокомпонентных клеток: усиливает эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, фагоцитирующих мононуклеаров, а также синтез иммуноглобулинов большинства изотопов.

Также улучшился клинически местный положительный результат иммунотерапии в уменьшении болевого синдрома и более быстром отграничении участка гнойно-некротического поражения с формированием демаркационной зоны что позволило повысить частоту органосохраняющих операций у больных. Способствовало уменьшению количества выполненных повторных ампутаций проявлялась снижением частоты послеоперационных осложнений отсутствием случаев диабетической комы и летальных исходов. Не возникало таких частых осложнений течения раневого процесса, как рожистое воспаление, тромбофлебит, формирование обширных зон некроза кожи. Длительность лечения больных сепсисом на фоне СДС в основной группе составила 44,6±17,5, в группе сравнения – 54,8±12,9 койко-дня (p=0,02).

Вывод. Включение в комплексное лечение СДС иммунотерапии «Ронколейкином» при адекватном оперативном пособии приводит к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, позволяет снизить продолжительность стационарного лечения и уменьшить количество сепсиса и смерти больных.

Список литературы / References

1. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Медицинская литература, книга по медицине. Учебник, 2010.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М., 1994. 384 с.
3. Гринёв М.В., Громов М.И., Цибин Ю.Н. и др. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // Анестезиология и реаниматология, 1994. № 6. С. 25-28.
4. Заривчацкий М.Ф., Лукин П.С., Панин А.С., Блинов С.А. Результаты комплексного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы // Пермский медицинский журнал, 2015. № 4.
5. Любарский М.С., Хабаров Д.В., Смагин А.А., Нимаев В.В., Мустафаев Н.Р., Шумков О.А., Титова Л.В. Влияние лимфогенных методов терапии на течение патологического процесса при синдроме диабетической стопы // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук, 2005. 120-123 с.
6. Стяжкина С.Н., Ахмедханов Г.Р., Гейдарова П.А., Юлдашев А.Ш. Лечение больных с синдромом диабетической стопы «Ронколейкином» // Наука и образование сегодня. № 5 (16), 2017.