На правах рукописи

Крепкогорский Николай Всеволодович

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ IL2 В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

14.00.27 – хирургия
14.00.36 - аллергология и иммунология

Авторефферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

003174103

КАЗАНЬ - 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Казанская Государственная медицинская академия Федерального агенства по Здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители

доктор медицинских наук Славин Лев Ефимович

доктор медицинских наук Скороходкина Олеся Валерьевна

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор Анисимов Андрей Юрьевич, ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,

доктор медицинских наук Мустафин Ильшат Ганеевич, ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Ведущее учреждение – Государственное учреждение «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф Владимирского» (г Москва)

Защита состоится "____" _____2007 г в _____ часов на заседании диссертационного Совета Д208 033 01 ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (420012, г Казань, ул Муштари, 11)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (420012, г Казань, ул Муштари, 11)

Автореферат разослан "_____" _____2007 г

Ученый секретарь диссертационного Совета,
кандидат медицинских наук,
доцент Л М. Тухватуллина

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах мира насчитывается более 120 млн больных сахарным диабетом (СД) (Международное соглашение по диабетической стопе, 2000) Синдром «диабетической стопы» является наиболее частым осложнением заболевания, с ним связано около трети всех госпитализаций больных сахарным диабетом Возникая у 80% больных, синдром диабетической стопы в половине случаев приводит к ампутации одной или обеих нижних конечностей При этом две трети больных погибают вследствие гангрены (Светухин А М , Земляной А Б , 2002) Приблизительно 40-60% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей также проводится больным сахарным диабетом, причиной которых в 85% случаях является трофическая язва стопы Следует отметить, что пребывание больных с подобной патологией в стационаре на 50% дольше, чем больных с не осложненными формами сахарного диабета Сроки заживления язв на амбулаторном этапе составляют от 6 до 14 недель (Любарский М С , Шевела А И , Шумков О А , Нимаев В В и др , 2001) Таким образом, «синдром диабетической» стопы является осложнением сахарного диабета, которое требует дорогостоящего лечения, необходимости длительной госпитализации, реабилитации, а также дополнительных расходов, связанных с осуществлением ухода в домашних условиях Большая социальная значимость заболевания состоит еще и в том, что оно приводит к ранней инвалидизации пациентов (Калинин А П , 1995, Международное соглашение по диабетической стопе, 2000, Дедов И И , Удовиченко О В , Галстян Г Р , 2005)

Известно, что существенный вклад в формирование синдрома диабетической стопы вносят такие осложнения сахарного диабета, как диабетическая нейропатия и ангиопатия (Дедов И И , Юшкова П В , Токмакова А Ю , Ульянова И Н , 2005) Кроме того, общепризнанным является факт отрицательного влияния инфекционного процесса на клеточный метаболизм, который усугубляет инсулиновую недостаточность, усиливая ацидоз, а нарушение обмена веществ и микроциркуляции в свою очередь приводит к ухудшению течения репаративных процессов в очаге поражения (Кузин М И Костюченок Б М , 1990) Наряду с этим появилось значительное количество работ, свидетельствующих о важной роли иммунологических сдвигов в патогенезе гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (Фролов В.М , Пересадин Н А , Петруня А М , Пинский Л Л ,

1994, Wack C , Wolfle K D , Hauser H et al , 1997) В тоже время развитие методов иммунодиагностики и появление новых иммунотропных препаратов позволяют не только обеспечить раннее выявление соответствующих нарушений, уровень дефекта в иммунной системе, но и проводить своевременную, направленную терапию этих расстройств (Гришина Т И , Станулис А И , Жданов А В и др , 2000)

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на основе использования комплексного подхода с учетом иммунологического статуса пациентов

Задачи исследования·

1 Охарактеризовать состояние иммунного статуса больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

2 Определить клиническую эффективность рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

3 Изучить динамику иммунологических показателей у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне терапии рекомбинантным IL2 (Ронколейкин)

4. Выработать оптимальную тактику хирургического лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС с учетом иммунологического статуса пациентов

Научная новизна. Впервые охарактеризованы клинические особенности течения вторичной иммунной недостотачности у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

Выявлены особенности иммунного статуса больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

Охарактеризована динамика основных клинико-иммунологических показателей больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне включения в комплексную терапию рекомбинантного IL2 (Ронколейкин)

На основе проведенных клинико-иммунологических исследований, впервые сформированы оптимальные подходы хирургического лечения больных синдромом диабетической стопы с учетом сопутствующих иммунологических изменений

Практическая значимость Внедрение к клиническую практику рекомбинантного IL2 (Ронколейкина) позволило ускорить процессы заживления ран у больных с сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, что улучшило результаты и сократило сроки лечения заболевания

Проведение цитокинотерапии рекомбинантным IL2 (Ронколейкином) больным с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы косвенно способствовало сокращению времени необходимого для компенсации сахарного диабета

Внедрение результатов работы. Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику хирургических отделений НУЗ «Отделенческая больница на станции Казань» ОАО «РЖД», ГУ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», а также в учебный процесс на кафедрах эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия ФА З и СР» и кафедре клинической иммунологии с аллергологией ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет ФА З и СР»

Апробация работы Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Научно-практическая конференция молодых ученых КГМА» (Казань, 2004), 15 Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии, (Рязань, 2005), I Российском международном конгрессе «Иммунитет и болезни от теории к терапии» (Москва, 2005), XI международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации и VI Европейском конгрессе по астме (Тенерифе, 2006), V всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2006), XII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2007);VIII Всероссийском конгрессе «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофарамакологии» (Москва 2007), заседании Научного общества хирургов РТ (Казань, 2007), совместном заседании кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии, кафедры медицины катастроф, кафедры хирургии с курсом скорой медицинской помощи, кафедры клинической анатомии и амбулаторно-поликлинической хирургии и кафедры эндокринологии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия ФА З и СР» и кафедры клинической иммунологии с аллергологией и кафедры биохимии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет ФА З и СР» (Казань, 2007)

Публикации По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ

Объем и структура диссертации Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 238 источников, из них 94 отечественных и 144 зарубежных авторов Работа иллюстрирована 19 таблицами и 12 рисунками

Положения, выносимые на защиту:

1 Исходно у больных сахарным диабетом, осложненного гнойно-некротическими поражениями стоп, имеются клинические и лабораторные признаки вторичной иммунной недостаточности

2 Включение рекомбинантного IL2 в программу лечения больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы приводит к более раннему исчезновению признаков полиорганной дисфункции, компенсации сахарного диабета, снижению количества осложнений и рецидивов, летальности, а также усилению процессов репарации ран, уменьшению количества высоких ампутаций

3 Терапия с применением рекомбинантного IL2 у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы приводит к восстановлению количества лимфоцитов, популяции CD3+ клеток, субпопуляции Т-хелперов, а также отдельных показателей фагоцитоза

4 Лечение пациентов сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы должно основываться на активной хирургической тактике с проведением коррекции вторичной иммунной недостаточности рекомбинантным IL2

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением на базе отделения общей хирургии НУЗ «Отделенческая больница на станции Казань» ОАО «РЖД» и Республиканского центра клинической иммунологии МЗ РТ обследовано и пролечено 118 больных сахарным диабетом (СД) второго типа с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, из них 82 (70%) женщин и 36 (30%) мужчин Средний возраст

больных соответствовал 62,0±4,0 г Длительность заболевания сахарным диабетом составляла от 5 до 29 лет

Иммунотропная терапия проводилась 52 пациентам с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, отобранных методом случайной выборки (1-ая группа), и заключалась во включении в комплекс терапевтических мероприятий рекомбинантного IL2 - «Ронколейкин» (фирма «Биотех», г С-Петербург), который назначался внутривенно капельно в дозе 500000 ед двукратно, с интервалом в 5 дней Оставшиеся 66 пациентов СД 2-го типа (вторая группа), получали исключительно базовую терапию, включающую оперативное и консервативное лечение без использования иммунокоррегирующих лекарственных средств Обе группы были сопоставимы по возрасту, длительности течения сахарного диабета, по диагностированным вариантам диабетической стопы, структуре гнойно-некротических осложнений, а также по наличию сопутствующей патологии Следует отметить, что в исследование не включались пациенты с симптомами критической ишемии нижних конечностей, подтвержденными данными ультразвукового дуплексного исследования

Методы исследования

Решение вопроса о сроках, характере и объеме оперативного вмешательства проводился на основе результатов следующих методов - ультразвуковое исследование сосудов (аппарат General Electric Vivid 3, USA), рентгенографическое исследование стоп Эффективность лечения оценивали по динамике объективных клинических признаков состояния компенсации основных жизнеобеспечивающих систем организма, оцениваемых с помощью шкалы А Б Шилова (Оценка тяжести состояния больного при гнойной хирургической инфекции) и SAPS, течения раневого процесса, выражающегося в ускорении сроков очищения, гранулирования и эпителизации раны, отсутствию или снижению частоты септических осложнений (внутрибольничная пневмония, острый пиелонефрит), местных гнойно-некротических рецидивов, укорочению длительности госпитализации Также изучались сроки компенсации сахарного диабета Показатели определялись исходно, затем через 7 и 21 день после начала лечения

Оценку состояния иммунной системы проводили у 28 пациентов первой группы и 22 пациентов второй группы, в период первых двух суток, а также на 21-й день от начала лечения С этой целью использовали общепринятый набор параметров, отражающих состояние основных звеньев иммунной системы (Хаитов Р.М , Пинегин Б В ,

2001) Подсчет абсолютного количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы периферической крови производился методом визуальной идентификации клеток (Лебедев К А , Понякина И Д , 1990) Определение относительного и абсолютного количества популяций Т-лимфоцитов, а также относительного и абсолютного количества клеток, имеющих фенотип CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител серии ИКО (ВОНЦ АМН РФ) CD3 – ИКО-90, CD4 - ИКО-86, CD8 - ИКО-31; CD22 - ИКО-12 Оценку показателей системы фагоцитоза осуществляли с помощью тестов, характеризующих функциональную активность нейтрофилов фагоцитарный индекс и фагоцитарное число в тесте фагоцитоза, уровень кислородного метаболизма фагоцитов – в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) Уровень иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови измеряли методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (Manchini et al , 1964) Содержание IL2 в сыворотке определялось у 22 пациентов первой группы и 25 пациентов второй группы, методом твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов ProCon IL-2, фирмы «Протеиновый контур»)

Математическая обработка полученных результатов проводилась в пакете программ Primer of Biostatistics Version 4 03 методом анализа достоверности изменений для зависимых выборок (критерий Стьюдента) Вероятность различий в группах считали статистически значимой при $p<0,05$

Характеристика проводимого лечения

Все 118 пациентов получали базовое лечение, которое включало оперативные вмешательства и консервативное лечение

Оперативные вмешательства нами выполнялись под проводниковой анестезией При операции на стопе без выраженных воспалительных изменений и отека мягких тканей использовалась низкая проводниковая анестезия большеберцового, икроножного и глубокого малоберцового нервов на уровне голеностопного сустава При невозможности использования проводниковой анестезии осуществлялись центральные блокады – спинномозговая или перидуральная анестезия по стандартной методике Хирургическая обработка гнойно-некротического очага - заключалась в удалении тканей, поддерживающих раневую инфекцию, с целью предупреждения ее дальнейшего распространения Показанием к ампутации или экзартикуляции пальцев стопы с иссечением сухожилий являлись гангрена фаланги

или всего пальца, гнойный остеоартрит межфаланговых суставов, остеомиелит фаланг пальца Эти операции завершались местной лоскутной пластикой из жизнеспособных тканей тыльной, подошвенной или боковой поверхности пальца Края раны максимально сближались без натяжения и ушивались При невозможности ушить рану, последняя, оставлялась для открытого лечения до заживления, по типу вторичного натяжения При гнойном воспалении глубоких подошвенных клетчаточных пространств рассечение осуществлялось из клюшкообразного разреза Он начинался на медиальной поверхности стопы на 1,0 см дистальнее внутренней лодыжки и на 2,0 см кпереди от нее, продолжался кпереди в проекции нижней поверхности I-ой плюсневой кости Не доходя 2,0 см до линии плюснефаланговых сочленений, разрез направляли в сторону подошвенной поверхности под прямым углом кнаружи и обычно заканчивали в проекции III-IV плюсневых костей Со стороны продольного разреза, между m abductor hallucis и m flexor hallucis breves удавалось проникнуть в гнойную полость, занимающую плантарное пространство В проекции всего кожного разреза рассекали все подошвенные ткани, а образованный кожно-мышечный лоскут отводили кнаружи Такой досуп позволял радикально иссечь все пораженные глубокие ткани, включая клетчатку, сухожилия и их влагалища В монолитном кожно-мышечном подошвенном лоскуте достаточное кровоснабжение обеспечивается мощной латеральной плантарной артерией В случае, когда причиной глубокой флегмоны послужил сухой некроз пальцев с демаркационным нагноением, предлагаемый доступ позволяет одновременно ампутировать дистальный отдел стопы После тщательной хирургической обработки рану закрывали 2-3 широкозахватными швами с оставлением сквозного дренажа Латеральное и медиальное клетчаточные прост-ранства рассекали и дренировали из разрезов по краям стопы, не повреждая подошвенной ее поверхности

Всего нами выполено 190 операций хирургической обработки гнойного очага, из них - вскрытие флегмон с иссечением некротизированных тканей - 86 (45%), ампутации пальцев - 65 (35%), резекции плюснефаланговых суставов - 25 (13%), экзартикуляции в суставах предплюсны - 14 (7%) В случае неэффективности лечения и невозможности локализовать воспалительный процесс, выполнялась ампутация нижней конечности на уровне голени и бедра Предпочтение отдавалось менее травматичной миопластической ампутации на голени по Бюрджесу

Консервативная терапия проводилась всем наблюдаемым пациентам и осуществлялась в следующем объеме

1) Коррекция углеводного обмена, которая первоначально осуществлялась за счет проведения интенсивной инсулинотерапии, в до- и раннем послеоперационном периоде В последующем назначались сахароснижающие препараты согласно типу сахарного диабета

2) Антибактериальная терапия До получения данных антибиотикограммы эмпирически назначались – цефалоспорины - цефтриаксон, цефоперазон, имипенем/циластатин и фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) в сочетании с препаратами, действующими на анаэробные микроорганизмы (клиндамицином, метронидазолом) в среднетерапевтических дозировках После получения результатов микробиологического исследования производилась коррекция антибактериальной терапии (выбор препарата, режима, пути и дозы введения) Системная антибиотикотерапия с учетом чувствительности аэробной и анаэробной микрофлоры проводилась до полного заживления раны

3) Патогенетическое лечение нейропатии заключалось в использовании препаратов альфа-липоевой кислоты тиоктацид, тиогамма в дозе 600ед в/в капельно ежедневно в течение 10 дней с последующим приемом указанных препаратов per os в течение месяца Также, назначались лекарственные средства, содержащие витамины группы В

4) Сосудистая терапия В связи с невозможностью применения стандартных схем, используемых при облитерирующем атеросклерозе, для пациентов с сахарным диабетом назначение ангиопротекторов проводилось с учетом индивидуальных особенностей пациентов Для этой группы больных предпочтение отдавалось препаратам, оказывающим преимущественное влияние на реологические свойства крови, а не на сосудистую стенку Сулодексид (Весел ду эф) в дозе 600ЛЕ х 1 раз в день в течение 15 дней с последующим приемом препарата в капсулах по схеме 1 капсула х 2 раза в день в течение месяца, ацетилсалициловая кислота в дозе 125 мг х 1 раз в день вечером в течение всего курса лечения При наличии облитерирующего атеросклероза с признаками хронической артериальной недостаточности назначались препараты простагландинов PgE_1 (алпростадил), а также реополиглюкин Алпростадил (Вазапростан) – в виде продолжительной внутривенной инфузии по 40 мкг алростадила в 250 мл физиологического раствора в течение 2 часов ежедневно курсом 10-14 дней,

реополиглюкин 200,0 внутривенно капельно, 1раз в день в течении 14 дней

5 Дезинтоксикационная терапия назначалась в объеме не превышающим 800 мл, в связи с часто сопутствующими признаками хронической сердечной и почечной недостаточности

6 Обработка раны Перевязки осуществлялись с применением препаратов, обеспечивающих антимикробный эффект непосредственно в ране Использовались антисептики такие как йодопирон, йодовидон, повидон-йод, лавасепт, диоксидин и др Во второй фазе раневого процесса применялись раневые покрытия на основе коллагена, масляные повязки с наложением просяного, облепихового, шиповникового масла, а также гидрогелевые повязки

7 Осуществление разгрузки конечности, которая позволяет предотвратить дополнительную травматизацию, а также способствует ликвидации отека, улучшению микроциркуляции, и тем самым устраняет условия прогрессирования инфекции

8 Симптоматическое лечение включало применение нестероидных противовоспалительных средств – ибупрофен (под строгим контролем функции почек, ФГДС контроля) – 1 таб х 2 раза в день в течение двух недель, трициклических антидепрессантов с целью эффективного уменьшения болевых проявлений

Результаты собственных исследований и их обсуждение

При обследовании 118 пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы на фоне сахарного диабета нами были выявлены следующие клиническо-иммунологические особенности характерные для данной патологии

1 Отсутствие выраженных проявлений синдрома системного ответа на воспаление

2 Наличие симптомов полиорганной недостаточности

3 Невозможность достижения стойкой стабилизации оптимального уровня гликемии

4 Вялое течение раневого процесса склонного к хронизации, сопровождавшегося рецидивами, септическими осложнениями

5 Относительная и абсолютная лимфопения, снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4+ клеток, а также снижение показателей фагоцитарной активности

Так, симптомы системной реакции на воспаление (SIRS) присутствовали исходно только у 40% пациентов У 60% больных проявлений SIRS не наблюдалось, несмотря на наличие выраженного гнойно-некротического процесса, распространяющегося на глубокие ткани стоп (3-4 степень по классификации Вагнера) В частности, гангрена пальцев стоп имела место у 34% пациентов, пенитрирующие трофические язвы с гнойным артритом у 24%, обширные флегмоны у 42% пациентов В то же время такое поражение предполагает наличие симптомов системного ответа на воспаление у всех 100% пациентов Кроме того, наряду с неадекватной реакцией на воспаление у пациентов присутствовали признаки полиорганной недостаточности, оцененные по шкале SAPS и А Б Шилова Так, средний балл по шкале SAPS составил 8,0±2,0, следовательно, прогнозируемая летальность составила 8,3% По шкале Шилова А Б степень компенсации и декомпенсации основных жизнеобеспечивающих систем организма выявлена у 30% пациентов При этом декомпенсация и субкомпенсация сахарного диабета определена у 72%

Кроме клинической оценки состояния пациентов, нами у 50 больных проведено исследование иммунного статуса Учитывая существенную активность и распространенность воспалительного процесса, в иммунном статусе больных логично было бы ожидать соответствующие изменения В тоже время, при анализе полученных нами результатов иммунологического исследования, основные показатели гуморального, клеточного иммунитета, а также системы врожденного иммунитета были достоверно ниже аналогичных показателей у доноров или, по крайней мере, соответствовали нормальным значениям (таблица 1)

В частности у больных отмечалась относительная и абсолютная лимфопения 18,78±1,62% и 1430,3±112,0 в мкл соответственно (37,3±2,1% и 2400,0±231,0 в мкл у доноров), $p<0,02$ и $p<0,01$ Снижение количества лимфоцитов, очевидно, было связано с преимущественным уменьшением количества клеток, имеющих фенотип CD3+, относительное количество которых составило 67,38±3,2% (75,0±1,4% у доноров) $p<0,05$, а абсолютные значения соответствовали 785,0±76,0 в мкл (1100,0±43,1 в мкл у доноров), $p<0,05$ Кроме того, нами зафиксировано также и снижение относительного до 25,86±0,5% и абсолютного до 461,0±45,3 в мкл количества Т-хелперов (28,0±0,9% и 592,0±31,1 в мкл у доноров) $p<0,05$ соответственно

Таблица 1

Характеристика показателей иммунного статуса у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

Показатели	Здоровые доноры (N=30)	Пациенты до лечения (N=48)	P (критерий Стьюдента)
1 Лейкоциты в мкл	8500±372	8941,22±467	p>0,25
2 Лимфоциты относит %	37,3±2,1	18,78±1,62	p<0,02
3 Лимфоциты абс (в мкл)	2400,0±231	1430,3±112	p<0,01
4 CD3+ относит %	75,0±1,4	67,38±3,2	p<0,05
5 CD3+ абс (в мкл)	1100±43,1	785±76,3	p<0,05
6 CD4+ относит %	28,0±0,9	25,86±0,5	p<0,05
7 CD4+ абс (в мкл)	592,0±31,1	461,0±413	p<0,05
8 CD8+ относит %	17,8±0,6	17,45±0,7	p>0,8
9 CD8+ абс (в мкл)	359,0±16,5	365,27±31,2	p>0,43
10 Иммунорегуляторный индекс	1,65±0,03	1,26±0,05	p>0,42
11 CD22+ относит %	8,3±0,6	14,71±0,13	p<0,05
12 CD22+ абс (в мкл)	200,4±15,8	272,57±15,8	p>0,7
13 Фагоцитарный индекс %	65,0±3,2	51,37±2,01	p<0,003
14 Фагоцитарное число	4,0±0,3	3,14±0,5	p<0,05
15 НСТ-тест спонт %	10,0±1,4	8,87±0,94	p<0,05
16 НСТ-тест индуцированный %	40,0±6,2	63,53±3,03	p<0,01
17 Индекс активации нейтрофилов спонтанный	0,5±0,004	0,09±0,002	p<0,01
18. Индекс активации нейтрофилов индуцированный	0,5±0,01	0,87±0,04	p<0,05
19 Ig G (мг/мл)	16,65±1,2	11,03±2,1	p<0,05
20 Ig A(мг/мл)	3,5±0,5	1,95±0,5	p<0,05
21 Ig M(мг/мл)	2,5±0,7	1,18±0,4	p<0,05

При оценке показателей системы фагоцитоза обращает внимание снижение поглотительной активности фагоцитов фагоцитарный индекс на фоне выраженных гнойно-некротических изменений не превышал 51,37±2,01%, а фагоцитарное число - 3,14±0,5 Результаты

НСТ-теста также подтверждали отсутствие адекватной реакции фагоцитов на инфекционный процесс НСТ спонтанный составил 8,87±0,94% (у доноров 10,0±1,4%) p<0,05, а спонтанный индекс активации нейтрофилов только 0,09±0,002 в мкл (0,5±0,004 в мкл у здоровых доноров), p<0,01

При анализе уровня иммуноглобулинов сыворотки крови отмечено достоверное снижение значений Ig G до 11,03±2,1 мг/мл у пациентов до лечения (16,65±3,2 мг/мл у здоровых доноров) p<0,05, Ig A до 1,95±0,5мг/мл (3,5±0,5 мг/мл у здоровых доноров) p<0,05; Ig M до 1,18±0,4 (2,5±0,7 мг/мл у здоровых доноров) p<0,05

Наряду с исследованием показателей иммунного статуса нами проводилось определение уровня эндогенного IL2 в сыворотке крови При анализе полученных результатов нами отмечено умеренное повышение его продукции до 76,62±5,1 пг/мл по сравнению со значениями этого показателя у больных сахарным диабетом, но не имеющих гнойно-некротических осложнений По данным литературы у этой категории пациентов исходно показатели IL2 составляют не более 12 пг/мл (Дедов И.И , Никонова Т В , Смирнова О М , 2005) В тоже время известно, что у пациентов с гнойной хирургической патологией без сахарного диабета, отмечалось повышение спонтанной и КонА-индуцированнной продукции IL2 в 43 раза (Козлов В К , 2002)

Таким образом, совокупность данных клинической картины заболевания и приведенных результатов лабораторных исследований подтверждают наличие у больных сахарным диабетом, осложненного гнойно-некротическими изменениями синдрома диабетической стопы вторичной иммунной недостаточности, индуцированной формы с преимущественным поражением Т-клеточного звена иммунной системы, а также системы фагоцитоза, что и послужило показанием для назначения иммунокорригирующей терапии

Следует отметить, что исходные клинико-иммунологические показатели, у пациентов первой группы, получавших рекомбинантный IL2 (N=52), в целом соответствовали аналогичным показателям пациентов второй группы Сравнение этих показателей не выявило достоверных различий

Включение рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) в комплексную терапию пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы при сахарном диабете позволило получить следующие результаты Количество пациентов с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа снизилось до 25% (исходно составляло 40%) Сте-

пень проявления синдрома полиорганной недостаточности, по шкале SAPS, у пациентов 1-й группы снизилась до 3,0±0,5 баллов Отмечено уменьшение летальности – 3,3% (в сравнении с прогнозируемой 8,3%) По шкале А Б Шилова количество пациентов с выраженными проявлениями полиорганной недостаточности уменьшилось до 14% (исходно 30%) Компенсации сахарного диабета удалось достичь у 55% больных (исходно 23%)

В течениие раневого процесса, у пациентов 1-й группы, очищение раны наступило в среднем на 16,0±2,1 день, гранулирования раны удалось добиться у 70% пациентов, которое наступило, в среднем, на 33,0±3,1 день, полная эпителизация раны достигнута у 72% пациентов в среднем за 43±8 дней Осложнения течения раневого процесса выявлены у 28% больных Рецидивы гнойно-некротического процесса произошли у 28% Малых ампутаций на стопе выполнено 66% Высокие ампутации на уровне голени и бедра выполнены у 17% пациентов Средние сроки госпитализации пациентов этой группы составили 48,0±2 дней

На фоне хирургического и иммунотропного лечения рекомбинантным IL2, благоприятное клиническое течение сопровождалось положительной динамикой и иммунологических показателей (таблица 2)

После завершения курса «Ронколейкина» отмечалось достоверное увеличение относительного количества лимфоцитов с 18,3±3,1% до 28,89+2,5% $p<0,01$, а абсолютных показателей до 2071,35±125 в мкл (исходно 1300,0±321,0), $p<0,03$ преимущественно за счет клеток, имеющих фенотип CD3+, значения которых возросли с 703,0±65,2 до 1260,0±96,8 в мкл ($p>0,008$) Кроме того, отмечался рост абсолютного числа CD4+ лимфоцитов с 379,0±98,1 в мкл до 673,85±54,2 в мкл $p<0,008$, а также значений CD8+ клеток, количество которых увеличилось с 349±56 до 495,42±45,2 в мкл ($p<0,05$) Следует отметить, что дополнительно нами был выявлен рост и относительного числа В лимфоцитов с 14,71±0,13% до 16,75±1,17%, ($p<0,05$)

При анализе показателей теста фагоцитоза отмечено достоверное повышение фагоцитарного индекса с 51,2±6,2% до 69,57±1,3% ($p<0,05$) и фагоцитарного числа с 3,01±0,6 до 5,32±0,35 ($p<0,03$)

Кроме того, в тесте восстановления нитросинего тетразолия выявлено повышение уровня НСТ-индуцированного, а также индуцированного индекса активации нейтрофилов (таблица 2)

Таблица 2

Динамика показателей иммунного статуса у пациентов сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне лечения (первая группа)

Показатели	Первая группа		P (критерий Стьюдента)
	до лечения (N=28)	после лечения (N=28)	
1 Лейкоциты в мкл	9197,03+832	7644,64±501	p>0,05
2 Лимфоциты относит %	18,3±3,1	28,89±2,5	p<0,01
3 Лимфоциты абс (в мкл)	1300,0±321,0	2071,35±125	p<0,03
4 CD3+ относит %	64,26±5,6	65,64±4,3	p>0,75
5 CD3+ абс (в мкл)	703±65,2	1260,0±96,8	p<0,008
6 CD4+ относит %	25,13±5,6	29,0±1,3	p<0,05
7. CD4+ абс (в мкл)	379±98,1	673,85±54,2	p<0,008
8 CD8+ относит %	16,66±4,1	18,57±3,2	p>0,61
9 CD8+ абс (в мкл)	349±56	495,42±45,2	p<0,05
10 Иммунорегуляторный индекс	1,08±0,05	1,36±0,3	p>0,5
11 CD22+ относит %	14,86±4,3	16,75±1,17	p>0,5
12 CD22+ абс (в мкл)	269,0±199,9	362,46±48,31	p>0,6
13 Фагоцитарный показатель	51,2±6,2	69,57±1,3	p<0,05
14 Фагоцитарное число	3,01±0,6	5,32±0,35	p<0,03
15 НСТ-тест спонт %	8,1±3,1	6,66±0,99	p>0,62
16 НСТ-тест инд	64,47±18,1	70,34±4,2	p>0,78
17 Индекс активации нейтрофилов спонт	0,06±0,2	0,07±0,003	p>0,51
18 Индекс активации нейтрофилов инд	0,5±0,01	1,91±0,3	p<0,01
19 Ig G (мг/мл)	5,12±2,1	15,65±3,4	p<0,01
20. Ig A(мг/мл)	1,7±0,3	3,48±0,67	p<0,05
21 Ig M(мг/мл)	0,9±0,02	1,75±0,2	p<0,05

Исследование уровня иммуноглобулинов сыворотки крови пациентов первой группы показало, что по окончании курса терапии отмечалось достоверное увеличение значений Ig G с 5,12±2,1 мг/мл до 15,65±3,4 мг/мл p<0,01, Ig A с 1,7±0,3 мг/мл до 3,48±0,67 мг/мл p<0,05, IgM с 0,9±0,02 мг/мл до 1,75±0,2 мг/мл, p<0,05

При одновременном исследовании уровня сывороточного IL2 отмечено достоверное снижение этого показателя через 21 день лечения до 53,04±5,2 пг/мл, (исходно 76,62±5,1), p<0,048, что в целом отражает благоприятное течение воспалительного процесса

В тоже время при анализе клинической картины у пациентов второй группы (n=66), получавших исключительно базовое лечение, отмечено увеличение количества пациентов с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа до 46%, снижение летальности в отличие от прогнозируемой до 4,9% Симптомы полиорганной недостаточности по шкале SAPS выявлены на 6,0±0,6 баллов, а по шкале А Б Шилова на 29% Декомпенсация сахарного диабета выявлена у 57% пациентов

В течение раневого процесса, у пациентов 2-й группы, очищение раны наступило в среднем на 32,0±1,5 день, гранулирования раны удалось добиться у 39% пациентов, на 48,0±4,3 день, полная эпителизация раны достигнута у 72% пациентов за 59,0±6,0 дней Осложнения течения раневого процесса выявлены у 39% больных Рецидивы гнойно-некротического процесса произошли у 50% Малых ампутаций на стопе выполнено 62% Высокие ампутации на уровне голени и бедра выполнены у 23% пациентов Средние сроки госпитализации пациентов этой группы составили 58,2±4,0 дней

По данным иммунологического исследования у пациентов второй группы, до и через 21 день от начала лечения, отмечались достоверно не изменяющиеся в динамике, показатели

Нами проведено сравнение динамики проявлений синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) на 1-й, 7-й и 21-й дни от начала лечения в обеих группах У пациентов первой группы на фоне стандартного лечения с применением рекомбинантного интерлейкина 2 отмечено увеличение количества больных с проявлением SIRS до 55%, с последующим снижением до 25% к 21 дню лечения У пациентов второй группы, получавших исключительно базовую терапию, без применения препарата «Ронколейкин», нами отмечен рост пациентов с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа до 46% на 21 день от начала лечения Как уже указывалось, исходные клинико-иммунологические данные у пациентов в обеих группах были достоверно сходными Включение рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) в комплексную терапию привело к более благоприятному клиническому течению у пациентов первой группы У пациентов отмечалась более ранняя компенсация явлений полиорганной недоста-

точности, что отразилось в снижении среднего балла шкалы SAPS до 3,0±0,5, меньшей летальности – 3,3% (в сравнении с прогнозируемой 8,3% p<0,01 и 4,9% выявленной у больных второй группы (p<0,05), кроме того, нами отмечено уменьшение количества пациентов с состоянием декомпенсации и субкомпенсации основных жизнеобеспечивающих систем оцененных по шкале А Б Шилова на 16% в первой и только на 3% во второй группе Также произошло снижение количества пациентов с декомпенсацией и субкомпенсацией сахарного диабета на 22% в первой группе, а в группе без применения иммунотерапии лишь на 10% (p<0,01) Анализируя показатели динамики полиорганной недостаточности, нами отмечен регресс показателей в первой группе до 26% через 7 дней и до 16% на 21 день лечения Во второй же группе, выявлено увеличение пациентов с явлениями полиорганной недостаточности до 38% к 7-му дню лечения, с последующим их снижением до 23% к 21 дню от начала лечения При оценке изменений показателей субкомпенсации и компенсации сахарного диабета у пациентов первой и второй групп следует отметить динамичное уменьшение количества пациентов с проявлениями компенсации и субкомпенсации сахарного диабета у пациентов первой группы с 77% до 45% к 21 дню лечения Во второй группе отмечено более длительное сохранение у пациентов состояния субкомпенсации и декомпенсации сахарного диабета – до 7-ми дней с последующим более медленным регрессом до 58% к 21 дню лечения

Существенные различия отмечены и в течение раневого процесса у пациентов первой и второй групп (таблица 3) Так, у 70% пациентов первой группы отмечено уменьшение сроков появления зрелых грануляций на 15 дней, у 72% - сроков эпителизации на 16 дней На 11% снизилось количество осложнений и на 22% рецидивов гнойно-некротичесих процессов в очаге воспаления, в группе, где проводилась иммунокоррекция В тоже время ампутации на уровне голени или бедра во второй группе больных выполнялись на 6% чаще Сроки госпитализации у пациентов первой группы сократились на 10 дней Показатели иммунного статуса определялись у 48 пациентов (28 пациентов первой группы и 20 пациентов второй группы), а также у 30 здоровых доноров Исходно однородность иммунологических показателей сравниваемых групп была достоверна

Сравнительный анализ параметров иммунного статуса у пациентов первой и второй групп, полученных на 21 день лечения, показал, что относительное количество лимфоцитов было достоверно более

высоким у пациентов первой группы 28,89±2,5% (20,15±3,2% у больных второй группы p<0,01) (таблица 4) Также у пациентов первой группы было более выражено и повышение абсолютных показателей клеток, имеющих фенотип CD3+ до 1260,0±96,8 в мкл , в то время как у пациентов 2-й группы, эти значения не превышали 940,35±126,5 в мкл

Таблица 3

Динамика показателей течения раневого процесса у пациентов сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне лечения

Показатели	Группа		p (критерий Стьюдента)
	первая (n=52)	вторая (n=66)	
Очищение раны	16,0±2,1 дней	32,0±1,5 дней	p<0,003
Гранулирование раны	33,0±3,1 дней у 70%	48,0±4,3 дней у 64%	p<0,034
Эпителизация раны	43,0±8,0 дней у 72%	59,0±6,0 дней у 39%	p<0,047
Осложнения течения раневого процесса	28%	39%	
Рецидивы гнойно-некротического процесса	28%	50%	
ампутации на стопе	66%	62%	
ампутации на уровне голени, бедра	17%	23%	
срок госпитализации	48,0±2,0 дней	58,2±4,0 дней	p<0,039

Кроме того, у пациентов, получавших иммунотропную терапию Ронколейкином, более выражен был рост относительных показателей и CD4+ лимфоцитов до 29,0±1,3% (26,42±1,1% во второй группе p<0,05), а абсолютные показатели CD4+ клеток у этих пациентов соответствовали 673,85±54,2 в мкл , что также достоверно выше значений, полученных у больных 2-й группы Аналогичные тенденции прослеживались и в отношении CD8+ лимфоцитов, абсолютные значения которых у больных 1-й группы соответствовали 495,42±45,2 в мкл (422,14±23 в мкл у пациентов второй группы, p<0,05) Соответственно значения иммунорегуляторного индекса у пациентов 1-й группы также были достоверно выше и соответствовали 1,36±0,03

Таблица 4

Динамика показателей иммунного статуса у пациентов сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы первой и второй групп на фоне лечения

Показатели	Группа		P (критерий Стьюдента)
	первая (после лечения) (N=28)	вторая (после лечения) (N=20)	
1 Лейкоциты в мкл	7644,64±501	7092,5+1172	p>0,05
2 Лимфоциты относит %	28,89±2,5	20,15±3,2	p<0,01
3 Лимфоциты абс (в мкл)	2071,35±125	1802,65±211,4	p>0,1
4 CD3+ относит %	65,64±4,3	70,55±5,36	p>0,75
5 CD3+ абс (в мкл)	1260,0±96,8	940,35±126,5	p<0,05
6 CD4+ относит %	29,0±1,3	26,42±1,1	p<0,05
7 CD4+ абс (в мкл)	673,85±54,2	510,23±78,2	p<0,05
8 CD8+ относит %	18,57±3,2	18,2±2,3	p>0,7
9 CD8+ абс (в мкл)	495,42±45,2	422,14±23	p<0,05
10 Иммунорегуляторный индекс	1,36±0,03	1,2±0,08	p<0,05
11 CD22+ относит %	16,75±1,17	17,1±1,9	p>0,5
12 CD22+ абс (в мкл)	362,46±48,31	361,05±78,18	p>0,6
13 Фагоцитарный показатель	69,57±1,3	64,9±1,3	p<0,05
14 Фагоцитарное число	5,32±0,35	3,12±0,2	p<0,03
15 НСТ-тест спонт %	6,66±0,99	9,0±0,88	p>0,6
16 НСТ 0-тест индуцированный	70,34±4,2	65,15±4,7	p>0,7
17 Индекс активации нейтрофилов спонтанный	0,07±0,003	0,1±0,001	p<0,01
18. Индекс активации нейтрофилов индуцированный	1,91±0,3	1,21±0,6	p>0,5
19 Ig G (мг/мл)	15,65±3,4	9,06±2,5	p<0,01
20 Ig A(мг/мл)	3,48±0,67	2,56±0,4	p<0,05
21 Ig M(мг/мл)	1,75±0,2	1,3±0,1	p<0,05

По окончании курса лечения у больных 1-й группы более значимо изменялись и показатели, характеризующие систему фагоцитоза Так, значения фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа было

достоверно выше у больных первой группы - 69,57±1,3% (64,9±1,3% во 2-й группе p<0,05) и 5,32±0,35 (3,12±0,2 во 2-й группе p<0,03). Важно отметить, что у пациентов, получивших имунотерапию Ронколейкином, отмечалось существенное возрастание уровня IgG, значения которого достигали 15,65±3,4 мг/мл, в то время как у больных, получавших исключительно базовое лечение, они оставались низкими и соответствовали 9,06±2,5 мг/мл

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что включение в программу лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы рекомбинантного интерлейкина 2 привело к сокращению сроков лечения, снижению уровня осложнений и позитивным сдвигам в показателях, характеризующих состояние иммунной системы Учитывая результаты нашего исследования, нами разработана хирургическая тактика лечения пациентов с указанной патологией, которая включает ряд этапов

1) Решение вопросов о сроках, характере и объеме хирургического вмешательства необходимо осуществлять на основе результатов ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей, рентгенографии стоп и проведения исследования показателей иммунного статуса

2) При подготовке больного к оперативному вмешательству необходимо учитывать· наличие явлений полиорганной недостаточности, проявлений синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), степени компенсации сахарного диабета, симптомов вторичной иммунной недостаточности, и наличия сопутствующей патологии Главным принципом предоперационной подготовки является максимальная коррекция показателей гомеостаза и стабилизация жизненно важных систем организма

3) Оперативное лечение, выполняемое с помощью регионарных способов анестезии, должно включать в себя хирургическую обработку гнойного очага, малые ампутации на стопе, которые выполняются исходя из принципа максимального сохранения жизнеспособных мягких тканей стопы, но в тоже время с максимальным иссечением нежизнеспособных тканей, и дальнейшим ранним пластическим закрытием раневого дефекта вторичным швами, кожной пластикой

4) Наряду с проведением оперативного вмешательства, решение вопроса о назначении корригирующей иммунотропной терапии рекомбинантным интерлейкином 2 «Ронколейкин», должно проводиться на основе данных клинико-иммунологического исследования

5) В послеопреационном периоде необходимо продолжить активную терапию сахарного диабета, полиорганной дисфункции, а также коррекцию вторичной иммунной недостаточности

Выводы

1 У пациентов сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы имеются клинические признаки вторичной иммунной недостаточности, которые характеризуются вялым течением воспалительного процесса, длительно сохраняющимися проявлениями полиорганной недостаточности, слабо выраженными проявлениями синдрома системного воспалительного ответа (SIRS)

2 Клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы сопровождаются изменениями лабораторных иммунологических показателей наличием относительной и абсолютной лимфопении, снижением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4+ лимфоцитов, а также показателей фагоцитоза

3 Включение в программу комплексного лечения больных сахарным диабетом, с гнойно-некротическим осложнениями синдрома диабетической стопы, рекомбинантного интерлейкина 2 (Ронколейкина) способствует более благоприятному течению воспалительного процесса, снижению частоты «высоких» ампутаций на 6% и сокращению сроков лечения на 10%

4. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина) в комплексе терапевтических мероприятий больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома дабетической стопы приводит к восстановлению иммунологических показателей увеличению количества лимфоцитов, повышению относительных и абсолютных значений Т-лимфоцитов и CD4+ клеток, а также восстановлению показателей фагоцитоза

5 Оптимальная тактика лечения больных с гнойно-некротическими поражениями стоп при сахарном диабете включает своевременное оперативное вмешательство, адекватную консервативную терапию, а также необходимость иммунокоррекции рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкином) в периоперационном периоде

Практические рекомендации

1 Пациентам сахарным диабетом, с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы в диагностическую программу необходимо включать проведение исследования иммунного статуса, с целью решения вопроса о необходимости проведения адекватной иммунотропной терапии

2 Учитывая наличие признаков вторичной иммунной недостаточности, у больных с гнойно-некротическими осложненями синдрома диабетической стопы, в комплекс терапевтических мероприятий необходимо включить рекомбинантный IL2 Ронколейкин в форме внутривенного капельного введения в дозе 500000 ед двукратно, с интервалом в 5 дней

3 Хирургическое лечение гнойных поражений стоп при сахарном диабете имеет лучшие результаты при условии выполнения его под проводниковой анестезией и адекватной иммунокоррекции

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1 Крепкогорский Н В Первый опыт применения препарата Ронколейкин в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Н В Крепкогорский // Тез докл научно-практ конференции молодых ученых – Казань, 2004 - С 154-156

2 Анчикова Л И Применение рекомбинантного ИЛ-2 в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Л И Анчикова, Н В Крепкогорский, Л Е Славин, Э Р Саляхова // Материалы 15 Российского симпозиума по хирургической эндокринологии Современные аспекты хирургической эндокринологии – Рязань, 2005 - С 17-20

3 Славин Л Е Способ коррекции вторичного иммунодефицита у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы / Л Е Славин, О В Скороходкина; Н В Крепкогорский // Тез докл I-го Российского международного конгресса «Иммунитет и болезни от теории к терапии» – М , 2005 – С 186

4 Крепкогорский Н В Иммунотропная терапия в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Н В Крепкогорский // Аллергология и иммунология – 2006 - Т 7, №1 - С 117

5 Крепкогорский Н В Динамика показателей иммунного статуса у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диа-

бетической стопы, на фоне лечения рекомбинантным IL-2 / Н В Крепкогорский, О В Скороходкина, Л Е Славин // Медицинская иммунология - 2006. - Т 8 - №2-3 - С 112

6 Крепкогорский Н В Влияние иммунотропной терапии на состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом II типа с гнойно-некро-тическими осложнениями синдрома диабетической стопы / Н В Крепкогорский, А О Поздняк // Материалы V всероссийского конгресса эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии» - М , 2006 - С 157

7 Крепкогорский Н В К роли иммунотропной терапии в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Н В Крепкогорский // Тез докл XII Всероссийской научно-практ конференции «Молодые ученые в медицине» – Казань, 2007 – С 319

8 Скороходкина О В Коррекция вторичной иммунной недостаточности рекомбинантным ИЛ-2 «Ронколейкин» гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом Методическое пособие / О В Скороходкина, Л Е Славин, Н В Крепкогорский – Казань, 2007. – 24 с

9 Славин Л Е К тактике анестезии при хирургическом лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Л Е Славин, Р А Сабирзянов, Н В Крепкогорский, Н Н Караваева, А С Рыжов // Каз мед журнал – 2007 - №3 - С 259-262

10 Скороходкина О В Исследование эндогенного IL2 и показателей иммунного статуса у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы / О В Скороходкина Н В , Крепкогорский Н В , Славин Л Е // Российский аллергологический журнал- 2007- №3 – С 163

Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207
Тел· 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 27.09.2007г Усл. пл 1,5
Заказ № К-6439, Тираж 100 экз Формат 60x84 1/16
Бумага офсетная. Печать - ризография.