

Л.В. КОВАЛЬЧУК¹, В.В. ПОТЁМКИН¹, Т.Н. БАЛДИНА¹, П.Б. БАРБИН²

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЁННОМ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ, КОМПЛЕКСОМ ПРИРОДНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»¹,

ФГУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского Минздравсоцразвития РФ»², г. Москва, Российская Федерация

Цель. Оценка клинической эффективности препарата «Суперлимф» в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы (СДС).

Материал и методы. В исследовании проанализированы результаты обследования и лечения 75 больных с СДС. Больные разделены на две группы, в зависимости от характера заболевания и схем лечения. Первую группу составили 25 (33,3%) больных, которым проводилось лечение по традиционной схеме (антибактериальная терапия, дезагреганты, ангиопротекторы, антиоксиданты, коррекция уровня гипергликемии, хирургическое лечение, перевязки с мазью «Левомеколь»). Во вторую группу включены 50 (66,7%) пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы, в лечении которых, наряду с общепринятыми методами, использовалась иммунотерапия препаратом «Суперлимф». Контрольная группа из 25 человек представлена здоровыми людьми.

Результаты. Установлено, что применение иммунотерапии комплексом природных цитокинов и противомикробных пептидов при сахарном диабете 2 типа, осложнённом синдромом диабетической стопы патогенетически обосновано. Отмечается снижение активности процессов перекисного окисления липидов, стабилизация антиоксидантной защиты крови, снижение эндогенной интоксикации, нормализация фагоцитарного звена иммунитета, уровня циркулирующих иммуноглобулинов крови.

Заключение. У больных с синдромом диабетической стопы иммунотерапия препаратом «Суперлимф» является методом выбора иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, цитокины, иммунотерапия, суперлимф

Objectives. Evaluation of the clinical efficacy of the preparation «Syperlymph» in the complex treatment of the patients with diabetic foot syndrome (DFS).

Methods. The results of examination and treatment of 75 patients with DFS are analyzed in the research. The patients were divided into two groups according to the character of the disease and therapy schemes. The first group included 25 (33,3%) patients to whom conventional treatment was applied (antibacterial therapy, disaggregants, angioprotectors, antioxidants, correction of the hyperglycemia level, surgical treatment, dressing with the ointment «Levomekol»). 50 (66,7%) patients with pyo-necrotic lesions of the foot made up the second group; in these patients, together with conventional treatment, immunotherapy with the preparation «Syperlymph» was used. Control group consisting of 25 persons was presented by healthy people.

Results. It is established that immunotherapy application of the complex of natural cytokines and antimicrobial peptides at type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome is pathogenetically justified. There is reduction of the activity of the lipid peroxidation as well as stabilization of antioxidant protection of the blood, decrease in endogenous intoxication, normalization of the phagocyte immunity, level of circulating immunoglobulins of the blood.

Conclusions. Immunotherapy with the preparation «Syperlymph» is the method of choice of the immunomodulatory therapy in the patients with diabetic foot syndrome.

Keywords: diabetic foot syndrome, cytokines, immunotherapy, Syperlymph

По медико-социальной значимости проблема сахарного диабета (СД) занимает место непосредственно после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Широкая распространённость сахарного диабета, тенденция к увеличению его частоты, отмечаемая во всех странах мира, хроническое течение, частая инвалидизация больных требуют дальнейшей углубленной разработки различных его аспектов [1, 2].

По данным Минздрава России, в нашей стране производится более 11 тысяч ампутаций в год. В большинстве случаев такие операции выполняются лицам трудоспособного возраста (40–60 лет). Ампутации нижних конечностей приводят к тяжёлой инвалидизации больных, высокой частоте смертности, достигающей 15–28%. Прогноз ещё более удручает, если учесть, что почти у каждого второго больного после ампутации через 2–3 года приходится ампутировать и другую конечность [3, 4, 5].

Многолетний опыт хирургов демонстрирует несостоятельность традиционных методов лечения гнойно-некротических осложнений СДС. Это обусловлено сложным, многосторонним патогенезом СДС, когда без направленного воздействия на ведущие звенья его патогенеза невозможно добиться излечения больного.

Следовательно, раскрытие ранее неизвестных, уточнение и детализация известных сторон патогенеза должно обеспечить создание рациональной патогенетической программы обследования и лечения СДС [6, 7].

Эффективность консервативной терапии больных с тяжёлыми формами синдрома диабетической стопы (СДС), включающую антибактериальную терапию, коррекцию гликемии, введение дезагрегантов, ангиопротекторов, антиоксидантов, проведение физиотерапии (УФО, УВЧ, ГБО и др.) не всегда даёт желаемые результаты [8, 9].

В последние годы вызывает интерес возможность влияния на иммунную систему у больных с синдромом диабетической стопы [10].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность препарата «Суперлимф» в комплексном лечении больных с СДС.

Материал и методы

Клинический материал, проанализированный в работе, включает данные о 75 больных с СД 2 типа, осложнённым синдромом диабетической стопы. Больные были разделены на две исследуемые группы, в зависимости от характера заболевания и схем лечения.

Первую группу составили 25 (33,3%) больных, которым проводилось лечение по традиционной схеме (антибактериальная терапия, дезагреганты, ангиопротекторы, антиоксиданты, коррекция уровня гипергликемии, хирургическое лечение, перевязки с мазью «Левомеколь»).

Во вторую группу вошли 50 (66,7%) пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы, в лечении которых, наряду с общепринятыми методами, использовалась иммунокоррекция препаратом «Суперлимф». Препарат вводился ректально, в виде свечей, содержащих 25 ЕД активной субстанции, ежедневно, в течение 10 дней.

Основной механизм действия «Суперлимфа» связан с активацией клеток фагоцитарного ряда и фибробластов и усилением взаимодействия с этими клеточными элементами. Препарат стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку ими активных форм кислорода и азота, продукцию клетками собственных цитокинов, регулирует их миграцию, активирует противоопухолевую цитотоксичность и способствует гибели внутриклеточных парази-

Таблица 1

Распределение больных по полу

Пол	1 группа	2 группа	Всего
Мужской	10	20	30
Женский	15	30	45
Итого:	25	50	75

тов. В то же время «Суперлимф» регулирует функциональную активность фибробластов, синтез ими коллагена и гликозаминогликанов. Кроме того, под влиянием экзогенных цитокинов происходит изменение собственного цитокинового фона тканей, что индуцирует приток в очаг в основном мононуклеарных фагоцитов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. Усиление функциональной активности макрофагов способствует более быстрой резорбции продуктов распада и усилению репаративных процессов с полным восстановлением дефекта без образования грубых рубцов. «Суперлимф» снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию, предупреждает образование грубых рубцов, оказывает прямое антибактериальное и противовирусное действие, обладает антиоксидантной активностью.

По полу, возрасту, формам поражения стопы, клиническому течению, сопутствующим заболеваниям и характеру оперативных вмешательств группы пациентов были сопоставимы. Исследуемые больные были в возрасте от 30 до 69 лет. Средний возраст составил $56,3 \pm 9,4$ лет. Распределение

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

Возраст	1 группа	2 группа	Всего
30-39 лет	1	3	4
40-49 лет	4	9	13
50-59 лет	9	15	24
60 и более лет	11	23	34
Итого:	25	50	75

по полу и возрасту представлено в табл. 1 и 2.

Во всех группах преобладали женщины, что, по-видимому, объясняется высокой лабильностью у них эндокринной системы.

Клинические формы синдрома диабетической стопы представлены в табл. 3. Отмечается преобладание больных с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы.

Все пациенты имели тяжёлую форму сахарного диабета. Распределение больных по характеру осложнений СДС представлено в табл. 4.

Обследование пациентов проводили по общепринятой методике:

- анализировали общий и диабетический анамнез;
- проводили общее и специальное обследование;
- оценка локального статуса: осмотр и пальпация нижних конечностей, мануальное определение пульсации магистральных сосудов, исследование нарушений тактильной, болевой и вибрационной чувствительности, определение лодыжечно-плечевого индекса, исследование сухожильных рефлексов (коленного, ахиллова);

Таблица 3

Распределение больных по формам синдрома диабетической стопы

Клинические формы СДС	1 группа	2 группа	Всего
Нейроишемическая	14	26	40
Нейропатическая	10	22	32
Ишемическая	1	2	3
Итого:	25	50	75

Таблица 4

**Распределение больных по характеру осложнений синдрома
диабетической стопы**

Формы поражения конечностей	1 группа	2 группа	Всего
Поверхностные трофические изменения	9	15	24 (32,0%)
Глубокие язвы и некрозы	3	7	10 (13,3%)
Гангрена пальцев	1	3	4 (5,3%)
Флегмоны стопы	4	9	13 (17,3%)
Гнойная остеоартропатия	3	6	9 (12,0%)
Смешанные формы	5	10	15 (20,0%)
Итого:	25	50	75

- токсичность крови характеризовали при помощи лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), теста блокады дифференцировки ретикулоцитов;

- оценка иммунологических показателей:

- фагоцитарная активность нейтрофилов по фагоцитарному показателю и фагоцитарному числу, резервная возможность фагоцитарной реакции определялась по отношению показателей фагоцита; по оценке активности СЗ-рецепторов нейтрофилов;

- уровень содержания сывороточных IgA, IgM, IgG определялся методом радиальной иммунодиффузии по Манчини;

- определение содержания ЦИК проводили методом преципитации;

-ФНО- α с использованием тест – системы Pro Con TNF- α ;

- для изучения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) были проведены биофизические и биохимические исследования:

1-я группа исследований включала биофизические методы: регистрацию хемилуминисценции гемоглобина, индуцированной перекисью водорода (ХЛГПВ), и хемилуминисцентное зондирование эритроцитов (ХЛЗЭ).

2-я группа включала биохимические методы исследования продуктов ПОЛ: первичные продукты ПОЛ – диеновые конъю-

гаты (ДК), вторичные – ТБК-активные продукты. В эту группу вошли биохимические методы исследования АОЗ, о которой судили по активности основного плазменного антиоксиданта церулоплазмينا (ЦП), утилизирующего супероксиданион, супероксиддисмутазы (СОД), дисмутирующей супероксиданион в эритроцитах, глутатионредуктазы (ГР), катализирующей восстановление окисленного глутатиона, каталазы (КТ), разлагающей перекись водорода, пероксидазы (ПР), способствующей инактивации липоперекисей. О состоянии биомембран эритроцитов и их антиоксидантной активности судили по устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу (ПГЭ). Кроме того, определяли уровень средних молекул как критерий эндогенной интоксикации организма.

В качестве контроля обследовано 25 здоровых человек.

Обработка полученных результатов производилась на основании характера информации об исследовании функционального состояния пациента. При этом использовались: вариационная статистика, факторный анализ, расчёт точности, чувствительности и специфичности. Для повышения достоверности и возможности компьютерной обработки результатов были разработаны формализованные протоколы исследований. При этом информация о результатах исследования накапливалась в базе данных. Полученные в процессе ис-

следования данные обработаны и сведены в таблицы. Для получения обобщённой характеристики изучаемой величины у всех больных данной группы вычисляли среднее арифметическое значение (M) и его ошибку (m).

В ряде случаев необходимо было выяснить, есть ли различие по изучаемому признаку между отдельными группами больных. С этой целью определяли достоверность различия между средними по t_{ϕ} – критерию Стьюдента.

Статистическую обработку количественных результатов проводили с использованием программы SPSS/PC.

Результаты и обсуждение

У 25 (33,3%) больных 1 исследуемой группы, которым проводилось лечение по традиционной схеме (антибактериальная терапия, дезагреганты, ангиопротекторы, антиоксиданты, коррекция уровня гипергликемии, хирургическое лечение, перевязки с мазью «Левомеколь») отмечена нормализация перекисных процессов. Уровень диеновых конъюгатов в плазме крови снизился, по сравнению с показателями до лечения в 2,6 раза ($p < 0,05$), а содержание ТБК-активных продуктов достигло значения контроля. Устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу снизилась в 2,3 раза ($p < 0,001$).

Динамика показателей глутатионредуктазы в эритроцитах показала достоверное увеличение её в 2,4 раза, а уровень супероксиддисмутазы уменьшился в 1,5 раза и достиг контроля. В плазме крови отмечено увеличение в 1,9 раза ($p < 0,05$) активности церулоплазмينا. Противоположная картина наблюдалась при изучении динамики пероксидазы и каталазы. Так, выявлено снижение активности пероксидазы по сравнению с показателями до лечения в 1,5 раза, а активность же каталазы практиче-

ски не менялась. Уровень средних молекул в плазме крови у больных 1 группы уменьшился в 3,2 раза ($p < 0,001$).

Таким образом, применение комплексного лечения больных СДС традиционной терапии способствует торможению образования и накопления продуктов ПОЛ и нормализации некоторых параметров системы АОЗ и снижению степени интоксикации организма.

Во второй исследуемой группе на фоне терапии отмечено снижение уровня диеновых конъюгатов в 2,4 раза ($p < 0,001$), а ТБК-активных продуктов в 1,4 раза ($p < 0,01$), по сравнению с показателями до лечения. Перекисный гемолиз эритроцитов снизился в 2 раза и достиг значений нормы ($p < 0,05$). В плазме крови активность церулоплазмينا и каталазы достоверно возросла соответственно в 1,5 и 1,4 раза, хотя активность пероксидазы снизилась в 1,4 раза ($p < 0,05$). В то же время отмечалось достоверное снижение в 2,6 раза уровня средних молекул в плазме крови.

Таким образом, применение «Суперлимфа» в комплексном лечении синдрома диабетической стопы приводит к торможению процессов липопероксидации и снижению степени интоксикации.

Полученные нами результаты доказывают перспективность и обоснованность применения «Суперлимфа» для коррекции нарушений процессов ПОЛ-АОЗ в комплексном лечении больных сахарным диабетом, осложнённым синдромом диабетической стопы, что способствует улучшению результатов лечения.

Синдром эндогенной интоксикации в различной степени был выражен у всех больных.

После проведённой иммунокоррекции препаратом «Суперлимф» наблюдалось достоверное снижение показателей ЛИИ и ФДР, которое составило соответственно $2,1 \pm 0,8$ ($p < 0,01$) и $5,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). Ди-

Таблица 5

Анализ показателей эндогенной интоксикации у больных второй исследуемой группы

Показатели токсичности	до лечения (n=50)	после лечения (n=50)	Контроль
Фактор дифференцировки ретикулоцитов, (%)	13,9±0,4*	5,9±0,6*	3,6±0,4
Лейкоцитарный индекс интоксикации	4,9±0,6*	2,1±0,8	1,1±0,1

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными показателями

намика показателей эндотоксичности крови больных отражена в табл. 5.

Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о выраженной детоксикационной способности «Суперлимфа» в данной исследуемой группе.

Исследование параметров иммунного статуса провели у всех 50 пациентов (табл. 6).

Изменение и соотношения основных классов (Ig A, Ig M, Ig G) иммуноглобулинов обнаружено у 30 (60%) больных. Соотношение иммуноглобулинов существенно не менялось. При этом, сохранялось высокое содержание Ig G, составившее 18,5±0,87 мг/мл ($p < 0,05$).

Нарушения в фагоцитарном звене иммунитета проявлялись снижением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа соответственно на 32,5% и 50,5%. Наряду с этим, выявлено снижение адгезивной способности нейтрофильных фагоцитов на 28% ($p < 0,05$).

Самый существенный позитивный сдвиг на фоне терапии препаратом «Супер-

лимф» был отмечен при оценке показателей фагоцитарного звена иммунитета. Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число увеличились соответственно на 32,4% ($p < 0,05$) и 46,3% ($p < 0,01$). Вместе с тем, адгезивная способность нейтрофилов (НСЗ) возросла до 19,5±1,32 ($p < 0,05$), и тем самым, достоверно отличалась от исходного показателя.

Заключение

Проведённое исследование показало, что включение иммунокоррекции с использованием препарата «Суперлимф» в комплекс мероприятий у больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС ведет к снижению активности процессов перекисного окисления липидов, стабилизации антиоксидантной защиты крови, снижению эндогенной интоксикации, нормализации фагоцитарного звена иммунитета, уровня циркулирующих иммуноглобулинов крови.

У больных с синдромом диабетической

Таблица 6

Анализ показателей иммунного статуса у больных второй исследуемой группы

Исследуемые параметры	до лечения (n=50)	после лечения (n=50)	контроль	P
Ig A	2,4±0,81	3,0±0,72	2,46±0,08	>0,05
Ig M	1,68±1,11	1,78±0,44	1,47±0,05	>0,05
Ig G	23,5±1,238*	18,5±0,87*	10,2±0,38	>0,05
Фагоцитарная активность	49,2±3,36*	68,4±4,86	72,4±1,02	<0,05
Фагоцитарное число	2,0±0,18*	4,1±0,18	4,4±0,06	<0,05
НСЗ	14,6±1,46*	19,5±1,32	20,5±1,04	<0,05
ЦИК	489±25*	446±30*	210±26	>0,05

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными показателями

p – сравнение исходных показателей с результатами лечения

стопы при сахарном диабете иммунокоррекция «Суперлимфом» является методом выбора иммуномоделирующей терапии. Больным с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы при наличии иммунодефицитного состояния показано проведение иммунокоррекции препаратом «Суперлимф» в курсовой дозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин, М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 627 с.
2. Бурлева, Е. П. Диабетическая стопа: организационные и клинические подходы / Е. П. Бурлева // Хирургия – 2003. – № 8. – С. 52-55.
3. Комплексная диагностика и лечение диабетических остеоартропатий / В. К. Гостищев [и др.] // 1 Белорусский международный конгресс хирургов. – Витебск, 1996. – С. 379-380.
4. Мыскина, Н. А. Процесс репарации трофических язв у больных сахарным диабетом / Н. А. Мыскина, А. Ю. Токмакова, М. Б. Анциферов // Пробл. Эндокринологии – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 34-38.
5. Состояние иммунитета у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей // А. Б. Земляной [и др.] // Хирургия – 2002. – № 1. – С. 34-35.
6. Котов, С. В. Диабетическая нейропатия // С. В. Котов, А. П. Калинин, И. Г. Рудакова. – М.: Медицина, 2000. – 232 с.
7. The AGE/RAGE/NF-(kappa) pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT) / К. М. Haslbeck // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes – 2005. – Vol. 113 – P. 288-291.
8. Siemionow, M. Diabetic neuropathy: pathogenesis and treatment / M. Siemionow, Y. Demir // J. Reconstr. Microsurg. – 2004. – Vol. 20. – P. 241-252.
9. Sima, A. A. Pathological mechanisms involved in diabetic neuropathy: can we slow the process? / A. A. Sima // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2006. – Vol. 7 – P. 324-337.
10. Wang, Y. Proteinase-activated receptor-1 and proteinase-activated receptor-2 induce the release of chemokine GRO/CINC-1 from rat astrocytes via differential activation of JNK isoforms, evoking multiple protective pathways in brain / Y. Wang, W. Luo, G. Reiser // Biochem. J. – 2007 – Vol. 401. – P. 65-78.

Адрес для корреспонденции

109263, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Шкулева, д. 4,
тел. раб.: 8 (499) 178-88-58,
e-mail: bruda_elf@mail.ru;
pashovkin@ixv.comcor.ru,
Балдина Т.Н.

Поступила 11.06.2010 г.