



# Возможности иммунотерапии при синдроме диабетической стопы

С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф., Э.Д. Байрамкулов, Н.А. Кирьянов, д.м.н., проф., Т.Е. Чернышова, д.м.н., проф., А.А. Наумова, А.Е. Матусевич

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Стяжкина, asu@rkb1.udm.ru

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Байрамкулов Э.Н., Кирьянов Н.А. и др. Возможности иммунотерапии при синдроме диабетической стопы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 8–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-8-10

*Одним из звеньев патогенеза синдрома диабетической стопы (СДС) считается вторичная иммунологическая недостаточность. В связи с этим целесообразно проведение комплексной терапии с применением Ронколейкина, клетками-мишенями которого являются Т- и В-лимфоциты.*

*Исследование эффективности комплексной терапии с добавлением препарата Ронколейкин проведено у пациентов с СДС. Основную группу составили 50 больных, группу сравнения – 26. Через семь – десять дней применения препарата Ронколейкин достоверно увеличилось количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения в указанный период достоверно возросло лишь количество Т-лимфоцитов. На 14–21-е сутки лечения в основной группе все показатели иммунограммы приблизились к норме, в группе сравнения – достоверно изменились CD3, CD4, фагоцитарная активность нейтрофилов. В отношении остальных показателей тенденции к нормализации не наблюдалось.*

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, цитокиноterapia, Ронколейкин

Синдром диабетической стопы (СДС) считается одним из частых осложнений сахарного диабета (СД). Его распространенность варьируется от 4 до 10%. С данной патологией связана примерно треть всех госпитализаций больных сахарным диабетом. Кроме того, она нередко становится причиной ампутации нижних конечностей у пациентов с СДС. Так, в структуре ампутаций нетравматического характера указанные случаи составляют 50–75% [1]. Бо-

лее чем у 50% прооперированных пациентов в течение четырех лет проводится контралатеральная ампутация. Летальность при септических осложнениях достигает 40–60%. Длительные госпитализации, инвалидизация, необходимость реабилитации ассоциируются с дополнительными расходами не только пациентов, но и системы здравоохранения [1–5].

В настоящее время установлено, что одним из звеньев патогенеза СДС является иммунодефицит.

Наличие и выраженность иммунодефицита напрямую зависят от длительности сахарного диабета, а также тяжести СДС.

При тяжелом течении СДС вторичный иммунодефицит развивается практически у всех пациентов. Ранним его проявлением служит абсолютная лимфопения (менее 1200 клеток в 1 мм). В частности, снижаются лимфоидные субпопуляции CD3, CD4 и CD8, то есть уровень Т-хелперов 1 и цитотоксических лимфоцитов. Необходимо отметить, что сокращение популяций CD3 и CD4 коррелирует со степенью тяжести синдрома диабетической стопы [6]. При гангренах и гнойных осложнениях могут развиваться гнойно-септические заболевания.

В случае системного воспалительного ответа запускаются механизмы компенсаторного противовоспалительного ответа. Для ранней стадии компенсаторного противовоспалительного ответа характерно преобладание интерлейкинов (IL) 4 и 10, уменьшение выработки иммуноглобулинов (Ig), массовый апоптоз иммунных клеток и катастрофическое снижение уровня IL-2 [4].

Для развития сепсиса необходимы не только провоспалительные цитокины, но и провоспалительные медиаторы. Баланс между этими оппозиционными группами определяет характер течения и исход гнойно-септического заболевания. Соответственно восстановление цитокинового баланса можно рассматривать в качестве перспективного



метода лечения гнойно-септических заболеваний.

Рекомбинантные цитокины – генно-инженерные аналоги эндогенных цитокинов. Они обладают как замещающими, так и индуктивными (регуляторными) свойствами [2, 7]. Эндогенные цитокины, в частности IL-2, признаны основными регуляторами межклеточных взаимодействий разных физиологических систем организма. IL-2 обладает свойствами одного из главных ростовых и мобилизационных факторов адаптивного иммунного ответа. Он способен регулировать эффекты и усиливать цитотоксический потенциал иммунокомпетентных клеток. IL-2 активирует клональную пролиферацию и дифференциацию Т- и В-лимфоцитов, усиливает эффект цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL-клеток) и естественных киллеров (NK-клеток), а также активность моноклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, в том числе дендритных, стимулирует синтез плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотопов, наряду с этим уменьшает апоптоз моноклеаров и нейтрофилов [6].

Эффективными иммунокорректорами при гнойно-септической и инфекционной патологии оказались цитокиновые препараты, такие как рекомбинантные интерфероны, ростовые и колониестимулирующие факторы, отдельные интерлейкины [6].

К одним из таких препаратов относится рекомбинантный IL-2 человека (rIL-2) Ронколейкин.

Ронколейкин с 1995 г. разрешен к применению у взрослых, с 2008 г. – у детей с первого дня жизни. Препарат включен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств № ЛС 001810 от 27.07.2011.

Клинические эффекты Ронколейкина связаны с его способностью стимулировать противoinфекционный и противоопухолевый иммунитет. Воздействуя на разные клеточные мишени, препарат в конечном итоге повышает эффективность работы врожденного и приобретенного иммунитета.

Активация механизмов врожденного и приобретенного иммунитета приводит к более быстрой элиминации этиопатогенных микроорганизмов, что способно значительно повысить эффективность лечения. Необходимо отметить, что иммуно-реставрационный эффект в отношении иммунных клеток и иммунной системы достигается при курсовом применении Ронколейкина.

Целью исследования стала оценка роли Ронколейкина в повышении эффективности комплексной терапии синдрома диабетической стопы.

### Материал и методы

В Первую республиканскую клиническую больницу Министерства здравоохранения Удмуртской республики (г. Ижевск) в 2014 г. госпитализировано 34 больных СД 2 типа с СДС, в 2015 г. – 25, в 2016 г. – 25, в 2017 г. – 34 пациента. Среди них 40% мужчин и 60% женщин. Средний возраст мужчин – 45–62 года, женщин – 51–77 лет. Средний возраст всех пациентов составил 56,4 года.

С 2014 по 2017 г. консервативное лечение проведено 57% больных, ампутация разного уровня – 43%.

Ампутация на уровне пальцев стоп выполнена в 71,5% случаев, на уровне бедра – в 28,5%. Вскрытие флегмон потребовалось каждому пятому пациенту – 21% случаев. От ампутации отказались 4% больных.

В исследование было включено 76 пациентов с СД 2 типа, осложненным СДС. Их разделили на две группы: основную (n = 50) и сравнения (n = 26). Сепсис выявлен у 17% пациентов: в основной группе у шести (21%) больных, в группе сравнения – у четырех (15%).

Пациенты основной группы получали цитокинотерапию (34 человека), группы сравнения – традиционное лечение (25 человек).

Препарат Ронколейкин вводили по следующей схеме: внутривенно по 0,5 мг № 3 с интервалом три дня. До операции – 0,5 мг за два – четыре дня.

Обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Определяли среднее значение (M), вероятность расхождений (m), достоверность изменений (t-критерий Стьюдента). Различия считали достоверными при p < 0,05.

### Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с СДС основной группы и группы сравнения

Показатель (норма)	Исходно (до операции и иммунотерапии)		Через 7–10 дней лечения		Через 14–20 дней лечения	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
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
Фагоцитарная активность нейтрофилов (0,7–1,4 ед.)	0,50 ± 0,05	0,60 ± 0,03*	0,60 ± 0,08**	0,60 ± 0,05	1,10 ± 0,09**	0,70 ± 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 нейтрофилов (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

\* p < 0,05, различия между группами достоверны.

\*\* p < 0,05, различия в той же группе достоверны.



## Результаты

Длительность лечения больных СДС в основной группе составила  $24,6 \pm 4,3$  койко-дня, в группе сравнения –  $30,2 \pm 6,8$  койко-дня, больных с сепсисом в основной группе –  $44,6 \pm 14,5$  койко-дня, в группе сравнения –  $54,8 \pm 12,9$  койко-дня ( $p = 0,02$ ).

На фоне комплексного лечения с применением Ронколейкина у пациентов с СДС основной группы через семь – десять дней отмечено достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов группы сравнения достоверно повысилось лишь количество Т-лимфоцитов. В основной группе также наблюдалось увеличение фагоцитарной и макрофагальной активности нейтрофилов ( $p < 0,05$ ), уровня Ig (недостоверно).

Через 14–20 дней в основной группе все показатели иммунограммы достоверно повысились и достигли нормы. В группе сравнения достоверно увеличилось количество CD3,

CD4, макрофагальная и фагоцитарная активность нейтрофилов. Однако изменения других показателей были незначительными (таблица).

Оценка динамики показателей иммунограммы подтвердила наличие у пациентов с СДС Т- и В-клеточного иммунодефицита.

Установлено, что включение в комплексное лечение Ронколейкина (rIL-2) приводило к нормализации соотношения субпопуляций иммунных клеток за счет стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Ронколейкин повышал функциональную активность иммунокомпетентных клеток: усиливал эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, фагоцитирующих мононуклеаров, а также синтез иммуноглобулинов.

Кроме того, иммунотерапия способствовала уменьшению болевого синдрома и более быстрому отграничению участков гнойно-некротического поражения с формированием демаркационной зоны. Как следствие, повысилась частота проведения органоспе-

регающих операций и уменьшилось количество повторных ампутаций из-за снижения частоты послеоперационных осложнений. Не было зафиксировано ни одного случая диабетической комы и летального исхода.

У больных, перенесших операцию, не отмечалось несостоятельности культи, таких частых осложнений раневого процесса, как рожистое воспаление, тромбофлебит, формирование обширных зон некроза кожи. Количество ампутаций снизилось на 12% в группе сравнения и на 31% в основной группе.

## Вывод

При адекватном оперативном пособии включение в комплексное лечение пациентов с СДС препарата Ронколейкин приводит к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, улучшению клинического состояния. Это позволяет снизить продолжительность стационарного лечения и уменьшить количество случаев гнойно-септических осложнений и летальных исходов. ❁

## Литература

1. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Медицинская литература, книга по медицине. Учебник. 2010.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994.
3. Гринев 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. Лукин П.С., Панин А.С., Заривчацкий М.Ф., Блинов С.А. Результаты комплексного лечения пациентов с синдромом

диабетической стопы // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 4. С. 32–36.

5. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Леваль П.Ш. и др. Лечение-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии // РМЖ. 2012. Т. 20. № 12. С. 585–598.
6. Егоренков М.В. Иммунокоррекция осложненных форм синдрома диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
7. Крепкогорский Н.В. Применение цитокинотерапии рекомбинантным IL2 в хирургическом лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007.

## Possibilities of Immunotherapy in Diabetic Foot Syndrome

S.N. Styazhkina, DM, PhD, Prof., E.D. Bayramkulov, N.A. Kiryanov, DM, PhD, Prof., T.Ye. Chernyshova, DM, PhD, Prof., A.A. Naumova, A.Ye. Matusevich

Izhevsk State Medical Academy

Contact person: Svetlana Nikolayevna Styazhkina, asu@rkb1.udm.ru

*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, 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.*

**Key words:** diabetic foot syndrome, cytokine therapy, Roncoleukin