

Байрамкулов Энвер Далхатович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

14.01.17. – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинский наук, профессор **Стяжкина Светлана Николаевна.**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Кирьянов Николай Александрович.**

Официальные оппоненты:

Смолькина Антонина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, заведующая кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии

Федосеев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 года, в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.067.03 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26 и на сайтах www.pisma.ru, vak.minobrnauki.gov.ru/main

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинский наук, профессор

Баландина Ирина Анатольевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Синдром диабетической стопы (СДС) наиболее часто встречаемое осложнение сахарного диабета (СД). По данным Всемирной организации здравоохранения насчитывается более 220 миллионов больных СД (Чернышова Т.Е., 2018). Впервые этот синдром под названием «диабетической стопы» отметил в своих трудах А.П. Калинин (С.Н. Стяжкина, 2018). Согласно докладу исследовательской группы ВОЗ, понятие «синдром диабетической стопы» определяется, как самостоятельное осложнение СД, наряду с диабетическим поражением органов зрения, почек, нервной и сердечно-сосудистой систем (ВОЗ, 1987). Это «комплекс анатомо-функциональных изменений стопы, связанный с диабетической нейропатией, микро- и/или макроангиопатией, на фоне которых развиваются тяжелые гнойно-некротические процессы». Каждый из этих факторов может играть ведущую роль, хотя, обычно, все они присутствуют в той или иной степени (Пиксин И.Н., Пигачев А.В., Заривчацкий М.Ф., Лукин П.С., 2018; Apelqvist, J., 2012).

Хирургическое лечение больных с СДС – одна из серьезных проблем практической хирургии (Berlanga-Acosta, J., 2011; K. Al-Rubeaan, M. Al-Derwish, S. Ouizi, 2015). Возникновение ишемической гангрены, нейропатической язвы, развитие некроза и инфекции при флегмонах и абсцессах приводит к ампутации конечности на уровне бедра более чем у 40% больных. Количество вторичных некрозов после локальных операций на стопе составляет 30%, а послеоперационная летальность при высоких ампутациях достигает 45%. Это обусловлено атипичным течением раневого процесса при сахарном диабете на фоне поздних осложнений диабета, связанных с аутоиммунными, гемореологическими и другими нарушениями обмена, которые неизбежны при этом заболевании. Количество пациентов, умерших в первые 4 года после высокой ампутации, составляет 54,6% (Смолькина А.В., Калинин А. П. 2015).

Степень разработанности темы исследования

Частота СДС возрастает и это связано со многими причинами: рост заболеваемости сахарным диабетом; общее старение населения; увеличение длительности течения сахарного диабета в результате увеличения продолжительности жизни больных. Так, признаки нейропатии наблюдаются у

25% больных сахарным диабетом с длительностью заболевания более 10 лет и у 50% больных после 20 лет заболевания (Власов А.П., 2018, Rubetal К.Н., 2015). С СДС связано около трети всех госпитализаций больных сахарным диабетом. Случаи гнойно-некротического процесса на фоне нейропатии и ангиопатии требуют госпитализации длительностью от 30-40 дней до 2 месяцев. На долю больных сахарным диабетом с заболеваниями периферических сосудов и нейропатией приходится 20,85% всех койко-дней, связанных с СД. В структуре всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера, ампутации у больных сахарным диабетом составляют 70-75% (Смолькина В. В., 2017). Половина пациентов, перенесшие тяжелый гнойно-некротический процесс на фоне нейроишемической формы СДС, умирают в течение первого года после операции. Более 50% пациентов с ампутированной конечностью подвергаются контрлатеральной ампутации в течение 4 лет. СДС приводит к длительной госпитализации и дополнительным расходам, связанным с уходом и социальном обслуживанием (Галстян Г.Р., 2009, Федосеев А. В., 2017). 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. Запущенные случаи СДС с развитием гангрены и других гнойных осложнений могут привести к септическому состоянию у больного. Поэтому актуальным становится поиск препаратов с иммуномодулирующим эффектом, а также препаратов с антиоксидантным действием (Егоренков М.В., 2002, Стяжкина С.Н., 2017).

Социальная и экономическая значимость проблемы диабетической стопы велика. Внедрение новых высокотехнологичных методов ранней диагностики и комплексного хирургического лечения позволит значительно улучшить прогноз, лечение и реабилитацию у больных с СДС (Пиксин И.Н., Пигачев А.В., 2018).

Цель исследования: улучшение диагностики и результатов лечения больных с синдромом диабетической стопы с включением высокотехнологичных методов.

Задачи исследования

1. Изучить динамику токсикологических, иммунологических, клинических показателей у больных с синдромом диабетической стопы при лечении стандартными методами и при проведении комплексной терапии с использованием комбинации ронколейкина и мексидола в сравнительном аспекте.
2. Изучить морфологические особенности, иммуногистохимические изменения в мягких тканях диабетической стопы при стандартном лечении и при комплексной терапии с использованием комбинации ронколейкина и мексидола для оценки тяжести раневого процесса и эффективности проводимого лечения.
3. Изучить структуру коморбидной патологии у больных с синдромом диабетической стопы.
4. Оценить ближайшие, отдаленные результаты лечения и качество жизни пациентов при синдроме диабетической стопы.

Научная новизна исследования

1. Впервые изучены влияние применения ронколейкина и мексидола, их потенцирующее действие на результаты лечения и качества жизни при СДС.
2. Получены новые данные о иммуногистохимических методах исследования раневого процесса при СДС. Доказана положительная динамика морфологических, иммуногистохимических изменений в мягких тканях диабетической стопы с изучением динамики маркеров в пролиферации Ki67 и экспрессии протеина P53.
3. Клинически обоснованы и раскрыты механизмы позитивного влияния комбинации ронколейкина и мексидола на характер токсикологических, иммунологических и иммуногистохимических исследований при СДС, произведена оценка качества жизни на этапах проводимого лечения и изучены ближайшие и отдаленные результаты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практическая значимость заключается в определении лечебно-диагностического комплекса у больных с СДС с использованием рекомбинантной цитокинотерапии в модификации с антиоксидантным препаратом мексидол. На основании проведенного клинико-морфологического исследования с применением высокотехнологичных методов иммуногистохимии разработаны

критерии оценки тяжести раневого процесса и методика лечения СДС, что необходимо для выработки дальнейшей тактики лечения и решения вопроса о проведении оперативного вмешательства. Полученные данные могут быть использованы врачами-хирургами для лечения больных СДС и прогнозирования риска возможных осложнений. Применение предложенных методов детоксикации и иммуномодуляции позволило сократить количество осложнений и длительность лечения и снизить летальность в этой тяжелой категории больных.

Методология и методы исследования

В диссертации были использованы клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования. Объект исследования: пациенты с СД 1, 2 типа, осложненным СДС.

Предмет исследования: разработка алгоритма комплексного лечения пациентов с СД 1, 2 типа, осложненным СДС, включающие применение цитокинотерапии генно-инженерным препаратом ронколейкин и антиоксидантной терапии с применением мексидола, обладающих иммуномодулирующим и детоксикационным воздействием.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение комплексной терапии с включением мексидола и ронколейкина повышает эффективность лечения СДС, уменьшает длительность лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями, количество ампутаций, улучшает процессы регенерации.

2. Морфологические и иммуногистохимические исследования раневых процессов мягких тканей при СДС подтверждают эффективность комплексного лечения с включением мексидола и ронколейкина. При этом быстро купируется отек, сосудистые нарушения, снижается интенсивность и распространенность воспалительных реакций, уменьшается количество гнойно-некротических процессов. Результаты иммуногистохимического исследования указывают на повышенные индекса пролиферации (Ki-67) и индекс апоптоза (P53) при комплексном лечении.

3. У больных с СДС выявлен высокий уровень коморбидности (14-23 балла). Наиболее высокий уровень коморбидности отмечается у женщин старшей

возрастной группы 60 и более лет. Применение высокотехнологичных методов диагностики и лечения с применением ронколейкина и мексидола улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения и качество жизни.

Внедрение результатов исследования

Данные диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах факультетской хирургии и патологической анатомии Ижевской государственной медицинской академии. Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе гнойного травматолого-ортопедического отделения № 2 ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», колопроктологического отделения (гнойный блок) БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» город Ижевск.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты работы доложены и обсуждены: на втором международном конгрессе АСТАОР, Москва, 2012; на Всероссийской конференции с международным участием «Физиологические проблемы адаптации», Ставрополь, 2013; на XXVI международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы», Новосибирск, 2013; на II межрегиональной научно-практической конференции «Медицинская наука: взгляд в будущее», Ставрополь, 2014; на научно-практической конференции врачей Карачаево-Черкесской республики с международным участием, Черкесск, 2012, 2014; национальной научно-практической конференции «Наука, образование, общество», Ставрополь, 2017; международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология», Ставрополь, 2018; XXVII Российском симпозиуме с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии с участием эндокринологов», Судак, 2017; II съезде хирургов, Нижний Новгород, 2018; XXVIII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии «Калининские чтения», Саранск, 2018.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, издана монография «Проблемы диагностики и лечения диабетической стопы».

Личный вклад автора в исследование

Автором лично проведены клинические и морфологические исследования. Был осуществлен контроль динамики клинического состояния больных до, во время и после терапии. Лично автором проводились некрэктомии, ампутации конечностей, забор материала для гистологического исследования, приготовление гистологических срезов, их окраска и оценка патоморфологических изменений операционного материала. Полученные данные автор обработал методами вариационной статистики.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 60 рисунками и 30 таблицами. Библиография включает 230 источников, из них 163 - отечественных и 67 - зарубежных авторов.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в дизайне проспективного исследования и проведена на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская медицинская академия». Проведены клиничко-диагностические, морфологические исследования и комплексное лечение 184 пациентов с СД, осложненным СДС, находившихся на лечении в ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» за 5 лет (2014-2018г.г.) и БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР». Исследования были проведены при информированном согласии больного, которое соответствует международным нравственным требованиям ВОЗ (правила GCP- Good Clinical Practice), предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Было получено одобрение этического комитета при ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Нами предложен следующий дизайн исследований пациентов с СДС (*рисунок 1*). Группы формировались по принципу сплошного отбора с применением случайной и типологической выборки. Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 16 лет до 80 лет; СД I и II типа; клинические признаки СДС. Критерий исключения из исследования: онкологические заболевания, психические расстройства, туберкулез, СПИД, беременность, другая тяжелая сопутствующая патология.

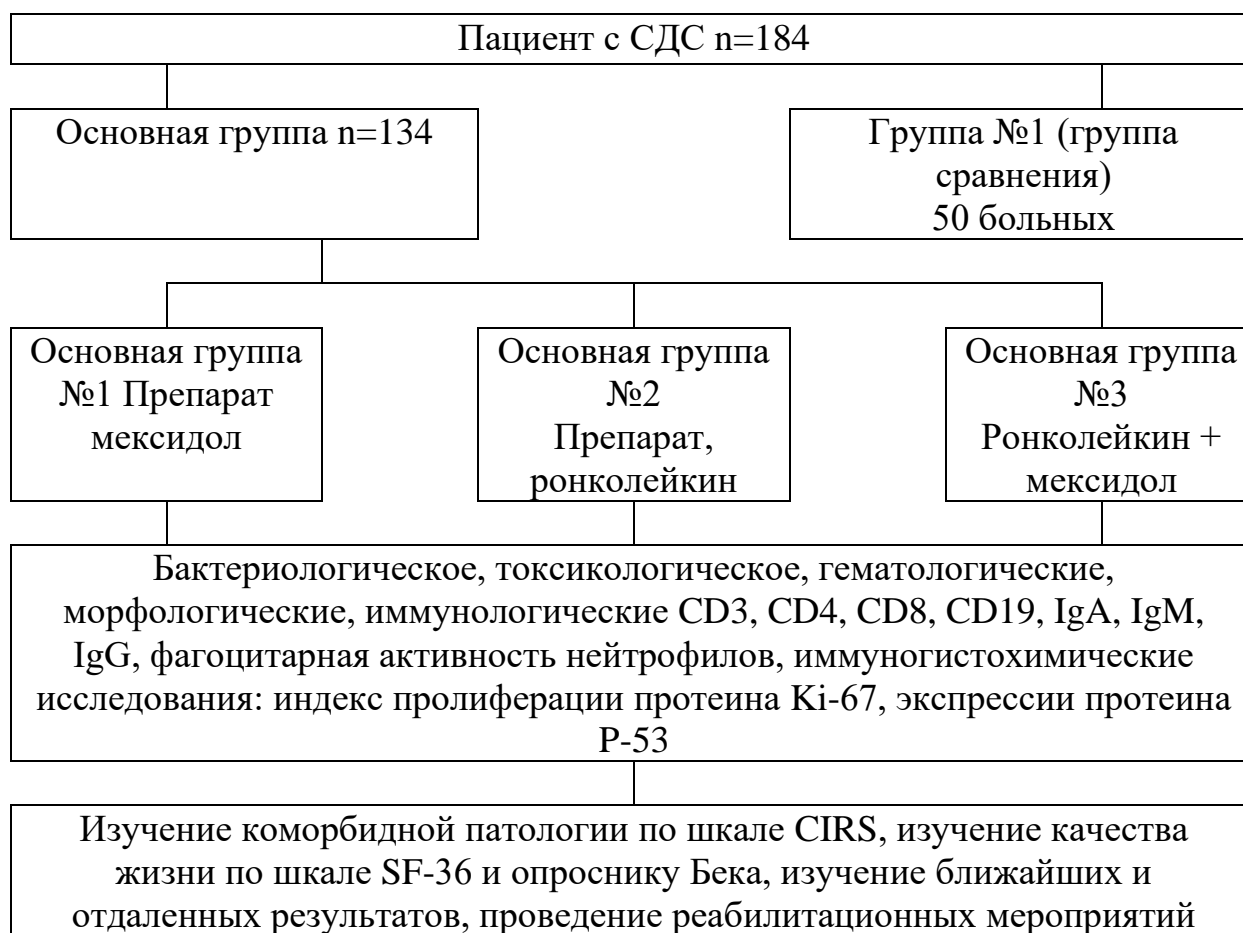


Рисунок 1. Дизайн исследования

Группы распределены следующим образом:

I группу (контрольную группу) составили 50 больных, которым проводилось только стандартное лечение; II группу составили 44 больных, которым проводилось стандартное лечение и дополнительно с назначением препарата мексидол; III группу составили 44 больных, которым проводилось стандартное лечение и дополнительно с назначением препарата ронколейкин; IV группу составили 46 больных, которым проводилось стандартное лечение и применяли мексидол и ронколейкин.

Больных обследовали согласно рекомендациям Российского эндокринологического научного центра и Института хирургии имени А.А. Вишневого РАМН. Проведены клинические исследования (жалобы, анамнез, объективные данные), лабораторные, рентгенологические, бактериологические, морфологические и статистические исследования.

Мексидол назначали внутривенно по 10 мл 10 дней, а потом переходили на таблетированные препараты в дозе 125 мг. Для иммунной терапии использовали рекомбинантный интерлейкин-2 человека (препарат «Ронколейкин»), который

обладает многофакторным иммунокорректирующим действием. Ронколейкин вводили внутривенно по 1,0-0,500 ед.: в 1-е сутки после поступления больного в стационар в качестве предоперационной подготовки; после операции - на 3-и сутки.

Лабораторные исследования включали в себя определение гематологических и биохимических показателей. Лабораторные исследования периферической крови, мочи, биохимические анализы крови были проведены по общепринятым методикам в лаборатории ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница».

Всем больным выполнялось рентгенологическое исследование нижних конечностей на рентгентелевизионных установках TUR -800-3 (Германия), КТ-исследование – на Diagnost 76/66/56 фирмы «Philips» (Германия).

Морфометрическое исследование проводили в соответствии с принципами системного подхода в изучении количественно-пространственной организации гистологических структур в норме и при патологии по методу Т.Т. Автандилова (2002). Морфометрическое исследование проводили на анализаторе изображения Video-Test-Morpho, 2010. Отбирали типичные по гистоструктуре участки толщиной 5 мкм.

Для иммуногистохимического исследования готовили серийные срезы с парафиновых блоков толщиной 5 микрон. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямым иммунопероксидазным методом с восстановлением антигенной специфичности. Выборочно окрашивали срезы с использованием маркеров пролиферации Ki-67; маркера апоптоза P53.

Клеточное звено иммунитета исследовали методом непрямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с использованием набора моноклональных и поликлональных антител для определения дифференцировочных антигенов (кластеров дифференцировки – CD) лейкоцитов человека – «Клоноспектр» производства научно-производительного центра МедБиоСпект (Москва). Состояние гуморального звена иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови Манчини с применением моноспецифических сывороток фирмы ИмБио (Нижний Новгород).

Качество жизни больных оценивалось в динамике с помощью адаптированного нами опросника SF-36 и опросника Бека.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью программ Statistica 6.0 for Windows, программы статистического анализа «BIOSTAT» (2000) и модуля Excel пакета Microsoft Office 2007 Enterprise в среде Windows Vista Home Premium. Для обработки данных исследования использовались методы описательной статистики с целью получения среднего показателя (M) с последующим проведением множественного парного сравнения с помощью критерия Ньюмена – Кейлса при 5% уровне значимости различий.

Результат исследования и их обсуждения

Из 184 больных группу сравнения составили 50 пациентов, основную группу составили 134 больных. Гендерный состав: из 134 больных основной группы женщины составили 62 (46,3%) случая, мужчины 72 (53,7%) случая. Возрастной состав варьировал следующим образом: 61-70 лет (41,8 %), второе место по частоте приходилась на возраст 71-80 лет (20,2%), третье место приходилось на возраст 51-60 лет (19,4%).

Анализ основной группы показал, что преобладали больные с диабетом II типа 125 (93,3 %), больные с диабетом I типа составляют небольшое количество – всего 9 (6,7 %) случаев. Из 134 больных с СДС на момент поступления в стационар сахарный диабет был компенсирован у 15 больных (11%), субкомпенсирован – у 31 (23%) и декомпенсирован – у 88 (66%). У большинства больных с СДС диагностирована нейропатическая форма (76% случаев). Для оценки тяжести течения гнойно-некротического процесса использовали классификацию Meggitt and Wagner's (1981). Пациенты были распределены на группы в зависимости от степени поражения нижних конечностей гнойно-некротическим процессом.

Большинство пациентов с СДС имели 2-ю и 3-ю степени поражения нижних конечностей (85 %).

Клиническая характеристика пациентов с синдромом диабетической стопы

Клиническая часть работы основана на результатах лечения, полученных у 184 пациентов с сахарным диабетом. У них на фоне сахарного диабета развились клинические проявления СДС различной степени выраженности. Клинической

оценке были подвергнуты выраженность клинических проявлений (включая динамику раневого процесса) и данные лабораторного исследования.

Больные поступали в отделение в среднем через 3-6 месяцев после начала заболевания. В основной группе из 134 больных с СДС нейропатическая форма СДС диагностирована у 102 человек (76% случаев), нейроишемическая форма – у 24 человек (18% случаев), ишемическая форма – у 8 человек (6% случаев). В группе сравнения из 50 больных с СДС нейропатическая форма наблюдалась у 36 человек (72%), нейроишемическая форма – у 11 человек (22%), ишемическая форма – у 3 человек (6%).

Основные клинические проявления СДС были обусловлены развитием гнойно-некротического поражения нижних конечностей. На первый план выступали симптомы эндотоксикоза (лихорадка, спутанность сознания, отсутствие аппетита, снижение диуреза) и болевой синдром различной интенсивности и характера. В большинстве случаев наблюдалась приступообразная боль. У ряда пациентов болевой синдром отсутствовал или был выражен незначительно.

Клинические проявления нейропатической формы СДС характеризовались образованием трофических язв на подошвенной поверхности стопы и в области плюсневых костей (69,7% случаев). Средняя площадь дефектов составила 32,4 см². На тыльной поверхности стопы дефекты обнаружены у 13,5% больных.

При внешнем осмотре отмечался цианоз, гиперемия, сухость кожи, отек стоп и деформация их. На подошве, на боковых поверхностях стоп и в области головок плюсневых костей определялись межпальцевые трещины, опрелости, трофические язвы. Пульсация сосудов на нижней конечности была снижена или полностью отсутствовала. Наблюдалось ограничение подвижности, снижение всех видов чувствительности. Для нейропатической формы была характерна деформация стоп, типичными являются «молоткообразные» и «когтевидные» пальцы и подошвенное выступание (*рисунок 2, 3*).

При поступлении больного в стационар СДС до начала лечения были взяты биоптаты из мягких тканей в пораженных участках. Анализ результатов проведенного морфологического исследования показал развитие некроза эпидермиса и дермы с образованием трофических язв при СД.



*Рис. 2. Деформация стопы
(нейропатическая форма СДС
– внешний вид)
Больная И., 63 года*



*Рис. 3. Деформация стопы
(компьютерная томография).
Больная И., 63 года.*

При этом воспаление носило распространенный характер, в инфильтрате преобладали нейтрофильные лейкоциты до 70%, лимфоциты составляли 30%. Наблюдался отек, сосудистые нарушения и дистрофические изменения мышечной ткани с фрагментацией волокон. В глубине и краях язвенного дефекта образовалась грануляционная ткань, которая была диффузно инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами. При иммуногисто-химическом исследовании индекс пролиферации протеина Ki-67 был низкий и составлял 3%, экспрессия протеина P53 была слабопозитивная 3,7% (рис 4). При лечении трофических язв стопы с использованием мексидола очищение происходило на 21-е сутки. Отек, сосудистые нарушения и воспалительная инфильтрация сохранялись как в грануляционной ткани, так и в подлежащих тканях, но эти изменения становились менее интенсивными. В инфильтрате соотношение нейтрофилов 52% и лимфоцитов 48% уравнивалось. Экспрессия биомаркера Ki-67 усиливалась и составляла 7%, экспрессия биомаркера P53 составляла 5%, что указывало на длительность течения и слабость процессов регенерации. При лечении трофических язв с использованием ронколейкина полное очищение язвы происходило на 14-е сутки. Дефект заполнялся грануляционной тканью, уменьшался отек, сосудистые нарушения полностью купировались. Воспалительная реакция была менее выражена и принимала очаговый характер. В инфильтрате увеличивалось количество лимфоцитов 70% и уменьшается количество нейтрофилов. При иммуногистологическом исследовании

наблюдалась высокая экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 - 9,6%, и высокая экспрессия P 53 - 6,4% (рис. 5).

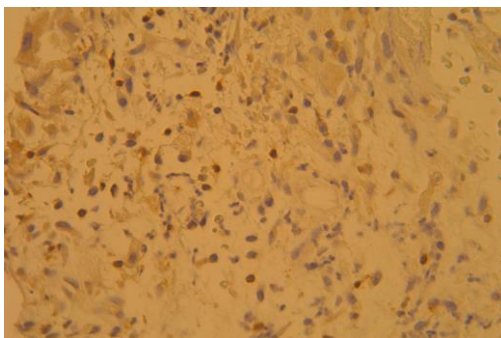


Рис. 4.

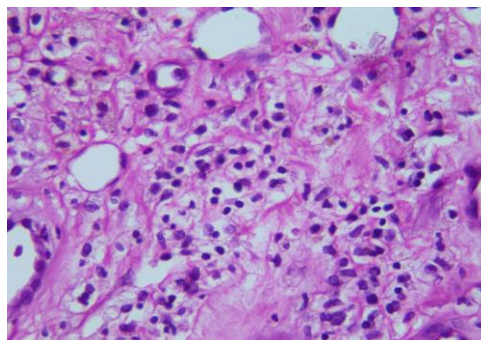


Рис. 5.

Рис. 4. Умеренная позитивная экспрессия биомаркера Ki-67 в грануляционной ткани (21-е сутки, группа сравнения).

При иммуногистохимическом исследовании грануляционной ткани экспрессия биомаркера Ki-67 слабо позитивная и составляет 3,7%. Выявлено ядерное окрашивание (окраска по Ван Гизону, увеличение 50).

Рис. 5. Лимфоцитарные инфильтраты в коже (21е сутки, II основная группа). Наблюдается усиленная пролиферация камбиальных эпителиальных клеток. На поверхности созревающей грануляционной ткани определяются 5-6 рядов эпителиальных клеток. Процессы эпителизации происходит более интенсивно (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 50).

При лечении трофических язв с применением мексидола и ронколейкина полное очищение язвы наблюдалось на 7-е сутки с уменьшением интенсивности воспалительной реакции, которая носила очаговый характер. В инфильтрате преобладали лимфоциты 90%, нейтрофильные лейкоциты – 10%. Пролиферативный индекс протеина Ki-67 увеличивался на 12%, экспрессия протеина P53 увеличивалась на 6,3%. (рис. 6, 7).

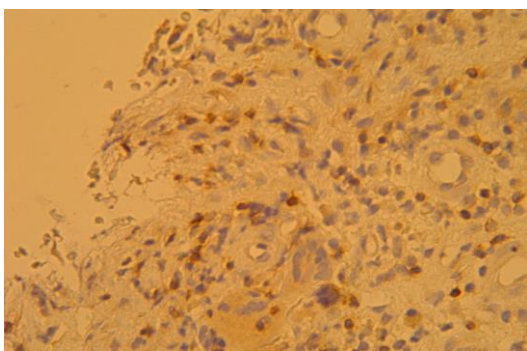


Рис. 6

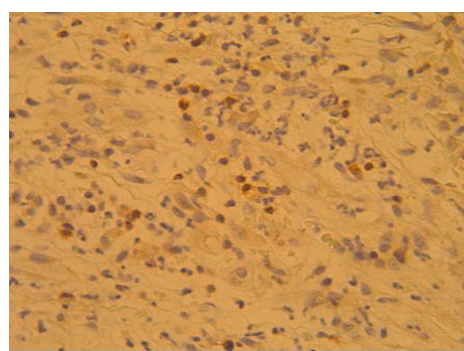


Рис. 7

Рис. 6. Высокая позитивная экспрессия биомаркера Ki-67 (21-е сутки, II основная группа). При иммуногистохимическом исследовании наблюдается высокая 9,6% позитивная экспрессия биомаркера Ki-67 и биомаркера P53 6,4 % (окраска по Ван Гизону, увеличение 50).

Рис. 7. Выраженная позитивная экспрессия Ki-67 (III основная группа). Выраженная позитивная экспрессия наблюдается биомаркера P53, которая составляет 10% (окраска по Ван Гизону, увеличение 50).

Достоверным показателем повышения репаративной активности тканей являются результаты иммуногистохимического исследования, а именно увеличение индекса пролиферации протеина Ki-67 на 12%, повышение экспрессии протеина P53 на 6,3%.

В комплексном лечении пациентов основной группы применяли стандартную терапию с дополнением ронколейкина и мексидола. Основным показанием для включения в комплекс лечения активной иммуностимуляции и детоксикации являются прогрессирующая иммунодепрессия, интоксикация и септическое состояние больных, вызванные массивными гнойно-некротическими поражениями стоп и длительным хроническим процессом при сахарном диабете.

Результаты гистологических иммуногистохимических исследований позволили обосновать применение ронколейкина и мексидола в клинической практике для лечения больных с СДС.

При изучении лабораторных показателей у больных с СДС на момент поступления в стационар ведущими были синдромы эндогенной интоксикации и вторичной иммунологической недостаточности. Лабораторные показатели эндогенной интоксикации находятся в прямой корреляции с иммунологическими тестами ($r=0,01$).

При анализе иммунограммы было обнаружено снижение показателей иммунного статуса у обследованных больных, что проявлялось статистически достоверным снижением CD^3 , CD^4 , CD^8 , CD^{19} лимфоцитов; снижение макрофагальной активности нейтрофилов, коррелирующее с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови ($r=0,5$) (таблица 1).

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) привело к нормализации соотношения субпопуляций иммунных клеток за счет стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов, что указывает на иммуномодулирующий эффект предложенной терапии.

Положительный результат иммунотерапии проявлялся также в уменьшении участков раневых процессов и более быстром отграничении участка гнойно-

некротического поражения с формированием демаркационной зоны, что позволило повысить частоту органосберегающих операций у больных.

Таблица 1

Иммунологические показатели контрольной и основной группы
на этапах проводимого лечения у больных с СДС

Показатель норма	До лечения		После лечения			
			7-14 сутки		14-20 сутки	
	Контроль- ная группа 1-е сутки	Основ- ная группа 1-е сутки	Контроль- ная группа ронко- лейкин	Основ- ная группа ронко- лейкин	Контроль- ная группа ронко- лейкин	Основ- ная группа ронко- лейкин
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
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%	48,5±2,3	44,1±2,1	60,4±2,1**	51,1±2,3	68,1±3,1 **	55,4±2,6

Примечание: *-p<0,01 различия с данными группами сравнения достоверны; **-p<0,01 различия с данными предшествующего срока исследований в той же группе достоверны

На фоне лечения происходило уменьшение количества выполненных повторных ампутаций, снижалось количество послеоперационных осложнений, случаев диабетической комы и летальных исходов. Отмечается прямая корреляционная связь между показателями иммунной системы и маркерами иммуногистохимических исследований ($r=0,2$). Для оценки тяжести состояния использовались токсикологические, гематологические показатели. При динамическом мониторинге лабораторных показателей у больных с СДС имели место анемия, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, снижение уровня общего белка, высокий уровень гликемии, повышенное содержание креатинина и мочевины. После проведенного лечения в группе сравнения гемоглобин повысился на 13,8%, эритроциты на 17,65%, количество лейкоцитов уменьшилось на 24,221, СОЭ – на 26,75%, количество лимфоцитов увеличилось на 15%, $p<0,05$. При проведении

комплекса лечения с включением цитокинотерапии и мексидола отмечали статистически достоверный позитивный сдвиг уже на 5-7 сутки, $p < 0,01$.

При комплексном лечении больных с СДС с включением ронколейкина и мексидола происходит достоверное увеличение гемоглобина на 20,9%, нормализация лейкоцитов, снижение уровня СОЭ на 43,82%, повышение уровня лимфоцитов на 64,3%, нормализация уровня глюкозы, мочевины и креатинина наступала на 14-30 сутки с момента начала лечения в зависимости от применения высокотехнологических методов и тяжести состояния. Позитивная динамика лабораторных показателей тесно коррелировала с клиническим улучшением уже на 1-3 сутки всех групп с совместным применением ронколейкина и мексидола у значительной части больных, больные отмечали улучшение состояния. Больные указывали на уменьшение отека и гиперемии, уменьшение болей в нижних конечностях, прилив сил, улучшение аппетита, сна, снижение адинамии. Интересным оказался феномен уменьшения или исчезновения болей на 1-3 сутки. Этот симптом отмечен у 44,4% больных. При динамическом мониторинге отмечалось снижения болевого синдрома и синдрома эндогенной интоксикации. В группе контроля купирование явлений эндогенной интоксикации происходило в среднем к $14 \pm 5,4$ суткам, $p < 0,05$, болевого синдрома – к $25 \pm 9,6$ суткам, $p < 0,05$. В I, II и III основных группах редукция основных клинических проявлений отмечалась в более короткие сроки. Наиболее быстрое купирование болей $15 \pm 5,8$ суток, $p < 0,05$ и синдрома эндотоксикоза $5 \pm 1,8$ суток, $p < 0,05$ наблюдалось в III основной группе, где лечение дополнялось введением мексидола и ронколейкина.

Сроки пребывания в стационаре (койко-дни) у больных с СДС без гнойно-некротических осложнений в группе сравнения составило $28,7 \pm 0,4$, $p < 0,05$, в основной группе $17,7 \pm 0,7$, $p < 0,05$. Сроки пребывания в стационаре (койко-дни) у больных с СДС с гнойно-септическими осложнениями в группе сравнения составило $43,0 \pm 0,4$, $p < 0,05$, в основной группе – $27,0 \pm 0,5$, $p < 0,05$, количество ампутаций уменьшилось с 12% до 3%. Нами также произведено изучение уровня коморбидности у пациентов с диабетической стопой. Первое место по распространенности у больных с СДС занимают заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия - 64,2% случаев ($z=0,24$; $p=0,81$), ишемическая болезнь сердца - 50% случаев ($z=2,33$; $p=0,02$), поражения опорно-

двигательного аппарата – 66,6% случаев ($z=0,24$; $p=0,81$), атеросклеротическое поражение сосудов – 24,6% случаев. Пациенты были ранжированы по коморбидной патологии по шкале CIRS на 4 группы с уровнем коморбидности 5-7 баллов, 8-10 баллов, 11-13 баллов, 14-23 балла. Высокой степенью коморбидности считается сумма баллов 10 и более. Большинство пациентов имели довольно высокую степень коморбидной патологии, причем с увеличением возраста увеличивается и степень коморбидности. Включение в состав комплексной терапии ронколейкина и мексидола позволило улучшить течение коморбидной патологии, качество жизни в ближайших и отдаленных периодах лечения.

Была проведена оценка соотношения уровня коморбидности и пола у пациентов с СДС (таблица 2).

Таблица 2

Соотношение уровня коморбидности и пола у пациентов с СДС (n=134)

Показатели CIRS(баллы)	Мужчины, n=72	Женщины, n=62	p*	z**
5-7 (чел./%), n=1	1/1,4	0/0	0,92	0,024
8-10 (чел./%), n=36	21/29,2	15/24,2	0,84	0,2
11-13 (чел./%), n=44	26/36,1	18/29,0	0,88	0,10
14-23 (чел./%), n=53	24/33,3	29/46,8	0,92	0,05

Примечание: p* - уровень статистической значимости; z** - статистический критерий для проверки гипотез о средних величинах.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о различном уровне коморбидности у мужчин и женщин. Так, у мужчин чаще встречается уровень коморбидной патологии 11-13 баллов (36,1%), в то время как у значительной части женщин (46,8%) уровень коморбидной патологии составляет 14-23 балла. В целом необходимо отметить, что в нашем исследовании у большей части как мужчин, так и женщин отмечается высокие значения уровня коморбидности (более 10 баллов). Качество жизни пациентов с СДС, как важнейший компонент реабилитационного прогноза, оценивалось на всех этапах оказания медицинской помощи и в динамике на этапе реабилитации больных. Комплексная оценка качества жизни по опроснику SF-36, вопроснику Бека. Изучение качества жизни пациентов в ближайший и отдаленный период подтвердило улучшение его

параметров в обеих группах, однако при этом в основной группе базовые величины оказались выше. Уже через месяц после выписки из стационара начала мониторинга пациенты основной группы отмечали повышение активности, настроения, желание работать. Практически во всех случаях (более 85%) регистрировалось повышение аппетита, улучшение сна и параметров качества жизни. По данным кластерного анализа все анализируемые показатели были взаимосвязаны. Такие, как ОЗ (общее здоровье) и Ж (жизнеспособность) зависели, в первую очередь, не столько от возраста пациентов ($r=0,36$; $p<0,05$), как от степени тяжести СДС ($r=0,51$; $p<0,01$). ФФ (физическое функционирование) было тесно связано с различным коморбидным фоном и наличием таких осложнений СД 2 как артериальная гипертония и недостаточность кровообращения, так и с фоновым воспалительным процессом и другой коморбидностью. Детализация показателей субшкал вопросника Бека выявила максимальную значимость в формировании депрессии соматических проявлений: телесных и, прежде всего, болевых ощущений. При этом у мужчин наиболее значимой в степени депрессии была роль утраты работоспособности ($r=0,52$; $p<0,05$), а у женщин - высокую утомляемость ($r=0,65$; $p<0,01$). Эффективность реабилитации с включением в комплексную терапию препаратов янтарной кислоты, сопровождалась улучшением настроения, снижением чувства физической и эмоционально-психической несостоятельности ($r=0,42$; $p<0,05$), неудовлетворенности собой ($r=0,41$; $p<0,05$). У женщин в процессе лечения наиболее значимой была положительная динамика показателя «чувство вины перед семьей» ($r=0,31$; $p<0,05$). У мужчин этот показатель был недостоверен, при значимом снижении показателя «чувство вины перед рабочим коллективом» ($r=0,65$; $p<0,05$).

Общая жизнеспособность, ощущение себя полным сил и энергии выше у пациентов основной группы, у них отмечается более низкая оценка по шкале боли. В ходе анализа полученных результатов обнаружена отрицательная корреляция ($r=0,355$) показателей физического функционирования и возраста больных (чем старше больные, тем ниже качество жизни по этой шкале).

Из этого следует, что применение препаратов ронколейкина и мексидола оказывает положительное влияние на динамику лечения, способствует улучшению психоэмоционального статуса и качество жизни пациентов с СДС и

расширяет терапевтические возможности профилактики и лечения психосоматических осложнений, что имеет большое значение для дальнейшей реабилитации больных с этой тяжелой патологией.

Выводы

1. Применение в комплексном лечении у больных с СДС ронколейкина и мексидола значительно улучшают результаты лечения и оказывают потенцирующее действие на снижение эндотоксикоза, нормализацию показателей клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, биохимических и токсикологических показателей крови, улучшает результаты комплексного лечения.

2. Включение в комплексное лечение высокотехнологичных морфологических и иммуногистохимических исследований мягких тканей при СДС показало, что применение ронколейкина и мексидола способствует быстрому купированию отека, сосудистых нарушений, снижению интенсивности и распространенности воспалительных реакций, усиливают процессы регенерации, приводят к увеличению индекса пролиферации Ki-67 (15%) и высокой позитивной экспрессии протеина P 53 (10%).

3. Структура коморбидной патологии при СДС имеет высокую степень: 11-13 баллов выявлено у 32,8% больных, 14-23 балла – у 39,6% больных. Уровень коморбидности у мужчин составил 11-13 (36,1%), у женщин – 14-23 балла (46,8%). Наиболее высокий уровень коморбидной патологии отмечается у пациентов старшей возрастной группы. Высокая потребность в инсулинотерапии наблюдается у пациентов с уровнем коморбидности 11-13 баллов. Применение комплексной цитокинотерапии снижет уровень гликемии и улучшает течение коморбидной патологии.

4. Применение комплексной терапии у больных с СДС значительно улучшило результаты хирургического лечения: уменьшилось количество ампутаций с 10,3% до 4,8%, уменьшилось количество реампутаций с 8,6% до 3,3%, снизилось число повторных некрэктомий, уменьшились сроки пребывания больных в стационаре, снизилось количество послеоперационных осложнений с 38% до 14,9%. Высокотехнологические методы с применением иммуногистохимических методов исследования раневого процесса в динамике лечения позволяют объективно

оценить эффективность консервативной терапии при СДС, а также определить время необходимого оперативного вмешательства и уровня ампутации.

5. Включение в комплекс лечения СДС препаратов ронколейкин и мексидол позволило значительно улучшить психоэмоциональное состояние пациентов, улучшило показатели качества жизни, что имеет большое значение для дальнейшей реабилитации и прогноза больных с этой тяжелой патологией.

Практические рекомендации

1. Цитокинотерапию и антиоксидантную терапию целесообразно включать в комплекс лечения СДС для предотвращения гнойно-септических осложнений.

2. У больных с СДС применение методов детоксикации и иммунокоррекции должно проводиться параллельно с мероприятиями по лечению раневых и гнойных процессов нижних конечностей.

3. При лечении больных с СДС необходимо учитывать коморбидный фон, имеющий большое значение для состояния здоровья пациента и несущий высокий риск смертельного исхода.

4. Применение ронколейкина может быть рекомендовано для комплексного лечения СДС с целью улучшения процессов регенерации тканей, уменьшения отека и сосудистых нарушений, улучшения результатов хирургического лечения, снижения интенсивности воспалительной реакции.

5. Основным показанием для включения в комплекс лечения активной иммуностимуляции и детоксикации являются прогрессирующая иммунодепрессия, интоксикация и септическое состояние больных, вызванные массивными гнойно-некротическими поражениями стоп и длительным хроническим процессом при сахарном диабете.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК

1. Байрамкулов Э.Д., Воротников А.А., Мозеров С.А. Оценка эффективности применения антиоксидантов при лечении диабетической стопы // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – часть 4. – С. 620-623.
2. Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Байрамкулов Э.Д., Ахматдинова Э.Н., Гилязова А.Р. Особенности лечения больного с синдромом диабетической стопы с учетом изменений в мягких тканях // *Вестник современной клинической медицины*. – 2018. – выпуск 2. – С. 55-58.

3. Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Чернышева Т.Е., Наумов А.А., Матусевич А.Е., **Байрамкулов Э.Д.** Возможности иммунотерапии при синдроме диабетической стопы // Журнал «Эффективная фармакотерапия». – том 15. - №12. – 2019. С. 8-10.
Работы, опубликованные в других изданиях
4. **Байрамкулов Э.Д.** Клинико-анатомические параллели при синдроме диабетической стопы// Фундаментальные исследования в биологии и медицине: сборник научных трудов. – Вып. IX. – Ставрополь. – 2011. – С. 3-5.
5. **Байрамкулов Э.Д.** Морфологическая характеристика раны при синдроме диабетической стопы// Фундаментальные исследования в биологии и медицине: сборник научных трудов. – Вып. IX. – Ставрополь. – 2011. – С. 6-9.
6. **Байрамкулов Э.Д.** Коновалов Е.А., Воротников А.А., Кривокрысенко И.В. Характер поражения мягких тканей и сосудов у больных с синдромом диабетической стопы // Сборник тезисов II международный конгресс АСТАОР. – Москва. – 2012. – С. 76.
7. **Байрамкулов Э.Д.** Морфологическая характеристика микроангиопатий при синдроме диабетической стопы // Материалы 10-й юбилейной научно-практической конференции врачей Карачаево-Черкесской республики с международным участием. Сборник статей. – Черкесск. – 2012. – С. 35-37.
8. **Байрамкулов Э.Д.** Морфологическая характеристика остеоартропатий при синдроме диабетической стопы // Сборник научных статей «Физиологические проблемы адаптации» Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 40-летию кафедры анатомии и физиологии и 90-летию со дня рождения основателя кафедры, заслуженного деятеля науки РФ, профессора Држвецкой. – Ставрополь. – 2013. – С. 23-25.
9. **Байрамкулов Э.Д.** Воротников А.А. Душин Р.В. Комплексный подход к лечению больных с синдромом диабетической стопы // Сборник статей по материалам XXVI международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы». – № 12 (6). – Новосибирск. – 2013. – С. 34-41.
10. **Байрамкулов Э.Д.** Применение вакуумной терапии при лечении гнойных ран у больных с синдромом диабетической стопы // Сборник материалов II межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Медицинская наука: взгляд в будущее». – Ставрополь. – 2014. – С. 324-327.
11. **Байрамкулов Э.Д.** Результаты хирургического лечения больных с синдромом диабетической стопы при использовании органо-сохранной тактики // Материалы 11-й научно-практической конференции врачей Карачаево-Черкесской республики с международным участием. Сборник статей. – Черкесск. – 2014. – С. 45-48.
12. **Байрамкулов Э.Д.** Мозеров С.А., Воротников А.А., Красовитова О.В. Клинико-морфологическая характеристика остеомиелита при синдроме диабетической стопы // Фундаментальные исследования - №1 (Ч.1). – 2015 // . – С. 23.

13. **Байрамкулов Э.Д.** Воротников А.А. Биохимические и клинимо-морфологические критерии диагностики диабетической стопы // Наука. Инновации. Технологии – Вып. 3. – 2016. – С. 243-250.
14. **Байрамкулов Э.Д.** Сравнительная оценка результатов комплексного лечения синдрома диабетической стопы с использованием мексидола // «Наука, образование, общество» – Вып. 9. – 2017. – С. 18-20
15. **Байрамкулов Э.Д.** Метаболические изменения в мягких тканях при сахарном диабете // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии Психофизиология и психонейроэндокринология – Материалы международной конференции. – Ставрополь. – 2018. – том 16. – С. 15.
16. Стяжкина С.Н., **Байрамкулов Э.Д.**, Чиркова А.Ю. Исследование больных в Удмуртской Республике с синдромом диабетической стопы // «Синергия наук». – 2019. – № 1 (31). – С. 1364-1369.
17. Стяжкина С.Н., **Байрамкулов Э.Д.**, Матусевич А.Е., Субаев Ф.Ф. Генная инженерная терапия синдрома диабетической стопы // Сборник статей по материалам XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии «Калининские чтения». – Саранск – 2018. – С. 345-351.
18. Наумова А.А., **Байрамкулов Э.Д.** Комплексная иммунотерапия синдрома диабетической стопы // «Форум молодых ученых»; № 1 (29). – 2019. – С. 999-1003.
19. Стяжкина С.Н., **Байрамкулов Э.Д.**, Кирьянов Н.А., Матусевич А.Е., Наумова А.А. Роль цитокинов в лечении синдрома диабетической стопы // Журнал «LVII International correspondence scientific and practical conference «International scientific review of the problems and prospects of modern science and education» (Boston. USA. April 22-23, 2019).
20. Стяжкина С.Н., **Байрамкулов Э.Д.** Проблемы диагностики лечения диабетической стопы // Издательство Берлин. Ламберт. – 2018. – 60 С.

Список терминологических сокращений

- СД – сахарный диабет
ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения
СДС – синдром диабетической стопы
ДОАП – диабетическая остеоартропатия
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ДС – диабетическая стопа
ОЦК – объем циркулирующей крови
ХАН – хроническая артериальная недостаточность

Подписано в печать 28.08.2019

Типография Издательского центра «Удмуртский университет»

426034, Ижевск, ул. Университетская, 1, корп. 2.

Тел. 68-57-18

