

Роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы, осложненным остеомиелитом

Ю.Г. Луценко¹, И.С. Карабак^{✉2}, И.Б. Андриенко¹, К.С. Карабак¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия;

²ГБУ ДНР «Центральная городская клиническая больница №9 г. Донецка», Донецк, Россия

Аннотация

Обоснование. Синдром диабетической стопы (СДС), осложненный остеомиелитом, является тяжелым последствием сахарного диабета, часто приводящим к ампутациям. Хроническое воспаление и дисбаланс цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1β и 6, фактора некроза опухоли α – ФНО-α) играют ключевую роль в патогенезе, что делает актуальным поиск методов иммуномодулирующей терапии, таких как озонотерапия (ОТ).

Цель. Изучить роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с СДС, осложненным остеомиелитом.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациента с СДС, осложненным остеомиелитом, разделенные на 2 группы: основная (n=31) получала стандартное лечение, дополненное ОТ (внутривенные инфузии озонированного физраствора) и ультразвуковой кавитацией (УЗК) очагов остеомиелита, группа сравнения (n=31) – только стандартное лечение. Уровни ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6 измеряли методом ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) до лечения и на 14–15-е сутки после него.

Результаты. В основной группе уровни ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6 снизились в 4,4, 10,24 и 3,2 раза соответственно ($p < 0,001$). Частота послеоперационных осложнений (флегмон) была ниже в основной группе (9,7% vs 22,6%; $p = 0,04$). Средняя продолжительность госпитализации сократилась с $20,3 \pm 4,84$ до $14,9 \pm 2,08$ дня.

Заключение. ОТ и УЗК продемонстрировали выраженное иммуномодулирующее действие, снижая уровень провоспалительных цитокинов и улучшая клинические исходы. Включение ОТ и УЗК в комплексное лечение СДС, осложненного остеомиелитом, целесообразно для сокращения сроков заживления и уменьшения осложнений.

Ключевые слова: диабетическая стопа, остеомиелит, цитокины, озонотерапия, ультразвуковая кавитация

Для цитирования: Луценко Ю.Г., Карабак И.С., Андриенко И.Б., Карабак К.С. Роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы, осложненным остеомиелитом. Consilium Medicum. 2025;27(4):233–236. DOI:10.26442/20751753.2025.4.203311

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of proinflammatory cytokines in the comprehensive treatment of patients with diabetic foot syndrome complicated by osteomyelitis

Yuriy G. Lutsenko¹, Igor S. Karabak^{✉2}, Igor B. Andrienko¹, Kirill S. Karabak¹

¹Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia;

²Central City Clinical Hospital No.9 of Donetsk, Donetsk, Russia

Abstract

Background. Diabetic foot syndrome (DFS) complicated by osteomyelitis is a severe consequence of diabetes mellitus, often leading to amputations. Chronic inflammation and cytokine imbalance (interleukin – IL-1β, 6, tumor necrosis factor – TNF-α) play a key role in pathogenesis, making the search for immunomodulatory therapies, such as ozone therapy (OT), highly relevant.

Aim. To study the role of proinflammatory cytokines in the complex treatment of patients with DFS complicated by osteomyelitis.

Materials and methods. The study included 62 patients with DFS complicated by osteomyelitis, divided into two groups: the main group (n=31) received standard treatment supplemented with OT (intravenous infusions of ozonated saline) and ultrasonic cavitation (USC) of osteomyelitic lesions, while the control group (n=31) received only standard treatment. Levels of IL-1β, TNF-α, and IL-6 were measured using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay before treatment and on days 14–15.

Results. In the main group, levels of IL-1β, TNF-α and IL-6 decreased by 4.4, 10.24 and 3.2 times respectively ($p < 0.001$). The frequency of postoperative complications (phlegmons) was lower in the main group (9.7% vs 22.6%; $p = 0.04$). The average hospitalization duration decreased from 20.3 ± 4.84 to 14.9 ± 2.08 days.

Conclusion. OT and USC demonstrated significant immunomodulatory effects, reducing pro-inflammatory cytokine levels and improving clinical outcomes. The inclusion of OT and USC in the comprehensive treatment of diabetic foot syndrome complicated by osteomyelitis is advisable to reduce healing time and complications.

Keywords: diabetic foot, osteomyelitis, cytokines, ozone therapy, ultrasonic cavitation

For citation: Lutsenko YuG, Karabak IS, Andrienko IB, Karabak KS. The role of proinflammatory cytokines in the comprehensive treatment of patients with diabetic foot syndrome complicated by osteomyelitis. Consilium Medicum. 2025;27(4):233–236. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203311

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карабак Игорь Сергеевич** – врач-хирург хирургического отделения ГБУ ДНР «ЦГКБ №9 г. Донецка». E-mail: karabak.igor@yandex.com; SPIN-код: 3827-7302

Луценко Юрий Григорьевич – д-р мед. наук, доц. каф. хирургии фак-та непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького». SPIN-код: 2745-5102

✉ **Igor S. Karabak** – surgeon, Central City Clinical Hospital No. 9 of Donetsk. E-mail: karabak.igor@yandex.com; ORCID: 0009-0007-4534-7517

Yuriy G. Lutsenko – D. Sci. (Med.), Gorky Donetsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9442-5207

Введение

Число людей, страдающих от сахарного диабета (СД), продолжает неуклонно расти во всем мире. Согласно данным Международной федерации диабета [1] к 2021 г. число взрослых в возрасте от 20 до 79 лет, столкнувшихся с этим заболеванием, превысило 537 млн человек. На протяжении последних десятилетий отмечается устойчивый рост заболеваемости и распространенности СД [2]. Это заболевание входит в число ведущих причин смертности в мире, что во многом связано с его тяжелыми осложнениями [3]. Одним из наиболее серьезных последствий СД является синдром диабетической стопы (СДС), который нередко приводит к необходимости ампутации нижних конечностей [4]. Местные воспалительные процессы в ранах при СДС имеют тенденцию к системному распространению. Это происходит под влиянием факторов неспецифической и иммунной защиты, а также из-за активности клеток, участвующих в развитии раневого процесса, таких как нейтрофилы, тромбоциты, лимфоциты и моноциты-макрофаги [5, 6]. Активация этих клеток сопровождается выработкой медиаторов воспаления – цитокинов, которые регулируют защитные процессы. Среди них выделяют провоспалительные цитокины (интерлейкины – ИЛ-1 β и 6, фактор некроза опухоли α – ФНО- α) и противовоспалительные (интерферон γ , ИЛ-10). Цитокины также играют важную роль в регуляции иммунных реакций, способствуя активации, пролиферации и дифференцировке клеток лимфоцитарного ряда (например, трансформирующий фактор роста 1 β и др.) [5, 7]. При этом одна клетка может синтезировать несколько видов цитокинов, а разные типы клеток – производить одинаковые цитокины. Традиционным методом лечения остеомиелита любой локализации является хирургическое удаление некротизированной или инфицированной кости [8]. Хирургическое лечение позволяет полностью удалить инфицированную кость и сократить продолжительность антибактериальной терапии. Однако агрессивная хирургическая тактика может привести к потере тканевой стопы [9].

В контексте современных методов лечения СДС, включая иммуномодулирующую терапию, особое внимание уделяется исследованию состояния цитокиновой системы. Это важно как для понимания механизмов развития патологии на фоне метаболических нарушений, так и для оценки эффективности различных подходов к ее лечению.

Цель исследования – изучить роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с СДС, осложненным остеомиелитом.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 62 пациента с СДС, осложненным остеомиелитом, у которых степень поражения стопы соответствовала III стадии по классификации F. Wagner. Все пациенты прооперированы в Городском центре диабетической стопы при хирургическом отделении ГБУ ДНР «ЦГКБ №9 г. Донецка» с декабря 2023 по май 2025 г. Перед включением в исследование все участники подписали информированное согласие. Критериями отбора для основной группы и группы сравнения стали подтвержденный диагноз СД, осложненный остеомиелитом стопы, возраст от 18 до 60 лет, а также отсутствие беременности и периода лактации. Всем пациентам перед хирургическим вмешательством сонографически подтвержден удовлетворительный кровоток по артериям нижних ко-

нечностей. Хирургическое лечение включало экзартикуляцию пораженных пальцев с резекцией соответствующих плюсневых костей. Результаты реваскуляризации были сопоставимы в обеих группах.

Среди участников исследования было 37 (59,7%) мужчин и 25 (40,3%) женщин. Средний возраст пациентов составил 63,5 \pm 13,5 года. У всех пациентов диагностирован СД 2-го типа со средней продолжительностью заболевания 10,2 \pm 4,5 года. Средний уровень гликированного гемоглобина составил 8,3 \pm 1,4%. У всех больных выявлен одиночный очаг остеомиелита, локализовавшийся в области переднего отдела стопы, который был следствием распространения гнойно-некротического процесса из трофической язвы. Пациенты разделены на 2 группы методом простой рандомизации: основная группа (n=31), получавшая комплексное лечение, и группа сравнения (n=31), получавшая стандартное лечение.

Обе группы получали стандартную терапию, включающую хирургическое вмешательство (экзартикуляцию пораженного пальца с резекцией головки плюсневой кости), эмпирическую антибактериальную терапию цефазолином IV поколения с последующим переходом на препараты в зависимости от чувствительности микрофлоры, коррекцию углеводного обмена с помощью индивидуально подобранной инсулинотерапии, детоксикацию посредством инфузионной терапии и иммобилизацию с использованием разгрузочных повязок Orthoforma Cast. Основная группа дополнительно получала озонотерапию (ОТ) и ультразвуковую кавитацию (УЗК), которые проводили в течение первых 7 дней после госпитализации. ОТ включала внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 1,5–5 мг/л и скоростью озонирования 0,25 л/мин в течение 15 мин. УЗК трофических язв производили ультразвуковым диссектором SONOCA 180 (Soring, Германия). Акустической средой служил 0,9 % раствор натрия хлорида при резонансной частоте 25,9 кГц, мощности 2 Вт/см² и амплитуде колебаний 0,05 мм на расстоянии от торца волновода до раны 2–3 мм. Процедуру выполняли в течение 2–3 мин ежедневно 7 дней для улучшения течения послеоперационного периода и в целом результатов лечения.

Группы были сопоставимы по возрасту, длительности течения СД и локализации поражений, что обеспечивало корректность сравнения. Для контроля результатов лабораторных исследований использовали данные группы условно здоровых лиц (n=31). Диагностику остеомиелита проводили с помощью рентгенографии пораженных стоп в 2 проекциях и теста «зонд к кости». Диагноз считался подтвержденным при сочетании положительного теста «зонда к кости» с рентгенологическими признаками остеомиелита. Бактериологическое исследование костной ткани использовалось для подбора антибактериальной терапии, но не для определения показаний к операции. Основными критериями оценки эффективности лечения были наличие или отсутствие осложнений в области послеоперационных ран, а также сроки начала формирования послеоперационного рубца, что отражало скорость репаративных процессов. Для анализа уровня цитокинов у пациентов брали кровь из кубитальной вены утром натощак в объеме 3 мл с использованием вакуумной системы Vacutainer с этилендиаминтетрауксусной кислотой. В плазме, полученной после центрифугирования, определяли

Андриенко Игорь Борисович – д-р мед. наук, доц. каф. хирургии фак-та непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького». SPIN-код: 2859-9058

Карабак Кирилл Сергеевич – ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького»

Igor B. Andrienko – D. Sci. (Med.), Gorky Donetsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-3370-0439

Kirill S. Karabak – Resident, Gorky Donetsk State Medical University. ORCID: 0009-0002-1569-4669

уровни ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 с помощью метода ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) – иммуноферментной тест-системой ELISA Kit («Вектор-Бест», Новосибирск; «Цитокин», Санкт-Петербург). Исследования проводили дважды: на 1 и 14-е сутки лечения (7-е сутки после операции). Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). Для описания результатов рассчитывали медиану (Me) и 50% межквартильный интервал (Q1–Q3).

Результаты

Все 62 участника исследования его завершили, анализу подверглись все 62 наблюдения. Нежелательные эффекты отсутствовали. Все больные прооперированы в объемах одноэтапной экзартикуляции одного или нескольких пальцев стопы с радикальной резекцией головок соответствующих плюсневых костей в пределах здоровой костной ткани. Послеоперационные раны ушивали первичными швами и дренировали полихлорвиниловыми дренажами сроком от 1 до 3 сут.

Исходный цитокиновый статус в 2 исследуемых группах представлен в табл. 1.

Обсуждение

При анализе уровня цитокинов как провоспалительного, так и противовоспалительного действия в крови пациентов до начала лечения выявлено значительное статистически достоверное повышение их концентрации по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень ИЛ-1 β увеличился в 17,15 раза, ФНО- α – в 14,16 раза, а ИЛ-6 – в 6,7 раза ($p < 0,001$). Такая реакция цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α связана с активацией защитных механизмов в ответ на воздействие патогенных факторов в ране. Это включает привлечение в очаг воспаления нейтро-, эозинофилов и моноцитов-макрофагов, а также стимуляцию синтеза острофазовых белков и других процессов. После проведения лечения у пациентов наблюдали значительную положительную динамику в уровне цитокинов. По сравнению с исходными показателями уровень ИЛ-1 β снизился в 4,4 раза, ФНО- α – в 10,24 раза, а ИЛ-6 – в 3,2 раза ($p < 0,001$ для всех показателей). Это свидетельствует о снижении воспалительной активности и переходе к следующей фазе заживления раны. Завершение фазы гидратации, которая сопровождалась активностью макрофагов и очищением раны, привело к активации пролиферативных процессов. На этом этапе ключевую роль играют фибробласты, которые отвечают за синтез коллагеновых волокон и компонентов основного вещества соединительной ткани, что способствует восстановлению тканей. Динамика цитокинового статуса на 14-й день лечения у 2 исследуемых групп представлена в табл. 2.

Различия в уровнях ИЛ-1 β и ФНО- α между основной группой и группой сравнения оказались статистически значимыми. В основной группе наблюдалось снижение уровня ИЛ-1 β в 1,58 раза, а ФНО- α – в 2,43 раза ($p < 0,001$). Это указывает на уменьшение провоспалительных эффектов, включая специфические цитотоксические реакции клеточного иммунитета, как на местном (в ране), так и на системном уровне. Уровень ИЛ-6, маркера провоспалительных реакций, также достоверно снизился в основной группе в 1,8 раза по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$). Это свидетельствует о сокращении фазы альтеративно-экссудативного воспаления и уменьшении повреждения эндотелия. Ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 62 пациентов выявил следующие данные: в основной группе средняя продолжительность госпитализации составила 14,9 \pm 2,08 койко-дня, тогда как в группе сравнения этот показатель был значительно выше – 20,3 \pm 4,84 койко-дня. Послеоперационные осложнения в виде раневых флегмон стопы диагностиро-

Таблица 1. Исходный цитокиновый статус в исследуемых группах

Показатель, пг/мл	Группа			P
	контрольная (n=31)	основная (n=31)	сравнения (n=31)	
ИЛ-1 β	7,3 (5,8–9,1)	7,5 (6,0–9,3)	0,43 (0,35–0,52)	>0,05
ФНО- α	103,6 (95,2–112,4)	105,2 (96,8–114,1)	7,3 (6,1–8,5)	>0,05
ИЛ-6	43,8 (38,5–49,2)	44,1 (39,0–49,5)	6,5 (5,4–7,6)	>0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: данные представлены как медиана (Q1; Q3), p рассчитано для сравнения контрольной и основной групп.

Таблица 2. Динамика цитокинового статуса пациентов 2 групп на 14-й день лечения

Показатель, пг/мл	Группа		P
	контрольная (n=31)	основная (n=31)	
ИЛ-1 β	16,7 (12,6–22,5)	5,5 (4,8–6,2)	<0,001
ФНО- α	28,5 (26,9–30,3)	11,8 (9,5–14,7)	<0,001
ИЛ-6	20,6 (17,9–22,9)	11,5 (10,4–12,9)	<0,001

ваны у 13 (20,1%) пациентов на 4–7-е сутки после операции. В основной группе осложнения встречались в 9,7% (n=3) случаев, а в группе сравнения – в 22,6% (n=7) случаев. Различия между группами были статистически значимыми ($p=0,04$).

Заключение

Использование ОТ и УЗК у пациентов с остеомиелитом диабетической стопы привело к значительному снижению уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) и уменьшению частоты послеоперационных осложнений. Комплексное лечение, включающее хирургическое вмешательство, стандартную терапию, ОТ и УЗК, способствовало сокращению сроков госпитализации больных и улучшению клинических исходов. Полученные результаты подтверждают целесообразность включения ОТ и УЗК в комплексное лечение пациентов с СДС, осложненным остеомиелитом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.С. Карабак, Ю.Г. Луценко – концепция и дизайн исследования; И.С. Карабак, К.С. Карабак, Ю.Г. Луценко – сбор и обработка материалов исследования; И.Б. Андриенко, И.С. Карабак, К.С. Карабак – анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.S. Karabak, Yu.G. Lutsenko – study concept and design; I.S. Karabak, K.S. Karabak, Yu.G. Lutsenko – collection and processing of study data; I.B. Andrienko, I.S. Karabak, K.S. Karabak – data analysis, writing the text of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького» (протокол №7/5-1 от 23.01.2025). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics Committee of the Gorky Donetsk State Medical University (protocol No. 7/5-1 dated 23.01.2025). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. PMID:35914061
2. Liu J, Ren ZH, Qiang H, et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: Results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1415. DOI:10.1186/s12889-020-09502-x
3. Lin X, Xu Y, Pan X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: An analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020;10(1):14790. DOI:10.1038/s41598-020-71908-9
4. Kerr M, Barron E, Chadwick P, et al. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med*. 2019;36(8):995-1002. DOI:10.1111/dme.13973
5. Ernest HS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2020;344(12):907-16. DOI:10.1056/nejm200103223441207
6. Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*. 2020;15(6):985-95. DOI:10.1016/s1074-7613(01)00243-6
7. Chada S, Sutton RB, Ekmekcioglu S, et al. MDA-7/IL-24 is a unique cytokine-tumor suppressor in the IL-10 family. *Int Immunopharmacol*. 2014;4(5):649-67. DOI:10.1016/j.intimp.2004.01.017
8. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению. *Русский медицинский журнал*. 2015;12:768-70 [Kislyakov VA, Obolensky VN, Yusupov IA. Diabetic foot syndrome: An integrated approach to treatment. *Russian Medical Journal*. 2015;12:768-70 (in Russian)].
9. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care*. 2014;37:593-5. DOI:10.2337/dc13-2510

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU