

Оригинальная статья / Original article

Антиэндотоксиновый иммунитет и активность нейтрофилов при гнойно-некротическом воспалении стоп на фоне диабета

А.В. Пикуза^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2302-6759>, pikuza74@mail.ru
 А.М. Закиров³, <https://orcid.org/0000-0003-1914-6731>, zakirov19771@mail.ru
 А.Х. Денер¹, <https://orcid.org/0009-0006-3112-4964>, dener03@mail.ru
 Э.И. Абдирахманова¹, <https://orcid.org/0009-0009-5597-8229>, abdi39390@mail.ru
 Д.М. Басаркина¹, <https://orcid.org/0009-0004-2063-0082>, diana4ka_02@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

³ Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова; 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54

Резюме

Введение. В условиях прогрессирования сахарного диабета происходит системное поражение сосудов с последующим возможным формированием синдрома диабетической стопы и высокого риска развития язв и гангрены. В связи с этим актуален поиск дополнительных маркеров, способных в сочетании с традиционными принципами диагностики предсказать тяжесть деструктивного процесса и исход патологии.

Цель. Исследовать и оценить вклад регистрации функционально-метаболической активности нейтрофилов и показателей антиэндотоксинового иммунитета при гнойно-некротическом воспалении стоп на фоне диабета.

Материалы и методы. В исследование включены 157 пациентов (67,1 ± 14,2 лет) с гнойно-некротическим воспалением стоп, в т. ч. 72 с трансметатарзальной ампутацией стопы и ампутацией на уровне средней трети голени (основная группа) и 85 с некрэктомией и пластическим закрытием ран на стопе с пластикой местными тканями или аутодермопластикой свободным кожным лоскутом (группа сравнения). Определение реактивности нейтрофилов проводили по реакции спонтанной (сЛЗХЛ) и индуцированной (иЛЗХЛ) реакции люминолзависимой хемилюминесценции. У всех пациентов регистрировали показатели антиэндотоксинового иммунитета методом иммуноферментного анализа. В качестве антигена использовали гликолипид (ГЛП) — структурную единицу эндотоксина (Re-мутанта *Salmonella Minnesota*).

Результаты и обсуждение. При прогрессирующем течении гнойно-некротического воспаления стоп показатели сЛЗХЛ нейтрофильных гранулоцитов (НГ) резко возрастали (1775,5 ± 7,133 имп/мин). Регистрировалась депрессия генерации активных форм кислорода по уровню иЛЗХЛ (68,4 ± 9,61 имп/мин), дефицит концентрации антител к ГЛП (5,02 ± 0,29 мкг/мл), и эти показатели достоверно ($p < 0,05$) отличались от результатов пациентов группы сравнения (соответственно 1266,5 ± 5,897 имп/мин, 87,15 ± 16,2 имп/мин и 6,21 ± 0,11 мкг/мл). Установлена прямая корреляционная связь между показателями биоцидности НГ и концентрации антител к ГЛП высокой силы ($r +0,62$, $p < 0,001$) у пациентов с распространенным гнойно-некротическим процессом на стопе.

Выводы. Результаты позволяют консолидировать тяжесть гнойно-воспалительного процесса стоп у пациентов с СД с маркерами метаболизма нейтрофилов и уровнем антиэндотоксиновой защиты. Характер деструктивных изменений тесно взаимосвязан с реактивностью НГ, выраженностью эндогенной активации и депрессией антимикробного резерва. Процессы дисфункции специфического гуморального иммунитета к эндотоксину способствуют формированию эндотоксиновой агрессии и полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: диабет, гнойно-некротическое воспаление, нейтрофильный гранулоцит, эндотоксиновый иммунитет, перспектива

Для цитирования: Пикуза АВ, Закиров АМ, Денер АХ, Абдирахманова ЭИ, Басаркина ДМ. Антиэндотоксиновый иммунитет и активность нейтрофилов при гнойно-некротическом воспалении стоп на фоне диабета. *Амбулаторная хирургия*. 2025;22(2). <https://doi.org/10.21518/akh2025-034>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiendotoxin immunity and neutrophil activity in purulent-necrotic inflammation of the feet against the background of diabetes

Aleksey V. Pikuza^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2302-6759>, pikuza74@mail.ru
 Azat M. Zakirov³, <https://orcid.org/0000-0003-1914-6731>, zakirov19771@mail.ru
 Eileen H. Dener¹, <https://orcid.org/0009-0006-3112-4964>, dener03@mail.ru
 Elvira I. Abdirakhmanova¹, <https://orcid.org/0009-0009-5597-8229>, abdi39390@mail.ru
 Diana M. Basarkina¹, <https://orcid.org/0009-0004-2063-0082>, diana4ka_02@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Tract, Kazan, 420064, Russia

³ City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov; 54, Marshal Chuikov St., Kazan, 420103, Russia

Abstract

Introduction. As diabetes progresses, systemic vascular damage occurs, followed by the possible formation of diabetic foot syndrome and a high risk of developing ulcers and gangrene.

Aim. To study and evaluate the contribution of monitoring of functional-metabolic activity of neutrophils and antiendotoxin immunity parameters in purulent-necrotic feet inflammation with underlying diabetes.

Materials and methods. The study included 157 patients (67.1 ± 14.2 years) with purulent-necrotic inflammation of the feet, including 72 with transmetatarsal amputation of the foot and amputation at the level of the lower leg (main group) and 85 with necrectomy and plastic closure of wounds on the foot (comparison group). The reactivity of neutrophils was determined by the reaction of spontaneous (sLZHL) and induced (iLZHL) luminol-dependent chemiluminescence reaction. Indicators of antiendotoxin immunity were recorded in all patients using enzyme immunoassay. Glycolipid (GLP), a structural unit of endotoxin (Re-mutant Salmonella Minnesota), was used as an antigen.

Results and discussion. With the progressive course of purulent-necrotic inflammation of the feet, the indicators of sLPHL of neutrophilic granulocytes (NG) increased sharply (1775.5 ± 7.133 imp/min). Depression in the generation of reactive oxygen species was recorded according to the level of iLHL (68.4 ± 9.61 pulses/min), a deficiency in the concentration of antibodies to GLP (5.02 ± 0.29 µg/ml) and significantly differed from the results of patients in the comparison group (1266, respectively, 5 ± 5.897 , 87.15 ± 16.2 imp/min and 6.21 ± 0.11 µg/ml). A direct correlation was established between the biocidal parameters of NG and the concentration of high-strength antibodies to GLP ($r + 0.62$, $p < 0.001$) in patients with a widespread purulent-necrotic process on the foot.

Conclusions. The results allow to consolidate the severity of the purulent-inflammatory process of the feet in patients with diabetes with markers of neutrophil metabolism and the level of antiendotoxin protection. The nature of destructive changes is closely related to the reactivity of NG, the severity of their endogenous activation and depression of the antimicrobial reserve.

Keywords: diabetes, purulent-necrotic inflammation, neutrophilic granulocyte, endotoxin immunity, perspective

For citation: Pikuza AV, Zakirov AM, Dener EH, Abdirakhmanova EI, Basarkina DM. Antiendotoxin immunity and neutrophil activity in purulent-necrotic inflammation of the feet against the background of diabetes. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2025;22(2). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2025-034>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет (СД) представляет собой ведущую неинфекционную патологию. Каждые 10 лет в мире численность пациентов возрастет до 7 млн в год [1–3].

Сахарный диабет приводит к формированию гнойно-некротических поражений стоп и, как следствие, к потере нижних конечностей [4–6]. Смертность в течение последующих 5 лет среди пациентов с СД, которым проведена высокая ампутация конечности из-за развившейся гангрены, составляет 68%. Причем рецидивы язв на стопах в течение последующего одного года составляют 44%, а через три и пять лет достигают 61–70%. Рецидивирующие гнойно-деструктивные поражения усугубляют периоды лечения и последующей реабилитации [7–9].

По данным ряда авторов, развивающиеся при СД диабетическая ангиопатия, нейропатия, эндогенная интоксикация и гнойно-деструктивный воспалительный процесс могут являться следствием метаболических сдвигов в организме, нарушения микробиома в кишечнике с избыточной пролиферацией грамотрицательных бактерий, продуцирующих эндотоксин – липополисахарид [10–12].

Характер и тяжесть течения деструктивного поражения стоп определяются выраженностью основного патологического процесса, нарушениями в иммунной системе, своевременностью и адекватностью хирургического вмешательства и медикаментозной терапии в послеоперационном периоде [13].

Известно, что при воспалительных процессах снижение функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) является общим пусковым звеном срыва интегральной деятельности организма пациентов [14]. От их реактивности во многом зависит эффективность противомикробной защиты пациента [15–17]. Нейтрофилы могут выступать в качестве эффекторов, способных продуцировать цитотоксические молекулы. Также их рассматривают как регуляторные клетки, синтезирующие широкий спектр различных цитокинов [18–20]. Гнойно-некротический процесс стоп сопровождается массивным поступлением микробных антигенов и бактериальных токсинов в биологические среды организма. В частности, этому способствуют паралитически измененные сосуды и избыточная пролиферация грамотрицательной микробиоты кишечника – источника эндотоксинов – липополисахаридов. Взаимодействия с антигенами

микробиоты нейтрофилов обеспечивают элиминацию патогенов, реализуя биоцидный потенциал [21, 22]. Степень выраженности эндотоксинемии у пациента зависит от напряженности антиэндотоксинового иммунитета. В условиях возрастающей прослойки иммунокомпromетированных лиц среди пациентов с СД особую обеспокоенность специалистов здравоохранения вызывает трансформация течения деструктивных процессов нижних конечностей с возрастающим риском неблагоприятных исходов [23–29].

Цель – исследовать и оценить вклад регистрации функционально-метаболической активности нейтрофилов и показателей антиэндотоксинового иммунитета при гнойно-некротическом воспалении стоп на фоне диабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в отделении гнойной хирургии ГАУЗ РКБ МЗ РТ и отделении хирургии ГАУЗ ГKB №7 г. Казани находились 157 пациентов с гнойно-некротическим воспалением стоп. Возраст пациентов варьировал от 47 до 78 (средний возраст $67,1 \pm 14,2$ лет). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрено локальным этическим комитетом Казанского ГМУ Минздрава России.

Критерии включения: подписанное всеми пациентами информированное согласие; наличие критической ишемии нижних конечностей; отсутствие эффекта от проведенной консервативной терапии. Критерии исключения: отказ от исследования; проведенная до исследования реконструктивная операция.

Дизайн исследования

В рамках исследования и вида хирургического вмешательства все обследованные были разделены на две группы. В основную группу вошли 72 пациента, у которых развилась критическая ишемия нижних конечностей. Мужчин было 38 (52,8%) (средний возраст $47,59 \pm 11,34$ лет), женщин 34 (47,2%) (средний возраст $51,45 \pm 12,73$ лет). Все пациенты были с длительным стажем сахарного диабета 2-го типа (более 5 лет). Из сопутствующей патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая ангиопатия, нефропатия, нейропатия. У всех пациентов было поражение тканей, соответствующее III и IV степеням по классификации Wagner. Консервативная терапия оказалась безуспешной, выполнение реконструктивных

операций было невозможным. В связи с прогрессирующим гнойно-некротическим процессом, развитием некрозов, влажной гангрены пальцев и стоп 34 пациентам проводилась трансметадарзальная ампутация стопы, а 38 – ампутация на уровне средней трети голени. Группу сравнения составили 85 пациентов (средний возраст $49,71 \pm 10,92$ лет), гнойно-некротический процесс на стопе которых был ограниченным (поражение тканей, соответствующее II и III степеням по классификации Wagner), им выполнялись этапные некрэктомия и пластическое закрытие ран на стопе местными тканями или проводилась аутодермопластика свободным кожным лоскутом (рис. 1). В группу контроля включены 23 условно-здоровых человека (доноры) в возрасте 21–42 лет (средний возраст $32,56 \pm 4,71$ лет).

Все пациенты с СД были подвергнуты методам общеклинического и лабораторно-инструментального обследования, которое помимо рутинных методов включало регистрацию биохимических параметров активности воспалительного процесса, консультации эндокринолога, сосудистого хирурга и по показаниям других специалистов, определение уровня гликемии глюкозо-оксидазным методом. Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по показателям лейкоцитарного индекса (ЛИИ) Я.Я. Кальф-Калифа в модификации Б.А. Рейса. Активность процессов фагоцитоза и пролиферации нейтрофилов (ЛИИ Рейса) представляет собой отношение суммы клеток (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы) к сумме клеток (моноциты + лимфоциты + эозинофилы).

Пациентам основной группы и группы сравнения проводилась ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей на аппарате Philips HD 15. В случаях наличия признаков нарушения кровообращения выполняли дистальную ангиографию

Рисунок 1. Группы пациентов с гнойно-некротическим воспалением стоп в зависимости от вида хирургического вмешательства
Figure 1. Groups of patients with purulent-necrotic inflammation of the feet depending on the type of surgical intervention



на ангиографической установке Toshiba Infinix. При отсутствии явлений острого воспаления ее выполняли в первые дни после поступления.

Санацию и дренирование затеков проводили сразу при выявлении влажной гангрены пальцев стоп, флегмоны стопы и голени. Было замечено, что влажная гангрена развивалась у пациентов с нейропатической или смешанной формой СД. Степень ишемии мягких тканей и распространенность зоны некроза оценивались в ходе оперативного лечения. С целью уточнения характера микробиоты и определения чувствительности к антибиотикам и антисептикам нами проводился забор материала для бактериологического посева во время перевязок и при оперативном вмешательстве. Идентификацию микробиологических агентов осуществляли на основании фенотипических свойств согласно нормативным документам (Приказ №535 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»).

Регистрацию кислородного метаболизма проводили методом люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции осуществлялась на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «СЛ3604» (Россия). Исследовали спонтанную ЛЗХЛ (сЛЗХЛ), позволяющую оценить эндогенную активацию полиморфно-ядерных лейкоцитов в организме пациента, признаки дестабилизации их функциональной активности и индуцированную ЛЗХЛ (илЗХЛ). Регистрацию илЗХЛ проводили с использованием двух стимуляторов: опсонизированного зимозана (Σ) и пептидогликана *S. aureus* штамма Cowan. Оценку регистрации сЛЗХЛ и илЗХЛ осуществляли путем учета светового потока за 1 мин. Для унификации показателей илЗХЛ осуществляли пересчет на 1000 НГ. Результаты выражали в импульсах в минуту (имп/мин).

У всех пациентов регистрировали показатели антиэндотоксинового иммунитета методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе ChemWell® 2910. В качестве антигена использовали гликолипид (ГЛП), являющийся структурной единицей эндотоксина (Re-мутанта *Salmonella Minnesota*), который определяет весь спектр общих биологических свойств эндотоксина (Э). Концентрацию антител (АТ) выражали в мкг/мл.

Динамику лечебного процесса оценивали при регулярных перевязках. Внимание уделяли осмотру раны (локализация, размеры, раневое дно, отделяемое, состояние окружающей кожи, выраженность болевого синдрома) и определению скорости заживления раны.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета стандартных программ STATISTICA 12.0. Методы визуализации оценивали на основе пакета EXCEL. Статистический анализ данных включал методы вариационной статистики. Определялись доверительные границы колебаний показателей при вероятности безошибочного прогноза 95% для относительных показателей. Индивидуальный анализ цифровых данных в процентах использовался с целью получения объективных результатов. Расчет средних арифметических величин и средних квадратических отклонений (M(SD)) проводили при анализе количественных показателей. Достоверность различий исходных величин внутри групп (зависимые выборки) оценивали с помощью непараметрического критерия Wilcoxon. Достоверность различий средних величин между двумя группами (независимые выборки) оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления гнойно-некротического воспаления стоп характеризовались признаками симптомов эндогенной интоксикации, ишемией конечностей, прогредиентно возрастающей по мере выраженности тяжести заболевания. Микробиологическое исследование раневого отделяемого представлено на *рис. 2*.

Как видно из *рис. 2*, у пациентов с СД при бактериологическом исследовании пораженных тканей кожи преобладали грамотрицательные микробиологические агенты (*Enterococcus* и *Acinetobacter*) и *Staphylococcus aureus*.

Информация о показателях функционального состояния метаболической функции нейтрофилов по маркерам реактивной ЛЗХЛ отражена в *табл. 1, 2*.

Рисунок 2. Спектр видов микробиологических агентов у обследованных пациентов
Figure 2. Spectrum of types of microbiological agents in examined patients

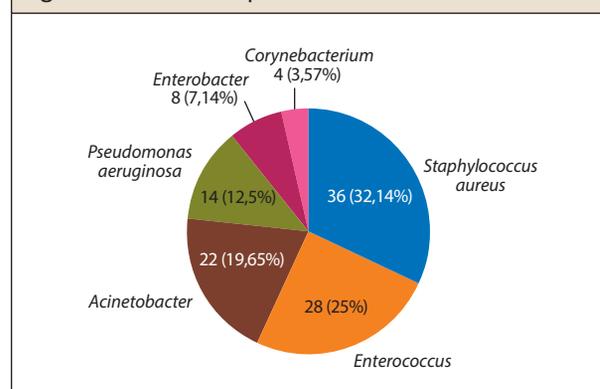


Таблица 1. Показатели сЛЗХЛ в сравнительном аспекте в зависимости от степени тяжести состояния
Table 1. Indicators of sLDHL in a comparative aspect, depending on the severity of condition.

Показатели М (SD) \ Состояние	Основная группа (n = 72)	Группа сравнения тяжести (n = 85)	Группа контроля (n = 23)
сЛЗХЛ, имп/мин	1775,5 ± 7,133	1266,5 ± 5,897	625,27 ± 44,08
р	0,0059	0,0357	

р — по отношению к контрольной группе.

Таблица 2. Показатели индуцированной реакции люминолзависимой хемилюминесценции в сравнительном аспекте в исследуемых группах при различных способах стимуляции
Table 2. Indicators of induced luminol-dependent chemiluminescence reaction in a comparative aspect in the study groups with different stimulation methods

Показатели М (SD) \ Вариант функционального зондирования нейтрофилов	Группы обследованных		
	Основная группа (n = 72)	Группа сравнения (n = 85)	Группа контроля (n = 23)
Опсонизированный зимозан (имп/мин), М (SD)	85,4 ± 7,81	122,2 ± 11,8	148,91 ± 25,1
р**	0,0413	0,0587	
р*	0,0159		
<i>Staphylococcus aureus</i> (имп/мин), М (SD)	68,4 ± 9,61	87,15 ± 16,2	152,9 ± 17,3
р***	0,0107	0,0214	0,0723
р**	0,0041	0,0368	
р*	0,0072		

* По отношению к группе сравнения. ** По отношению к контрольной группе. *** Сравнение между вариантом стимуляции.

Показатели сЛЗХЛ в обеих группах детей были существенно выше показателей контрольной группы (1775,5 ± 7,133 и 1266,5 ± 5,897 имп/мин соответственно), что отражает степень бактериальной стимуляции нейтрофилов и указывает на наличие дисбиотических сдвигов кишечной микрофлоры.

При анализе иЛЗХЛ (табл. 2) было обращено внимание на статистически достоверную (р < 0,05) разницу показателей в группах обследованных. Это в большей степени прослеживалось при стимуляции НГ с использованием *S. aureus*.

Выявлено значительное снижение генерации активных форм кислорода по отношению к контролю, в первой группе 85,4 ± 7,81 (имп/мин), во второй группе 122,2 ± 11,8 (имп/мин) соответственно. С учетом этих данных можно судить о снижении потенциальных ресурсов антимикробной защиты НГ в зимозан-индуцированном тесте хемилюминесценции.

Из анализа табл. 2 следует, что если в группе контроля показатели иЛЗХЛ при использовании двух стимуляторов практически были равнозначны между собой, то у пациентов основной группы регистрировалось существенное снижение результатов при стимуляции *S. aureus* в сравнении с опсонизированным зимозаном (р = 0,0107). Поскольку реакция иЛЗХЛ *S. aureus* требует для течения процесса непрямого участия опсоинов сыворотки крови, а зимозан использовался

Таблица 3. Концентрация антиэндотоксинового иммунитета к гликолипиду в группах исследуемых (мкг/мл)
Table 3. Concentration of antiendotoxin immunity to glycolipid in the study groups (µg/ml)

Группы обследованных	ГЛП, М (SD)
Основная группа (n = 72)	5,02 ± 0,29
Группа сравнения (n = 85)	6,21 ± 0,11
Группа контроля (n = 23)	7,14 ± 0,77
р***	0,0216
р**	0,0395
р*	0,0471

* Между обследованными пациентами. ** Группа сравнения по отношению к контролю. *** Основная группа по отношению к контролю.

уже в опсонизированном виде, полученные результаты позволяют судить о дефиците опсонических факторов сыворотки крови, более выраженном у пациентов с тяжелыми формами течения деструктивного процесса стоп.

Ранее нами был отмечен низкий уровень белка фибронектина при прогрессировании эндотоксиновой агрессии [23].

Дифференцированная оценка показателей антиэндотоксинового (АТ) иммунитета по концентрации антител к ГЛП отражена в табл. 3.

Анализ показателей антигликолипидных антител выявил существенное снижение антиэндотоксиновой

Таблица 4. Корреляция между индуцированной реакцией люминолзависимой хемилюминесценции и титром гликолипида антителами
Table 4. Correlation between induced luminol-dependent chemiluminescence reaction and glycolipid titer by antibodies

Виды хирургического вмешательства	ИЛЗХЛ (стимуляция <i>S. aureus</i>) имп/мин	Концентрация антител к ГЛП (мкг/мл)	Коэффициент Спирмена (r)	p
Основная группа: • трансметадарзальная ампутация стопы, ампутации на уровне голени	68,4 ± 9,61	5,02 ± 0,29	+0,62	0,0009
Группа сравнения (некрэктомиа и пластическое закрытие ран на стопе)	87,15 ± 16,2	6,21 ± 0,11	+0,43	0,0016

защиты иммунитета в основной группе не только по отношению к контрольной группе ($p = 0,0216$), но и к группе сравнения ($p = 0,0471$).

Обобщение результатов биоцидности НГ и уровня антиэндотоксинового иммунитета выявило умеренно положительную корреляционную связь между ними (табл. 4).

В представленных данных зарегистрирована прямая ассоциация между данными маркерами более высокой степени в основной группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет – тяжелое эндокринное заболевание, которое до сих пор остается одной из значимых медико-социальных проблем здравоохранения. Обширные исследования последних лет акцентируют пристальное внимание на увеличение прослойки иммунологически компрометированных лиц с неадекватно стимулированными реакциями, более подверженных к прогрессированию заболевания с развитием генерализованной воспалительной реакции организма, полиорганной дисфункции, гнойно-некротического поражения тканей нижних конечностей [23, 25, 28]. В связи с этим значительно возрастает риск тяжелого течения деструктивного воспаления и летального исхода.

Наиболее сложным является прогнозирование кинетики воспалительного процесса и клинического исхода. Хотя в настоящее время применяется стандарт диагностического подхода к верификации течения гнойно-некротического воспаления, на сегодня возникает необходимость поиска дополнительных маркеров, способных в сочетании с традиционными принципами диагностики предсказать характер течения и исход патологии [12, 14, 27]. В этой связи актуальный интерес представляют исследования, посвященные участию иммунных факторов воспаления, которые могут быть предикторами прогрессирования патологии. Одним из таких факторов является регистрация показателей функциональной метаболической активности нейтрофилов и связи с их состоянием специфического антибактериального иммунитета к эндотоксину.

Именно нейтрофилы являются основными клетками крови, воспринимающими эндотоксин, что определяет адекватность исследования их в качестве прогностического индикатора тяжести гнойно-воспалительного процесса стоп и индивидуального подхода к хирургической тактике.

В ходе проведенных исследований была выведена статистически достоверная ($p < 0,05$) разница в показателях изученных маркеров в зависимости от тяжести патологического процесса: высокий уровень реакции нейтрофилов в СЛЗХЛ в основной группе пациентов, указывающий на значительную эндогенную стимуляцию клеток в связи с нарушением микробного пейзажа симбионтов, пролиферацией грамотрицательных микроорганизмов. При этом процессы биоцидности нейтрофилов резко снижались, они не способны были ответить адекватным развитием «респираторного взрыва» и наработкой активных форм кислорода. В силу этого происходило истощение потенциальных ресурсов антиэндотоксиновой защиты и массивное поступление в кровотоки эндотоксина. Путем регистрации показателей титра ГЛП антител была установлена низкая напряженность антиэндотоксинового иммунитета, более значимая в основной группе пациентов по отношению к группе сравнения. Корреляционный анализ выявил положительную ассоциацию между показателями ИЛЗХЛ нейтрофилов и антител ГЛП в более высокой степени при прогрессирующем деструктивном поражении стоп (соответственно $r + 0,62$, $p = 0,0009$, против $r + 0,43$, $p = 0,0016$ в группе сравнения).

Таким образом, приведенные результаты позволяют консолидировать тяжесть гнойно-воспалительного процесса стоп у пациентов с СД с маркерами метаболизма нейтрофилов и уровнем антиэндотоксиновой защиты в единую патологическую цепь. С одной стороны, характер деструктивных изменений тесно взаимосвязан с реактивностью НГ, выраженностью эндогенной активации и депрессией антимикробного резерва, а с другой – через процессы дисфункции специфического гуморального иммунитета к эндотоксину способствует формированию эндотоксиновой агрессии и полиорганной недостаточности.

ВЫВОДЫ

Интегрированное исследование показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов и антиэндоксинного иммунитета свидетельствует о перспективности регистрации данных маркеров в клинической практике, что в комплексе с диагностическим мониторингом поможет дифференцировать

степень тяжести гнойно-деструктивного воспаления стоп, ее кинетическую направленность, от которой зависит исход болезни у пациентов с СД и выбор адекватной хирургической тактики.

Поступила / Received 05.03.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2025
 Принята в печать / Accepted 13.05.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, Rasmussen A et al. Prevention of foot ulcers in persons with diabetes at risk of ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3652. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3652>.
- Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;e3651. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3651>.
- Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA.* 2023;330(1):62–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10578>.
- Артемова ЕВ, Джемилева ЗН, Горбачева АМ, Галстян ГР, Токмакова АЮ, Бердалин АБ, Гаврилова СА. Влияние периферической нервной системы на пролиферацию и миграцию кератиноцитов в околораневой зоне. *Сахарный диабет.* 2024;27(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM13123>.
- Artemova EV, Dzhemilova ZN, Gorbacheva AM, Galstyan GR, Tokmakova AYU, Berdalin AB, Gavrilova SA. Influence of peripheral nerve system on proliferation and migration of keratinocytes on site of the wound edges. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13123>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Видулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaab J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107–111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>.
- Пикюза АВ, Рашитов ЛФ, Митронин МИ, Ахунзянов АА, Зарипов НЗ, Герасимов СГ, Габдрахманова АТ. Современные подходы в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. *Лечащий врач.* 2018;(6):1–2. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/06/15436990>.
- Pikuza AV, Rashitov LF, Mitronin MI, Akhunzyanov AA, Zaripov NZ, Gerasimov SG, Gabdrakhmanova AT. Modern approaches in the treatment of patients with diabetic foot syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2018;(6):1–2. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/06/15436990>.
- Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab.* 2018;44(5):410–414. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.001>.
- Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Rieß HC et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasa.* 2021;50(5):323–330. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000925>
- Расческов АА, Маркелова ММ, Аниковская ИА, Белоглазов ВА, Гордиенко АИ, Мешков МВ и др. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса. *Казанский медицинский журнал.* 2022;103(3):467–475. <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-467>.
- Raschekov AA, Markelova MM, Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Meshkov MV et al. Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(3):467–475. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-467>.
- Pokusaeva DP, Anikhovskaya IA, Korobkova LA, Enukidze GG, Yakovlev MYu. Prognostic importance of systemic endotoxemia indicators in atherogenesis. *Human Physiology.* 2019;45(5):543–551. <https://doi.org/10.1134/S036211971905013X>.
- Белик БМ, Чумбуридзе ИП, Штильман МЮ, Явруян ОА, Савченко ЮП. Комплексное лечение больных с гнойно-некротическими осложнениями при нейропатической форме синдрома диабетической стопы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;(4):81-87. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202004181>.
- Belik BM, Chumburidze IP, Shtilman MYu, Yavruyan OA, Savchenko IuP. Complex treatment of patients with pyo-necrotic complications of the neuropathic form of diabetic foot syndrome. *Piragov Russian Journal of Surgery.* 2020;(4):81-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202004181>.
- Gordienko AI, Khimich NV, Beloglazov VA, Kubyskin AV, Yakovlev MYu. Polyreactive transformation of class G immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity. *Human Physiology.* 2020;46(5):554–559. <https://doi.org/10.1134/S03621197200-40052>.
- Ревизишвили АШ, Земскова ВМ, Земскова АМ. *Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний (практическое руководство)*. СПб.: Спец-Лит; 2020. С. 27–33. Режим доступа: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-01007-7/978-5-299-01007-7.pdf>.
- Андрюков БГ, Богданова ВД, Лягуш ИН. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(2):211–221 <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221>.
- Andryukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Gematologiya i Transfuziologiya.* 2019;64(2):211–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221>.
- Jones HR, Robb CT, Perretti M., Rossi AG. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Semin Immunol Acad Press.* 2016;289(2):137–145. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.007>.
- Долгушин ИИ, Мезенцева ЕА, Савочкина АЮ, Кузнецова ЕК. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет.* 2019;9(1):9–38. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-9-38>.

- Dolgushin II, Mezentseva EA, Savochkina AYU., Kuznetsova EK. Neutrophil as a “multifunctional device” of the immune system. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(1):9–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-9-38>.
18. Нестерова ИВ, Колесникова НВ, Чудилова ГА, Ломтатидзе ЛВ, Ковалева СВ, Евглевский АА, Нгуен ТЛ. Гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(3):219–230. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-3-219-230>.
Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, Lomtatidze LV, Kovaleva SV, Evglevsky AA, Nguyen TL. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;7(3):219–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-3-219-230>.
 19. Андрюков БГ, Сомова ЛМ, Дробот ЕИ, Матосова ЕВ. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017;(1):4–18. <https://doi.org/10.5281/zenodo.345606>.
Andryukov BG, Somova LM, Drobot EI, Matosova EV. Protective strategies of neutrophil granulocytes against pathogenic bacteria. *Health. Honey Ecology. The Science*. 2017;(1):4–18 (In Russ.) <https://doi.org/10.5281/zenodo.345606>.
 20. Косырева АМ, Мирошниченко ЕА, Макарова ОВ. Роль нейтрофилов в механизмах сепсиса. *Архив патологии*. 2024;86(6):82–91. <https://doi.org/10.17116/patol20248606182>.
Kosyreva AM, Miroshnichenko EA, Makarova OV. The role of neutrophils in the mechanisms of sepsis. *Arkhiv Patologii*. 2024;86(6):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20248606182>.
 21. Яковлев МЮ. *Системная эндотоксемия: гомеостаз и общая патология*. М.: Наука; 2021. 184 с. Режим доступа: <https://www.patolog.ru/news/novaya-kniga-yakovlev-myu-sistemnaya-endotoksinemiya>.
 22. Wang J, Li Y, Sun H. Lipopolysaccharide. A target for the development of novel drugs being aimed at gram-negative bacteria. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2015;32(4):910–913. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26710468>.
 23. Пикюза АВ, Закиров АМ, Ахунзянов АА, Пикюза АА. Диагностическая значимость показателей эндотоксина и антиэндотоксического опсонина – фибронектина в кровотоке при гнойно-некротическом воспалении нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):19–14. <https://doi.org/10.21518/akh2023-029>.
Pikuza AV, Zakirov AM, Akhunzyanov AA, Pikuza AA. Diagnostic significance of endotoxin and antiendotoxin opsonin – fibronectin in the bloodstream during purulent-necrotic inflammation of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(2):19–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-029>.
 24. Meloni M, Izzo V, Giurato L, Del Giudice C, Da Ros V, Cervelli V et al. Recurrence of Critical Limb Ischemia After Endovascular Intervention in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care*. 2018;7(6):171–176. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0778>.
 25. Галстян ГР, Артемова ЕВ, Бардюгов ПС, Бондаренко ОН, Джемилова ЗН, Доронина ЛП и др. Спасение нижних конечностей у больных сахарным диабетом: невозможное возможно. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):56–67. <https://doi.org/10.14341/DM13245>.
Galstyan GR, Artemova EV, Barduyogov PS, Bondarenko ON, Dzhemilova ZN, Doronina LP et al. Lower extremity limb salvage in diabetic patients: the impossible is possible. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):56–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13245>.
 26. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3686. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3686>.
 27. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Andreyeva YeN, Bezlepkina OB et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
 28. Каландия ММ, Доронина ЛП, Митиш ВА, Токмакова АЮ, Зайцева ЕЛ, Галстян ГР. Отдаленные результаты корригирующих хирургических вмешательств у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией среднего отдела стопы. *Сахарный диабет*. 2023;26(5):464–472. <https://doi.org/10.14341/DM13000>.
Kalandiya MM, Doronina LP, Mitish VA, Tokmakova AYU, Zaitseva EL, Galstyan GR. Long-term results of corrective surgical interventions in patients with diabetic midfoot neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):464–472. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13000>.
 29. Lonardi R, Leone N, Gennai S, Trevisi Borsari G, Covic T, Silingardi R. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations: a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrADiF). *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):223. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1328-4>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Пикюза, А.М. Закиров

Концепция и дизайн исследования – А.В. Пикюза, А.М. Закиров

Написание текста – А.В. Пикюза, А.М. Закиров, А.Х. Денер, Э.И. Абдирахманова, Д.М. Басаркина

Сбор и обработка материала – А.В. Пикюза, А.Х. Денер, Э.И. Абдирахманова, Д.М. Басаркина

Обзор литературы – А.В. Пикюза, А.М. Закиров, А.Х. Денер, Э.И. Абдирахманова, Д.М. Басаркина

Анализ материала – А.В. Пикюза, А.М. Закиров, А.Х. Денер, Э.И. Абдирахманова, Д.М. Басаркина

Статистическая обработка – А.В. Пикюза, А.М. Закиров, А.Х. Денер, Э.И. Абдирахманова, Д.М. Басаркина

Редактирование – А.В. Пикюза, А.М. Закиров

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Пикюза, А.М. Закиров, А.Х. Денер, Э.И. Абдирахманова, Д.М. Басаркина

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov

Study concept and design – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov

Text development – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov, Eileen H. Dener, Elvira I. Abdirakhmanova, Diana M. Basarkina

Collection and processing of material – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov, Eileen H. Dener, Elvira I. Abdirakhmanova, Diana M. Basarkina

Literature review – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov, Eileen H. Dener, Elvira I. Abdirakhmanova, Diana M. Basarkina

Material analysis – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov, Eileen H. Dener, Elvira I. Abdirakhmanova, Diana M. Basarkina

Statistical processing – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov, Eileen H. Dener, Elvira I. Abdirakhmanova, Diana M. Basarkina

Editing – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov

Approval of the final version of the article – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov, Eileen H. Dener, Elvira I. Abdirakhmanova,

Diana M. Basarkina

Информация об авторах:

Пикуза Алексей Валерьевич, врач высшей квалификационной категории, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-хирург, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; pikuza74@mail.ru

Закиров Азат Мидхатович, врач высшей квалификационной категории, врач-хирург отделения хирургии, Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова; 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54; zakirov19771@mail.ru

Денер Айлин Хасановна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; dener03@mail.ru

Абдирахманова Эльвира Ихволовна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; abdi39390@mail.ru

Басаркина Диана Марселевна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; diana4ka_02@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey V. Pikuza, Doctor of the Highest Qualification Category, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Surgeon, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Tract, Kazan, 420064, Russia; pikuza74@mail.ru

Azat M. Zakirov, Doctor of the Highest Qualification Category, Surgeon, Department of Surgery, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov; 54, Marshal Chuikov St., Kazan, 420103, Russia; zakirov19771@mail.ru

Eileen H. Dener, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dener03@mail.ru

Elvira I. Abdirahmanova, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; abdi39390@mail.ru

Diana M. Basarkina, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; diana4ka_02@mail.ru