

СРАВНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1, ИНТЕРЛЕЙКИНА-4, ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С РАЗНЫМ ИСХОДОМ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Машкова М.А., Мохорт Т.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Минск, Беларусь

mashkova.maryia@gmail.com

Продолжается поиск новых предикторов течения и исхода раневого процесса у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС). Имеющиеся в литературе данные о влиянии интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-6 и ИЛ-4 на динамику и исход язвенных дефектов стоп достаточно противоречивы. Цель данного исследования – определить и выявить возможные различия в концентрации ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с СДС с разным исходом раневого процесса. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что уровень ИЛ-4 был достоверно выше в группе пациентов с зажившей язвой стопы. Не было выявлено достоверных различий в концентрациях ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с СДС с зажившими и персистирующими язвами стоп.

Ключевые слова: *синдром диабетической стопы; язва стопы; интерлейкин 4; интерлейкин 1; интерлейкин 6.*

INTERLEUKIN-1, INTERLEUKIN-4, INTERLEUKIN-6 BLOOD LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME WITH DIFFERENT ULCER OUTCOMES

Mashkova M.A., Mokhort T.V.

Belarusian State Medical University

Minsk, Belarus

At the moment a lot of scientific research is focused on the detection of new predictors of foot ulcers outcomes in patients with diabetic foot syndrome (DFS). To date, the data of the effect of interleukin (IL)-1, IL-6 and IL-4 on the course and outcome of diabetic foot ulcers are rather contradictory. The aim of this study was to determine and identify possible differences in the IL-1, IL-4, IL-6 blood levels in patients with DFS with different ulcers outcomes. The study showed that the level of IL-4 was significantly higher in the group of patients with healed foot ulcers. But there were no significant difference in IL-1 and IL-6 blood levels in patients with DFS with healed and persistent foot ulcers.

Key words: *diabetic foot syndrome; foot ulcer; interleukin 4; interleukin 1; interleukin 6.*

По литературным данным факторами, влияющими на исход раневого процесса при синдроме диабетической стопы (СДС) являются выраженность нарушений магистрального кровотока, форма СДС, локализация, размер и глубина язвы, наличие инфекции и степень её тяжести, отсутствие адекватной разгрузки стопы, наличие и выраженность диабетической дистальной полинейропатии, степень компенсации сахарного диабета (СД), возраст, пол

пациента, наличие сердечной недостаточности, терминальной стадии хронической почечной недостаточности, способность передвигаться и обслуживать себя без посторонней помощи, срок существования раны до начала лечения, её большой исходный размер и динамика в первые недели [1,2]. Также активно изучается роль местных и системных цитокинов и ростовых факторов в течении репаративных процессов при СДС, идет постоянный поиск новых предикторов исхода раневого процесса [1,3]. По результатам исследований существует ряд противоречивых данных о влиянии провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6 – и цитокина с иммуномодулирующими свойствами – ИЛ-4 – на динамику и исход раневого процесса у пациентов с СДС [4-9].

Цель исследования: определить и выявить возможные различия в концентрации ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с СДС с разным исходом раневого процесса.

Методы: в исследование включен 41 пациент с СД 1 и 2 типа с нейропатической и нейроишемической (без выраженной ишемии) формой СДС с изначальной глубиной язвенного дефекта 1 и 2 степени по Вагнеру без симптомов и признаков инфекции. Всем пациентам определялись степень выраженности дистальной полинейропатии по шкале нейропатического дисфункционального счета (НДС), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), площадь поверхности язвы планиметрическим методом, уровень НВА1с, глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), расчетным методом (формула СКД-ЕРІ) (таблица 1), уровень ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, исходно и через 2 недели после включения в исследование методом иммуноферментного анализа. Все пациенты получали стандартное лечение согласно протоколам. Оценивалась динамика и исход раневого процесса в течение года с момента появления язвы. Для сравнения двух независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ^2 Пирсона.

Результаты: у 18 (43,9%) из 41 пациента язва зажила в течение года, у 23 (56,1%) пациентов заживление язвы не наступило. Как видно из таблицы 1 не было выявлено достоверных различий между общими клинико-лабораторными характеристиками пациентов, а также характеристиками язвенных дефектов у пациентов с зажившими и персистирующими язвами.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинических и общелабораторных параметров пациентов с СДС в зависимости от исхода раневого процесса

Показатель	Пациенты с зажившими язвами (n=18)	Пациенты с персистирующими язвами (n=23)	U, p; χ^2 , p; F, p
Возраст, лет	62,0 [49,0;67,0]*	60,0 [56,0;64,0]	U=178,0, p=0,491**
Мужчины, % (абс.)	76,5 (13)	69,6 (16)	p=0,730
ИМТ, кг/м ²	29,41 [24,65;31,70]	31,18 [25,29;38,89]	U=162,0, p=0,076
СД 2 тип, % (абс.)	82,4 (14)	91,7 (22)	p=0,633
Стаж СД, лет	15,0 [6,0;19,5]	9,0 [5,25;15,75]	U=170,5, p=0,374
Курение, % (абс.)	35,3 (6)	20,8 (5)	p=0,476
ИБС, % (абс.)	58,8 (10)	50,0 (12)	$\chi^2=0,782$, p=0,376
АГ, % (абс.)	76,5 (13)	83,3 (20)	p=0,663
Нейроишемическая форма СДС, % (абс.)	52,9 (9)	62,5 (15)	$\chi^2=0,614$, p=0,433
ЛПИ на пораженной конечности <0,9, % (абс.)	23,5 (4)	25,0 (6)	p=0,574
НДС, баллы	18,0 [14,25;19,25]	17,25 [14,63;19,38]	U=196,0, p=0,832
Длительность существования язвы до включения пациента в исследование, месяцы	2,0 [1,0;4,75]	3,5 [2,00;4,38]	U=157,5, p=0,214
Плантарная локализация язвы, % (абс.)	88,2 (15)	95,8 (23)	p=0,553
Вагнер 1, % (абс.)	22,2 (3)	8,3 (3)	$\chi^2=1,637$, p=0,178
Вагнер 2, % (абс.)	72,2 (15)	87,0 (20)	
Площадь язвы на момент включения в исследование, мм ²	101,0 [66,0;266,0]	148,5 [84,5;341,5]	U=142,5, p=0,104
Ампутации в анамнезе, % (абс.)	35,3 (6)	58,3 (14)	$\chi^2=3,313$, p=0,069
Хроническая стадия остеоартропатии Шарко, осложненная язвой стопы, % (абс.)	5,9 (1)	20,8 (5)	p=0,373
Глюкоза натощак, ммоль/л	12,3 [7,75;15,73]	9,65 [7,15;12,15]	U=134,0, p=0,133
НВА1с, %	8,9 [7,35;10,13]	8,2 [7,4;9,7]	U=163,5, p=0,386
СКФ,	69,48 [57,57;89,48]	76,66 [64,93;86,23]	U=174,0, p=0,789
ОХС, ммоль/л	4,65 [3,52;5,38]	5,06 [3,88;5,86]	U=145,5, p=0,173
ТГ, ммоль/л	1,7 [0,88;2,77]	1,84 [0,94;2,15]	U=189,5, p=0,871

* - данные представлены в виде Me [25; 75]; ** - различия считались достоверными при p<0,05

В таблице 2 представлены уровни исследуемых интерлейкинов у пациентов с СДС в зависимости от исхода раневого процесса.

Уровень ИЛ-4 как исходно, так и через 2 недели, был достоверно выше в группе пациентов с зажившими язвами стоп – 23,70 [19,66;36,33] пг/мл vs. 16,12 [7,80;23,07] пг/мл, $U=96,500$, $p=0,004$ и 24,26 [20,14;30,10] пг/мл vs. 14,5[10,86;22,57] пг/мл, $U=99,00$, $p=0,005$ исходно и в динамике, соответственно.

Таблица 2 – Уровни интерлейкинов у пациентов с СДС в зависимости от исхода раневого процесса

Показатель	Пациенты с зажившими язвами (n=18)		Пациенты с незажившими язвами (n=23)		U, p	
	Исходно	Через 2 недели	Исходно	Через 2 недели	Исходно	Через 2 недели
ИЛ-1, пг/мл	61,80 [39,46;69,00]	48,30 [28,20;67,36]	59,30 [37,22;62,70]	51,50 [38,17;63,38]	$U=167,00$, $p=0,293$	$U=206,00$, $p=0,979$
ИЛ-4, пг/мл	23,70 [19,66;36,33]	24,26 [20,14;30,10]	16,12 [7,80;23,07]	14,50 [10,86;22,57]	$U=96,500$, $p=0,004$	$U=99,00$, $p=0,005$
ИЛ-6, пг/мл	14,93 [5,60;26,75]	19,40 [6,28;47,17]	29,20 [8,70;59,00]	26,38 [18,40;39,26]	$U=144,0$, $p=0,098$	$U=181,0$, $p=0,495$

* - данные представлены в виде Ме [25; 75]; ** - различия считались достоверными при $p<0,05$

Не было выявлено достоверных различий в концентрациях ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с СДС с зажившими и персистирующими язвами стоп (таблица 2).

Заключение: концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови была достоверно выше у пациентов с СДС с зажившей язвой стопы по сравнению с пациентами с персистирующей язвой. Необходимы дальнейшие исследования для оценки возможности использования ИЛ-4 в качестве потенциального дополнительного маркера заживления язвы стопы при СДС.

Список литературы

1. Максимова, Н. В. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы / Н. В. Максимова, А. В. Люндуп, О. Р. Любимов, Г. А. Мельниченко, В. Н. Николенко // Вестник РАМН. – 2014. – № 11–12. – С. 110–117.
2. Prompers, L. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease: the EURODIALE Study / L. Prompers, N. Schaper., J. Apelqvist, M. Edmonds, E. Jude, D. Mauricio, L. Uccioli // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 747-55.
3. Wang, Y. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage / Y. Wang, T. Shao, J. Wang, X. Huang, X. Deng, Y. Cao, M. Zhou, C. Zhao // Biomed Pharmacother. – 2021. – Vol. 133:110991.

4. Lee, E. G. Interleukin 6 Function in the Skin and Isolated Keratinocytes Is Modulated by Hyperglycemia / E. G. Lee, L. R. Lockett-Chastain, K. N. Calhoun, B. Frempah, A. Bastian, R. M. Gallucci // *Journal of Immunology Research*. – 2019 Apr 3: 5087847.
5. Baltzis, D. Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights/ D. Baltzis, I. Eleftheriadou, A. Veves // *Adv Ther.* – 2014. – Vol. 31. – P. 817–836.
6. Gallucci, R. M. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice // R. M. Gallucci, P. P. Simeonova, J. M. Matheson, C. Kommineni, J. L. Guriel, T. Sugawara, M. I. Luster // *The FASEB Journal*. – 2000. – Vol. 14. – № 15. – P. 2525–2531.
7. Perrault, D. P. Local Administration of Interleukin-1 Receptor Antagonist Improves Diabetic Wound Healing / D. P. Perrault, A. Bramos, X. Xu, S. Shi, A. K. Wong // *Ann Plast Surg*. – 2018. – Vol. 80. – Suppl. 5. – P. 317-321.
8. Ziemba, A.M. Stabilized Interleukin-4-Loaded Poly(lactic-co-glycolic) Acid Films Shift Proinflammatory Macrophages toward a Regenerative Phenotype *in Vitro* / A. M. Ziemba, A. R. D'Amato, T. M. MacEwen, D. L. Puhl, A. N. Koppes, R. A. Koppes, M. R. Lennartz, R. J. Gilbert // *ACS Appl Bio Mater*. – 2019. – Vol. 2(4). – P. 1498-1508.
9. Salmon-Ehr, V. Implication of Interleukin-4 in Wound Healing / V. Salmon-Ehr, L. Ramont, G. Godeau, P. Birembaut, M. Guenounou, P. Bernard, F. X. Maquart // *Lab Invest*. – 2000. – Vol. 80(8). – P. 1337–1343.