

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ-1 $\beta$ , 2, 6, 8 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ РАНАМИ С УЧЕТОМ ИХ КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

*Ярец Ю.И.*

*ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и  
экологии человека», г. Гомель, Беларусь*

**Введение.** Дисбаланс выработки цитокинов в условиях инфекции – одна из особенностей нарушения процесса раневого заживления, которая возникает вследствие преобладания чрезмерного количества воспалительных клеток, привлекаемых компонентами бактерий. При пролонгации фазы воспаления и хронизации раневого процесса избыточная продукция провоспалительных цитокинов способствует развитию патологических изменений грануляционной ткани. Изучение уровня провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) у пациентов с ранами различных сроков давности будет иметь клиническое значение для определения нарушения процесса заживления, а в условиях инфекционного процесса позволит определить его прогрессирование.

**Цель:** оценить уровни интерлейкинов–1 $\beta$ , 6, 8 (ИЛ–1 $\beta$ , ИЛ–2, ИЛ–6, ИЛ–8) в сыворотке крови пациентов с ранами в зависимости от клинико-микробиологических характеристик раневого процесса.

**Материал и методы исследования.** Выполнен анализ уровней ИЛ–1 $\beta$ , ИЛ–2, ИЛ–6, ИЛ–8 в сыворотке крови 206 пациентов с локальными ранами, которые находились на лечении в ожоговом отделении ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №1» за период 2012–2020 гг. В зависимости от давности существования раны пациентов разделяли на 2 группы: пациенты с острыми ранами (ОР, n=86, срок раны от 5 до 21 суток) и пациенты с хроническими ранами (ХР, n=120, срок раны более 3-х недель). Для пациентов с ОР учитывали временные периоды протекания раневого процесса, на основании чего выделяли подгруппы пациентов с ОР до 4-х суток (n=25, активное протекание воспалительной фазы, начало очищения раны), 5–10 суток (n=26, пролиферация, формирование грануляционной ткани), 11–21 суток (n=35, неоангиогенез, ремоделирование). Определение уровней ИЛ выполняли методом иммуноферментного анализа, использовали наборы производства АО «Вектор–Бест» (г. Новосибирск, Российская Федерация), результат выражали в пг/мл; за нормальные значения принимали уровень, не превышающий 10 пг/мл. Исследования проводили на момент поступления пациентов в больничную организацию. С учетом клинического состояния ран выполняли микробиологическое исследование раневого отделяемого. Для дифференциации стадий инфекционного процесса использовали ранее установленные клинико-микробиологические и морфологические критерии. Определение уровня цитокинов, микробиологическое и морфологическое

исследование ран выполняли в лабораториях ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека».

**Результаты и обсуждение.** Среди пациентов с ОР у 25 человек наблюдались клинические признаки воспаления – боль, гиперемия кожи, отек мягких тканей, местная гипертермия; результаты посева раневого отделяемого были положительными. У 61 пациента с ОР признаки воспаления отсутствовали, из них – у 30 пациентов результаты посевов были отрицательными, у 31 пациента из ран высевались монокультуры и ассоциации микроорганизмов. У 20 пациентов с ХР, не имеющих явного воспалительного статуса, из ран не высевались микроорганизмы. При наличии положительных результатов посевов в ХР были установлены следующие стадии инфекционного процесса: колонизация (n=40), критическая колонизация (n=40) и инфекция (n=20). Воспалительный статус ХР сопровождался присутствием на раневом ложе ярко-красных (багровых), легко травмируемых грануляций; наличием раневого детрита; экссудацией из раны и мацерацией ее краев. Для стадии колонизации было характерно отсутствие клинических признаков воспаления, наличие в ране грануляций с признаками атрофии или рубцовых изменений, гистологически – сочетание умеренных явлений гнойного воспаления (Si 2) с умеренными или выраженными нарушениями пролиферации (Sp 2 или Sp 3). Критически колонизированные раны имели клинические признаки воспаления, крупнозернистые багровые грануляции, морфологические критерии Sp 3 и Si 2 (выраженные нарушения пролиферации, умеренные явления гнойного воспаления). При инфекции воспалительный статус сочетался с минимальными и умеренными признаками нарушений пролиферации (Sp 1 и Sp 2) и выраженной активностью гнойного воспаления (Si 3).

Выявлены значимые различия в уровнях интерлейкинов в сыворотке крови обследуемых пациентов. У пациентов с ХР наблюдались более высокие значения ИЛ-1 $\beta$ : 9,75 (7,78; 11,20) пг/мл, ИЛ-6: 14,02 (6,77; 23,01) пг/мл, ИЛ-8: 66,94 (49,52; 92,02) пг/мл и более низкие значения ИЛ-2: 3,40 (2,10; 6,85) пг/мл, чем у пациентов с ОР (p<0,01). На наиболее ранних сроках существования ОР (до 4-х суток, n=25) в крови пациентов регистрировались минимальные значения ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, не превышающие 10 пг/мл. На этих сроках раны не проявляли клинических признаков воспаления, в том числе и при положительных результатах посева раневого отделяемого (n=15, 60%). Из ОР сроком до 4-х суток выделялись монокультуры *Staphylococcus aureus* (n=10) и ассоциации (n=5), образованные *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* группы *viridans*. С увеличением длительности существования ОР до 5–10 суток и 11–21 суток регистрировалось повышение значений ИЛ-2: 4,01 (2,12; 7,75) пг/мл, ИЛ-6: 7,20 (4,22; 21,60) пг/мл и ИЛ-8: 14,16 (7,44; 19,91) пг/мл. Уровень ИЛ-1 $\beta$  в целом был практически одинаковым на разных сроках существования ОР: 8,01 (6,18; 10,57) пг/мл. Степень увеличения ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 определялась наличием в ОР клинических признаков воспаления и присутствием микроорганизмов, и была

максимальной на сроках 11–21 суток: 10,50 (8,80; 13,78) пг/мл, 47,62 (20,86; 64,77) пг/мл, 24,35 (22,70; 26,75) пг/мл, соответственно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). Различия по уровню ИЛ–1 $\beta$  наблюдались только в подгруппах пациентов с ОР, имеющих признаки раневой инфекции: 12,11 (10,15; 14,13) пг/мл. Из ОР сроком 5–10 суток ( $n=6$ ), не имеющих клинических признаков воспаления, выделялись монокультуры коагулазонегативных стафилококков (КНС,  $n=2$ ), *E. faecalis* ( $n=4$ ). В ОР сроком 11–21 суток ( $n=10$ ), кроме перечисленных бактерий, обнаруживались монокультуры *Enterobacter cloacae* ( $n=2$ ), *Klebsiella oxytoca* ( $n=1$ ), а также ассоциации ( $n=4$ ) *S. aureus*, *E. faecalis*, *Escherichia coli*. Воспалительный статус (боль, отек мягких тканей, гиперемия, локальная гипертермия) ОР сроком 5–10 суток сопровождался выделением из раневого отделяемого монокультур *S. aureus* ( $n=3$ ), *Pseudomonas aeruginosa* ( $n=1$ ), *Acinetobacter baumannii* ( $n=1$ ), ассоциаций ( $n=5$ ) – *S. aureus*, *E. faecalis* и энтеробактерии (*E. cloacae*, *E. coli*). В ОР 11–21 суток на фоне клинических признаков воспаления ( $n=15$ ) обнаруживались монокультуры *S. aureus* ( $n=3$ ), *A. baumannii* ( $n=2$ ), *P. aeruginosa* ( $n=3$ ), а также ассоциации ( $n=7$ ), представленные *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis*.

Клинико-микробиологические характеристики ХР также определяли различную степень увеличения ИЛ–2, ИЛ–6 и ИЛ–8 в сыворотке крови пациентов. Переход от стадии колонизации к критической колонизации и инфекции сопровождался значимым повышением уровней ИЛ–2, ИЛ–6 и ИЛ–8 до 2,88 (2,08; 4,01) пг/мл, 45,91 (35,19; 51,95) пг/мл, 99,45 (81,01; 123,42) пг/мл, соответственно ( $p < 0,01$ ). В свою очередь, при отрицательных результатах посева раневого отделяемого (микроорганизмы не высевались, в том числе из среды обогащения), уровни ИЛ–2, ИЛ–6 и ИЛ–8 были минимальными среди всех пациентов с ХР: 1,48 (0,80; 2,12) пг/мл, 5,13 (3,41; 7,26) пг/мл, 38,16 (33,31; 42,11) пг/мл. Значения ИЛ–1 $\beta$  у пациентов с ХР на различных стадиях инфекционного процесса были практически одинаковыми.

Среди микроорганизмов, колонизирующих ХР, обнаруживались монокультуры *S. aureus* ( $n=10$ ), *E. faecalis* ( $n=4$ ), *Proteus mirabilis* ( $n=4$ ); ассоциации ( $n=22$ ), образованные КНС, *E. faecalis*, *S. aureus*, энтеробактериями (*K. planticola*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *P. mirabilis*) и неферментирующими бактериями (*P. putida*, *P. fluorescens*, *A. iwoffii*). Микробный состав критически колонизированных ( $n=40$ ) и инфицированных ( $n=20$ ) ХР был схожим и характеризовался выделением монокультур *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и ассоциаций, представленных вышеуказанными бактериями и КНС, *E. faecalis*, *P. mirabilis*.

**Выводы.** Изменения уровней ИЛ–1 $\beta$ , ИЛ–2, ИЛ–6 и ИЛ–8 в крови пациентов с ранами определяются длительностью существования раневого дефекта, наличием в ране признаков воспаления и микроорганизмов. Отсутствие системного ответа на присутствие в ОР потенциальных патогенов (*S. aureus*), когда уровни интерлейкинов не превышают 10 пг/мл, может служить дополнительным критерием контаминации при минимальных сроках

существования ОР (до 4-х суток). Сохранение высоких значений ИЛ–8, отсутствие изменений ИЛ–2 в крови пациентов с ранами, срок существования которых превышает 22 суток, является признаком нарушения процесса заживления и формирования ХР. Уровень ИЛ–6 может рассматриваться в качестве дополнительного критерия, определяющего прогрессирование инфекционного процесса у пациентов с ранами, когда регистрируется повышение его значений при критической колонизации и при стадии раневой инфекции. Нормальные значения ИЛ–6 (не более 10 пг/мл) свидетельствуют об отсутствии активного воспалительного процесса.