

## Зміни цитокінового статусу у хворих із деструктивними формами бешихи та сепсисом

С. Д. Шаповал, Л. Л. Воронцова, Л. А. Василевська

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

## Changes in the cytokines state in patients with destructive forms of erysipelas and sepsis

S. D. Shapoval, L. L. Vorontsova, L. A. Vasylevska

Zaporizhzhya State Medico-Pharmaceutical University

### Реферат

**Мета.** З'ясувати динаміку змін найважливіших цитокінів при сепсисі на тлі деструктивних форм бешихи.

**Матеріали і методи.** Обстежено 216 хворих із деструктивними формами бешихи, у 30 (13,9%) із них захворювання ускладнилося сепсисом. Усі хворі оперовані. Післяопераційна летальність у групі хворих із деструктивними формами бешихи без сепсису становила 1,1%, із сепсисом – 36,7%. Рівень системного цитокіну фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , прозапальних цитокінів інтерлейкінів- $1\beta$ , -6, -10, протизапального цитокіну інтерлейкіну-2 визначали динамічно: на момент госпіталізації, 7 – 8-му та 12 – 16-ту післяопераційну добу.

**Результати.** Динаміка змін вмісту досліджених цитокінів у сироватці крові свідчить про залежність їх дисбалансу від тяжкості запального процесу. Співвідношення вмісту цих цитокінів відображає інтенсивність альтеративно-деструктивних і регенеративно-відновних процесів, динаміку і прогресування захворювання.

**Висновки.** Порушення цитокінової регуляції у хворих із деструктивними формами бешихи та сепсисом призводить до розвитку тяжких імунних розладів – від дисфункції до дисбалансу та імунодепресії. На дисбаланс цитокінів у сироватці крові впливає тяжкість запального процесу.

**Ключові слова:** деструктивні форми бешихи; сепсис; летальність; цитокіновий статус.

### Abstract

**Objective.** To determine the dynamics of changes of mostly important cytokines in sepsis on background of destructive forms of erysipelas.

**Materials and methods.** There were examined 216 patients, suffering destructive forms of erysipelas, in 30 (13.9%) of them the disease was complicated by sepsis. All the patients were operated on. Postoperative lethality in group of patients with destructive forms of erysipelas without sepsis have constituted 1.1%, while with sepsis – 36.7%. The level of systemic cytokine, named the tumor necrosis factor  $\alpha$ , proinflammatory cytokines – interleukins - $1\beta$ , -6, -10, proinflammatory cytokine interleukin-2 have been determined dynamically: at the time of admission to hospital, on the 7th – 8th and 12th – 16th postoperative days.

**Results.** Dynamics of changes of content in the blood serum cytokines witness the dependence of their imbalance from the inflammatory process severity. The contents of these cytokines ratio reflects intensity of alternative–destructive and regenerative–restoration processes, as well as dynamics and progression of the disease.

**Conclusions.** The cytokines regulation disorders in patients with destructive forms of erysipelas and sepsis lead to development of severe immune changes – from dysfunction to imbalance and immunodepression. The inflammatory process severity is influenced by the cytokines imbalance in the blood.

**Keywords:** destructive forms of erysipelas; sepsis; lethality; the cytokines state.

Розвиток медичної науки, вдосконалення методів обстеження та хірургічного лікування хворих із сепсисом на тлі деструктивних форм бешихи дають підстави говорити про якісно новий етап у наданні допомоги цим хворим. Проте багато питань методичного підходу до лікування та трактування окремих його аспектів потребують вивчення та уточнення [1 – 3].

Розвиток імунодепресії характерний для хворих із деструктивними формами бешихи, за певних умов, особливо у разі розвитку сепсису, імунодепресія може перерости в імунопараліч [4 – 6].

Цитокіни – гормоноподібні специфічні білки, основну їх масу виробляють лімфоцити. Утворення і виділен-

ня цитокінів короткочасне і чітко регульоване. У загальному вигляді їх діяльність можна охарактеризувати, як забезпечення взаємодії між клітинами та системами; регуляція запальних реакцій та участь у розвитку автоімунних процесів [7].

Відомо, що цитокіни інтерлейкін-1 (ІЛ-1), фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- $\alpha$ ) і, певною мірою, інтерлейкін-2 (ІЛ-2) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) найважливіші. Коли інфекція проникає в організм, у місці проникнення мікроорганізмів починаються вироблення і секреція цитокінів. Крім того, цитокіни мають системну дію: активізують імунну, ендокринну та нервову системи, а також систему гомеостазу. Дію прозапальних цитокінів контро-

люють протизапальні цитокіни, насамперед інтерлейкінів-10 (ІЛ-10) [8 – 11].

Тому для розробки індивідуальних підходів до лікування цих пацієнтів нарівні з визначенням стану клітинної та гуморальної ланок імунітету необхідно враховувати стан цитокінового статусу.

Мета дослідження: з'ясувати динаміку змін найважливіших цитокінів при сепсисі на тлі деструктивних форм бешихи.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 216 хворих із деструктивними формами бешихи, у 30 (13,9%) із них захворювання ускладнилося сепсисом. Усі хворі отримували лікування в Запорізькому міському гнійно-септичному центрі з ліжками «діабетичної стопи» за період з 2006 по 2021 рік.

Середній вік хворих становив ( $62,8 \pm 3,4$ ) року, чоловіків було 99 (45,8%), жінок – 117 (54,2%). Досліджувані хворі були розподілені на дві групи: 1-ша група – 186 (86,1%) хворих із деструктивними формами бешихи без сепсису, 2-га – 30 (13,9%) хворих із сепсисом.

Найпоширенішими супутніми захворюваннями були: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, ожиріння. У 196 (90,7%) пацієнтів вказана патологія була одначасною.

Тактика лікування базувалася на комплексному підході, що передбачав хірургічне та медикаментозне лікування. За статтю та віком, супутньою патологією групи були репрезентативними, проте кінцеві результати лікування відрізнялися.

Усіх хворих 1-ї групи оперували під загальним наркозом, але останнім часом часто застосовували подовжену блокаду сідничного нерва. Їм виконували різні оперативні втручання: некректомію, розтин флегмони тощо. Післяопераційна летальність становила 1,6% (померло 3 хворих).

У 30 (13,9%) хворих із деструктивними формами бешихи причиною сепсису була її некротична форма. Післяопераційна летальність становила 36,7% (померло 11 хворих).

Комплекс лікувальних заходів для хворих обох груп включав: антибактеріальну терапію; нестероїдні протизапальні засоби; препарати, що покращують метаболізм

нервової тканини; дезагреганти; низькомолекулярні гепарини, дезінтоксикаційну терапію; корекцію супутньої патології; хірургічне втручання та обробку ран.

Вміст цитокінів у периферичній крові визначали методом імуноферментного аналізу. Дослідження проводили динамічно: на момент госпіталізації, 7 – 8-му та 12 – 16-ту післяопераційну добу. Контрольні значення цитокінів були отримані у 18 здорових осіб.

Статистичні цифрові результати опрацьовували за допомогою програми Statistica (StatSoft Statistica v.6.0.; номер ліцензії на програму STA 862D175437Q) з використанням тесту Вальда – Вольфовіца для порівняння двох незалежних груп. Різницю вважали статистично значущою, якщо значення  $p$  були менше 0,05. Дані представлені як медіана ( $M$ ) та інтерквартильний діапазон ( $RQ$ ), який є різницею між значеннями 75-го та 25-го процентилів ( $RQ = 75\% UQ = 25\% LQ$ ), де  $UQ$  – верхній квартиль, а  $LQ$  – нижній квартиль.

### Результати

Усі обстежені пацієнти народилися та проживають у Запорізькій області, усі вони дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні, яке погоджено комісією з біоетики Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. Дослідження проводилось відповідно до етичних і морально-правових вимог наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

У хворих із деструктивними формами бешихи на момент госпіталізації рівень цитокіну ІЛ-1 $\beta$  перевищував його контрольне значення у 2,1 разу з можливим зниженням у динаміці дослідження. Проте на 12 – 16-ту добу післяопераційного періоду він був на 33% вищим ( $p < 0,05$ ) від контрольних значень, але в 1,65 разу нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж на момент госпіталізації. Більш значні зміни ІЛ-1 $\beta$  спостерігалися у хворих із сепсисом (див. таблицю). Вміст ІЛ-1 $\beta$  більше ніж у 4 рази перевищував контрольні значення на момент госпіталізації та був у 2 рази вищим, ніж у хворих із деструктивними формами бешихи ( $p < 0,05$ ). На 7 – 8-му добу у хворих із сепсисом вміст ІЛ-1 $\beta$  залишався високим ( $p < 0,05$ ) і лише на 12 – 16-ту добу статистично значущо ( $p < 0,05$ ) знижався, але на 163% перевищував контрольні значення та на 127% ( $p < 0,05$ ) відповідний показник хворих із деструктивними формами бешихи.

**Динаміка змін вмісту цитокінів (пкг/л) у хворих із деструктивними формами бешихи та сепсисом ( $\bar{x} \pm m$ )**

Показники	Контроль (n=18)	Строки дослідження		
		На момент госпіталізації (n=26)	7 – 8-ма доба (n=23)	12 – 16-та доба (n=19)
ІЛ-1 $\beta$	2,3 $\pm$ 0,02	9,9 $\pm$ 0,8**	9,8 $\pm$ 0,6**	3,7 $\pm$ 0,07**
ІЛ- 2	4,1 $\pm$ 0,03	3,7 $\pm$ 0,02**	3,5 $\pm$ 0,04*	3,6 $\pm$ 0,02*
ФНП- $\alpha$	3,6 $\pm$ 0,03	11,3 $\pm$ 0,7**	12,1 $\pm$ 0,6**	5,4 $\pm$ 0,07**
ІЛ- 6	9,4 $\pm$ 0,06	13,9 $\pm$ 1,3**	16,7 $\pm$ 1,4**	10,8 $\pm$ 0,8*
ІЛ- 10	4,1 $\pm$ 0,04	48,3 $\pm$ 2,7**	21,4 $\pm$ 1,6**	20,9 $\pm$ 1,4**

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно контрольних значень; \*\* -  $p < 0,05$  відносно групи хворих із деструктивними формами бешихи.

Ці зміни свідчать про те, що запальний процес розвивається у пацієнтів взаємопов'язано з цитокіновими імунологічними процесами.

Рівень системного цитокіну ФНП- $\alpha$  у хворих із деструктивними формами бешихи у 2,8 разу перевищував контрольні значення ( $p < 0,05$ ). У разі неускладненого перебігу післяопераційного періоду на 7 – 8-му та 12 – 16-ту добу спостерігалось статистично значуще ( $p < 0,05$ ) його зниження, але на момент клінічного одужання цей показник залишався на 33% вищим ( $p < 0,05$ ) його контрольних значень.

У хворих із сепсисом динаміка змін ФНП- $\alpha$  була подібна до динаміки змін ІЛ-1 $\beta$ : більше ніж у 3 рази вище значення на момент госпіталізації, деяке підвищення ( $p > 0,05$ ) на 7 – 8-му добу і перевищення в 1,5 разу ( $p < 0,05$ ) протягом 12 – 16 діб.

Вміст ІЛ-6 у хворих із деструктивними формами бешихи залишався високим, перевищуючи контрольні значення в 1,5 – 1,2 разу ( $p < 0,05$ ). У хворих із сепсисом зміни цього цитокіну були подібними, але більш вираженими. Проте статистично значущої різниці відповідних показників на 12 – 16-ту добу післяопераційного періоду у пацієнтів обох груп не відмічено ( $p > 0,05$ ). Це дає підставу вважати, що вміст ІЛ-6 корелює зі ступенем активності запалення.

Найбільш виражені зміни у пацієнтів обох груп спостерігали при дослідженні рівня ІЛ-10. Так, у хворих із деструктивними формами бешихи рівень ІЛ-10 як на момент госпіталізації, так і на 12 – 16-ту післяопераційну добу перевищував контрольні значення в 4,1 – 3,8 разу, а у пацієнтів із сепсисом на момент госпіталізації він був у 11,8 разу вище за контрольні значення та в 2,9 разу вище ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів без сепсису. У динаміці дослідження рівень ІЛ-10 у 1,3 – 1,4 разу перевищував ( $p < 0,05$ ) відповідний показник хворих із деструктивними формами бешихи.

Рівень протизапального цитокіну ІЛ-2 у хворих із деструктивними формами бешихи у процесі дослідження залишався близьким до контрольних значень, за винятком значення на момент госпіталізації – ( $3,7 \pm 0,02$ ) пкг/л, що на 14% нижче ( $p < 0,05$ ) контрольних величин. У хворих із сепсисом вміст ІЛ-2 протягом усього періоду дослідження залишався на 20 – 26% ( $p < 0,05$ ) нижче контрольних значень, але статистично значущої різниці з відповідним показником хворих із деструктивними формами бешихи не відмічено ( $p > 0,05$ ).

## Обговорення

Протягом останніх років значно збільшилося число хворих з інфекціями, які обумовлюються В-гемолітичним стрептококом групи А. За вибірковими даними показник середньої захворюваності бешихою у країнах Європи становить 4,3 на 10 000 дорослого населення. Дедалі частіше спостерігається зміна клінічної симптоматики та перебігу захворювання з розвитком тяжких ускладнень та сепсису.

Дослідження імунного статусу з виявленням найбільш уразливих ланцюгів та поглибленим їх вивченням дозволило призначати патогенетично обґрунтовану імунокорекцію та передбачити ймовірні ускладнення захворювання.

Співвідношення між вмістом цитокінів важливе у регуляції виникнення і розвитку запального процесу. Від цього балансу залежить перебіг хвороби та її наслідки. Тому для розробки індивідуальних підходів до лікування цих пацієнтів нарівні з визначенням стану клітинної та гуморальної ланок імунітету необхідно враховувати стан цитокінового статусу.

Надмірний синтез ІЛ-1 $\beta$  у хворих із сепсисом може сприяти інтенсивному збільшенню пулу проліферативних клітин, їх диспластичним змінам, які прямо пропорційні ступеню тяжкості захворювання. Зазначені зміни прозапальних цитокінів свідчать про важливу роль медіаторів цитокінів у підтримці гомеостазу.

ФНП- $\alpha$  є одним із цитокінів, що формує реакцію гострої фази запалення. Підвищення його вмісту в ранніх стадіях запального процесу корелює з прогресуванням останнього. З одного боку, висока концентрація ФНП- $\alpha$  розглядається як механізм самозахисту, а з іншого – гіперпродукція цього цитокіну викликає в організмі розвиток тяжких патологічних реакцій.

Дослідження свідчать, що рівень ІЛ-6 корелює зі ступенем активності запалення, цей цитокін індукуює синтез імуноглобулінів, у тому числі автоантитіл і білків гострої фази, але сам не може їх інтегрувати. Зміни вмісту ІЛ-10 у сироватці крові певною мірою можуть бути використані для прогнозування тяжкості перебігу захворювання та вибору тактики лікування.

Таким чином, цитокіни являють собою низькомолекулярні білки, ендогенні біологічно активні медіатори, що регулюють міжклітинну взаємодію. Ці регуляторні пептиди започатковують ланку активації імунної відповіді і визначають ефективність і тип імунного реагування на інфекційні та неінфекційні агенти.

## Висновки

1. Порушення цитокінової регуляції у хворих із деструктивними формами бешихи та сепсисом призводить до розвитку тяжких імунних розладів – від дисфункції до дисбалансу та імунодепресії.

2. Динаміка змін вмісту цитокінів у сироватці крові свідчить про залежність дисбалансу цих показників від тяжкості запального процесу.

3. Ймовірно, що надлишок або дефіцит цитокінів у хворих із деструктивними формами бешихи вказує на пригнічення неспецифічного захисту, що може призвести до хронізації процесу.

4. Визначення цитокінового статусу у хворих із деструктивними формами бешихи та сепсисом має велике прогностичне значення, оскільки вміст про- та протизапальних цитокінів, їх співвідношення відображають інтенсивність альтеративно-деструктивних та регенеративно-від-

новних процесів, динаміку і прогресування захворювання.

5. Не можна говорити про безпосереднє діагностичне значення визначення цитокінового статусу у хворих із деструктивними формами бешихи та сепсисом з ураженням його непатогномонічних відхилень, однак не виключено його опосередковане значення.

**Фінансування.** Дана науково–дослідна робота виконана згідно з планами науково–дослідної роботи Інституту сепсису Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Сепсис у хворих на хірургічні форми бешихи» (номер державної реєстрації 0122U110228). Джерело фінансування: Державний бюджет України.

**Внесок авторів.** Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

**Конфлікт інтересів.** Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

**Згода на публікацію.** Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

## References

1. Trichlib VI. Erysipelas: complications, treatment. *News of medicine and pharmacy*. 2019;(1). Ukrainian.
2. Li A, Wang N, Ge L, Xin H, Li W. Risk factors of recurrent erysipelas in adult Chinese patients: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 7;21(1):26. doi: 10.1186/s12879-020-05710-3. PMID: 33413190; PMCID: PMC7792156.
3. Jendoubi F, Rohde M, Prinz JC. Intracellular Streptococcal Uptake and Persistence: A Potential Cause of Erysipelas Recurrence. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Jan 29;6:6. doi: 10.3389/fmed.2019.00006. PMID: 30761303; PMCID: PMC6361840.
4. Bruun T, Oppegaard O, Hufthammer KO, Langeland N, Skrede S. Early Response in Cellulitis: A Prospective Study of Dynamics and Predictors. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 15;63(8):1034–41. doi: 10.1093/cid/ciw463. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27402819; PMCID: PMC5036916.
5. Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. Recurrent erysipelas—risk factors and clinical presentation. *BMC Infect Dis*. 2014 May 18;14:270. doi: 10.1186/1471-2334-14-270. PMID: 24884840; PMCID: PMC4033615.
6. Falcone M, Concia E, Giusti M, Mazzone A, Santini C, Stefani S, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections in internal medicine wards: old and new drugs. *Intern Emerg Med*. 2016 Aug;11(5):637–48. doi: 10.1007/s11739-016-1450-6. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27084183.
7. Putro LM, Kotko DM, Honcharuk NL. Peculiarities of classification of immunomodulators and their biological activity (review of special literature). *Scientific journal of the National Pedagogical Dragomanov University. Series No 15*. 2018;(9):74–7. Ukrainian.
8. Kucheryavchenko V.V. Analysis of changes in tumor necrosis factor alpha, interleukin – 6, interleukin – 8 in patients with an increased body mass index in the field of trauma. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2018;19(1):22–6. Ukrainian. doi 10.31718/2077-1096.19.1.22.
9. Shulhay AG, Tatarchuk LV, Hnatiuk MS. Features the violations of cytokine profile at ileum damage in conditions of postresection portal hypertension. *Medical and Clinical Chemistry* 2018;(2):12–7. Ukrainian. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i2.9147.
10. Zarydna OI, Hont AA, Zarudna DO, Danchak SV, Yeliseiev YY. Investigation and monitoring of immunosuppressive status in patients with rheumatoid arthritis. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2022;(4):41–5. Ukrainian. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12758.
11. Suprun EV, Chekman IS, Byalenychev IF, Gorchakova NO, Svintsitskiy AS, Zagorodny MI, et al. Cytokine therapy in complex treatment of cerebrovascular diseases: status, research prospects. *Rational pharmacotherapy*. 2017;(2):19–31. Ukrainian.

Надійшла 09.12.2022