



С. Д. Шаповал

Запорізький державний  
медико-фармацевтичний  
університет

© С. Д. Шаповал

## ЗМІНИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА СЕПСИС

**Реферат.** *Вступ.* Не зважаючи на розвиток медичної науки, багато питань методологічного підходу до лікування хворих на сепсис потребують додаткового вивчення та з'ясування. Це відноситься, перш за все, до особливостей цитокінового статусу.

*Мета дослідження.* З'ясувати динаміку змін найбільш важливих цитокінів у хворих на сепсис.

*Матеріали і методи.* Обстежено 126 хворих на сепсис, причиною якого був ускладнений синдром діабетичної стопи (СДС). Всі пацієнти перебували на лікуванні в міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи м. Запоріжжя за період з 2005 по 2025 рр. Середній вік пацієнтів склав ( $62,8 \pm 3,4$ ) років. Середня тривалість цукрового діабету (II типу) була ( $12,1 \pm 3,2$ ) років. Причиною сепсису у 115 хворих були «вологі» гангрени нижніх кінцівок. Вони спостерігались у 91,3% випадків, у інших 11 хворих (8,7%) пусковим моментом розвитку сепсису були флегмони та розповсюджений остеомиєліт стопи. Всі пацієнти були оперовані під загальним знеболенням, Післяопераційна летальність склала 30,4% (померло 38 хворих).

*Результати дослідження та їх обговорення.* При госпіталізації рівень цитокіну ІЛ-1 $\beta$  перевищував контрольні величини більш ніж у 4 рази. На 7-8 добу у хворих на сепсис вміст цитокіну залишався високим ( $P < 0,05$ ) і тільки на 12-16 добу у пацієнтів, котрі одужали, він достовірно ( $P < 0,05$ ) зменшувався, але на 163% перевищував контрольні величини. Рівень системного цитокіну TNF- $\alpha$  у хворих на сепсис та його динаміка були подібні до цитокіну ІЛ-1 $\beta$ : більш ніж у 3 рази вище при госпіталізації, певне зростання ( $P > 0,05$ ) на 7-8 добу та перевищення в 1,5 рази ( $P < 0,05$ ) на 12-16 добу. Вміст ІЛ-6 при госпіталізації був високим: він в 1,5-1,2 рази ( $P < 0,05$ ) перевищував контрольні величини. Рівень ІЛ-10 при госпіталізації був в 11,8 рази більший, ніж контрольні величини та в 2,9 рази більше ( $P < 0,05$ ), ніж у хворих без сепсису. В динаміці дослідження рівень ІЛ-10 був у 1,3-1,4 рази більше ( $P < 0,05$ ), ніж у хворих на СДС без сепсису. Рівень антизапального цитокіну ІЛ-2 лишився впродовж всього часу на 20-26% ( $P < 0,05$ ) нижче, ніж контрольні величини, проте достовірної різниці з показниками у хворих на ускладнений СДС не відзначено ( $P > 0,05$ ).

*Висновки.* Порушення цитокінової регуляції у хворих на сепсис призводить до розвитку важких імунних розладів – від дисфункції до дисбалансу та імунодепресії. Динаміка змін вмісту цитокінів у сироватці крові свідчить про залежність дисбалансу цих показників від важкості запального процесу. Визначення цитокінового статусу у хворих на сепсис має велике прогностичне значення, оскільки вміст про- та антизапальних цитокінів, їх співвідношення віддзеркалює інтенсивність альтеративно-деструктивних та регенаторно-відновлювальних процесів, динаміку і прогресування захворювання.

**Ключові слова:** цитокіновий статус, сепсис, летальність.



### Вступ

Розвиток медичної науки, вдосконалення інвазивних та неінвазивних методів обстеження і хірургічного лікування хворих на сепсис дозволяють сьогодні говорити про якісно новий етап надання допомоги пацієнтам. Проте багато питань методологічного підходу до лікування та тлумачення деяких аспектів потребують вивчення та з'ясування [1, 2, 3].

Цитокіни – це подібні на гормони специфічні білки, основна маса яких продукується лімфоцитами. Утворення та виділення цитокинів відбувається короткочасно і чітко регулюється. В цілому їх діяльність можна характеризувати як забезпечення взаємодії між клітинами та системами; регуляцію запальних реакцій та участь у розвитку аутоімунних процесів [4, 5, 6].

Цитокіни викликають ефекти, які подібні з проявами гострих та хронічних інфекційних захворювань, а по своїй суті мають здібності викликати запалення (прозапальні) та перешкоджати розвитку запального процесу (протизапальні) [7, 8, 9].

Відомо, що найважливішими цитокінами є інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ) та деякою мірою – інтерлейкін-2 (IL-2) й інтерлейкін-6 (IL-6). При інвазії в організм інфекції продукція та виділення цитокинів починаються на місці вторгнення мікроорганізмів. Крім цього вони мають системну дію: активують імунну систему, ендокринну, нервову та систему гомеостазу. Контроль за дією прозапальних цитокинів здійснюється протизапальними цитокінами, в першу чергу – інтерлейкіном-10 (IL-10). Співвідношення між ними – важливий момент в регуляції виникнення та розвитку запального процесу. Від цього балансу залежить перебіг захворювання та його наслідки [10, 11].

Отже, для розробки індивідуальних підходів до лікування зазначених пацієнтів, на рівні з визначенням стану клітинної і гуморальної ланок імунітету необхідно враховувати стан цитокінового статусу.

### Мета

З'ясувати динаміку змін найбільш важливих цитокинів у хворих на сепсис.

### Матеріали та методи досліджень

Обстежено 126 хворих на сепсис, причиною якого був ускладнений синдром діабетичної стопи (СДС). Всі пацієнти перебували на лікуванні в міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи м. Запоріжжя за період з 2005 по 2025 рр.

Середній вік пацієнтів склав ( $62,8 \pm 3,4$ ) років. Середня тривалість цукрового діабету (II типу) була ( $12,1 \pm 3,2$ ) років.

Серед супутньої патології найчастіше траплялися: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба та ожиріння. У 114 (90,9%) пацієнтів зазначена патологія була симультанною.

Причиною сепсису у 115 хворих були «вологі» гангрени нижніх кінцівок. Вони спостерігались у 91,3% випадків, у інших 11 хворих (8,7%) пусковим моментом розвитку сепсису були флегмони та розповсюджений остеомиєліт стопи.

Усі пацієнти були оперовані під загальним знеболенням, проте останнім часом часто застосовувалась подовжена блокада сідничного нерва. Їм виконано різноманітні оперативні втручання: некректомії, розтин абсцесів та флегмон, ампутації пальців і ділянки стопи, ампутації на рівні гомілки та стегна. Післяопераційна летальність склала 30,4% (померло 38 хворих).

Комплекс лікувальних заходів у хворих включав: компенсацію вуглеводного обміну; антибактеріальну терапію; нестероїдні протизапальні засоби; препарати, що поліпшують метаболізм нервової тканини; дезагреганти; низькомолекулярні гепарини, дезінтоксикаційну терапію; корекцію супутньої патології; хірургічне втручання і лікування ран; розвантаження кінцівки.

Визначення цитокинів у периферичній крові здійснювали за допомогою ІФА. Дослідження проводили в динаміці: при госпіталізації, на 7-8 і 12-16 добу післяопераційного періоду. Контрольні величини цитокинів отримали у 18 хворих на цукровий діабет II типу без наявності сепсису.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного пакета «Statgraphics Plus for Windows 7,0».

### Результати досліджень та їх обговорення

При госпіталізації рівень цитокіну IL-1 $\beta$  перевищував контрольні величини більш ніж у 4 рази. На 7-8 добу у хворих на сепсис вміст цитокіну залишався високим ( $P < 0,05$ ) і тільки на 12-16 добу у пацієнтів, котрі одужали, рівень IL-1 $\beta$  достовірно ( $P < 0,05$ ) зменшувався, але на 163% перевищував контрольні величини. Зазначені зміни свідчать про те, що запальний процес, який розвивається у хворих, взаємопов'язаний з цитокіновими імунологічними процесами. Надлишковий синтез IL-1 $\beta$  у хворих на сепсис може сприяти інтенсивному зросту пула проліферативних клітин, їх диспластичним змінам, які прямо пропорційні важкості захворювання.

Рівень системного цитокіну TNF- $\alpha$  у хворих на сепсис та його динаміка була подібною до цитокіну IL-1 $\beta$ : більш ніж у 3 рази вище при госпіталізації, певне зростання ( $P > 0,05$ ) на 7–8 добу

Динаміка вмісту цитокінів у хворих з гнійно-некротичними процесами стопи діабетика та сепсисом (M±m)

Показники, пкг/мл	Контроль n = 18	Терміни дослідження					
		Гнійно-некротичні процеси СДС			Сепсис Δ		
		При госпіт.	7-8 доба	12-16 доба	При госпіт.	7-8 доба	12-16 доба
IL-1β	2,3±0,02	4,8±0,04*	3,7±0,02*	2,9±0,03	9,9±0,8**	9,8±0,6**	3,7±0,07**
IL-2	4,3±0,03	3,7±0,03*	4,0±0,04*	4,1±0,02	3,2±0,02**	3,4±0,04**	3,4±0,02**
TNF-α	3,6±0,03	10,2±0,08*	5,9±0,03*	4,8±0,03*	11,3±0,7**	12,1±0,6**	5,4±0,07**
IL-6	9,4 ±0,06	9,4±0,6*	14,3±1,2*	14,4±0,9*	13,9±1,3**	16,7±1,4**	10,8±0,8**
IL-10	4,1±0,04	16,7±1,4*	16,4±1,3*	15,8±1,1*	48,3±2,7**	21,4±1,6**	20,9±1,4**

Примітки. \* –  $P < 0,05$  відносно контрольних величин; \*\* –  $P < 0,05$  відносно групи хворих на ускладнений СДС; Δ – хворі на сепсис, котрі видужали.

та перевищення в 1,5 рази ( $P < 0,05$ ) на 12–16 добу. Зазначені зміни прозапальних цитокінів свідчать про важливу роль цитокінових медіаторів у підтримці гомеостазу.

Вміст IL-6 у хворих на сепсис при госпіталізації був високим: він в 1,5–1,2 рази ( $P < 0,05$ ) перевищував контрольні величини. Це свідчить про те, що IL-6 корелює зі ступенем активності запалення.

Найбільш виразні зміни відмічено при вивченні рівня IL-10, який при госпіталізації був в 11,8 рази більше, ніж контрольні величини та в 2,9 рази більше ( $P < 0,05$ ), ніж у хворих без сепсису. В динаміці дослідження рівень IL-10 був у 1,3–1,4 рази більше ( $P < 0,05$ ), ніж у хворих на СДС без сепсису. Тобто, зміни вмісту IL-10 в сироватці крові можуть бути використані, в деякій мірі, для прогнозування тяжкості перебігу захворювання і вибору тактики лікування.

Рівень антизапального цитокіну IL-2 у хворих із гнійно-запальними процесами СДС в динаміці дослідження залишалися близькими до контрольних величин за винятком показника при госпіталізації  $-3,7 \pm 0,03$  пкг/л, що на 14% нижче ( $P < 0,05$ ). У хворих на сепсис вміст IL-2 залишався впродовж всього часу на 20–26 % ( $P < 0,05$ ) нижче, ніж контрольні величини, проте достовірної різниці з показника-

ми у хворих на СДС не відзначено ( $P > 0,05$ ). Вміст цитокінів у хворих на ускладнений СДС та сепсис представлено в табл. 1.

### Висновки

1. Порушення цитокінової регуляції у хворих на сепсис призводить до розвитку важких імунних розладів – від дисфункції до дисбалансу та імунодепресії.

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

3. Визначення цитокінового статусу у хворих на сепсис має велике прогностичне значення, оскільки вміст про- та антизапальних цитокінів, їх співвідношення відображає інтенсивність альтеративно-деструктивних та регенераторно-відновлювальних процесів, динаміку і прогресування захворювання.

### Перспективи подальших досліджень

Встановлений нами напрямок змін цитокінового статусу у хворих на сепсис дозволить провести вибір патогенетично обґрунтованої терапії, визначити безпосередню діагностичну цінність його, беручи до уваги його непатогномонічні відхилення, що, однак, не виключає його опосередкованого значення.

### REFERENCES

- Pikuza AV, Rashitov LF, Mitronin MI. Sovremennye podhody v lechenii pacientov s sindromom diabeticheskoy stopy. Lechashhij vrach. 2018;6:78-9. <https://www.lvrach.ru/2018/06/15436990/>.
- Gotz J, Lange M, Dullien S, et al. Off-loading strategies in diabetic foot syndrome-evaluation of different devices. Int Orthop. 2017;41(2):239-46. doi: 10.1007/s00264-016-3358-1. Epub 2016 Dec 9.
- Peters I EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic Diabetes Metab. Res. Rev. 2016;32(1):145-53. doi: 10.1002/dmrr.2706.
- Trybushnoi OV, Shapoval SD, Savon IL, Slobodchenko Liu. Mikrobnyi peizazh hniinykh oseredkiv u khvorykh z uskladnenym syndromom diabetichnoi stopy ta pry rozvytku sepsysu. Ukrainskyi zhurnal khirurhii. 2017;1(32):35-9. [http://www.ujs.dsmu.edu.ua/journals/2017/UZH\\_1\(32\)\\_2017](http://www.ujs.dsmu.edu.ua/journals/2017/UZH_1(32)_2017)
- Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ, et al. Effect of systemic insulin treatment on diabetic wound healing Wound Repair Regen. 2017;25(2): 288-91. doi: 10.1111/wrr.12514. Epub 2017 Feb 20.
- Byrne L, Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? Ann Intensive Care. 2017;7:4. Published online 2017 Yan 3. doi: 10.1186/sl 3613-016-0231-8.
- Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. British Journal of Anaesthesia. 2016; 116 (3): 339-49. doi:10.1093/bjlaev349.
- Won Dac Park, Zmijewski Y. Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis Infection & Chemotherapy. 2017;49(1):10-21. doi: 10.3947/ic.2017.49.1.10.



9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 1-74. Онлайн версія DOT. 10.1007 / s00134-017-4683-6.
10. Byrne L, Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Ann Intensive Care.* 2017;7:4. Published online 2017 Yan 3. doi: 10.1186/sl3613-016-0231-8.
11. Won Dac Park, Zmijewski Y. Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis Infection & Chemotherapy. 2017;49(1):10-21. doi: 10.3947/ic.2017.49.1.10.

## CHANGES IN CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH SEPSIS

S. D. Shapoval

**Abstract.** *Introduction.* Despite the development of medical science, many issues of the methodological approach to the treatment of patients with sepsis require additional study and clarification. This applies, first of all, to the features of cytokine status.

*Purpose of the study.* To determine the dynamics of changes in the most important cytokines in patients with sepsis.

*Materials and methods.* 126 patients with sepsis, the cause of which was complicated by diabetic foot syndrome (SCD), were examined. All patients were treated in the city purulent-septic center with diabetic foot beds in Zaporizhia for the period from 2005 to 2025. The average age of patients was  $(62,8 \pm 3,4)$  years. The average duration of diabetes mellitus (type II) was  $(12,1 \pm 3,2)$  years. The cause of sepsis in 115 patients was “wet” gangrene of the lower extremities. They were observed in 91,3% of cases, in the remaining 11 patients (8,7%) the trigger for the development of sepsis was phlegmon and widespread osteomyelitis of the foot. All patients were operated on under general anesthesia, Postoperative mortality was 30,4% (38 patients died).

*Results of the study and their discussion.* During hospitalization, the level of cytokine IL-1 $\beta$  exceeded control values by more than 4 times. On days 7–8 in patients with sepsis, the cytokine content remained high ( $P < 0,05$ ) and only on days 12–16 in patients who recovered, it significantly ( $P < 0,05$ ) decreased, but by 163% exceeded the control values. The level of the systemic cytokine TNF- $\alpha$  in patients with sepsis and its dynamics was similar to the cytokine IL-1 $\beta$ : more than 3 times higher during hospitalization, a certain increase ( $P > 0,05$ ) on days 7–8 and a 1,5-fold increase ( $P < 0,05$ ) on days 12–16. The IL-6 content during hospitalization was high: it exceeded the control values by 1,5–1,2 times ( $P < 0,05$ ) The level of IL-10 at hospitalization was 11,8 times higher than the control values and 2,9 times higher ( $P < 0,05$ ) than in patients without sepsis. In the dynamics of the study, the level of IL-10 was 1,3–1,4 times higher ( $P < 0,05$ ) than in patients with SCD without sepsis. The level of the anti-inflammatory cytokine IL-2 remained 20–26% ( $P < 0,05$ ) lower than the control values throughout the time, but no significant difference with the indicators in patients with complicated SCD was noted ( $P > 0,05$ ).

*Conclusions.* Cytokine dysregulation in patients with sepsis leads to the development of severe immune disorders - from dysfunction to imbalance and immunosuppression. The dynamics of changes in the content of cytokines in the blood serum indicates the dependence of the imbalance of these indicators on the severity of the inflammatory process. Determination of cytokine status in patients with sepsis has great prognostic significance, since the content of pro- and anti-inflammatory cytokines, their ratio reflects the intensity of alterative-destructive and regenerative-restorative processes, the dynamics and progression of the disease.

**Keywords:** *cytokine status, sepsis, lethality.*

### Відомості про автора

Шаповал С.Д. — ORCID — <https://orcid.org/0000-0001-8516-9494>, E mail: shapoval.s.d@gmail.com, +38 050-987-69-02