

## Використання імуноткорекуючої терапії в комплексному лікуванні хірургічних форм бешихи

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

Запорізька медична академія післядипломної освіти

## Application of the immune-correcting therapy in complex treatment of surgical forms of erysipelas

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

Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education

### Реферат

**Мета.** З'ясувати ефективність імуноткорекуючої та імунотстимулюючої терапії в комплексному лікуванні хворих з хірургічними формами бешихи.

**Матеріали і методи.** Ретроспективно проаналізовано 284 історії хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Центрі гнійно-септичної хірургії Запорізької міської лікарні №3 за період 2016 – 2021 рр.

**Результати.** У хворих з еритематозною формою бешихи розладів у клітинній і гуморальній ланках імунітету не виявлено. Формула імунних розладів при бульозній формі мала такий вигляд:  $CD_3^{+1}, CD_4^{+1}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$ , що свідчило про дисбаланс імунної системи I ступеня, можливо, компенсаторного характеру; при флегмонозній –  $CD_3^{+1}, CD_4^{-1}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$ , що свідчило про імунні розлади I ступеня, при некротичній –  $CD_3^{-2}, CD_4^{-2}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$ , що свідчило про III ступінь імунних розладів.

**Висновки.** Призначення ербісолу-екстра та лаферону при деструктивних формах бешихи патогенетично обгрунтоване та може бути використане в комплексному лікуванні захворювання.

**Ключові слова:** хірургічні форми бешихи; імуноткорекуюча терапія; імунотстимулююча терапія.

### Abstract

**Objective.** To investigate the efficacy of immunomodulating and immunostimulating therapy in complex treatment of patients, suffering surgical forms of erysipelas.

**Materials and methods.** Retrospectively and prospectively there were analyzed 284 patients' hospital charts, who were treated stationary in Centre of Purulent-Septic Surgery of Zaporizhzhya Municipal Hospital №3 in 2016 – 2021 yrs.

**Results.** In patients, suffering erythematous form of erysipelas, disorders in cellular and humoral chains of immunity were not revealed. The immune disorders formula in bullous form was following:  $CD_3^{+1}, CD_4^{+1}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$ , what witnessed about imbalance of the immune system Degree I, of possibly compensatory character; in a phlegmonous one –  $CD_3^{+1}, CD_4^{-1}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$ , witnessing actuality of the immune disorders of Degree I, while in the necrotic one –  $CD_3^{-2}, CD_4^{-2}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$ , trusting presence of the immune disorders of Degree III.

**Conclusion.** Administration of erbisol-extra and laferon for destructive forms of erysipelas is pathogenetically substantiated and may be applied in complex treatment of the disease.

**Keywords:** surgical forms of erysipelas; immunomodulating therapy; immunostimulating therapy.

Протягом останніх років значно зросла кількість хворих з інфекціями, обумовленими бета-гемолітичним стрептококом групи А. За вибірковими даними середня захворюваність бешихою в країнах Європи становить 4,3 на 10 000 дорослого населення. Найбільш тяжкий перебіг мають деструктивні форми бешихи [1].

Дедалі частіше відбувається зміна клінічної симптоматики та перебігу захворювання з розвитком тяжких ускладнень і сепсису. У структурі гнійно-некротичних ускладнень, які потребують хірургічного втручання, частка ускладнених форм бешихи становить від 6,7 до 21% [2].

Використання стандартних хірургічних методів лікування не завжди приносить бажані результати. Незважаючи на безліч способів хірургічного лікування ускладнених форм бешихи, проблема не втрачає своєї

актуальності через зниження ефективності застосовуваних препаратів, резистентність мікроорганізмів до проведеної терапії, зниження імунологічної і загальної реактивності організму пацієнтів [3].

Патогенез бешихи багатогранний, і в умовах ранового процесу відбувається не тільки порушення клітинної і морфологічної архітектоники шарів шкіри, а й, що головне, дисбаланс регуляторних систем організму, особливо, складного комплексу імунологічних реакцій, у яких беруть участь, поряд з іншими клітинами, лімфоцити і гранулоцити крові [4, 5].

Багато авторів на підставі результатів проведених ними досліджень вказують на провідну роль в патогенезі бешихи неадекватної імунної відповіді, обумовленої бета-гемолітичним стрептококом, не акцентуючи, в якій саме ланці імунної системи відбуваються найбільш виражені

ні порушення і як вони впливають на подальший перебіг захворювання [5, 7].

Дослідження імунного статусу з виявленням і поглибленим вивченням найбільш виражених його ланок дозволило б призначати патогенетично обґрунтовану імунокорекцію і запобігати ускладненням захворювання.

Таким чином, проблема лікування хірургічних форм бешихи залишається далекою від свого рішення та не втрачає своєї актуальності.

Мета дослідження: з'ясувати ефективність імуномодулюючої та імуностимулюючої терапії в комплексному лікуванні хворих з хірургічними формами бешихи.

### Матеріали і методи дослідження

Ретро- і проспективно проаналізовано 284 історії хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Центрі гнійно-септичної хірургії Запорізької міської лікарні № 3 за період 2016 – 2021 рр. Основну групу склали 114, контрольну – 170 пацієнтів. У всіх хворих при госпіталізації була діагностована бешиха: еритематозна – у 59 (20,8%), бульозна – у 69 (24,3%), флегмонозна – у 116 (40,8%), некротична – у 40 (14,1%). Рецидив захворювання відмічено у 46 (16,2%) пацієнтів. Чоловіків було 117 (41,2%), жінок – 167 (58,8%). Вік пацієнтів становив  $(62,1 \pm 2,6)$  року. Діагноз верифікували на підставі клініко-анамнестичних даних згідно з класифікацією В. Л. Черкасова (1986) [8].

Слід відзначити, що мікрофлора первинних осередків при деструктивних формах бешихи змінилась як у кількісному, так і в якісному відношенні. Дедалі частіше стрептокок висівається у складі мікробних асоціацій.

Якісний склад мікрофлори і чутливість виділених культур до антибіотиків визначали на автоматичних мікробіологічних аналізаторах «Vitek-2» та «ВАСТ/ALERT» (Франція).

Всі обстежені пацієнти народилися і проживають на території Запорізької області. Вони дали поінформовану письмову згоду на участь у дослідженні, яке було схвалене комітетом з біоетики Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. Дослідження проводили відповідно до етичних і морально-правових вимог Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2020 р.

Для оцінки імунного статусу визначали субпопуляції лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл до антигенів CD3 + (Т-лімфоцити), CD4 + (Т-хелпери), CD8 + (Т-супресори), CD16 + (клітини-кілери), CD22 + (зрілі В-лімфоцити), а також розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ)  $CD4 + / CD8 +$ . Використовувалися реагенти фірми «Гранум» (Харків).

Порушення імунної системи виявляли за універсальним методом оцінки імунних розладів, розробленим професором А. М. Земсковим (1996) [9]. У разі отримання позитивних значень оцінювали ступінь активації (стимуляції) імунної системи, негативних – ступінь імунної недостатності. Якщо отримані значення лежали в інтервалі 1 – 33%, це відповідало 1-му ступеню імунних розладів, від 34 до 66% – 2-му ступеню, в межах 67 – 100% – 3-му ступеню.

Статистичні цифрові результати опрацьовані за допомогою програми Statistica (StatSoft Statistica v.6.0.; номер ліцензії програми STA 862D175437Q) з використанням тесту Вальда – Вольфовіца (Wald–Wolfowitz runs test), порівнювалися дві незалежні групи. Різницю вважали статистично значущою при значеннях  $p < 0,05$ .

### Результати

Встановлено, що діагностувати бешиху можливо без спеціального лабораторного обстеження, достатньо даних огляду хворого, епідеміологічного анамнезу й анамнезу хвороби.

У хворих з еритематозною формою бешихи розладів у клітинній і гуморальній ланках імунітету не виявлено.

Формула імунних розладів у хворих з бульозною формою мала такий вигляд:  $CD_3^{+1}, CD_4^{+1}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$ , що свідчило про дисбаланс імунної системи I ступеня, можливо, компенсаторного характеру.

Формула імунних розладів у хворих із флегмонозною формою була такою:  $CD_3^{+1}, CD_4^{-1}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$ , що свідчило про імунні розлади I ступеня.

Формула імунних розладів у хворих з некротичною формою –  $CD_3^{-2}, CD_4^{-2}, CD_8^{-1}, CD_{16}^{-2}, CD_{22}^{-1}$  свідчила про III ступінь імунних розладів.

Таким чином, перебіг майже всіх форм бешихи, як первинних, так і рецидивних, відбувався на тлі вторинного імунодефіциту з різним ступенем імунних розладів.

Тобто хворі з бешиховим запаленням усіх форм, перебіг яких відбувається на тлі вторинного імунодефіциту при I ступені імунних розладів, що, мабуть, є транзиторним станом, корекції імуномодуляторами не потребують, тоді як хворі з II і III ступенем імунних розладів, будучи імунологічно компрометовані, потребують обов'язкового призначення імуномодуляторів. При цьому ербісол-екстра посилює дію антибактеріальних засобів, екзогенних інтерферонів і зменшує їх токсичну дію. Ми його призначали виключно у складі комплексної терапії та вводили внутрішньом'язово щоденно по 2 мл протягом 20 діб 2 рази на добу, вранці за 1 – 2 години до їди та ввечері через 2–3 години після їди.

Лаферон характеризується широким спектром біологічної активності. Першорядне значення має його виражена імуностимулююча дія. Препарат регулює взаємовідносини між ланками клітинного і гуморального імунітету. Під впливом інтерферону прискорюється диференціювання і підвищується активність клітин природних кілерів і Т-лімфоцитів, які визначають активну реакцію клітинного імунітету. Він регулює продукцію медіаторів запалення, впливає на міграцію клітин запалення в патологічний осередок, стимулює фагоцитоз і інші реакції неспецифічного захисту, нормалізує динаміку запального процесу. Застосування цього препарату у складі комплексного лікування дозволяє значно знизити дозу антибактеріальних та інших препаратів, які застосовуються для лікування, скоротити його тривалість. Ми застосовували супозиторії препарату ректально по 1 млн. МО 1 раз на добу протягом 10 діб. Ректальний спосіб введення препарату не супроводжується виражени-

ми побічними реакціями, які зазвичай виникають при парентеральному введенні препаратів інтерферону.

Застосування препарату ербісол–екстра та свічок лаферону у хворих з бульозною формою бешихи приводило до того, що на момент клінічного одужання (8 – 10–та доба) показники  $CD_3^{+1}$ ,  $CD_4^{+1}$ ,  $CD_8^{-1}$ ,  $CD_{16}^{-2}$ ,  $CD_{22}^{-1}$  та ІРІ наближалися до відповідних показників здорових осіб. Тобто, незважаючи на те що деякий дисбаланс імунної системи ще спостерігався, імунні порушення зникали. Клінічно це проявлялося тим, що у хворих основної групи не утворювалися нові були, тоді як у контрольній групі таких хворих було 4 (9,85%).

У хворих із флегмонозною формою бешихи показники  $CD_3^{+1}$ ,  $CD_4^{+1}$ ,  $CD_8^{-1}$ ,  $CD_{16}^{-2}$ ,  $CD_{22}^{-1}$  та ІРІ статистично значущо підвищувалися, а розлади імунної системи переходили в її дисбаланс. Число повторних оперативних втручань було статистично значущо ( $p < 0,05$ ) менше в основній групі.

У пацієнтів з некротичною формою бешихи вираженість імунологічних порушень зменшувалася до більш низького ступеня, але на момент клінічного одужання їх показники все ще перевищували контрольні величини. Як і у хворих з флегмонозною формою бешихи, кількість повторних оперативних втручань у хворих з некротичною формою була меншою, ніж у контрольній групі.

## Обговорення

Висока поширеність бешихи в популяціях, тенденція до формування рецидивного перебігу після першого епізоду захворювання (у 25 – 50% хворих), поява трофічних виразок, розвиток гнійно–запальних процесів (у 19 – 24% хворих) тощо призводять до інвалідизації хворих з наступною втратою ними працездатності [4, 8]. Летальність при некротичній формі бешихи коливається від 5,8 до 81% [4, 7].

Число робіт, присвячених вивченню стану імунної системи в цілому і її окремих ланок при бешиховому запаленні, незначне.

Патогенез бешихи характеризується порушеннями місцевого імунітету, недостатністю клітинної і гуморальної ланок імунітету, підвищеною сенсibiliзацією організму до антигенів бета–гемолітичного стрептококу серогрупи А (за Ленсфільдом), формуванням хронічного перебігу захворювання, зумовленого внутрішньодермальним збереженням L–форм стрептококу у вигляді вогнищ ендогенної інфекції, в тому числі в макрофагах дерми, а також надлишковим виробленням Т–лімфоцитами і мононуклеарами цитокинів, що чинять біопшкоджувальну дію [1, 8].

Перебіг практично всіх форм бешихи, як первинних, так і рецидивних, відбувається на тлі вторинного імунодефіциту з різним ступенем імунних розладів. Тому питання проведення імуномодуючої та імуностимулюючої терапії має, безумовно, як теоретичний, так і практичний інтерес.

## Висновки

1. Отримані результати досліджень клітинної ланки імунної системи сприяють виробленню підходів до при-

значення патогенетично обґрунтованої імунокорекції, що дозволяє домогтися стійкої ремісії або, як мінімум, зниження ризику хронізації чи обтяження захворювання.

2. Хворі з бешиховим запаленням усіх форм, перебіг яких відбувається на тлі вторинного імунодефіциту при I ступені імунних розладів, що, мабуть, є транзиторним станом, корекції імуномодуляторами не потребують, тоді як хворі з II і III ступенем, будучи імунологічно компрометовані, потребують обов'язкового призначення імуномодуляторів.

3. Призначення ербісолу–екстра та лаферону при деструктивних формах бешихи патогенетично обґрунтоване та може бути використане в системі комплексного лікування.

**Фінансування.** Це дослідження є фрагментом науково–дослідної роботи Інституту сепсису Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Сепсис у хворих на хірургічні форми бешихи».

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

**Конфлікт інтересів.** Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, заявили, що вони не мають конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

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

## References

1. Brazhnik EA, Ostroushko AP. Erysipelas in surgical practice. Scientific Review. Medical sciences. 2016;(4):14–17. Russian.
2. Gopatsa GV, Ermakova LA. Erysipelas: current state of the problem Scientific Almanac. 2016;(1–2):364–6. Russian. doi: 10.17117/na.2016.01.02.364.
3. Zemskov AM, Zemskov VM, Chereshev VA, Reshetnikov SS, Galimzyanov HM, Zemskova VA. Moscow: Triada–X; 2011. 288 p. Russian. ISBN 978–5–8249–0162–7.
4. Nikolov VV, Ospanbekova NK, Denefil EV, Pokryshko EV, Volchev VI, Guleva DV, Marina SS. Immune and neuroregulatory disorders in erysipelas. Clinical immunology. Allergology. Infectology. 2015;(1): 43–48. Russian.
5. Bashkina OA, Samotrueva MA, Azhikova AK, Paknova LR. Neuroimmunoenocrine regulation of the skin functioning. Medical Immunology (Russia). 2019;21(5):807–20. Russian. doi: 10.15789/1563–0625–2019–5–807–820.
6. Cherkasov VL, Matkovsky VS, Ivanov AI. Rozha. Leningrad: Medicine; 1986. 200 p. Russian.
7. Shapoval SD, Vasilevska LA. Variety of diagnosed microorganisms in patients with erysipelas. Art of Medicine. 2021; (2):140–3. Ukrainian. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.140.
8. 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.
9. Yang SS, Chandran NS, Huang JX, Tan KB, Aw DC. A Fatal Case of "Bullous Erysipelas–like" Pseudomonas Vasculitis. Indian J Dermatol. 2016 Jan–Feb;61(1):120. doi: 10.4103/0019–5154.174095. PMID: 26955132; PMCID: PMC4763643.

Надійшла 21.04.2021