

**ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ ІЗ ІНФЕКЦІЄЮ ДІЛЯНКИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ ПІСЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

vykhtyuk@gmail.com

Критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК) характеризується високою поширеністю, важкою клінікою та частими ускладненнями. Результати реконструктивних оперативних втручань з приводу КІНК можуть погіршуватися в результаті розвитку інфекції ділянки хірургічного втручання (ІДХВ), що може стати загрозою для функціонування шунтування та життя хворого. На особливості перебігу ІДХВ впливає імунний статус пацієнтів, зокрема рівень про- та протизапальних цитокінів та цитокинового балансу. Метою роботи було вивчити стан окремих ланок імунної відповіді шляхом визначення динаміки досліджуваних імунологічних показників у сироватці крові пацієнтів із ІДХВ після реконструктивних втручань з приводу КІНК та ексудаті, отриманому під час місцевого лікування шляхом вакуум-асистованої (ВАК) терапії. Серед обстежених 135 пацієнтів у 37,78% (51 особа) виявлено I стадію ІДХВ, у 33,33% (45 осіб) – II стадію та у 28,89% (39 осіб) – III стадію ІДХВ за Szilagyi. Пацієнти із II та III стадіями ІДХВ були поділені на групи в залежності від локального лікування ускладненої рани. У основній групі, де місцево застосовували ВАК-терапію, динаміка досліджуваних імунологічних показників демонструвала приріст протизапальних та зниження прозапальних параметрів на етапах раннього післяопераційного періоду відносно групи порівняння ( $p < 0,001$ ). Таким чином, визначення концентрацій досліджуваних показників, а саме про- та протизапальних цитокінів, а також показника цитокинової рівноваги, у сироватці крові та ексудаті з інфікованих ранових порожнин пацієнтів із ІДХВ прооперованих з приводу КІНК в динаміці проведеного лікування дозволило оцінювати ВАК-терапію як більш ефективну щодо загального процесу в ділянках інфікованих післяопераційних ран.

**Ключові слова:** інфекція ділянки хірургічного втручання, критична ішемія нижніх кінцівок, імунологічні показники, ВАК-терапія.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Обґрунтування діагностичної та лікувальної тактики у пацієнтів із хірургічною патологією серця та магістральних судин у загальній та трансплантаційній хірургії» (№ державної реєстрації – 0120U002130).

**Вступ.** Критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК) є найважчим проявом патології периферичних артерій. Згідно закордонних епідеміологічних даних, поширеність цієї судинної патології у світі характеризується появою 400 нових випадків на 1 мільйон населення [1, 2]. Медико-соціальне значення КІНК

визначається високими показниками розповсюдженості, важким клінічним перебігом, частими ускладненнями, вагомим впливом на якість життя пацієнта та летальними наслідками. Найбільш ефективним методом лікування цього контингенту хворих є реваскуляризація, яка дозволяє зберегти життєздатність кінцівки і попередити інвалідизацію населення [3, 4, 5]. Результати реконструктивних оперативних втручань можуть погіршуватися в результаті розвитку хірургічної інфекції [6, 7]. Особливу цікавість становлять дослідження інфекційних ускладнень, що розвиваються в ділянці хірургічного доступу і можуть негативно вплинути на функціонування шунтування. Такі ускладнення зустрічаються у 4-25 % прооперованих пацієнтів [8] і ставлять під загрозу не лише збереження кінцівки, але й життя хворого [9]. Одну з провідних ролей у виникненні ІДХВ відіграють зміни реактивності організму, що супроводжуються порушеннями захисних імунних механізмів [10, 11]. Особливості клінічного перебігу ІДХВ та контроль якості комплексного системного та місцевого лікування вимагають використання динамічного моніторингу ендогенних параметрів. Останні публікації свідчать про високу інформативну та прогностичну значущість цитокінів як маркерів запальної реакції [12, 13, 14]. Показовим дослідженням сироватки крові є визначення цитокинової рівноваги, до складу якої входять про- та протизапальні інтерлейкіни. Однак маловивченим залишається стан даних імунологічних показників локально в ділянці інфікованої ранової поверхні, а особливо їх рівні в динаміці лікування. Вивчення концентрацій цитокінів та стану цитокинового балансу дозволяє оцінити перебіг ранового процесу (РП), а також ефективність окремих тактик лікування у хворих із різними стадіями ІДХВ, що були прооперовані з приводу КІНК [15].

**Метою роботи** стало визначення стану окремих ланок імунної відповіді шляхом визначення динаміки досліджуваних імунологічних показників у сироватці крові пацієнтів із ІДХВ після реконструктивних втручань з приводу КІНК та ексудаті, отриманому під час місцевого лікування шляхом ВАК-терапії.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження було виконано з урахуванням основних положень GCP ICHN та Гельсинської декларації з біомедичних досліджень та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002). Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні. У клініці кафедри хірургії № 2 ЛНМУ імені Данила Галицького на базі відділення судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні нами було обстежено 135 осіб із ІДХВ, що виникла після

Таблиця 1 – Середній вік пацієнтів у групах лікування

ІДХВ за класифікацією Szilagyi	Групи пацієнтів в залежності від схеми лікування				Достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння (p)
	Основна група		Група порівняння		
	n	Вік хворих (M±m) роки	n	Вік хворих (M±m) роки	
Стадія II	23	65,39±2,16	21	66,57±2,05	>0,05
Стадія III	18	64,89±2,30	17	66,82±2,04	>0,05
Разом	41	65,17±1,56	38	66,68±1,44	>0,05

**Примітки:** достовірність різниці між показниками середнього віку при II та III стадіях перебігу ІДХВ: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001.

реконструктивних операцій з приводу КІНК. Пацієнти були поділені на три групи, що відповідали I, II та III стадіям ураження післяопераційної рани за класифікацією Szilagyi (1972 р.). Поверхнєве ураження лише шкіри (I стадія за Szilagyi) виявлено у 51 пацієнта (37,78%), II та III стадії за Szilagyi були діагностовані у 45 (33,33%) та 39 (28,89%) пацієнтів, відповідно. Усім пацієнтам було проведено комплексне лікування інфекції ділянки хірургічного втручання (ІДХВ). В динаміці лікування 5 пацієнтам було виконано високі ампутації внаслідок ускладнень зі сторони реконструкції. У 3 хворих розвинувся тромбоз реконструкції та у 2 осіб спостерігали арозивну кровотечу. Один пацієнт відмовився від запропонованого лікування, і був виписаний із стаціонару на амбулаторне лікування по місцю проживання. Таким чином, комплексне лікування було здійснено 53, 44 та 35 пацієнтам – із I, II та III стадіями ІДХВ, відповідно.

Пацієнтам із I стадією ІДХВ проводилась місцева терапія з використанням антисептиків для присушення та демаркації інфекційного вогнища. Після відмежування уражених тканин (сухого некрозу) проводилась некректомія з подальшим веденням рани шляхом загоєння вторинним натягом.

В залежності від методики лікування хворих із II та III стадіями ІДХВ поділили на дві групи – основну і порівняння, які практично рівноцінні за важкістю та клінічним перебігом.

У основній групі застосовували розпрацьований нами лікувальний комплекс (схема лікування № 1), у групі порівняння – загальноприйнятну схему лікування (схема лікування № 2). До основної групи увійшли 41 пацієнт, серед яких у 23 осіб глибина ускладненої післяопераційної рани відповідала II стадії за класифікацією Szilagyi (56,10%) та у 18 осіб – III стадії за класифікацією Szilagyi (43,9%). До групи порівняння увійшли 38 пацієнтів, серед яких у 21 осіб ІДХВ відповідала II стадії (55,26%) та у 17 осіб – III стадії згідно класифікації Szilagyi (44,74%).

Усім хворим була здійснена схема загальної терапії, що відповідала післяопераційному періоду судинних реконструкцій, загально-соматичному стану та супутній патології. Комплексне лікування складалось із загальних та місцевих лікувальних схем. Загальне лікування включало системну медикаментозну терапію, дезагрегантну терапію, антикоагулянтну профілактику, блокатори протонної помпи, анальгетики, дієту, режим та лікування супутньої патології. Місце-

ве лікування ІДХВ проводилась згідно принципів перебігу РП. Використовували класифікацію перебігу фаз загоєння ран за М.І. Кузіним (1977): – I фаза – фаза запалення (гнійно-некротична); – II фаза – фаза регенерації (грануляції); – III фаза – фаза утворення й реорганізації рубця (епітелізації). У основній групі лікування на протязі I фази РП використовували метод ВАК-терапії у поєднанні з етапними некректоміями у проміжках між сеансами ВАК для очищення рани від гнійно-некротичних тканин. У групі порівняння на протязі I фази РП було застосовано місцеву терапію методом відкритого ведення, етапних некректомій та промивання порожнин ран розчинами антисептиків. При виявленні ускладненої післяопераційної рани проводилась хірургічна обробка: знімали післяопераційні шви, визначали глибину ураження м'яких тканин ділянки післяопераційної рани та констатували наявність судинної реконструкції у просвіті рани. Щоденно проводили санаційні перев'язки ускладненої рани, під час яких проводили максимально обширні некректомії. Порожнини ран промивали розчинами антисептиків.

Місцева терапія II фази РП у основній групі лікування полягала у використанні ВАК-терапії для евакуації ексудату та пришвидшення фази проліферації, а у групі порівняння – шляхом промивання порожнини рани розчинами антисептиків, контролю рівня ексудату у рані та стимуляції росту грануляційної тканини. Щоденно проводили санаційні перев'язки.

Місцева терапія III стадії РП пацієнтів обох груп полягала у стимуляції епітелізації гранулюючих ранових поверхонь шляхом використання біологічних або мазевих пов'язок. При повному очищенні порожнини рани та наявності гранулюючої ранової поверхні пацієнтам проводили накладання вторинних швів.

Для вивчення окремих параметрів імунологічного стану пацієнтів із ІДХВ проведено визначення концентрації прозапальних цитокінів IL-6 і TNF- $\alpha$ , протизапальних цитокінів IL-2 і IL-10 у сироватці крові. Ступінь цитокінового дисбалансу оцінювали за співвідношенням між про- та протизапальними цитокінами TNF- $\alpha$  та IL-10.

Збір крові здійснювали вранці натщесерце. Визначення рівня імунологічних показників проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів реактивів фірми "Вектор-Бест" на аналізаторі STAT FAX 303 plus у відповідності з рекомендаціями та інструкціями фірми виробника.

Додатково для оцінки ефективності місцевої терапії у основній групі лікування проведено вивчення змін імунологічних показників у ексудаті отриманому з ран під час сеансів ВАК-терапії. Для визначення імунологічних параметрів у ексудаті з ран пацієнтів вивчали концентрації IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-10 та співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10. Принципи методів визначення рівнів досліджуваних показників у ексудаті рани відповідали таким у сироватці крові.

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 8.0 (Statsoft, USA).

Результати дослідження та їх обговорення. Між хворими із II та III стадіями ІДХВ та між хворими основної групи та групи порівняння лікування не виявлено достовірних різниць середнього віку, що відображено у таблиці 1.

Результати дослідження із визначенням кількісного вмісту прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6, протизапальних цитокінів IL-2 та IL-10 та співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10 у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп представлено у таблиці 2.

На початку лікування (1 доба) величини досліджуваних показників IL-2, IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ , а також співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10, у сироватці крові пацієнтів із ІДХВ основної групи не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) від відповідних показників у групі порівняння.

У порівнянні із показниками у 1 добу лікування в результаті проведеної терапії на 7 та 14 доби було зареєстроване поступове зниження ( $p < 0,001$ ) середніх показників вмісту у сироватці крові обох груп хворих із ІДХВ IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ /IL-10. Однак, в основній групі зниження перерахованих показників сироватки крові було більшим ( $p < 0,001$ ). Так, рівень IL-6 у групі хворих, яким було проведено ВАК-терапію, знизився на 64,35% (з 140,32 $\pm$ 1,31 до 50,02 $\pm$ 0,47 пг/мл), а серед хворих, які лікувались методом відкритого ведення лише на 48,40% (з 141,76 $\pm$ 1,37 до 73,15 $\pm$ 0,26 пг/мл); для TNF- $\alpha$  показники зниження становили, відповідно, 46,22% (з 29,99 $\pm$ 0,12 до 16,13 $\pm$ 0,13 пг/мл) та 32,06% (з 29,51 $\pm$ 0,16 до 20,05 $\pm$ 0,27 пг/мл); для співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10 – 71,23% (з 4,38 $\pm$ 0,10 до 1,26 $\pm$ 0,01) та 46,29% (з 4,04 $\pm$ 0,06 до 2,17 $\pm$ 0,03).

За цей же час у сироватці крові обох груп хворих із ІДХВ зросли ( $p < 0,001$ ) рівні протизапальних цитокінів IL-2 та IL-10. Показники приросту концентрації IL-2 та IL-10 були вищими ( $p < 0,001$ ) у осіб, яким місцеве здійснювали ВАК-терапію. Вміст IL-2 у основній групі хворих виріс на 88,89% (з 1,17 $\pm$ 0,03 до 2,21 $\pm$ 0,03 пг/мл), а у групі порівняння на 62,07% (з 1,16 $\pm$ 0,02 до 1,88 $\pm$ 0,02 пг/мл). Показники зростання вмісту IL-10 у групі хворих, які отримали ВАК-терапію, становили 84,34% (з 6,96 $\pm$ 0,13 до 12,83 $\pm$ 0,12 пг/мл), а у хворих, в яких локальне лікування полягало у відкритому веденні, лише 25,89% (з 7,34 $\pm$ 0,08 до 9,24 $\pm$ 0,07 пг/мл).

Нами було здійснено визначення рівнів окремих імунологічних показників у ексудаті пацієнтів із ІДХВ, яким було проведено ВАК-терапію (табл. 3). Протягом 1 сеансу (4-5 доба) ВАК-терапії ексудат був отриманий у 41 хворого. На 8-9 добу (2 сеанс ВАК-терапії) кількість хворих, з ран яких був одержаний ексудат, зменшилась до 32 осіб, а на 12-13 добу (3 сеанс ВАК-терапії) до 24 осіб.

У результаті проведеного лікування спостерігалось достовірне ( $p < 0,001$ ) поступове зниження з 1 до 3 сеансів середніх показників вмісту в ексудаті, отриманому при ВАК-терапії, прозапальних цитокі-

Таблиця 2 – Динаміка середніх значень окремих імунологічних показників сироватки крові у групах дослідження в залежності від схеми лікування

Дні лікування	Схема лікування № 1 – із застосуванням ВАК-терапії (основна група) (n=41)		Схема лікування № 2 – із застосуванням відкритого ведення (група порівняння) (n=38)		Достовірність різниці між середніми показниками хворих двох груп (p)
	M $\pm$ m	приріст (+/-%)	M $\pm$ m	приріст (+/-%)	
IL-2 (пг/мл)					
1 день	1,17 $\pm$ 0,03	100,00	1,16 $\pm$ 0,02	100,00	>0,05
7 день	1,84 $\pm$ 0,03***	57,26	1,52 $\pm$ 0,02***	31,03	<0,001
14 день	2,21 $\pm$ 0,03***	88,89	1,88 $\pm$ 0,02***	62,07	<0,001
IL-6 (пг/мл)					
1 день	140,32 $\pm$ 1,31	100,00	141,76 $\pm$ 1,37	100,00	>0,05
7 день	70,48 $\pm$ 0,26***	-49,77	86,54 $\pm$ 0,60***	-38,95	<0,001
14 день	50,02 $\pm$ 0,47***	-64,35	73,15 $\pm$ 0,26***	-48,40	<0,001
IL-10 (пг/мл)					
1 день	6,96 $\pm$ 0,13	100,00	7,34 $\pm$ 0,08	100,00	>0,05
7 день	8,76 $\pm$ 0,06***	25,86	8,12 $\pm$ 0,04***	10,63	<0,001
14 день	12,83 $\pm$ 0,12***	84,34	9,24 $\pm$ 0,07***	25,89	<0,001
TNF- $\alpha$ (пг/мл)					
1 день	29,99 $\pm$ 0,12	100,00	29,51 $\pm$ 0,16	100,00	>0,05
7 день	20,52 $\pm$ 0,18***	-31,58	24,62 $\pm$ 0,31***	-16,57	<0,001
14 день	16,13 $\pm$ 0,13***	-46,22	20,05 $\pm$ 0,27***	-32,06	<0,001
TNF- $\alpha$ /IL-10					
1 день	4,38 $\pm$ 0,10	100,00	4,04 $\pm$ 0,06	100,00	<0,05
7 день	2,35 $\pm$ 0,03***	-46,35	3,03 $\pm$ 0,04***	-25,00	<0,001
14 день	1,26 $\pm$ 0,01***	-71,23	2,17 $\pm$ 0,03***	-46,29	<0,001

Примітки: достовірність різниці між показниками 1 дня та 7 днів, а також 1 дня та 14 днів лікування: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

нів: IL-6 на 39,13% (з 168,77 $\pm$ 3,70 до 102,73 $\pm$ 6,20 пг/мл) та TNF- $\alpha$  на 39,91% (з 42,42 $\pm$ 0,75 до 25,49 $\pm$ 0,74 пг/мл) та співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10 на 57,28% (з 7,21 $\pm$ 0,30 до 3,08 $\pm$ 0,18). За цей же період в ексудаті хворих із ІДХВ достовірно ( $p < 0,001$ ) зросли рівні протизапальних цитокінів: IL-2 на 42,31% (з 1,04 $\pm$ 0,06 до 1,48 $\pm$ 0,11 пг/мл) та IL-10 на 45,28% (з 6,14 $\pm$ 0,17 до 8,92 $\pm$ 0,49 пг/мл).

Порівняння величин досліджуваних імунологічних параметрів (IL-2, IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ /IL-10) у ексудаті пацієнтів, яким було проведено ВАК-терапію, в залежності від стадії ІДХВ, не виявило достовірних різниць під час усіх сеансів місцевого лікування (табл. 3).

Як серед хворих із II стадією, так і серед хворих із III стадією ІДХВ концентрації IL-6 і TNF- $\alpha$  та співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10 в ексудаті знизились ( $p < 0,01$ ) на 3 сеанс у порівнянні із показниками на 1 сеанс ВАК-терапії. Значення від'ємного приросту перерахованих параметрів також достовірно не відрізнялись у осіб із II та III стадіями ІДХВ. Так, рівні IL-6 в ексудаті зменшились у пацієнтів із II стадією ІДХВ на 37,71% (з 163,58 $\pm$ 5,30 до 101,89 $\pm$ 7,72 пг/мл), а у хворих із III стадією ІДХВ на 40,95% (з 175,40 $\pm$ 4,70 до 103,57 $\pm$ 10,05 пг/мл); рівні TNF- $\alpha$  в ексудаті знизились на 38,06%

**Таблиця 3 – Динаміка середніх значень окремих імунологічних показників у ексудаті, отриманому під час місцевого лікування шляхом ВАК-терапії, в залежності від стадії ІДХВ за класифікацією Szilagyі**

Сеанси ВАК-терапії	II стадія ІДХВ			III стадія ІДХВ			Достовірність різниці між середніми показниками хворих двох груп (p)
	n	M±m	приріст (+/-%)	n	M±m	приріст (+/-%)	
IL-2 (пг/мл)							
1	23	1,12±0,07	100,00	18	0,94±0,10	100,00	>0,05
2	16	1,18±0,11***	5,36	16	1,18±0,13***	25,53	>0,05
3	12	1,42±0,15**	26,79	12	1,53±0,18**	62,77	>0,05
IL-6 (пг/мл)							
1	23	163,58±5,30	100,00	18	175,40±4,70	100,00	>0,05
2	16	132,24±8,92***	-19,16	16	137,02±11,01***	-21,88	>0,05
3	12	101,89±7,72**	-37,71	12	103,57±10,05**	-40,95	>0,05
IL-10 (пг/мл)							
1	23	6,06±0,20	100,00	18	6,24±0,29	100,00	>0,05
2	16	7,25±0,46***	19,64	16	7,27±0,39***	16,51	>0,05
3	12	8,68±0,72**	43,23	12	9,17±0,69**	46,96	>0,05
TNF-α (пг/мл)							
1	23	41,75±1,04	100,00	18	43,28±1,06	100,00	>0,05
2	16	32,62±1,90***	-21,87	16	32,27±1,91***	-25,44	>0,05
3	12	25,86±1,22**	-38,06	12	25,12±0,88**	-41,96	>0,05
TNF-α/IL-10							
1	23	7,16±0,40	100,00	18	7,28±0,46	100,00	>0,05
2	16	4,98±0,53***	-30,45	16	4,74±0,43***	-34,89	>0,05
3	12	3,23±0,29**	-54,89	12	2,92±0,23**	-59,89	>0,05

**Примітки:** достовірність різниці між показниками 1 та 2 сеансів, а також 1 та 3 сеансів ВАК-терапії: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001.

(з 41,75±1,04 до 25,86±1,22 пг/мл) та на 41,96% (з 43,28±1,06 до 25,12±0,88 пг/мл), відповідно.

Величини співвідношення TNF-α/IL-10 в ексудаті знизилась у хворих із II стадією ІДХВ на 54,89% (з 7,16±0,40 до 3,23±0,29), а у хворих із III стадією ІДХВ на 59,89% (з 7,28±0,46 до 2,92±0,23).

Вивчення динаміки середніх значень імунологічних параметрів у сироватці крові в залежності від схеми лікування на 7 та 14 доби перебігу РП в обох відповідних порівнюваних групах пацієнтів продемонструвало достовірне зниження рівнів прозапальних цитокінів: IL-6 та TNF-α, а також співвідношення TNF-α/IL-10, одночасно із достовірним зростанням вмісту протизапальних цитокінів IL-2 та IL-10. Однак, відповідні показники зниження або зростання були вищими (p<0,01) в основній групі відносно значень у групі порівняння. На 14 добу лікування у сироватці крові в основній групі спостерігалось більше (p<0,001), відносно стандартного лікування, зростання концентрації IL-2 та IL-10 на 88,89% та 84,34%, відповідно. Оцінка вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на 14 добу РП показала більш виражене (p<0,001) зменшення рівнів IL-6 та TNF-α – на 64,35% та 46,22%, відповідно. Ефективність проведеного лікування була підтверджена зменшенням співвідношення TNF-α/IL-10 на 14 добу на 71,23%, що

вказує на зниження ступеня прозапальної активності сироватки крові пацієнтів основної групи. Тоді як, у даний термін у групі порівняння даний показник знизився лише на 46,29% (p<0,001). Під час вивчення рівнів окремих імунологічних показників у ексудаті пацієнтів із ІДХВ, яким було проведено ВАК-терапію, спостерігалось поступове зниження (p<0,001) з 1 до 3 сеансів вмісту IL-6, TNF-α, співвідношення TNF-α/IL-10 та зростання (p<0,001) рівнів IL-2 та IL-10.

**Висновки.** Визначення динаміки кількісного вмісту досліджуваних імунологічних показників у сироватці крові пацієнтів із ІДХВ після реконструктивних втручань з приводу КІНК дозволило вивчити стан окремих ланок імунної відповіді за умов приєднання локальної хірургічної інфекції у ранньому післяопераційному періоді та оцінити їх під час різних схем лікування. Вивчення локальних імунологічних параметрів за допомогою оцінки їх вмісту в ексудаті, отриманому з інфікованих ранових порожнин, дало можливість оцінити ефективність місцевого лікування в динаміці. Так, відносно значень на початку лікування через 7 та 14 днів було зареєстроване (p<0,001) поступове зниження середнього вмісту у сироватці крові обох груп хворих із ІДХВ IL-6 та TNF-α, а також співвідношення TNF-α/IL-10.

В основній групі відносно групи порівняння рівень IL-6 знизився на 64,35% і на 48,40%, TNF-α – на 46,22% і 32,06%, TNF-α/IL-10 – 71,23% та 46,29%, відповідно. За цей же час у сироватці крові обох груп хворих із ІДХВ (p<0,001) вміст IL-2 та IL-10 у основній групі хворих виріс на 88,89% та 84,34%, а у групі порівняння на 62,07% та 25,89%, відповідно. Показники позитивного приросту концентрації протизапальних цитокінів та негативного приросту прозапальних цитокінів були вищими (p<0,001) у осіб, яким місцево здійснювали ВАК-терапію.

Визначення рівнів окремих імунологічних показників у ексудаті пацієнтів із ІДХВ в динаміці дозволило констатувати деактивацію прозапальних механізмів та зростання вмісту протизапальних інтерлейкінів в процесі лікування за допомогою ВАК-терапії. Останнє дало можливість оцінювати ВАК-терапію як більш ефективну щодо запального процесу в ділянках інфікованих післяопераційних ран.

**Перспективи подальших досліджень.** Розпрацювання схем визначення тактики ведення пацієнтів із ІДХВ після артеріальних реконструкцій з приводу КІНК на основі вивчення особливостей імунного статусу даної категорії пацієнтів.

## Література

1. Polonsky TS, McDermott MM. Lower Extremity Peripheral Artery Disease Without Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Review. *JAMA*. 2021;325(21):2188-2198. DOI: 10.1001/jama.2021.2126.
2. Cherniak VA. Khirurhichne likuvannya krytychnoi ishemii nyzhnikh kintsivok. Sertse i sudyny. 2013;1:54-63. [in Ukrainian].
3. Davies MG. Endovascular techniques in limb salvage: cutting, cryo, brachy, and drug-eluting balloons. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013 Apr; 9(2):69-72.
4. Patel SD, Biasi L, Paraskevopoulos I, Silickas J, Lea T, Diamantopoulos A, et al. Comparison of angioplasty and bypass surgery for critical limb ischaemia in patients with infrapopliteal peripheral artery disease. *Br J Surg*. 2016 Sep 21;103(13):1815-22.
5. Utsunomiya M, Takahara M, Iida O, Soga Y, Hata Y, Shiraki T, et al. Limb-Based Patency After Surgical vs Endovascular Revascularization in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Journal of Endovascular Therapy*. 2020;27(4):584-594. DOI: 10.1177/1526602820923388.
6. Serna Santos J, Söderström M, Helminen R, Aho P, Halmesmäki K, Venermo M. Outcome after Hybrid Outflow Interventions for Chronic Limb-threatening Ischemia. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2021;110(2):241-247. DOI: 10.1177/1457496920975608.
7. Inui T, Bandyk DF. Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures. *Semin Vasc Surg*. 2015;28(3-4):201-207.
8. Kehlet M, Jensen LP, Schroeder TV. Risk Factors for Complications after Peripheral Vascular Surgery in 3,202 Patient Procedures. *Ann Vasc Surg*. 2016 Oct;36:13-21.
9. Oberhuber A, Lohr B, Orend KH, Schelzig H, Muehling B. Outcome of Infringuinal Prosthetic Graft Infections Depending on the Surgical Management. *Surg Infect*. 2014 Oct;15(5):606-12.
10. Verdonk F, Einhaus J, Tsai AS, Hedou J, Choisy B, Gaudilliere D, et al. Measuring the human immune response to surgery: multiomics for the prediction of postoperative outcomes. *Current Opinion in Critical Care [Internet]*. 2021 Sep 20;27(6):717-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mcc.0000000000000883>.
11. Bhushan S, Li Y, Huang X, Cheng H, Gao K, Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article. *International Journal of Surgery [Internet]*. 2021 Nov;95:106163. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2021.106163>.
12. Hu Q, Xia X, Kang X, Song P, Liu Z, Wang M, et al. A review of physiological and cellular mechanisms underlying fibrotic postoperative adhesion. *International Journal of Biological Sciences [Internet]*. 2021;17(1):298-306. Available from: .
13. Lenski M, Tonn J-C, Siller S. Interleukin-6 as inflammatory marker of surgical site infection following spinal surgery. *Acta Neurochirurgica [Internet]*. 2020 Oct 29;163(6):1583-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-020-04628-8>.
14. Giannopoulos S, Shammis NW, Cawich I, Staniloae CS, Adams GL, Armstrong EJ. Sex-Related Differences in the Outcomes of Endovascular Interventions for Chronic Limb-Threatening Ischemia: Results from the LIBERTY 360 Study. *Vascular Health and Risk Management [Internet]*. 2020;16:271-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.s246528>.
15. Konnor R, Russo V, Leaprot D, Allen-Bridson K, Dudeck MA, Hebden JN, et al. How infection present at time of surgery (PATOS) data impacts your surgical site infection (SSI) standardized infection ratios (SIR), with focus on the complex 30-day SSI SIR model. *American Journal of Infection Control [Internet]*. 2021 Nov;49(11):1423-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2021.05.002>.

### ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ ІЗ ІНФЕКЦІЄЮ ДІЛЯНКИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ ПІСЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Вихтюк Т. І., Орел Ю. Г., Савченко А. А.

**Резюме.** Оперативне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок (КІНК) може ускладнюватися хірургічною інфекцією. Динаміку перебігу інфекційних ускладнень можна лабораторно оцінити рівнем окремих імунологічних показників сироватки крові та ексудату з рани.

Метою роботи було визначити стан окремих ланок імунної відповіді шляхом визначення динаміки досліджуваних імунологічних показників у сироватці крові пацієнтів із ІДХВ після реконструктивних втручань з приводу КІНК та ексудаті, отриманому під час місцевого лікування шляхом ВАК-терапії.

Нами обстежено та комплексно проліковано 135 осіб із ІДХВ, серед яких I стадія за класифікацією Szilagyі виявлена у 37,78%, II – у 33,33% та III – у 28,89% пацієнтів. Осіб із II та III стадіями поділили на дві групи – 41 пацієнт основної (ВАК-терапія рани) і 23 особи групи порівняння (загальноприйнята схему лікування). У сироватці крові визначали вміст прозапальних (IL-6 і TNF- $\alpha$ ), протизапальних (IL-2 і IL-10) цитокінів та TNF- $\alpha$ /IL-10. Ефективність місцевої терапії спостерігали шляхом виявлення змін даних імунологічних показників у ексудаті з ран.

У результаті лікування у сироватці крові хворих обох груп спостерігалось зростання протизапальних та зниження прозапальних цитокінів. Однак, у основній групі динаміка показників достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялася від таких значень у групі порівняння. Аналогічно у ексудаті з ран спостерігали зниження з 1 до 3 сесій прозапальних цитокінів: IL-6 на 39,13% та TNF- $\alpha$  на 39,91% та співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10 на 57,28%, та зростання протизапальних цитокінів: IL-2 на 42,31% та IL-10 на 45,28%. Такі результати можуть свідчити про високу ефективність запропонованого комплексного лікування інфікованих ран.

**Ключові слова:** інфекція ділянки хірургічного втручання, критична ішемія нижніх кінцівок, імунологічні показники, ВАК-терапія.

### DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH SURGICAL SITE INFECTION AFTER RECONSTRUCTIVE OPERATIONS FOR CRITICAL LIMB ISCHEMIA

Vykhtyuk T. I., Orel Yu. G., Savchenko A. A.

**Abstract.** Surgical treatment of critical limb ischemia (CLI) may be complicated by surgical infection. The dynamics of infectious complications can be assessed in the laboratory by the level of certain immunological parameters of serum and wound exudate.

The aim of the study was to study the state of individual immune response by determining the dynamics of the studied immunological parameters in the serum of patients with SSI after reconstructive interventions for CLI and exudate obtained during local treatment with VAK therapy.

We examined and comprehensively treated 135 people with SSI, among which stage I according to the Szilagyі classification was found in 37.78%, stage II in 33.33% and stage III in 28.89% of patients. Individuals with stage II and III were divided into two groups – 41 patients of the main (VAK-therapy) and 23 persons of the comparison group

(conventional treatment regimen). Serum levels of pro-inflammatory (IL-6 and TNF- $\alpha$ ), anti-inflammatory (IL-2 and IL-10) cytokines and TNF- $\alpha$  / IL-10 were determined. The effectiveness of topical therapy was observed by detecting changes in these immunological parameters in the wound exudate.

As a result of treatment in the serum of patients of both groups there was an increase in anti-inflammatory and a decrease in pro-inflammatory cytokines. However, in the main group the dynamics of indicators significantly ( $p < 0.001$ ) differed from those in the comparison group. Similarly, in exudate from wounds decreased from 1 to 3 sessions of pro-inflammatory cytokines: IL-6 by 39.13% and TNF- $\alpha$  by 39.91% and the ratio of TNF- $\alpha$  / IL-10 by 57.28%, and an increase in anti-inflammatory cytokines: IL-2 – by 42.31% and IL-10 – by 45.28%. Such results may indicate the high effectiveness of the proposed comprehensive treatment of infected wounds.

**Key words:** surgical site infection, critical limb ischemia, immunological parameters, VAC therapy.

**ORCID кожного автора та їх внесок до статті:**

Vykhtyuk T. I.: 0000-0001-5600-7760 <sup>ABCD</sup>

Orel Yu. G.: 0000-0002-2283-7843 <sup>EF</sup>

Savchenko A. A.: 0000-0001-5809-8686 <sup>BD</sup>

**Конфлікт інтересів:**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

---

**Адреса для кореспонденції**

Вихтюк Тарас Ігорович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Адреса: Україна, 79010 м. Львів, вул. Пекарська 69

Тел.: 0676734375

E-mail: vykhtyuk@gmail.com

---

**A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

**Рецензент – проф. Ляховський В. І.**

Стаття надійшла 05.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 16.11.2021 року