

Кополовець Іван,

PhD,

Клініка серцево-судинної хірургії, Кардіоцентр Шаца,
Медичний факультет, Університет Павла Йозефа Шафарікаi.kopolovets@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-2721-6114>

м. Кошице, Словаччина

Вашко Лукаш,

Клініка судинної хірургії,

Східно-Словацький інститут серцево-судинних хвороб,
Медичний факультет, Університет Павла Йозефа Шафарікаmudr.lukas.vasko@gmail.com<https://orcid.org/0009-0004-5526-1731>

м. Кошице, Словаччина

Результати хірургічного лікування пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок та аналіз факторів впливу на прохідність артеріальної реконструкції

Вступ. Тенденція до зростання кількості пацієнтів із ішемічною хворобою нижніх кінцівок та не найкращі результати лікування спонукає наукову спільноту до пошуку нових можливостей профілактики, ранньої діагностики та ефективного лікування цього захворювання. Окрему групу становлять пацієнти із критичною ішемією нижніх кінцівок (КІНК) у яких на результат хірургічного лікування впливає безліч факторів: вік, цукровий діабет, генетичні фактори, мультисегментарне атеросклеротичне ураження. Незважаючи на різноманітні модифікації ангіохірургічних реконструкцій та прогресивний розвиток ендovasкулярних технологій кількість ампутацій НК суттєво не зменшилась. **Мета роботи.** У групі пацієнтів із критичною ішемією вивчити ризикові фактори, які можуть мати вплив на зниження ефективності хірургічного лікування. **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати хірургічного лікування 60 пацієнтів із КІНК, яким виконали артеріальну реконструкцію з 2017 по 2021 рр. Із лабораторних методів обстеження у всіх хворих вивчали концентрацію фібриногену, PT%, CD62P, Sirt 1, Sirt 6, IL6, IL-8, PLA2, PCSK9. **Результати.** Серед супутніх захворювань, пов'язаних із судинною патологією у 81,7% спостерігали артеріальну гіпертензію, ІХС – 58,3%, цукровий діабет був виявлений у 38,3%. При аналізі лабораторних параметрів, відмічали виражену статистичну залежність фібриногену по відношенню до PCSK9 та статистичну залежність фібриногену, PCSK9 до CD62P. Що стосується вибору способу хірургічної реvascularизації у хворих із КІНК то у 36,7% виконали профундопластику, в 31,6% хворих – стегново-колінне шунтування, у 15% – гібридне втручання. **Висновки.** Вчасна артеріальна реконструкція у пацієнтів із критичною ішемією дозволяє зберегти кінцівку та сприяє ефективному загоєнню ішемічної рани. Результати лабораторного аналізу показали статистичну залежність між PCSK9, фібриногеном та CD62P, що вказує на важливість виявлення факторів пре диспозиції тромбозу та маркерів активації гемостазу. Отримані дані можуть сприяти індивідуальній стратифікації ризику можливих післяопераційних ускладнень а саме, оптимізації передопераційного та періопераційного ведення хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок.

Ключові слова: критична ішемія нижніх кінцівок, атеросклероз, судинні маркери, операції на судинах нижніх кінцівок, профундопластика.

Kopolovets Ivan, PhD, Clinic of CardioVascular Surgery, Kardiocentrum Shaca, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafařík University, i.kopolovets@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2721-6114>, Koshice, Slovakia

Vashko Lukash, Clinic of Vascular Surgery, East Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafařík University, mudr.lukas.vasko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-5526-1731>, Koshice, Slovakia

Results of surgical treatment of patients with critical limb ischemia and analysis of factors affecting patency arterial reconstruction

Introduction. The growing trend in the number of patients with coronary artery disease of the lower extremities and poor treatment results prompts the scientific community to search for new opportunities for prevention, early diagnosis, and effective treatment of this disease. A separate group consists of patients with critical limb ischemia (CLI), in whom the outcome of surgical treatment is influenced by many factors: age, diabetes, genetic factors, multisegmental atherosclerotic lesions. Despite the various modifications of angiographic reconstructions and the progressive development of endovascular technologies, the number of amputations of NC has not significantly decreased. **The goal of the work.** In a group of patients with critical ischemia, risk factors that may have an impact on reducing the effectiveness of surgical treatment should be studied. **Materials and methods.** The results of surgical treatment of 60 patients with CINC who underwent arterial reconstruction from 2017 to 2021 were analyzed. Among the laboratory methods of examination, the concentration of fibrinogen, PT%, CD62P, Sirt 1, Sirt 6, IL6, IL-8, PLA2, PCSK9 was studied in all patients. **The results.** Among concomitant diseases associated with vascular pathology, arterial hypertension was observed in 81.7%, coronary artery disease in 58.3%, and diabetes mellitus was detected in 38.3%. In the analysis

of laboratory parameters, a pronounced statistical dependence of fibrinogen in relation to PCSK9 and a statistical dependence of fibrinogen, PCSK9 to CD62P were noted. As for the choice of the method of surgical revascularization in patients with KINK, 36.7% underwent deep fundoplasty, 31.6% underwent femoral-knee shunting, and 15% underwent hybrid intervention. **Conclusions.** Timely arterial reconstruction in patients with critical ischemia allows to preserve the limb and promotes effective healing of the ischemic wound. The results of the laboratory analysis showed a statistical relationship between PCSK9, fibrinogen and CD62P, which indicates the importance of identifying thrombosis predisposition factors and hemostasis activation markers. The obtained data can contribute to individual risk stratification of possible postoperative complications, namely, optimization of preoperative and perioperative management of patients with critical ischemia of the lower extremities.

Key words: critical limb ischemia, atherosclerosis, vascular markers, operations on the vessels of the lower extremities, profundoplasty.

Вступ. Тенденція до зростання кількості пацієнтів із ішемічною хворобою нижніх кінцівок та не найкращі результати лікування спонукає наукову спільноту до пошуку нових можливостей профілактики, ранньої діагностики та ефективного лікування цього захворювання [7]. Окрему групу становлять пацієнти із критичною ішемією нижніх кінцівок (КІНК), у яких на результат хірургічного лікування впливає безліч факторів: вік, цукровий діабет, генетичні фактори, мультисегментарне атеросклеротичне ураження [2]. Важливим фактором є рівень припливу крові з проксимального артеріального русла. Не менш важливе місце займає рівень ураження гомілкових артерій [5]. Часто не береться до уваги архітектоніка глибокої стегнової артерії [1]. Ще однією проблемою є гемокоагуляційний стан пацієнта та аналіз тромбогенних факторів [9]. Не останнє місце займає соціальний фактор цієї групи пацієнтів, культура лікування та боротьба із шкідливими звичками [10, 11]. Ці всі фактори безумовно впливають на результати хірургічного лікування пацієнтів із КІНК. Тому, важливим питанням є вибір тактики лікування пацієнтів із КІНК. Не зважаючи на прогресивний розвиток ендovasкулярних технологій та різноманітні модифікації ангіохірургічних реконструкцій кількість ампутацій нижніх кінцівок у хворих із КІНК суттєво не зменшилась [6]. Це є підставою для подальших наукових робіт щодо пошуку шляхів покращення результатів лікування хворих із КІНК.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати хірургічного лікування 60 пацієнтів із КІНК, яким виконали артеріальну реконструкцію з 2017 по 2021 рр. Середній вік пацієнтів становив 72 ± 6 років, з них 44 (63 %) чоловіків і 26 (37 %) жінок.

Критерії включення:

- Критична ішемія кінцівки IIIa, IIIб, IVa, IVб стадії за класифікацією Фонтейна;

- Локалізація артеріального ураження на рівні аорто-клубового та/або стегново-підколінного сегмента;

- Наявність хоча б однієї прохідної судини на рівні гомілкового сегменту.

З дослідницького експерименту були виключені пацієнти з такими захворюваннями:

- Серцева недостатність;
- Гострі захворювання печінки;
- Гостра ниркова недостатність;
- Аутоімунне захворювання;
- Онкологічне захворювання.

Для оцінки та порівняння лабораторних параметрів сформовано контрольну групу із 20 осіб (50% чоловіків і 50% жінок) середній вік становив 35 ± 7 років).

Усі учасники експерименту дали згоду на збір анамнестичних даних, фізикальне, клінічне та біохімічне дослідження. Супутні захворювання відображені в таблиці 1.

Таблиця 1
Супутні захворювання пацієнтів із КІНК

| Супутні захворювання | Кількість пацієнтів | % |
|--------------------------------|---------------------|------|
| Артеріальна гіпертензія | 49 | 81,7 |
| ІХС | 35 | 58,3 |
| Перенесений інфаркт міокарда | 11 | 18,3 |
| Цукровий діабет | 23 | 38,3 |
| ГПМК | 5 | 8,3 |
| Хронічна ниркова недостатність | 2 | 3,3 |
| Паління | 32 | 53,3 |

Із 60 досліджуваних пацієнтів 47 (78,3%) мали ішемічний дефект. Для оцінки ступеня трофічних дефектів ми використали класифікацію WIFI (табл. 2).

Таблиця 2
Локалізація трофічних виразок у пацієнтів із КІНК

| Локалізація дефекту | Кількість | % |
|----------------------------|-----------|------|
| W1 | 7 | 14,9 |
| W2 | 15 | 31,9 |
| W3 | 21 | 44,7 |
| Стан після малої ампутації | 4 | 8,5 |

Примітка: класифікація WIFI: W1 – дистальна мала поверхнева рана без гангрені; W2 – глибока рана з оголеною кісткою, суглобом або сухожилля (\pm гангрена обмежена на пальцях); W3 – глибока виразка із ураженням п'яти.

Що стосується лабораторних методів обстеження то у всіх хворих вранці перед операцією відбирали 10 мл венозної крові для біохімічного дослідження маркерів, які ми моніторували. Вивчали концентрацію фібриногену, PT%, CD62P, Sirt 1, Sirt 6, IL6, IL-8, PLA2, PCSK9.

З об'єктивних методів обстеження всім хворим виконували ультразвукове дуплексне сканування а з додаткових інструментальних методів дослідження застосовували рентгенконтрастну ангіографію або комп'ютерну томографію з ангіо підсиленням. Обсяг артеріальної реконструкції залежав від локалізації ураженого сегмента, який найбільше впливав на гемодинаміку кінцівки з критичною ішемією. Хірургічне втручання

виконували пацієнтам із вичерпаними можливостями ендovasкулярної реvascularизації КІНК. При мульти-сегментарному ураженні виконували гібридні операції. У післяопераційному періоді спостерігали пацієнтів із інтервалом 6 та 12 місяців, щоб оцінити ефективність артеріальної реконструкції. Критеріями оцінки успішності хірургічного лікування були клінічні показники: загоєння дефекту, збереження кінцівки (відсутність великої ампутації протягом 12 місяців після реvascularизації кінцівки).

Статистична обробка виконувалась в програмі "Microsoft Excel 2013". Всі результати представлені в таблицях у вигляді кількісних характеристик та процентного співвідношення.

Результати. Обговорення. Серед супутніх захворювань, пов'язаних із судинною патологією у 81,7% спостерігали артеріальну гіпертензію, ІХС – 58,3%, цукровий діабет був виявлений у 38,3%.

При аналізі лабораторних параметрів, відмічали виражену статистичну залежність фібриногену по відношенню до PCSK9 (рис. 1).

Як відомо, PCSK9 є протеазою, що належить до сімейства пропротеїнкконвертаз. Синтезується печінкою та необхідний для метаболізму частинок ЛПНЩ шляхом інгібування рециркуляції рецепторів ЛПНЩ на поверхню клітини з наступною активацією ЛПНЩ-залежного холестерину ЛПНЩ. Окрім впливу на метаболізм ЛПНЩ, кілька досліджень виявили існування додаткових ролей PCSK9 на різних стадіях атеросклерозу. PCSK9 може сприяти в розвитку атеросклеротичної бляшки та тромбозу, сприяючи активацію тромбоцитів, рекрутуванню лейкоцитів та утворенню згустків. Ці результати додатково підтвердили цінність потенційних переваг у лікування серцево-судинної патології шляхом інгібування PCSK9 [10].

При аналізі наступних параметрів, відмічали достовірну статистичну залежність між РТ% та ІЛ 8. За даними літератури, при пошкодженні артерії від-

бувається звуження судини і прилипання тромбоцитів до місць з пошкодженим ендотелієм. Їх активація пов'язана з пошкодженням ендотелію судин через адгезію (фактор фон Віллебранда – vWF). При активації тромбоцитів на поверхні їх мембрани відбувається комплекс змін, що включає також посилення експресії мембранних глікопротеїнів [9]. Залежність між глікопротеїном (CD62P) та фібриногеном презентують наші результати на рис. 2.

P-селектин (CD62P) мембранний глікопротеїн належить до адгезивних молекул, що експресуються тромбоцитами. Це важливо з точки зору взаємодії тромбоцитів, лейкоцитів і судинної стінки. CD62P вивільняється з активованих тромбоцитів і ендотеліальних клітин. P-селектин індукує експресію тканинного фактору на моноцитах, та є ініціатором утворення тромбіну [12]. Підвищення рівня P-селектину було продемонстровано при гострому коронарному синдромі та системній запальній відповіді.

Як видно із рисунків 1 та 2, фібриноген чітко корелює з PCSK9, в той же час відмічається виражена статистична залежність фібриногену та PCSK9 по відношенню до CD62P. Аналізуючи ці результати, можна припустити, що підвищення концентрації статистично достовірних лабораторних маркерів свідчить про ендотеліальну дисфункцію та підвищену активацію гемостазу.

За даними ангіографії та КТ-ангіо, в залежності від локалізації атеросклеротичного ураження, всі пацієнти були розподілені на 4 групи:

- I група – ураження здухвинних артерій (аорта, АІК, АІЕ)
- II група – ураження стегнових артерій (ПЧ, АПФ, АФС)
- III група – ураження дистальних артерій (АРО, ТТФ)
- IV група – мультисегментарне/комбіноване ураження артерій

Поділ хворих на групи за локалізацією атеросклеротичного ураження необхідний насамперед з точки зору оптимального вибору методу артеріальної реконструкції.

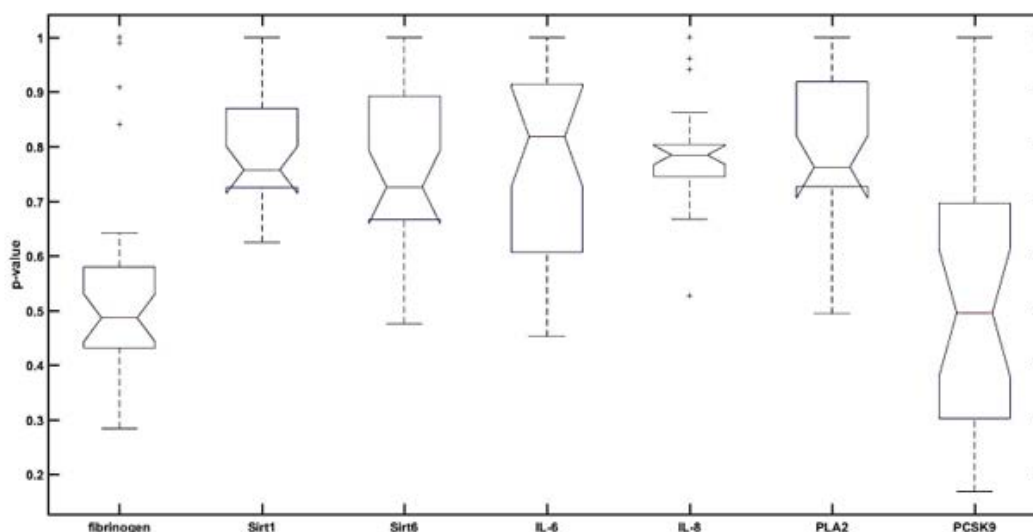


Рис. 1. Аналіз лабораторних параметрів

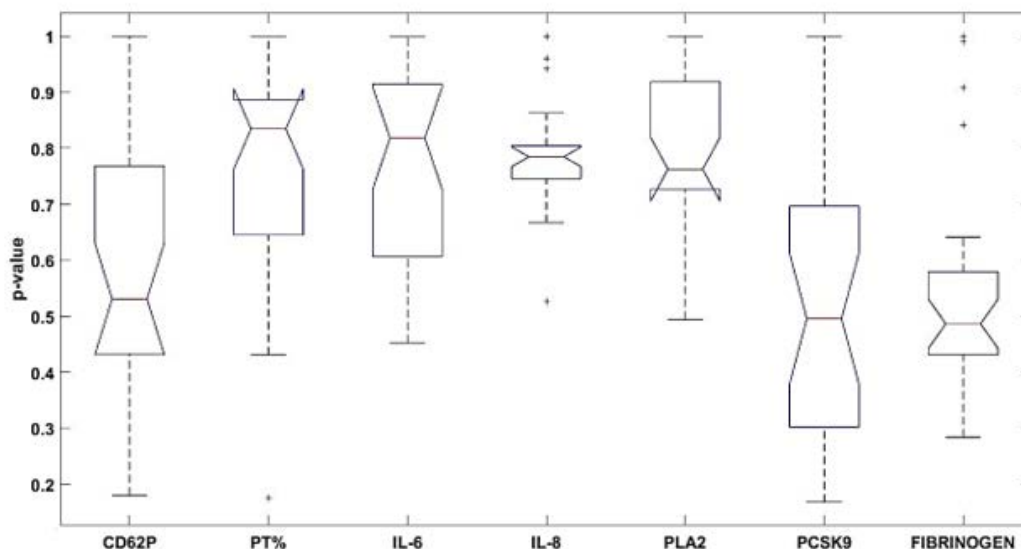


Рис. 2. Оцінка досліджуваних маркерів у хворих із КІНК

| Локалізація | Стадія ішемії (Фонтейн класифікація) | | | | |
|-------------|--------------------------------------|------|-----|-----|----|
| | IIIa | IIIб | IVa | IVб | |
| I група | 1 | 2 | 3 | 2 | 8 |
| II група | 1 | 5 | 12 | 5 | 23 |
| III група | | 1 | 4 | 6 | 11 |
| IV група | 2 | 4 | 8 | 4 | 18 |
| Цілков | 4 | 12 | 27 | 17 | |

Вибір методу артеріальної реконструкції при КІНК залежав від локалізації атеросклеротичного ураження, стану дистального судинного русла та клінічного стану пацієнта.

| Тип артеріальної реконструкції | Кількість | % |
|---|-----------|------|
| Аорто-стегнове шунтування | 5 | 8,3 |
| Тромбодартеректомія стегнової артерії | 7 | 11,7 |
| Тромбодартеректомія стегнової артерії та глибокої артерії стегна | 15 | 25,0 |
| Стегново-надколінне шунтування (венозне) | 11 | 18,3 |
| Стегново-надколінне шунтування (протетичне) | 2 | 3,3 |
| Стегново-підколінне шунтування (венозне) | 8 | 13,3 |
| Стегново-стегнове шунтування | 3 | 5,0 |
| Гібридні операції Тромбодартеректомія стегнової артерії та стентування загальної/зовнішньої здухвинної артерії | 9 | 15,0 |
| Цілков | 60 | 100 |

Тромбодартеректомію загальної стегнової артерії та глибокої артерії стегна виконали у 36,7% хворих. Профундопластика є одним із ключових етапів якісної ревазуляризації кінцівки що дозволяє ефективно забезпечити перфузію ішемізованої нижні кінцівки через систему колатеральних зв'язків із підколінною артерією та артеріями гомілки [2]. Однак, при наявності

глибоких дефектів, вірогідність збереження кінцівки та загоєння рани після ізольованої профундопластики низька. У цієї категорії хворих золотим стандартом є стегново-підколінне або стегново-колінне шунтування [4]. Що стосується стегново-підколінних шунтувань, ми однозначно віддаємо перевагу автовенозним реконструкціям (31,6%). Важливою складовою якості перфузії нижньої кінцівки у пацієнтів із КІНК є адекватний приплив крові до стегнового сегменту [3]. У такому випадку, одним із оптимальних варіантів способу ревазуляризації нижньої кінцівки є гібридні втручання, які дозволяють одночасно вирішити мультисегментарне атеросклеротичне ураження [8]. У нашій групі пацієнтів гібридні втручання були виконані у 15% хворих.

Що стосується післяопераційних ускладнень, у 4 пацієнтів була виконана ревзія із приводу кровотечі, у 2 – з приводу ішемії нижньої кінцівки. В одного пацієнта був діагностований коронарний синдром. Загоєння дефекту після артеріальної реконструкції спостерігали у 62% хворих. Висока ампутація до 12 місяців з моменту ревазуляризації кінцівки з критичною ішемією була виконана у 7 хворих (11,7%).

Висновки

1. Вчасна артеріальна реконструкція у пацієнтів із критичною ішемією дозволяє зберегти кінцівку та сприяє ефективному загоєнню ішемічної рани.
2. Результати лабораторного аналізу показали статистичну залежність між PCSK9, фібриногеном та CD62P, що вказує на важливість виявлення факторів пре диспозиції тромбозу та маркерів активації гемостазу.
3. Отримані дані можуть сприяти індивідуальній стратифікації ризику можливих післяопераційних ускладнень а саме, оптимізації передопераційного та періопераційного ведення хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Kopolovets Ivan – ідея, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Vaško Lukaš – збір матеріалу, аналіз літератури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горленко Ф. Результати профундопластики залежно від величини глибокостегново-підколінного індексу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2022;1 (59) (Трав 2022), 16-19. DOI: <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2019.59.16-19>.
2. Русин ВІ, Корсак ВВ, Русин ВВ., Горленко ФВ, Добош ВМ. Глибока артерія стегна як джерело притоку для дистальних реконструкцій. *Сучасні медичні технології*. 2019; 2 (41): 35-38.
3. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Asi N, Undavalli C, Wang Z, Elamin MB, Conte MS, Murad MH. Bypass surgery versus endovascular interventions in severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2016 Jan;63(1):244-53.e11. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.068.
4. Cerqueira LO, Duarte EG, Barros ALS, Cerqueira JR, de Araújo WJB. Wifl classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review. *J Vasc Bras*. 2020 May 8;19:e20190070. doi: 10.1590/1677-5449.190070.
5. Khoury MK, Rectenwald JE, Tsai S, Kirkwood ML, Ramanan B, Timaran CH, Modrall JG. Outcomes after Open Lower Extremity Revascularization in Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2020 Aug;67:417-424. doi: 10.1016/j.avsg.2020.04.023.
6. Leithead C, Novak Z, Spangler E, Passman MA, Witcher A, Patterson MA, Beck AW, Pearce BJ. Importance of postprocedural Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) restaging in predicting limb salvage. *J Vasc Surg*. 2018 Feb;67(2):498-505. doi: 10.1016/j.jvs.2017.07.109.
7. Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, Bate G, Grant M, Patel S, Mehta S, Andronis L, Roberts T, Deeks J, Bradbury A; BASIL-2 Trial Investigators. Bypass versus angio plasty in severe ischaemia of the leg - 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016 Jan 6;17:11. doi: 10.1186/s13063-015-1114-2.
8. Rusyn VV. The hybrid operations for the critical ischemia of the lower extremities]. *Klin Khir*. 2013 Sep;(9):42-6. Ukrainian.
9. Inflammatory Markers and Long-Term Risk of Peripheral Artery Disease: The ARIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Sep;40(9):2322-2331.
10. Tóth Š, Fedačko J, Pekárová T, Hertelyová Z, Katz M, Mughees A, Kuzma J, Štefanič P, Kopolovets I, Pella D. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. *Cardiol Ther*. 2017 Dec;6(2):281-289. doi: 10.1007/s40119-017-0092-8.
11. Weitz JI, Angiolillo DJ, Geisler T, Heitmeier S. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence. *Thromb Haemost*. 2020 Aug;120(8):1147-1158.
12. Wisman PP, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Roest M, Moll FL. Baseline Platelet Activation and Reactivity in Patients with Critical Limb Ischemia. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7):e0131356. doi: 10.1371/journal.pone.0131356.