

Lek. Mirosław Wąsiewicz

„Ocena stężenia we krwi wybranych czynników angiogennych u chorych z miażdżycowym, krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych poddanych rewaskularyzacji sposobem klasycznym i wewnątrznaczyniowym.”

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Angiogeneza spełnia funkcje wyrównawcze w słabo ukrwionych tkankach w przypadku krytycznego niedokrwienia kończyn. Badanie procesów zachodzących podczas angiogenezy daje możliwość poznania patofizjologii wielu chorób związanych z niedokrwieniem tkanek na tle miażdżycy. Ocena ich poziomu może pełnić funkcję biochemicznego wskaźnika nasilenia choroby niedokrwiennej kończyn dolnych i posłużyć do oceny skuteczności zastosowanego leczenia.

Celem niniejszej pracy doktorskiej była ocena angiogenezy i pomiar stężenia czynników angiogennych (VEGF i bFGF) we krwi chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych w zależności od metody zastosowanego udrażniania kończyn dolnych.

Material i metoda: Badaniem objęto 84 chorych, w tym 55 mężczyzn i 29 kobiet w wieku od 41 do 90 lat, którzy byli leczeni operacyjnie z powodu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych w Oddziale Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Onkologicznej Szpitala im. M. Kopernika w Łodzi w latach 2012 – 2014. Badanych podzielono na dwie grupy uwzględniając rodzaj i poziom przeprowadzonej u nich operacji rekonstrukcyjnej. Do pierwszej grupy zakwalifikowano chorych operowanych metodą otwartą ze zmianami miażdżycowymi na poziomie tętnic biodrowych (wspólnych i zewnętrznych) oraz w odcinku udowo-podkolanowym. Druga grupa obejmowała chorych poddanych zabiegom wewnątrznaczyniowym. U chorych włączonych do badania wykonano ocenę tętna na tętnicach kończyn dolnych, pomiar wskaźnika kostka – ramię (ABI), a także badanie

ultrasonograficzne dopplerowskie z oceną przepływu w dystalnych odcinkach tętnic piszczelowych, pomiar prędkości skurczowej w tętnicach. Oznaczano również 2 – krotnie stężenie czynników VEGF i bFGF - przed zabiegiem i 3 miesiące po operacji za pomocą testu immunoenzymatycznego sandwich ELISA

Wyniki: Po zabiegu obserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości wskaźnika kostka-ramię zarówno po zabiegach endowaskularnych jak i wykonywanych w sposób klasyczny ($p < 0,001$). Porównanie prędkości przepływu w tętnicach piszczelowych przednich i tylnych przed i po leczeniu wykazało istotne statystycznie różnice ($p < 0,001$).

Średnia wartość stężenia we krwi VEGF przed zabiegiem było równa $126,59 \pm 133,13$ i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do średniej wartości po zabiegu ($p < 0,001$).

Różnica średnich stężeń wynosiła $72,98$ pg/ml. Po zabiegu uzyskiwano również zdecydowanie niższe wartości bFGF, różnica średnich stężeń wynosi $4,45$ pg/ml ($p < 0,001$).

Podobne wyniki zaobserwowano zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn dla obu oznaczanych czynników proangiogennych.

W przypadku chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych, niezależnie od zastosowanej metody chirurgicznego leczenia zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie wartości badanych cytokin. W grupie pacjentów poddanych zabiegowi otwartemu różnica przed i pooperacyjnych średnich wartości stężeń VEGF wynosiła $69,78$ pg/ml ($p < 0,001$), a różnica średnich wartości stężeń bFGF – $4,55$ pg/ml ($p = 0,005$). Po zabiegu wewnątrznaczyniowym uzyskiwano zdecydowanie niższe wartości VEGF, różnica średnich stężeń wynosiła $82,50$ pg/ml ($p < 0,001$). Podobne wyniki zaobserwowano dla bFGF. Różnica średnich stężeń bFGF wynosiła $3,40$ pg/ml ($p = 0,027$).

Wnioski:

1. Obie analizowane metody chirurgicznego leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych (przezskórna angioplastyka balonowa z implantacją stentu oraz zespolenia

omijające z wykorzystaniem protez naczyniowych) prowadzą do zmniejszenia we krwi stężeń badanych czynników angiogennych (VEGF i bFGF).

2. Zmniejszenie wartości stężeń VEGF i bFGF po interwencjach chirurgicznych towarzyszył wzrost wskaźnika kostka-ramię oraz zwiększenie prędkości przepływu w tętnicach piszczelowej tylnej i przedniej, co świadczy o uzyskaniu korzystnego wyniku leczenia w badanej grupie pacjentów.
3. Oznaczanie osoczowych stężeń VEGF i bFGF może służyć do monitorowania wyników chirurgicznego leczenia pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych.

Introduction: Angiogenesis performs compensatory functions in poorly supplied tissues in the case of critical limb ischemia. The study of the processes occurring during angiogenesis gives the opportunity to learn the pathophysiology of many diseases associated with atherosclerotic tissue ischemia. Also their level may serve as a biochemical index of the severity of ischemic disease of the lower limbs, and may be used to assess the effectiveness of the treatment.

The aim of this doctoral thesis was to assess the angiogenesis and concentration of angiogenic factors (VEGF and bFGF) in the blood of patients with critical lower limb ischemia in correlation to the method used to relieve the lower limbs.

Material and methods: The study included 84 patients, 55 men and 29 women between 41 and 90 years old. The patients were treated surgically for critical ischemia of the lower extremities in the Department of Vascular, General and Oncological Surgery in the Copernicus Hospital in Łódź in the years 2012 - 2014. All those treated were divided into two groups based on the type and level of the reconstructive surgery. The first group included patients who received open surgeries with atherosclerotic lesions in iliac arteries (common and external) and femoral-popliteal level. The second group included patients treated with endovascular methods. In all the patients the pulse on the arteries of the lower limbs, the ankle-arm index (ABI), as well as Doppler ultrasound with the assessment of the flow in the distal tibial arteries, and the systolic velocity in the arteries was performed. Concentration of VEGF and bFGF factors was measured twice - before and 3 months after surgery with the use of the immunoenzymatic sandwich test ELISA.

Results: Both after endovascular procedures and classical surgery statistically significant higher values of the ankle-arm index were observed after the surgery ($p < 0.001$). Comparison of flow velocities in the anterior and posterior tibial arteries before and after treatment showed statistically significant differences ($p < 0.001$). Mean VEGF concentration in plasma before

surgery was 126.59 ± 133.13 pg/ml and was statistically significantly higher in comparison to the mean value after surgery ($p < 0.001$). The difference in mean concentrations was 72.98 pg / ml. After surgery, significantly lower bFGF concentration values were obtained - the difference in mean concentrations was 4.45 pg / ml ($p < 0.001$). Similar results were observed in women and men group for both proangiogenic factors.

In case of patients with critical lower limb ischemia, regardless the surgical treatment method a statistically significant decrease in the value of cytokines was observed. In the group of patients treated with open surgery, the difference in mean values of VEGF concentrations before and after surgical treatment was 69.78 pg / ml ($p < 0.001$), and the difference in mean values of bFGF concentrations equaled - 4.55 pg / ml ($p = 0.005$).

After the endovascular procedures, significantly lower VEGF values were observed, the difference in mean concentrations was 82.50 pg / ml ($p < 0.001$). Similar results were observed for bFGF concentrations. The difference in mean bFGF concentrations was 3.40 pg / ml ($p = 0.027$).

Conclusions

1. Both analyzed methods of surgical treatment of critical lower limb ischemia lead to a decrease in blood concentrations of the examined angiogenic factors (VEGF and bFGF).
2. The decrease in VEGF and bFGF concentrations after surgical treatment was accompanied by an increase in the ankle-brachial index and increased flow speed in the posterior and anterior tibial arteries, which indicates a favorable treatment outcome in the examined group of patients.
3. The assessment of plasma concentrations of VEGF and bFGF may be used to monitor the results of surgical treatment of patients with critical lower limb ischemia.