

Ocena stężenia markerów stanu zapalnego u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych poddawanych operacji rekonstrukcji tętnic

Assessment of inflammatory markers concentration in patients with critical limb ischemia undergoing arterial reconstructive surgery

Tomasz Ruciński¹, Janusz Kuśmierz¹, Ewa Romuk², Ryszard Walas¹, Rafał Boczej¹, Marek Motyka¹

¹Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Naczyniowej i Ogólnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu (Department of Vascular and General Surgery, Medical University of Silesia, Regional Hospital No 4, Bytom, Poland)

²Katedra Biochemii, Zakład Biochemii Ogólnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (Chair and Department of Biochemistry, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland)

Streszczenie

Wstęp: Krytyczne niedokrwienie jest najbardziej zaawansowaną postacią przewlekłego niedokrwienia kończyn, a jego występowanie wiąże się z potencjalnym wpływem nie tylko na stan miejscowy kończyny, ale także stan ogólny chorego i rokowanie. W pracy podjęto próbę oceny markerów stanu zapalnego u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn (CLI), kwalifikowanych do leczenia rekonstrukcyjnego.

Materiał i metody: Badaniem objęto 14 chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych (z bólami stałymi lub bólami stałymi i towarzyszącą martwicą) w przebiegu zespołu Leriche'a i wielopoziomowej niedrożności tętnic kończyn dolnych, poddawanych leczeniu rekonstrukcyjnemu w odcinku aortalno-udowym, oraz 6 chorych z grupy kontrolnej (leczonych operacyjnie z powodu tętniaka aorty brzusznej). U chorych w okresie okołoperacyjnym oznaczano w surowicy krwi stężenie markerów stanu zapalnego, takich jak białko C-reaktywne (CRP), interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy guza (TNF- α) oraz liczbę leukocytów. W trakcie badania oceniano wyniki leczenia operacyjnego zarówno w okresie hospitalizacji pooperacyjnej, jak i w okresie odległym (12-miesięcznym), odnotowując między innymi uratowanie kończyny, drożność prześła, powikłania infekcyjne, incydenty sercowo-naczyniowe i zgony.

Wyniki: W grupie chorych z CLI bez współistniejących zmian martwiczych wartości stężenia białka CRP w surowicy w okresie przedoperacyjnym wynosiły 0,8–21 mg/l, w grupie z towarzyszącą martwicą 3,5–116 mg/l (w porównaniu do grupy kontrolnej wyższe wartości CRP zanotowano jedynie w grupie CLI ze współistniejącą martwicą). Wykazano istotne statystycznie różnice w wyjściowym stężeniu IL-6 pomiędzy grupą kontrolną a grupami CLI z bólami stałymi i CLI z towarzyszącą martwicą — wyższy poziom IL-6 obserwowano w obu grupach z krytycznym niedokrwieniem kończyn ($p < 0,05$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężeń TNF- α pomiędzy badanymi grupami. We wczesnym okresie pooperacyjnym jeden chory wymagał reoperacji z powodu zakrzepicy lewego ramienia prześła aortalno-dwuudowego, kolejny chory wymagał leczenia rozstrzeni żołądka z towarzyszącym krwawieniem. Nie zanotowano zgonów w okresie obserwacji wczesnej — u jednego chorego, ze względu na postępowanie martwicy, mimo leczenia rekonstrukcyjnego, zaistniała konieczność wykonania amputacji kończyny na poziomie goleni.

Wnioski: Krytyczne niedokrwienie kończyny jest chorobą ogólnoustrojową, stanowiącą stan zagrożenia żywotności kończyny i życia chorego. Ze względu na często obecne schorzenia współistniejące, w tym schorzenia związane z obecnością zmian miażdżycowych w innych obszarach, chorzy z CLI wymagają kompleksowego interdyscyplinarnego przygotowania i optymalnego planowania przeprowadzanych zabiegów rekonstrukcyjnych tętnic. Mimo istotnego z punktu widzenia klinicznego przygotowania przedoperacyjnego chorych z CLI, terapia zachowawcza krytycznego niedokrwienia kończyny nie przynosi oczekiwanych korzyści w postaci spadku aktywności prozapalnej układu immunologicznego. Planując leczenie rekonstrukcyjne tętnic ważne jest ograniczenie urazu okołoperacyjnego przez zastosowanie technik wewnątrznaczyniowych i hybrydowych, w szczególności w leczeniu zmian tętnic w odcinku aortalno-biodrowym współistniejących ze zmianami tętnic poniżej więzadła pachwinowego.

Słowa kluczowe: czynnik martwicy guza- α , interleukina 6, białko C-reaktywne, krytyczne niedokrwienie kończyny

Chirurgia Polska 2013, 15, 2, 124–133

Abstract

Introduction: Critical leg ischemia (CLI) is the most advanced stage of the chronic leg ischemia and its presence can result not only in local necrotic lesions but also in worsening of the patient's general condition. In the paper, an assessment of the severity of an inflammatory process by the evaluation of the serum levels of inflammatory markers in patients with CLI was performed.

Material and methods: The study included 14 patients with CLI (rest pain or rest pain and necrosis) having Leriche syndrome and multilevel obstruction of the lower limb arteries, who underwent arterial reconstructive treatment in the aorto-femoral segment, as well as 6 control patients treated surgically because of an abdominal aortic aneurysm. Serum concentrations of inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α) and WBC, were measured during the perioperative period. The study evaluated the results of surgical treatment both in hospital and late postoperative (12 months) period including limb salvage, graft obstruction, limb amputation, the incidence of infections as well as cardiovascular events and deaths.

Results: In patients with CLI without necrotic lesions, CRP preoperative values ranged from 0.8 to 21 mg/L, and in patients with necrosis — from 3.5 to 116 mg/L (in comparison with the control group, higher CRP values were noted only in CLI patients with concomitant necrosis). There was a statistically significant difference in the preoperative IL-6 levels between the control group and CLI groups (higher levels in both CLI groups was noticed without significant differences between the patients with and without necrosis). There were no differences in TNF- α levels between the groups with and without necrosis. In the early postoperative period, one patient underwent reoperation due to the thrombosis of the left branch of the aorto-bifemoral graft; another patient was qualified for the surgery due to bleeding from the stomach. There were no early deaths noticed. In one patient the crural level leg amputation was necessary, despite the reconstructive treatment.

Conclusions: Critical limb ischemia is a systemic disease constituting a threat to life and limb viability. Although the interdisciplinary preoperative preparation is important, the conservative preoperative treatment of critical limb ischemia brings no benefit of decreasing pro-inflammatory activity of the immune system. When planning arterial reconstruction, it is important to reduce perioperative trauma by using endovascular and hybrid techniques which allows for achieving better results.

Key words: tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, C-reactive protein, critical limb ischemia

Polish Surgery 2013, 15, 2, 124–133

Wstęp

Krytyczne niedokrwienie kończyny (CLI, *critical limb ischemia*) jest zaawansowanym końcowym stadium rozwijającej się, według współczesnej wiedzy na podłożu zapalnym, miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Około 25% chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyny umiera w ciągu roku od rozpoznania, a kolejne 25% traci kończynę [1]. Jako krytyczne niedokrwienie kończyny dolnej zdefiniowano stan chorych z III (niedokrwienne bóle spoczynkowe trwające powyżej 2 tygodni) i IV stopniem (owrzodzenie niedokrwienne lub martwica) niedokrwienia kończyny według klasyfikacji Fontaine'a [1]. Chorzy z CLI są bardzo często obciążeni dodatkowymi, przeważnie znacznie zaawansowanymi chorobami. Dlatego bardzo ważne dla uzyskania pożądanego wyniku leczenia jest optymalne przygotowanie — zarówno ogólne, jak i miejscowe kończyny — do zależności od sytuacji klinicznej możliwie najmniej inwazyjnej rewaskularyzacji kończyn. Prezentowane badanie miało na celu:

- określenie nasilenia procesu zapalnego poprzez oznaczenie stężenia markerów stanu zapalnego w surowicy krwi chorych z CLI;
- ocenę wpływu optymalnego przedoperacyjnego leczenia przygotowawczego zachowawczego [tj. leczenia miejscowego, leczenia antykoagulacyjnego (heparyna), antybiotykoterapii, leczenia przeciwbólowego,

Introduction

Critical limb ischemia (CLI) is an advanced end-stage atherosclerosis of the lower extremities' arteries developing on the background of inflammation. Approximately 25% of patients with critical limb ischemia die within a year after the diagnosis and another 25% lose their limb [1]. Patients with CLI are often burdened with — mostly advanced — comorbidities; therefore it is very important to achieve the desired results of treatment by the optimal preparation of both the patient and his limb, according to the clinical situation, and by avoiding traumatic revascularization of the limbs. The term "critical ischemia of the lower limb" was used to describe patients with the third (ischemic rest pain) and the fourth grade (ischemic ulcers or necrosis) of limb ischemia according to the Fontaine classification [1].

The aim of the study was:

- to determine the severity of inflammatory process by measuring serum levels of inflammatory markers in patients with CLI;
- to assess the impact of the optimal preoperative conservative treatment (local treatment, antibiotic and heparin therapy, pain management, risk factor modification) on the severity of the inflammatory process;
- to determine the optimal time to perform arterial reconstructive surgery;

- modyfikacji czynników ryzyka] na nasilenie procesu zapalnego;
- określenie optymalnego czasu podjęcia operacji rekonstrukcyjnej tętnic;
 - ocenę klinicznych wyników leczenia operacyjnego i wpływu operacji na oceniane parametry stanu zapalnego;
 - ustalenie zasad postępowania u chorych z CLI, w tym wybór odpowiedniego sposobu leczenia zabiegowego.

Material i metody

Badaniem objęto 14 chorych z CLI w przebiegu zespołu Leriche'a i wielopoziomowej niedrożności tętnic kończyn dolnych, poddawanych leczeniu rekonstrukcyjnym tętnic w odcinku aortalno-udowym. Chorzy byli leczeni w Katedrze i Oddziale Klinicznym Chirurgii Naczyniowej i Ogólnej ŚUM w Katowicach w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym nr 4 w Bytomiu w 2011 roku. U chorych w okresie okołoperacyjnym oznaczano w surowicy krwi stężenie markerów stanu zapalnego, takich jak białko CRP (*C-reactive protein*), interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*), czynnik martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) oraz liczba leukocytów.

Biorąc pod uwagę możliwy wpływ innych czynników niż CLI na wzrost stężenia markerów zapalnych ustalono następujące kryteria wyłączenia chorych z badania: cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek z poziomem stężenia kreatyniny w surowicy $> 110 \mu\text{mol/l}$, ciężka niewydolność narządowa, ogólnoustrojowa choroba autoimmunologiczna, nowotwór, choroba endokrynologiczna, rozptywna martwica kończyny dolnej, zakażenie inne niż w obrębie martwicy niedokrwionej kończyny dolnej.

Do badania zakwalifikowano 14 chorych, których ze względu na stwierdzone zaawansowanie CLI podzielono na dwie grupy:

- I grupa: CLI z towarzyszącą martwicą (IV stopień według klasyfikacji Fontaine'a) — 8 chorych;
- II grupa: CLI bez martwicy (III stopień według klasyfikacji Fontaine'a) — 6 chorych. Do badania, jako grupę kontrolną, włączono 6 chorych z tętniakiem aorty brzusznej, poddawanych klasycznej otwartej aneurysmektomii (III grupa);

W sumie w badaniu wzięło udział 17 mężczyzn i 3 kobiety w wieku od 44 do 71 lat.

U wszystkich chorych pobrano surowicę w celu oznaczenia laboratoryjnego stężenia TNF- α , interleukiny 6, stężenia CRP, leukocytozy według następującego schematu: w momencie przyjęcia do szpitala, po włączeniu leczenia zachowawczego przygotowującego do operacji (przed zabiegiem) oraz w 1. i 7. dobie pooperacyjnej. Oznaczenie CRP metodą ilościową i poziomu leukocytów wykonano w laboratorium szpitalnym WSS 4 w Bytomiu. W celu przeprowadzenia oznaczeń interleukiny 6 i TNF surowicę pobraną od pacjenta odwirowywano do 30 minut, a następnie zamrażano w temperaturze -80°C , przeprowadzając oznaczenia po zebraniu odpowiedniej liczby próbek. Oznaczenie stężenia IL-6 i TNF wykonywano metodą ELISA przy użyciu aparatu Victor

- to evaluate clinical results of surgical treatment and the impact of these procedures on inflammation parameters;
- to establish rules for managing patients with CLI and select the appropriate method and the invasiveness of surgery.

Material and methods

The study included 14 patients with CLI having Leriche syndrome and multilevel obstruction of the lower limb arteries who underwent arterial reconstructive treatment in the aorto-femoral segment, and a control group of 6 patients treated surgically because of an abdominal aortic aneurysm. Patients were treated in the Department of Vascular and General Surgery, Silesian Medical University in Katowice in the Provincial Specialist Hospital No. 4, Bytom during the year 2011. Serum concentrations of inflammatory markers, such as C-reactive protein, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α) and white blood cells (WBC), were measured during the perioperative period.

Regarding the possible influence of factors other than atherosclerotic CLI on the potential increase in the inflammatory markers' concentration, we established criteria to exclude from the study these patients who had following coexisting conditions: diabetes, chronic renal failure with the level of serum creatinine $> 110 \mu\text{mol/L}$, severe organ failure, systemic autoimmune disease, cancer, endocrine disease, lower extremity gangrene, and infection other than the one within the ischemic lower limb necrosis.

Within the CLI patient group the following subgroups were distinguished:

- group I — CLI with associated necrosis (stage IV according to Fontaine classification) — 8 patients;
- group II — CLI without necrosis (grade III according to Fontaine classification) — 6 patients.

The study also included a control group of 6 patients with abdominal aortic aneurysm treated with open aneurysmectomy — group III. The study involved 3 women and 17 men aged from 44 to 71 years.

Patients' serum was collected for laboratory assay of TNF- α , interleukin-6, CRP, WBC as follows: immediately after the admission to clinical treatment, after starting conservative treatment as part of preparation for surgery, and on the first and seventh postoperative day. Quantitative measurement of CRP and determination of leukocyte count were performed in a hospital laboratory PSH 4, Bytom. In order to carry out laboratory measurements of interleukin-6 and tumor necrosis factor, serum taken from the patients was centrifuged for approximately 30 min, frozen initially at -20°C and then at -80°C for up to 2 weeks using a low-temperature refrigerator. Then serum samples were thawed and laboratory tests were performed. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor were performed with the ELISA technique using Victor X3 Multilabel reader 2030 PerkinElmer in the Department of General Biochemistry, Faculty of Medicine and in the Division of Medical Dentistry in Zabrze, Silesian Medical

X3 Multilabel reader 2030 firmy PerkinElmer w Zakładzie Biochemii Ogólnej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze ŚUM w Katowicach. Do oznaczeń wykorzystano gotowe zestawy odczynników dla interleukiny 6 i TNF- α firmy Biokom.

U chorych, poza badaniami oznaczającymi poziom leukocytów, stężenie białka CRP, interleukiny 6 i TNF- α , wykonano standardowo wiele badań dodatkowych, związanych z przygotowaniem do zabiegu operacyjnego, takich jak oznaczenie morfologii, badania biochemiczne i koagulologiczne krwi oraz badania obrazowe (RTG, angio-TK) i gastroduodenoskopię (w celu przygotowania do operacji rekonstrukcyjnej tętnic, jak również w poszukiwaniu potencjalnych czynników mogących wykluczyć chorego z badania). Wykonywano również konsultacje specjalistyczne zależnie od występujących schorzeń współistniejących, tj. internistyczne, diabetologiczne, kardiologiczne, nefrologiczne, mające na celu ocenę ryzyka ogólnego związanego z operacją.

W okresie okołoperacyjnym u chorych stosowano standardowe postępowanie, obejmujące stosowanie heparyn niefrakcjonowanych lub drobnocząsteczkowych, wlewy płynów infuzyjnych, antybiotykoterapię, terapię przeciwbólową. W przypadku nasilonych dolegliwości bólowych z towarzyszącym obrzękiem kończyny na tle CLI stosowano cewnik zewnątrzoponowy, przez który podawano roztwór buprenorfiny, z częstością zależną od indywidualnej oceny przez chorego stopnia nasilenia bólu.

W trakcie badania oceniano wyniki leczenia operacyjnego zarówno w okresie hospitalizacji, jak i obserwacji odległej (12-miesięcznej), odnotowując między innymi uratowanie kończyny, zachowanie drożności przęśla, powikłania infekcyjne, incydenty sercowo-naczyniowe i zgony. W celu oceny stopnia zaawansowania niedokrwienia kończyny i rezultatów operacji rekonstrukcyjnych u chorych wykonywano oznaczenie wartości wskaźnika kostka-ramię (ABPI) przy przyjęciu, w 7. dobie pooperacyjnej i 6.–12. miesiącu po operacji.

U chorych wykonano 11 klasycznych operacji rekonstrukcyjnych w obrębie aorty brzusznej i tętnic biodrowych i udowych — 7 przęsał aortalno-dwuudowych na tętnice głębokie uda, 4 przęsał biodrowo-udowe oraz 3 operacje hybrydowe PTA z implantacją stentu do tętnicy biodrowej, połączone z plastyką tętnicy udowej wspólnej i głębokiej uda. W grupie kontrolnej przeprowadzono 6 operacji klasycznych wycięcia tętniaka aorty brzusznej i rekonstrukcji aorty protezą. W celu oceny wpływu urazu okołoperacyjnego na poziom stężenia markerów stanu zapalnego wyodrębniono IV grupę chorych, u których przeprowadzono operację hybrydową, w skład grupy wchodziło trzech chorych, z czego dwóch chorych z grupy CLI z towarzyszącą martwicą i jeden chory z grupy CLI.

Wyniki

We wczesnym okresie pooperacyjnym jeden chory wymagał reoperacji z powodu zakrzepicy lewego ramienia przęsał aortalno-dwuudowego, kolejny chory leczenia rozstrzeni żołądka z towarzyszącym krwawie-

University in Katowice. Laboratory measurement of Interleukin-6 and TNF- α was performed using commercial kit by Biokom.

Apart from determination of leukocyte count and CRP, interleukin-6 and TNF- α concentrations, standard tests, such as complete blood count, biochemistry and coagulation blood tests, imaging tests (X-ray, angio-CT) and gastroduodenoscopy, were performed to prepare the patient for arterial reconstructive surgery as well as to discover potential factors that could exclude the patient from the study. According to the existing comorbidities, some specialist consultations were done, such as internist, diabetologist, cardiologist or nephrologist ones, to assess the overall risk associated with the surgery.

In the perioperative period, some standard procedures were applied involving the use of unfractionated or low molecular weight heparin, fluids infusion, antibiotic and pain management. In case of severe pain with swelling of the limb, the epidural catheter infusion of buprenorphine solution was used at patient-dependent individual frequency.

The study evaluated the results of surgical treatment both in-hospital and late postoperative (12 months) noting, like limb salvage, graft obstruction, limb amputation, the incidence of infections, cardiovascular events and deaths. In order to assess the severity of limb ischemia and results of reconstructive surgery in patients, ankle-brachial index (ABPI) was determined at the admission to treatment, on the 7th postoperative day, and 6–12 months after surgery.

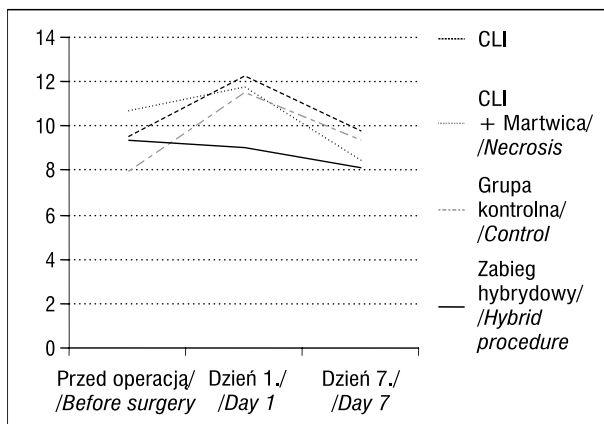
The patients underwent 11 open arterial reconstructive surgeries, 7 aorto-bifemoral grafts on deep femoral arteries, 4 ilio-femoral grafts and 3 hybrid operations (PTA with iliac artery stenting combined with patch angioplasty of a common femoral artery and a deep femoral artery). In the control group 6 operations were carried out — an open abdominal aortic aneurysm repair and aortic prosthetic reconstruction. For better evaluation of the operative injury influence on the inflammatory marker levels, the group of patients who underwent above mentioned hybrid operations (group IV) was distinguished (including 2 patients with CLI and necrosis and 1 patient with rest pain).

Results

In the postoperative period, one patient required a reoperation due to thrombosis of the left arm of aorto-bifemoral graft, one patient needed some treatment of his gastric distension with associated bleeding, one patient underwent a limb amputation due to progress limb necrosis despite restoration of blood flow. There were no deaths in the perioperative period. Table 1 shows the 12-month follow-up outcomes. In one patient the graft infection with its obstruction was observed. Due to the relatively long claudication distance of 150 m, this patient had his infected and obstructed ilio-femoral graft removed without an artery reconstruction; the patient remains under observation. No deaths occurred during

Tabela I. Ocena wyników po 12-miesięcznej obserwacji (CLI — krytyczne niedokrwienie; CLI z martwicą; grupa kontrolna)
Table I. Evaluation of results after 12-month observation (CLI, CLI with necrosis, control)

Liczba chorych/Number of patients	Zgon/Death	Amputacja/Amputation	Zakażenie przeszła/Graft infection	Niedrożność przeszła/Graft occlusion	Brak danych/No data
CLI – 6	0	0	1	1	1
CLI+ Martwica/Necrosis – 8	0	1	0	0	1
Grupa kontrolna/Control (AAA) – 6	0	0	0	0	0



Rycina 1. Średnia liczba leukocytów $10^3/\mu\text{L}$ w poszczególnych grupach (CLI, CLI + martwica, kontrola, zabieg hybrydowy) w okresie okołoperacyjnym (przed operacją, w pierwszym dniu po operacji i w 7. dniu)

Figure 1. Average number of WBC $10^3/\mu\text{L}$ in each group (CLI, CLI with necrosis, control, hybrid) in the perioperative period (before surgery, 1 day after the surgery)

niem. Nie zanotowano zgonów w okresie obserwacji wczesnej; u jednego chorego, ze względu na postęp martwicy, mimo leczenia rekonstrukcyjnego, zaistniała konieczność wykonania amputacji kończyny na poziomie goleni. Wyniki leczenia odnoszące się do 12-miesięcznej obserwacji odległej przedstawiono w tabeli I. U jednego chorego zaobserwowano zakażenie przeszła naczyniowego z towarzyszącą niedrożnością przeszła. Ze względu na stosunkowo długi dystans chromania przestankowego (150 m) chorego poddano operacji usunięcia zakażonego niedrożnego przeszła biodrowo-udowego bez rekonstrukcji tętnic; obecnie chory pozostaje w obserwacji. Nie odnotowano zgonów w okresie obserwacji odległej. Z dwójgiem chorych nie udało się nawiązać kontaktu w okresie obserwacji.

Wartości wskaźnika ABPI w grupie chorych z CLI i CLI z towarzyszącą martwicą, w okresie przedoperacyjnym wynosiły od 0,0 do 0,31; w okresie pooperacyjnym wynosiły odpowiednio od 0,25 do 0,9; w rocznej obserwacji utrzymywały się na poziomie od 0,41 do 0,9.

W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące wartości leukocytozy: w okresie przedoperacyjnym od 8 do $11,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ w grupie CLI bez towarzyszącej martwicy; od 7 do $15 \times 10^3/\text{mm}^3$ w grupie CLI z towarzyszącą martwicą i od 7 do $10,7 \times 10^3/\text{mm}^3$ w grupie kontrolnej. Okołooperacyjny rozkład stężenia średniej liczby leukocytów we krwi przedstawia rycina 1.

12-month follow-up. Two patients could not be contacted during late follow up observation.

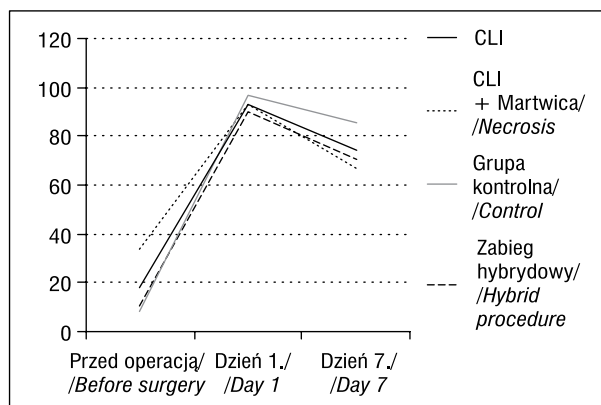
The values of ABPI in patients with CLI and CLI with necrosis in the preoperative period ranged from 0.0 to 0.31, in the postoperative period ranged from 0.25 to 0.9, and in the one year follow-up remained at a level of 0.41 to 0.9.

In our laboratory studies, we found the following preoperative values of leukocytosis: from 8 to $11.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ in the CLI group, from 7 to $15 \times 10^3/\text{mm}^3$ in the CLI with necrosis group, and from 7 to $10.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ in the control group. The perioperative distribution of the average white blood cells count is shown in the Figure 1. Increase in leukocyte count can be seen in the 1st postoperative day in all groups, except for the patients after the hybrid surgery, and its normalization on the 7th postoperative day. There were no significant differences in the serum level of leukocytes before and after the preoperative conservative treatment in the groups of patients with CLI and rest pain as well as with CLI and the necrosis.

In the laboratory studies the following values of CRP serum level were found during the preoperative period: from 0.8 to 21 mg/L in the CLI with rest pain group, from 3.5 to 116 mg/L in the CLI with necrosis group, and from 0.5 to 32 mg/L in the control group. Preoperative values of serum C-reactive protein were evaluated statistically by the F-Sendrocka test and only between the groups of CLI with necrosis and the control group the differences were statistically significant ($p = 0.003$). No significant differences in CRP concentration before and after the conservative treatment in the groups of patients with CLI and CLI with necrosis were found. The perioperative distribution of average serum CRP concentrations is presented in Figure 2. There is an increase in average CRP concentration on the first postoperative day in all groups and the gradual normalization on the 7th postoperative day.

The perioperative mean interleukin-6 concentrations (pg/mL) are shown in Figure 3. Our attention was drawn by the rapid increase in mean IL-6 serum level in the test groups on the first postoperative day and a slight increase in patients after the hybrid surgery. In the F-Sendrocka test some significant differences were shown in the initial interleukin-6 concentration between the control group and the groups of CLI and rest pain as well as CLI with necrosis ($p < 0.05$). There were no significant differences in the concentrations of IL-6 before and after the conservative treatment in groups of patients with CLI with rest pain and CLI with necrosis.

The perioperative mean TNF- α concentrations (pg/mL) are shown in Figure 4. Among the groups no statistically significant differences were observed. For the purposes of

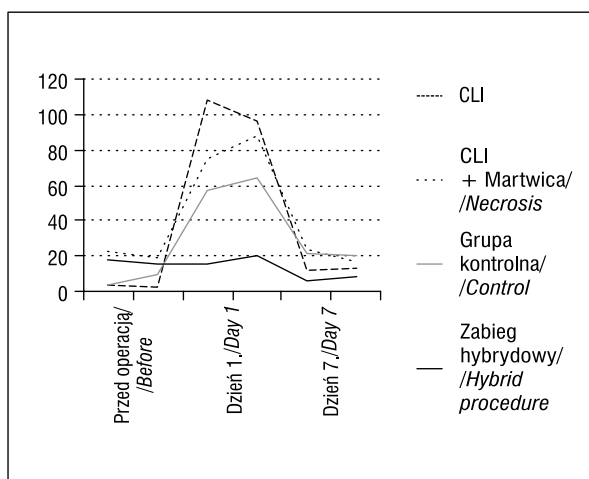


Rycina 2. Średnie stężenie białka CRP mg/l w surowicy w poszczególnych grupach (CLI, CLI + martwica, kontrola, zabieg hybrydowy) w okresie okołoperacyjnym (przed operacją, w pierwszym i 7. dniu po operacji)
Figure 2. Average serum levels of CRP (mg/L) in each group (CLI, CLI with necrosis, control, hybrid) in the perioperative period (before surgery, 1 day after, 7 day after the operation)

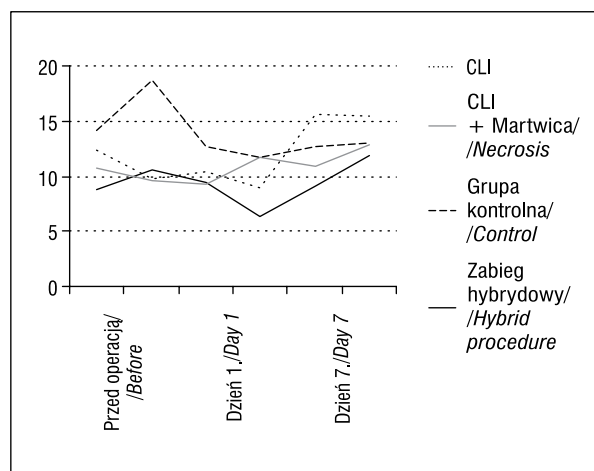
We wszystkich badanych grupach zanotowano wyraźny wzrost liczby leukocytów w pierwszej dobie pooperacyjnej (z wyjątkiem chorych po operacji hybrydowej) oraz normalizację w 7. dobie po zabiegu. Nie wykazano istotnych różnic w poziomie leukocytów przed i po włączeniu przedoperacyjnego leczenia zachowawczego w grupach chorych z CLI bez towarzyszącej martwicy i z nią.

W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące wartości stężenia białka CRP w surowicy w okresie przedoperacyjnym — od 0,8 do 21 mg/l w grupie CLI bez martwicy, od 3,5 do 116 mg/l w grupie CLI z towarzyszącą martwicą i od 0,5 do 32 mg/l w grupie kontrolnej. Wartości stężenia białka CRP w surowicy oceniane statystycznie przy pomocy testu F-Sendrocka w okresie przedoperacyjnym tylko pomiędzy grupami CLI z towarzyszącą martwicą a grupą kontrolną różniły się statystycznie ($p=0,003$). Nie wykazano istotnych różnic w stężeniu białka CRP przed i po włączeniu leczenia zachowawczego w grupach chorych z CLI bez towarzyszącej martwicy i z nią. Okołooperacyjny rozkład średniej stężenia białka CRP w surowicy krwi przedstawia rycina 2. Wzrost stężenia średniego CRP w pierwszej dobie pooperacyjnej oraz stopniową normalizację w 7. dobie pooperacyjnej zanotowano we wszystkich grupach.

Okołooperacyjne średnie stężenia interleukiny 6 wyrażone w pg/ml przedstawia rycina 3. Zwraca uwagę gwałtowny wzrost stężenia w grupach badanych poddanych leczeniu chirurgicznemu z powodu CLI oraz w grupie kontrolnej w pierwszej dobie pooperacyjnej oraz nieznaczny wzrost w grupie chorych po operacji hybrydowej. W teście F-Sendrocka wykazano istotne statystycznie różnice w wyjściowym stężeniu interleukiny 6 pomiędzy grupą kontrolną a grupami CLI z bólami stałymi i CLI z towarzyszącą martwicą ($p<0,05$). Nie wykazano natomiast istotnych różnic w stężeniu IL-6 przed i po włączeniu leczenia zachowawczego w grupach chorych z CLI i CLI z towarzyszącą martwicą.



Rycina 3. Średnie stężenie interleukiny 6 (pg/ml) w surowicy w poszczególnych grupach (CLI, CLI + martwica, kontrola, zabieg hybrydowy) w okresie okołoperacyjnym (przed operacją, w pierwszym i 7. dniu po operacji)
Figure 3. The average serum levels of interleukin 6 (pg/ml) in each group (CLI, CLI with necrosis, control, hybrid) in the perioperative period (before surgery, 1 day after, 7 day after the operation)



Rycina 4. Średnie stężenie TNF- α w pg/ml w surowicy w poszczególnych grupach (CLI, CLI + martwica, kontrola, zabieg hybrydowy) w okresie okołoperacyjnym (przed operacją, w pierwszym i 7. dniu po operacji)
Figure 4. The average serum levels of TNF- α (pg/ml) in each group (CLI, CLI with necrosis, control, hybrid) in the perioperative period (before surgery, 1 day after, 7 day after the operation)

statistical analysis, groups were modified by removing two patients from the control group and the CLI with necrosis group because their results were significantly different from the others. There were no significant differences in TNF- α concentrations before and after the conservative treatment in the CLI and CLI with necrosis groups.

Discussion

The serum WBC levels did not differ between groups during the preoperative period and in response to sur-

Okotooperacyjne średnie stężenia TNF- α pg/ml przedstawia rycina 4. Pomiędzy poszczególnymi grupami nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. Nie wykazano również istotnych różnic w stężeniu białka TNF- α przed i po włączeniu leczenia zachowawczego w grupach chorych z CLI i CLI z towarzyszącą martwicą.

Dyskusja

Stwierdzany w badaniu poziom leukocytozy we krwi obwodowej nie różnił się istotnie pomiędzy poszczególnymi grupami zarówno w okresie przedoperacyjnym, jak i w odpowiedzi na uraz operacyjny. Powyższe obserwacje sugerują zatem niewielką przydatność tego markera do oceny stopnia nasilenia zmian towarzyszących krytycznemu niedokrwieniu kończyny, czy też wyników operacji rekonstrukcyjnych. Podwyższone stężenie leukocytów może świadczyć o uogólnieniu się zakażenia z martwiczych tkanek kończyny, jak również o powikłaniach pooperacyjnych na tle bakteryjnym.

Białko CRP należy do białek ostrej fazy, których stężenie wzrasta w odpowiedzi na stan zapalny w organizmie, taki jak zakażenie, uraz czy choroby autoimmunologiczne. Ostatnio toczone badania pokazują, iż białko to odgrywa znaczącą rolę w patogenezie miażdżycy, a podwyższenie jego stężenia wiąże się z rozwojem choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, czy niedokrwienia kończyn dolnych [2–4]. Podwyższenie stężenia białka CRP jest związane nie tylko z rozwojem chorób występujących na podłożu miażdżycy, ale również koreluje z rokowaniem. Criqui i wsp. podkreślają, że podwyższone stężenie białka CRP jest niezależnym czynnikiem zgonu osób z chorobami tętnic obwodowych, a dwuletnia śmiertelność w grupie badanej wyniosła aż 11% [5]. Ponadto, jak pokazują wyniki opublikowane przez Owens i wsp., podwyższone ponad 5 mg/l stężenie białka CRP wiąże się z prawie dwukrotnie większą (60% v. 32%) liczbą niekorzystnych zdarzeń medycznych w rocznej obserwacji po operacjach rekonstrukcyjnych tętnic obwodowych, takich jak zwężenie lub niedrożność graftu, konieczność wykonania zabiegu rewizyjnego i amputacja [6]. W naszych obserwacjach wyniki wyjściowego stężenia CRP wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą z krytycznym niedokrwieniem kończyn z towarzyszącą martwicą a grupą kontrolną (chorych operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej). Ponadto, mimo że nie wykazano statystycznych różnic pomiędzy grupą krytycznego niedokrwienia bez martwicy a grupą kontrolną, to w przypadku tej pierwszej, aż w 66% stężenie białka CRP było podwyższone powyżej 5 mg/l. W okresie pooperacyjnym obserwowano podwyższenie stężenia białka CRP we wszystkich grupach, które stopniowo ulegało normalizacji. Nie wykazano natomiast wpływu przedoperacyjnego leczenia zachowawczego krytycznego niedokrwienia kończyny na spadek stężenia białka CRP. U jednego chorego z przedoperacyjnym stężeniem białka CRP 116 mg/l konieczna była w okresie pooperacyjnym amputacja kończyny na poziomie goleni z powodu postępu martwicy (mimo odtworzenia krążenia krwi w kończynie). Przedstawione wyniki dowodzą przy-

gical trauma. So this is not a useful marker to assess the severity of critical limb ischemia or reconstructive surgery results. Leukocytosis may indicate the generalization of the infection from a necrotic tissue of a limb or some postoperative bacterial complications.

CRP is an acute phase protein whose concentration increases in response to inflammation in the body, such as infection, trauma or autoimmune diseases. Latest studies show that this protein plays a significant role in the pathogenesis of atherosclerosis and the increase in its concentration is associated with the development of diseases such as coronary heart disease, stroke or lower limbs ischemia [2–4]. Moreover, it also correlates with the prognosis. Criqui *et al.* emphasizes that the increase in the C-reactive protein concentration is an independent predictor of death in patients with peripheral arterial disease and two-year mortality in the study group was up to 11% [5]. Furthermore, results published by Owens *et al.* show that CRP concentration elevated more than 5 mg/L was associated with almost doubled (60% vs. 32%) incidence of adverse medical events in the one year follow-up after peripheral arterial reconstructive operations, such as narrowing of the graft, graft revision, graft occlusion and amputation [6]. In our observations, the results of initial CRP concentration have shown statistically significant differences between the group with critical limb ischemia with necrosis, and the control group (AAA). Furthermore, although statistical differences between the groups of critical limb ischemia without necrosis and the control group was not shown, in the first case up to 66% of patients had the CRP concentration elevated above 5 mg/L. In the postoperative period elevated levels of CRP were observed in all groups, which gradually normalized. There was no effect of preoperative conservative treatment of critical limb ischemia on the decrease in CRP concentration. One patient with preoperative CRP concentration of 116 mg/L required the amputation of a shin during the postoperative period due to the progress of necrosis despite the restoration of blood circulation in the limb. The results demonstrate the usefulness of C-reactive protein as a marker of inflammation in the pathogenesis and prognosis in patients with critical limb ischemia.

Interleukin-6 is a cytokine involved in the immune response and inflammatory reaction, acting both in a pro- and anti-inflammatory way. It stimulates an increased production of CRP and other acute phase proteins in response to inflammation. It also participates in causing atherosclerotic plaque and the development of cardiovascular disease [7]. Tzoulaki *et al.* pointed out that elevated interleukin-6 serum concentration is a factor accelerating the development of atherosclerosis of the lower extremities, based on the results of 5- and 12-year follow-up [8]. The study performed by Chaparala *et al.* showed elevated levels of interleukin-6 in patients with peripheral arterial occlusive disease compared to the control group. This was however related to leukocytosis in this group [9]. It is worth noting that Barani *et al.* reported the relationship of critical limb ischemia with elevated levels of inflammatory markers and cardiovascular function,

datności oznaczania stężenia białka CRP, jako markera stanu zapalnego towarzyszącego zmianom związanym z krytycznym niedokrwieniem kończyn jak również możliwości związku pomiędzy stężeniem CRP a rokowaniem w przypadku tej grupy chorych.

Interleukina 6 jest cytokiną biorącą udział w odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej, wykazując działanie zarówno pro-, jak i przeciwzapalne. IL-6 stymuluje wzrost produkcji białka CRP i innych białek ostrej fazy w odpowiedzi na stan zapalny. Cytokina ta uczestniczy również w powstawaniu blaszki miażdżycowej oraz w rozwoju innych chorób układu krążenia [7]. Tzoulaki i wsp. w oparciu o 5- i 12-letni okres obserwacji podkreślają, że podwyższone stężenie IL-6 w surowicy jest czynnikiem przyspieszającym rozwój miażdżycy tętnic kończyn dolnych [8]. Z kolei Chaparala i wsp. wskazują na podwyższony poziom IL-6 w przypadku chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych w porównaniu do grupy kontrolnej, wiążąc to jednak z podwyższonym poziomem leukocytozy w tej grupie [9]. Warto zwrócić uwagę na doniesienia Baranigo i wsp., dotyczące związku pomiędzy krytycznym niedokrwieniem kończyny i podwyższonym stężeniem markerów stanu zapalnego a funkcją układu krążenia, ocenianą w badaniach EKG, UKG i wzrostem śmiertelności [10]. W badaniu przeprowadzonym w ośrodku Autorów, wykazano istotne statystycznie różnice w wyjściowym stężeniu w surowicy krwi IL-6 pomiędzy grupami z krytycznym niedokrwieniem kończyny z martwicą i bez niej w stosunku do grupy kontrolnej. W okresie pooperacyjnym w pierwszej dobie obserwowano wzrost stężenia interleukiny 6 we wszystkich badanych grupach z następową normalizacją stężenia w 7. dobie. Podobny pooperacyjny wzrost stężenia IL-6 zaobserwowali Baigrie i wsp. u chorych poddawanych leczeniu rekonstrukcyjnemu w obrębie aorty. Najwyższe stężenie IL-6 obserwowano pomiędzy 4. a 24. godziną po operacji. Powrót wartości IL-6 do wartości wyjściowych stwierdzano w przypadku niepowikłanego okresu pooperacyjnego po 48–72 godzinach od zabiegu [11].

W badaniu opisanym w niniejszej pracy, z grup chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyny wyodrębniono podgrupę chorych poddanych leczeniu rekonstrukcyjnemu poprzez wykonanie operacji hybrydowej, gdzie do przywrócenia krążenia krwi w odcinku aortalno-biodrowym wykorzystano technikę wewnątrznaczyniową, a dalszą jednoczasową rekonstrukcję tętnic wykonywano poniżej więzadła pachwinowego techniką otwartą [12]. W tej grupie chorych nie zaobserwowano charakterystycznego dla innych grup zwiększenia stężenia IL-6 w pierwszej dobie pooperacyjnej. Stężenie IL-6 pozostawało na niezmiennym poziomie przez cały okres leczenia. Zastosowanie technik wewnątrznaczyniowych znacznie ograniczyło rozległość operacji, powodując tym samym zmniejszenie urazu okołoperacyjnego. Ma to znaczący wpływ na liczbę powikłań okołoperacyjnych, w szczególności kardiologicznych i oddechowych. Obserwacje tego typu możemy znaleźć między innymi w pracach Groeneveld i wsp., którzy oceniali wpływ leczenia rekonstrukcyjnego tętnic kończyn dolnych na pooperacyjną funkcję układu oddechowego w dwóch grupach chorych. W przypad-

assessed by ECG, echocardiography, and higher one-year mortality [10]. Our study showed statistically significant difference in the initial interleukin-6 serum concentration between the groups with critical limb ischemia with necrosis and without necrosis in relation to the control group. Increased interleukin-6 concentration was observed on the first postoperative day at all groups with subsequent normalization of concentration on the 7th day. A similar postoperative increase in interleukin-6 concentration was observed by Baigrie *et al.* in patients undergoing the aortic reconstructive surgery. The highest concentration of interleukin-6 was reached 4–24 hours after surgery and after 48–72 hours returned to baseline values in the case of uncomplicated postoperative period [11].

In our study, from the group of patients with critical limb ischemia we distinguished a subgroup of patients that have been treated with hybrid surgery, where the endovascular technique was used to restore blood circulation in aorto-iliac segment, and further concurrent arterial reconstruction below the inguinal ligament was performed by the open technique [12]. Contrary to other groups, in this group no increase in interleukin-6 concentration was observed on the first postoperative day. The concentration remained unchanged throughout the treatment period. The use of endovascular techniques significantly reduced the extent of surgery and perioperative trauma. This has a significant impact on the number of postoperative complications, especially cardiac and respiratory ones. Similar observations were conducted by Groeneveld *et al.*, who observed the postoperative lung function in two groups of patients undergoing lower limb arterial reconstruction treatment. For patients undergoing abdominal aortic reconstructive treatment the concentration of interleukin-6 was higher than after the peripheral artery reconstruction, which was also associated with the increased respiratory dysfunction in response to reperfusion [13]. Parmar *et al.* divided the patients into 3 groups: group I — patients after angiography, group II — patients after angioplasty and group III — patients after the open peripheral arterial reconstruction surgery. They obtained statistically significant difference between the serum interleukin-6 concentration one hour and 24 hours after the surgery and 24 hours after the angioplastic procedure, contrary to the arteriography group [14]. The conservative treatment of critical ischemia had no effect on the interleukin-6 concentration.

TNF- α is a protein participating in the many processes controlling the body functions, from the immune response to the anti-tumor effects. Its synthesis is increased particularly in response to bacterial lipopolysaccharide cell wall. In our study, we did not observe statistically significant differences in the TNF- α concentrations between the groups, both before and after the surgery. World literature reports different levels of TNF- α concentrations in patients with critical limb ischemia and its impact on the outcome. Barani *et al.* reported a significantly lower concentration of TNF- α in patients with critical limb ischemia who survived one year compared to patients who died [10]. Groeneveld *et al.* assessed respiratory function between groups of patients undergoing abdominal aortic

ku chorych poddawanych leczeniu rekonstrukcyjnemu w obrębie aorty brzusznej obserwowano wyższe stężenia IL-6 niż w przypadku rekonstrukcji tętnic obwodowych, co wiązało się również z większą dysfunkcją układu oddechowego w odpowiedzi na reperfuzję [13]. Parmar i wsp. w swojej pracy badawczej podzielili badanych na trzy grupy: I grupa chorych poddanych arteriografii; II grupa chorych poddanych angioplastyce; III grupa poddana operacyjnej rekonstrukcji tętnic obwodowych. Autorzy obserwowali istotne statystycznie różnice w stężeniu IL-6 w surowicy krwi w pierwszej i 24. godzinie po operacji, jak również w 24. godzinie po zabiegu w grupie poddanej angioplastyce (w stosunku do grupy poddanej tylko arteriografii) [14].

TNF- α jest białkiem uczestniczącym w wielu procesach regulujących funkcje organizmu, począwszy od odpowiedzi immunologicznej po działania przeciwnowotworowe. Jego synteza wzrasta szczególnie w odpowiedzi na lipopolisacharydy ścian komórek bakteryjnych. W naszym badaniu nie zaobserwowaliśmy istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w stężeniu TNF- α , zarówno w okresie przed-, jak i pooperacyjnym. W literaturze światowej podawane są różne doniesienia dotyczące stężeń TNF- α u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyny, jak i jego wpływu na wyniki leczenia. Barani i wsp. donoszą o statystycznie istotnym mniejszym stężeniu TNF- α w przypadku chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyny, którzy przeżyli rok, w porównaniu do chorych, którzy zmarli [10]. Groeneveld i wsp., oceniając wydolność układu oddechowego pomiędzy grupami chorych poddawanych leczeniu rekonstrukcyjnemu w obrębie aorty brzusznej i tętnic obwodowych, nie zaobserwowali istotnych różnic w stężeniu TNF- α [13]. Lu i wsp., poddając w warunkach laboratoryjnych kontrolowanemu niedokrwieniu kończyny myszy, obserwowali wpływ reperfuzji na funkcję serca. W przypadku dzikiego typu (*wild type TNF- α*) obserwowano wzrost markerów apoptozy komórek oraz dysfunkcję serca, natomiast w przypadku myszy genetycznie modyfikowanych TNF- α (-/-) nie zaobserwowali podobnych zdarzeń [15]. Wydaje się, że ze względu na udział w licznych procesach regulacyjnych rola TNF- α wymaga dalszego badania i oceny w oparciu o licniejszą grupę badaną.

Wnioski

Krytyczne niedokrwienie kończyny jest chorobą ogólnoustrojową, stanowiącą stan zagrożenia żywotności kończyny i życia chorego. Ze względu na często obecne schorzenia współistniejące, w tym schorzenia związane z obecnością zmian miażdżycowych w innych obszarach, chorzy z CLI wymagają kompleksowego interdyscyplinarnego przygotowania oraz optymalnego planowania zabiegów rekonstrukcyjnych tętnic. Mimo istotnego z punktu widzenia klinicznego przygotowania przedoperacyjnego chorych z CLI, terapia zachowawcza krytycznego niedokrwienia kończyny nie przynosi oczekiwanych korzyści w postaci spadku aktywności prozapalnej układu immunologicznego. Planując leczenie rekonstrukcyjne tętnic

and peripheral arteries reconstructive surgery and did not observe significant differences in the concentration of TNF- α [13]. Lu *et al.* subjected mice to the limb ischemia followed by reperfusion in controlled laboratory conditions and observed its effect on the cardiac function. In wild type mice they observed the increase in apoptosis markers and cardiac dysfunction, whereas in genetically modified mice TNF- α (-/-) they did not observe similar events [15]. It seems that because TNF- α is involved in numerous regulatory processes, it requires further research and evaluation on the more numerous groups.

Conclusions

Critical limb ischemia is a systemic disease constituting a threat to life and limb viability. Because of numerous comorbid disorders in these patients, they require complex interdisciplinary preparation and optimal planning of the arterial reconstructive surgery. Although important to the overall impact, the preoperative conservative treatment of critical limb ischemia brings no benefit in the form of a decrease in pro-inflammatory activity of the immune system. When planning arterial reconstruction, it is important to reduce the perioperative trauma by using endovascular and hybrid techniques when treating the lesions in aorto-iliac segment coexisting with lesions below the inguinal ligament. The application of modern minimally invasive methods in reconstructive treatment allows for achieving better results.

ważne jest ograniczenie urazu okołoperacyjnego przez zastosowanie technik wewnątrznaczyniowych i hybrydowych, w szczególności w leczeniu zmian tętnic w odcinku aortalno-biodrowym współistniejących ze zmianami tętnic poniżej więzadła pachwinowego.

Piśmiennictwo (References)

1. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section D: Chronic critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 19: 144–163.
2. Iso H, Cui R, Date C *et al.* C-reactive protein levels and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese: the JACC Study. *Atherosclerosis* 2009; 207: 291–297.
3. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32: 917–924.
4. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO *et al.* Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* 2006; 113: 2623–2629.
5. Criqui MH, Ho LA, Denenberg JO. Biomarkers in peripheral arterial disease patients and near- and longer-term mortality. *J Vasc Surg.* 2010; 52: 85–90.
6. Owens CD, Ridker PM, Belkin M *et al.* Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 2–9.
7. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009; 53: 317–333.

8. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ *et al.* C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005; 112: 976–983.
9. Chaparala RP, Orsi NM, Lindsey NJ *et al.* Inflammatory profiling of peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 2009; 23: 172–178.
10. Barani J, Mattiasson I, Lindblad B *et al.* Cardiac function, inflammatory mediators and mortality in critical limb ischemia. *Angiology* 2006; 57: 437–444.
11. Baigrie RJ, Lamont PM, Dallman M *et al.* The release of interleukin-1 beta (IL-1) precedes that of interleukin 6 (IL-6) in patients undergoing major surgery. *Lymphokine Cytokine Res.* 1991; 10: 253–256.
12. Grodowski M, Boczej R, Walas R, Pietrzak K, Motyka M. Hybrid surgery — new possibilities for surgical treatment of chronic lower extremity ischaemia in patients in poor general condition. One year of observation. *Acta Angiol.* 2009; 15: 20–29.
13. Groeneveld AB, Raijmakers PG, Rauwerda JA, Hack CE. The inflammatory response to vascular surgery-associated ischaemia and reperfusion in man: effect on postoperative pulmonary function. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997; 14: 351–359.
14. Parmar JH, Aslam M, Standfield NJ. Peripheral arterial revascularization causing parallel increased activity of pro- and anti-inflammatory mediators. *Int Angiol.* 2007; 26: 8–11.
15. Lu X, Hamilton JA, Shen J *et al.* Role of tumor necrosis factor-alpha in myocardial dysfunction and apoptosis during hindlimb ischemia and reperfusion. *Crit Care Med.* 2006; 34: 484–491.

Adres do korespondencji (Address for Correspondence):

Lek. Tomasz Ruciński
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu
Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Naczyniowej i Ogólnej ŚUM w Katowicach
Al. Legionów 10, 41–902 Bytom
tel. 512 359 552, (032) 396 42 00
e-mail: slon_trs@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.12.2013 r.