

## **STRESZCZENIE**

**Wstęp:** Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych (PAD), zwłaszcza w najbardziej zaawansowanych stadiach, wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu. Dodatkowo, skorelowane jest ono z niepożądanymi zdarzeniami w zakresie kończyny dolnej, prowadzącymi niejednokrotnie do znacznej utraty tkanek. Proces diagnostyczno-terapeutyczny u chorych z PAD jest często długotrwały i wymaga interdyscyplinarnego podejścia. Pomimo wdrażania standardowych metod leczniczych, w wielu przypadkach zakończony jest on niepowodzeniem. Szersza analiza poznanych dotychczas czynników ryzyka, a także poszukiwanie nowych czynników biorących udział w etiopatogenezie PAD oraz modyfikujących jej przebieg, pozwalają na wybór optymalnej strategii postępowania. Dokładniejsze poznanie układu krzepnięcia jest szczególnie zasadne, zwłaszcza po uwzględnieniu faktu, że znaczna część powikłań PAD związana jest z nadmierną aktywacją procesów krzepnięcia i/lub upośledzoną fibrynolizą.

**Cele pracy:** Ocena wpływu wybranych czynników ryzyka, szczególnie wytypowanych parametrów układu krzepnięcia, na występowanie niepożądanych punktów końcowych u chorych z najcięższymi stadiami PAD. Identyfikacja czynników, które mogłyby stać się markerami prognostycznymi w przewidywaniu przebiegu choroby i które pozwoliłyby na wyłonienie grupy pacjentów obarczonych najcięższym rokowaniem.

**Materiał i metody:** Do badania zostali włączeni pacjenci hospitalizowani w latach 2016-2018 w Katedrze i Klinice Angiologii, Nadciśnienia tętniczego i Diabetologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu. Podstawową analizowaną grupę, do której zakwalifikowano 75 osób, stanowili pacjenci z owrzodzeniami/martwicą tkanek kończyn dolnych, powstałymi na podłożu przewlekłego niedokrwienia. Grupami porównawczymi byli pacjenci w stadium III wg klasyfikacji Fontaine'a (33 chorych), pacjenci w stadium IIb wg klasyfikacji Fontaine'a (32 chorych) oraz grupa kontrolna, składająca się z 34 zdrowych ochotników. U wszystkich chorych przeprowadzono ankietę wstępną, badanie przedmiotowe i diagnostykę obrazową, potwierdzającą rozpoznanie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Ponadto wykonano podstawowe badania laboratoryjne oraz oznaczono wybrane parametry układu krzepnięcia. Po 12-miesięcznym okresie obserwacyjnym, przeprowadzono kontrolną ankietę z oceną występowania niepożądanych punktów końcowych, takich jak zgony, epizody sercowo-naczyniowe, pogorszenie ukrwienia kończyny, czy amputacje. Wykonano obliczenia, w

których analizowano, czy wytypowane czynniki ryzyka wpływały na wystąpienie zdarzenia niepożądanego.

**Wyniki:** Pacjenci z bólami spoczynkowymi oraz z owrzodzeniami tkanek mieli istotnie zwiększone ryzyko zgonu w rocznej obserwacji w stosunku do osób w stadium chromania przestankowego. Zgony w tej grupie chorych dotyczyły 13% osób, a ich najczęstszą przyczyną była niewydolność krążenia. Ponadto, częściej występowały u tych pacjentów epizody sercowo-naczyniowe pod postacią OZW (7,3%), niewydolności serca (12%) lub udaru mózgu/TIA (6,5%). Jednakże nie była to różnica istotna statystycznie w stosunku do pacjentów w stadium IIb wg klasyfikacji Fontaine'a. Wśród chorych w stadium III i IV wg klasyfikacji Fontaine'a znacznie częściej obserwowano pogorszenie ukrwienia kończyny dolnej pod postacią ostrego niedokrwienia (2,8%), krytycznego niedokrwienia (56%), nasilania się/nawrotu owrzodzeń kończyn (56%). Zabieg amputacji w tej grupie chorych przeprowadzono u 34% pacjentów.

Wśród chorych z owrzodzeniami/martwicą kończyny wykazano istotny wpływ na wystąpienie zgonu następujących czynników ryzyka: migotanie przedsionków (AF) w wywiadzie (p-value=0,007) oraz stężenie cholesterolu LDL (p-value=0,019). AF dotyczyło 38% chorych, którzy zmarli w tej grupie, najczęściej z powodu niewydolności krążeniowej. Stężenie cholesterolu LDL >70 mg/dl wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu u chorych z owrzodzeniami kończyn. Dotyczyło 87% pacjentów z owrzodzeniami kończyn, którzy przeżyli. Wykazano istotny wpływ podwyższonych stężeń vWF (p-value=0,021) oraz obniżonej aktywności czynnika XIII (p-value=0,018) na wystąpienie zgonu u chorych w stadium IV wg klasyfikacji Fontaine'a. U chorych w stadium III i IV wg klasyfikacji Fontaine'a stwierdzono, że czynnikami zwiększającymi ryzyko śmiertelności było: AF (p-value=0,001), przebyte udary niedokrwienne mózgu/TIA (p-value=0,05), podwyższone stężenie vWF (p-value=0,03), obniżone stężenie czynnika XIII (p-value=0,024), obniżona aktywność czynnika XIII (p-value=0,001).

W grupie pacjentów z owrzodzeniami/martwicą kończyny, wykazano istotny wpływ na wystąpienie epizodu sercowo-naczyniowego następujących czynników ryzyka: niewydolność nerek w wywiadzie (p-value=0,015), albuminuria >30 g/g kreatyniny (p-value=0,018). Przewlekłą chorobę nerek na etapie badania wstępnego podawało w wywiadzie 40% pacjentów z tej grupy, którzy w obserwacji rocznej doznali epizodu sercowo-naczyniowego. Albuminurię >30g/g kreatyniny stwierdzono u 80% osób z owrzodzeniami tkanek, u których wystąpił taki punkt

końcowy. Wykazano istotny wpływ podwyższonych stężeń vWF na wystąpienie epizodu sercowo-naczyniowego u chorych w stadium IV wg klasyfikacji Fontaine'a (p-value=0,017).

Wśród pacjentów w stadium III i IV wg klasyfikacji Fontaine'a, stwierdzono istotne oddziaływanie następujących czynników na pogorszenie ukrwienia kończyny dolnej: niewydolność nerek w wywiadzie (p-value=0,026), przebyte amputacje w zakresie kończyny dolnej (p-value=0,02), owrzodzenia kończyn w przeszłości (p-value=0,004). Wykazano istotny wpływ na pogorszenie ukrwienia kończyny dla podwyższonego stężenia vWF (p-value=0,05) oraz obniżonego stężenia czynnika XIII (p-value=0,041), podczas analizy wszystkich pacjentów z PAD. Czynnikiem ryzyka amputacji u chorych z owrzodzeniami/martwicą kończyny była polineuropatia (p-value=0,018), stan zapalny (p-value=0,005) oraz podwyższone stężenie fibrynogenu (p-value=0,033). Istotny wpływ na wystąpienie amputacji odnotowano dla vWF z punktem odcięcia >160%, podczas analizy wszystkich chorych z PAD (p-value=0,024).

#### **Wnioski:**

1. Najcięższe stadia przewlekłego niedokrwienia kończyn, pod postacią owrzodzeń/martwicy tkanek oraz bólów spoczynkowych, wiążą się z większym ryzykiem zgonu w porównaniu z niedokrwieniem kończyn w stadium chromania przestankowego w przypadku współwystępowania migotania przedsionków lub przebytego w wywiadzie udaru niedokrwiennego mózgu/TIA.
2. Przewlekła choroba nerek zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i progresji niedokrwienia kończyny u chorych z najbardziej zaawansowanymi stadiami PAD.
3. Oznaczanie stężenia i aktywności czynnika XIII oraz stężenia czynnika von Willebranda może być wykorzystane w prognozowaniu ryzyka zgonu, powikłań sercowo-naczyniowych, progresji niedokrwienia oraz ryzyka amputacji kończyny u pacjentów z PAD.
4. W zaawansowanych stadiach PAD sugerowane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania agresywnej terapii hipolipemizującej. Wskazane są dalsze badania oceniające związek stężenia frakcji LDL cholesterolu z ryzykiem zgonu u chorych z owrzodzeniami/martwicą tkanek w przebiegu przewlekłego niedokrwienia kończyn.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Peripheral artery disease (PAD), especially in the most advanced stages, is associated with an increased risk of cardiovascular complications and death. In addition, it is correlated with adverse events in the lower limb, often leading to significant tissue loss. The diagnostic and therapeutic process in patients with PAD is often long-lasting and requires an interdisciplinary approach. Despite the implementation of standard treatment methods, in many cases it is unsuccessful. The analysis of the known risk factors, as well as the search for new factors involved in the etiopathogenesis of PAD and modifying its course, allow for the selection of the optimal treatment strategy. Understanding the coagulation system is especially important as most of the complications of PAD are associated with overactivation of the coagulation cascade or impaired fibrinolysis.

**Purposes:** Assessment of the impact of selected risk factors, especially some parameters of the coagulation system, on the occurrence of clinical endpoints in patients with the most severe stages of PAD. Identification of risk factors that could become prognostic markers of progressive PAD and that would select the group of patients with the most severe prognosis.

**Material and methods:** Patients hospitalized in the years 2016-2018 in the Department of Angiology, Hypertension and Diabetology at the Wroclaw Medical University were included in the study. The basic analyzed group were patients with ulcers/necrosis of the lower limbs, caused by chronic ischemia (75 patients). The comparison groups were patients with Fontaine Stage III (33 patients), patients with Fontaine Stage IIb (32 patients) and a control group of 34 healthy volunteers. In all patients, a preliminary questionnaire, physical examination, diagnostic tests confirming the diagnosis of PAD were carried out, basic laboratory tests were performed and selected parameters of the coagulation system were checked. After a 12-months observation period, a follow-up survey was conducted to assess the occurrence of clinical endpoints such as death, cardiovascular episodes, progression of limb ischemia, and amputations. The statistical analysis methods were performed and evaluated which of the selected risk factors had influence on the occurrence of the adverse event.

**Results:** Patients with rest pain and with lower limb ulcers had a significantly increased risk of death during a one-year observation period compared to those with the intermittent claudication. Deaths in this group of patients concerned 13% of people, and their most common cause was cardiac failure. In addition, these patients were more likely to have cardiovascular episodes such

as acute coronary syndrome (7.3%), cardiac failure (12%), or stroke/TIA (6.5%), but this was not a statistically significant compared to Fontaine Stage IIb patients. In patients with stage III and IV of PAD, progression of lower limb ischemia such as acute ischemia (2.8%), critical ischemia (56%), worsening/recurrence of limb ulcers (56%) was observed much more often. Amputation in this group was carried out in 34% of patients.

In patients with ulcers/necrosis of the lower limb, the following risk factors increased risk of death: a history of atrial fibrillation (AF) (p-value=0.007), decreased LDL cholesterol (p-value=0.019). AF affected 38% of patients who died in this group, most often due to cardiac failure. LDL cholesterol levels above 70 mg/dl were associated with a lower risk of death in patients with limb ulcers. It affected 87% of the surviving patients in this group. Elevated vWF concentrations (p-value=0.021) and decreased factor XIII activity (p-value=0.018) increased risk of mortality in Fontaine Stage IV patients. The following factors increased the risk of mortality in combined group of patients with stage III and IV: AF (p-value=0.001), ischemic strokes/TIA (p-value=0.05), elevated vWF (p-value=0.03), decreased factor XIII concentration (p-value=0.024), decreased factor XIII activity (p-value=0.001).

In patients with limb ulcers/necrosis, the following risk factors increased risk of cardiovascular episodes: a history of kidney failure (p-value=0.015), albuminuria >30g/g creatinine (p-value=0.018). The history of chronic kidney disease was administered by 40% of patients with limb ulcers that experienced a cardiovascular episode in the one-year observation period. Albuminuria >30g/g creatinine was found in 80% of people with limb ulcers who had such a clinical endpoint. Elevated vWF concentrations increased risk of cardiovascular episode in Fontaine Stage IV patients (p-value=0.017).

In Fontaine Stage IV patients, the following factors significantly increased the risk for progression of lower limb ischemia: a history of kidney failure (p-value=0.026), a history of previous limb amputations (p-value=0.02), a history of previous limb ulcers (p-value=0.004). Elevated vWF concentration (p-value=0.05) and decreased factor XIII concentration (p-value=0.041) increased risk for progression of lower limb ischemia. The following risk factors increased risk for amputation in patients with limb ulcers/necrosis: polyneuropathy (p-value=0.018), elevated inflammatory parameters (p-value=0.005), and elevated fibrinogen (p-value=0.033). Elevated vWF concentration above 160% were associated with higher risk of amputation in all patients with PAD (p-value = 0.024).

**Conclusions:**

1.The most severe stages of PAD, especially limb ulcers/necrosis and stage of rest pain, are associated with a higher risk of death compared to patients with the stage of intermittent claudication in the case of comorbidities such as atrial fibrillation or ischemic stroke/TIA.

2.Chronic kidney disease increases the risk of cardiovascular complications and progression of limb ischemia in patients with the most advanced stages of PAD.

3.Evaluation of factor XIII concentration and activity, von Willebrand factor concentration can be used in predicting the risk of death, cardiovascular complications, progression of lower limb ischemia and risk of limb amputation in patients with PAD.

4.Aggressive hypolipemic therapy should be used with caution in the most advanced stages of PAD. Further studies are indicated to evaluate the relationship of LDL cholesterol concentration with the risk of death in patients with ulcers/necrosis in the course of chronic limb ischemia.