

ОСОБЛИВОСТІ ЕТАПНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПРИВОДУ ОБЛІТЕРУЮЧОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК ЗА БАГАТОРІВНЕВОГО ОКЛЮЗІЙНОГО УРАЖЕННЯ НА ТЛІ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ ТКАНИН

А. М. Бицай

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

PECULIARITIES OF THE STAGED SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS, SUFFERING OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES VESSELS IN THE MULTILEVEL OCCLUSIVE AFFECTION ON BACKGROUND OF THE TISSUES CRITICAL ISCHEMIA

A. M. Bytsay

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Реферат

Актуальність. Сьогодні хірургічна тактика з приводу багаторівневого оклюзійного ураження артерій нижніх кінцівок (НК) передбачає етапні втручання.

Матеріали і методи. Проаналізовані результати хірургічного лікування 115 хворих з приводу багаторівневого оклюзійного ураження артерій НК на тлі критичної ішемії їх тканин. У 57 (49%) пацієнтів (основна група) використовували як метаболічний критерій гіперплазії неоінтими ICAM (молекули міжклітинної адгезії); у 58 (51%) пацієнтів (група порівняння) С-реактивний пептид (СРП), фібриноген, ШОЕ. Обсяг оперативних втручань в обох групах – клубово–стегнове алошунтування в поєднанні з стегово–підколінним автовенозним шунтуванням.

Результати. Доведено ефективність визначення концентрації ICAM як метаболічного маркера активізації системної запальної відповіді при застосуванні етапної хірургічної тактики. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між товщиною комплексу «інтима–медіа» (КІМ) у строки 60 – 90 днів і підвищенням рівня ICAM в першу добу після операції. Відзначено поліпшення результатів хірургічного лікування хворих з приводу облітеруючого атеросклерозу (ОА) артерій НК у строки спостереження до 12 міс після етапної реконструкції.

Висновки. Визначення вмісту ICAM є високо специфічним (до 81,6%). Використання диференційованої хірургічної тактики з визначенням рівня ICAM дозволило поліпшити результати реконструктивних втручань у хворих за критичної ішемії тканин НК на 9,2%. Використання вазастенону під час етапного лікування сприяло ефективному зниженню периферійного опору судин, уникненню тромбозу в зоні первинної реконструкції.

Ключові слова: облітеруючий атеросклероз; шунтування; молекули міжклітинної адгезії; гіперплазія неоінтими.

Abstract

Actuality. Today the staged interventions constitute a surgical tactics for multilevel occlusive affection of the lower extremities arteries.

Materials and methods. The results of surgical treatment of 115 patients, suffering multilevel occlusive affection of the lower extremities arteries, occurring on background of the tissues critical ischemia, were analyzed. In 57 (49%) patients (main group) ICAM (molecules of intercellular adhesion) were applied as metabolic criterion for the neointima hyperplasia; and in 58 (51%) patients (comparison group) – C-reactive protein, fibrinogen, ESR. In both groups the operation volume have constituted ilio–femoral allos hunting in combination with femoro–popliteal autovenous shunting.

Results. Efficacy of the ICAM concentration determination as a metabolic marker of the SIR's activation while the staged surgical tactics application, was proved. Direct correlational connection between the «intima–media» complex thickness in the 60 – 90 days terms and with the ICAM level raising in the first postoperative day was revealed. Improvement of the surgical treatment results in patients, suffering obliterating atherosclerosis of the lower extremities arteries in terms of follow–up up to 12 mo after doing of the staged reconstruction was noted.

Conclusions. The ICAM content determination constitutes a highly specific diagnostic method (up to 81.6%). Application of differentiated surgical tactics with the ICAM level determination have permitted to improve the results of reconstructive interventions in patients, suffering critical ischemia of the lower extremities tissues, by 9.2%. Application of vasastenon while the staged treatment doing, have promoted the effective lowering of the vessels peripheral resistance, and the thrombosis prophylaxis in the primary reconstruction zone.

Keywords: obliterating atherosclerosis; shunting; molecules of intercellular adhesion; hyperplasia of neointima.

Проблема хірургічного лікування хворих з приводу критичної ішемії тканин НК – це, насамперед, питання оперативної корекції магістраль-

ного артеріального кровообігу на рівні гомілково–стопного сегмента. Оклюзійне ураження гомілкового артеріального сегмента (без ознак

гемодинамічно значущого стенозу клубово–стегово–підколінного сегмента) у 73,7% хворих супроводжується критичною ішемією тканин [1].

При ураженні артерій НК типу В та у деяких з них – типу С (без оклюзії голмілкового сегмента) діагноз критичної ішемії тканин встановлений лише у 18,3% хворих [2].

Про актуальність питання хірургічної тактики за багаторівневого оклюзійного ураження артерій НК свідчить наявність у 97,6% хворих симптомів критичної ішемії тканин НК [3]. Неоднозначність позицій щодо вирішення цього питання зумовлена різними поглядами ангіохірургів на проблему. Деякі з них вважають оптимальним виконання паліативних втручань (непряма реваскуляризація) – остеоперфорації кісток голмілки, поперекової симпатектомії, між'язового введення субстрату стовбурових клітин [4]; інші відзначають досить високу ефективність одночасного виконання багаторівневих реконструктивних втручань на артеріальному руслі НК на підставі принципів «максимальної реваскуляризації» [2]. Основне питання, що виникає при застосуванні зазначеної тактики, це велика частота раннього тромбозу (до 15,4%) внаслідок тяжкої травми судин та неадекватності шляхів «відтоку» з зони реконструкції шляхам «відтоку». Проте, є й інша позиція – проведення етапного (порівневого) хірургічного лікування хворих з приводу багаторівневого ураження, що ґрунтується на досягненні кращих результатів операцій [5]. Основною проблемою цієї тактики є відсутність загальноприйнятих рекомендацій щодо строку виконання наступного етапу втручання та велика частота (до 25,4%) тромбозу первинної зони реваскуляризації за період до другого етапу реконструкції [6]. Впровадження в практику ендovasкулярної ангіопластики, особливо з використанням стентів з eluting-покриттям як гібридних втручань дозволило розширити показання до застосування одночасної багаторівневої реконструкції. Таким чином, проблема реконструкції «підвішеної» підколінної артерії як найбільш частого прикладу багаторівневого ураження артерій НК, може бути вирішена завдяки впровадженню гібридних втручань. Проте, виконання таких операцій має деякі особливості. Використання високої початкової дози дезагрегантів (300 мг

клопідогрелю) та 10 000 – 15 000 ОД гепарину інтраопераційно супроводжується у 40% хворих великою дифузною крововтратою, що має вкрай негативні наслідки у пацієнтів при ішемічній хворобі серця (ІХС) та кардіосклерозі; одночасний великий обсяг зони травматизації артерій може бути причиною виникнення тромбозу не тільки в зоні ангіопластики, а й в регіоні відкритого втручання. І це, незважаючи на те, що використання eluting-балонів та (або) стентів з покриттям є втручанням з досить дорогим матеріальним забезпеченням.

Сьогодні в практиці ангіохірурга однією з найбільш виправданих тактик є виконання етапної багаторівневої реконструкції. Одним з основних питань є обґрунтоване визначення можливого відтермінування наступного етапу реконструктивного втручання для уникнення тромбозу зони первинної реконструкції.

Мета дослідження: оптимізувати хірургічну тактику виконання багаторівневого етапного реконструктивного втручання з приводу ОА судин НК на тлі критичної ішемії їх тканин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Узагальнені результати ретроспективного порівняльного аналізу багаторівневих оперативних втручань у 115 хворих, яких лікували у відділі хірургії магістральних судин в період 2015 – 2016 рр. В усіх пацієнтів діагностовано критичну ішемію тканин НК, хронічну артеріальну недостатність IIIб та IV стадії (за TASC II). Хворим проведені загальноклінічні дослідження, ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) судин НК, доплерографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію з контрастуванням, лазерну флоуметрію. Вік пацієнтів у середньому (70,3 ± 6,4) року. Чоловіків було 108 (94%), жінок – 7 (6%). Тривалість захворювання у середньому (11,3 ± 2,4) міс. Як предиктор активації системи запальної відповіді та маркер гіперплазії неоінтими використаний ICAM з метою обґрунтування хірургічної тактики.

Об'єктивне визначення стану реакцій міграційно-проліферативних процесів у KIM дозволить обґрунту-

вати строки виконання наступного етапу реконструкції.

У 57 (49%) хворих (основна група) як маркер запальної відповіді використовували ICAM, у 58 (51%) хворих (група порівняння) визначали концентрацію в крові СРП, фібриногену та кількість лейкоцитів. Матеріал забирали за 1 добу до операції, на 1 – 2-гу, 14-ту та 30 – 35-ту добу після неї.

Групи зіставні за віком, статтю пацієнтів, тривалістю захворювання, стадією артеріальної недостатності, топографією оклюзійного ураження, тяжкістю супутніх захворювань, наявністю дисліпопротеїдемії (за Fredrixon).

Критерії включення у дослідження: стегово-підколінно-голмілкове автовенозне шунтування, стан шляхів «відтоку» 7 – 9 балів (за Rutherford), довжина сукупного оклюзійного ураження артерій НК 48 – 65 см, у середньому – (53,3 ± 7,4) см; кількість лейкоцитів в крові не більше $12,0 \times 10^9$ в 1 л; ШОЕ – не більше 25 мм/год (за весь період лікування хворого в клініці); концентрація ліпопротеїдів у плазмі крові 2,5 – 4,0 ммоль/л.

У дослідження не включали хворих за наявності злоякісних новоутворень, серцевої недостатності в стадії декомпенсації та цукрового діабету за нестабільного перебігу гіперглікемії, протягом 3 міс після перенесеного інсульту та (чи) інфаркту міокарда, наявності протипоказань до виконання реконструктивного втручання на артеріях НК.

В період між етапами виконання реконструктивних операцій як підтримувальне лікування призначали вазастенон в дозі 40 мг на добу протягом 7 – 10 діб.

Доцільність використання вазастенону обґрунтована ефективним впливом препарату на мікроциркуляторні зміни в зоні ішемії НК після виконання реконструктивного втручання на проксимальному сегменті. Вазастенон забезпечує зниження периферійного опору судин, що позитивно впливає на показники гемодинаміки в період до виконання реконструктивного втручання на дистальному сегменті.

Основним завданням дослідження було визначення маркера – концентрації ICAM як предиктору реак-

цій системної запальної відповіді в аспекті прогресування тромбофілії та можливого тромбозу первинної ділянки реконструкції при відтермінуванні другого етапу. ICAM є представником групи інтегринів великого сімейства цитокинів. Особливістю його є контроль реакцій системної запальної відповіді в системі «кров–судина» при атеросклеротичному ураженні артерій. Ключовою ланкою в каскаді імунобіохімічних реакцій при ураженні стінки артерій є міграційні процеси гладеньком'язових клітин (ГМК), що активують систему протеїназ та, як наслідок, формують багатшарові дефекти в стінці судини. Наступною ланкою гіперплазії неоінтими є гіперпроліферація колагену за участю фібробластів та безпосередньої участі системи макрофагів і нейтрофілних гранулоцитів. Початком гіперплазії неоінтими є саме міграція ГМК, що супроводжується значним збільшенням концентрації інтегринів в крові пацієнтів [6, 7].

Крім того, саме сімейство інтегринів має найбільш підтвержене споріднення зі змінами в стінці артерій при атеросклеротичному ураженні. Тривалість збільшення вмісту інтегринів досить мала – лише 30 – 40 діб. Проте, специфічність визначення концентрації ICAM як маркера гіперплазії неоінтими становить 85,6% [5, 8, 9].

Концентрацію ICAM визначали за допомогою імуноферментного аналізу (enzyme linked immunosorbent

assay – ELISA) та стандартного набору Biomedica.

Як морфологічний критерій змін в неоінтимі відзначали потовщення КІМ за даними УЗДС з використанням апарата Toshiba (Японія) з лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц. Точкою прикладання була зона формування дистального анастомозу – зона вірогідно найбільшого гемодинамічного удару.

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 10 (StatSoft, США) та RA (Revolution Analytics, США). Клінічні групи порівнювали за якісними показниками за критерієм Фішера. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали менше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ

В обох групах кількість лейкоцитів у крові, ШОЄ, вміст С–реактивного пептиду не різнилися. У хворих основної групи, у яких до операції відзначали високий рівень ICAM (більше 85,2 нг/мл), виконували етапні втручання. Кореляція до операції показників ICAM та кількості лейкоцитів, ШОЄ, вмісту СРП не виявлена (p > 0,05). У хворих групи порівняння етапність виконання реконструктивних операцій визначали за гемодинамічними критеріями, зокрема, незадовільним станом ретроградного кровообігу по глибокій артерії стегна під час ви-

конання клубово–стегнового шунтування та дистального кровообігу по «підвішений» підколінній артерії – при здійсненні стегново–підколінної реконструкції. Крім того, у пацієнтів групи порівняння, яким проведено етапну реконструкцію, концентрація СРП перевищувала (10,3 ± 1,2) мг/л, що свідчило про активацію реакцій системної запальної відповіді. Результати дослідження наведені у *табл. 1*.

Як морфологічний критерій досліджені зміни гіперпроліферації неоінтими як завершального етапу реакцій системної запальної відповіді шляхом визначення товщини КІМ за даними УЗДС.

За рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC), при ураженні органів–мішеней як верхня межа норми встановлена товщина КІМ 0,9 мм, потовщення – від 0,9 до 1,3 мм, прогресуючий атеросклероз – більше 1,3 мм [1, 2, 10].

Встановлений прямий кореляційний зв'язок між товщиною КІМ та концентрацією ICAM в ранньому післяопераційному періоді. Найбільш чіткий зв'язок визначали через 60 – 90 діб спостереження (p < 0,05, *табл. 2*).

Обсяг оперативних втручань в обох групах не різнився: клубово–стегнове алошунтування в поєднанні з стегново–підколінним автовенозним шунтуванням. Реконструкцію виконували поетапно. Період між

Таблиця 1. Показники системної запальної відповіді у хворих, яким виконані реконструктивні операції на НК

Показник	Величина показника в групах ($\bar{x} \pm m$)							
	порівняння				основній			
	до операції	1 – 2-га доба	14-та доба	30 – 35-та доба	до операції	1 – 2-га доба	14-та доба	30 – 35-та доба
ICAM, нг/мл	-	-	-	-	85,8 ± 3,1	101,2 ± 4,3	98,3 ± 3,1	81,2 ± 2,3
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9$ в 1 л	7,6 ± 1,7	9,0 ± 1,4	8,7 ± 1,9	7,9 ± 1,1	7,1 ± 1,4	9,3 ± 1,6	8,9 ± 2,1	7,5 ± 1,9
ШОЄ, мм/год	14,12,1	20,81,9	25,93,1	17,81,1	14,52,6	21,63,7	27,54,3	19,21,8
Фібриноген, г/л	3,90,4	5,10,7	4,10,7	4,60,7	3,80,9	4,90,8	4,40,9	4,10,2
СРП, мг/л	6,8 ± 0,9	9,1 ± 1,2	11,7 ± 0,6	9,5 ± 0,4	7,1 ± 0,6	9,8 ± 0,9	12,3 ± 1,9	9,1 ± 0,8

Таблиця 2. Гіперплазія неоінтими у хворих, яким виконані реконструктивні операції на НК

Показник	Величина показника в групах ($\bar{x} \pm m$) у строки спостереження, діб							
	основній				порівняння			
	30	60	90	120	30	60	90	120
СРП, мг/л	9,5 ± 0,4	7,1 ± 0,8	6,9 ± 0,8	6,7 ± 1,0	9,1 ± 0,8	7,3 ± 1,0	6,5 ± 0,7	6,1 ± 0,3
ICAM, нг/мл	-	-	-	-	81,2 ± 2,3	83,3 ± 2,8	80,3 ± 4,1	78,6 ± 3,1
Товщина КІМ, мм	0,8 ± 0,1	1,6 ± 0,08	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,2	0,9 ± 0,08	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,09

етапами у середньому ($23,5 \pm 5,3$) доби.

У строки спостереження до 30 діб тромбоемболія клубово-стегнового шунта виникла в одного пацієнта основної групи з ІХС, миготливою аритмією. Здійснено тромбемболектомію з шунта, результат задовільний. Всім хворим після операції проводили скринінг-контроль УЗДС для об'єктивної оцінки функціонування зон реконструкції та визначення товщини КІМ як морфологічного маркера процесу гіперплазії неоінтими. В міжетапний період тромбоз в зоні первинної реконструкції виник в 1 хворого основної групи та 2 – групи порівняння. Усім пацієнтам вдало виконано тромбектомію з клубово-стегнового шунта, сформований стегново-підколінний шунт. Важливо, що у хворого основної групи вміст ІСАМ становив до операції $103,4$ нг/мл, у хворих групи порівняння концентрація СРП до операції становила $6,9$ мг/л. Після проведення другого етапу – стегново-підколінного шунтування у строки до 30 діб тромбоз шунта виник в 1 хворого основної групи та 2 – групи порівняння. Після неодноразових спроб здійснення тромбектомії в усіх хворих виконано ампутацію НК.

У строки спостереження до 6 міс відзначали збільшення товщини КІМ в зоні дистального анастомозу у середньому до ($1,2 \pm 0,05$) мм – в основній групі, до ($1,8 \pm 0,1$) мм – в групі порівняння, що свідчило про більш активну реакцію системної запальної відповіді у хворих групи порівняння. Різниця отриманих результатів зумовлена дотриманням визначеної хірургічної тактики. За нашими даними, специфічність визначення рівня ІСАМ як маркера проліферації неоінтими становила $81,6\%$, вмісту СРП – не більше $67,4\%$. Це підтверджують й інші дослідники [11]. Оскільки одним з ключових елементів у визначенні етапності виконання реконструкції було вивчення змін

рівня метаболічного предиктора гіперплазії неоінтими (ІСАМ), нами проаналізовані віддалені результати.

У строки спостереження до 12 міс гемодинамічно значущий рестеноз дистальних анастомозів за даними УЗДС виявлений у 5 хворих основної групи та у 8 – групи порівняння. У 3 пацієнтів основної групи ознаки гіперплазії неоінтими виникли ще до появи гемодинамічно значущого стенозу, про що свідчили зміни вмісту ІСАМ. Причому, за результатами аналізу ліпідограми концентрація холестерину ліпопротеїдів низької щільності в обох групах достовірно не різнилася і становила у середньому ($3,1 \pm 0,4$) ммоль/л – в основній групі, ($2,9 \pm 0,3$) ммоль/л – в групі порівняння ($p < 0,05$). Концентрація СРП також достовірно не різнилася – відповідно ($6,1 \pm 0,3$) і ($6,5 \pm 0,4$) мг/л ($p < 0,05$). Кумулятивна прохідність багаторівневих реконструйованих сегментів артерій становила $92,1\%$ – в основній групі, $83,3\%$ – в групі порівняння.

ОБГОВОРЕННЯ

За даними літератури, саме визначення високої концентрації ІСАМ в крові хворих свідчить про активований ланцюг реакцій системної запальної відповіді. Причому, лише групі інтегринів, до яких належать ІСАМ, приділяють найбільшу увагу у строки спостереження до 30 – 40 діб при вивченні ураження артерій [12, 13]. Максимально активну експресію ІСАМ спостерігали на 3 – 5-ту добу ураження стінки артерій. Проте, визначення рівня ІСАМ до операції дозволяє прогнозувати активність реакцій системної запальної відповіді в найближчому післяопераційному періоді [14]. Цей висновок оснований і на результатах клінічного дослідження, в якому обґрунтовано кореляцію визначення до операції високого рівня ІСАМ та активності морфологічних змін, а саме, гіперплазії неоінтими, у хворих після стено-

тування екстракраніальних артерій [15]. Більш того, аналогічних досліджень у хворих за критичної ішемії тканин НК на тлі багаторівневого оклюзійного ураження немає.

Слід зауважити, що критерієм вибору етапності під час виконання реконструктивних операцій вважали активність реакцій системної запальної відповіді до операції. Саме активізація запальної реакції стимулює гіперплазію неоінтими в найближчий після реконструкції період [13].

Саме на 30-ту добу після операції виявляли активацію проліферативних процесів у ГМК після травмизації ендотелію, що каталізує систему металопротеїназ та зумовлює неконтрольовану продукцію колагену фібробластами [12]. Проте, існує думка про наявність гіперплазії неоінтими та як маркер процесу – активацію протеаз ще до операції, що дає можливість прогнозувати процес на ранніх етапах. Однак, наявність критичної ішемії тканин НК та активізація реакцій перекисного окиснення з відтворенням вільнорадикальних фракцій не дозволяє диференціювати достатню специфічність біохімічних маркерів до операції [3, 4].

ВИСНОВКИ

1. Визначення вмісту ІСАМ як метаболічного маркера гіперплазії неоінтими у хворих за АО судин НК в стані критичної ішемії тканин має високу специфічність (до $81,6\%$).

2. Використання диференційованої хірургічної тактики з приводу багаторівневого оклюзійного ураження артерій НК з визначенням вмісту ІСАМ дозволяє покращити результати реконструктивних втручань у хворих на $9,2\%$.

3. Використання вазастенону в період між етапами оперативного втручання дозволяє ефективно впливати на зниження периферійного опору судин та уникнути тромбозу в зоні первинної реконструкції.

REFERENCES

1. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2011 Nov 1;58(19):2020–45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.023.
2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of pa-

tients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Reha-

- bilitation, National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Ibid.* 2006;47(6):1239–312. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.009.
3. Feringa HH, Karagiannis SE, van Waning VH, Boersma E, Schouten O, Bax JJ, et al. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2007;45(5):936–43. doi: 10.1016/j.jvs.2007.01.024
 4. Grenon SM, Gagnon J, Hsiang YN. Video in clinical medicine. Ankle-brachial index for assessment of peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):e40. doi: 10.1056/NEJMc0807012.
 5. Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Pearce WH. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):85–93. PMID: PMC2653260.
 6. Eslami MH, Gangadharan SP, Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, Conte MS. Monocyte adhesion to human vein grafts: A marker for occult intraoperative injury? *J Vasc Surg.* 2001;34(5):923–9. doi: 10.1067/mva.2001.118590
 7. Carriere I, Dupuy AM, Lacroux A, Cristol JP, Delcourt C. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:840–6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01677.x.
 8. Takigawa T, Tsurushima H, Suzuki K, Tsuruta W, Nakamura K, Matsumura A. Cilostazol suppression of arterial intimal hyperplasia is associated with decreased expression of sialyl Lewis X homing receptors on mononuclear cells and E-selectin in endothelial cells. *J Vasc Surg.* 2012;55(2):506–16. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.087.
 9. Heider P, Wildgruber MG, Weiss W, Berger HJ, Henning EH, Wolf O. Role of adhesion molecules in the induction of restenosis after angioplasty in the lower limb. *Ibid.* 2006;43:969–77. doi.org/10.1016/j.jvs.2005.11.061
 10. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Cardiovascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease); summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1383–97. doi: 10.1097/01.RVI.0000240426.53079.46
 11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227–39. doi: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E.
 12. Grenon SM, Conte MS, Nosova E, Alley H, Chong K, Harris WS, Vittinghoff E, et al. Association between n–3 polyunsaturated fatty acid content of red blood cells and inflammatory biomarkers in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2013 Nov;58(5):1283–90. doi: 10.1016/j.jvs.2013.05.024.
 13. Criqui MH, Ho LA, Denenberg JO, Ridker PM, Wassel CL, McDermott MM. Biomarkers in peripheral arterial disease patients and near- and longer-term mortality. *Ibid.* 2010;52:85–90. doi: 10.1016/j.jvs.2010.02.004.
 14. Urbonaviciene G, Frystyk J, Flyvbjerg A, Urbonavicius S, Henneberg EW, Lindholt JS. Markers of inflammation in relation to long-term cardiovascular mortality in patients with lower-extremity peripheral arterial disease. *Int J Cardiol.* 2012;160:89–94. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.03.030.
 15. Douglas JS, Holmes DR, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazal ZM, et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation.* 2005;112:2826–32. doi:10.1161/circulationaha.104.530097