

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

Wojciech Mrowiecki

**„Determinanty kliniczne nacieków zapalnych w tętniakach aorty  
brzuszej”**

*Praca doktorska*

Promotor: Prof. dr hab. Tomasz Guzik

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych  
i Medycyny Wsi Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. Tomasz Guzik

Kraków, 2019

**Panu Profesorowi dr hab. med. Tomaszowi Guzikowi**  
składam serdeczne podziękowanie za cenne uwagi,  
opiekę i poświęcony czas.

Pragnę również podziękować:  
Pracownikom Wojewódzkiego Oddziału Chirurgii Naczyń  
i Angiologii Szpitala J. Grandego w Krakowie.  
Dr n. med. Agnieszce Sagan za pomoc w oznaczeniach  
laboratoryjnych  
Dr hab. Tomaszowi Mikołajczykowi za pomoc w analizie cytometrii

*Pracę dedykuję mojej Rodzinie: Żonie Małgosi, Rodzicom Monice i Tomaszowi  
oraz Synom Wincentemu i Mikołajkowi za wspieranie i cenne uwagi.*

## Spis treści:

I. Wstęp	6
1.1 Tętniaki aorty brzusznej- TAB ( ang. <i>abdominal aortic aneurysm- AAA</i> ) - definicja	8
1.2 Choroby aorty brzusznej	9
1.3.1 Zaburzenia w budowie ściany aorty, rozwój tętniaka aorty brzusznej	9
1.3.1.2 Procesy zapalne	11
1.3.1.3 Zaburzenia struktury kolagenu i elastyny w ścianie aorty brzusznej	14
1.3.1.4 Wpływ czynników genetycznych	16
1.3.1.5. Biomechaniczne urazy ściany aorty	16
1.3.2. Czynniki ryzyka powstawania TAB	18
1.3.2.1 Wiek	18
1.3.2.2. Płeć i pochodzenie etniczne	18
1.3.2.3. Używki	18
1.3.2.4. Choroby współistniejące	19
1.3.2.4.1 Cukrzyca	19
1.3.2.4.2. Nadciśnienie tętnicze	19
1.3.2.4.3. Otyłość	19
1.3.3. Objawy kliniczne, przebieg choroby i jej następstwa	20
1.3.4. Diagnostyka Tętniaków aorty brzusznej	20
1.3.5. Leczenie Tętniaków aorty brzusznej	22
1.3.5.2. Metoda operacyjna klasyczna	22
1.3.5.3. Metoda operacyjna wewnątrznaczyniowa	23
1.3.5.4. Wybrane problemy chorych po operacji Tętniaka aorty brzusznej	24
II. Cel pracy	26
III. Materiał i metodyka.	27
3.1. Charakterystyka grupy badanej	27
3.2. Organizacja i przebieg badania	31
3.3 Analiza statystyczna	32
IV. Wyniki	34
4.1 Związek nacieków leukocyтарnych i limfocytów T z wybranymi parametrami klinicznymi	36
4.1.1 Płeć	36
4.1.2 Współistnienie miażdżycy zarostowej kończyn dolnych	41
4.1.3 Obecność skrzepliny w TAB	46
4.1.4 Stosowanie Ace-Inhibitorów	50
4.1.5 Obecność nadciśnienia tętniczego w wywiadzie	54
4.1.6 Pacjenci palący tytoń	58
4.1.7 Wiek	62
4.1.8 Skala P-possum	63
4.2 Związek nacieków zapalnych z powikłaniami wczesnymi i odległymi	66
V. Podsumowanie. wyników	72
VI. Wnioski	74
VII. Dyskusja	75
Piśmiennictwo	80
Streszczenie:	94
Summary:	96
Spis tabel	98
Spis rycin	100
Aneksy: informacja dla osoby badanej, zgoda dla osoby badanej, zgoda na udział w badaniu	

## **Spis skrótów:**

AAS – Ostre zespoły aortalne ( Acute aorta syndromes)

AD – Rozwarstwienie aorty ( Aorta dissection)

ACE – enzym konwertujący angiotensynę

Ang. – język angielski

APC – komórki prezentujące antygen

BMI – wskaźnik masy ciała

CRP- białko C reaktywne

CD3 – antygen zróżnicowania limfocytów T

CD4 – antygen zróżnicowania subpopulacji limfocytów T CD4+

CD8 – antygen zróżnicowania subpopulacji limfocytów T CD8+

CD45 – antygen zróżnicowania dla leukocytów

CD69 – antygen zróżnicowania aktywnych limfocytów

CI – przedział ufności

hsCRP – białko c reaktywne wysokiej czułości

HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości

HLA-DR – ludzki układ zgodności tkankowej

HME – ludzka metaloelastaza makrofagów (MMP-12)

IL- interleukina

ICAM – molekuly adhezyjne pochodzenia tkankowego

IMH – Krwiak Śródścienny ( Intramural hematoma)

INF- interferon

LDL – lipoproteina o niskiej gęstości

NK, komórki – komórki układu odporności, tzw. naturalni zabójcy

NT – nadciśnienie tętnicze

MD – część tętniaka o największym poszerzeniu

MMP – metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej

PAI – inhibitor aktywatora plazminogenu

PAU – Penetrujące owrzodzenia miażdżycowe

PB – krew obwodowa

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

RANTES – chemokina sytenetyzowana przez limfocyty T

Ryc. - Rycina

SMC – komórki mięśniówki gładkiej

TAB – Tętniak Aorty Brzuszej ang. AAA – Abdominal Aorta Aneurysm

Tab – Tabela

TAO- Zakrzepowo zarostowe zapalenie naczyń

TGF – transformujący czynnik wzrostu

Tc- limfocyty cytotoksyczne

Th – limfocyty T pomocnicze

TNF – czynnik martwicy nowotworów

Treg - limfocyty regulatorowe

TR -tętniak rzekomy

SD – odchylenie standardowe

SNPs – polimorfizm pojedynczego nukleotydu

vs – kontra

VCAM – molekuly adhezyjne pochodzenia naczyniowego

Zdj. - Zdjęcie

## I. Wstęp

Tętniaki aorty brzusznej (TAB) umiejscowione poniżej tętnic nerkowych stanowią poważny problem w leczeniu, a ich występowanie szacuje się od 1.3%-12,5% w zależności od płci [1], a zapadalność jak pokazały badania przeprowadzone w latach 2000-2010 w Stanach Zjednoczonych wynosiła 45000 przypadków rocznie [2]. TAB częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet a w przypadku pękniętego tętniaka śmiertelność wynosiła od 80% do 95% [3]. Współcześnie ze względu na rozpowszechnienie interwencji wewnątrznaczyniowych śmiertelność zmniejsza się i może wynosić 45-66% [4].

Etiopatogeneza procesu formowania się tętniaka aorty brzusznej nie jest w pełni poznana i brane są pod uwagę cztery mechanizmy: proteolityczna degradacja ściany aorty [5, 6], fizykochemiczne oddziaływania na ścianę aorty brzusznej [5], czynniki genetyczne [7,8] oraz stan zapalny jako główny patomechanizm poddany ocenie również w poniższej dysertacji [5,9,10,11].

Już w starożytnym Egipcie znano pojęcie tętniaka i podejmowano próby jego leczenia, aczkolwiek to dopiero francuski chirurg Ambroży Pare żyjący w XVI wieku zauważył, iż degeneracja ściany tętniaka może być spowodowana syfilisem, a dokładny kliniczny opis tętniaka aorty piersiowej i brzusznej zawdzięczamy Andreasowi Vesaliusowi [12,13].

Należy podkreślić, iż patologiczne procesy w tętniaku aorty brzusznej mogą wynikać ze zmian strukturalnych ściany aorty, toczącego się lokalnego procesu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego [13], jak również mogą być skutkiem współistniejących zmian hemodynamicznych.

Teoria toczącego się procesu zapalnego w etiologii TAB wydaje się wiodącą co przedstawiają liczne prace [9,10,11,15,16]

Wykazanie związków pomiędzy występowaniem oraz dynamiką rozwoju tętniaka a procesami zapalnymi może przyczynić się do opracowania nowych sposobów diagnostyki i leczenia również zachowawczego TAB. Wpływ modyfikowalnych czynników ryzyka jak : palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze oraz miażdżyca na występowanie procesu zapalnego w ścianie tętniaka a także w tkance około tętniakowej może mieć w przyszłości istotne znaczenie prewencyjne.

Jak wiadomo leczenie chirurgiczne stanowi duże obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej, a ewentualne powikłania mogą prowadzić do długotrwałej hospitalizacji lub do śmierci.

Zagadnienie dotyczące TAB zostało dobrze przeanalizowane i opublikowane w piśmiennictwie światowym. Występowanie tętniaków aorty brzusznej w zależności od wieku, płci, pochodzenia demograficznego, rasy, czynników ryzyka oraz stylu życia oceniane w badaniach kohortowych przeprowadzonych na 3.1mln pacjentów przedstawia tabela 1.

Tab. nr. 1: Charakterystyka częstości występowania tętniaków aorty brzusznej w zależności od wieku, płci, pochodzenia demograficznego, rasy, czynników ryzyka oraz stylu życia. Opracowanie własne na podstawie [86].

<b>Płeć</b>	<b>Bez TAB</b>	<b>Z TAB</b>
Kobiety	65,00%	27,00%
Mężczyźni	39,4%	79,4%
<b>Wiek</b>		
<59	20,2%	1,83%
55-59	15,99%	4,87%
60-64	19,19%	13,26%
65-69	16,97%	20,14%
70-74	13,24%	23,48%
75-79	9,4%	22,97%
80-84	4,88%	14,28%
<b>Rasa</b>		
Biała	86,78%	90,73%
Hiszpańska	2,37%	0,86%
Afro Amerykanie	2,93%	1,48%
Azjatycka	1,92%	0,74%
Rdzenni Amerykanie	2,4%	2,93%
Inne	3,59%	3,26%
<b>Status rodzinny</b>		
W związku małżeńskim	68,52%	69,53%
Single	8,08%	6,48%
Rozwiedzeni	8,75%	6,99%
Wdowy	11,83%	14,02%
Status nieznan	2,81%	2,96%
<b>Palacze tytoniu</b>	42,47%	80,22%
Obecni	10,68%	28,09%
Byli palacze	31,79%	52,14
<b>Nadciśnienie</b>	65,02%	81,59%
kontrolowane	19,49%	22,86%
niekontrolowane	27,09%	38,61%
<b>Dyslipidemia</b>	53,89%	68,06%
<b>Choroba niedokrwienna serca</b>	6,72%	26,69%
<b>Choroba tętnic szyjnych</b>	2,48%	9,76%
<b>Wywiad niedokrwienny mózgu</b>	5,47%	13,32%
<b>Wywiad rodzinny</b>		
Choroby serca	17,66%	22,52%
TAB	2,48%	7,95%
Udar	9,38%	10,01%
<b>Nadwaga</b>	66,73%	73,30%
<b>Odżywianie</b>		
Fast food.3x/tydz	3,26%	2,75%
Owoce,warzywa <3x/tydz	56,00%	41,27%
Ryby <3x/tydz	7,78%	7,04%
Orzechy < 3x/tydz	27,71%	23,32%
Mięso <3x/tydz	20,96%	22,90%
Ćwiczenia.1x/tydz	56,00%	47,59%

## 1.1 Tętniaki aorty brzusznej- TAB ( ang. abdominal aortic aneurysm- AAA ) - definicja

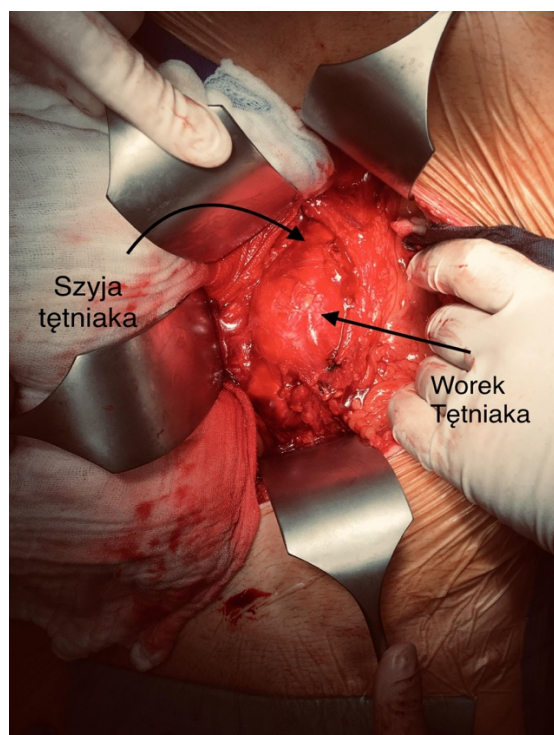
Definicja tętniaka aorty brzusznej określa narastające poszerzenie do 3cm lub większe, jednakże ze względu na osobniczą zmienność średnicy aorty TAB uznawane jest także jako poszerzenie o 50% światła naczynia w stosunku do jego zdrowego proksymalnego odcinka[17,18,19].

Morfologicznie tętniaki aorty brzusznej można podzielić na wrzecionowate gdzie uwypuklenie ściany jest symetryczne i tętniaki workowate, których budowę stanowi uwypuklenie jednej ze ścian aczkolwiek te rzadko występują w odcinku brzusznej aorty[17].

Główna lokalizacja bo aż 80-90% wszystkich tętniaków dotyczy odcinka brzusznej aorty.

Tętniaki aorty stanowią po miażdżycy drugą najczęstszą chorobę naczyń. Choroba ta jest nadal mało poznana a jej etiologia nie jasna i złożona. Mamy tu do czynienia zarówno z procesami biomechanicznymi jak i biochemicznymi oraz czynnikami genetycznymi.

Prawidłowa ściana naczynia składa się z trzech warstw. Wyróżnia się poczynając od strony zewnętrznej przydanek (adventicia), błonę środkową (media) oraz błonę wewnętrzną (intima). Tętniak zawierający wszystkie trzy warstwy ściany nazywany jest tętniakiem prawdziwym. Tętniaki rzekome (TR) są przestrzenią posiadającą komunikację z naczyniem tętniczym poprzez kanał zwany szyją tętniaka [20].



Ryc.1a Obraz śródoperacyjny tętniaka aorty brzusznej o rozmiarach 6cm (zdjęcie po stronie lewej)  
1b. Obraz śródoperacyjny tętniaka aorty brzusznej 11cm wraz z tętniakiem tętnicy biodrowej.  
Źródło: materiał własny



## 1.2 Choroby aorty brzusznej

Wieloczynnikowość TAB jest nadal przedmiotem badań. Wszelkie czynniki endo- i egzogenne- rozpoczynające proces patologicznego poszerzania się ściany aorty w większości przypadków nie są w pełni poznane. Czynniki ryzyka jak płeć męska, zaawansowany wiek, rasa kaukazyjska, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, dyslipidemia, dodatni wywiad rodzinny w wywiadzie oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc stanowią udowodnioną i opisaną przyczynę rozwoju TAB [21].

Choroby aorty stanowią dużą grupę schorzeń dotyczących naczyń. Można zaliczyć do niej: Tętniaki aorty (TAB), krwiak śród ścienny (IMH), tętniak rzekomy aorty (TR), ostre zespoły aortalne (AAS) rozwarstwienie aorty (AD), penetrujące owrzodzenia miażdżycowe (PAU) a także pourazowe uszkodzenie aorty. Należy również wspomnieć o okluzji aorty w przebiegu miażdżycy a także pierwotnych nowotworach aorty będące rzadką grupą mięsaków wywodzących się z komórek śródbłonna błony wewnętrznej ściany aorty[22,23,24].

Nie można również zapominać o schorzeniach naczyniowych w przebiegu zespołów genetycznych jak: zespół Marfana oraz Zespół Ehlersa- Danlosa typ IV [26].

Omawiając choroby aorty należy wymienić zaburzenia o podłożu zapalnym, z którymi mamy do czynienia w chorobie Burgera ( zakrzepowo zarostowe zapalenie naczyń, TAO), chorobie Takayasu[25], chorobie Behceta [27].

Wszystkie te choroby mogą mieć długi okres rozwoju lub przebiegają w sposób ostry wymagający natychmiastowej diagnostyki oraz leczenia. Ostry przebieg schorzeń aorty w sposób istotny zwiększa niepomyślne rokowanie.

## 1.3 Zaburzenia w budowie ściany aorty, rozwój tętniaka aorty brzusznej.

Aorta jest tętnicą o typie sprężystym. Jej funkcja to nie tylko transport krwi tłoczony z serca lecz również funkcja amortyzacyjna, a także dzięki swojej budowie umożliwia zamianę pulsacyjnego przepływu krwi na ciągły[28]

Jest to największe naczynie w organizmie człowieka w ciągu średniego okresu życia transportuje prawie 200 milionów litrów krwi. Anatomicznie aortę dzieli się na odcinek piersiowy (nadprzeponowy) oraz brzuszny (podprzeponowy) [29].

W budowie ściany aorty wyróżnia się trzy warstwy: zewnętrzną (tunica cellulosa, adventitia), środkową (t.media) oraz wewnętrzną (t.intima).

W dużych naczyniach podstawowe znaczenie dla właściwości mechanicznych ma warstwa środkowa (tunica media) posiadająca w swej budowie elastynę. Tworzy ona elastyczne blaszki tzw.

jednostki lamelarne. Każdą z jednostek budują komórki mięśniówki gładkiej nachodzące na siebie oraz wiązki włókien elastycznych leżących równolegle do przebiegu naczynia. Błazki elastyczne rozdzielają włókna kolagenowe oraz około komórkowa substancja składająca się z proteoglikanów. Odcinek brzuszny aorty posiada 28 warstw a część nad przeponowa aorty składa się z 50 warstw. Jest to jedną z przyczyn powstawania tętniaków aorty brzusznej w 95% przypadków w odcinku pod przeponowym [30,31].

U podłoża zmian w strukturze ściany aorty leży proces starzenia co czyni naczynie podatnym na powstawanie tętniaka. Proces fragmentacji włókien elastyny, których okres półtrwania wynosi 40-70 lat, zamiana włókien mięśniowych gładkich przez włókna kolagenowe oraz odkładanie glikolowanych białek prowadzi do usztywnienia ściany naczynia. Dodatkowo zachodzące procesy biochemiczne jak zmniejszenie produkcji tlenu azotu w błonie wewnętrznej zwiększanie się macierzy pozakomórkowej, odkładanie fibronektyny i glikozaminoglikanów w błonie środkowej naczynia zmniejsza podatność aorty, a także osłabia ścianę ułatwia deformację i obniża wytrzymałość na rozciąganie [32].

W ocenie histopatologicznej tętniaki charakteryzują się uszkodzeniem elastyny oraz kolagenu w błonie środkowej, zmniejszeniem masy mięśniówki gładkiej oraz znacznym nasileniem procesów zapalnych.

W teorii związanego z układem odpornościowym mechanizmu tworzenia tętniaków duże znaczenie przypisuje się obecności nasilonego nacieku z limfocytów B i T, komórek dendrytycznych oraz monocytów. Naciek, który prawdopodobnie aktywuje metaloproteinazy a także cytokiny pochodzące z makrofagów i limfocytów, których podwyższony poziom wykazano w ścianie aorty, pierwotnie stwierdzono w przydatce. Największe stężenie limfocytów T oraz B stwierdza się na granicy błony środkowej i przydatki [33,34].

Ostatnie badania na zwierzętach na temat udziału czynników zapalnych w patogenezie powstawania tętniaków aorty brzusznej wskazują iż proces ten, również toczy się w tkance tłuszczowej okołoaortalnej. Wykazano związek pomiędzy otyłością a naciekaniami makrofagów do tkanki tłuszczowej oraz powiązanie tego procesu z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Otyłość sprzyja naciekowi makrofagów a także uwalnianiu cytokin prozapalnych do tkanki tłuszczowej okołoaortalnej. Komórki procesu zapalnego dodatkowo przyczyniają się do wspomnianej wcześniej proteolitycznej degradacji ściany aorty [5]. W czasie powstawania tętniaka dochodzi do reorganizacji struktur elastynowo-kolagenowych ściany aorty co prowadzi do obniżenia jej napięcia. W oparciu o wyniki badań na modelach zwierzęcych i w badaniach na materiale tkanek ściany aorty uzyskanych od ludzi ustalono, iż istotne znaczenie w rozwoju tętniaków odgrywa angiotensyna II a także metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (matrix metallo proteinase - MMP) pochodzące z makrofagów i komórek mięśni gładkich ściany aorty. MMPs odgrywają również główną rolę w kontroli procesu zapalenia jak i również w uszkodzeniu ściany aorty [5,9,11].

### 1.3.1.2 Procesy zapalne

System układu odpornościowego stanowi skomplikowany kompleks wielu typów komórek oraz cząsteczek, których celem jest zachowanie homeostazy organizmu.

Układ odpornościowy można podzielić na wrodzony oraz nabyty. Odporność wrodzona stanowi pierwszą linię obrony przeciw patogenom [35]. Odpowiedź w tym mechanizmie jest niemal natychmiastowa po kontakcie z patogenem. Makrofagi, granulocyty obojętnochłonne, monocyty komórki fagocytyjące wraz z szeregiem dodatkowych mediatorów procesu zapalnego mogą prowadzić do ostrej odpowiedzi zapalnej [36].

Odporność nabyta charakteryzująca się swoistą pamięcią powstającą po uprzednim kontakcie z antygenem dzięki komórkom zwanym limfocytami jak i przeciwciałami (immunoglobuliny) stanowi ewolucyjnie młodszy układ. Dzięki powstającej pamięci immunologicznej powstającej w trakcie pierwotnego kontaktu z patogenem proces odpowiedzi następuje o wiele szybciej [35]. W zależności od charakteru czynnika uszkadzającego dochodzi do powstawania procesu zapalnego. Może mieć on charakter lokalny lub ogólnoustrojowy. Proces zapalny przebiegać może jako ostry lub przewlekły a czynniki wywołujące mogą mieć charakter zewnętrzny lub wewnętrzny. Opisany uprzednio układ immunologiczny powoduje reakcję obronną, która ma na celu przywrócenie homeostazy [37].

TAB jest schorzeniem wieloczynnikowym posiadającym ważne cechy choroby autoimmunologicznej. Należą do nich predyspozycje genetyczne, przewlekły stan zapalny, specyficzność narządowa, udział czynników infekcyjnych w toczącym się procesie zapalnym a także podeszły wiek pacjentów [41]. W reakcji immunologicznej może dochodzić do odpowiedzi skierowanej przeciwko własnym antygenom. Autoimmunizacja stanowi przyczynę wielu schorzeń, których konsekwencją może być inwalidztwo lub śmierć. Utrata zdolności do rozróżniania własnych i obcych antygenów prowadzi do niszczenia własnych tkanek organizmu [35,37]. W komponente autoimmunologicznej jako przyczynie TAB do tej pory nie zidentyfikowano odpowiednich antygenów przeciwko składnikom ściany aorty. Pod uwagę w tym przypadku brana jest ludzka glikoproteina związana z mikrowłóknami MAGP-36 [38]. Możliwa jest również przyczyna bakteryjna jako inicjator stanu zapalnego jak zakażenie *Chlamydia pneumoniae*, *Treponema palladium* czy *Cytomegalowirus*. Teorie infekcyjne jak infekcja *Chlamydia pneumoniae* nie mają jednak korelacji z obecnością przeciwciał antychlamydowych mimo podniesionego stężenia CRP u pacjentów z TAB [39].

Chorzy z tętniakiem aorty brzusznej cechują się znacznie nasiloną odpowiedzią immunologiczną jak nacieki limfocytów i makrofagów, obecność komórek T w tym subpopulacji CD4+ CD28 a także wzrost aktywności komórek NK [40]. Dodatkowo związkami inicjującymi lub nasilającymi stan zapalny są białko C reaktywne, interleukiny, czynnik martwicy nowotworu

(TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor), MMP. Czynniki te powodujące wystąpienie stresu oksydacyjnego są przyczyną dysfunkcji śródbłonna naczyń [41]. W czasie powstawania tętniaka ma miejsce proteolityczna degradacja ściany aorty [9]. Dochodzi do reorganizacji struktur elastynowo kolagenowych ściany aorty co prowadzi do obniżenia jej napięcia. W oparciu o wyniki badań na modelach zwierzęcych i w badaniach na materiale tkanek ściany aorty uzyskanych od ludzi ustalono, iż istotne znaczenie w rozwoju tętniaków odgrywa angiotensyna IIa także metaloproteinazy (matrix metallo proteinase - MMP's) macierzy pozakomórkowej pochodzące z makrofagów i komórek mięśni gładkich ściany aorty. MMPs odgrywają również główną rolę w kontroli procesu zapalenia jak i również w uszkodzeniu ściany aorty [42,43,44]. Dodatkowo kluczową rolę w procesie powstawania stanu zapalnego odgrywają makrofagi. Rozróżnia się dwa typy tych komórek tj.: M1 aktywowane klasycznie oraz M2 aktywowane pośrednio. O ile typ M2 bierze udział w regeneracji tkanek o tyle M1 powoduje ich degradację. natomiast markerem progresji choroby są TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, a także INF- $\gamma$  (interferon) mający największą korelację z postępem rozwoju TAB [40,44,45]. Liczne badania biochemiczne wykazały, iż ściana formującego się tętniaka wykazuje obecność limfocytów B- oraz T-. Sugeruje to pochodzenie odpowiedzi immunologicznej o typie humoralnym związanym z powstawaniem przeciwciał. Dodatkowo wykazano obecność interleukiny (IL)-17 produkowanej przez prozapalne limfocyty CD4+ [46]. Badana surowica pacjentów z TAB charakteryzuje się wzrostem markerów stanu zapalnego. Najważniejszą z nich jest IL-6, cytokina o wielokierunkowym działaniu. Jest ona uznawana za główny czynnik regulujący mechanizmy obronne. Jej wytwarzanie ma miejsce w makrofagach, monocytach, fibroblastach, komórkach śródbłonna a także limfocytach T i B [47]. IL-6 indukuje powstawanie białka CRP będącego mocnym wskaźnikiem chorób sercowo naczyniowych. Wartość testu białka o wysokiej czułości (hsCRP ang. high sensitivity CRP) ma związek z progresją TAB [48]. IL-6 nie jest jedyną cytokiną, której stężenie wzrasta u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej. Jest nim jeszcze IL-1 $\beta$ , wspomniany wcześniej TNF oraz INF.

Pacjenci z TAB charakteryzują się wzrostem ogólnoustrojowej aktywności układu odpornościowego. Dochodzi do wzrostu poziomu ekspresji rozpuszczalnych form krążących molekuł adhezyjnych jak międzykomórkowa molekula adhezyjna - 1 (ICAM-1) oraz wzrost ekspresji molekuli adhezyjnej -1 komórek naczyniowych (VCAM-1). Przechodzenie ICAM-1 do krążenia następuje z pomocą TNF- $\alpha$  [49]. Zwiększona ogólnoustrojowa aktywność procesów zapalnych może być również wynikiem wzrostu poziomu glikoprotein należących do receptorów TNF zwanych osteoprotegeryna oraz osteopontyna. Ich wzrost w surowicy pacjentów z TAB jest znamienny. Ich funkcją jest regulacja różnicowania i aktywacji osteoklastów [50]. Lokalny proces zapalny w poszerzającym się tętniaku aorty brzusznej cechuje się infiltracją komórek zapalnych. Dodatkowo wzrasta produkcja ich cytokin jak i innych mediatorów zapalenia. Jako, iż badanie tych zmian oparte jest o techniki immunohistochemiczne nie będące metodą ilościową trudno tu określić

dokładną korelację pomiędzy naciekiem komórek zapalnych a wielkością tętniaka aorty brzusznej. Badania prowadzone do tej pory na modelach zwierzęcych również metodami immunohistochemicznymi posiadają duże ograniczenia [11]. Omawiana uprzednio rola makrofagów w patogenezie TAB została dobrze zbadana [9]. Ich aktywacja poprzez czynniki pochodzenia bakteryjnego związane jest z aktywacją receptorów PRR (ang. pattern recognition receptors) a także poprzez cytokiny uwalniane głównie poprzez pobudzenie limfocytów T oraz mediatory komórek tucznych. Wiadomym jest też, iż brak mediatorów odpowiedzi makrofagów, którymi jest czynnik MyD88 (ang. myeloid differentiation factor 88) lub receptor CCR2 hamuje powstawanie tętniaka aorty brzusznej [51]. W makrofagach następuje produkcja IL-8 będąca czynnikiem chemotaktycznym dla limfocytów, monocytów oraz neutrofilii. Makrofagi są również źródłem metaloproteinaz MMP-12 oraz MMP-14 prowadzących do infiltracji makrofagów do ściany tętniaka i wywołujące uszkodzenia struktur włókien elastyny [33].

Limfocyty stanowią kolejną ważną grupę subpopulacyjną leukocytów naciekających ścianę tętniaka aorty brzusznej. Odnajdujemy tutaj subpopulację limfocytów B i T. Limfocyty T możemy podzielić na limfocyty T pomocnicze Th, limfocyty cytotoksyczne Tc (cytotoksyczne) oraz limfocyty regulatorowe Treg (regulatorowe). Limfocyty Th nazywane CD4+ stanowią główne komórki rozpoznające antygeny w kontekście układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II) [35,52]. Ich zadaniem jest pomoc w aktywacji, proliferacji oraz różnicowaniu się limfocytów B oraz limfocytów Tc a także pobudzaniu makrofagów.

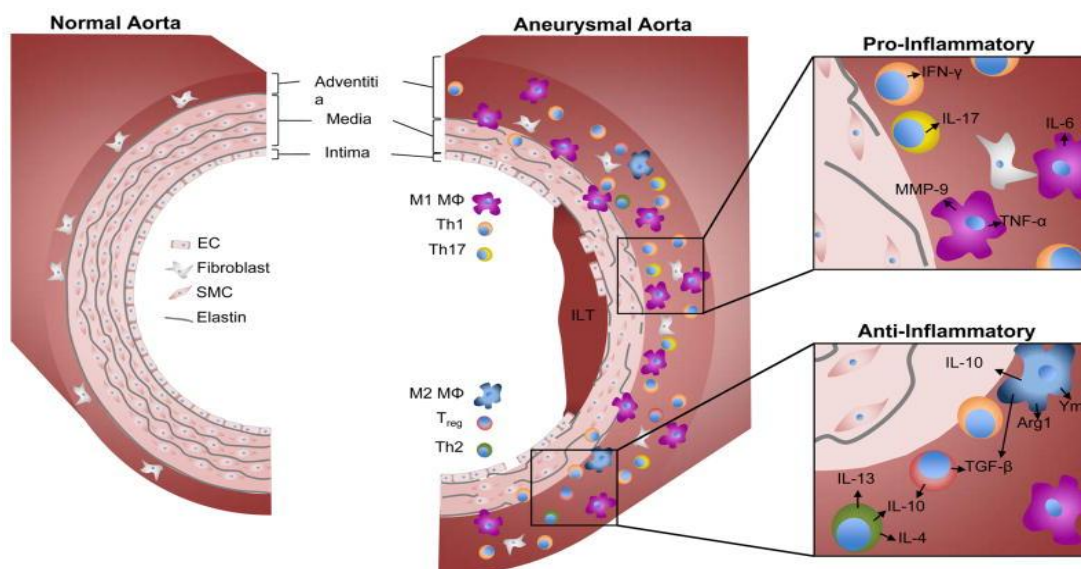
Limfocyty Th możemy podzielić na Th1 oraz Th2. Te pierwsze wytwarzają IL-2 oraz INF- $\gamma$ . Limfocyty TH2 wytwarzają IL4,5, 10 oraz 13. Limfocyty Tc oznaczane jako CD8+ mają działanie cytotoksyczne na komórki, które wykazują obecność antygeny w kontekście układu zgodności tkankowej klasy I [35].

Przechodzenie limfocytów do ściany tętniaka zachodzi dzięki działaniu specyficznych chemokin. Są one pochodzenia zarówno szlaku Th1 jak : INF $\gamma$ , IL-2,IL-15 oraz szlaku Th2 jak: IL-4,IL-5,IL-10. W TAB możemy zidentyfikować również inne cytokiny jak IL-1, IL-6 oraz TNF $\alpha$  będące aktywatorami Limfocytów T i B. Neutrofile to komórki o właściwościach fagocytarnych i są najliczniejszą grupą wśród granulocytów. Głównymi czynnikami chemotaktycznymi powodującymi podążanie ich w miejsce zapalenia są fragment C5a dopełniacza, IL-1 TNF oraz TGF ( transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ ). Pomimo wykrywania wszystkich opisanych subpopulacji komórek w ścianie TAB nadal nie znana jest rola w jego patomechanizmie [35,53].

Badania wykazują największe stężenie leukocytów w przydance oraz warstwie środkowej ściany aorty. Dotyczy to głównie limfocytów T natomiast limfocyty B obserwowane są głównie w warstwie środkowej ściany aorty. Sama ściana poprzez molekuly adhezyjne ICAM-1 oraz VCAM-1 jak i e-selektyny stanowi czynnik wprowadzający komórki do jej ściany [54]. Pochodzenie stanu zapalnego w TAB jako zmiana pierwotna lub wtórna do np. zachodzących zmian strukturalnych jest trudna do określenia [54].

### 1.3.1.3. Zaburzenia struktury kolagenu i elastyny w ścianie aorty brzusznej

Kolagen i elastyna to podstawowe białka strukturalne aorty, zapewniające prawidłowe jej funkcjonowanie w kontekście hemodynamicznym. Elastyna związana z białkami tworzy sieć elastycznych włókien, dzięki którym aorta brzuszna jest organem o dużych właściwościach elastycznych. Włókna elastyny są stabilizowane poprzez wiązania poprzeczne pomiędzy cząsteczkami, a najwięcej włókien sprężystych znajduje się w warstwie środkowej ściany aorty brzusznej, które związane są z komórkami mięśniówki gładkiej. W warstwie środkowej ściany aorty brzusznej jak i przydanki znajdują się także włókna kolagenowe typu I i III w polimerycznej formie. Włókna kolagenowe są niezwykle istotne ze względu na zapewnienie wytrzymałości na rozciąganie stąd ich rola w zapewnieniu ciągłości strukturalnej oraz funkcjonalnej [55]. Obok elastyny i kolagenu strukturę aorty brzusznej tworzą również proteoglikany. Proteoglikany składają się z rdzenia białkowego oraz glikozaminoglikanów stanowiąc składniki macierzy zewnątrzkomórkowej. Proteoglikany oddziałują z białkami adhezyjnymi wpływając na hydratację tkanki łącznej nadając jej odpowiedni tonus oraz konsystencję [56]. W patomechanizmie rozwoju tętniaka aorty brzusznej to właśnie zmiany w obrębie struktur tkanki łącznej ściany aorty prowadzą do fragmentacji oraz niszczenia włókien elastyny. Pierwszym etapem formowania się tętniaka jest spadek zawartości elastyny w ścianie aorty na skutek degradowania poprzez proteazy i aktywność elastazy [57]. Zwiększenie procesów elastolitycznych w konsekwencji przyczynia się do poszerzenia ściany aorty [58],[59]. Wynikiem utraty elastyny jest sztywność ściany, a tym samym brak elastyczności rozszerzonych naczyń lub tętniakowato poszerzonych naczyń [60]. Zaburzenia w funkcji elastyny sprzyjają poszerzaniu się średnicy aorty pod wpływem działania hemodynamicznego [61]. Kolejne etapy to również aktywacja *Limfocytów T*, *makrofagów*, które początkowo migrują do warstwy zewnętrznej (adventitia) a następnie środkowej (intima). Prozapalne Th1 oraz Th2 komórki naciekają całą ścianę aorty, komórki przeciwzapalne T reg i Th2 naciekając warstwę zewnętrzną (Ryc 1.). Przewaga makrofagów M1 jest większa niż M2. Zmiany degradacyjne zachodzą w warstwie środkowej gdzie znajdują się włókna elastynowe oraz mięśniówka gładka.



Ryc.2 Miejsca nacieku komórek stanu zapalnego w TAB. Źródło [141]: Po stronie lewej prawidłowa aorta. Po stronie prawej ukazane komórki stanu zapalnego.

Oprócz zmniejszenia zawartości elastyny w ścianie w procesie tworzenia się TAB dochodzi także, do zmian w zakresie budowy kolagenu. Kolagen jako istotny składnik ściany aorty odpowiedzialny jest przede wszystkim za jej wytrzymałość mechaniczną [62]. W tętniaku aorty brzusznej dochodzi do zwiększenia procesów syntezy nowego kolagenu, głównie kolagenu typu III [63]. Niestety zsyntetyzowany kolagen typu III w TAB, obecny jest głównie w warstwie środkowej ściany aorty i jest bardziej podatny na procesy proteolizy a jego obrót zwiększa się wraz ze wzrostem średnicy tętniaka [64]. Nie zaobserwowano jednak zwiększenia syntezy kolagenu typu I zlokalizowanego głównie w błonie wewnętrznej. Badania pokazują iż kolagen typu III odgrywa istotną rolę w tworzeniu i rozwoju TAB, natomiast synteza kolagen typu I związana jest z uszkodzeniem ściany aorty w wyniku procesów miażdżycowych [65]. W kolejnych etapach powstawania TAB dochodzi także do zwiększenia ekspresji i aktywności kolagenaz, enzymów proteolitycznych macierzy zewnątrzkomórkowej: MMP-1, MMP-2, MMP-3 i MMP-9. Jak już wspomniano wzrost nowo zsyntetyzowanego kolagenu typu III oraz wzrost ekspresji i aktywności kolagenaz, skutkuje uszkodzeniem kolagenu w ścianie tętniaka a w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia wytrzymałości ściany aorty brzusznej [63], [64], [65]. Za zwiększenie procesów proteolitycznych zarówno kolagenu jak i elastyny odpowiedzialne są głównie metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej [65]. Ze względu na obrót i przebudowę kolagenu wraz z wiekiem pacjenta TAB u osób starszych, jest m.in. wynikiem procesów starzenia się, które charakteryzują się licznymi zmianami strukturalnymi również w budowie ściany aorty brzusznej. Do procesów degeneracyjnych zalicza się, m.in. spadek stężenia elastyny i komórek mięśniówki gładkiej, przy jednoczesnym wzroście kolagenu a także zmiany w obrębie aminokwasów budujących elastynę czy rozregulowanie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej MMPs (ang. matrix

metalloproteinases) [67]. Nadprodukcja kolagenu podatnego na proteolizę oraz zmniejszenie ilości elastyny w ścianie TAB powodują zwiększenie sztywności ściany aorty a to prowadzi do zaburzenia funkcji aorty.

#### **1.3.1.4. Wpływ czynników genetycznych**

Czynniki genetyczne. U ok. 15% chorych z tętniakami aorty brzusznej występuje genetyczne uwarunkowanie schorzenia, najczęściej jest to zespół Marfana, w którym występuje defekt genu dla fibryliny-1 (FBN-1) lub zespół Ehlersa-Danlosa typ IV, gdzie występuje defekt genu prokolagenut.III (COL3A1) [8]. Udowodniono, iż rodzinne występowanie AAA pojawia się uokoło 28% osób z krewnymi bliskiego pokrewieństwa z AAA. Opisano nowy locus dla zmian predysponujących do rozwinięcia rodzinnego AAA . Jest nim gen odpowiedzialny za postawanie DAB2 regulatorowego białka ( DAB2IP) oraz białka związanego z receptorem dla lipoproteiny o niskiej gęstości ( LRP1) [68].

#### **1.3.1.5. Biomechaniczne urazy ściany aorty**

U podstawy powstawania tętniaka aorty brzusznej leży nie tylko zrozumienie mechanizmów biochemicznych zachodzących w ścianie aorty, lecz również zrozumienie biomechanicznego jej zachowania. Ryzyko pęknięcia tętniaka wzrasta wraz z jego średnicą. Przyjęta do tej pory granica 5-5.5cm, przy której podjęta zostaje decyzja o wdrożeniu leczenia operacyjnego nie w pełni odwzorowuje ryzyko pęknięcia tętniaka. Biorąc pod uwagę wiek pacjenta, choroby współistniejące a co za tym idzie możliwość powikłań około operacyjnych wyznaczenie odpowiedniego momentu wdrożenia leczenia naprawczego ma pierwszorzędne znaczenie. Należy także wziąć pod uwagę fakt , iż w obecnych czasach rozwój technologiczny w chirurgii naczyniowej zdominowały metody małoinwazyjne lecz koszt stosowanych implantów naczyniowych takich jak stentgrafty jest znacznym obciążeniem dla ochrony zdrowia

Ściana tętniaka ulega pęknięciu gdy jej napięcie przewyższa wytrzymałość. Co ciekawe możliwe jest pęknięcie małego tętniaka tj. poniżej 5cm jak i pozostanie stabilnym przez długi czas tętniaka powyżej 5cm [69,70].

Ma tu zastosowanie prawo Bernoulliego mówiące o mniejszym ciśnieniu działającym na ściany naczyń przy szybki przepływie cieczy. W miejscach poszerzenia gdzie przepływ jest niższy paradoksalnie działa większe ciśnienie na ścianę [71].

Podobny mechanizm dotyczy tętniaka aorty brzusznej, jednakże należy wziąć pod uwagę , iż poszerzona aorta nie jest idealnym modelem fizycznym. Wieloczynnikowość choroby,



nieregularność kształtu ściany jak i jej grubości, wyjściowa średnica, zmienność ciśnienia krwi powoduje trudny do rokowania moment, w którym dojdzie do przerwania ściany [72].

Dodatkowym czynnikiem prognostycznym jest obecność skrzepliny w tętniaku. Jej występowanie ocenia się na 70-80% wszystkich tętniaków lecz nie do końca poznany jest jej wpływ na postęp choroby [73].

Wiadomo na pewno, iż skrzeplina stanowi jedno ze źródeł napływu czynników zapalnych, ułatwia powstawanie stresu oksydacyjnego a także proteolizy ściany naczynia przez metaloproteinazy. Ucisk mechaniczny dodatkowo może wywoływać hypoksję ściany aorty co nasila angiogenezę w tkance okołotętniakowej oraz wzmacnia stan zapalny [75].

W celu określenia ryzyka pęknięcia tętniaka rozpatrywane są dwa aspekty dotyczące ściany naczynia. Pierwszym z nich jest zmniejszanie grubości ściany (ang. wall thickness) związane z siłą oddziaływującą na jednostkę powierzchni ściany (ang. wall stress) oraz druga nazywana zmęczeniem (deformacją) ściany naczynia [75,76].

Zmniejszająca się grubość ściany tętniaka jest związana z cechami pacjenta i może przebiegać w trudnym do określenia przedziale czasowym. Możliwe choroby współistniejące jak np. cukrzyca wywołuje pogrubienie ściany naczyń co może opóźnić moment jej uszkodzenia [77,78].

Zwiększona deformacja ściany naczynia ma natomiast związek z wiekiem pacjenta co za tym idzie zmianami degeneracyjnymi w ścianie aorty. Także płeć wykazuje tutaj odmienne uwarunkowania gdyż u kobiet ściana aorty wykazuje zmniejszoną wytrzymałość [79].

Ważnym czynnikiem predysponującym do powstawania TAB a także wpływającym na zmiany w ścianie aorty jest ciśnienie tętnicze krwi. Trudne są do ustalenia miejscowe wartości ciśnienia krwi w poszerzającej się aorcie brzusznej ze względu na ograniczenia techniczne. Jednakże występuje pozytywna korelacja pomiędzy wysokim ciśnieniem tętniczym krwi a ryzykiem pęknięcia TAB [80].

## **1.3.2. Czynniki ryzyka powstawania TAB**

### **1.3.2.1 Wiek**

Ryzyko rozwoju TAB ośmiokrotnie wzrasta u pacjentów powyżej 60 roku życia. Tętniaki powyżej 4cm średnicy dotyczą 1% pacjentów pomiędzy 55 a 64 rokiem życia. Ryzyko to rośnie od 2% do 4% z każdą dekadą życia [22].

Mimo, iż w ciągu ostatnich dwóch dekad śmiertelność z powodu pękniętego tętniaka aorty brzusznej w przedziale wiekowym 64-74 lata spadła, to granica ta przesunęła się ku górze. Obecnie znaczna śmiertelność dotyczy pacjentów powyżej 75 r życia i jest wyższa niż w poprzedniej grupie wiekowej. Spadek śmiertelności w młodszej grupie wiekowej można tłumaczyć faktem lepszej diagnostyki w kierunku TAB, rozwojem technik małoinwazyjnych oraz skuteczniejszym leczeniem chorób współistniejących. Zwiększona śmiertelność w starszej grupie wiekowej wynika z faktu postępu choroby oraz schorzeń współistniejących [81,82,83,84].

### **1.3.2.2. Płeć i pochodzenie etniczne**

Rozwój TAB dotyczy od czterech do sześciu razy częściej mężczyzn niż kobiet. Tętniak aorty brzusznej rozwija się u kobiet 10 lat później [22,85].

Prowadzone badania na różnych grupach etnicznych wykazały, iż choroba ta dotyczy częściej rasy białej [32].

### **1.3.2.3. Używki**

Nikotynizm stanowi jeden z głównych czynników rozwoju TAB. Wykazano bezpośredni związek z ilością lat palenia tytoniu jak i zahamowaniem rozwoju tętniaka po zaprzestaniu palenia.

Wypalenie powyżej 1 paczki dziennie przez ponad 35 lat stanowi wysokie ryzyko rozwoju tętniaka [86].

Jest to na tyle istotny czynnik ryzyka, iż w badaniach porównawczych wykazano, iż palenie stanowi większe ryzyko rozwoju tętniaka aniżeli chorób serca [87].

Dodatkowo palenie zwiększa ryzyko wystąpienia tętniaka u osób w młodszym wieku [89], zmniejsza się natomiast u byłych palaczy i dotyczy zarówno ryzyka rozwoju tętniaka aorty brzusznej jak i jego pęknięcia u osób z rozpoznaną chorobą [89].

W badaniach prowadzonych nad TAB wspomina się również o związku pomiędzy spożyciem alkoholu a ryzykiem rozwoju choroby. Średnie spożycie alkoholu jest różne w zależności od kraju, w którym dane zostały zebrane. Nie jest znany mechanizm, który tłumaczyłby te związki [89].

### **1.3.2.4. Choroby współistniejące**

#### **1.3.2.4.1 Cukrzyca**

Cukrzyca nie stanowi zwiększonego ryzyka powstania TAB [90].

Wpływ podwyższonej glikemii skutkuje zwiększoną sztywnością naczyń, mniejszą podatnością na odkształcenia co ma związek z mniejszą proteolizą macierzy zewnątrzkomórkowej [91].

Pewnym jednak jest fakt, iż osoby z TAB oraz współistniejącą cukrzycą mają większe ryzyko zgonu okołoperacyjnego zwłaszcza po operacjach klasycznych.

Większość informacji gromadzonych na temat pacjentów z cukrzycą dotyczy już leczonej choroby. Sugeruje się działanie ochronne stosowania leków hipoglikemizujących w procesie powstania tętniaków aorty brzusznej. Wiadomym jest, iż leki z grupy pochodnych tiazolidynodionu obniżają ekspresję MMP's w macierzy międzykomórkowej ściany aorty. Metformina natomiast ma działanie polepszające sprężystość naczyń krwionośnych poprzez obniżanie MMP-2 oraz zmniejszanie namnażania komórek mięśniówki gładkiej [92].

#### **1.3.2.4.2 Nadciśnienie tętnicze**

Rozpoznane nadciśnienie tętnicze jak i podniesione skurczowe ciśnienie krwi tętniczej są czynnikiem ryzyka powstawaniem TAB. O ile rozpoznane nadciśnienie (traktowane jako skurczowe ciśnienie <160mmHg a rozkurczowe ciśnienie <90mmHg lub stosowanie kiedykolwiek leków na nadciśnienie) w wielu badaniach wykazuje znaczną korelację o tyle samo podniesione skurczowe ciśnienie krwi nie ma już takiej korelacji. Pewnym natomiast jest, iż nadciśnienie ma związek z ryzykiem powstania tętniaka aorty brzusznej jedynie u kobiet [93,94,95,96].

#### **1.3.2.4.3 Otyłość**

Związek pomiędzy otyłością a TAB jest niejasna, jednakże pojedyncze badania wskazują na związek z występowaniem tętniaka aorty brzusznej u pacjentów z BMI <25kg/m<sup>2</sup> [97].

Jednakże dane są zróżnicowane i niektóre źródła podają, iż predyktorem pozytywnym jest zwiększony obwód pasa zarówno u kobiet jak i u mężczyzn a wskaźnik BMI pozostaje bez znaczenia. Co ciekawe obserwuje się negatywną korelację u osób spożywających dużą ilość warzyw, owoców jak również regularnie uprawiających sporty [16,88,97].

Jak można zauważyć czynniki kliniczne stanowią ważny element w diagnostyce pacjentów oraz prognozowaniu wyników leczenia. Związki te są dobrze widoczne lecz bardzo różnorodne.

Dokładne poznanie wpływu poszczególnych czynników predykcyjnych na powstawanie TAB ma ogromne znaczenie w planowaniu leczenia.

### 1.3.3. Objawy kliniczne, przebieg choroby i jej następstwa

Rozwój TAB zazwyczaj przebiega bezobjawowo. Do rozpoznania choroby dochodzi najczęściej podczas rutynowych badań kontrolnych lub diagnostyki innych dolegliwości związanych z chorobami jamy brzusznej. Powiększający się tętniak może dawać niespecyficzne objawy, którymi najczęściej są tętnienie w jamie brzusznej oraz bóle brzucha a także w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, uczucie pełności po spożyciu posiłku. W miarę powiększania się tętniaka może dojść do objawów uciskowych jak: wodonercze, zakrzepica układu żylnego, objawy dyspeptyczne związane z uciskiem dwunastnicy [98].

Tętniaki, w których obecna jest skrzeplina lub blaszki miażdżycowe mogą również powodować mikroczłonowość obwodową objawiającą niedokrwieniem kończyn dolnych. Może to dotyczyć jedynie któregoś z palców stopy nazywane zespołem niebieskiego palucha ( BTS-blue toe syndrome) [99].

Powiększający się tętniak może ulec pęknięciu prowadząc do wstrząsu krwotocznego z następowym zgonem. Roczny przyrost średnicy TAB szacuje się na 2.3mm w zależności od płci gdzie u kobiet wartość ta sięga 2.9mm/rok [100].

Ryzyko pęknięcia TAB w zależności od jego rozmiaru przedstawia się następująco [101]:

Tabela 2: Zależność średnicy TAB do ryzyka jego pęknięcia.

Źródło: Sourabh Aggarwal, et al.: Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review Exp Clin Cardiol 011 Spring; 16(1): 11–15.

Rozmiar tętniaka średnica w cm	Ryzyko pęknięcia
mniejszy niż 4.0cm	0,00%
4.0-4.9 cm	0.5 – 5%
5.0cm -5.9cm	3%-15%
6.0cm – 6.9cm	10-20%
7.0 cm – 7.9cm	20-40%
8.0cm i więcej	30-50%

Wskazania do planowego leczenia operacyjnego dotyczą zmian o rozmiarach powyżej 5.5cm średnicy u mężczyzn oraz powyżej 5cm u kobiet.

#### 1.3.4. Diagnostyka Tętniaków aorty brzusznej

Ze względu na bezobjawowość choroby uważa się, iż badanie fizykalne jamy brzusznej przy obecności TAB o małych rozmiarach rozpoznawane jest u 29% chorych. Średnica aorty powyżej 5cm pozwala na rozpoznanie choroby u 76% pacjentów. Otyłość stanowi dodatkowy czynnik pogarszający trafność diagnozy w badaniu fizykalnym [102].

Najskuteczniejszą i najtańszą metodą w rozpoznawaniu oraz monitorowaniu tętniaków jest ultrasonografia. Czulość tego badania wynosi 100% a jedynie u 1-3% pacjentów nie można uwidocznić aorty podczas badania ze względu na dużą ilość gazów jelitowych lub znaczną otyłość [90].

Bardziej powtarzalnym badaniem ze skutecznością powyżej 90% pomiaru do 2mm jest tomografia komputerowa. Dzięki stosowanemu kontrastowi uzyskujemy możliwość dokładnego obrazowania aorty co ma podstawowe znaczenie w planowanym leczeniu. Ze względu na częste stosowanie środków kontrastowych z zawartością jodu technika ta ma swoje obostrzenia oraz może być przyczyną powikłań [104].

Monitorowanie rozpoznanej bezobjawowej choroby zaleca się poprzez badanie ultrasonograficzne w odstępach co 3 lata u pacjentów z rozmiarem tętniaków aorty brzusznej od 3-3.9cm, co roku gdy rozmiar ten wynosi 4.0-4.9cm oraz co 6 miesięcy gdy średnica wynosi 5.0-5.4cm [105].

U pacjentów z dolegliwościami okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub brzucha powinno się wykonać badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. W przypadku rozpoznania TAB celowe jest przeprowadzenie badania tomografii komputerowej z podaniem kontrastu celem wykluczenia pęknięcia.



*a*

*b*

Ryc 3a: Obraz tomografii komputerowej z zastosowanym kontrastem przedstawiający tętniaka aorty brzusznej. 3b: Rekonstrukcja 3D przedstawiająca tętniaka aorty brzusznej  
Źródło: materiał własny.

### 1.3.5. Leczenie tętniaków aorty brzusznej

Małe tętniaki aorty brzusznej tj. poniżej 4.0cm średnicy pozostawia się w obserwacji. Mimo , iż istnieje wcześniej wspomniana możliwość pęknięcia tętniaka o małych rozmiarach ryzyko powikłań okołoperacyjnych przewyższa ryzyko jego pęknięcia.

Do zabiegów operacyjnych kwalifikowani są pacjenci u , których rozmiar zmiany przekracza 5.5cm u mężczyzn i 5cm u kobiet.

Nadal problem stanowią pacjenci, u których rozmiar tętniaka wynosi 4.0cm-5.4cm. Dane Cochrane wskazują na brak wyższości zabiegu operacyjnego na przeżywalność pacjentów[106].

Do zabiegu operacyjnego kwalifikuje się również pacjentów z małymi objawowymi tętniakami aorty brzusznej oraz gdy przyrost średnicy tętniaka wynosi 1cm w ciągu roku.

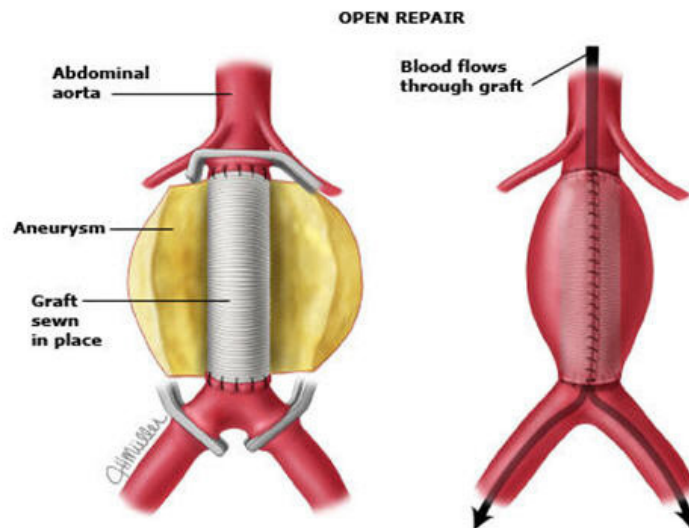
W ocenie rokowania pęknięcia TAB należy również wziąć pod uwagę kształt tętniaka, rodzinne jego występowanie, nieleczone nadciśnienie tętnicze, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc jak i nikotynizm [107].

#### 1.3.5.2. Metoda operacyjna klasyczna

Klasyczna operacja TAB w nieznacznych modyfikacjach Stosowana jest od 50 lat. W związku z rozpowszechnieniem metod wewnątrznaczyniowych kwalifikowani są do nie pacjenci, u których nie można przeprowadzić zabiegu wewnątrznaczyniowego ( Endovascular Aorta Repair – EVAR). Są to trudne warunki anatomiczne jak i brak uczestniczenia pacjenta w kontrolnych badaniach po zabiegu wewnątrznaczyniowym [108].

Operacja polega na rozcięciu tętniaka z dostępu przezotrzewnowego lub pozaotrzewnowego i zastąpienie chorobowo zmienionego odcinka aorty protezą naczyniową z dakronu lub politetrafluoroetylenu. Zabieg przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym. Przeciwwskazaniami do zabiegu są [109,110,111,112],113]:

- Wiek <85lat
- Niewydolność krążenia NYHA III/IV
- Spoczynkowa frakcja wyrzutowa lewej komory >30%
- Ciężka wada zastawki serca
- Stała tlenoterapia
- Marskość wątroby, wodobrzusze oraz zwłóknienie pozaotrzewnowe udokumentowane wynikiem biopsji



Ryc. 4 Schemat protezy naczyniowej ze sposobem jej wszycia

Źródło: <https://www.nqvvascular.com.au/services/aortic-disease/abdominal-thoracic-aortic-aneurysm-s/> dostęp z dnia 15.07.2019

### 1.3.5.3. Metoda operacyjna wewnątrznaczyniowa

EVAR jest metodą operacyjną skutecznie rozwijaną od ponad 25 lat. Od czasu wprowadzenia przezskórnego zaopatrywania tętniaków aorty brzusznej śmiertelność znacznie się obniżyła [114].

Obecnie metoda ta jest stosowana z wyboru w krajach wysoko rozwiniętych zarówno w przypadku zabiegów planowych jak i w trybie natychmiastowym [115].

Rozwój techniki pozwala obecnie na przezskórne implantowanie stentgraftów bez potrzeby preparowania miejsca dostępu naczyniowego. Jak każda metoda nie u każdego pacjenta jest możliwa do zastosowania. U pacjentów ze szczególnymi warunkami anatomicznymi: krótka i szeroka szyja tętniaka, duży kąt zagięcia szyi tętniaka lub tętnic biodrowych do jego osi stanowi przeciwwskazanie do zabiegu [116].

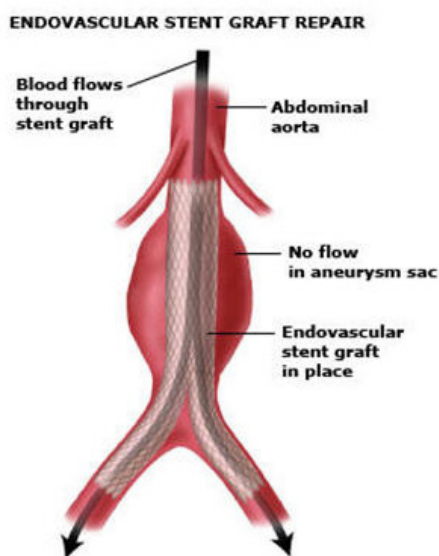
Dzięki możliwości stosowania zastępczych metod kontrastowania jak dwutlenek węgla EVAR ma również zastosowanie u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek [115,117].

Zabieg polega na wprowadzeniu z dostępu przez tętnice udowe wspólnego systemu zawierającego we wnętrzu stentgraft, oraz z pomocą aparatu rentgenowskiego implantację go powyżej i poniżej chorobowo zmienionej aorty. System ten wyłącza z obiegu krwi worek tętniaka. Jednym z ważniejszych problemów przy stosowaniu tego typu rozwiązań jest utrzymanie szczelności pomiędzy samym stentgraftem a ścianą aorty. Może dochodzić do różnego typu przecieków krwi do

worka tętniaka, które w zależności od miejsca pochodzenia uszczelnia się lub pozostawia do obserwacji [118,119].

Miejsce dostępu naczyniowego zeszywa się nicią naczyniową jeśli był to dostęp na otwarcie lub z pomocą przystosowanego do tego typu zabiegów zamykacza naczyniowego jeśli dostęp był przezskórny [120,121].

Znaczną zaletą tego typu zabiegów jest możliwość ich przeprowadzania w znieczuleniu miejscowym. Podczas zabiegu dochodzi do mniejszej utraty krwi oraz ryzyka powikłań pooperacyjnych związanych ze znieczuleniem ogólnym oraz dużą raną po laparotomii [122].



Ryc.5: Sposób implantacji stentgrafta do tętniaka aorty brzusznej. Źródło: <https://www.nqvascular.com.au/services/aortic-disease/abdominal-thoracic-aortic-aneurysm-s/> Dostęp z dnia 15.07.2019r

#### 1.3.5.4. Wybrane problemy chorych po operacji Tętniaka aorty brzusznej.

Śmiertelność trzydziestodniowa po klasycznej operacji tętniaka aorty brzusznej przeprowadzanej w trybie planowym szacują się w zależności od ośrodka od 1-4.7% a ponad 20% wymaga reoperacji w ciągu 8 lat od zabiegu [123]. W przypadku pękniętego tętniaka aorty brzusznej śmiertelność okołozabiegowa wynosi od 65-82% [124].

Do najczęstszych powikłań okołoperacyjnych związanych z klasycznym zabiegiem operacyjnym tętniaka aorty brzusznej należą: powikłania kardiologiczne, pulmonologiczne, niewydolność nerek, zakażenia rany, zator kończyn dolnych, zakrzepica żył głębokich, niedokrwienie jelita grubego, zakrzepica protezy, infekcja protezy, uszkodzenie pęcherza [125,126,127].

Dodatkowo należy wymienić powikłania specyficzne dla implantacji stentgraftów a są nimi; Zespół ciasnoty brzusznej po operacji tętniaka pękniętego, Przecieki krwi do worka tętniaka, Zespół poimplantacyjny charakteryzujący się utrzymującym stanem zapalnym czy też powikłaniami



miejsca dostępu naczyniowego [128,129,130]

W literaturze dostępna jest niewielka ilość badań dotycząca długo falowych efektów zabiegów operacyjnych TAB. Pewnym jest, iż śmiertelność zależna jest od wieku , w którym pacjenci byli operowani. Pacjenci poniżej 75 roku życia umierają z przyczyn podobnych do tych, dotyczących ogólnej populacji. Jakość życia porównywalna jest również do populacji ogólnej zarówno u pacjentów operowanych planowo jak i tych, którzy przeżyli po zabiegu pękniętego tętniaka aorty brzusznej [131].

## II. Cele pracy

Celem pracy było określenie zależności pomiędzy naciekiem leukocytarnym, a w szczególności limfocytów T w ścianie tętniaka aorty brzusznej, a wybranymi parametrami charakterystyki klinicznej pacjentów.

Oceniono także występowanie bliskich i odległych powikłań pooperacyjnych po naprawie tętniaka aorty brzusznej podejmując próbę oceny czy u pacjentów z powikłaniami nacieki zapalne różnią się.

W szczególności, poszukiwano odpowiedzi na następujące pytania:

- 1: Czy obecność leukocytów i limfocytów T w poszczególnych warstwach tętniaka aorty brzusznej różni się w zależności od obecności najważniejszych determinant klinicznych TAB ?
- 2: Czy stopień nacieczenia warstw ściany TAB jest skorelowana ze skalą ryzyka klinicznego POSSUM ?
- 3: Czy istnieje zależność pomiędzy badanymi parametrami nacieku leuko- i lifocytarnego TAB a powikłaniami pooperacyjnymi do 2 tygodni oraz odległymi ?

### III..Material i metodyka

#### 3.1 Charakterystyka grupy badanej

W badaniu uczestniczyło 81 pacjentów poddanych zabiegowi naprawy tętniaka aorty brzusznej w Wojewódzkim Oddziale Chirurgii Naczyń i Angiologii Szpitala J. Grandego w Krakowie.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego, od wszystkich badanych uzyskano pisemną, świadomą i dobrowolną zgodę 81 pacjentów n=81.

Średnia wieku wynosiła 68 lat. Najmłodszy operowany pacjent wiek 45 r.ż. lat, najstarszy 84 r.ż.; 17 kobiet oraz 64 mężczyzn.

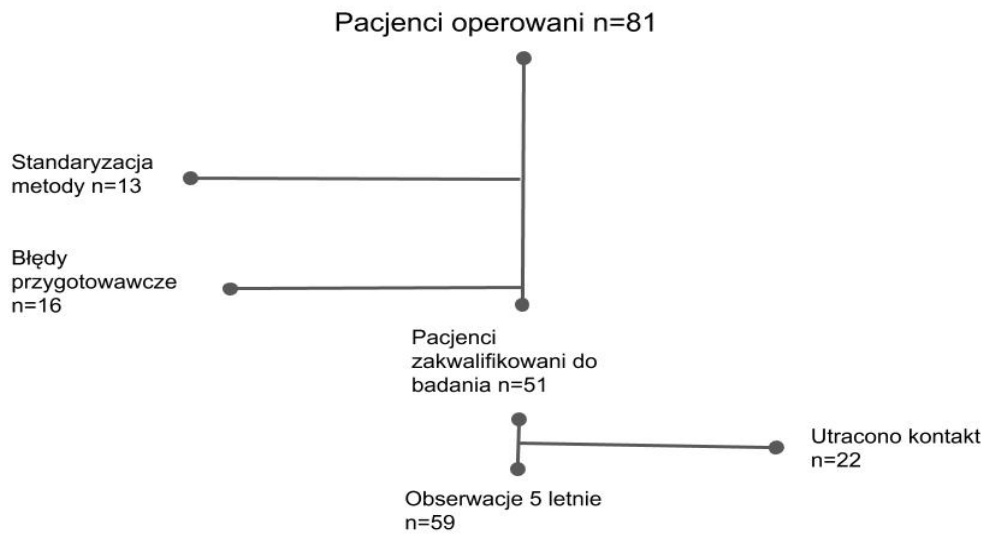
Do kryteriów włączenia należał stan po operacji planowanej naprawy tętniaka aorty brzusznej.

Kryterium wyłączenia stanowiły: naprawy z powodu pęknięcia tętniaka aorty brzusznej, obecność tętniaka aorty brzusznej typu zapalnego, antybiotykoterapia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, współwystępowanie aktywnej choroby nowotworowej, współistnienie stanu zapalnego (HBV, HCV, HIV) oraz hospitalizacja z innych powodów w ciągu ostatnich 2 miesięcy.

Od badanych uzyskano dane dotyczące charakterystyki klinicznej, która głównie obejmowała czynniki ryzyka rozwoju TAB tj. wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. body mass index - BMI), palenie papierosów (aktualne lub w przeciągu ostatnich 6 miesięcy), cukrzyca typu II (poziom glukozy na czczo > 7 mmol/L lub HbA1C > 6,5% lub leczenie insuliną lub przyjmowanie doustnych leków hipoglikemicznych), dyslipidemia (poziom cholesterolu całkowitego > 5mmol/L lub przyjmowanie statyn), nadciśnienie tętnicze (ciśnienie krwi >140/90 lub aktualne przyjmowanie leków hipotensyjnych) oraz miażdżycy zarostowa kończyn dolnych. Uzyskano szczegółową informację o przyjmowanych lekach z uwzględnieniem leków mogących mieć wpływ na badany proces chorobowy tj.: leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, kwas acetylosalicylowy lub inne leki przeciwkrzepliwie, antagoniści kanału wapniowego, leki beta-adrenolityczne i inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutaryloCoA. *Wyznaczono także ocenę ryzyka opartą na kalkulacji P-Poosum (ang. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity).* Uzyskano również informacje o podstawowych parametrach morfologii tętniaka aorty brzusznej tj. wartość średnicy tętniaka mierzona za pomocą ultrasonografu, tomografii komputerowej i/lub śród operacyjnie oraz obecność skrzepliny.

Spośród 81 przypadków po analizie materiału histopatologicznego odrzucono 29 próbek z czego 13 stanowiły materiał do wstępnych eksperymentów mających na celu ustalenie optymalnych stężeń enzymów a 16 stanowiły błędy przygotowawcze.

Wśród czynników ryzyka wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu: 63.8% pacjentów stanowili palacze tytoniu, 88% pacjentów miało nadciśnienie tętnicze, 92.3% pacjentów wykazywało dyslipidemię. Otyłość dotyczyła prawie 22% pacjentów a z powodu cukrzycy t.II leczyło się 11.5% osób.



Ryc. 6: Przedstawienie graficzne grup statystycznych dla przeprowadzonych badań

Pod względem przyjmowanych leków największa ilość pacjentów stosowało kwas acetylosalicylowy (74.4%). Drugim pod względem częstości stosowanych leków były inhibitory konwertazy angiotensyny (62%). Diuretyki stosowało 46% pacjentów, leki  $\beta$ -adrenolityczne 15%, Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA prawie 15% a inne leki przeciwkrzepliwe 62% chorych.

Tab.3 Charakterystyka kliniczna wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (n=81).

<b>Czynniki ryzyka miażdżycy:</b>	<b>n (%)</b>
Palenie papierosów	51 (63,8%)
Nadciśnienie tętnicze	71 (88%)
Dyslipidemia	72 (92,3%)
BMI> 25 kg/m <sup>2</sup>	17 (21,8%)
Cukrzyca typu II	9 (11,5%)
<b>Przyjmowane leki:</b>	<b>n (%)</b>
Diuretyki	35 (46%)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	49(62%)
Kwas acetylosalicylowy	58 (74,4%)
Inne leki przeciwkrzepliwe	12 (15%)
Leki β-adrenolityczne	
Antagoniści kanału wapniowego	15 (18,7%)
Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA	49 (62%)
Miażdżycza zarostowa kończyn dolnych	35 (56,3%)
Skala ryzyka P-Possum (%; średnia±SD)	5,9±4,4
<b>Ciśnienie krwi (mmHg; średnia±SD)</b>	
Skurczowe	127,9±14,7
Rozkurczowe	78,2±7,47

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania to 12 kobiet i 39 mężczyzn. Palących tytoń było 62,7 %, z nadciśnieniem tętniczym 86,3% osób, z dyslipidemią 98%, z otyłością 19,6% i z cukrzycą 9,8% .

Najwięcej stosowanych leków stanowiły inhibitory konwertazy (59%), kwas acetylosalicylowy (72,5%), diuretyki (62,7%), Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA (56,9%) , inne leki przeciwkrzepliwe (19,6%) oraz antagoniści kanału wapniowego (17,6%).

Tab.4 Charakterystyka kliniczna pacjentów spełniających kryteria włączenia n=51

<b>Płeć</b> Kobiety Mężczyźni	<b>n (%)</b> 12(23.5%) 39(76.5%)
<b>Czynniki ryzyka miażdżycy:</b> Palenie papierosów Nadciśnienie tętnicze Dyslipidemia BMI> 25 kg/m <sup>2</sup> Cukrzyca typu II	<b>n (%)</b> 32 (62,7%) 44 (86.3%) 50 (98%) 10 (19.6%) 5 (9.8%)
<b>Przyjmowane leki:</b> Diuretyki Inhibitory konwertazy angiotensyny Kwas acetylosalicylowy Inne leki przeciwkrzepliwe Leki β-adrenolityczne Antagoniści kanału wapniowego Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA	<b>n (%)</b> 22 (43.1%) 30 (58.0%)  37 (72.5%) 10 (19.6%)  9 (17.6%)  29 (56.9%)
Miażdżycza zarostowa kończyn dolnych	23 (45.1%)
Skala ryzyka P-Poosum (%; średnia±SD)	6±4.4
<b>Ciśnienie krwi (mmHg; średnia±SD)</b> Skurczowe Rozkurczowe	126.5±14.4 77.8±7,2

Tab.5 Cechy morfologiczne tętniaka aorty brzusznej pacjentów włączonych do badania

<b>Cechy morfologiczne TAB</b>	<b>Wartość N=51</b>
Średnica tętniaka	60±11.8 mm
Obecność skrzepliny	84,00%

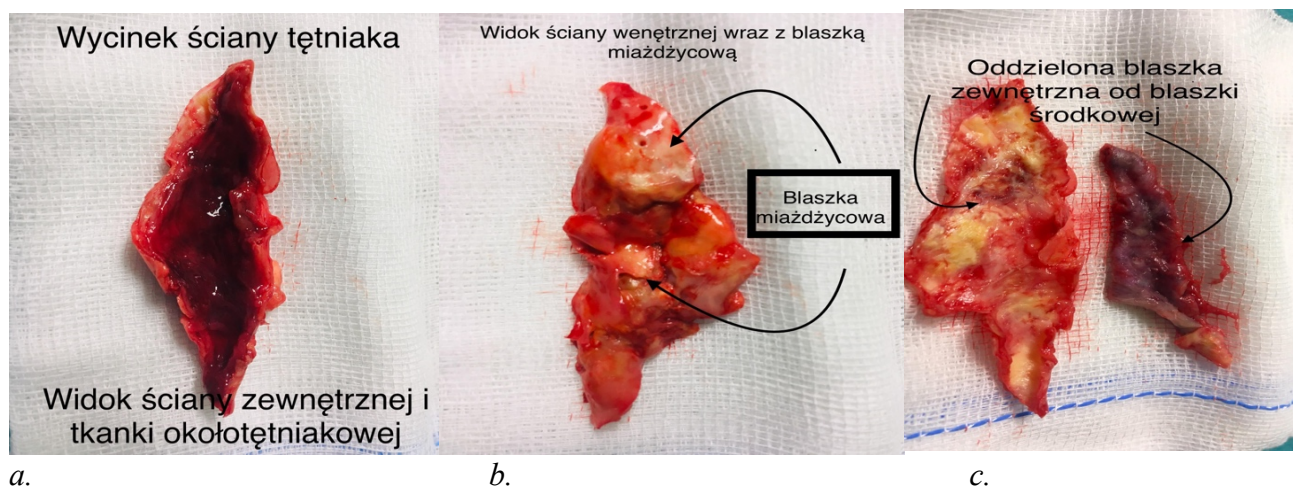
### 3.2. Organizacja i przebieg badania

Grupę badaną stanowiło 81 pacjentów zakwalifikowanych do planowego zabiegu operacji tętniaka aorty brzusznej. Na podstawie badania angio-tomograficznego oraz ultrasonograficznego oceniano rozmiar TAB oraz obecność skrzepliny.

Operację przeprowadzano metodą otwartą. W znieczuleniu miejscowym otwierano jamę brzuszną z cięcia pośrodkowego. Otwierano przestrzeń zaotrzewnową, preparowano chirurgicznie okolice szyi tętniaka oraz obie tętnice biodrowe wspólne a następnie zamykano z pomocą klemu naczyniowego. Po otwarciu tętniaka wszywano protezę ze sztucznego materiału. Nadmiar ściany tętniaka od szyi po jego dolną część obcinano pobierając do badań. Część górną (szyi tętniaka) oznaczano nitką. Dodatkowo pobierano niewielką ilość tkanki okołonaczyniowej, będącej tkanką tłuszczową bezpośrednio spoczywającą na zewnętrznej ścianie aorty. Protezę naczyniową zamykaną pozostałą ścianą tętniaka oddzielając ją od XII- nicy. Zamykano przestrzeń zaotrzewnową a jamę brzuszną zeszywano warstwowo.

Preparat tkankowy zabezpieczano w roztworze soli fizjologicznej PBS (Phosphate-Buffered Saline Gibco, Invitrogen, Carlsband, CA, USA). Transport materiału do laboratorium odbywał się w temperaturze ok 4°C.

Dodatkowo przed zabiegiem pobierano od pacjenta próbki krwi 10ml krwi obwodowej. Probówki posiadały antykoagulant (EDTA).



Ryc. 7: Przykładowy wycinek ściany tętniaka. 5a: pobierany wycinek ściany aorty widok od strony blaszki zewnętrznej, 5b: widok ściany aorty od strony blaszki wewnętrznej wraz z widocznymi blaszkami miażdżycowymi, 5c rozdzielona warstwa wewnętrzna i środkowa od zewnętrznej. Źródło: materiał własny

## **Izolacja komórek.**

Badania laboratoryjne przeprowadzono w Laboratorium Medycyny Translacyjnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi UJCM.

Komórki ze ściany tętniaka aorty brzusznej wyizolowane zostały przy użyciu enzymatycznej metody trawienia tkanek. Metoda ta, bazuje na działaniu enzymów tj. kolagenaza XI, kolagenaza 1S i hialuronidaza, które trawiąc tkankę w temperaturze 37°C umożliwiają wyizolowanie komórek za pomocą siatek, których średnica oczka wynosi 70µm. Po wykonaniu procedury izolacji, komórki zostały policzone, a następnie wyznakowane odpowiednimi przeciwciałami w celu oznaczenia komórek układu immunologicznego przy użyciu metody cytometrii przepływowej.

Wyizolowane komórki ze ściany tętniaka zostały wybarwione przeciwciałami: anti-CD45 PeCy7, anti- CD45 FITC, anti-CD3 PerCP, anti-CD4 APC, anti- CD4 PeCy7, anti-CD8 APC-H7, a następnie oznaczone przy użyciu metody cytometrii przepływowej FACSVerse (BD Biosciences).

Po wyznaczeniu procentowej wartości leukocytów

i limfocytów T, komórki zostały przeliczone na liczbę komórek mg tkanki.

Ocena stopnia nacieku leukocytów w ścianie TAB nastąpiła na skutek izolacji komórek ze ściany tętniaka aorty brzusznej zgodnie z publikowaną dotychczas metodyką [132]

W ramach laboratorium tkanki poddawane badaniu ważono a następnie rozdrabniano. Poddawano je trawieniu enzymatycznemu (kolagenaza , hialuronidaza) a następnie izolowano komórki z pomocą siatki o średnicy oczek ok 70µm. Wyizolowane komórki liczono przy użyciu komory Fuchsa-Rosenthala.

Izolacja komórek z krwi obwodowej polegała na uprzedniemu poddaniu krwi lizie z pomocą buforu. Następnie dokonywano wirowania krwi a następnie liczenia również z pomocą wspomnianej wcześniej komory Fuchsa -Rosenthala.

Analiza dokonywana była metodą cytometrii przepływowej po uprzednim oznaczeniu komórek przeciwciałami przeciwko markerom powierzchniowym leukocytów. Następnie komórki poddawano barwieniu i z pomocą cytometrii przepływowej oznaczano limfocyty T oraz ich subpopulacje tj CD4 i CD8 [143].

### **3.3. Analiza statystyczna**

Rozkłady zmiennych jakościowych opisywano za pomocą liczebności bezwzględnej poszczególnych kategorii (n) i ich procentowego udziału w rozkładzie zmiennej (%). Przeciętne wartości zmiennych o rozkładzie normalnym zostały opisane za pomocą średniej oraz odchylenia standardowego (SD), zaś w przypadku zmiennych, których rozkłady były istotnie różne od normalnego za pomocą mediany i kwartyli: pierwszego i trzeciego. Zgodność rozkładu danej zmiennej z rozkładem normalnym badano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa gdy



liczebność próby wynosiła co najmniej 50 obserwacji oraz za pomocą testu Shapiro-Wilka w przeciwnym wypadku, analizując wartość współczynnika skośności oraz oceniano wizualnie za pomocą analizy histogramu, wykresu skrzynkowego oraz wykresu kwantyl-kwantyl.

Ocenę wpływu czynników ryzyka reprezentowanych przez zmienne jakościowe na nacieki leukocytarne, ze względu na istotne statystycznie odstępstwa od rozkładu normalnego tych zmiennych zostało wykonane za pomocą testu Manna-Whitneya. Zależności te zostały przedstawione za pomocą wykresów skrzynkowych, na których kreska w środku prostokąta (tzw. skrzynki) reprezentuje medianę, a jego dolny i górny brzeg reprezentują odpowiednio 1 i 3 kwartyli. Poziome kreski połączone pionowymi kreskami z brzegami skrzynki prostokąta pokazują obserwacje mieszczące się w zakresie do 1,5 rozstępu kwartylowego (czyli różnicy między 3 a 1 kwartylem) od odpowiednich kwartyli. Kółeczka reprezentują obserwacje odstające czyli odległe od odpowiednich kwartyli od 1,5 do 3 rozstępów kwartylowych, natomiast gwiazdki reprezentują obserwacje ekstremalne czyli odległe od odpowiednich kwartyli o więcej niż 3 rozstępy kwartyłowe.

Siłę związku między naciekami poszczególnych subpopulacji leukocytarnych oraz czynnikami ryzyka reprezentowane przez zmienne interwałowe poziomie pomiaru oceniano za pomocą współczynnika Rho Spearmana. Graficzną prezentację zależności między analizowanymi zmiennymi wykonano za pomocą wykresu rozrzutu z naniesioną krzywą loess, przedstawiającą przeciętne wartości zmiennej prezentowanej na osi Y odpowiadające wartościom zmiennej prezentowanej na osi X.

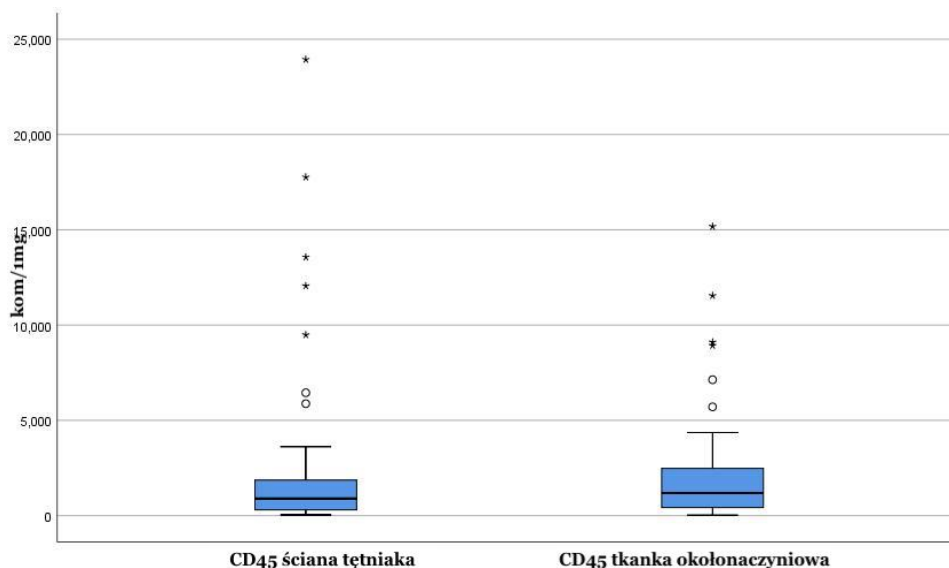
Siłę związku między naciekami zapalnymi poszczególnych subpopulacji leukocytarnych oraz zaistniałymi powikłaniami szacowano za pomocą testu dokładnego Fishera.

Za istotne statystycznie przyjęto efekty, dla których wartość  $p < 0,05$ .

Obliczenia wykonano za pomocą programu IBM SPSS Statistics 25 for Windows.

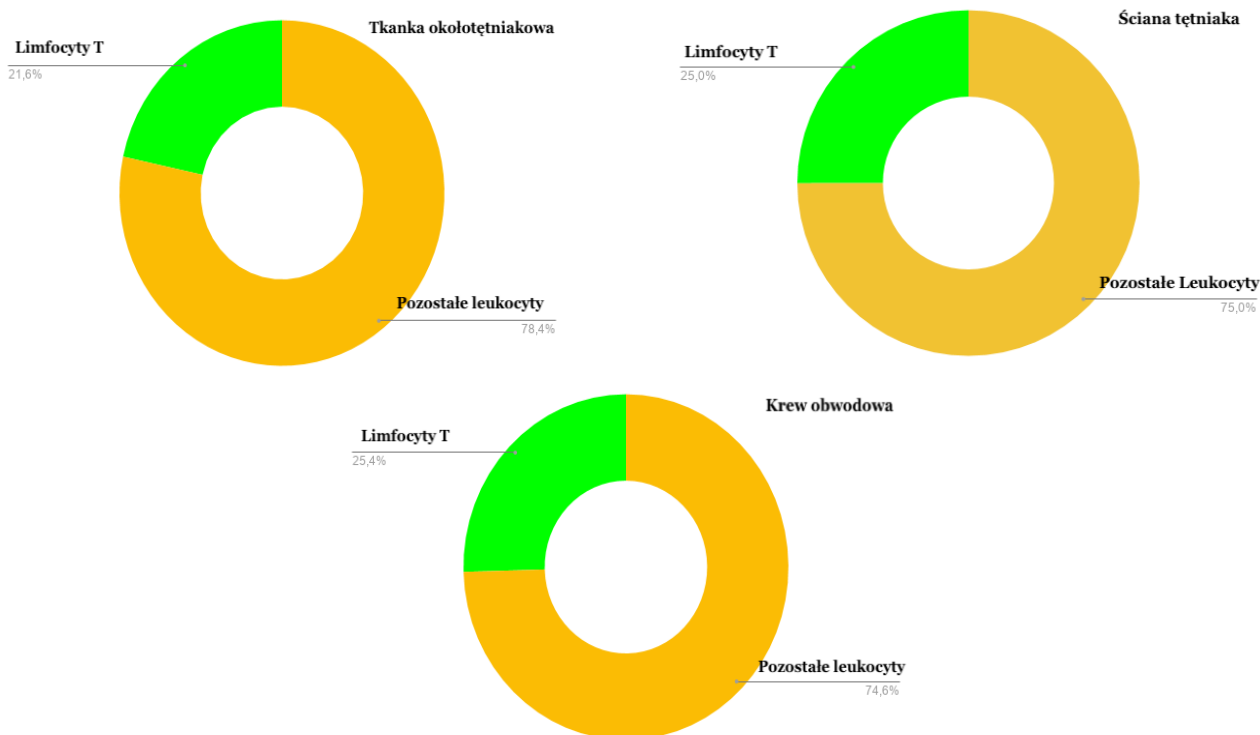
## IV. Wyniki

Na podstawie zebranych wyników i przeprowadzonych analiz stwierdzono, iż naciek leukocytny jest wyższy w tkance okołonaczyniowej gdzie mediana wynosiła 1185,2kom/mg, Q1- 414,6, Q3- 2636,8 a dla ściany TAB mediana wynosiła 867,9kom/mg, Q1-286,9, Q3-1868,4.



Ryc 8: Ilościowy obraz nacieku leukocytnego w tkance okołonaczyniowej oraz ścianie tętniaka. Tkanka okołonaczyniowa Me-1185,2, Q1-414,6, Q3- 2636,8. Ściana TAB Me-wynosiła 867,9kom/mg, Q1-286,9, Q3-1868,4

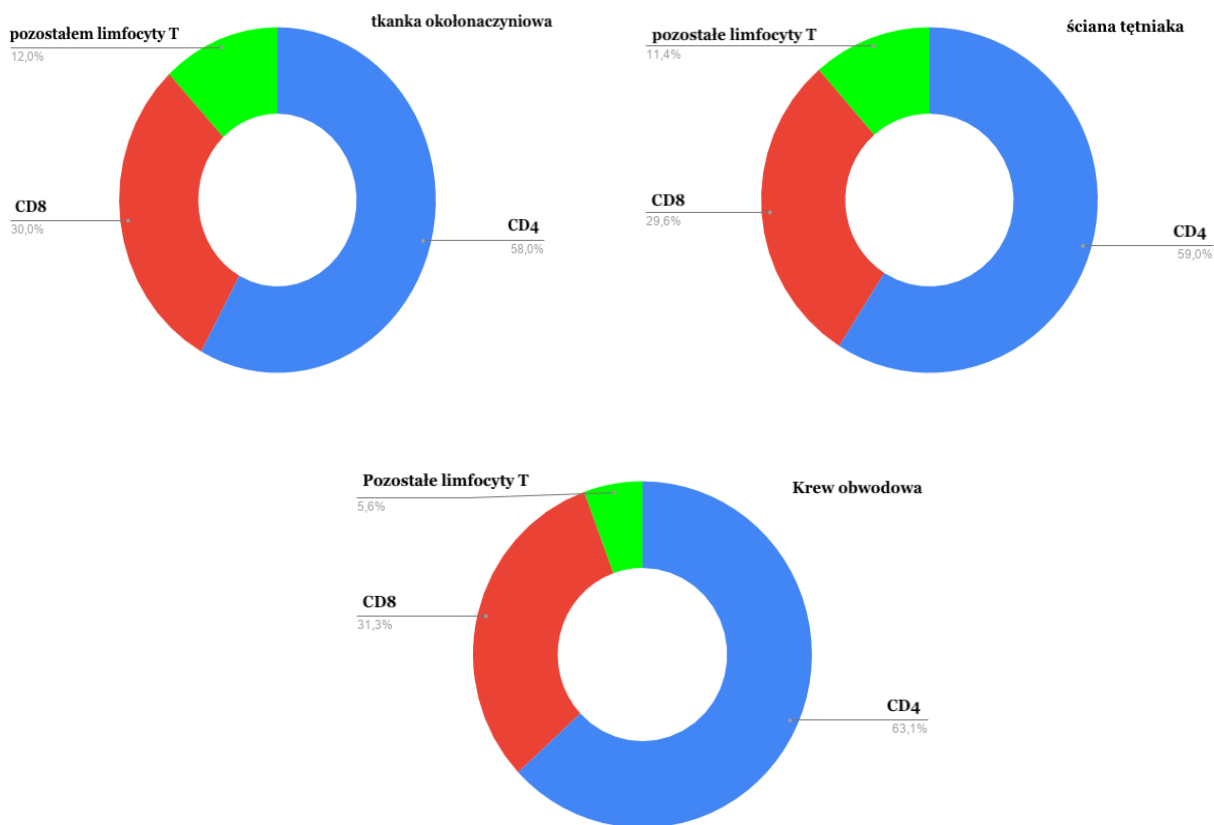
W stosunku do wszystkich leukocytów udział procentowy limfocytów T wynosił: 21,6% w tkance



okołonaczyniowej 25% w ścianie tętniaka oraz 25,4% we krwi obwodowej.

Ryc. 9: Odsetek limfocytów T w stosunku do wszystkich leukocytów w tkance okołonaczyniowej, ścianie tętniaka oraz krwi.

Analizując rozkład poszczególnych subpopulacji w zależności od lokalizacji w obrębie TAB jak i krwi obwodowej stwierdzono: 58% CD4+ oraz 30% CD8+ w tkance okołonaczyniowej, 59% Limfocytów CD4+ oraz 29,6% CD8+ w ścianie tętniaka oraz 63,1% limfocytów CD4 oraz 31,3% limfocytów CD8 w krwi obwodowej.



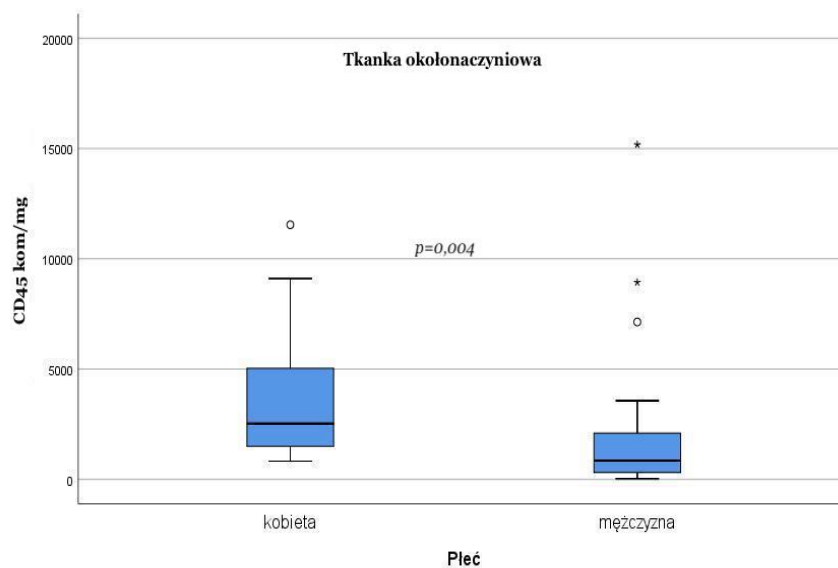
Ryc.10: Procentowy udział subpopulacji limfocytów CD4 oraz CD8 do wszystkich zbadanych limfocytów T w tkance okołonaczyniowej, ścianie tętniaka oraz krwi obwodowej.

## 4.1 Związek nacieków leukocytarnych i limfocytów T z wybranymi parametrami klinicznymi

W badanej grupie pacjentów podjęto próbę określenia zależności pomiędzy determinantami klinicznymi TAB a naciekami zapalnymi. Oceniane ilościowe stężenia poszczególny subpopulacji limfocytów T zestawiono z danymi klinicznymi.

### 4.1.1 Płeć

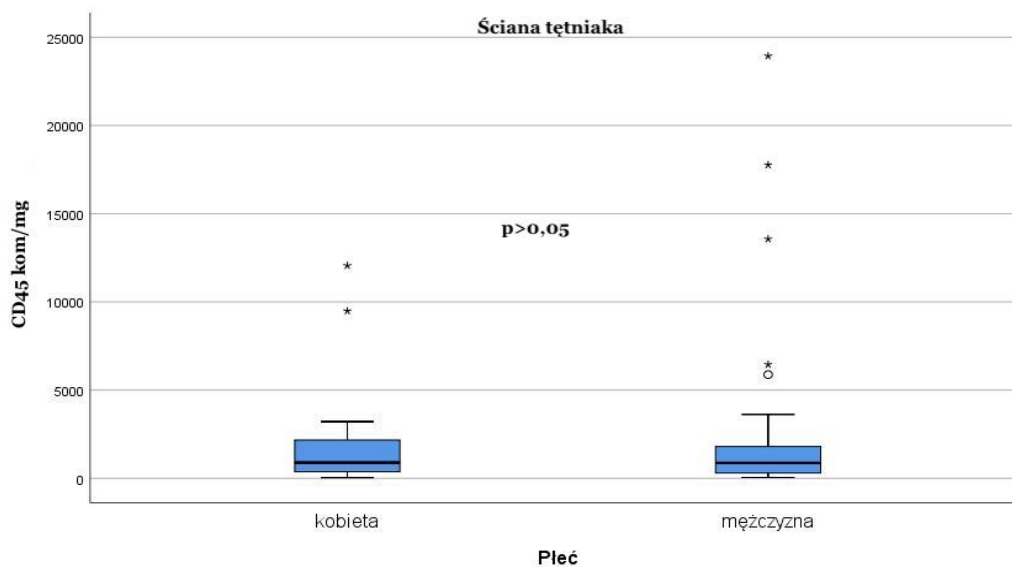
Zauważono znamienne różnice w naciekach leukocytarnych w zależności od płci występujące w tkance okołonaczyniowej.



Ryc. 11: Nacieki leukocytarne w tkance okołonaczyniowej w zależności od płci.

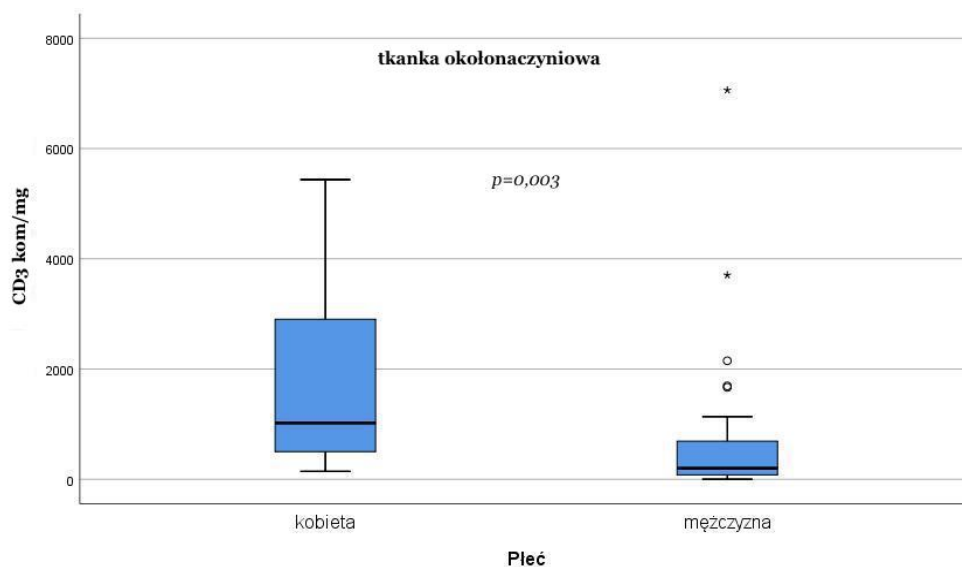
Na podstawie ryciny 11 można stwierdzić, iż przeciętny poziom CD45 w tkance okołonaczyniowej u kobiet był wyższy i wynosił (Me=2522.9 Q1=1493.3, Q3=5032.6) a u mężczyzn (Me=844.4 , Q1=290.1, Q3=2241.8)  $p=0,004$ .

W ścianie tętniaka nie stwierdzono podobnych zależności a poziom istotności wynosił  $p>0,05$



Ryc. 12: Nacieki leukocytarne w ścianie TAB w zależności od płci.

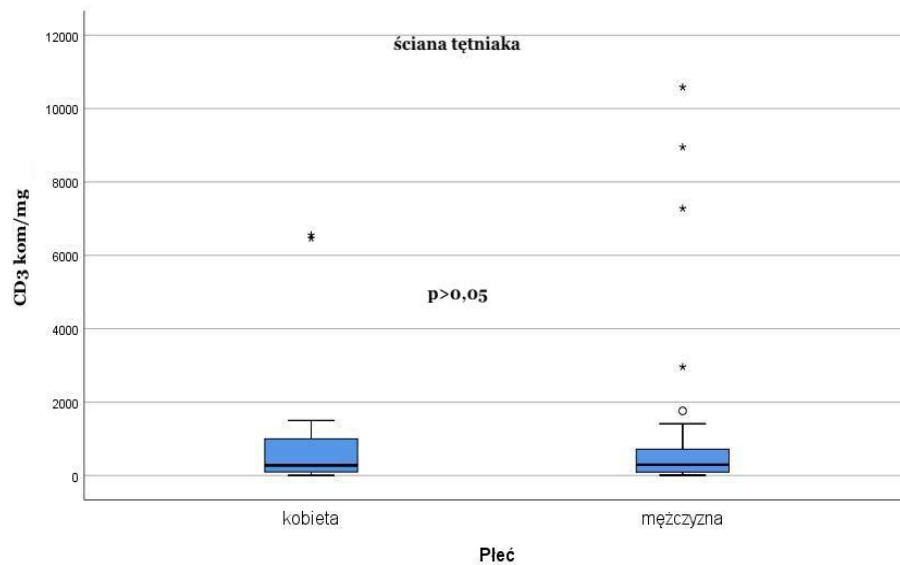
Naciek limfocytów T (CD3+) w tkance okołonaczyniowej był wyższy u kobiet.



Ryc. 13: Różnica w nacieku limfocytów T (CD3+) tkanki okołonaczyniowej w zależności od płci.

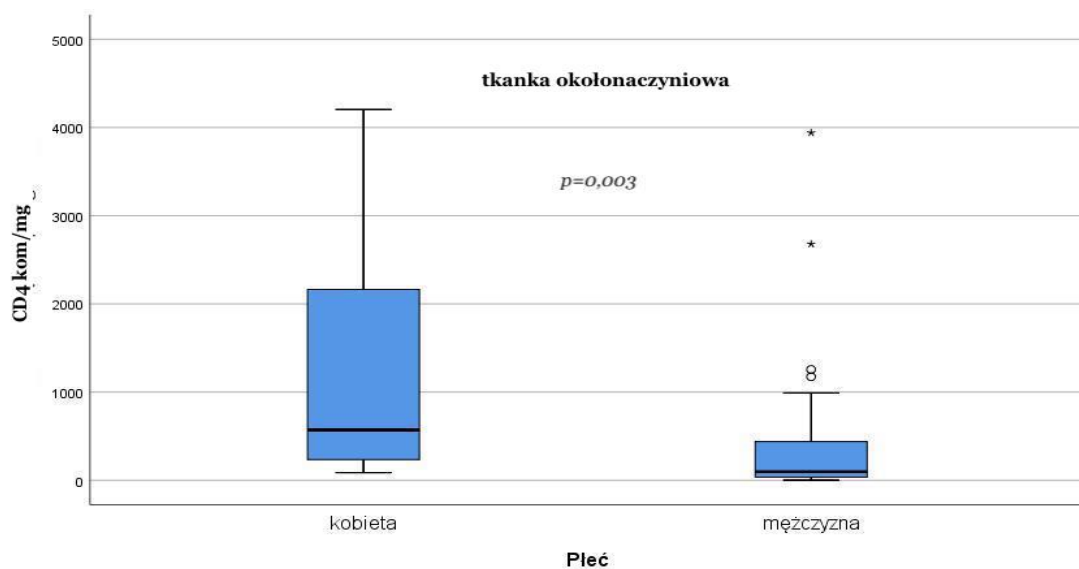
Na podstawie ryciny 13 można stwierdzić, iż przeciętny poziom CD3 u kobiet wynosił (Me=1020.8 Q1=501.7, Q3=2903.3) a u mężczyzn (Me=201.6, Q1=79.4, Q3=727.7) p=0,003.

W ścianie tętniaka nie stwierdzono podobnych zależności a poziom istotności wynosił p>0,05



Ryc. 14 Różnica w nacieku limfocytów T (CD3+) w ścianie tętniaka w zależności od płci.

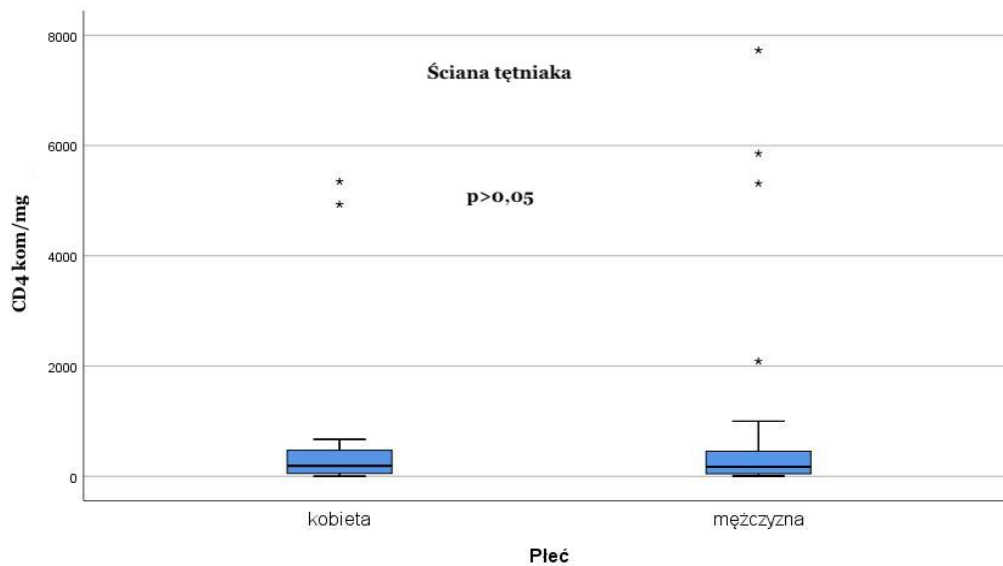
W grupie limfocytów T w tkance okołonaczyniowej znaczną przewagę uwidoczniło w nacieku subpopulacji CD4.



Ryc. 15 Różnica w nacieku subpopulacji limfocytów CD4+ w tkance okołonaczyniowej w zależności od płci.

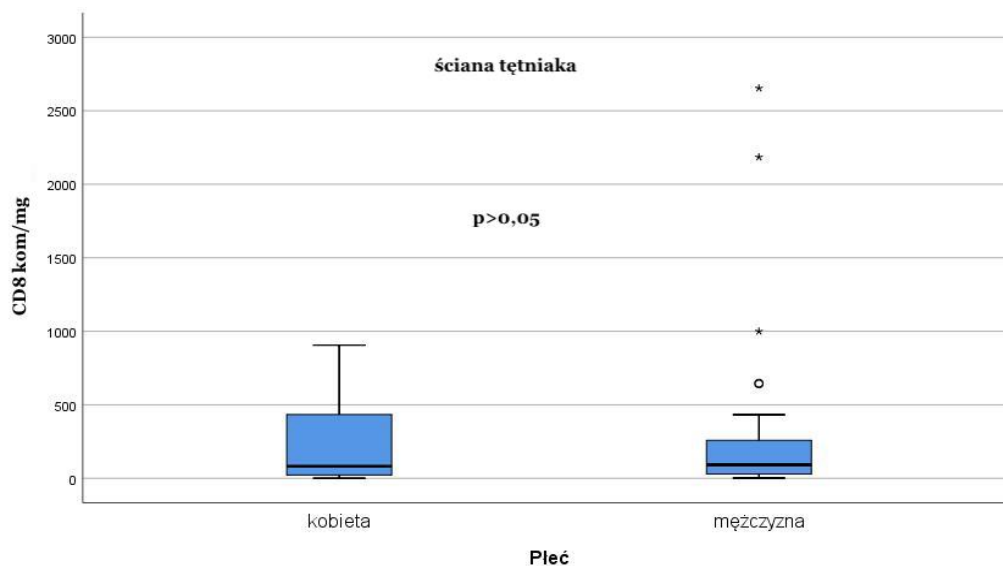
Analizując ryc. 15 można zauważyć, iż przeciętny poziom CD4 był wyższy w grupie kobiet i wynosił (Me=571.6 Q1=235.2, Q3=2163.4) a u mężczyzn (Me=97.5 , Q1=27.1, Q3=444.6) p=0,003.

W ścianie tętniaka nie stwierdzono podobnych zależności a poziom istotności wynosił p>0,05

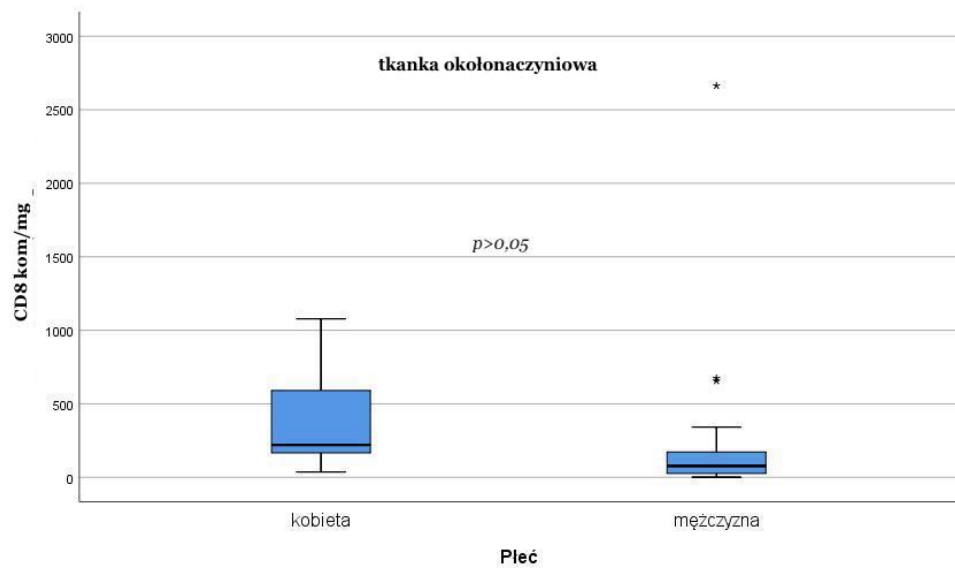


Ryc. 16 Różnica w nacieku subpopulacji limfocytów CD4+ w tkance okołonaczyniowej w zależności od płci.

Dla subpopulacji komórek CD8 różnica w naciekach nie jest istotna statystycznie.



Ryc. 17: Różnica w nacieku subpopulacji CD8+ limfocytów dla tkanki okołonaczyniowej w zależności od płci.

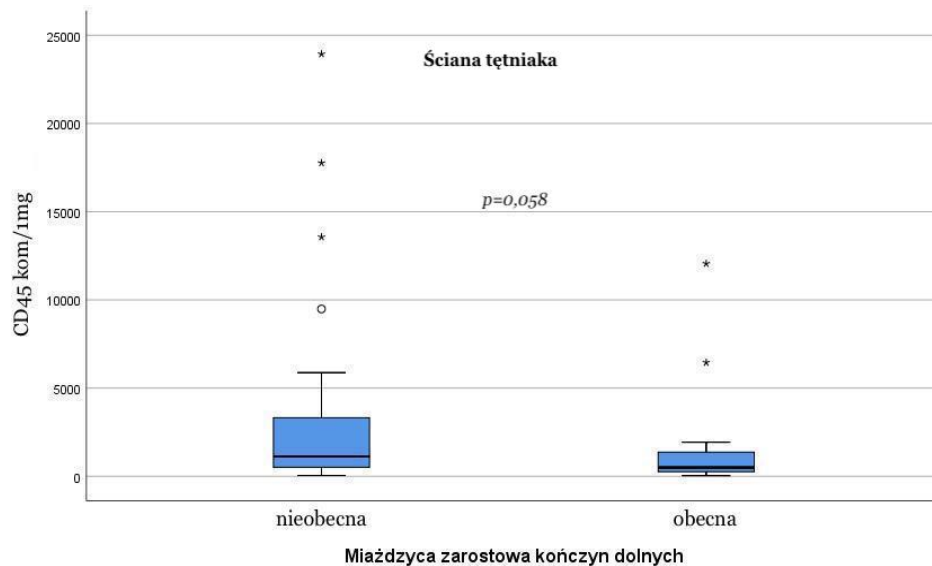


Ryc. 18 Różnica w nacieku subpopulacji CD8+ limfocytów w ścianie tętniaka w zależności od płci.



## 4.1.2 Współistnienie miażdżycy zarostowej kończyn dolnych

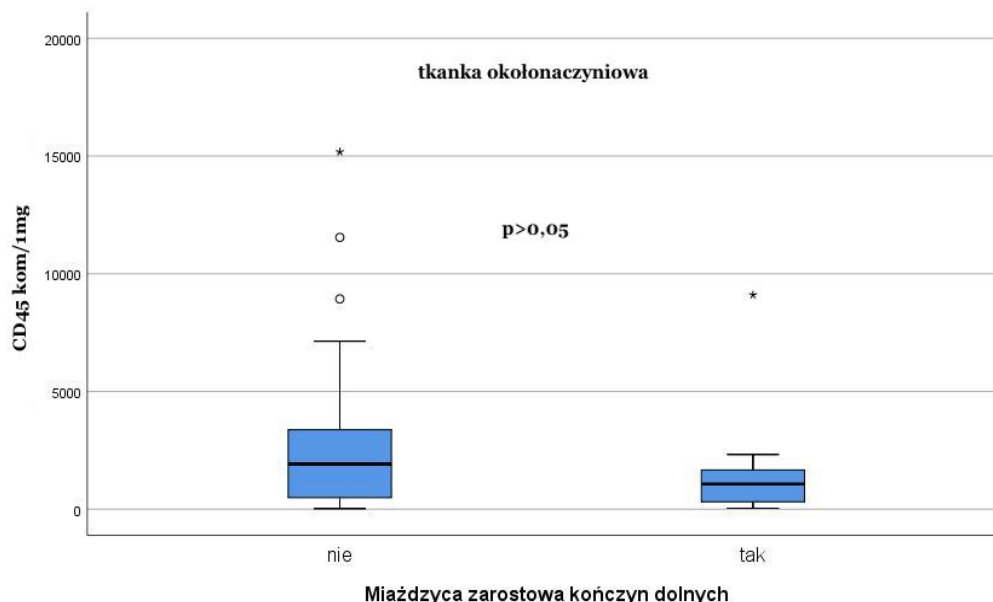
U pacjentów u których nie stwierdzono miażdżycy kończyn dolnych jako choroby współistniejącej stwierdzono trend świadczący o większym nacieku leukocytnego w tkance tętniaka. W grupie bez współistniejącej miażdżycy kończyn dolnych stwierdzono zwiększone nacieki leukocytnarne CD45 jak i limfocytów T a subpopulację dominującą stanowiły limfocyty CD 8+. Istotnie statystycznie stanowią nacieki CD3 w ścianie tętniaka.



Ryc. 19: Różnica nacieku leukocytnym dla ściany tętniaka w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Na podstawie ryciny 19 można stwierdzić, iż przeciętny poziom CD45 u pacjentów bez współistnienia miażdżycy kończyn dolnych (Me=1917.1, Q1=485.5, Q3=3372.5) oraz u pacjentów z współistniejącą miażdżycą kończyn dolnych (Me=1070.0, Q1=290.1, Q3=1754.1)  $p=0,058$ .

W tkance okołonaczyniowej nie uwidoczniiono związku pomiędzy naciekami CD45 a miażdżycą kończyn dolnych.



Ryc. 20: Różnica nacieku leukocytarnym dla tkanki okołonaczyniowej w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Tab. 6: Różnica w nacieku limfocytów T tkanki okołonaczyniowej w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych .

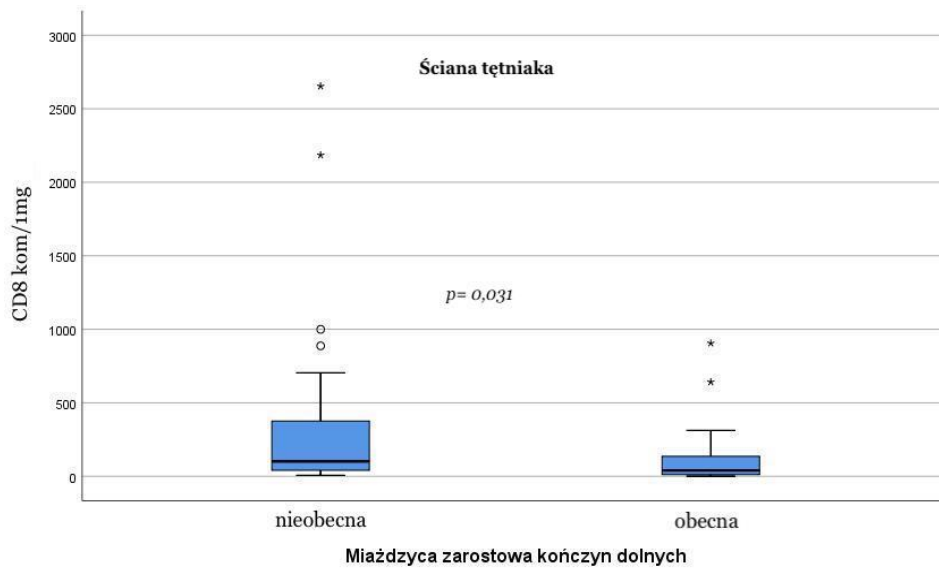
P=0,088			Mediana	Percentyl 25
Miażdżycy zarostowa kończyn dolnych	nie	tk. okołonacz.CD3 kom/1mg	570.260334803157	119.428258244933
	tak	tk. okołonaczCD3 kom/1mg	276.554601719653	79.590636315087
	Ogółem	tk. okołonaczCD3 kom/1mg	326.831295362741	94.971425448613

Na podstawie tabeli nr 6 można stwierdzić , iż przeciętny poziom CD3 u pacjentów bez współistnienia miażdżycy kończyn dolnych (Me=570.2 Q1=119.4, Q3=1681.0) oraz u pacjentów z współistniejącą miażdżycą kończyn dolnych (Me=276.5 , Q1=79.5, Q3=549.6) p=0,088

Tab. 7: Różnica w nacieku leukocytarnym CD3 w ścianie tętniaka u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

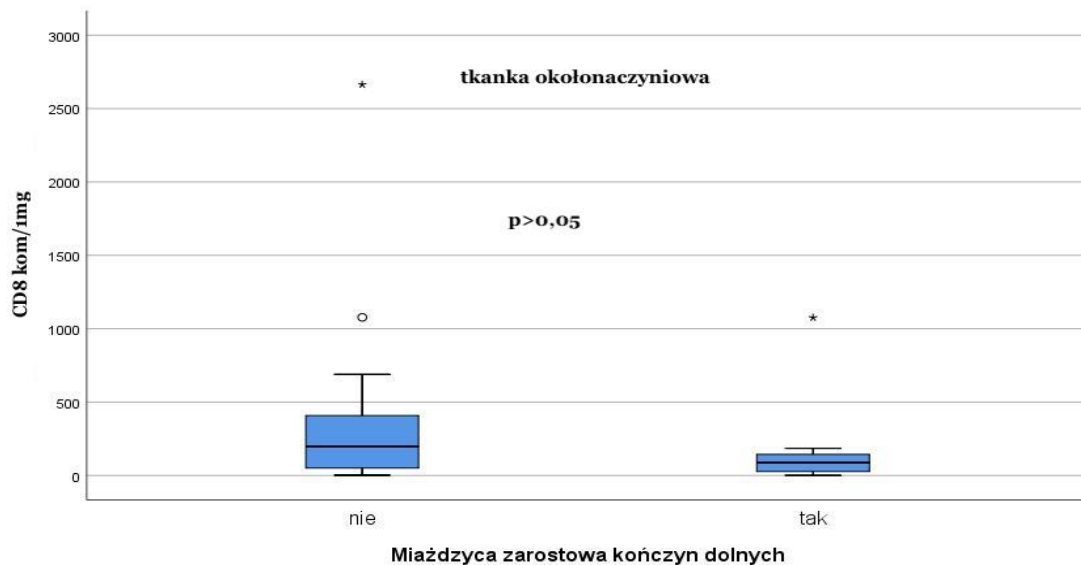
P=0,066			Mediana	Percentyl 25	Percentyl 75
Miażdżycy zarostowa kończyn dolnych	nie	CD3 kom/1mg	382.066199393282	157.113028984540	1359.360284357941
	tak	CD3 kom/1mg	216.419218834053	80.062324007807	534.732028493151
	Ogółem	CD3 kom/1mg	289.490994674074	92.195905930159	715.065922173705

Na podstawie tabeli nr 7 można stwierdzić , iż przeciętny poziom CD3 u pacjentów bez współistnienia miażdżycy kończyn dolnych (Me=382.0 Q1=157.1, Q3=1359.3) oraz u pacjentów z współistniejącą miażdżycą kończyn dolnych (Me=216.4 , Q1=92.1, Q3=715.0)  $p=0,066$



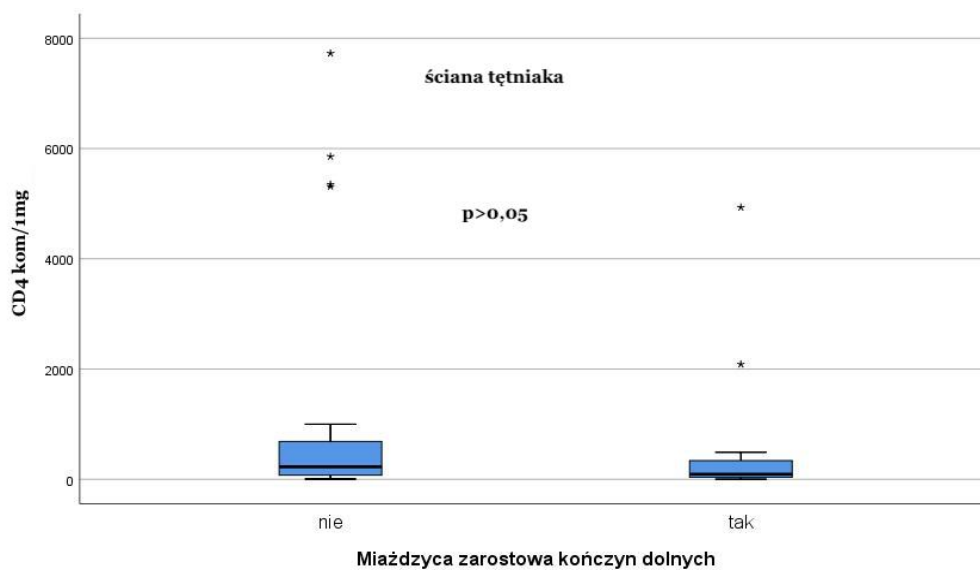
Ryc. 21: Różnica w nacieku limfocytów CD8 ściany tętniaka w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Na podstawie ryciny nr 21 można stwierdzić , iż przeciętny poziom CD8+ u pacjentów bez współistnienia miażdżycy kończyn dolnych to: Me=198.0, Q1=50.7, Q3=408.1 a u pacjentów z współistniejącą miażdżycą kończyn dolnych: Me=88.2 , Q1=26.04, Q3=145.5,  $p= 0,031$

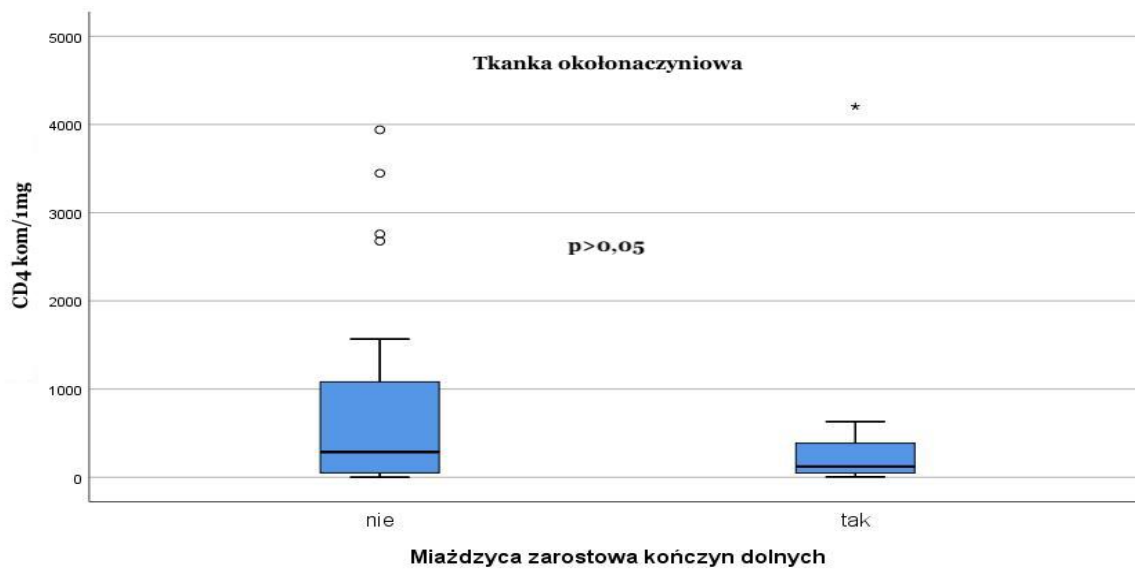


Ryc. 22: Różnica w nacieku limfocytów CD8+ tkanki okołonacyniowej w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Dla subpopulacji komórek CD4+ różnica w naciekach nie jest istotna statystycznie.



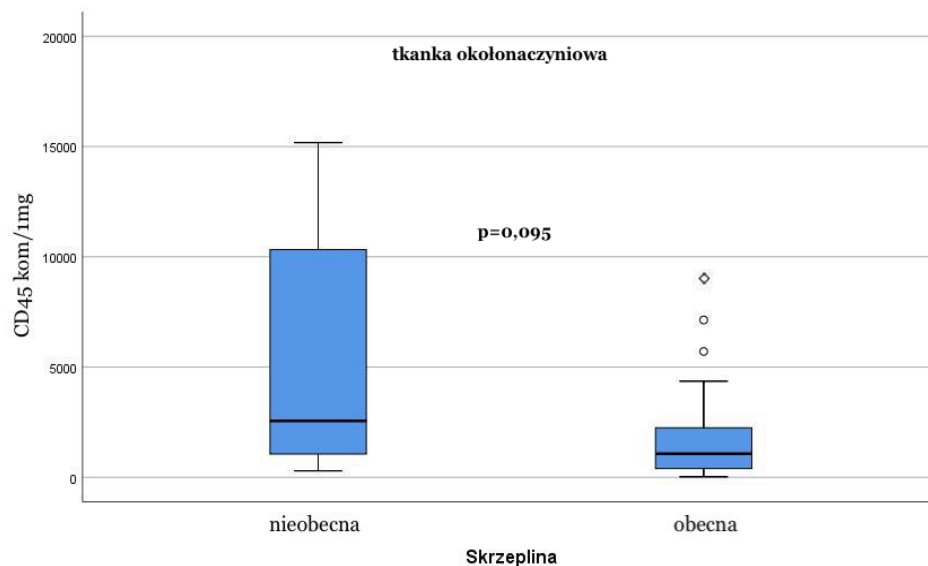
Ryc. 23: Różnica w nacieku limfocytów CD4 +ściany tętniaka w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.



Ryc. 24: Różnica w nacieku limfocytów CD4 ściany tętniaka w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

### 4.1.3 Obecność skrzepliny w TAB

Wykazano istotną korelację pomiędzy obecnością skrzepliny w TAB a naciekiem leukocytarnym w tkance okołonaczyniowej. U pacjentów z TAB bez obecnej skrzepliny nacieki te były większe.



Ryc.25: Zależność pomiędzy obecnością skrzepliny a występowaniem nacieku leukocytarnego.

Analizując ryc. 25 można zauważyć, iż przeciętny poziom CD45 był wyższy w grupie osób bez skrzepliny (Me=2558.06 Q1=21057.8 Q3=10323.9) niż w grupie pacjentów ze skrzepliną (Me=1070.0, Q1=376.4, Q3=2251.1) p=0,095

Tab.8: Różnice w naciekach CD3 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów z TAB gdzie stwierdzono obecność skrzepliny w tętniaku.

P=0,095

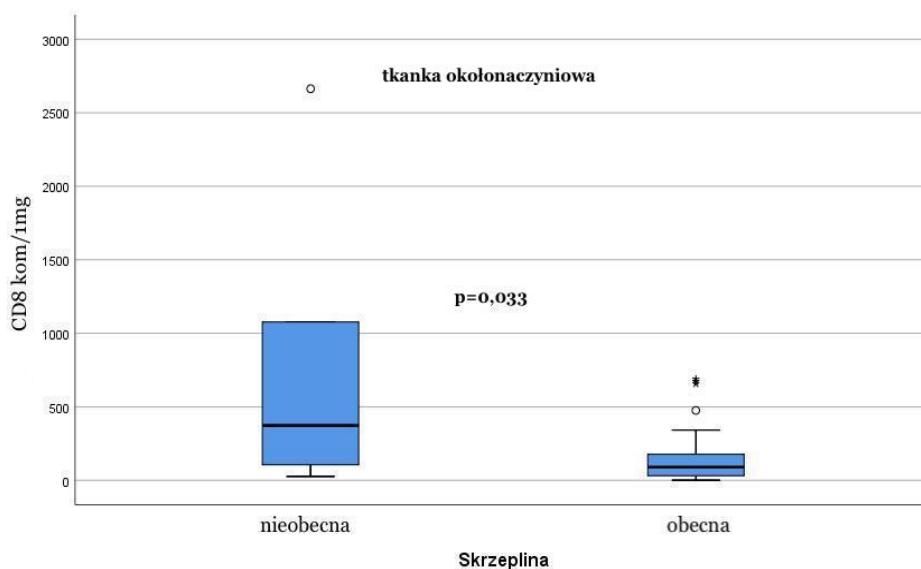
			Mediana	Percentyl 25	percentyl75
Skrzeplina	Nie obecna	Tkanaka około naczyniowa CD3 kom/1mg	881.477360527 547	289.3337048 44321	5107.18
	obecna	Tkanaka około naczyniowa CD3 kom/1mg	318.629937519 740	94.97142544 8613	797.30
	Ogółem	Tkanaka około naczyniowa CD3 kom/1mg	326.831295362 741	94.97142544 8613	

Analizując tabelę 8 można zauważyć iż przeciętny poziom CD3 był wyższy w grupie osób bez skrzepliny (Me=881.4 Q1=289.3, Q3=5107.18) niż w grupie pacjentów ze skrzepliną (Me=318.6, Q1=94.9, Q3=797.30) p=0,095)

Tab. 9: Różnice w naciekach CD3 ściany tętniaka u pacjentów z TAB gdzie stwierdzono obecność skrzepliny w tętniaku.

P=0,346			Mediana	Percentyl 25	Percentyl 75
Skrzeplina	nie	Ściana tętniaka CD3 kom/lmg	197.909368038277	28.937155185545	828.604455082305
	tak	Ściana tętniaka CD3 kom/lmg	293.425290442618	94.740262698529	715.065922173705
	Ogółem	Ściana tętniaka CD3 kom/lmg	289.490994674074	92.195905930159	715.065922173705

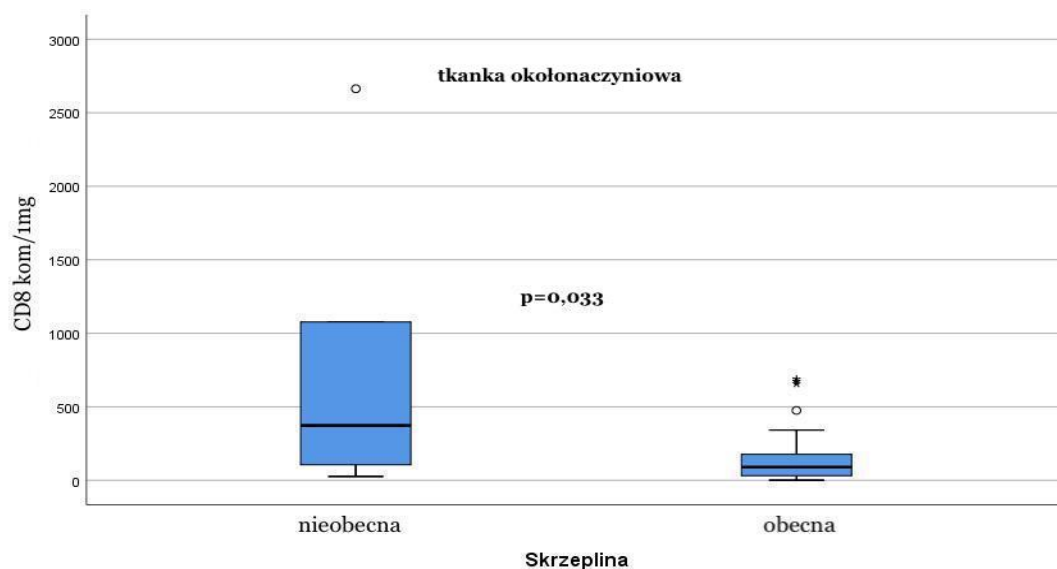
Pacjenci z TAB u których podczas zabiegu nie stwierdzono skrzepliny charakteryzowali się również wyższym naciekiem subpopulacji limfocytów CD8+ .



Ryc. 26: Różnice w naciekach CD8 ściany tętniaka u pacjentów gdzie nie stwierdzono obecności skrzepliny w świetle naczynia.

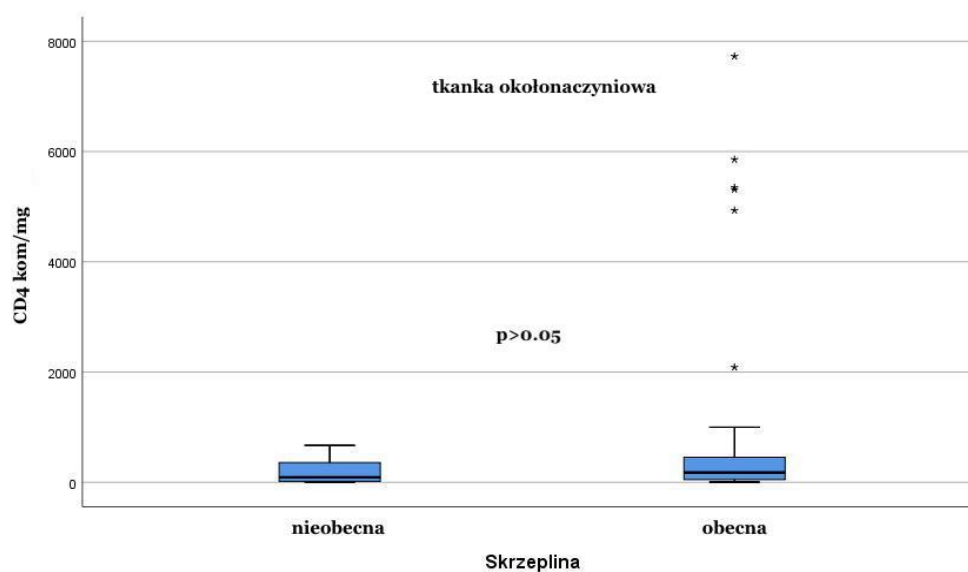
Na podstawie ryciny 26 można stwierdzić, iż przeciętny poziom CD8 był wyższy w grupie osób bez skrzepliny (Me=373.3, Q1=105.4, Q3=1076.5 ) niż w grupie pacjentów ze skrzepliną (Me=89.5 , Q1=28.0, Q3=182.0) p=0,033

Nie uwidoczniło podobnej zależności w przypadku subpopulacji CD8 w przypadku nacieków dotyczących tkanki okołonaczyniowej.



Ryc. 27: Różnice w naciekach CD8 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów z TAB gdzie stwierdzono obecności skrzepliny w świetle naczynia.

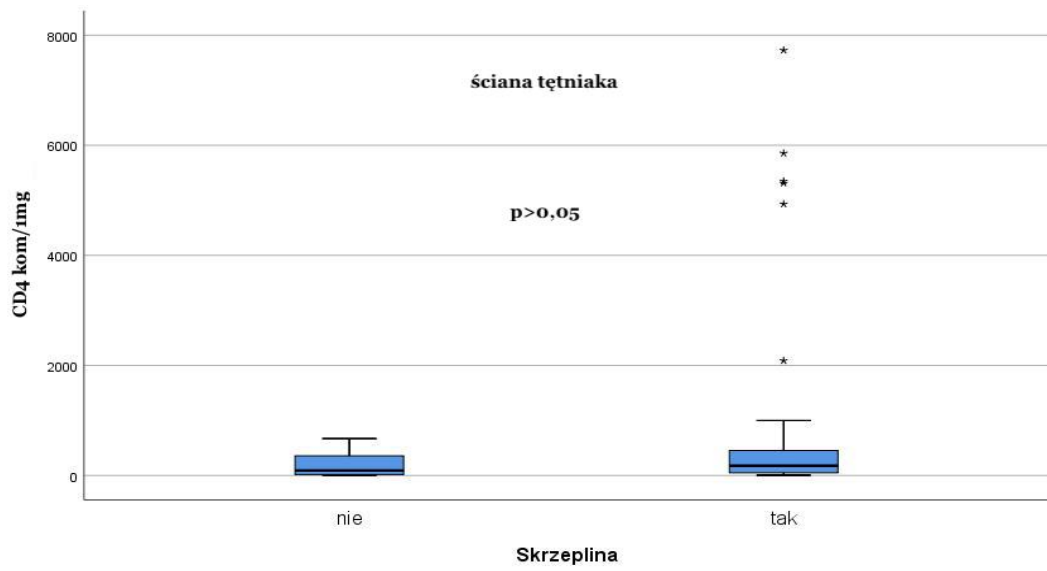
Dla subpopulacji komórek CD4 różnica w naciekach nie jest istotna statystycznie.



Wartość p znacznie wykraczała  $>0,05$

Ryc. 28: Różnice w naciekach CD4 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów z TAB gdzie stwierdzono obecności skrzepliny w świetle naczynia.





Ryc. 29: Różnice w naciekach CD4 w ścianie tętniaka w stosunku do obecności skrzepliny w świetle naczynia.

#### 4.1.4 Stosowanie Ace-Inhibitorów

Jedynie pacjenci nie stosujący Ace-Inhibitory wykazują znaczącą korelację z naciekiem leukocytarnym a w szczególności limfocytów T i jej subpopulacją CD4. Naciek ten jest większy w ścianie TAB. Związki te są istotne w stosunku do ściany tętniaka.

Tab. 10: Różnica w nacieku leukocytarnym w ścianie tętniaka u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

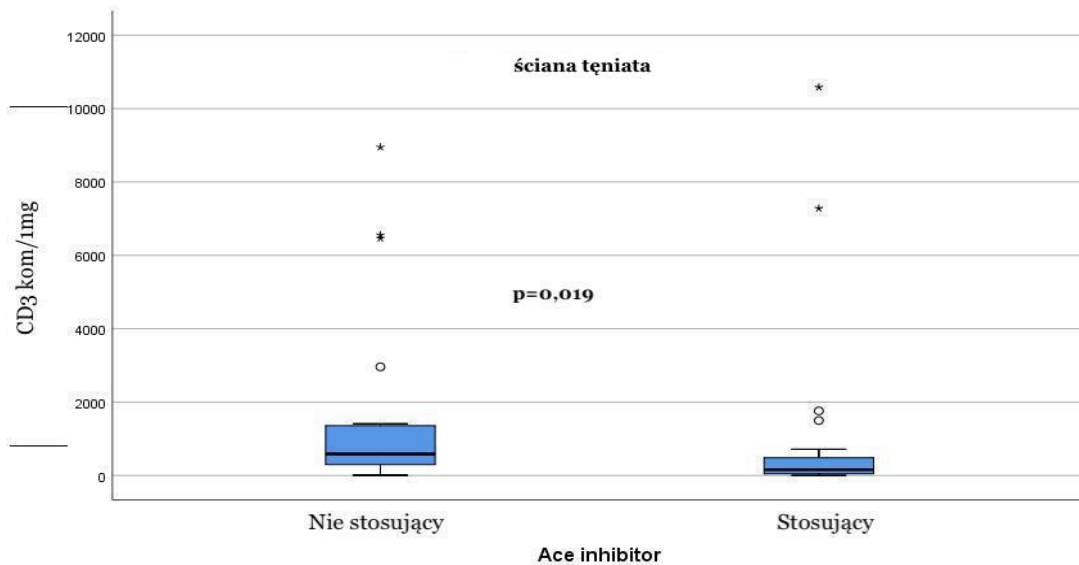
P=0,008			Mediana	Percentyl 25
Ace inhibitor	nie	CD45 [kom/mg]	1402.900	697.403
	tak	CD45 [kom/mg]	514.981	419.211
	Ogółem	CD45 [kom/mg]	926.626	446.451

Na podstawie tabeli nr 10 można stwierdzić, iż przeciętny poziom CD45 u pacjentów nie stosujących Ace Inhibitory (Me=1402.9, Q1=697.4, Q3=3323.8) oraz u pacjentów stosujących Ace Inhibitory (Me=926.6, Q1=446.4, Q3=1799.8) p=0,008

W naciekach leukocytarnych tkanki okołonaczyniowej nie uwidoczniła się powyższa zależność.

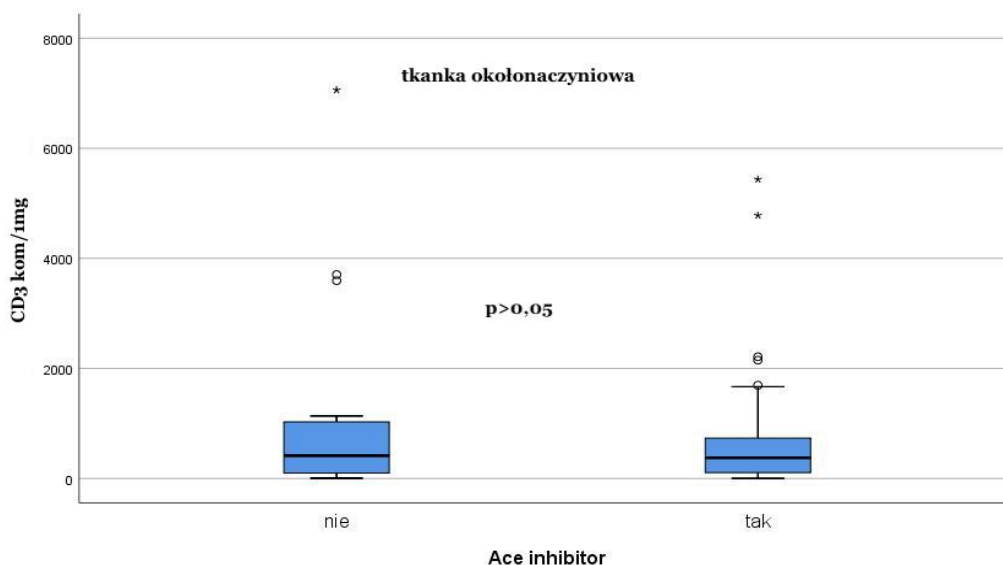
Tab. 11: Różnica w nacieku leukocytarnym tkanki okołonaczyniowej u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

P=0,812			Mediana	Percentyl 25	Percentyl 75
Ace inhibitor	nie	tk. okołonaczyniowa CD45 kom/1mg	1098.316735358298	395.545662557163	2676.233949685535
	tak	Tkanka okołonaczyniowa CD45 kom/1mg	1456.794653211136	494.752933884298	2636.806858407080
	Ogółem	Tkanka okołonaczyniowa CD45 kom/1mg	1289.705540280285	435.596795338674	2636.806858407080



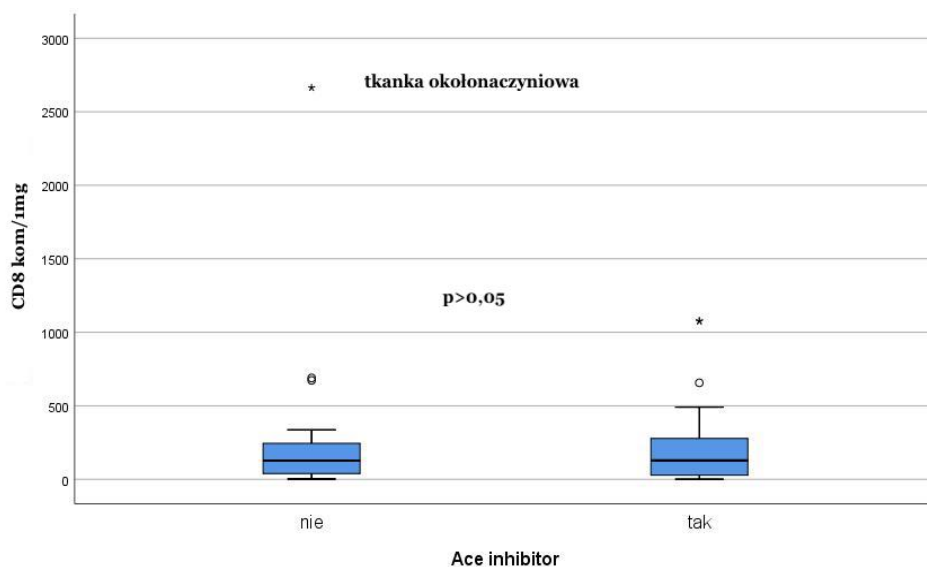
Ryc. 30: Różnice w naciekach CD3 ściany tętniaka u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

Na podstawie ryciny nr 30 można stwierdzić, iż przeciętny poziom CD3 u pacjentów nie stosujących Ace Inhibitory to  $Me=362.8$ ,  $Q1=187.8$ ,  $Q3=1335.5$  a u pacjentów stosujących Ace-Inhibitory  $Me=123.2$ ,  $Q1=80.8$ ,  $Q3=273.5$ ,  $p=0,019$ .

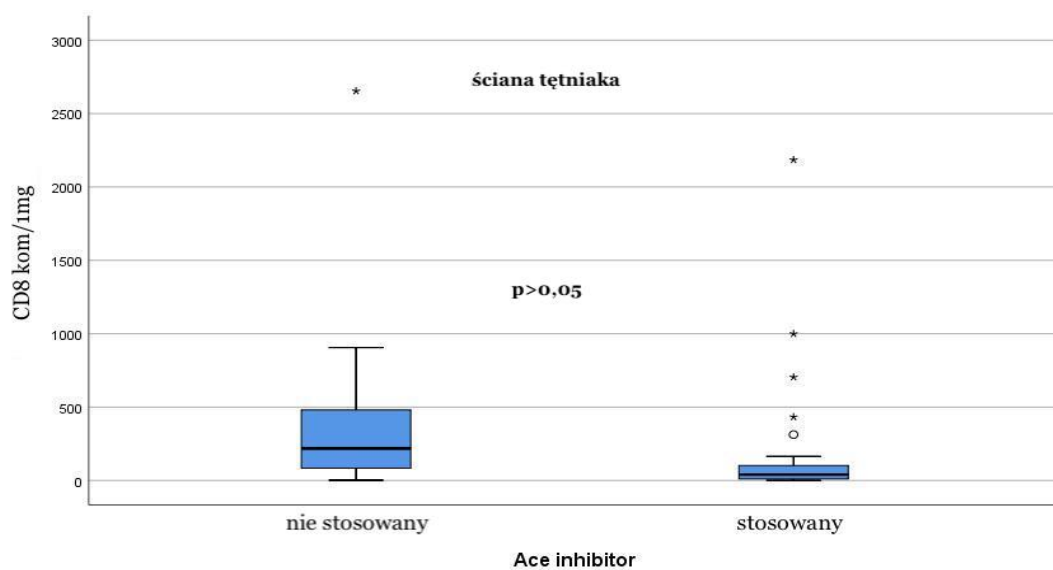


Ryc. 31: Różnica w nacieku CD3 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory

Dla subpopulacji komórek CD8 różnica w naciekach nie jest istotna statystycznie.

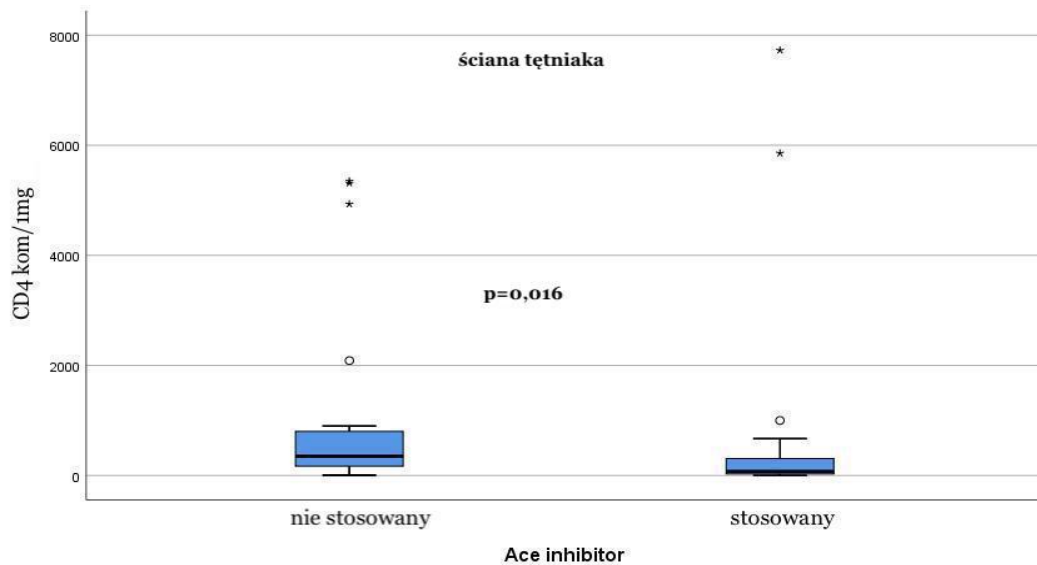


Ryc. 32: Różnica w nacieku CD8 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace-Inhibitory.



Ryc. 33: Różnica w nacieku CD8 ściany tętniaka u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace-Inhibitory.

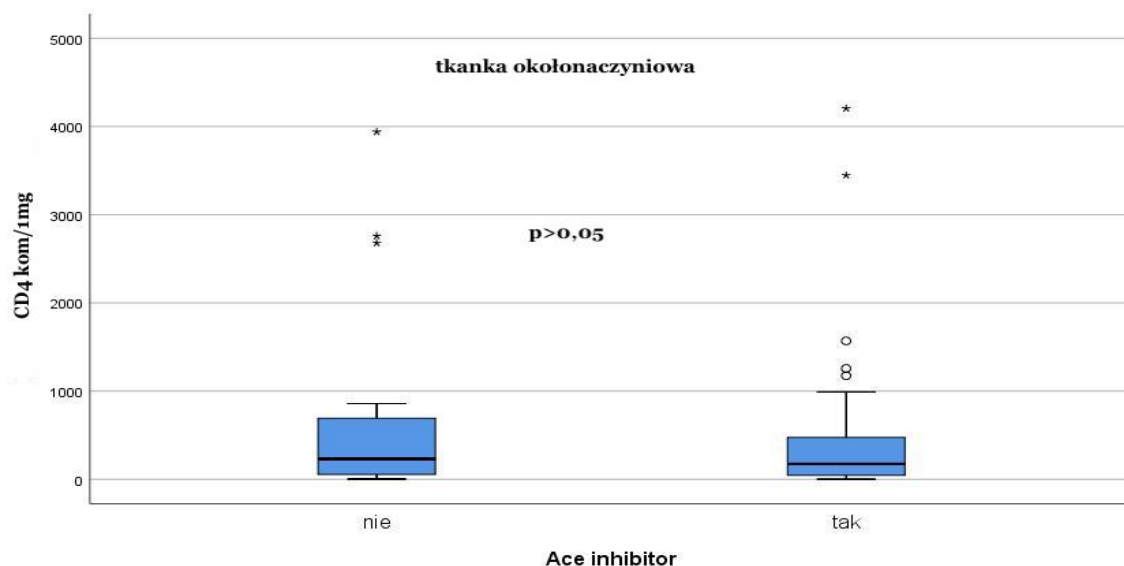
U pacjentów nie stosujących Ace-inhibitory zauważono znamiennej statystycznie różnice w naciekach limfocytów CD4+ a różnica ta uwidaczniała się w ścianie tętniaka.



Ryc.34: Różnica w nacieku leukocytarnym CD4 u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory

Na podstawie ryciny nr 33 można stwierdzić , iż przeciętny poziom CD4 u pacjentów nie stosujących Ace Inhibitory to: Me=241.7, Q1=128.4, Q3=742.2) a u pacjentów stosujących Ace Inhibitory Me=78.8 , Q1=42.2, Q3=185.5, p=0,016.

Dla subpopulacji komórek CD4 tkanki okołonaczyniowej różnica w naciekach nie jest istotna statystycznie.



Ryc.35: Różnica w nacieku leukocytarnym CD4 u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory

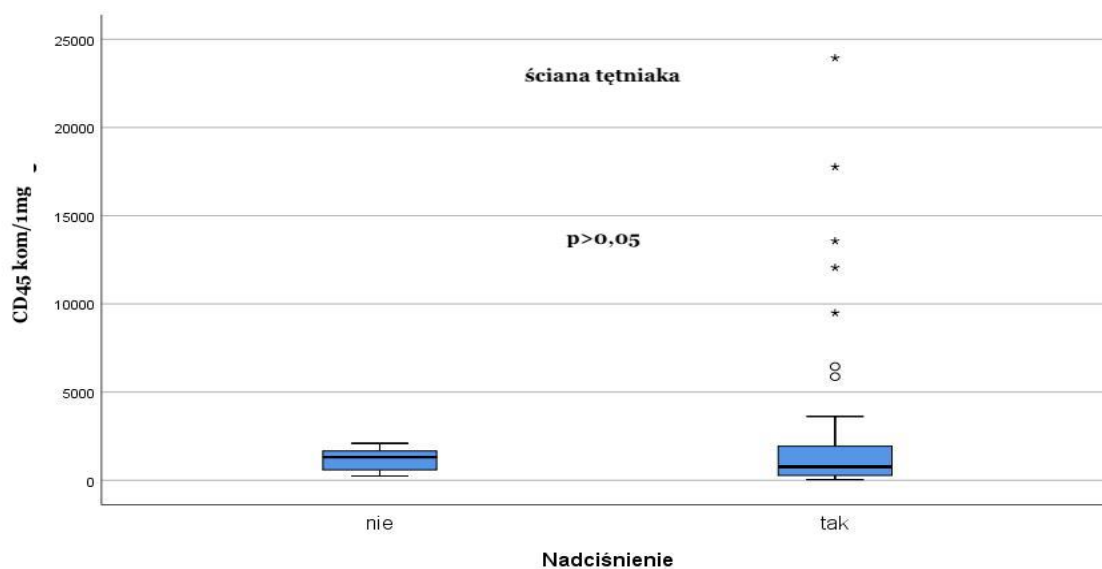
#### 4.1.5 Obecność nadciśnienia tętniczego w wywiadzie.

Tabela nr 9 przedstawia różnicę w nacieku leukocytarnym CD45 w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego jako choroby współistniejącej. Pacjenci leczeni z powodu nadciśnienia tętniczego wykazują zwiększony naciek leukocytarny w tkance okołotętniakowej. Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic dla subpopulacji limfocytów T.

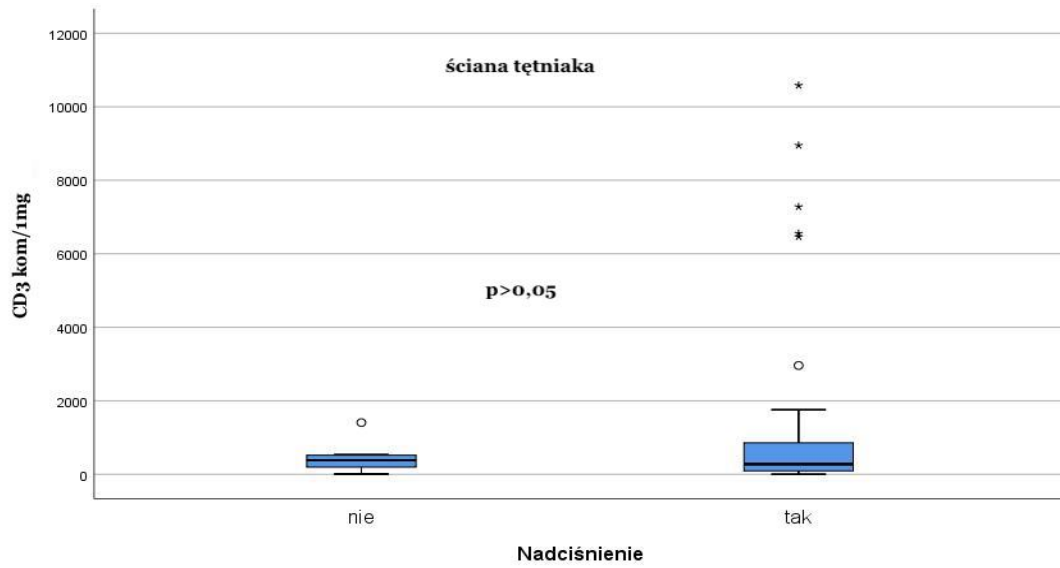
Tab. 12: Różnica nacieku leukocytarnego przy obecności nadciśnienia jako choroby współistniejącej .

P=0,068			Mediana	Percentyl 25
Nadciśnienie	nie	tk. okołonacz. CD45 kom/1mg	414.59409836065 6	339.522517634292
	tak	tk. okołonacz. CD45 kom/1mg	1533.8865536062 38	476.690316653132
	Ogółem	tk. okołonacz. CD45 kom/1mg	1185.2001445086 71	414.594098360656

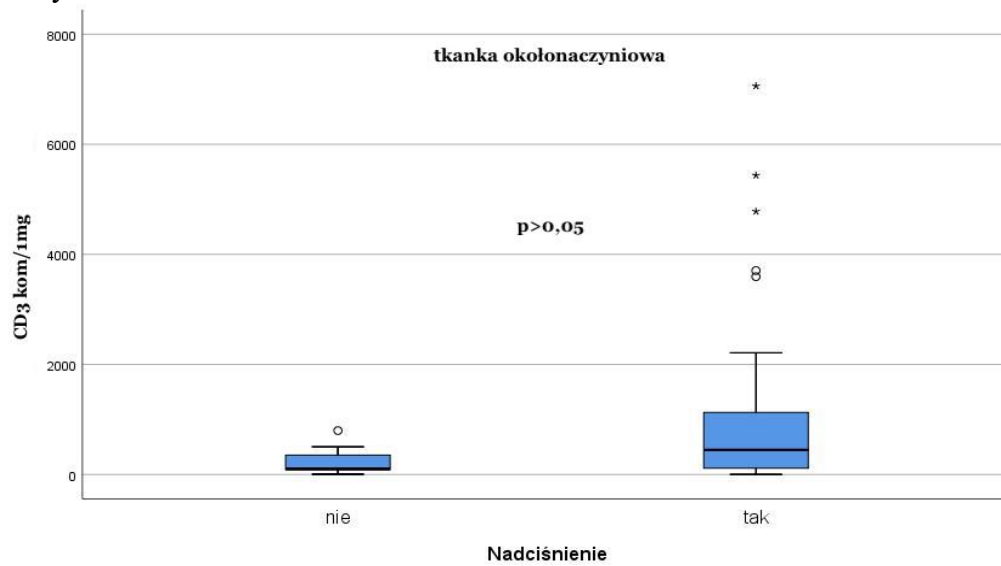
Na podstawie tabeli nr 12 można stwierdzić , iż przeciętny poziom CD45 u pacjentów bez współistnienia nadciśnienia tętniczego wynosił: Me=414.5, Q1=339.5, Q3=1013.8) a u pacjentów z współistniejącą miażdżycą kończyn dolnych Me=1533.8 , Q1=476.6, Q3=3015.9) p=0,068, otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.



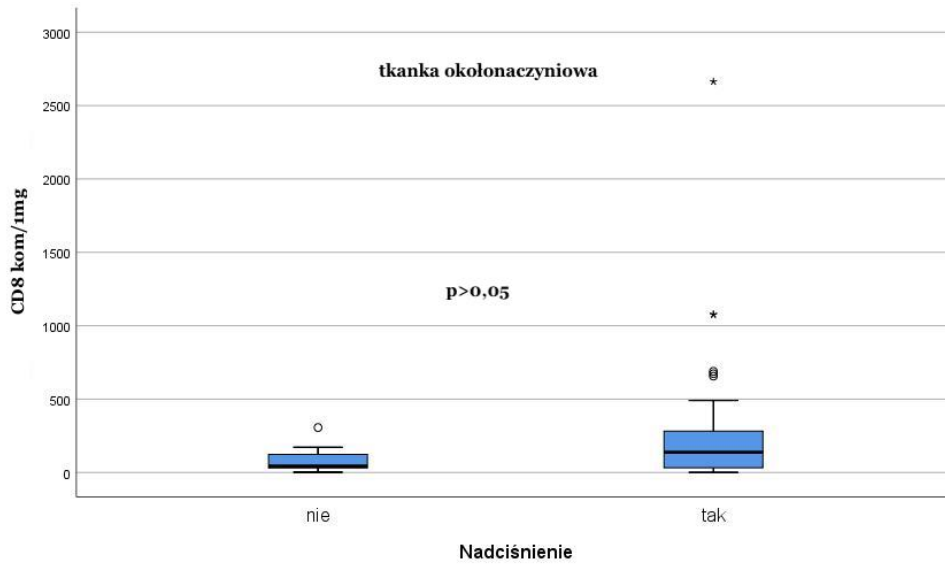
Ryc.36: Różnica w nacieku leukocytarnym w ścianie tętniaka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie



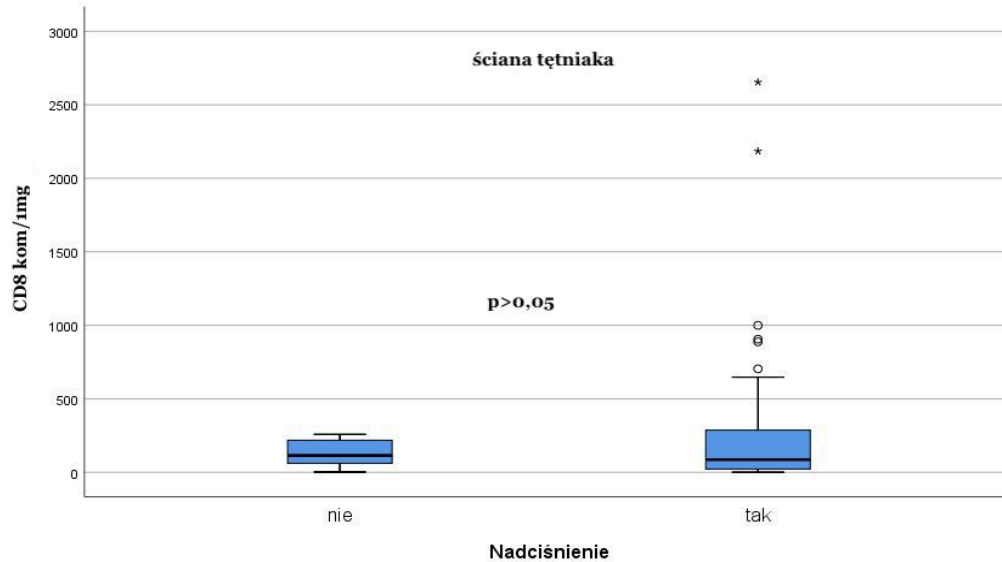
Ryc.37: Różnica w nacieku limfocytów T w ścianie tętniaka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie



Ryc.38: Różnica w nacieku limfocytów T w tkance okołonaczyniowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie

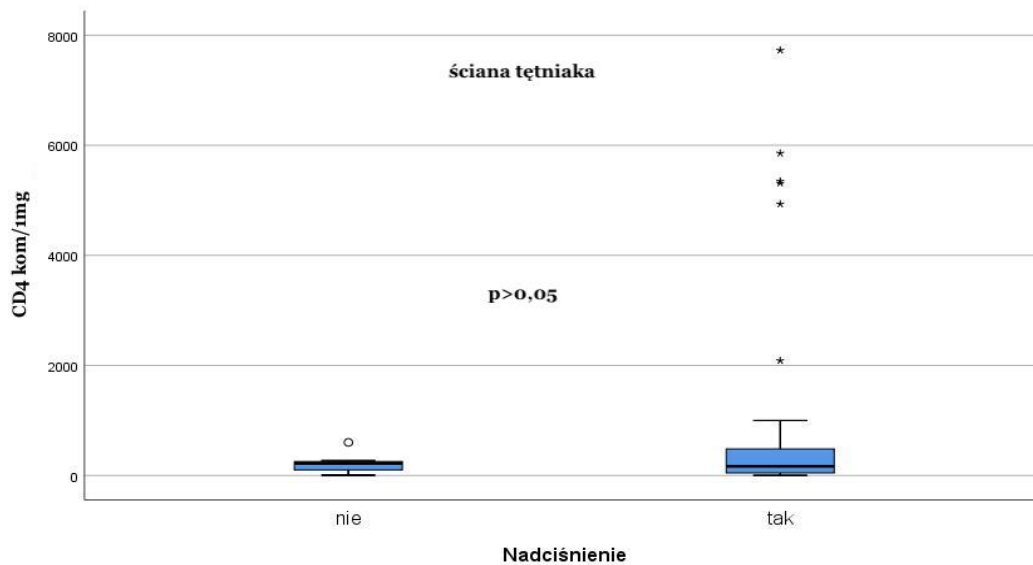


Ryc.39: Różnica w nacieku limfocytów CD8+ w tkance okołonacyniowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie

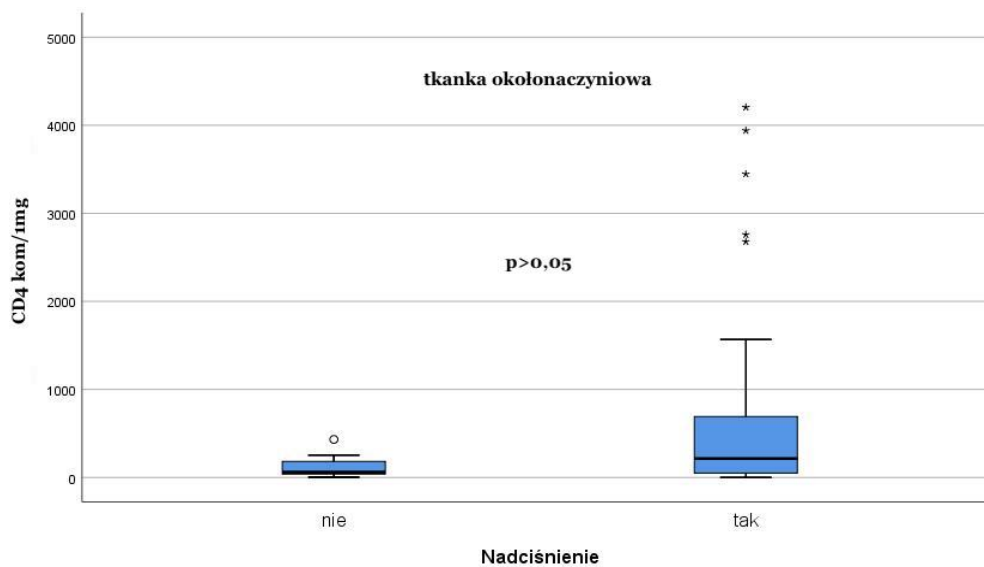


Ryc.40: Różnica w nacieku limfocytów CD8+ u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie





Ryc.41: Różnica w nacieku subpopulacji CD4 w ścianie tętniaka u pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie.



Ryc.42: Różnica w nacieku subpopulacji CD4 w tkance okołonaczyniowej u pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie.

#### 4.1.6 Pacjenci palący tytoń

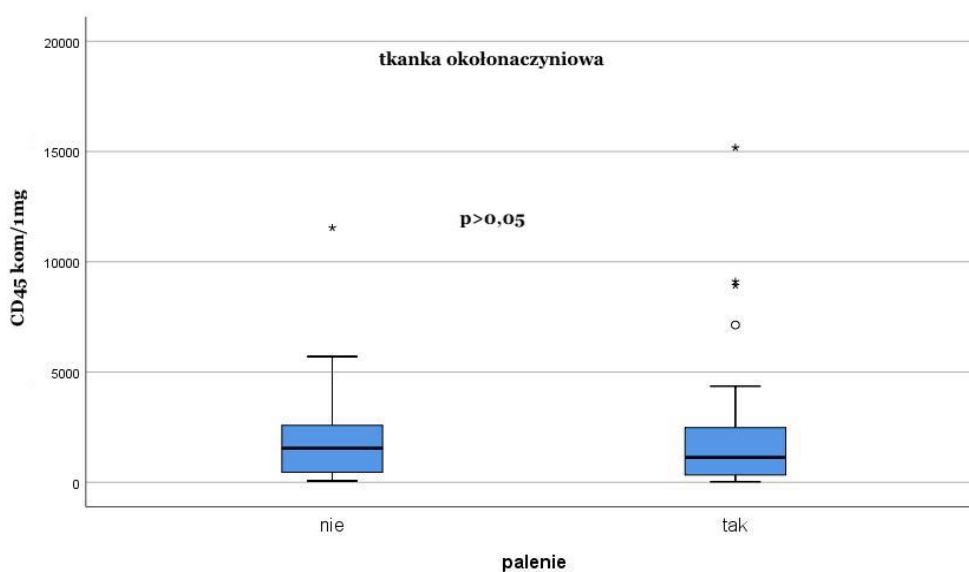
U pacjentów palących tytoń zauważono korelację pomiędzy ilością nacieku leukocytnego w ścianie tętniaka. Nie została osiągnięta istotność statystyczna jednakże zauważalny trend może świadczyć o występujących związkach.

Tab. 13: Różnica w nacieku leukocytnego CD45 u pacjentów palących tytoń.

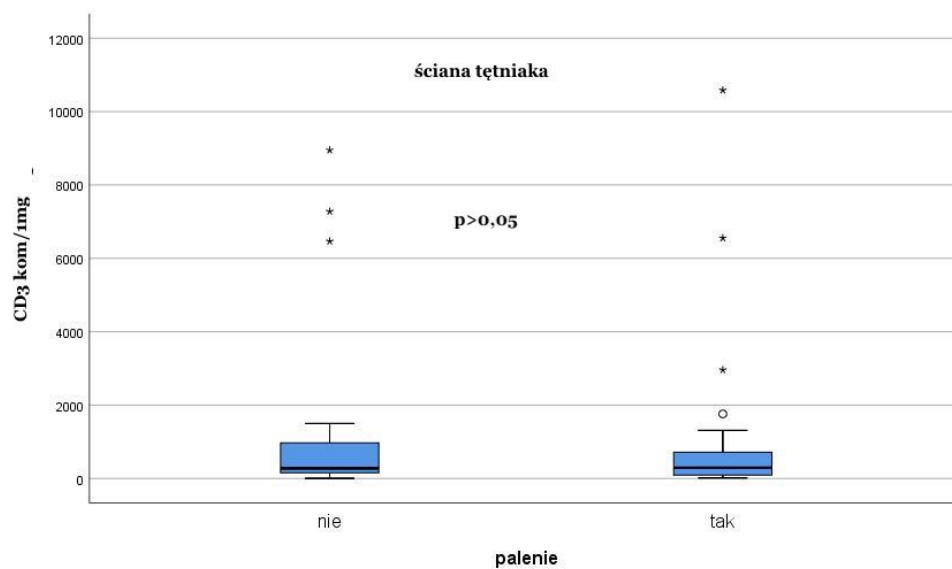
P=0,082			Mediana	Percentyl 25
Palenie	nie	CD45 [kom/mg]	697.403	141.507
	tak	CD45 [kom/mg]	1063.892	469.599
	Ogółem	CD45 [kom/mg]	926.626	446.451

Na podstawie tabeli nr 13 można stwierdzić, iż przeciętny poziom CD45 u pacjentów palących tytoń  $Me=1063.8$ ,  $Q1=469.5$ ,  $Q3=1930.1$  a u pacjentów niepalących:  $Me=697.4$ ,  $Q1=469.5$ ,  $Q3=1930.1$   $p=0,082$ . Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

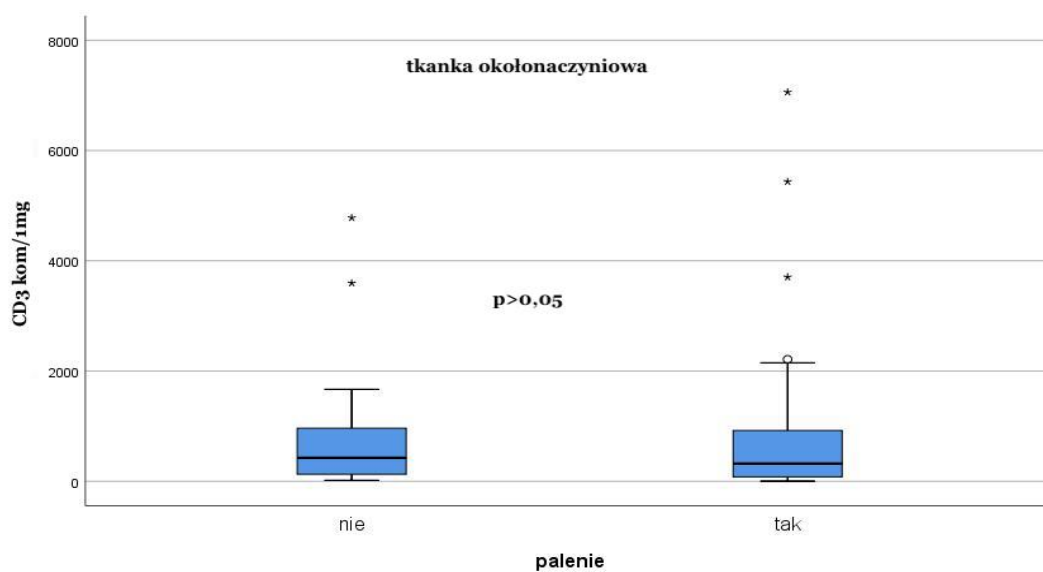
Brak jest istotnego statystycznie związku w poszczególnych subpopulacjach limfocytów T zarówno w ścianie tętniaka jak i tkance okołonaczyniowej.



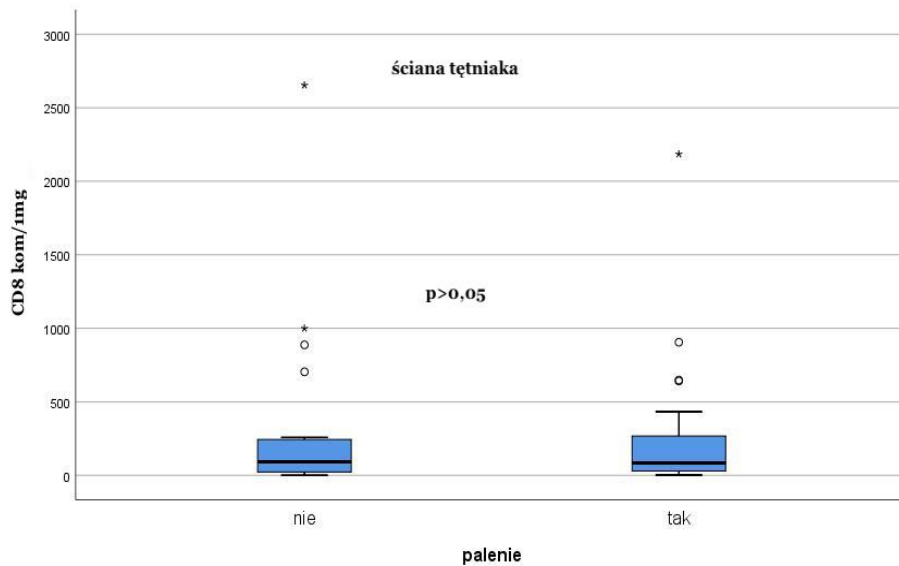
Ryc.43 Różnica w nacieku subpopulacji CD45 w tkance okołonaczyniowej u pacjentów z palących.



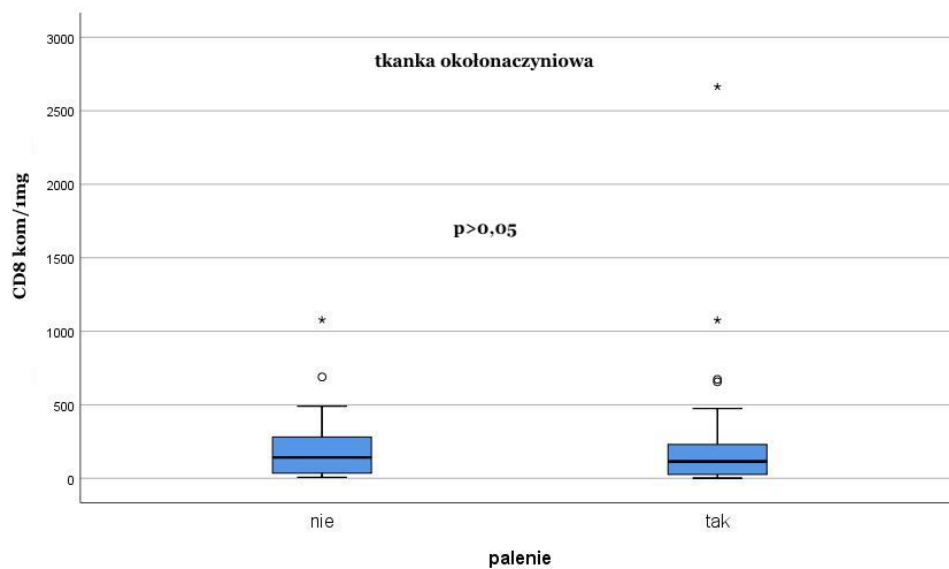
Ryc.44 Różnica w nacieku ściany tętniaka limfocytów T u pacjentów palących.



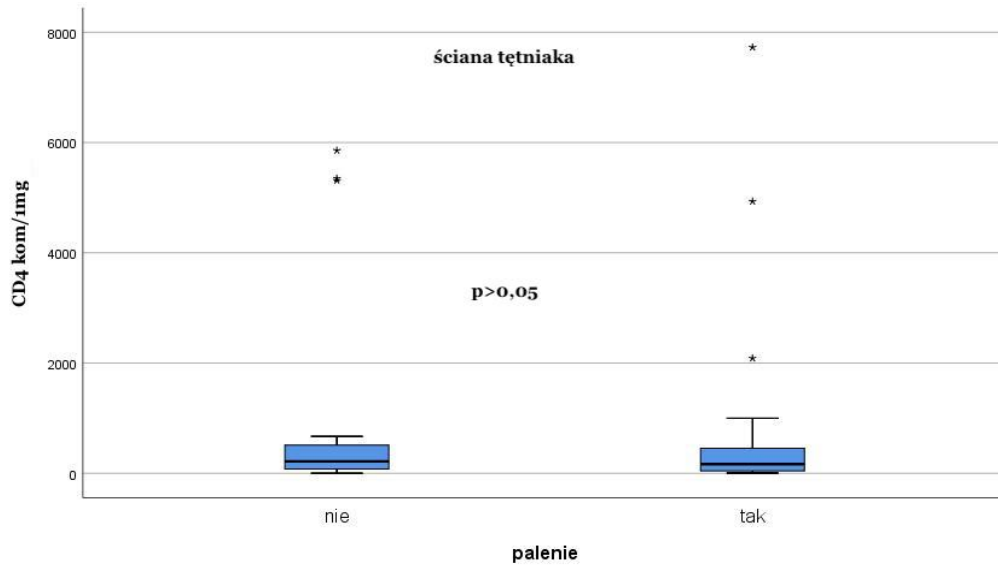
Ryc.45 Różnica w nacieku tkanki okołonaczyniowej limfocytów T u pacjentów palących.



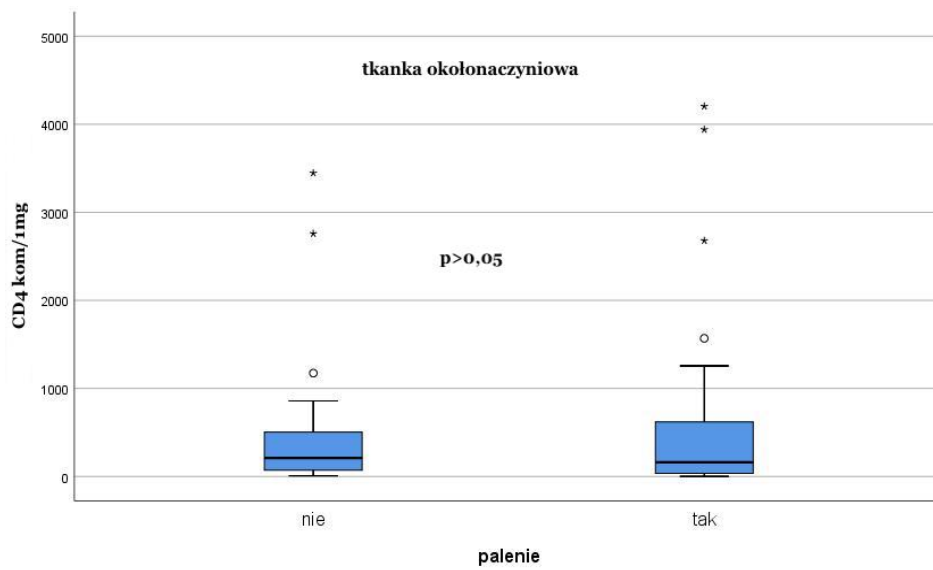
Ryc.46 Różnica w nacieku ściany tętniaka subpopulacji CD8 u pacjentów palących.



Ryc.47 Różnica w nacieku tkanki okołonaczyniowej subpopulacji CD8 u pacjentów palących.



Ryc.48 Różnica w nacieku ściany tętniaka subpopulacji CD4 w ścianie tętniaka u pacjentów palących.

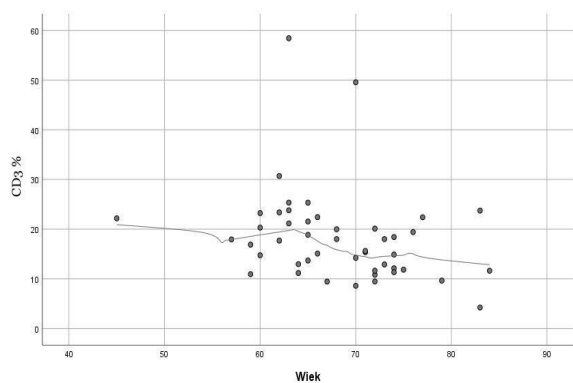


Ryc.49 Różnica w nacieku tkanki okołonaczyniowej subpopulacji CD4 w ścianie tętniaka u pacjentów palących.

### 4.1.7 Wiek

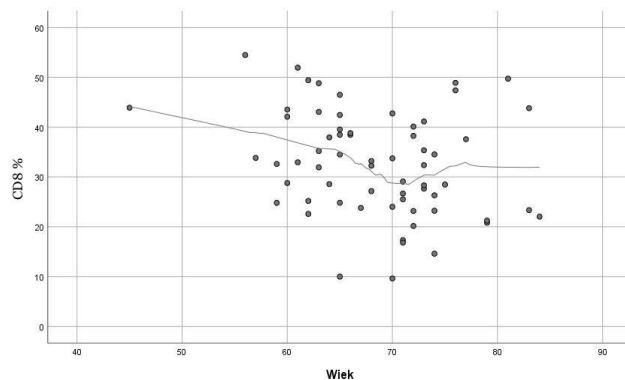
Zauważono, że wraz z wiekiem następował spadek ilości limfocytów we krwi obwodowej jednakże może być to związane z czynnikami fizjologicznymi jak i niewielką liczbą osób w grupie badanej. Zależność tę uwidoczniiono dla wszystkich limfocytów T a zwłaszcza jej subpopulacji CD8. Nie obserwowano takich korelacji w odniesieniu do ściany TAB ani tkanki okołonaczyniowej.

**A.**



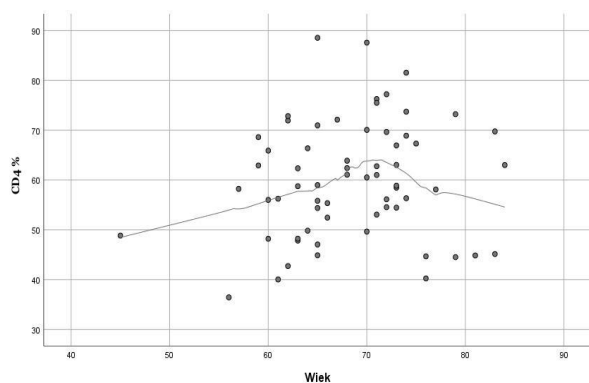
CD3 (Rho = -0,36, p = 0,012)

**B.**



CD8 (Rho = -0,26, p = 0,037)

**C.**



CD4 Rho=-0,34, p=0,323

Ryc 50. Wiek w zależności od % zawartości limfocytów T (CD3+; CD4+ oraz CD8+; odpowiednio A,B,C) we krwi krążącej (dane przedstawiono jako całkowitej zawartości komórek % CD45+).

### 4.1.8 Skala P-possum

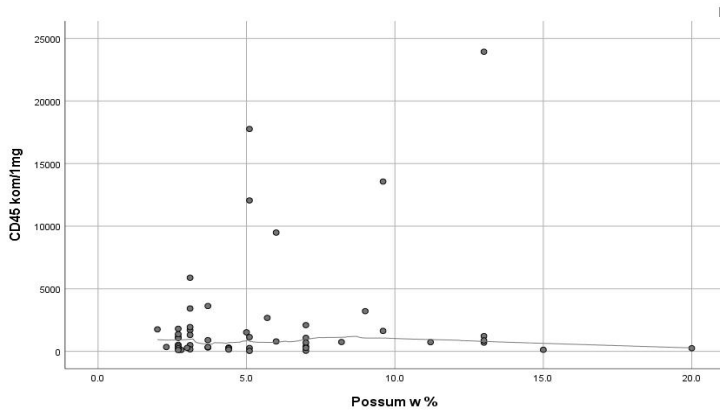
W Oddziale Wojewódzkim Chirurgii Naczyń w Krakowie stosuje się do szacowania ryzyka powikłań oraz zgonu okołoperacyjnego skalę P-Possum. Do oceny w tej skali podaje się następujące dane. Wiek, choroby układu krążenia, choroby układu oddechowego, zaburzenia w EKG, pomiar ciśnienia tętniczego, wyjściowe stężenie hemoglobiny oraz jonów w surowicy krwi, typ zabiegu (mały, średni, duży), współistnienie chorób nowotworowych, przewidywana utrata krwi.

Pacjenci z bardzo wysokim wskaźnikiem procentowym skali P-Possum kwalifikowani są do zabiegów wewnątrznaczyniowych, które odznaczają się małą inwazyjnością.

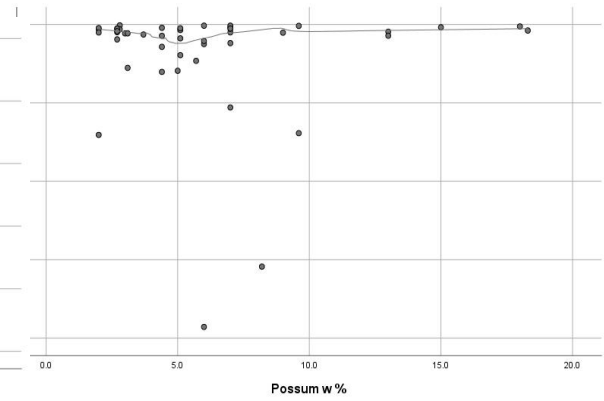
Tab. 19: Przewidywana długość życia w latach dla pacjentów z TAB ze względu na wiek i płeć

Wiek	Przewidywana długość życia mężczyzn	Przewidywana długość życia kobiety
60	12	14
65	11	12
70	9	10
75	8	9
80	6	7
85 i starsi	6	5

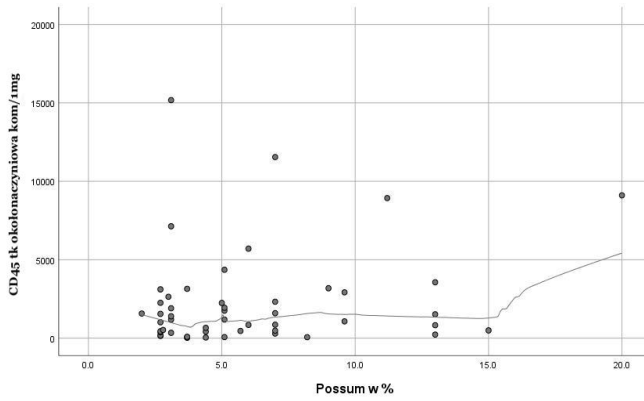
W obecnym badaniu - nie uwidoczniło się związku pomiędzy stosowaną skalą P-Possum a występującymi naciekami leukocytarnymi oraz limfocytów T (CD3+).

**A.**

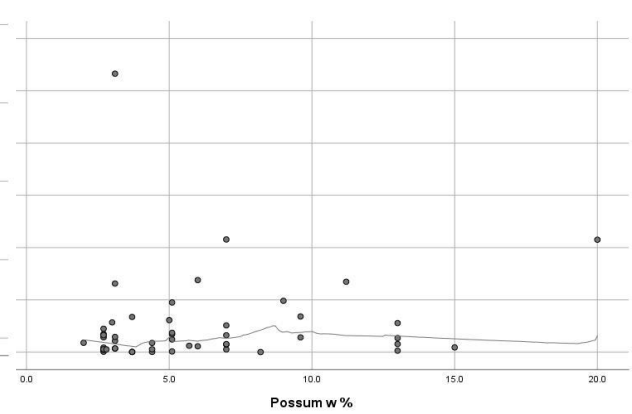
CD45 Rho = 0,09, p=0,538

**B.**

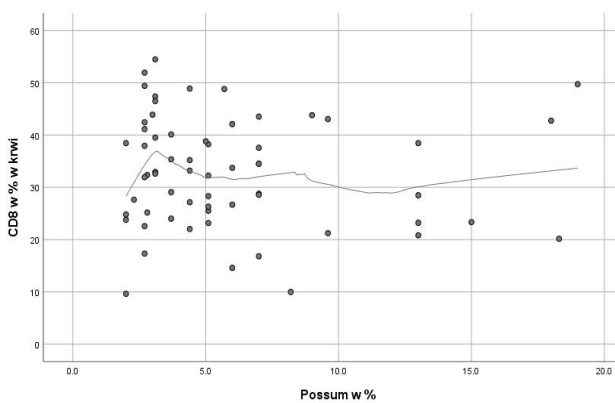
CD45 Rho = 0,04, p=0,774

**C.**

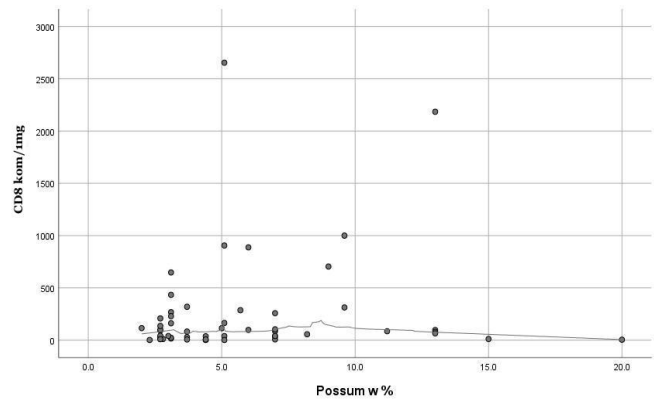
CD45 Rho = 0,15, p=0,300

**D.**

CD8 Rho = 0,18, p = 0,212

**E.**

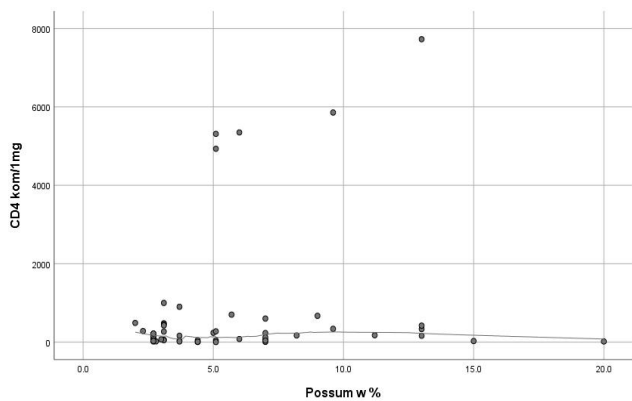
CD8 Rho = -0,09, p = 0,489

**F.**

CD8 rho = 0,18, p = 0,212

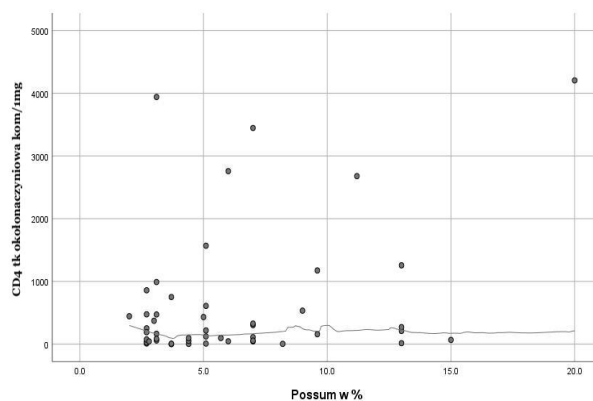


**G.**



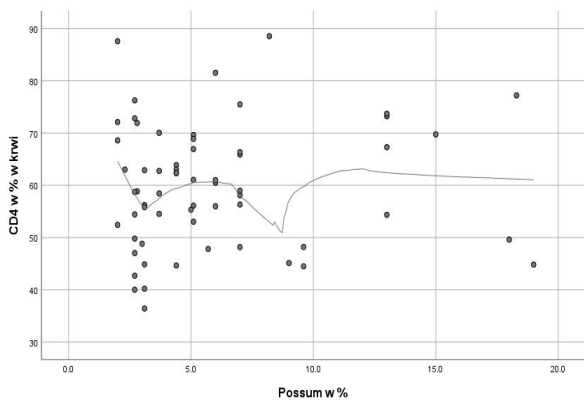
CD4 rho = 0,13, p = 0,354

**H.**



CD4 Rho = 0,08, p = 0,564

**I.**



CD4 rho = 0,08, p = 0,564

Ryc. 51: Skala P-possum w zależności od nacieku leukocyтарnego (A,B,C) i limfocytów T (D,E,F,G,H,I) w ścianie tętniaka, tkance okołonaczyńniowej a także jej % we krwi obwodowej.

## 4.2 Związek nacieków zapalnych z powikłaniami wczesnymi i odległymi:

Pacjenci z TAB stanowią grupę chorych z licznymi obciążeniami internistycznymi. O ile problem technicznego wykonania zabiegu dla wprawnego operatora nie musi stanowić w większości przypadków dużych trudności o tyle leczenie pacjenta po zabiegu operacyjnym może stanowić duże wyzwanie.

Powikłania dzielimy na wczesne ( do 30 dni od zabiegu) oraz odległe.

Tab. 14.: Wczesne 30 dniowe powikłania po planowej operacji tętniaka aorty brzusznej [142, 143].

Powikłanie	Częstość
Zgon	<5%
Wszystkie kardiologiczne	15,00%
Zawał mięśnia sercowego	2-8%
Wszystkie pulmonologiczne	8-12%
Zapalenie płuc	5,00%
Niewydolność nerek	5-12%
Konieczność dializoterapii	1-6%
Zakrzepica żył głębokich	8,00%
Krwawienie	2-5%
Uszkodzenie moczowodu	<1%
Udar	1,00%
Niedokrwienie kończyn dolnych	1-4%
Zakażenie rany	<5%
Zakażenie protezy naczyniowej	<1%
Zakrzepica protezy naczyniowej	<1%

W badanej grupie pacjentów zaobserwowano następujące powikłania okołozabiegowe. Dwóch pacjentów (3,3%) w okresie okołoperacyjnym wymagało skierowania do Kliniki Kardiologii z powodu zawału mięśnia sercowego, U pięciu (8,4%) pacjentów doszło do opóźnionego gojenia rany z powodu zakażenia, u trzech (5%) pacjentów wystąpiło zapalenie płuc. W jednym przypadku nastąpił zgon (1,2%) pacjent zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej w przebiegu dużej utraty krwi w okresie śródoperacyjnym.

Tab. 15: Zestawienie powikłań wczesnych w grupie pacjentów objętych badaniem n=59.

Powikłanie	częstość
Zgon	8,40%
Wszystkie kardiologiczne	3,30%
Wszystkie pulmonologiczne	5,00%
Opóźnione gojenie rany	8,40%

Po okresie pięciu lat dokonano ponownego zebrania wywiadu od badanej grupy pacjentów. Część badanych zgodziła się na przybycie osobiste u części badanych zebrano wywiad telefonicznie. W wywiadzie uzyskano informację na temat obecnie stosowanych leków, zaostrzeniach chorób współistniejących, incydentów sercowo naczyniowych, rozpoznania nowych chorób, a także zmianie trybu życia oraz stanu psychicznego wynikającego z wyleczenia choroby. W okresie 5 lat od przeprowadzonego zabiegu operacyjnego z 81 pacjentów poddanych badaniu uzyskano informację o 59 chorych.

W okresie do 3 lat zmarło czterech pacjentów (5%), którzy w momencie operacji byli powyżej 84r życia. Kolejny 1 (1,6%) pacjent operowany w wieku 60 lat zmarł z powodu rozległego zawału mięśnia sercowego. Jedna osoba (1.6%) zmarła z innych przyczyn.

U pacjentów żyjących uzyskano informację o dobrym stanie zdrowia i nie stwierdzono w wywiadzie istotnego pogorszenia w zdrowiu związanego z przeprowadzanym zabiegiem.

Analizując dane w próbie Fishera (n=59) częstości powikłań powyżej i poniżej mediany nacieków leukocytarnych nie uwidoczniiono związku pomiędzy zaistniałymi powikłaniami a występującymi naciekami zapalnymi. Dane te dotyczą zarówno tkanki okołonaczyniowej, ściany tętniaka jak i procentowego składu limfocytów T badanej krwi.

Tab. 16: Występowanie sumaryczne wszystkich powikłań w zależności od nacieku leukocytnego (A) i limfocytów T (B,C,D) w ścianie tętniaka. Dokonano porównań częstości powikłań w grupie pacjentów wykazujących infiltracje powyżej (>Me) i poniżej (<=Me) mediany

<b>A.</b> P=0,175			powikłania		Ogółem
			nie	tak	
CD45 ściana kom/1mg	<= Me	Liczebność	16	1	17
		% z powikłania	57.1%	20.0%	51.5%
	> Me	Liczebność	12	4	16
		% z powikłania	42.9%	80.0%	48.5%
Ogółem	Liczebność	28	5	33	

<b>B.</b> P=0,175			powikłania		Ogółem
			nie	tak	
CD3 ściana kom/1mg	<= Me	Liczebność	16	1	17
		% z powikłania	57.1%	20.0%	51.5%
	> Me	Liczebność	12	4	16
		% z powikłania	42.9%	80.0%	48.5%
Ogółem	Liczebność	28	5	33	

<b>C.</b> P=0,335			powikłania		Ogółem
			nie	tak	
CD4 ściana kom/1mg	<= Me	Liczebność	15	1	16
		% z powikłania	53.6%	20.0%	48.5%
	> Me	Liczebność	13	4	17
		% z powikłania	46.4%	80.0%	51.5%
Ogółem	Liczebność	28	5	33	

<b>D.</b> P=0,335			powikłania		Ogółem
			nie	tak	
CD8 ściana kom/1mg	<= Me	Liczebność	15	1	16
		% powikłania	53.6%	20.0%	48.5%
	> Me	Liczebność	13	4	17
		% powikłania	46.4%	80.0%	51.5%

Tab. 17: Tab. 13: Występowanie sumaryczne wszystkich powikłań w zależności od nacieku leukocyтарnego (A) i limfocytów T (B,C,D) w tkance okołonaczyniowej tętniaka . Dokonano porównań częstości powikłań w grupie pacjentów wykazujących infiltracje powyżej (>Me) i poniżej (<=Me) mediany

**A.P=1,000**

			powikłania		Ogółem
			nie	tak	
tk. okołonaczyniowa CD45 kom/1mg	<= Me	Liczebność	14	3	17
		% z powikłania	53.8%	60.0%	54.8%
	> Me	Liczebność	12	2	14
		% z powikłania	46.2%	40.0%	45.2%
Ogółem		Liczebność	26	5	31
		% z powikłania	100.0%	100.0%	100.0%

**B.P=1,000**

			powikłania		Ogółem
			nie	tak	
tk. okołonaczyniowa CD3 kom/1mg	<= Me	Liczebność	15	3	18
		% z powikłania	57.7%	60.0%	58.1%
	> Me	Liczebność	11	2	13
		% z powikłania	42.3%	40.0%	41.9%
Ogółem		Liczebność	26	5	31
		% z powikłania	100.0%	100.0%	100.0%

**C.P=0,625**

			powikłania		Ogółem
			nie	tak	
tk. okołonaczyniowa CD4 kom/1mg	<= Me	Liczebność	16	2	18
		% z powikłania	61.5%	40.0%	58.1%
	> Me	Liczebność	10	3	13
		% z powikłania	38.5%	60.0%	41.9%
Ogółem		Liczebność	26	5	31
		% z powikłania	100.0%	100.0%	100.0%

**D.P=1,000**

			powikłania		Ogółem
			nie	tak	
tk. okołonaczyniowa CD8 kom/1mg	<= Me	Liczebność	15	3	18
		% z powikłania	57.7%	60.0%	58.1%
	> Me	Liczebność	11	2	13
		% z powikłania	42.3%	40.0%	41.9%
Ogółem		Liczebność	26	5	31
		% z powikłania	100.0%	100.0%	100.0%

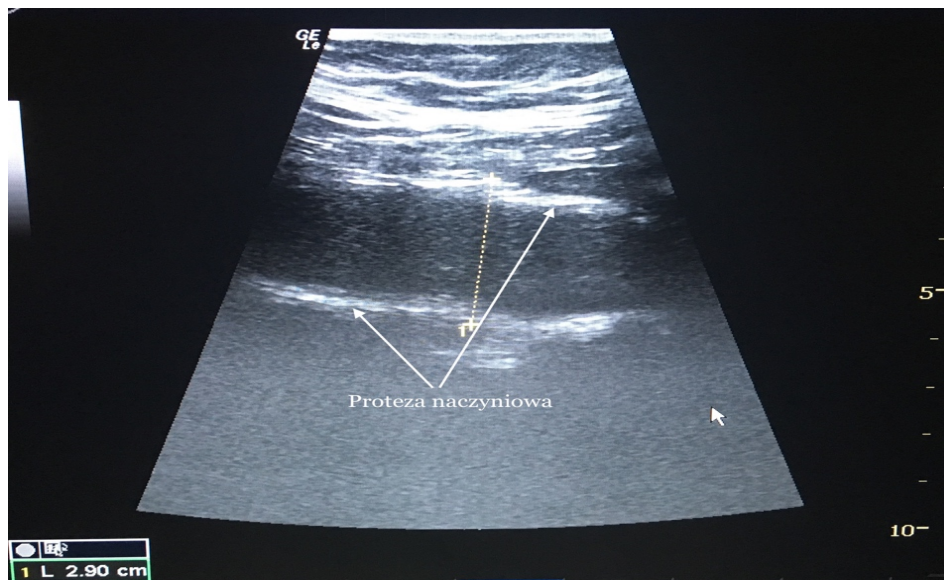
Tab. 18: Występowanie sumaryczne wszystkich powikłań w zależności od nacieku limfocytów T (A) jak i poszczególnych subpopulacji limfocytów CD4(B) i CD8(C), u pacjentów operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej . Dokonano porównań częstości powikłań w grupie pacjentów wykazujących infiltracje powyżej (>Me) i poniżej (<=Me) mediany

<b>A.</b> P=0,651		powikłania		Ogółem
		0	1	
CD3 we krwi	<= Me	Liczebność 11	4	15
		% z powikłania 45.8%	66.7%	50.0%
> Me	Liczebność 13	2	15	
	% z powikłania 54.2%	33.3%	50.0%	
Ogółem	Liczebność 24	6	30	

<b>B.</b> P=0,253		powikłania		Ogółem
		0	1	
CD4 we krwi	<= Me	Liczebność 19	6	25
		% z powikłania 48.7%	75.0%	53.2%
> Me	Liczebność 20	2	22	
	% z powikłania 51.3%	25.0%	46.8%	
Ogółem	Liczebność 39	8	47	

<b>C.</b> P=0,253		powikłania		Ogółem
		0	1	
CD8 we krwi	<= Me	Liczebność 20	2	22
		% z powikłania 51.3%	25.0%	46.8%
> Me	Liczebność 19	6	25	
	% z powikłania 48.7%	75.0%	53.2%	
Ogółem	Liczebność 39	8	47	

W kontrolnych badaniach ultrasonograficznych (n=42) u nikogo z badanych nie stwierdzono powikłań wynikających z techniką operacyjną jak : tętniak rzekomy zespolenia, zakażenie protezy naczyniowej, przetoka aortalno- dwunastnicza, zakrzepica w protezie, niedrożność protezy. W badaniu USG color doppler obserwowano poszerzenie protezy naczyniowej co stanowi prawidłowy obraz pozabiegowy.



Ryc.52: Obraz Ultrasonograficzny protezy naczyniowej Vascutek 18mm po 5 latach od zabiegu. Proteza poszerzona do 29mm

## V. Podsumowanie wyników

W badaniu poddano ocenie determinanty kliniczne niemodyfikowalne jak płeć, wiek, rozmiar tętniaka oraz obecność skrzepliny jak i modyfikowalne tj; otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, obecność cukrzycy, czy miażdżycy zarostowej kończyn dolnych. Dodatkowo poddano analizie zależności pomiędzy stosowanymi lekami.

Grupę badawczą stanowiło 51 pacjentów poddanych operacji TAB. W trakcie zabiegu operacyjnego pobierano próbki w postaci wycinka ściany tętniaka wraz z tkanką przylegającą. Dodatkowo pobierano krew obwodową, którą również poddawano badaniu. Oceniono ilościowo zawartość komórek poszczególnych subpopulacji limfocytów T porównano je, a następnie poddano analizie statystycznej celem określenia korelacji z poszczególnymi determinantami klinicznymi.

W oparciu o postawione hipotezy badawcze:

H0- Czynniki kliniczne tj.: cukrzyca, otyłość, stosowane używki zwiększają ryzyko nacieku limfocytów T

H1- Stopień nacieku leukocytarnego i limfocytów T jest większy w ścianie tętniaka niż w tkance okołotętniakowej.

H3- U osób u których wystąpiły powikłania pooperacyjne nacieki zapalne oraz procentowa zawartość leukocytów we krwi jest wyższa.

uzyskano następujące wyniki:

Nie zaobserwowano u pacjentów z otyłością różnicy w ilości nacieków zapalnych w stosunku do pacjentów z BMI <25 kg/m<sup>2</sup>.

Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy występowaniem cukrzycy a infiltracją ściany TAB oraz tkanki około naczyniowej.

W tkance około naczyniowej nie zaobserwowano znacznej różnicy w występowaniu nacieku zapalnego jednakże zaobserwowano różnicę w subpopulacji limfocytów gdzie limfocyty CD 4+ stanowiły dominującą grupę komórek w stosunku do limfocytów CD8+.

Nie zauważono również korelacji pomiędzy czynnikami ryzyka a naciekiem limfocytów T.

Stopień nacieku limfocytów T nie był większy w ścianie tętniaka, występujące różnice wskazują na większy naciek w obszarze tkanki około naczyniowej, jednak są one niewielkie w granicach kilku procent. Naciek leukocytarny natomiast wykazuje znaczne różnice w tkance około naczyniowej w stosunku do ściany tętniaka.

Naciek leukocytarny CD45 z większym nasileniem dotyczył tkanki około naczyniowej.

Wśród limfocytów T dominującą subpopulację stanowiły CD4+ zarówno w ścianie tętniaka jak i w tkance około naczyniowej. W ocenie statystycznej determinantów klinicznych stwierdzono następujące korelacje;

U pacjentów zauważalnym statystycznie czynnikiem jest płeć pacjenta. U kobiet stwierdzono większe różnice w nacieku leukocytarnym w tkance około naczyniowej ( $p=0,004$ ), jak również



dominującą grupą leukocytów były limfocyty ( $p=0,003$ ) a dominującą subpopulację stanowiły CD4+ ( $p=0,003$ ).

U pacjentów u których nie stwierdzono skrzepliny w TAB nacieki leukocytarne jak i limfocytów T prezentują trend różnicujący wskazujący na większy naciek u pacjentów bez obecnej skrzepliny jednakże potwierdzenie tej tezy wymagałoby badań na większej grupie badawczej. Istotna statystycznie pozostaje różnica w obecności subpopulacji limfocytów CD8+ ( $p=0,033$ ).

U pacjentów u których nie stwierdzono miażdżycy kończyn dolnych jako choroby współistniejącej stwierdzono większy naciek w tkance około naczyniowej. W grupie bez współistniejącej miażdżycy kończyn dolnych stwierdzono zwiększone nacieki leukocytarne CD45 ( $p=0,058$ ) jak i limfocytów T CD3 ( $P=0,088$ ). Statystycznie istotne wyniki uzyskano w subpopulacji dominującej w postaci limfocytów CD8 ( $p=0,031$ ). Spójność danych oraz stałe rozkładu świadczą o możliwie istniejących zależnościach, które mogłyby potwierdzić się w przypadku badań na większej grupie badawczej.

Podobny obraz rysuje się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym gdzie w przypadku nacieku leukocytarne obserwuje się trend narastający ( $P=0,068$ ).

Pacjenci palący tytoń wykazują także podwyższoną ilość nacieku leukocytarne w ścianie tętniaka ( $P=0,082$ ). Ze względu na niską istotność statystyczną nie została potwierdzona hipoteza H0.

Znamienne statystycznie okazały się różnice u pacjentów nie stosujących Ace inhibitorzy zwłaszcza w subpopulacji limfocytów CD4 ( $p=0,016$ ). Podobny obraz dotyczy nacieku limfocytów T jak i leukocytarne w ścianie tętniaka. Nie uwidoczniło się zależności pomiędzy stosowaniem kwasu acetylosalicylowego, blokerów kanału wapniowego, diuretyków jak i  $\beta$ -adrenolitycznych.

W zależności od wieku zaobserwowano istotny statystycznie spadek w ilości leukocytów a zwłaszcza limfocytów. Należy wziąć pod uwagę jednak fakt, iż z wiekiem układ immunologiczny traci swoje pierwotne zdolności obronne.

W obserwacjach odległych uzyskano informację o 59 pacjentach. W analizie powikłań nie uwidoczniło się związków z naciekami leukocytnymi jak i procentowymi zmianami ilości leukocytów w badanej krwi.

## VI. Wnioski:

1: Płeć żeńska była związana z wyższym stopniem nacieków okołonaczyniowych zarówno leukocytami jak i w szczególności limfocytami T (w szczególności CD4+), podczas gdy w ścianie tętniaka (media/intima) takich różnic nie stwierdzono.

2: Współistnienie miażdżycy zarostowej kończyn nie była związana ze znamienym wzrostem nacieków leukocytarnych ani limfocytów T w ścianie TAB, choć była związana z niższym naciekiem limfocytów CD8+ w ścianie (intima/media) TAB. Podobny trend w odniesieniu do tkanki okołonaczyniowej zaobserwowano u chorych z obecnością skrzepliny w świetle TAB.

3: Nie stwierdzono różnic w stopniu nacieku leukocytarnego ani limfocytów T u chorych z nadciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu ani otyłością.

4: Nie stwierdzono korelacji między badanymi parametrami nacieku limfocytów T a skalą POSSUM

5: Nie stwierdzono związków pomiędzy nasileniem nacieku leukocytarnego a powikłaniami, choć siła tego wniosku jest ograniczona małą liczbą badanych.

## VII. Dyskusja

Przyczyny powstawania tętniaków aorty brzusznej są ciągle przedmiotem badań. W oparciu o dotychczasowe badania określono wiele czynników mogących wpływać na ryzyko rozwoju TAB. Do czynników wpływających na ich powstawanie zaliczane są zmiany w ścianie aorty wynikające z procesów starzenia. Jeszcze do niedawna jako przyczynę w podręcznikach podawano miażdżycę. Obecnie wiadomo, iż w procesie starzenia się następuje proces fragmentacji włókien elastyny, zamiana włókien mięśniowych gładkich na włókna kolagenowe oraz odkładanie glikolowanych białek. Ma to prowadzić do usztywnienia ściany naczynia i zmniejszenia się ilości naczyń (vasa vasorum) w ścianie aorty. Dodatkowo zachodzące procesy biochemiczne jak zmniejszenie produkcji tlenu azotu w błonie wewnętrznej zwiększanie się macierzy pozakomórkowej, odkładanie fibronektyny i glikozaminoglikanów w błonie środkowej naczynia zmniejsza podatność aorty, a także osłabia jej ścianę. Ułatwia to jej deformację i obniża wytrzymałość na rozciąganie. W ocenie histopatologicznej tętniaki charakteryzują się uszkodzeniem elastyny oraz kolagenu w błonie środkowej, zmniejszeniem masy mięśniówki gładkiej oraz znacznym nasileniem procesów zapalnych. Wiek i procesy starzenia z powodu opisanych zmian anatomicznych i biochemicznych mają znaczenie w powstawaniu tętniaków aorty.

W badanej grupie 81 chorych średnia wieku wynosiła 68 lat. Wiek najmłodszego pacjenta operowanego wynosił 45 r.ż. lat a najstarszego 84 r.ż.; Zgodnie z badaniami innych autorów średni wiek waha się między 60 a 75 r.ż. z częstością 1/1000 badanych a ryzyko wystąpienia zwiększa się wraz z wiekiem. Wystąpienie TAB poniżej 60 r życia jest rzadkie.

W grupie operowanych chorych była przewaga płci męskiej. Obejmowała 17 kobiet oraz 64 mężczyzn a zatem proporcja ta wynosiła 3/7 z przewagą płci męskiej. Zaobserwowano przewagę płci męskiej co jest zgodne z badaniami klinicznymi. Autorzy oceniają że rozwój TAB dotyczy od czterech do sześciu razy częściej mężczyzn niż kobiet. Tętniak aorty brzusznej rozwija się u kobiet 10 lat później i obejmuje 2-13 % mężczyzn i 6% kobiet powyżej 65 rż [22,85].

Nadal jedyną metodą leczenia TAB pozostaje zabieg operacyjny. Leczenie pomimo rozwoju technik wewnątrznacyniowych niesie wiele powikłań oraz stanowi duże obciążenie finansowe systemu opieki zdrowotnej. Śmiertelność po zabiegu pękniętego TAB mimo znacznego rozwoju intensywnej opieki medycznej jak i skrócenia czasu przeprowadzanego zabiegu jest nadal wysoka a przeżywalność pacjentów krótko i długo terminowa jest niska.

Leczenie zachowawcze tętniaka aorty brzusznej ma na celu jak najdłuższe zachowanie stanu, w którym nie ulega on powiększeniu. Utrzymywanie ciśnienia tętniczego krwi w granicach normy, unikanie zaparć, znacznego wysiłku to jedne z niewielu zaleceń, które można pacjentowi zaoferować. Oczywiście eliminacja czynników ryzyka modyfikowalnych jak palenie tytoniu, leczenie nadciśnienia, zaburzeń lipidowych ma również duże znaczenie. Nadal pozostają czynniki

ryzyka niemodyfikowalne jak płeć, wiek.

Określenie determinantów stanu zapalnego może stanowić podstawy do rozwoju leczenia zachowawczego. Eliminacja czynników nasilających procesy zapalne może ograniczyć ilość nowych rozpoznań wymagających interwencji naczyniowej. Pewnym jest, iż uniknięcie nowych zachorowań jest niemożliwa, jednakże wczesne rozpoznanie lub spowolnienie rozwoju choroby jest wystarczającym powodem do wprowadzania leczenia zachowawczego.

Mimo, iż TAB jak zauważa Sink K. i wsp. częściej dotyczy mężczyzn to wyniki powyższych badań wskazują, iż stan zapalny częściej dotyczy kobiet. Wykazano związek pomiędzy płcią na występującymi naciekami leukocytarnymi oraz limfatycznymi w tkance okołonaczyniowej. Subpopulację dominującą stanowiły limfocyty CD4. Brak jest widocznych związków istotnych statystycznie dla nacieków zapalnych w ścianie tętniaka. Okana i wsp. stwierdza, iż chorzy z tętniakiem aorty brzusznej cechują się znacznie nasiloną odpowiedzią immunologiczną jak nacieki limfocytów i makrofagów, obecność komórek T w tym subpopulacji CD4, CD28 a także wzrost aktywności komórek NK. Mimo, iż stwierdzone nacieki dotyczą tkanki okołonaczyniowej być może badania z większą grupą badawczą lepiej ukazałyby istniejące zależności.

Współistnienie miażdżycy zarostowej kończyn dolnych jako czynnika determinującego stan zapalny jest niejasne. W badaniach własnych korelacje nie osiągnęły wartości istotnie statystycznych w tym obszarze, aczkolwiek ze względu na spójność danych obserwowalny jest trend różnicujący. Jak wskazują badania Patricii Marchio et al. [135], miażdżyca nieodłącznie związana jest z przewlekłym stanem zapalnym dlatego też potwierdzenie uzyskanych obserwacji wymagałoby dokładniejszego dobrania grupy badawczej oraz zwiększenia jej liczebności. Dodatkowym ograniczeniem przeprowadzonego badania jest niewielka ilość materiału biologicznego uniemożliwiająca poszerzenie badania o inne czynniki zapalenia. Poszerzenie badania o resztę grup leukocytarnych mogłoby wykazać bardziej dokładne zależności. W przeprowadzonym badaniu zauważono zwiększone nacieki zapalne w ścianie tętniaka a istotnie statystyczną grupą leukocytarną były limfocyty T ( $p=0,058$ ) z pośród których dominującą subpopulację stanowiły CD8.

Zauważono pewne trendy świadczące o zachodzącej korelacji jak różnice w nacieku zapalnym u pacjentów, u których w tętniaku nie stwierdzono skrzepliny. Korelacje te dotyczą zarówno nacieków leukocytarnych jak i limfocytów T i dotyczą głównie tkanki okołonaczyniowej. Znamienne korelacje wykazuje subpopulacja limfocytów CD8. Badania A. Sagan i wsp. wskazują na jednoznaczny związek pomiędzy skrzepliną a toczącym się stanem zapalnym w ścianie aorty. Obserwacja odwrotnego związku ujawnia występowanie bardziej skomplikowanych zależności tego zjawiska a różnicowanie występowania nacieków w zależności od umiejscowienia nadal zostaje bez odpowiedzi [134]. Także w tym przypadku poszerzenie badania o wszystkie grupy nacieków leukocytarnych mogłoby wykazać bardziej szczegółowe związki pomiędzy występującymi

zależnościami. Mała grupa badawcza stanowiła również duże ograniczenie prowadzonych badań. Korelacje jednoznacznie pokazują, iż u osób nie stosujących inhibitorów angiotensyny procesy zapalne są bardziej nasilone. Wyniki badań własnych są zgodne z dotychczasowymi badaniami potwierdzają słuszność tej tezy [136, 137, 138].

Istotna statystycznie korelacja stanu zapalnego w zależności od płci stanowi ciekawy wynik badań własnych. W badaniach T. Zore i wsp. prowadzonych na modelu zwierzęcym wykazano jednoznaczne zależności pomiędzy stanem zapalnym w TAB a płcią. Jednakże w zależności od współistniejących jednostek chorobowych wyniki nie były jednoznaczne. W otyłości jako chorobie o podłożu zapalnym płeć żeńska determinuje obecność stanu zapalnego [139]. Obecność nacieków leukocytnych jak i dla subpopulacji CD4 w ścianie tętniaka wykazują istotne związki ( $p=0,008$ ) dla CD45 oraz  $p=0,016$  dla CD4. Nie wykazano związku dla subpopulacji komórek CD8 oraz tkanki okołonaczyniowej.

Rozpoznane nadciśnienie tętnicze jak i podniesione skurczowe ciśnienie krwi tętniczej są czynnikiem ryzyka powstawania TAB. Rozpoznane nadciśnienie lub stosowanie kiedykolwiek leków na nadciśnienie w wielu badaniach wykazuje znaczną korelację. Pewnym natomiast jest, iż nadciśnienie ma związek z ryzykiem powstawania tętniaka aorty brzusznej jedynie u kobiet [93,94,95,96] a występowanie TAB częściej dotyczy mężczyzn [22, 140]. Wśród poszczególnych populacji limfocytów T nie uwidoczniło się związku z nadciśnieniem tętniczym. Jedynie dość zbliżone do istotności stanowi naciek leukocytny ( $p=0,068$ ). Szczegółowe badanie tego zjawiska wymagało by zwiększenia liczby obserwacji oraz określenia ilościowe innych komórek biorących udział w procesie zapalenia.

Nikotynizm stanowi jeden z głównych czynników rozwoju TAB. K. Craig Kent i wsp. ukazują bezpośredni związek z ilością lat palenia tytoniu jak i zahamowaniem rozwoju tętniaka po zaprzestaniu palenia. Jest to na tyle istotny czynnik ryzyka, iż w badaniach porównawczych wykazano, iż palenie stanowi większe ryzyko rozwoju tętniaka aniżeli chorób serca. U pacjentów palących tytoniu jedynie nacieki leukocytny w ścianie tętniaka świadczyły o możliwie istniejącej zależności ( $p=0,08$ ). O ile związek palenia z TAB oraz występującym stanem zapalnym jest bardzo silny o tyle nie uwidacznia się tego zjawiska w powyższych badaniach.

Niejasna jest zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a zmniejszeniem ilości procentowej leukocytów we krwi obwodowej. Spadek ilości limfocytów wraz z wiekiem jest znanym zjawiskiem fizjologicznym, liczba limfocytów T zmniejsza się znacznie z wiekiem, zwłaszcza powyżej 70 roku życia. Zmiany pojawiające się z wiekiem w zakresie limfocytów T dotyczą także zaburzenia równowagi populacji tych komórek według A. Mękal i wsp. [133]. Brak jest korelacji pomiędzy naciekami leukocytnymi w ścianie tętniaka oraz tkance okołonaczyniowej. Comuz J i wsp. zwraca uwagę na fakt, iż ryzyko rozwoju TAB ośmiokrotnie wzrasta u pacjentów powyżej 60 roku życia. Tętniaki powyżej 4cm średnicy dotyczą 1% pacjentów pomiędzy 55 a 65 rokiem życia

a ryzyko to rośnie od 2% do 4% z każdą dekadą życia.

Stan zapalny trwający przez długi okres i prowadzący do degradacji ściany aorty nie musi mieć bezpośredniego związku z nasileniem choroby. Mimo osłabienia układu immunologicznego występującego wraz z wiekiem to bardziej inne czynniki mogą mieć wpływ na nasilenie choroby jaką jest TAB. Dokładne różnice pomiędzy tymi zjawiskami wymagałyby bardziej szczegółowych badań poszczególnych składników stanu zapalnego. Na pewno odpowiedni dobór grupy badanej oraz ilość prób ilościowych mogłaby odpowiedzieć na pytanie czy wiek ma wpływ na toczący się proces zapalny w ścianie TAB. Wykazano, iż naciek zapalny znacznie się zmniejszył w grupie wszystkich leukocytów ( $Rho = -0,36, p = 0,012$ ) a zwłaszcza w subpopulacji CD8 ( $Rho = -0,26, p = 0,037$ ). Zjawisko to bardziej dotyczyło ściany tętniaka. Nie uzyskano znacznej istotności w żadnej z subpopulacji komórkowej. Wyniki statystyczne w odniesieniu do większości determinant jak dyslipidemia, cukrzyca czy otyłość nie wykazały istotnych korelacji. Również korelacje

z poszczególnymi stosowanymi lekami są ujemne jedynie widoczne są zależności pomiędzy stosowaniem Ace- inhibitorów a naciekami zapalnymi.

Stosowana przed zabiegami skala P-possum ocenia ryzyko zgonu pooperacyjnego na podstawie czynników ryzyka pacjenta stanu klinicznego oraz badań laboratoryjnych.

W wykonanych badaniach nie uwidoczniono związku pomiędzy naciekami zapalnymi a wartością skali P-possum uzyskaną dla pacjentów.

Śmiertelność trzydziestodniowa po klasycznej operacji tętniaka aorty brzusznej przeprowadzanej w trybie planowym szacują się w zależności od ośrodka od 1-4.7% [123]. W przypadki pękniętego tętniaka aorty brzusznej śmiertelność około zabiegowa wynosi od 65-82% [124].

Do najczęstszych powikłań około operacyjnych związanych z klasycznym zabiegiem operacyjnym tętniaka aorty brzusznej należą: powikłania kardiologiczne, pulmonologiczne, niewydolność nerek, zakażenia rany, zator kończyn dolnych, zakrzepica żył głębokich, niedokrwienie jelita grubego, zakrzepica protezy, infekcja protezy, uszkodzenie moczowodu lub pęcherza [125,126,127].

Dodatkowo należy wymienić powikłania specyficzne dla implantacji stentgraftów a są nimi: Zespół ciasnoty brzusznej po operacji tętniaka pękniętego, Przecieki krwi do worka tętniaka. Zespół poimplantacyjny charakteryzujący się utrzymującym stanem zapalnym czy też powikłaniami miejsca dostępu naczyniowego [128,129,130]

W literaturze dostępna jest niewielka ilość badań dotycząca długo falowych efektów zabiegów operacyjnych TAB. Pewnym jest, iż śmiertelność zależna jest od wieku, w którym pacjenci byli operowani. Pacjenci poniżej 75 roku życia umierają z przyczyn podobnych do tych, które dotyczą ogólnej populacji. Jakość i długość życia porównywalna jest również do populacji

ogólnej zarówno u pacjentów operowanych planowo jak i tych, którzy przeżyli po zabiegu pękniętego tętniaka aorty brzusznej [131].

Ze względu na niewielką grupę badawczą zależności pomiędzy występującymi powikłaniami a występowaniem nacieków leukocytarnych może nie być widoczna. Oczywiście istnienie tych zależności mogłoby ukazywać się poprzez występujące trendy w korelacjach, jednakże tego nie obserwujemy. Dodatkowo warto nadmienić, iż ilość powikłań liczone sumarycznie ze względu na niewielką ich ilość. W przypadku dużej grupy badawczej rozdział poszczególnych powikłań na czas ich wystąpienia od zabiegu oraz rodzaj danego powikłania mogło by przynieść cenne obserwacje.

Leukocyty są jednym z czynników biorących udział w postawaniu stanu zapalnego w TAB. Ze względu na ograniczoną dostępność materiału badawczego koncentrowano się jedynie na całkowitym nacieku leukocytarnym oraz limfocytach T. Makrofagi oraz inne komórki zapalenia nie były brane pod uwagę. Wykonanie porównania determinant klinicznych z innymi komórkami procesu zapalnego mogłyby wykazać ewentualnie istniejące zależności.

Wstępne wyniki do których włączono 40 pacjentów pokazały występowanie zależności pomiędzy poszczególnymi czynnikami ryzyka a obecnością stanu zapalnego. Zaobserwowane różnice miały charakter lokalny. Fakt iż stan zapalny toczy się w ścianie tętniaka jest niezaprzeczalny. Jednakże skomplikowanie tego procesu oraz wpływ poszczególnych determinant klinicznych stanowi nadal temat do dyskusji. Jak już wspomniano mimo , iż dane są spójne i potwierdzają niektóre założone hipotezy wymagają one nadal potwierdzenia na większej grupie badawczej. Na wyniki mogą mieć wpływ różne czynniki, poczynając od sposobu pobrania tkanki, doświadczenie operatorów, jakość zbierania danych klinicznych opartych na wywiadzie oraz zapisach w kartach informacyjnych do sposobu przechowywania próbek oraz ich przetwarzania. W analizie powikłań około operacyjnych oraz długoterminowych na pierwszy plan wysuwa się wnioski, iż mimo ciężkości zabiegu oraz związanego z nim ryzyka wszyscy pacjenci nie żałują decyzji o przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego TAB. Choroby współistniejące nie odstają od średniej populacyjnej a fakt wyleczenia schorzenia prognostycznie śmiertelnego znacznie polepsza jakość życia. Pewnym jest też, iż ilość powikłań w Wojewódzkim Oddziale Chirurgii Naczyń Szpitala Zakonu Bonifratrów w Krakowie jest podobny do najlepszych Europejskich ośrodków chirurgii naczyniowej.

## **Piśmiennictwo:**

1. Krumholz, H.M., Keenan, P.S., Brush, J.E. et al.: Standards for measures used for public reporting of efficiency in health care: A scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes research and the American College of Cardiology Foundation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008, 52, 1518–1526.
2. Dua, A., et al., Epidemiology of aortic aneurysm repair in the United States from 2000 to 2010. *J Vasc Surg*, 2014. 59(6): p. 1512-7.
3. Lindholt JS1. Abdominal aortic aneurysms *Dan Med Bull.* 2010 Dec; 57 (12): B4219
4. Anjum, A., et al., Explaining the decrease in mortality from abdominal aortic aneurysm rupture. *Br J Surg*, 2012. 99(5): p. 637-45.
5. Ailawadi, G., J.L. Eliason, and G.R. Upchurch, Jr., Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 2003. 38(3): p. 584-8.
6. Lindholt JS1 et al; Screening for abdominal aortic aneurysm. 1997 Mar 24;159(13):1915-9.
7. Wahlgren, C.M., et al., Genetic and environmental contributions to abdominal aortic aneurysm development in a twin population. *J Vasc Surg*, 2010. 51(1): p. 3-7; discussion 7.
8. 5W Vaughan, C.J., et al., Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation*, 2001. 103(20): p. 2469-75.
9. Shah PK., Inflammation, metalloproteinases, and increased proteolysis: an emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm. *Circulation*. 1997 Oct 7;96(7):2115-7.
10. Tang, T., et al., Inflammatory abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005. 29(4): p. 353-62.
11. Rachel K. et al., The pro-inflammatory and chemotactic cytokine



microenvironment of the abdominal aortic aneurysm wall: A protein array study Volume 45, Number 3 Journal of Vascular Surgery March 2007

12. Perry, MO. John Hunter—triumph and tragedy. *J Vasc Surg.* 1993; 17: 7–14

13. Wu OC et al., The remarkable medical lineage of the Monro family: contributions of Alexander primus, secundus, and tertius., *J Neurosurg.* 2012 Jun;116(6):1337-46. doi: 10.3171/2012.2.JNS111366

14. Guzik, B., et al., Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms - Association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity. *Int J Cardiol,* 2013.

15. Sonesson, B., et al., Sex difference in the mechanical properties of the abdominal aorta in human beings. *J Vasc Surg,* 1994. 20(6): p. 959-69.

16. Police, S.B., et al., Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 2009. 29(10): p. 1458-64.

17. *Kardiologia Polska* 2014; 72, 12: 1169–1252; DOI: 10.5603/KP.2014.0225  
Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób aorty w 20

18. Moll F.L. et al.; Management of Abdominal Aortic Aneurysms. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41(1): 1–58.

19. Johnston K.W. et al.; Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991; 13(3): 452–458.

20. Jolanta Wołkanin-Bartnik, Tomasz Zieliński., Tętniak rzekomy jako powikłanie kaniulacji tętnicy udowej – diagnostyka i postępowanie., *Postępy Nauk Medycznych* 3/2000, s. 51-53.

21. Cornuz J., Sidoti Pinto C., Tevaearai H., Egger M., Risk factors for asymptomatic abdominal aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. *Eur J Public Health* 2004; 14(4): 343-349.

22. Singh K., Bonna K.H., Jacobsen B.K. i wsp. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromso Study. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154: 236–244
23. Van der Veiet J.A., Boll A.P.M. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1997; 349: 863–866.
24. Newman A.B., Arnold A.M., Burke G.L. i wsp. Cardiovascular disease and mortality in older adults with small abdominal aortic aneurysms detected by ultrasonography: The Cardiovascular Health Study. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 182–190
25. Matsumura, K., et al., Incidence of aneurysms in Takayasu's arteritis. *Angiology*, 1991. 42(4): p. 308-15.
26. Towbin, J.A., B. Casey, and J. Belmont, The molecular basis of vascular disorders. *Am J Hum Genet*, 1999. 64(3): p. 678-84.
27. Erentug, V., et al., Rupture of abdominal aortic aneurysms in Behcet's disease. *Ann Vasc Surg*, 2003. 17(6): p. 682-5.
28. Wasseff M., et al. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm: a multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung and Blood Institute. *J Vasc Surg.* 2001;34:730–8.
29. Todd G.J., Nowygrod R., Benvevisty A. i wsp. The accuracy of CT scanning in the diagnosis of abdominal and thoraco-abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 1991; 13: 302–310
30. Van der Veiet J.A., Boll A.P.M. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1997; 349: 863–866
31. Pande RL, Beckman JA. Abdominal aortic aneurysm: populations at risk and how to screen. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:S2–8
32. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. The aneurysm detection and management study screening program: Validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med.* 2000;160:1425–30.
33. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin*

Invest. 1994;94:2493–2503.

34. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, et al., Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res.* 1994;75:181–189.

35. Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Stokłosa I. T.: *Zjawiska autoimmunizacyjne.* Immunologia. PWN, Warszawa 2007: 376-397.)

36. Travis J. Origins. On the origin of the immune system. *Science.* 2009;324:580–582.

37. Somers E.C., Thomas S.L., Smeeth L., et al.,: Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169: 749-755.)

38. Xia, S., et al., Partial amino acid sequence of a novel 40-kDa human aortic protein, with vitronectin-like, fibrinogen-like, and calcium binding domains: aortic aneurysm-associated protein-40 (AAAP-40) [human MAGP-3, proposed]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. 219(1): p. 36-9.

39. Karlsson L. Detection of viable *Chlamydia pneumoniae* in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000 Jun;19(6):630-5

40. Ocana E., et al., Characterisation of T and B lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis.* 2003 Sep; 170(1):39-48.

41. Curci JA, et al., Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 1998;102:1900–1910

42. Koch AE, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol.* 1990;137:1199–1213.

43. Tsuruda., et al., Adventitial mast cells contribute to pathogenesis in the progression of abdominal aortic aneurysm. *Circ Res.* 2008;102:1368–1377.

44. Aggarwal A., Schneider D.J. Comparison of inflammatory markers in patients with diabetes

mellitus vs. those without

before and after coronary arterial stenting. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (8): 924–929.

45. Xiong W, Zhao Y, Prall A, Greiner TC, Baxter BT. Key roles of CD4<sup>+</sup> T cells and IFN-gamma in the development of abdominal aortic aneurysms in a murine model. *J Immunol.* 2004;172:2607–2612.

46. Sharma AK, et al., Experimental abdominal aortic aneurysm formation is mediated by IL-17 and attenuated by mesenchymal stem cell treatment. *Circulation.* 2012;126:S38–45

47. Lindeman JH et al.; Enhanced expression and activation of pro-inflammatory transcription factors distinguish aneurysmal from atherosclerotic aorta: IL-6- and IL-8-dominated inflammatory responses prevail in the human aneurysm. *Clin Sci (Lond).* 2008 Jun;114(11):687-97.

48. Hellenthal, et al.; Circulating biomarkers and abdominal aortic aneurysm size. *J Surg Res.* 2012 Aug;176(2):672-8. doi: 10.1016/j.jss.2011.09.040.

49. Ghosh J., et al., Colonic epithelial apoptosis during conventional and endoluminal aortic surgery. *Br J Surg.* 2005 Apr;92(4):443-8.

50. Moran, C.S., et al., Association of osteoprotegerin with human abdominal aortic aneurysm progression. *Circulation,* 2005. 111(23): p. 3119-25.

51. Owens, A.P., 3rd, et al., MyD88 deficiency attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation independent of signaling through Toll-like receptors 2 and 4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 2011. 31(12): p. 2813-9.

52. Galle, et al., Predominance of type 1 CD4<sup>+</sup> T cells in human abdominal aortic aneurysm. *Clin Exp Immunol.* 2005 Dec;142(3):519-27.

53. Téó FH, et al., Characterization of CD4<sup>+</sup> T Cell Subsets in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *Mediators Inflamm.* 2018 Dec 27;2018:6967310. doi: 10.1155/2018/6967310. eCollection 2018.

54. Davis, C.A., 3rd, et al., Increased ICAM-1 expression in aortic disease. *J Vasc Surg,* 1993.

18(5): p. 875-80.

55. Maurel, E., C.A. Shuttleworth, and H. Bouissou, Interstitial collagens and ageing in human aorta. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1987. 410(5): p. 383-90.

56. Melrose, J., et al., Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: possible role of differential production of proteoglycans by smooth muscle cells. *J Vasc Surg*, 1998. 28(4): p. 676-86.

57. Campa, J.S., R.M. Greenhalgh, and J.T. Powell, Elastin degradation in abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis*, 1987. 65(1-2): p. 13-21.

58. Baxter, B.T., et al., Elastin content, cross-links, and mRNA in normal and aneurysmal human aorta. *J Vasc Surg*, 1992. 16(2): p. 192-200.

59. Wilson, K.A., et al., The relationship between abdominal aortic aneurysm distensibility and serum markers of elastin and collagen metabolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001. 21(2): p. 175-8.

60. MacSweeney, S.T., et al., Mechanical properties of the aneurysmal aorta. *Br J Surg*, 1992. 79(12): p. 1281-4.

61. Tsamis, A. and N. Stergiopoulos, Arterial remodeling in response to increased blood flow using a constituent-based model. *J Biomech*, 2009. 42(4): p. 531-6.

94

62. Dobrin, P.B. and R. Mrkvicka, Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation. *Cardiovasc Surg*, 1994. 2(4): p. 484-8.

63. Satta, J., et al., Increased turnover of collagen in abdominal aortic aneurysms, demonstrated by measuring the concentration of the aminoterminal propeptide of type III procollagen in peripheral and aortal blood samples. *J Vasc Surg*, 1995. 22(2): p. 15560.

64. Treska, V. and O. Topolcan, Plasma and tissue levels of collagen types I and III markers in patients with abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol*, 2000. 19(1): p. 64-8.
65. Bode, M.K., et al., Increased amount of type III pN-collagen in human abdominal aortic aneurysms: evidence for impaired type III collagen fibrillogenesis. *J Vasc Surg*, 2000. 32(6): p. 1201-7.
66. Thompson, R.W. and W.C. Parks, Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci*, 1996. 800: p. 157-74.
67. Schlatmann, T.J. and A.E. Becker, Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol*, 1977. 39(1): p. 13-20.
68. Golledge J1, Kuivaniemi H,. Genetics of abdominal aortic aneurysm. *Curr Opin Cardiol*. 2013 May;28(3):290-6.
69. Chaikof EL. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018; 67(1): 2–77, doi: 10.1016/j.jvs.2017.10.044.
70. Kent KC. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2014; 371(22): 2101–2108, doi: 10.1056/NEJM- cp1401430, indexed in Pubmed: 25427112.
71. Doyle BJ, Callanan A, Burke PE, et al. Vessel asymmetry as an additional diagnostic tool in the assessment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2009; 49(2): 443–454, doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.064,
72. Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *J Vasc Surg*. 1998; 27(4): 632–639, indexed in Pubmed: 9576075.
73. Piechota-Polanczyk A, Jozkowicz A, Nowak W, et al. The abdominal aortic aneurysm and intraluminal thrombus: current concepts of development and treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2015; 2: 19, doi: 10.3389/fcvm.2015.00019.

74. Khan JA, Abdul Rahman MNA, Mazari FAK, et al. Intraluminal thrombus has a selective influence on matrix metalloproteinases and their inhibitors (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2012; 26(3): 322–329, doi: 10.1016/j.avsg.2011.08.015.
75. Inzoli F, Boschetti F, Zappa M, Longo T, Fumero R. Biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Surg.* 1993; 7:667– 674.
76. Sonesson B, Sandgren T, Lanne T. Abdominal aortic aneurysm wall mechanics and their relation to risk of rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;18:487– 493.
77. Astrand H, Sandgren T, Ahlgren AR, Lanne T. Noninvasive ultrasound measurements of aortic intima-media thickness: implications for in vivo study of aortic wall stress. *J Vasc Surg* 2003;37:1270-6.
78. Sumner DS, Hokanson DE, Strandness DE Jr. Stress-strain characteristics and collagen-elastin content of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1970;130:459-66.
79. Vande Geest JP, et al. Gender-related differences in the tensile strength of abdominal aortic aneurysm. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1085:400-2.
80. Venkatasubramaniam AK, et al. A comparative study of aortic wall stress using finite element analysis for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:168-76.
81. Choke E, Vijaynagar B, Thompson J, et al., Changing epidemiology of abdominal aortic aneurysms in England and Wales: older and more benign? *Circulation* 2012; 125: 1617–1625.
82. Anjum A, Powell JT. Is the incidence of abdominal aortic aneurysm declining in the 21st century? Mortality and hospital admissions for England & Wales and Scotland. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 161–166.
83. Ashton HA, et al; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1531–1539.

84. Dueck AD, et al; Survival after ruptured abdominal aortic aneurysm: effect of patient, surgeon, and hospital factors. *J Vasc Surg* 2004; 39: 1253–1260.
85. McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001–2004. *J Vasc Surg.* 2007;45:891–9.
86. K. Craig Kent, et. Al; Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals *Journal of Vascular Surgery* Volume 52, Issue 3, September 2010, Pages 539-548
87. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. *J Vasc Surg.* 2003 Aug; 38(2):329-34.
88. Kent K.C., Zwolak R.M., Egorova N.N, et al; Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J. Vasc. Surg.* 2010;52:539–548.
89. Forsdahl SH, et al; Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994-2001. *Circulation.* 2009 Apr 28;119(16):2202-8.
90. Sweeting MJ, et al;. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2012;99:655e65
91. Norman PE, et al;.. Matrix biology of abdominal aortic aneurysms in diabetes: mechanisms underlying the negative association. *Connect Tissue Res* 2007;48: 125e31.
92. Torsney E, Pirianov G, Cockerill GW. Diabetes as a negative risk factor for abdominal aortic aneurysm: does the disease etiology or the treatment provide the mechanism of protection? *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:293e8.
93. Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 575–583.
94. Iribarren C et al; Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: the Kaiser Multiphasic Health Checkup Cohort Study. *Ann Epidemiol.* 2007; 17: 669–678.



95. Lee AJ, et al;.. Smoking, atherosclerosis and risk of abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 1997; 18: 671–676.
96. Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 575–583.
97. Stackelberg et al;. Obesity and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013 Feb;100(3):360-6. doi: 10.1002/bjs.8983.
98. Gabriel M, Pawlaczyk K, Oszkinis G et al.: Badanie przesiewowe w kierunku tętniaka aorty brzusznej w populacji mężczyzn. *Acta Angiol* 2012;
99. 98. *Am J Pathol*. Arterial Occlusions Produced by Emboli from Eroded Aortic Atheromatous Plaques. 1945 May;21(3):549-65.
100. Mehtab Ahmad et al How Quickly Do Asymptomatic Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms Grow and What Factors Affect Aneurysm Growth Rates? Analysis of a Single Centre Surveillance Cohort Database November 2017 Volume 54, Issue 5, Pages 597–603
101. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, Jr, et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2003;37:1106–17.
102. Fink HA,et al;. The accuracy of physical examination to detect abdominal aortic aneurysm. *Arch Intern Med* 2000;160:833-6.
103. Quill, D.S., Colgan, M.P., and Sumner, D.S. Ultrasonic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am*. 1989; 69: 713–720
104. Taheri, M.S. et al; Multidetector computed tomography findings of abdominal aortic aneurysm and its complications: a pictorial review. *Emerg Radiol*. 2013; 20: 443–451
105. Thompson, S.G. et al. Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2013; 17: 1–118

106. Taheri, M.S et al; Multidetector computed tomography findings of abdominal aortic aneurysm and its complications: a pictorial review. *Emerg Radiol.* 2013; 20: 443–451
107. Noszczyk W: *Chirurgia tętnic i żył obwodowych.* PZWL, Warszawa 2007
108. Elliot L et al;. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. Society for Vascular Surgery Document 2018
109. Raval MV, Eskandari MK. Outcomes of elective abdominal aortic aneurysm repair among the elderly: endovascular versus open repair. *Surgery.* 2012;151(2):245-60
110. Wolters U, Mannheim S, Wassmer G, Brunkwall J. What is the value of available risk scores in predicting postoperative complications after aorto-iliac surgery? A prospective non randomized study. *J cardiovasc Surg (Torino).* 2006;47(2):177-85.
111. Bryce GJ, Payne CJ, Gibson SC, Kingsmore DB, Byrne DS. The prognostic value of raised preoperative cardiac troponin I in major vascular surgery. *Br J Cardiol.* 2009;16:147-50.
112. Lederle FA, et al; Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(14):1535–42.
113. Szmidt J, Kuźdżała J: *Tętniak aorty brzusznej. Podstawy chirurgii.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
114. Lederle FA et al;. Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(14):1535–42.
115. Schermerhorn, et al. Changes in abdominal aortic aneurysm rupture and short-term mortality, 1995-2008: a retrospective observational study. *Ann Surg.* 2012; 256: 651–658
116. Paravastu SC, et al; Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD004178.
117. Fahad Ali et al.; Use of carbon dioxide as an intravascular contrast agent: A review of current

literature World J Cardiol. 2017 Sep 26; 9(9): 715–722.

118. Rajani RR, Arthurs ZM, Srivastava SD, Lyden SP, Clair DG, Eagleton MJ. Repairing immediate proximal endoleaks during abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2011;53:1174-7

119. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, Amor M, Adiseshiah M, Blankensteijn JD, et al. Nature and significance of endo-leaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002;35:1029-35.

120. Chakfé N, Georg Y. Commentary on 'Predictors of Failure of Closure in Percutaneous EVAR Using the Prostar XL Percutaneous Vascular Surgery Device'. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 49(1): 50–51

121. Eisenack M, et al;. Percutaneous endovascular aortic aneurysm repair: a prospective evaluation of safety, efficiency, and risk factors. *J Endovasc Ther* 2009;16:708-13.

122. Prinssen M, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607-18.

123. Kim Gunnarsson; Ruptured abdominal aortic aneurysm mortality sees decrease over past two decades, *Vascular news* 31st October 2018.

124. Alsac, J.M.,et al;. . Emergency endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysms: feasibility and comparison of early results with conventional open repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005; 30: 632–639

125. Brewster, D.C et al. Intestinal ischemia complicating abdominal aortic surgery. *Surgery*. 1991; 109: 447–454

126. Calcagno, D, et al. Late iliac artery aneurysms and occlusive disease after aortic tube grafts for abdominal aortic aneurysm repair. A 35-year experience. *Ann Surg*. 1991; 214: 733–736

127. Sieunarine, K., Lawrence-Brown, M.M., and Goodman, M.A. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches for infrarenal aortic surgery: early and late results. *Cardiovasc*

Surg. 1997;5: 71–76

128. Cuypers, P., et al.. Realistic expectations for patients with stent-graft treatment of abdominal aortic aneurysms. Results of a European multicentre registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999; 17: 507–516

129. Schermerhorn, M.L, et al. Long-term outcomes of abdominal aortic aneurysm in the Medicare population. *N Engl J Med.* 2015; 373: 328–338

130. Moulakakis, K.G, et al. The impact of endograft type on inflammatory response after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2013; 57: 668–677

131. Hinterseher, I.H. et al.: Quality of Life and Long-term Results After Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm I. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 28, 262–269 (2004)

132. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria., 2013.

133. Agata Mękal, Beata Tokarz-Deptuła, Wiesław Deptuła;. Wiek a komórki układu odpornościowego – wybrane dane Ageing and immune cells – chosen data *Geriatrics* 2011;5: 134-138

134. Agnieszka Sagan, Wojciech Mrowiecki, et al.; Local inflammation is associated with aortic thrombus formation in abdominal aortic aneurysms. Relationship to clinical risk factors *Thromb Haemost.* 2012 Nov; 108(5): 812–823.

135. Patricia Marchio, et al.: Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 8563845.

136. Tomasz J. Guzik: Role of the T cell in the genesis of angiotensin II–induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007 Oct 1; 204(10): 2449–2460.

137. Dandona et al.; Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade *Journal of Human Hypertension* 21, 20–27 (2007)

138. Ariela Benigni, et al.: Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and

aging. *EMBO Mol Med.* 2010 Jul; 2(7): 247–257.

139. Temeka Zore, Maria Palafox, and Karen Reue: Sex differences in obesity, lipid metabolism, and inflammation—A role for the sex chromosomes?; *Mol Metab.* 2018 Sep; 15: 35–44.

140. Kathryn Sandberg, Hong Ji, and Meredith Hay; Sex-specific Immune Modulation of Primary Hypertension; *Cell Immunol.* 2015 Apr; 294(2): 95–101.

141. Matthew A Dale.; Inflammatory cell phenotypes in AAAs; their role and potential as targets for therapy *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Aug; 35(8): 1746–1755.

142. Beebe HG, Cronenwett JL et al: Results of aortic endograft trial: Impact of device failure beyond 12 months

143. Creager A: *Vascular diseases Elsevier* 2006: 662-684

144. Sagan A., et al.: Local inflammation is associated with aortic thrombus formation in abdominal aortic aneurysms. Relationship to clinical risk factors. *Thromb Haemost.* 2012 Nov; 108(5): 812-23.

## Streszczenie

Wstęp: Etiopatogeneza procesu formowania się tętniaka aorty brzusznej (TAB) nie jest w pełni poznana i pozostaje nadal przedmiotem badań. Występowanie TAB szacuje się od 1.3%-12,5% w zależności od płci. TAB częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet, a w przypadku pękniętego tętniaka śmiertelność szacuje się od 80% do 95%. W oparciu o dotychczasowe badania określono wiele czynników mogących wpływać na ryzyko rozwoju TAB. Do czynników wpływających na ich powstawanie zaliczane są między innymi zmiany w ścianie aorty wynikające z procesów starzenia.

Współcześnie wiadomo, iż w przebiegu starzenia się, zmian zapalnych następuje proces fragmentacji włókien elastyny, zamiana włókien mięśniowych gładkich na włókna kolagenowe oraz odkładanie glikolowanych białek co ma prowadzić do usztywnienia ściany naczynia i zmniejszenia się ilości naczyń (vasa vasorum) w ścianie aorty. Dodatkowo zachodzące procesy biochemiczne jak zmniejszenie produkcji tlenu azotu w błonie wewnętrznej, zwiększanie się macierzy pozakomórkowej, odkładanie fibronektyny i glikozaminoglikanów w błonie środkowej naczynia zmniejsza podatność aorty. Konsekwencją osłabienia ściany aorty jest jej deformacja oraz obniżona wytrzymałość na rozciąganie.

W ocenie histopatologicznej TAB charakteryzują się uszkodzeniem elastyny oraz kolagenu w błonie środkowej, zmniejszeniem masy mięśniówki gładkiej oraz znacznym nasileniem procesów zapalnych stresu oksydacyjnego. Wpływ modyfikowalnych czynników ryzyka jak : palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze oraz miażdżyca na występowanie procesu zapalnego w ścianie tętniaka a także w tkance okołonaczyniowej może mieć w przyszłości istotne znaczenie prewencyjne.

Cel pracy: Celem pracy było określenie zależności pomiędzy naciekiem leukocytarnym oraz limfocytów T w ścianie tętniaka aorty brzusznej w zależności od parametrów klinicznych. Dodatkowym celem była ocena występowania bliskich i odległych powikłań pooperacyjnych po naprawie tętniaka aorty brzusznej.

Materiał i metody: W przeprowadzonym badaniu w grupie 81 chorych z rozpoznaniem TAB; średnia wieku wynosiła 68 lat. Wiek najmłodszego pacjenta operowanego to 45 r.ż. a najstarszego 84 r.ż. Do grupy badawczej włączono 51 pacjentów w większości mężczyzn. Metoda pobrania materiału do badań obejmowała wycięcie podczas operacji nadmiaru ściany tętniaka od szyi po jego dolną część. Dodatkowo pobierano niewielką ilość tkanki okołonaczyniowej z okolicy największego poszerzenia tętniaka. Pobierano również próbkę krwi obwodowej celem określenia procentowego składu leukocytarnego.

W ramach badań laboratoryjnych po wykonaniu procedury izolacji, komórki liczone, a następnie znakowano odpowiednimi przeciwciałami w celu oznaczenia komórek układu immunologicznego przy użyciu metody cytometrii przepływowej.

**Wyniki:** Znamienne statystycznie uzyskano wyniki dla poszczególnych subpopulacji limfocytów T w odniesieniu do takich czynników ryzyka jak: Płeć, wiek, obecność miażdżycy zarostowej kończyn dolnych, palenie tytoniu oraz stosowanie Ace-Inhibitorów. Korelacje występowały w zależności od determinantów klinicznych w tkance okołonaczyniowej, ścianie tętniaka lub krwi obwodowej. U pacjentów u których nie stwierdzono skrzepliny w TAB nacieki leukocytarne CD45 jak i limfocytarne CD3 nie wykazują różnic statystycznie istotnych. Istotna statystycznie pozostaje różnica w obecności subpopulacji limfocytów CD8+ ( $p=0.033$ ).

U kobiet stwierdzono większe różnice w nacieku leukocytarnym CD45 w tkance okołonaczyniowej ( $p=0,004$ ), jak również dominującą grupą leukocytów były limfocyty T ( $p=0,003$ ) a dominującą subpopulację stanowiły CD4+ ( $p=0,003$ ).

W zależności od wieku zaobserwowano istotny statystycznie obniżenie ilości leukocytów a zwłaszcza limfocytów T we krwi obwodowej ( $p=0,012$ ).

U pacjentów u których nie stwierdzono miażdżycy kończyn dolnych jako choroby współistniejącej stwierdzono większy naciek w tkance okołonaczyniowej i odpowiednio były to nacieki leukocytarne CD45 ( $p=0,058$ ) jak i limfocytów T ( $P=0,088$ ). Statystycznie istotne wyniki uzyskano w subpopulacji dominującej w postaci limfocytów CD8+ ( $p=0,031$ ). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie w przypadku nacieku leukocytarnego CD45 ( $P=0,068$ ) nie było różnic istotnych statystycznie. U pacjentów palących tytoń nie wykazano istotnie statystycznie różnic w nacieku leukocytarnym CD45 w ścianie tętniaka ( $P=0,082$ ). Znamienne statystycznie okazały się różnice u pacjentów nie stosujących Ace-inhibitory zwłaszcza w subpopulacji limfocytów CD4 ( $p=0,016$ ).

Nie odnaleziono również zależności istotnych statystycznie dla innych czynników ryzyka jak i stosowanych leków t.j.: kwasu acetylosalicylowego, blokerów kanału wapniowego, diuretyków jak i  $\beta$ -adrenolitycznych. Również nie wykazano zależności pomiędzy wartościami skali p-possum określającej ryzyko zgonu pooperacyjnego w stosunku do nacieków leukocytarnych.

W obserwacjach odległych uzyskano informację o 59 pacjentach. W analizie powikłań nie uwidoczniło się związków z naciekami leukocytarnymi jak i procentowymi zmianami ilości leukocytów w badanej krwi.

**Podsumowanie i wnioski:** Determinanty kliniczne tj. płeć, wiek, obecność miażdżycy zarostowej kończyn dolnych, palenie tytoniu oraz stosowanie Ace-Inhibitorów mają wpływ na wielkość nacieku leukocytarnego w przebiegu procesu zapalnego w TAB. Wykazanie związków pomiędzy występowaniem oraz dynamiką rozwoju tętniaka a procesami zapalnymi może przyczynić się do opracowania nowych sposobów diagnostyki i polepszenia leczenia zachowawczego TAB tym samym obniżając koszty leczenia i przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjentów.

**Słowa klucze: tętniak aorty brzusznej (TAB), limfocyty T, leukocyty, proces zapalny, determinanty kliniczne,**

**Abstract:**

**Introduction:** Etiopathogenesis of abdominal aortic aneurysm (AAA) is still not fully understood and the area of research and discussion. The occurrence of AAA is from 1,3%- 12,% and is related with sex, mainly in men. The risk of rupture AAA increases with age and the mortality is notified from 80% to 95%. Due to nowadays research there is a plenty of risk factors of AAA and it is assumed that are related to changes in the aortic wall connected with ageing.

Nowadays is known that processes connected with ageing and inflammatory provide changes in the structure of the aorta include fragmentation and degradation of elastin, increased collagen fibres and increased the concentrations of Advanced Glycation End-products AGEs. Furthermore there are processes of sclerosis of abdominal arteries subsequently decrease of vessels (vasa vasorum). Additionally the biochemical processes like decrease of producing nitric oxide in tunica interna, increasing of extracellular matrix, concentrations of fibronectin and glycozaminoglycans in media layer of abdominal aorta tunica media, leads to decrease of the flexibility of the abdominal aorta. In consequence it becomes dilated and damaged the walls of the abdominal aorta and the formation of the aneurysm occurs.

Immunohistochemical studies showed that AAA are characteristic by degradation of elastin and collagen fibres in media layer (tunica media), increase of thickening the smooth muscles and increase of inflammatory processes and oxidative stress.

The influence of modified risk factors like: smoking, obesity, hypertension, atherosclerosis on inflammatory processes in the wall and perivascular tissue of AAA can have a significant impact on prevention of AAA .

**The aim :** The aim of the study was to assess the correlations of the infiltration of the leukocytes and T-cells infiltration in the wall of AAA and the clinical determinants.

The additional aim was to assess short term and long term complications after AAA repair.

**Material and methods:** To this study were recruited 81 patients undergoing AAA repair ; mean age 68 y.o. The age of the youngest patient 45 y.o., the oldest 84 y. o. In the study group were involved 51 patients (n=51), mainly men.

AAA fragment was collected from the place of minimal enlargement, called as "neck" of the aneurysm (neck area- NA), to the place of maximum enlargement (maximal dilatation- MD). Additionally perivascular tissue was collected in the maximal dilatation- MD- area.



The peripheral blood and a part of the aneurysm unnecessary for assessment leucocytes concentration was collected.

In the laboratory cells from abdominal aorta were isolated by enzymatic digestion, and peripheral blood was subjected to lysis. Cells were analyzed by flow cytometry.

**Results:** The significant results in statistical analysis were found in correlation between subpopulations of lymphocytes and associated risk factors like: age, sex, smoking, obesity, hypertension, atherosclerosis, ACE- Inhibitors depending on the area of AAA- perivascular tissue, AAA- wall and peripheral blood.

In patients without Intraluminal thrombus (ILT) T cell infiltration was higher than in patients with ILT. There was a significant difference in subpopulation of lymphocytes CD8+ ( $p=0.033$ ). There was a statistically significant difference in leukocytes infiltration in perivascular tissue in women ( $p=0.004$ ) also the dominated group were leukocytes, lymphocytes T cells ( $p=0.003$ ) and their subpopulation CD4+ ( $p=0.003$ ).

According to age there was significant statistically decrease in leukocytes especially lymphocytes T cells in peripheral blood ( $p=0.012$ ).

Patients without atherosclerosis as a associated disease has no significant difference in leukocytes infiltration ( $p=0.058$ ) and lymphocytes T ( $p=0.088$ ) infiltration in perivascular tissue. There were significant differences in CD8 lymphocytes subpopulation ( $p=0.031$ ). There was no significant difference of leukocytes infiltration ( $p=0.068$ ) in patients with hypertension. There was no significant difference in patients smoking cigarettes. ( $p=0.082$ ). Significant difference were found in patients taking ACE-inhibitors and was observed in subpopulation lymphocytes CD4 ( $p=0.016$ ).

There was no statistical differences for other risk factors and used drugs as: diuretics, acetylsalicylic acid,  $\beta$ -adrenolitics and calcium channel blockers.

Also there was no statistically difference in P-possum stratification due to leukocytes infiltration. In long term observation in 59 patients there was no differences between leukocytes infiltration and amount of leukocytes in peripheral blood.

**Conclusions:** Female has statistically difference in leukocytes, lymphocytes T (especially CD4+) infiltration in perivascular tissue. There are no differences in AAA wall.

Patients without atherosclerosis has no statistically differences in leukocytes, lymphocytes T infiltration in AAA wall but CD8+ subpopulation infiltration was decreased. The same differences was observed in AAA without ILT.

There was no significant differences in leukocytes CD45, and lymphocytes T in patients with hypertension.

There was no significant differences in leukocytes CD45, and lymphocytes T in patients with hypertension and P-possum stratification. The same observation was with long term complications.

**Key words: abdominal aorta aneurysm (AAA), lymphocytes T, Leukocytes, inflammation process, clinical determinants**

## **Spis tabel.**

Tabela nr 1: Charakterystyka częstości występowania tętniaków aorty brzusznej w zależności od wieku, płci, pochodzenia demograficznego, rasy, czynników ryzyka oraz stylu życia [86]

Tabela 2: Zależność średnicy TAB do ryzyka jego pęknięcia.

Źródło: Sourabh Aggarwal, et al.: Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review Exp Clin Cardiol 011 Spring; 16(1): 11–15.

Tabela 3 Charakterystyka kliniczna wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (n=81)

Tabela 4 Charakterystyka kliniczna pacjentów spełniających kryteria włączenia n=51

Tabela 5 Cechy morfologiczne tętniaka aorty brzusznej pacjentów włączonych do badania

Tabela 6: Różnica w nacieku limfocytów T CD3 tkanki okołonaczyniowej w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Tabela 7: Różnica w nacieku leukocytarnym CD3 w ścianie tętniaka u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

Tabela 8: Różnice w naciekach CD3 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów z TAB gdzie stwierdzono obecność skrzepliny w tętniaku.

Tabela 9: Różnice w naciekach CD3 ściany tętniaka u pacjentów z TAB gdzie stwierdzono obecność skrzepliny w tętniaku..

Tabela 10: Różnica w nacieku leukocytarnym w ścianie tętniaka u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

Tabela 11: Różnica w nacieku leukocytarnym tkanki okołonaczyniowej u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

Tabela 12: Różnica w nacieku leukocytarnego CD45 od obecności nadciśnienia jako choroby współistniejącej.

Tabela 13: Różnica w nacieku leukocytarnego CD45 u pacjentów palących tytoń.

Tabela 14: Wczesne 30 dniowe powikłania po planowej operacji tętniaka aorty brzusznej [142, 143].

Tabela 15: Zestawienie powikłań wczesnych w grupie pacjentów objętych badaniem n=59..

Tabela 16: Występowanie sumaryczne wszystkich powikłań w zależności od nacieku leukocytarnego (A) i limfocytów T (B,C,D) w ścianie tętniaka. Dokonano porównań częstości powikłań w grupie pacjentów wykazujących infiltracje powyżej (>Me) i poniżej (<=Me) mediany..

Tabela 17: Tab. 13: Występowanie sumaryczne wszystkich powikłać w zależności od nacieku leukocytnego (A) i limfocytów T (B,C,D) w tkance okołonaczyniowej tętniaka . Dokonano porównań częstości powikłań w grupie pacjentów wykazujących infiltracje powyżej ( $>Me$ ) i poniżej ( $\leq Me$ ) mediany .

Tabela 18: Występowanie sumaryczne wszystkich powikłać w zależności od nacieku limfocytów T (A) jak i poszczególnych subpopulacji limfocytów CD4-B i CD8-C,) we pacjentów operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej . Dokonano porównań częstości powikłań w grupie pacjentów wykazujących infiltracje powyżej ( $>Me$ ) i poniżej ( $\leq Me$ ) mediany ...

Tabela 19: Przewidywana długość życia w latach dla pacjentów z TAB ze względu na wiek i płeć.

## Spis rycin.

Rycina 1: Obraz śródoperacyjny tętniaka aorty brzusznej o rozmiarach 6cm (zdjęcie po stronie lewej) oraz 11cm wraz z tętniakiem tętnicy biodrowej prawej ( po stronie prawej).

Rycina 2: Schematyczne przedstawienie komórek stanu zapalnego w TAB. Po stronie lewej prawidłowa aorta. Po stronie prawej ukazane komórki stanu zapalnego. Limfocyty T, makrofagii początkowo migrują do warstwy zewnętrznej ( adventitia) a następnie środkowej (intima). Prozapalne Th1 oraz Th2 komórki całą ścianę aorty, komórki przeciwzapalne T reg i Th2 naciekając warstwę zewnętrzną. Przewaga makrofagów M1 jest większa niż M2. Zmiany degradacyjne zachodzą w warstwie środkowej gdzie znajdują się włókna elastynowe oraz mięśniówka gładka

Źródło: Matthew A Dale.; Inflammatory cell phenotypes in AAAs; their role and potential as targets for therapy Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Aug; 35(8): 1746–1755.

Rycina 3: Tomografia komputerowa z zastosowanym kontrastem (po lewej) przedstawiająca pacjenta z tętniakiem aorty brzusznej. Rekonstrukcja 3D (po prawej) przedstawiająca tętniaka aorty brzusznej)

Źródło: materiał własny.

Rycina 4: Przedstawienie schematyczne protezy naczyniowej ze sposobem jej wszycia  
Źródło:<https://www.nqvascular.com.au/services/aortic-disease/abdominal-thoracic-aortic-aneurysm-s/> Dostęp z dnia 15.07.2019r.

Rycina 5: Sposób implantacji stentgrafta do tętniaka aorty brzusznej. Źródło:  
<https://www.nqvascular.com.au/services/aortic-disease/abdominal-thoracic-aortic-aneurysm-s/> Dostęp z dnia 15.07.2019r;..

Rycina 6: Przykładowy wycinek ściany tętniaka zdjęcie a przedstawia pobierany wycinek ściany aorty: a) widok od strony blaszki zewnętrznej, b) przedstawia widok ściany aorty od strony blaszki wewnętrznej wraz z widocznymi blaszkami miażdżycowymi, c) ukazuje rozdzieloną warstwę wewnętrzną i środkową od zewnętrznej. Źródło: Materiał własny.

Rycina 7: Rycina przedstawiająca ilościowe zależności pomiędzy subpopulacjami limfocytów. CD4+ oraz CD8+

Rycina 8: Ilościowy obraz nacieku leukocytnego w tkance okołonaczyniowej oraz ścianie tętniaka.

Tkanka okołonaczyniowa Me-1185,2, Q1-414,6, Q3- 2636,8. Ściana TAB Me-wynosiła 867,9kom/mg, Q1-286,9, Q3-1868,4

Rycina 9: Odsetek limfocytów T w stosunku do wszystkich leukocytów w tkance okołonaczyniowej, ścianie tętniaka oraz krwi.

Rycina 10: Procentowy udział subpopulacji limfocytów CD4 oraz CD8 do wszystkich zbadanych limfocytów T w tkance okołonaczyniowej, ścianie tętniaka oraz krwi obwodowej.

Rycina 11: Nacieki leukocytarne w tkance okołonaczyniowej w zależności od płci.

Rycina 12: Nacieki leukocytarne w ścianie TAB w zależności od płci.

Rycina 13: Różnica w nacieku limfocytów T tkanki okołonaczyniowej w zależności od płci.

Rycina 14 Różnica w nacieku limfocytów T w ścianie tętniaka w zależności od płci.

Rycina 15 Różnica w nacieku limfocytów T w tkance okołonaczyniowej subpopulacji CD4 w zależności od płci.

Rycina 16 Różnica w nacieku limfocytów T w tkance okołonaczyniowej subpopulacji CD4 w zależności od płci.

Rycina 17: Różnica w nacieku limfocytów T w tkance okołonaczyniowej subpopulacji CD8 w zależności od płci.

Rycina 18 Różnica w nacieku limfocytów T w ścianie tętniaka subpopulacji CD8 w zależności od płci.

Rycina 19: Różnica nacieku leukocytarnym dla ściany tętniaka w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Rycina 20: Różnica nacieku leukocytarnym dla tkanki okołonaczyniowej w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Rycina 21: Różnica w nacieku limfocytów CD8 ściany tętniaka w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Rycina 22: Różnica w nacieku limfocytów CD8 tkanki okołonaczyniowej w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Rycina 23: Różnica w nacieku limfocytów CD4 ściany tętniaka w zależności od współistnienia .

Rycina 24: Różnica w nacieku limfocytów CD4 ściany tętniaka w zależności od współistnienia miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.

Rycina 25: Zależność pomiędzy obecnością skrzepliny a występowaniem nacieku leukocytarnego

Rycina 26: Różnice w naciekach CD8 ściany tętniaka u pacjentów gdzie nie stwierdzono obecności skrzepliny w świetle naczynia.

Rycina 27: Różnice w naciekach CD8 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów z TAB gdzie stwierdzono obecności skrzepliny w świetle naczynia.

Rycina 28: Różnice w naciekach CD4 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów z TAB gdzie stwierdzono obecności skrzepliny w świetle naczynia.

Rycina 29: Różnice w naciekach CD4 w ścianie tętniaka w stosunku do obecności skrzepliny w świetle naczynia.

Rycina 30: Różnice w naciekach CD3 ściany tętniaka u pacjentów z TAB u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

Rycina 31: Różnica w nacieku CD3 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace-Inhibitory.

Rycina 32: Różnica w nacieku CD8 tkanki okołonaczyniowej u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace-Inhibitory.

Rycina 33: Różnice w naciekach CD3 ściany tętniaka u pacjentów z TAB u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace-Inhibitory.

Rycina 34: Różnica w nacieku limfocytów CD4 u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

Rycina 35: Różnica w nacieku limfocytów CD4 u pacjentów stosujących i nie stosujących Ace Inhibitory.

Rycina 36: Różnica w nacieku leukocytarnym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie.

Rycina 37: Różnica w nacieku limfocytów T u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie

Rycina 38: Różnica w nacieku limfocytów T u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie

Rycina 39: Różnica w nacieku limfocytów CD8 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie

Rycina 40: Różnica w nacieku limfocytów CD8 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie

Rycina 41: Różnica w nacieku subpopulacji CD4 w ścianie tętniaka u pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie.

Rycina 42: Różnica w nacieku subpopulacji CD4 w tkance okołonaczyniowej u pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie.

Rycina 43 Różnica w nacieku subpopulacji CD4 w tkance okołonaczyniowej u pacjentów z palących.

Rycina 44 Różnica w nacieku limfocytów T u pacjentów palących.

Rycina 45 Różnica w nacieku limfocytów T u pacjentów palących.

Rycina 46 Różnica w nacieku subpopulacji CD8 u pacjentów palących.

Rycina 47 Różnica w nacieku subpopulacji CD8 u pacjentów palących.

Rycina 48 Różnica w nacieku subpopulacji CD4 w ścianie tętniaka u pacjentów palących.

Rycina 49 Różnica w nacieku subpopulacji CD4 w ścianie tętniaka u pacjentów palących.

Ryc 50. Wiek w zależności od % zawartości limfocytów T (CD3+; CD4+ oraz CD8+; odpowiednio A,B,C) we krwi krążącej (dane przedstawiono jako całkowitej zawartości komórek % CD45+).

