

**Streszczenie pracy doktorskiej lek. Doroty Studzińskiej pt. „*Concomitant vascular pathologies in patients with abdominal aortic aneurysm and incidence and predictors of myocardial and renal injury after selected vascular procedures*”**

**(„*Współwystępowanie patologii naczyniowych u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej oraz czynniki ryzyka oraz częstość występowania uszkodzenia serca i nerek u pacjentów po wybranych zabiegach naczyniowych*”)**

**Wstęp:** Tętniak aorty brzusznej (AAA – abdominal aortic aneurysm) jest najczęstszym tętniakiem występującym w populacji osób starszych, a jego obecność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania tętniaków w innych łożyskach naczyniowych. W świetle najnowszych zaleceń leczeniem z wyboru staje się endowaskularne zaopatrzenie tętniaka aorty brzusznej (EVAR – endovascular aneurysm repair) z uwagi na znacznie mniejszą częstość powikłań okołoperacyjnych, w tym niższą śmiertelność, w porównaniu do operacji metodą otwartą.

Badania pokazują, że zarówno okołoperacyjne uszkodzenie serca jak i ostre uszkodzenie nerek (AKI – acute kidney injury) są częstymi powikłaniami po zabiegach pozasercowych, zwykle przebiegają bezobjawowo i niezależnie od siebie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonu w ciągu 30 dni po zabiegu oraz wydłużeniem czasu hospitalizacji. Obecnie brakuje badań określających czynniki ryzyka oraz częstość występowania uszkodzenia serca i nerek po zabiegu EVAR. Brak jest również badań na dużej grupie pacjentów z AAA, opisujących rzeczywistą częstość występowania patologii naczyniowych, mogących mieć wpływ na przebieg i wyniki zabiegu operacyjnego.

**Material i metody:** Badanie miało charakter retrospektywny, składało się z czterech etapów i przeprowadzono je w Szpitalu Zakonu Bonifratrów w Krakowie. Do trzeciego etapu badań dodatkowo włączono pacjentów z Centre Hospitalier de l’Universite de Montreal w Montrealu.

W pierwszym etapie badań dokonano analizy 937 angiogramów komputerowych aorty brzusznej i jej odgałęzień u pacjentów z rozpoznaniem AAA lub tętniakiem aorty piersiowo-brzusznej (TAAA – thoracoabdominal aortic aneurysm) typu II–IV wg Klasyfikacji Crawforda, którzy nie byli do tej pory operowani z tego powodu. Grupa badawcza składała się z 784 mężczyzn (83,8%) oraz 153 kobiet (16,3%), a mediana wieku wyniosła 73 lata.

Analizowano częstość występowania: 1) dodatkowych tętnic nerkowych, 2) zaaortalnej lewej żyły nerkowej, 3) nerki podkowiastej, 4) ektopowej lokalizacji nerek w miednicy, 5) nietypowego odejścia tętnic nerkowych.

W drugim etapie badań dokonano analizy 933 angiogramów komputerowych aorty brzusznej i jej odgałęzień u pacjentów z rozpoznaniem AAA lub TAAA typ II–IV wg Klasyfikacji Crawforda, którzy nie byli do tej pory operowani z tego powodu. Chorzy z rozwarstwieniem aorty zostali wykluczeni z analizy. Grupa badawcza składała się z 782 mężczyzn (83,8%) oraz 151 kobiet (16,2%). Mediana wieku wyniosła 73 lata. Określono częstość występowania prawdziwych tętniaków tętnic biodrowych, udowych wspólnych, nerkowych i trzewnych (pień trzewny, t. krezkowa górna, t. krezkowa dolna, t. śledzionowa), obecność istotnych zwężeń w tętnicach nerkowych i biodrowych oraz częstość występowania atrofii nerek i oraz przewlekłej choroby nerek (CKD – chronic kidney disease) w stadium G4–G5). Uzyskane wyniki porównano w dwóch wyodrębnionych grupach pacjentów: z wyłącznie podnerkowym AAA (859 chorych) oraz z nadnerkowym AAA (74 chorych). Do trzeciego etapu badań włączono 267 pacjentów, którzy przebyli zabieg EVAR. Grupa badawcza składała się z 231 mężczyzn (86,5%) oraz 36 kobiet (13,5%). Średnia wieku w grupie badanej wyniosła 75,8 lat. Dokonano retrospektywnej analizy historii choroby pacjentów, zestawiając ze sobą dane przed-, śród- i pooperacyjne. Uszkodzenie serca zostało

zdefiniowane jako wzrost stężenia troponiny w ciągu 24–72h po zabiegu (wartości odcięcia dla poszczególnych troponin (Tn): TnT  $\geq$  0,03 ng/ml, wysokoczuła TnT  $\geq$  20 ng/l, ultraczuła TnI Vidas  $\geq$  19 ng/l i TnI Vidas  $\geq$  0,01 ug/l) zgodnie z definicjami przedstawionymi w badaniach VISION i MANAGE. Z kolei AKI zdefiniowano jako wzrost stężenia kreatyniny  $\geq$  27 umol lub wzrost 1,5 razy w stosunku do wartości przed zabiegiem obserwowany do dnia wypisu ze szpitala.

Do czwartego etapu badań włączono 72 pacjentów, którzy przebyli zabieg endarterektomii tętnicy szyjnej. Grupa badawcza składała się z 49 mężczyzn (68,1%) oraz 23 kobiet (31,9%), a mediana wieku wyniosła 68,5 lat. Dokonano retrospektywnej analizy historii chorób pacjentów, zestawiając ze sobą dane przed-, około- i pooperacyjne. Uszkodzenie serca zostało zdefiniowane jako wzrost stężenia troponiny w ciągu 24–72h po zabiegu powyżej 99 percentyla górnej granicy normy (wartości odcięcia dla poszczególnych troponin: wysokoczuła TnT  $\geq$  14 ng/l, ultraczuła TnI Vidas  $\geq$  19 ng/l i TnI Vidas  $\geq$  0,01 ug/l) zgodnie z definicją przedstawioną w Czwartej Uniwersalnej Definicji Zawału Serca.

**Wyniki:** W pierwszym badaniu odnotowano częstotliwość występowania anomalii anatomicznych oraz zmian naczyniowych w obrębie nerek. Dodatkowe tętnice nerkowe opisano u 185 pacjentów (19,7% badanej populacji), najczęściej stwierdzano obecność pojedynczej dodatkowej lewej tętnicy nerkowej (9,3%). Ponadto, 3,5% badanych miało dodatkowe tętnice nerkowe zlokalizowane obustronnie. Zaaortalną lewą żyłę nerkową uwidoczono u 16 osób (1,7%). Co więcej, w badanej populacji odnotowano również: 2 przypadki nerki podkowiastej, 2 przypadki niskiego odejścia prawej tętnicy nerkowej od aorty (tuż nad rozwidleniem) oraz 1 przypadek ektopowo zlokalizowanej lewej nerki w miednicy. W drugim etapie badań określono częstość występowania patologii naczyniowych (tętniaków w odgałęzieniach aorty brzusznej oraz zwężeń w tętnicach nerkowych i biodrowych) w całej badanej populacji oraz stwierdzono, że w grupie pacjentów z nadnerkowym AAA częściej obserwowano tętniaki tętnic biodrowych wspólnych, wewnętrznych, udowych wspólnych, trzewnych, zwężenia w tętnicach nerkowych, atrofię nerek oraz występowanie CKD w stadium G4–G5.

W trzecim etapie badań uzyskano szereg obserwacji na temat wpływu czynników okołooperacyjnych na częstość występowania uszkodzenia mięśnia sercowego oraz nerek po zabiegu EVAR. W badanej populacji uszkodzenie mięśnia sercowego wystąpiło u 29,2% chorych, podczas gdy AKI doświadczyło 9,4% z nich. Z wykorzystaniem regresji logistycznej ustalono, że wiek, punktacja w skali RCRI (The Revised Cardiac Risk Index)  $\geq$  3, punktacja w skali ASA (American Society of Anesthesiologists) wynosząca 4, wydłużenie czasu trwania zabiegu (o każde 60 minut) i spadek stężenia hemoglobiny (o każde 10 g/l) po operacji są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia uszkodzenia serca u pacjentów po zabiegu EVAR. Z kolei do niezależnych czynników ryzyka wystąpienia AKI należą przedoperacyjny eGFR (estimated glomerular filtration rate)  $<$  60 ml/min oraz wydłużenie czasu trwania zabiegu (o każde 60 minut).

W ostatnim, czwartym etapie badań odnotowano, że najczęstszym powikłaniem sercowonaczyniowym po endarterektomii tętnicy szyjnej było uszkodzenie mięśnia sercowego, które wystąpiło u 24,6% chorych i u większości pacjentów przebiegało bezobjawowo. Zawał serca rozpoznany zgodnie z Czwartą Uniwersalną Definicją wystąpił zaledwie u jednego pacjenta (1,4%).

#### **Wnioski:**

(1) U pacjentów z nadnerkowym AAA w porównaniu do chorych z wyłącznie podnerkowym AAA częściej obserwuje się tętniaki tętnic biodrowych, udowych wspólnych oraz trzewnych i zwężenia w tętnicach nerkowych. W tej grupie chorych częściej odnotowuje się również obecność atrofii nerek oraz przewlekłej choroby nerek w stadium G4–G5. Powyższe dane wskazują na obecność bardziej zaawansowanej tętniakowej degeneracji oraz większego

nasilenia procesu miażdżycowego w niektórych łożyskach naczyniowych u pacjentów z nadnerkowym AAA w porównaniu do chorych z wyłącznie podnerkowym AAA.

(2) Uszkodzenie serca oraz nerek jest częstym powikłaniem obserwowanym po zabiegach naczyniowych i w większości przypadków przebiega bezobjawowo. Dlatego wskazane jest rutynowe oznaczanie stężenia troponiny oraz kreatyniny w pierwszych dobach po zabiegach naczyniowych celem wychwycenia tych powikłań i wdrożenia leczenia.

(3) Wiek, RCRI  $\geq$  3, punktacja w skali ASA = 4, wydłużenie czasu trwania zabiegu (o każde 60 minut) i spadek stężenia hemoglobiny (o każde 10 g/l) po operacji są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia uszkodzenia serca u pacjentów po zabiegu EVAR.

(4) Przedoperacyjny eGFR < 60 ml/min oraz wydłużenie czasu trwania zabiegu (o każde 60 minut) stanowią niezależne czynniki ryzyka wystąpienia AKI u pacjentów po zabiegu EVAR.

(5) Częste występowanie anomalii anatomicznych i zmian naczyniowych w obrębie nerek u chorych z AAA sugerują konieczność ich wnikliwego poszukiwania przed zabiegiem naprawczym tętniaka.

**Słowa kluczowe:** tętniak aorty brzusznej, zwężenie tętnicy nerkowej, endowaskularne zaopatrzenie tętniaka aorty, okołoperacyjne uszkodzenie serca, okołoperacyjne ostre uszkodzenie nerek.

## Summary

**Introduction:** Abdominal aortic aneurysm (AAA) is the most common arterial aneurysms occurring in the elderly population and its presence is associated with an increased risk of aneurysms in other vascular areas.<sup>1–3</sup> Endovascular aneurysm repair (EVAR) is currently the intervention of choice in the management of infrarenal aortic aneurysms due to improved short-term morbidity and mortality compared to open surgical repair.

Recent reports revealed that perioperative myocardial injury and acute kidney injury (AKI) are frequent after noncardiac surgery, mostly asymptomatic and have both been shown to be independently associated with higher 30-day mortality, and prolonged length of hospital stay. So far, there are no available studies on risk factors and the incidence of myocardial and kidney injury following EVAR as well as on the prevalence of concomitant vascular pathologies, which can have important clinical implication in regarding to planning and performing surgical procedure due to AAA.

**Material and methods:** It was a retrospective study consisted of the four research stages and carried out at St John Grande's Hospital in Kraków. In addition, to the third research stage, the patients from Centre Hospitalier de l'Université de Montreal in Montreal were included. In the first stage of the study, evaluation of 937 computed tomography angiography scans of abdominal aorta and its branches, carried out in patients with diagnosed AAA and thoracoabdominal aneurysms (TAAA) type II–IV according to Crawford classification, with no history of abdominal aortic surgery, were performed. The research group consisted of 784 men (83,8%) and 153 women (16,3%) with the median age of 73,0 years. The prevalence of following anomalies were analysed: 1) accessory renal arteries, 2) retroaortic left renal vein, 3) horseshoe kidney, 4) ectopic kidneys located in pelvis, 5) atypical originating of main renal artery from the aorta.

In the second stage of the study, evaluation of 933 computed tomography angiography scans of abdominal aorta and its branches, carried out in patients with diagnosed AAA and TAAA type II–IV according to Crawford classification, with no history of abdominal aortic surgery and aortic dissection, were performed. The research group consisted of 782 men (83,8%) and 151 women (16,2%) with the median age of 73,0 years. For the purpose of the study the patients were divided into two groups. Group 1 consisted of 859 patients with solely infrarenal AAA and Group 2 comprised 74 patients with suprarenal AAA. The prevalence of: true aneurysms

of iliac, common femoral, renal, visceral arteries, stenoses of iliac and renal arteries, renal atrophy and chronic kidney disease (CKD) in stadium G4 and G5 were evaluated in the entire population and compared between the study groups.

A total of 267 patients who underwent EVAR were enrolled to the third stage of the study. The research group consisted of 231 men (86,5%) and 36 women (13,5%) at the mean age of 75,8 years. A retrospective analysis of patients' medical records was performed and pre-, intra- and postoperative data were analyzed. Myocardial injury was defined as a troponin elevation within 24–72 hours after surgery (cut-offs used for each type of troponin (Tn): TnT  $\geq$  0,03 ng/ml, high-sensitivity TnT  $\geq$  20 ng/l, ultra-sensitivity TnI Vidas  $\geq$  19 ng/l i TnI Vidas  $\geq$  0,01 ug/l) according to the definitions established in VISION and MANAGE trials. AKI was defined as an increase of creatinine serum concentration  $\geq$  27  $\mu$ mol/l or  $\geq$  1.5-fold increase in serum creatinine compared to baseline level occurring within the hospital stay after surgery.

A total of 72 patients who underwent carotid endarterectomy were enrolled to the fourth stage of the study. The research group consisted of 49 men (68,1%) and 23 women (31,9%) with the median age of 68,5 years. A retrospective analysis of patients' medical records was performed and pre-, peri- and postoperative data were analyzed. Myocardial injury was defined as a troponin level elevation over the 99th percentile upper reference limit for troponin I and T (i.e. high-sensitivity troponin T  $\geq$  14 ng/l, high-sensitivity troponin I Vidas  $\geq$  19 ng/l and troponin I Vidas  $\geq$  0,01 ug/l) based on the definition presented in the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction.

**Results:** In the first study the prevalence of renal vascular and anatomical anomalies were established. Accessory renal arteries were found in 185 patients (19,7% of the study population), a single accessory left renal artery was the most common detected anomalies (9,3%). In 3,5% of participants bilateral accessory renal arteries were observed. Retroaortic left renal vein was discovered in 16 patients (1,7%). Moreover, in the study population following anomalies were observed: 2 cases of horseshoe kidney, 2 cases of low originating of right main renal artery from the aorta and 1 case of ectopic left kidney located in pelvis.

The prevalence of concomitant vascular pathologies (aneurysms of the aortic branches as well as iliac and renal arteries stenoses) in patients with AAA were described in the second stage of the study. Higher prevalence of common iliac artery aneurysms, internal iliac artery aneurysms, common femoral artery aneurysms, visceral artery aneurysms, renal artery stenosis, renal atrophy and severe CKD were observed in patients with suprarenal AAA in comparison to the individuals with solely infrarenal demonstration of AAA.

The third stage of the study provided a series of observations on the influence of perioperative factors on the incidence of myocardial and renal injury following endovascular aortic repair. Myocardial injury occurred in 29,2% of patients while AKI developed 9,4% of them. In a multivariable analysis, the following variables were associated with an increased risk of myocardial injury: age, Revised Cardiac Risk Index score  $\geq$  3, The American Society of Anesthesiology score of 4, duration of surgery (per each hour) and perioperative drop in hemoglobin concentration (per 10 g/l). Predictors of AKI were duration of surgery (per each hour) and preoperative eGFR (estimated glomerular filtration rate)  $<$  60 ml/min.

The last, fourth stage of the study revealed that the most common cardiovascular complication after carotid endarterectomy was myocardial injury which occurred in 24,6% of patients and was asymptomatic in the most individuals. Myocardial infarction diagnosed according to the Universal Definition occurred in one patient (1,4%).

### **Conclusions:**

(1) The higher prevalence of iliac, common femoral and visceral artery aneurysms and the greater incidence of renal artery stenosis as well as renal atrophy and CKD in stadium G4–G5 in patients with suprarenal AAA in comparison to the individuals with solely infrarenal AAA

confirm the existence of more advanced aneurysmal and atherosclerotic diseases in particular vascular areas in this group of patients.

(2) Myocardial and renal injury are common complication following EVAR and the majority of patients remain asymptomatic. Therefore, routine measurement of troponin and creatinine levels is recommended in the first days after vascular surgery to diagnose these complications and to implement treatment.

(3) Age, Revised Cardiac Risk Index score  $\geq 3$ , The American Society of Anesthesiology score 4, duration of surgery (per each hour) and perioperative drop in hemoglobin concentration (per 10 g/l) are independent predictors of myocardial injury following EVAR.

(4) Preoperative eGFR  $< 60$  ml/min and duration of surgery (per each hour) are independent predictors of AKI following EVAR.

(5) The frequent occurrence of renal vascular and anatomical anomalies in patients with AAA suggests the necessity of performance meticulous preoperative evaluation of anatomical relations.

**Key words:** abdominal aortic aneurysm, renal artery stenosis, endovascular aneurysm repair, perioperative myocardial injury, perioperative acute kidney injury