

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Wojciecha Mrowieckiego

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Guzik

Temat pracy doktorskiej: „*Determinanty kliniczne nacieków zapalnych w tętnicach aorty brzusznej*” – monografia

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 leukocytnym 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 leukocytnego.

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 około naczyniowej ($p=0,004$), 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 β -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 uwidoczono 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,

STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM

Introduction: Ethiopathogenesis 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 arteria 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 proceses in the wall and perivascular tissue of AAA can have an 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 man.

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). Additionall 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 differences 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, β -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: Females 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