



Wydział Lekarski II
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Norbert Zapotoczny

Ocena zmian okołoperacyjnych poziomu czynnika tkankowego (TF) i jego inhibitora (TFPI) u chorych z tętniakiem aorty brzusznej leczonych metodą klasyczną i wewnątrznaczyniową

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: **prof. dr hab. n. med. Wojciech Witkiewicz**

Poznań 2014

Rozprawa doktorska jest częścią projektu „Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej, współfinansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego, w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013 realizowanego w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu, Ośrodku Badawczo-Rozwojowym.”

Panu prof. dr hab. Wojciechowi Witkiewiczowi
składam serdeczne podziękowania
za nieocenioną pomoc w realizacji rozprawy doktorskiej
oraz cenne rady i wskazówki podczas jej opracowywania.

Pani prof. dr hab. Marii Kotschy
składam głębokie wyrazy wdzięczności
za poświęcony czas, cierpliwość
oraz merytoryczne uwagi.

Żonie i Rodzicom
dziękuję za wsparcie, wyrozumiałość
i wiarę.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
1. Wstęp.....	7
1.1 Definicja.....	7
1.2 Epidemiologia.....	7
1.3 Patogeneza.....	7
1.4 Diagnostyka	9
1.5 Leczenie operacyjne.....	11
1.5.1 Operacja klasyczna.....	12
1.5.2 Operacja wewnątrznacyniowa.....	12
1.5.3 Powikłania spowodowane zaburzeniami hemostazy	13
1.6 Proces krzepnięcia	14
1.6.1 Czynn timer tkankowy.....	14
1.6.2 Inhibitor zależnej od czynn timer tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI).....	16
2. Cele.....	18
3. Materiał i metody.....	19
3.1 Charakterystyka pacjentów.....	19
3.2 Materiał badawczy.....	22
3.3 Oznaczanie stężenia TF w osoczu	22
3.4 Oznaczanie stężenia TFPI w osoczu.....	22
3.5 Analiza statystyczna.....	23
4. Wyniki.....	24
5. Omówienie wyników i dyskusja.....	48
5.1 Stężenia TF i TFPI.....	48
5.1.1 Grupa referencyjna.....	48
5.1.2 Grupa z TAB.....	49
5.2 Wpływ chorób współistniejących na stężenie TF w grupie pacjentów z TAB.....	49
5.2.1 Niedokrwienie kończyn.....	49
5.2.2 Nadciśnienie tętnicze.....	50
5.3 Wpływ chorób współistniejących na stężenie TFPI w grupie pacjentów z TAB.....	50
5.3.1 Nadciśnienie tętnicze.....	50

5.3.2 Choroby przewodu pokarmowego.....	51
5.3.3 Otyłość	51
5.3.4 Miażdżycy tętnic.....	51
5.4 Zmiany stężeń TF i TFPI podczas operacji.....	52
5.4.1 Zmiany stężenia TF	52
5.4.2 Zmiana stężenia TFPI.....	53
5.5 Zmiany stężeń TF i TFPI w zależności od wielkości TAB.....	53
5.6 Zmiany stężeń TF i TFPI w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i zastosowanego stentgraftu.....	54
5.7 Zmiany stężeń TF i TFPI u pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne.....	54
5.8 Zależność zmian stężeń TF i TFPI od grubości skrzepliny.....	55
6. Wnioski.....	56
7. Streszczenie w języku polskim.....	57
8. Streszczenie w języku angielskim.....	58
9. Literatura.....	59
10. Spis rycin i tabel.....	64
10.1 Spis rycin.....	64
10.2 Spis tabel.....	64
Załącznik.....	67

Indeks skrótów

ABI - współczynnik kostka-ramię (ang. ankle-brachial index)

APTT - czas kaolinowo-kefalinowy

BMI - wskaźnik masy ciała, wskaźnik Queteleta II (ang. body mass index)

EVAR - operacja wewnątrznaczyniowa tętniaka (ang. endovascular aneurysm repair)

HRP - peroksydaza chrzanowa

IFN - interferon

IL - interleukina

MMPs - metaloproteiny macierzy, (ang. matrix metalloproteinases)

MRI - rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)

OAR - operacja otwarta tętniaka (ang. open aneurysm repair)

PET - pozytronowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)

POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PT - protrombina

RCKiK - Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa

TAB - tętniak aorty brzusznej

TF - czynnik tkankowy (ang. tissue factor)

TFPI - inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. tissue factor pathway inhibitor)

TIA - przemijający atak niedokrwienny (ang. transient ischemic attack)

TMB - tetrametylobenzydyna

TNF α - czynnik martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor α)

t-PA - tkankowy aktywator plazminogenu (ang. tissue plasminogen activator)

u-PA - urokinazowy aktywator plazminogenu (ang. urokinase plasminogen activator)

1. Wstęp.

Tętniak aorty brzusznej (TAB) jest chorobą o złożonej i wciąż niejasnej etiologii. W jego powstawaniu biorą udział procesy biomechaniczne, biochemiczne oraz czynniki genetyczne. Jak dotąd nie opracowano skutecznych zasad profilaktyki a jedynym sposobem leczenia tętniaka pozostają operacje chirurgiczne.

Pierwsze udane operacje przeprowadzono w drugiej połowie XX wieku. W roku 1951 Ch. Dubost wyciął tętniaka rekonstruując aortę chorego przy użyciu fragmentu aorty piersiowej pobranej ze zwłok. W następnych latach liczba udanych operacji zaczęła rosnąć. Miało to związek z rozwojem inżynierii biomedycznej i powstaniem pierwszych protez naczyniowych.

Pierwsze udane próby zaopatrzenia tętniaka przy pomocy stentgraftu podjął w 1987 roku M. Wołodos, który pomyślnie zaopatrzył tętniaka rzekomego aorty piersiowej, jednak światową sławę zyskał J. C. Parodi, który w roku 1990 z powodzeniem wszczepił stentgraft z powodu tętniaka aorty brzusznej.

Obecnie otwarta chirurgia zostaje coraz częściej zastępowana przez małoinwazyjne metody wewnątrznaczyniowe. Wraz z postępem nauki i wiedzy dziedzina ta przeżywa gwałtowny rozwój.

1.1 Definicja.

Tętniak jest chorobą naczyń tętniczych, której etiologią jest degeneracja ściany naczynia. W miejscu zmiany naczynie ulega odcinkowemu poszerzeniu, którego średnica przekracza 50% szerokości naczynia w miejscu niezmiennym. Tętniaki najczęściej lokalizują się w aorcie. Ze wszystkich odcinków aorty najczęściej występują w odcinku brzuszny - ok. 53,9%, z czego większość w odcinku podnerkowym [1].

1.2 Epidemiologia.

Badania epidemiologiczne dowodzą, że tętniaki aorty brzusznej występują u ok. 2,5 procent populacji, z czego pięciokrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Przyjmuje się, że tętniaki zaczynają się pojawiać w 5. dekadzie życia a częstość ich występowania rośnie z wiekiem, osiągając szczyt wykrywalności w 7. dekadzie. Po 60 roku życia wykrywa się je u 6-7% mężczyzn [2, 3]. W populacji kobiet procesy powstawania tętniaków następują o ok. 10 lat później [4, 5, 6].

1.3 Patogeneza.

Etiologia powstawania tętniaka aorty brzusznej wciąż nie jest do końca wyjaśniona. W badaniach histologicznych w ścianie tętniaka wykryto cechy przewlekłego stanu zapalnego, zmniejszenie liczby komórek mięśni gładkich, destrukcję włókien elastyny i przebudowę macierzy pozakomórkowej [7-10]. Do powstania tętniaka predysponują czynniki genetyczne i środowiskowe, takie jak wiek, męska płeć, palenie tytoniu, rodzinne występowanie tętniaków czy współistnienie przepuklin [11]. Dowiedziono także korelacji ich powstawania z nadciśnieniem tętniczym [12] i miażdżycą [13].

Degeneracja ściany aorty, prowadząca do powstania tętniaka, to bardzo złożony proces biochemiczny, który ciągle nie został do końca poznany. Uważa się, że proces ten jest zależny od trzech głównych mechanizmów:

- proteolitycznej degradacji tkanki łącznej ściany aorty,
- procesów zapalnych i immunologicznych,
- oddziaływania sił biomechanicznych na ścianę aorty [14].

Do proteolitycznego uszkodzenia błony środkowej i przydanki dochodzi na skutek degradacji elastyny i kolagenu przez proteazy cystynowe, metaloproteinazy macierzy (ang. matrix metalloproteinases, MMPs) i proteazy serynowe. Badania na tkankach ludzkich tętniaków wykazały obecność niewielkich ilości proteazy serynowej i elastazy neutrofilowej, podczas gdy MMPs i proteazy cysteinowe występowały w dużych ilościach. Obecność tych elastaz i kolagenaz została stwierdzona w wewnętrznych składnikach ściany naczynia, takich jak komórki mięśni gładkich czy fibroblasty, mogą one być także wyprodukowane przez makrofagi. Proteazy serynowe, takie jak tkankowy aktywator plazminogenu (ang. tissue plasminogen activator, t-PA) i urokinazowy aktywator plazminogenu (ang. urokinase plasminogen activator, u-PA), są produkowane przez komórki śródbłonna oraz makrofagi i mogą aktywować MMPs. MMP-2, MMP-9 i MMP-12 powodują degradację elastyny, podczas gdy MMP-1 i MMP-13 powodują rozkład kolagenu. W tkankach tętniaków stwierdzono podwyższone stężenie wszystkich tych MMPs. Proteazy cysteinowe, katepsyna S i katepsyna K, są produkowane przez komórki mięśni gładkich i makrofagi. Biorą one udział w degradacji elastyny [7].

Udział w procesie proteolitycznym makrofagów dowodzi, że odpowiedź zapalna i immunologiczna odgrywają kluczową rolę w patogenezie tętniaka aorty brzusznej. Przewlekłe zapalenie z obecnością limfocytów i makrofagów stanowi główną histologiczną cechę ścian tętniaków. Uważa się, że te wnikające komórki produkują cały szereg zapalnych cytokin, takich jak

czynnik martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor α , TNF α), interferon γ (IFN), interleukiny-1 β (IL), IL-6, IL-8 i IL-10, mających miejscowy i układowy wpływ na zmiany w macierzy i wspomaganie chemotaksji [7].

Tętniaki aorty brzusznej oraz blaszki miażdżycowe, zwężające światło naczyń, pojawiają się najczęściej w podnerkowym odcinku aorty, dużo rzadziej w aorcie piersiowej. Miejscowa podatność na te procesy chorobowe może mieć związek z wieloma czynnikami, takimi jak różnice w strukturze ściany naczynia, procesy odpornościowe i miejscowe warunki hemodynamiczne. W szczególności odmienne warunki biomechaniczne, takie jak turbulentny przepływ i zwiększone ciśnienie działające na ścianę naczynia, predysponują ten odcinek układu tętniczego do powstawania wczesnych zmian miażdżycowych, które mogą się z kolei przyczyniać się do powstawania tętniaków aorty brzusznej [14].

W patogenezie tętniaka aorty brzusznej ważną rolę odgrywają enzymy z grupy proteaz tkankowego oraz osocznego układu krzepnięcia i fibrynolizy. W powstawaniu, powiększaniu i pękaniu tętniaka istotną rolę odgrywa u-PA i plazmina ściany aorty. Lokalna aktywacja płytek i osocznego układu krzepnięcia doprowadza do powstania skrzepliny przyściennej wypełniającej światło tętniaka. Wykazano istotną korelację pomiędzy objętością skrzepliny a szybkością powiększania się objętości tętniaka, obserwowanej w badaniach obrazowych 3D, co może oznaczać, że zachodzące w niej procesy krzepnięcia i fibrynolizy pełnią kluczową rolę w przebiegu choroby, wpływając na wzrost tętniaka i ryzyko pęknięcia [15].

U chorych z tętniakiem aorty brzusznej dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy procesami zapalnymi, krzepnięciem i fibrynolizą krwi. Czynniki zapalne i postępująca degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej powodują uszkodzenie śródbłonna, co z kolei aktywuje kaskadę krzepnięcia. Powiązania pomiędzy układem hemostazy i reakcją zapalną mają istotne znaczenie kliniczne dlatego są przedmiotem wielu badań naukowych.

1.4 Diagnostyka

Bardzo ważną częścią diagnostyki jest zebranie dokładnego wywiadu, a w szczególności zidentyfikowanie czynników ryzyka miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych, rodzinie występujących chorób aorty, zwłaszcza obecności tętniaków, rozwarstwienia aorty i nagłych zgonów.

Większość tętniaków aorty brzusznej pozostaje bezobjawowa lub skąpoobjawowa a ich wykrycie jest dziełem przypadku. Początkowe objawy tętniaka mogą przywołać na myśl inne choroby i być powodem późnego rozpoznania choroby właściwej.

Do klasycznych objawów wczesnych należą:

- uczucie tętnienia i dyskomfortu w okolicy śródbrzusza i podbrzusza,
- tętniący opór w okolicy pępka wyczuwalny w badaniu palpacyjnym,
- dolegliwości bólowe podbrzusza - mogą się pojawić podczas szybkiego powiększania się tętniaka lub jego pęknięcia,
- bóle pleców w okolicy lędźwiowej, czasami promieniujące do pośladków - najczęściej diagnozowane jako objawy dyskopatii kręgosłupa.

Do objawów spotykanych rzadziej należą:

- drobne ogniska martwicy w zakresie palców stóp (tzw. blue toe syndrome) - związane z mikrozatorowością obwodowych naczyń tętnicznych, powstała na skutek odrywania się fragmentów skrzepliny ze światła tętniaka,
- objawy uciskowe - częsta mikcja i uczucie parcia na mocz (ucisk na pęcherz moczowy), nudności, wymioty (ucisk na dwunastnicę), kolka nerkowa, wodonercze (ucisk na moczowód), obrzęki kończyn dolnych (ucisk na żyły biodrowe), żylaki powrózka nasiennego (ucisk na żyły jądrowe).

Badanie fizykalne musi obejmować dokładną palpację jamy brzusznej, pomiary ciśnienia tętniczego, badanie tętna na wszystkich kończynach z oznaczeniem współczynnika kostka-ramię, osłuchiwanie jamy brzusznej i dużych naczyń tętnicznych. Szmerzy naczyniowe mogą być spowodowane turbulentnym przepływem w morfologicznie zmienionej aorticie i tętnicach [16].

Badania laboratoryjne w wykrywaniu tętniaka aorty brzusznej nie są specyficzne, wykonuje się je głównie w celu identyfikacji i oceny stopnia zaawansowania towarzyszących chorób układu sercowo-naczyniowego. Jak dotąd nie zidentyfikowano swoistego biomarkera sugerującego obecność tętniaka.

Badaniem najczęściej wykrywającym tętniaka aorty brzusznej jest ultrasonografia. Jest to badanie tanie, szeroko dostępne i nieinwazyjne. Dzięki rozpowszechnieniu tej metody, tętniaki bezobjawowe mogą być wykrywane przypadkowo, podczas rutynowej diagnostyki innych chorób. Niekorzystne rezultaty leczenia pękniętych tętniaków aorty brzusznej (śmiertelność 60-70%) kontrastują z bardzo dobrymi wynikami leczenia planowego (przeżycie > 95%) i skłaniają do pytania o potrzebę wprowadzenia badań przesiewowych u pacjentów z grupy ryzyka.

Badaniem o najszerzym zastosowaniu w ocenie tętniaków jest tomografia komputerowa z opcją angiografii. Polega ona na wykonaniu klasycznej tomografii po podaniu dożylnego kontrastu. Dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik obrazowania, takich jak rekonstrukcje 3D, można precyzyjnie określić wymiary tętniaka, a na podstawie stosunków anatomicznych układu tętniczego, określić i zaplanować dalsze postępowanie. W przypadku leczenia wewnątrznaczyniowego wymiarowanie tętniaka, aorty i pozostałych tętnic pozwala na skonstruowanie odpowiedniego stentgraftu dla konkretnego pacjenta.

Badanie tomograficzne ma również zastosowanie podczas kontroli w okresie pooperacyjnym. Ujawnia ono ewentualne powikłania, takie jak przecieki, niedrożność ramion stentgraftu lub zmiany morfologiczne tętnic.

Badanie arteriograficzne, jako badanie inwazyjne, nie ma zastosowania w diagnostyce przedoperacyjnej, jest za to niezastąpione w trakcie operacji wewnątrznaczyniowej, podczas której podawanie kontrastu pozwala na określenie warunków anatomicznych i pozycjonowanie systemu stentgraftu.

Inne badania obrazowe, takie jak rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging, MRI) lub pozytronowa tomografia emisyjna (positron emission tomography, PET) z uwagi na duże koszty i małą dostępność, nie znalazły szerszego zastosowania.

1.5 Leczenie operacyjne.

Nieleczony tętniak ulega systematycznemu poszerzeniu. Przyjmuje się, że jego średnica powiększa się o ok. 10% rocznie. Największym zagrożeniem jest jego pęknięcie. Prowadzi ono do masywnego krwotoku prowadzącego do wstrząsu, niewydolności wielonarządowej i zgonu.

Tętniaki aorty brzusznej są przyczyną 1-3% zgonów u mężczyzn pomiędzy 65-85 rokiem życia w krajach rozwiniętych [17]. Tętniaki są najczęściej stwierdzane u mężczyzn po 55. roku życia, rzadko pękają przed 65. rokiem życia [4].

Jedynym skutecznym sposobem leczenia tętniaka jest leczenie operacyjne. Kwalifikacją do leczenia jest średnica tętniaka większa niż 50-55 mm lub szybkie powiększanie się tętniaka o 6-7 mm przez 6 miesięcy lub 10 mm w ciągu roku [5, 6].

Ryzyko pęknięcia tętniaka o średnicy poniżej 40 mm jest niewielkie i szacuje się je na ok. 0,5%, wzrasta ono wraz z powiększaniem się tętniaka i w przedziale 50-60 mm wynosi już 3-15% a powyżej 80 mm nawet 30-50% [18].

1.5.1 Operacja klasyczna (otwarta).

Operacja klasyczna (otwarta, ang. open aneurysm repair, OAR) polega na wycięciu tętniaka aorty i wszczępieniu protezy naczyniowej. Operację przeprowadza się uzyskując szeroki dostęp operacyjny przez otwarcie jamy brzusznej w linii pośrodkowej. Po rozsunięciu jelit i przecięciu otrzewnej, otwiera się przestrzeń zaotrzewnową i preparuje aortę brzuszną z tętniakiem oraz tętnice biodrowe. Po podaniu heparyny, zaciska się aortę pomiędzy tętniakiem a odejściem tętnic nerkowych klemem naczyniowym. Kolejne klemy zakłada się na tętnice biodrowe. Po podwiązaniu tętnicy kręzkowej dolnej, odchodzącej od tętniaka, rozcina się worek tętniaka i usuwa z jego światła masy miażdżycowo-zakrzepowe. Po dopasowaniu długości i średnicy protezy naczyniowej, przy jej pomocy, wykonuje się rekonstrukcję aorty. Po zwolnieniu klemów i uzyskaniu hemostazy, protezę naczyniową obszywa się resztkami worka tętniaka. W zależności od rozległości tętniaka, do rekonstrukcji aorty używa się protez prostych (ok. 70%) lub rozwidlonych.

Najczęstszymi powikłaniami jest krwawienie z zespożeń, powikłania sercowe, nerkowe i mózgowo, związane z utratą krwi i spadkiem ciśnienia tętniczego w trakcie operacji oraz niedokrwienie jelit, związane z podwiązaniem tętnicy kręzkowej dolnej. Część powikłań jest związana z ogólnym znieczuleniem i mechaniczną wentylacją pacjenta.

1.5.2 Operacja wewnątrznaczyniowa.

Operacja wewnątrznaczyniowa (ang. endovascular aneurysm repair, EVAR) polega na wprowadzeniu do światła tętniaka stentgraftu, który zabezpiecza aortę i odcina dopływ krwi do worka tętniaka. Stentgraft jest połączeniem stentu i protezy naczyniowej - na metalowe rusztowanie nawleczona jest membrana o właściwościach protezy naczyniowej. Cały system wprowadza się przez tętnice obwodowe (najczęściej udowe) i rozpręża w świetle aorty doprężając balonem.

Operacje wewnątrznaczyniowe wiążą się z mniejszym urazem okołoperacyjnym - dostęp do tętnicy obwodowej uzyskuje się przez niewielkie nacięcie, mniejszym ryzykiem krwawienia i wahaniami ciśnienia tętniczego. Do operacji pacjent jest najczęściej znieczulany poprzez podanie środka znieczulającego do kanału rdzenia kręgowego - podczas zabiegu jest przytomny i oddycha samodzielnie. Szkodliwymi czynnikami, na działanie których pacjent jest narażony podczas operacji, są promieniowanie jonizujące oraz dożylny środek cieniujący, który wykazuje działanie nefrotoksyczne.

Operacje wewnątrznacyniowe przynoszą korzyść głównie pacjentom w podeszłym wieku, z licznymi obciążeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego a także w przypadku pęknięcia tętniaka, zmniejszając ryzyko zgonu w okresie okołoperacyjnym o ok. 20-40% [1].

1.5.3. Powikłania spowodowane zaburzeniami hemostazy

W trakcie zabiegów operacyjnych u chorych z tętniakiem aorty brzusznej pojawiają się nagłe krwotoki, które mogą być spowodowane wrodzonymi zaburzeniami hemostazy lub indukowane lekami. Pacjenci leczeni operacyjnie z powodu tętniaka aorty brzusznej, obarczeni są często chorobami współistniejącymi, ze względu na podeszły wiek. W leczeniu internistycznym coraz częściej stosowane są leki, które mają wpływ na procesy krzepliwości krwi. Mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku podczas operacji.

Z drugiej strony niektóre choroby współistniejące, np. miażdżyca, czerwienica prawdziwa, trombofilia, choroby nowotworowe, mogą przyczyniać się do wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych, zwłaszcza podczas operacji, w których dochodzi do znacznej utraty krwi lub nagłych spadków ciśnienia tętniczego.

W praktyce klinicznej wykonuje się standardowe badania krzepliwości krwi, takie jak czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), współczynnik INR i stężenie protrombiny (PT), na podstawie których, jak pokazuje doświadczenie, nie można skutecznie ocenić zagrożenia związanego z nadmiernym krwawieniem lub powstawaniem zakrzepów. Ryzyko wystąpienia takich powikłań powinno być rozpoznane przed operacją. Dotychczas nie opracowano uniwersalnej procedury diagnostycznej, która pozwoliłaby na prawidłową ocenę ryzyka wystąpienia takich powikłań w trakcie trwania zabiegów. Standardowe analizy krwi przed zabiegiem nie uwzględniają dokładniejszych badań hemostazy. Należy przypuszczać, iż wdrożenie nowych metod oceniających hemostazę, spowoduje zmniejszenie powikłań okołoperacyjnych, związanych z zaburzeniami hemostazy pacjentów poddawanych operacjom z powodu tętniaka aorty brzusznej.

Obecnie nie ma zaleceń rutynowego monitorowania hemostazy pierwotnej we krwi operowanych pacjentów, jednak obserwacje kliniczne powikłań okołoperacyjnych wyraźnie skłaniają do podjęcia badań w kierunku ustalenia standardów takich analiz [19, 20].

1.6 Proces krzepnięcia.

Proces krzepnięcia krwi jest zjawiskiem zmiany fazy krwi z płynnej w stałą, zwaną *in vitro* skrzepem, a *in vivo* zakrzepem. W warunkach fizjologicznych pozwala on na uszczelnienie uszkodzonych ścian naczyń, chroniąc organizm przed utratą krwi. W tym skomplikowanym procesie, zwanym obecnie hemostazą, udział bierze kilkanaście różnych czynników krzepnięcia, ich inhibitorów i płytek krwi, a głównym efektem jest przejście rozpuszczalnego białka osocza - fibrynogenu, w nierozpuszczalną fibrynę.

Obecnie przyjętym modelem procesu krzepnięcia jest model komórkowy, który zakłada oddziaływanie białek krzepnięcia z powierzchnią błony komórkowej płytek, komórek podśródbłonkowych i komórek śródbłonka. Zgodnie z tym modelem proces krzepnięcia jest inicjowany przez tworzenie kompleksu pomiędzy czynnikiem tkankowym (ang. tissue factor, TF), występującym na powierzchni fibroblastów, komórek śródbłonka i mięśni gładkich, w wyniku uszkodzenia ściany naczynia a aktywnym czynnikiem VII (VIIa), zwykle obecnym w śladowych ilościach w krwi krążącej. Jest to tzw. faza inicjacji. Kompleksy TF-VIIa katalizują konwersję czynnika X do Xa na fibroblastach prezentujących TF. Czynniki Xa aktywuje przemianę protrombiny (czynnik II) w trombinę (czynnik IIa).

Kolejnym etapem jest faza wzmocnienia, w której ta początkowo ograniczona ilość trombiny aktywuje czynniki V, VIII i XIII na powierzchni płytek krwi. Po aktywacji trombiny płytki zmieniają kształt i w efekcie eksponują ujemnie naładowaną błonę fosfolipidową, co stwarza doskonałe warunki do gromadzenia różnych czynników krzepnięcia oraz dalszego tworzenia się trombiny przy udziale VIIIa i IXa (faza wzmocnienia). Zgodnie z tym modelem komórkowym, TF w drodze zewnątrzpochodnej jest głównym komórkowym inicjatorem krzepnięcia krwi w organizmie człowieka oraz głównym regulatorem hemostazy i tworzenia zakrzepów, czyli trombogenezy [21-24].

1.6.1 Czynniki tkankowy (TF).

TF jest białkiem o masie cząsteczkowej 47 kDa. Dawniej znany był jako tromboplastyna tkankowa i III czynnik krzepnięcia krwi. Po raz pierwszy został on oczyszczony z ludzkiego mózgowia przez Broze i wsp.. Tkankami bogatymi w TF jest także płuco, łożysko, płyn owodniowy a także niektóre tkanki nowotworowe, zwłaszcza rak piersi i czerniak.

Gen kodujący TF jest zlokalizowany na chromosomie 1 i zawiera 6 eksonów. TF jest prezentowany na komórkach układu naczyniowego. W ścianie naczyń TF jest stale eksponowany w komórkach śródbłonna i podśródbłonkowych, takich jak komórki mięśni gładkich naczyń, umożliwiając szybką inicjację procesu krzepnięcia w przypadku uszkodzenia naczyń. Dla odmiany komórki śródbłonna i monocyty w fizjologicznych warunkach nie prezentują TF, dzięki czemu nie dochodzi do kontaktu komórkowego TF z krążącą krwią. Niemniej jednak w określonych warunkach na tych komórkach może dojść do ekspresji i aktywacji TF w odpowiedzi na niektóre bodźce, a szczególnie na uszkodzenie ściany naczyń, a monocyty i makrofagi w warunkach stanu zapalnego rozpoczynają ekspresję TF na swojej powierzchni. Proces ten zachodzi pod wpływem czynników towarzyszących zapaleniom, takim jak reaktywne białko C i inne. [25-30].

Czynnik tkankowy jest białkiem transbłonowym składającym się z trzech części:

- podbłonowej (wewnątrzkomórkowej), składającej się z 21 aminokwasów,
- przezbłonowej, składającej się z 23 aminokwasów,
- nadbłonowej, która jest najdłuższa i zawiera 219 aminokwasów.

W części nadbłonowej występuje fragment łańcucha zbudowanego z dwóch domen fibronektyny połączonych ze sobą koniec do końca. Część nadbłonowa może się oddzielać od komórki i tym sposobem uwalniać się do krwi i płynów ustrojowych. W cząsteczce TF występują dwa mostki siarczkowe w pozycjach 49–57 oraz 186–209 [31, 32].

TF bierze również udział w procesach związanych z proliferacją i migracją komórek śródbłonna i mięśni gładkich naczyń, a także w stanach zapalnych. Jest on odpowiedzialny za proces neowaskularyzacji nowotworów i powstawanie przerzutów. Komórki nowotworowe wytwarzają duże ilości TF w sposób ciągły i niekontrolowany, co wiąże się z częstym występowaniem powikłań zakrzepowo-zatorowych [30].

Układ hemostazy zapewnia właściwe funkcjonowanie mechanizmów, odpowiedzialnych za płynność krwi w łożysku naczyniowym oraz zapobiega utracie krwi na skutek uszkodzenia naczyń. W procesie tym aktywnie uczestniczy układ krzepnięcia i fibrynoliza. Prawidłowe funkcjonowanie hemostazy i mechanizmów jej kontroli chroni organizm przed stanami patologicznymi, które mogą pojawiać się w ustroju pod postacią skaz krwotocznych i powstawania zakrzepów. Skazy krwotoczne pojawiają się wówczas, gdy uszkodzony śródbłonek tętnicy traci właściwości antykoagulacyjne i uwalnia do krwioobiegu prozakrzepowy czynnik tkankowy TF, który jest głównym inicjatorem procesu krzepnięcia. Jest to tak zwany TF rozpuszczalny (ang. *soluble*), krążący (ang. *circulating*) lub TF “powstały we krwi” (ang. *blood born TF*). Ta postać TF jest

związana z mikrocząsteczkami produkowanymi przez mięśnie gładkie, komórki śródbłonka, leukocyty i płytki krwi, mogą one także pochodzić z blaszek miażdżycowych. Badania wykazały, że wszystkie czynniki ryzyka powstawania miażdżycy mogą powodować wzrost stężenia TF we krwi pacjentów. Są to przede wszystkim cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu i hiperlipidemia [39]. Jego stężenie z kolei obniżają leki przeciwnadciśnieniowe [34], normalizacja glikemii [35] i redukcja stężenia cholesterolu i trójglicerydów [36].

W warunkach fizjologicznych stężenie TF w krwioobiegu jest śladowe, a jego uwolnienie do krwi powoduje powstanie kompleksu TF/VIIa wywołującego kaskadę krzepnięcia krwi przez aktywację osoczowych czynników X i IX. W dalszym etapie dochodzi do wzmocnienia procesu krzepnięcia i przekształcenia protrombiny w trombinę, kluczowy enzym układu koagulacyjnego [20].

1.6.2 Inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. tissue factor pathway inhibitor, TFPI).

In vivo TF i aktywacja zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia krwi jest regulowana przez specyficzny i główny fizjologiczny inhibitor układu krzepnięcia znany jako inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia - TFPI. Został on po raz pierwszy wyizolowany z komórek nowotworowych hepatocytów (Hep G2) [37]. Jest on glikoproteiną o masie cząsteczkowej 34–40 kD, w zależności od rodzaju połączonych z nim lipoprotein. TFPI związany z LDL składa się z 276 aminokwasów. Należy do rodziny białkowych inhibitorów typu Kunitza.

W rekombinowanym TFPI można wyróżnić 3 domeny:

- k-1 - hamuje VIIa, tworząc kompleks TF/VIIa/TFPI zależnie od obecności wapnia,
- k-2 - hamuje Xa, tworząc z nim kompleks Xa/TFPI niezależnie od obecności wapnia,
- k-3 - bierze udział w wiązaniu TFPI z lipoproteinami osocza [38].

Największa ilość TFPI występuje w śródbłonku naczyń (50–80% puli naczyniowej). Około 10% TFPI występuje w płytkach krwi, które go uwalniają po aktywacji trombiną. Około 10–50% TFPI jest związane z lipoproteinami osocza [20, 22, 39, 40]. Poza komórkami śródbłonka naczyń TFPI może być syntetyzowany przez pobudzone fibroblasty, monocyty i megakariocyty. TFPI połączony z czynnikiem Xa łączy się i dezaktywuje kompleks TF/VIIa [24, 41].

Najnowsze badania dostarczają wielu dowodów na to, że niedobór TFPI może nie tylko zwiększać ryzyko zakrzepu, ale także przyspieszać proces powstawania zmian miażdżycowych. A zatem TFPI jest uważany za naturalny inhibitor trombogenezy.

We krwi chorych z tętniakiem aorty brzusznej obserwuje się zaburzenia hemostatyczne objawiające się nadkrzepliwością krwi, które mogą powodować powikłania okołoperacyjne. Ponadto, zaburzenia procesu hemostazy współistnieją z tętniakiem i biorą aktywny udział w jego patofizjologii. W procesie hemostazy układ krzepnięcia, fibrynoliza, ściana naczyń krwionośnych i płytki krwi, zapewniają właściwe funkcjonowanie mechanizmów odpowiedzialnych za płynność krwi w łożysku naczyniowym oraz zapobiegają jej utracie po uszkodzeniu naczyń. Jedynie prawidłowe funkcjonowanie głównych elementów hemostazy oraz sprawne działanie mechanizmów ich kontroli zabezpiecza organizm przed stanami patologicznymi, które mogą się pojawiać w ustroju pod postacią skaz krwotocznych, zakrzepów i powikłań z tym związanych. Badania nad poznaniem patomechanizmów związanych z procesem hemostazy, odpowiedzialnych za powstawanie tętniaka aorty brzusznej są przedmiotem intensywnych poszukiwań, ze względu na ich praktyczny wymiar.

Krwawienia okołoperacyjne mogą się pojawiać na skutek zaburzeń funkcji płytek krwi lub nieprawidłowego funkcjonowania czynników osoczowych hemostazy. Prawdopodobnie za opisane zjawiska odpowiedzialne są procesy związane z dysfunkcją śródbłonna, trombinogenezą i hemostazą pierwotną. Analiza kliniczna stanu pacjenta w okresie okołoperacyjnym w kontekście oceny stężenia takich parametrów krwi jak TF czy TFPI może umożliwić zmodyfikowanie standardowych procedur diagnostycznych w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia krwawień i zakrzepic. Zbadany zostanie wpływ zabiegów operacyjnych na hemostazę wtórną, dzięki czemu będzie można modyfikować leczenie przeciwplatek w okresie okołoperacyjnym. Wobec braku w dostępnej literaturze pełnych informacji na temat przyczyn zaburzeń krzepliwości u chorych z tętniakiem aorty brzusznej, celem przeprowadzonych badań jest określenie udziału wybranych parametrów hemostazy w patomechanizmie rozwoju TAB.

2. Cele.

Występowanie w obrębie tętniaków aorty brzusznej zakrzepów tętnicznych, zwanych też skrzeplinami, wskazuje na ścisły, patogenetyczny związek między tworzeniem tętniaka a aktywacją procesu krzepnięcia i powstania skrzepliny. Natomiast głównym inicjatorem zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia jest czynnik tkankowy, hamowany przez inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia, stąd te dwa czynniki zostały wybrane do badań.

W związku z niewielką liczbą publikacji na ten temat, postanowiono przebadać stężenie czynnika tkankowego i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia we krwi pacjentów z tętniakami aorty brzusznej, przygotowanych do planowych operacji - wewnątrznacyniowych i otwartych.

Wyznaczono następujące cele:

1. Oznaczenie i porównanie stężenia czynnika tkankowego i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia w zależności od czynników ryzyka i chorób towarzyszących u pacjentów z tętniakami aorty brzusznej.
2. Określenie stężeń czynnika tkankowego i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia podczas operacji tętniaków aorty brzusznej we krwi pobieranej trzykrotnie: przed, tuż po i 24 godziny po operacji.
3. Porównanie stężenia czynnika tkankowego i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia u pacjentów z tętniakami aorty brzusznej podczas operacji wewnątrznacyniowych i operacji otwartych, oraz w przypadku stosowania dwóch różnych stentgraftów: Zenith - Cook i Excluder - Gore.
4. Porównanie wielkości tętniaków i grubości skrzeplin u pacjentów z tętniakami aorty brzusznej.
5. Porównanie stężenia czynnika tkankowego i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia u pacjentów z tętniakami aorty brzusznej po wystąpieniu pooperacyjnych powikłań.

3. Materiał i metody.

3.1 Charakterystyka pacjentów.

Grupę badaną stanowiło 66 pacjentów w wieku od 50 do 86 lat, operowanych w Oddziale Chirurgii Naczyniowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, Ośrodka Badawczo-Rozwojowego z powodu TAB. Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 70,6 lat. Wśród badanych pacjentów większość stanowili mężczyźni - 59 (89,4%). Średnia wieku mężczyzn wynosiła 70,6 lat. Kobiet w grupie badanej było 7, co stanowiło 10,6%, średnia wieku kobiet wynosiła 71,9 lat.

Wśród badanych pacjentów najczęstszym schorzeniem było nadciśnienie tętnicze. Leczyło się na nie 55 (83,3%) pacjentów.

U 31 pacjentów (47%) stwierdzono występowanie chorób dróg moczowych, takich jak przerost gruczołu krokowego (14 pacjentów), przewlekła niewydolność nerek (6), kamica nerkowa (6), torbiele nerek (4), stan po nefrektomii z powodu raka nerki (2), rak gruczołu krokowego (2), stan po wycięciu gruczołu krokowego (2).

Choroba niedokrwienna serca występowała u 29 pacjentów (43,9%). Wśród nich znaleźli się pacjenci po przebyciu zawału mięśnia sercowego (19), po zabiegach wewnątrznaczyniowych i operacjach na tętnicach wieńcowych (16).

8 pacjentów (12,1%) przebyło udar mózgu, 6 pacjentów (9,1%) przebyło operacje udroźnienia tętnic szyjnych a u 1 pacjenta (1,5%) stwierdzono objawy przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA).

U 13 pacjentów (19,7%) stwierdzono objawy przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych pod postacią chromania przestankowego.

Choroby przewodu pokarmowego stwierdzono u 27 pacjentów (40,9%). Cholecystektomię przebyło 8 pacjentów, appendektomię 6 pacjentów a z powodu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy było leczonych 8 pacjentów. Stłuszczenie wątroby rozpoznano u 2 pacjentów.

W grupie pacjentów badanych stwierdzono występowanie chorób metabolicznych takich jak cukrzyca - u 14 pacjentów (21,2%) i dyslipidemia - u 6 pacjentów (9,1%). 48 pacjentów (72,7%) miało nadwagę lub było otyłych ze wskaźnikiem masy ciała (ang. body mass index, BMI) >25.

U 14 pacjentów (21,2%) z grupy badanej stwierdzono występowanie chorób układu oddechowego takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) u 8 pacjentów, astma

oskrzelowa u 2 pacjentów, 2 pacjentów przebyło operację płuc z powodu choroby nowotworowej, ponadto stwierdzono pojedyncze przypadki pylicy i przewlekłego zapalenia oskrzeli.

Jak dotąd nie określono ogólnie przyjętych norm, odzwierciedlających fizjologiczne stężenie TF i TFPI w populacji zdrowych ludzi. Wobec tego, zgodnie z zaleceniami producenta testów "American Diagnostica" określających antygen TF i TFPI, utworzono własną grupę ludzi zdrowych, tzw. grupę referencyjną.

Do grupy referencyjnej włączonych zostało 53 zdrowych wolontariuszy w wieku od 20 do 54 lat, 44 mężczyzn i 9 kobiet, którzy zgłosili się do pierwszorazowego oddania krwi w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK).

Wszystkie badania wykonano za zgodą lokalnej Komisji Bioetycznej (KB/nr 15/2014).

Każdy pacjent włączony do grupy badanej został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego z powodu tętniaka aorty brzusznej na podstawie badania tomografii komputerowej z opcją naczyniową. Podstawą kwalifikacji do leczenia operacyjnego była średnica tętniaka powyżej 50 mm. lub szybkie powiększanie się średnicy tętniaka. Z uwagi na anatomie aorty i tętnic biodrowych pacjentów podzielono na 2 grupy:

- zakwalifikowani do operacji wewnątrznaczyniowej - 46 (69,7%) pacjentów,
- zakwalifikowani do operacji otwartej - 19 (28,8%) pacjentów.

Ponadto grupę pacjentów z TAB dodatkowo przeanalizowano w zależności od średnicy tętniaka (większa lub mniejsza od 55mm) oraz ze względu na grubość przyściennej skrzepliny (większa lub mniejsza od 30mm).

Pacjentom poddanym leczeniu wewnątrznaczyniowemu wszczepiono stentgrafty aortalno-dwubiodrowe. Do operacji używano 2 systemów: Excluder produkowany przez firmę Gore oraz Zenith firmy Cook.

Szczegółową charakterystykę chorych włączonych do badania przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania.

	n - liczba (zakres)	%
Liczba badanych ogółem	66	100
Liczba kobiet/mężczyzn	7/59	10,6/89,4
Wiek	70,6 (50-86)	
Wiek kobiet	71,9	
Wiek mężczyzn	70,5	
Nadciśnienie tętnicze	55	83,3
Choroba niedokrwienna serca	29	43,9
Przebyty zawał serca	19	28,8
Zabieg na sercu	16	24,2
Przebyty udar mózgu	8	12,1
TIA	1	1,5
Udrożnienie tętnic szyjnych	6	9,1
Cukrzyca	14	21,2
Dyslipidemia	6	9,1
Choroby dróg moczowych	31	47,0
Choroby przewodu pokarmowego	27	40,9
Choroby płuc	14	21,2
Niedokrwienie kończyn	13	19,7
BMI > 25	48	72,7
EVAR	46	69,7
Stentgraft Gore Excluder	29	43,9
Stentgraft Cook Zenith	17	25,8
Operacja otwarta	19	28,8
Proteza prosta	14	21,2
Proteza rozwidlona	5	7,6
Powikłany przebieg pooperacyjny	14	21,2

3.2 Materiał badawczy.

Materiałem do badań była krew obwodowa pobierana z żyły odłokciowej do próbek z cytrynianem sodu (S-Monovette 2,9 ml, Sarstedt). Od pacjentów z grupy badanej krew pobierano trzykrotnie: przed operacją, tuż po zakończeniu operacji i 24 h po wykonaniu operacji. Próbki krwi wirowano 15 min przy 2500 rpm, następnie uzyskane w ten sposób osocze porcjowano i przechowywano w – 80 °C do czasu przeprowadzania oznaczeń. U wszystkich osób włączonych do grupy badanej i referencyjnej w zgromadzonym osoczu oznaczono stężenia TF i TFPI metodą immunoenzymatyczną fazy stałej z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych testów.

3.3 Oznaczanie stężenia TF w osoczu.

Stężenie TF oznaczano w osoczu z zastosowaniem testu IMUBIND Tissue Factor ELISA Kit (American Diagnostics, Stanford, USA), wykorzystującego przeciwciała monoklonalne rozpoznające domeny cząsteczki TF. Próbki inkubowane są w mikrodołkach opłaszczonych wychwytyjącym przeciwciałem. Drugim sprzężonym przeciwciałem specyficznym dla oznaczanej cząsteczki jest peroksydaza chrzanowa (HRP) rozpoznająca związaną TF i tworząca kompletną „kanapkę”- przeciwciało-antygen-przeciwciało. Dodanie substratu 3,3',5,5'-tetrametylobenzydyny (TMB) i jego późniejsza reakcja z HRP skutkuje zabarwieniem roztworu na niebiesko. Czułość metody jest wzmacniana poprzez dodanie stopującego roztworu kwasu siarkowego zmieniającego kolor roztworu na żółty. Stężenie TF jest określone poprzez pomiar absorbancji przy $\lambda=450$ nm i porównywanie otrzymanych wartości do tych uzyskanych na krzywej standardowej. Oznaczenie wykonano zgodnie z instrukcją producenta z wykorzystaniem czytnika płytek SPECTROstar Nano firmy BMG.

3.4 Oznaczanie stężenia TFPI w osoczu.

Stężenie TFPI oznaczano w osoczu z zastosowaniem komercyjnie dostępnego testu IMUBIND TFPI ELISA Kit (American Diagnostics, Stanford, USA), wykorzystującego królicze przeciwciała poliklonalne skierowane przeciwko ludzkiemu TFPI. Specyficzność wychwytywania przeciwciała przez natywną, skompleksowaną i skróconą formę TFPI została potwierdzona poprzez analizy Western Blot. Próbki inkubowano w mikrodołkach opłaszczonych wychwytyjącym

przeciwciałem poliklonalnym. Detekcję przeprowadzono z wykorzystaniem biotynylowanego przeciwciała monoklonalnego specyficznego dla domeny I typu Kunitz TFPI. Z kolei dodanie substratu TMB i jego późniejsza reakcja z HRP skutkowałą zabarwieniem roztworu na niebiesko. Czułość metody została wzmacniana poprzez dodanie roztworu kwasu siarkowego, zmieniającego kolor roztworu na żółty. Kolor, który się pojawia, jest proporcjonalny do ilości TFPI związanego w początkowym etapie testu. Stężenie TFPI jest określone poprzez pomiar absorbancji przy $\lambda=450$ nm i porównywanie otrzymanych wartości do tych uzyskanych na krzywej standardowej. Oznaczenie wykonano zgodnie z instrukcją producenta z wykorzystaniem czytnika płytek SPECTROstar Nano firmy BMG.

3.5 Analiza statystyczna.

Do analizy statystycznej danych zastosowano testy odpowiednie dla rozkładu (rozkład normalny lub jego brak) i wzajemnych relacji badanych parametrów. Normalność danych została sprawdzona testem D'agostino-Pearsona. Analiza zmian stężeń TF i TFPI w czasie została zbadana przy pomocy testu Friedmana z wielokrotnymi powtórzeniami metodą Conovera. Korelacja pomiędzy TF, TFPI, wiekiem, średnicą tętniaka i skrzepliny była badana przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana. Analiza badająca różnice w stężeniach TF i TFPI w osoczu względem chorób współwystępujących została przeprowadzona przy pomocy testu Manna-Whitney'a. Współczynnik istotności statystycznej ustalono na poziomie $p<0.05$. Analiza została wykonana w pakiecie statystycznym R for Windows (wersja 3.1.2).

4. Wyniki.

Badając stężenie TF i TFPI w grupie referencyjnej, uzyskano następujące wyniki:

Tabela 2. Stężenie czynnika tkankowego (TF) w grupie referencyjnej.

Wartość	TF pg/ml
Liczba - n	53
Średnia - M	149,17
Odchylenie standardowe SD	76,42
Mediana - Me	137,00
Kwartyle 25-75 p	96,50 - 197,75
Min-Max	18-290

Tabela 3. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) w grupie referencyjnej.

Wartość	TFPI ng/ml
Liczba - n	53
Średnia - M	83,87
Odchylenie standardowe SD	20,72
Mediana - Me	84,00
Kwartyle 25-75 p	69,75-97,00
Min-Max	39-121

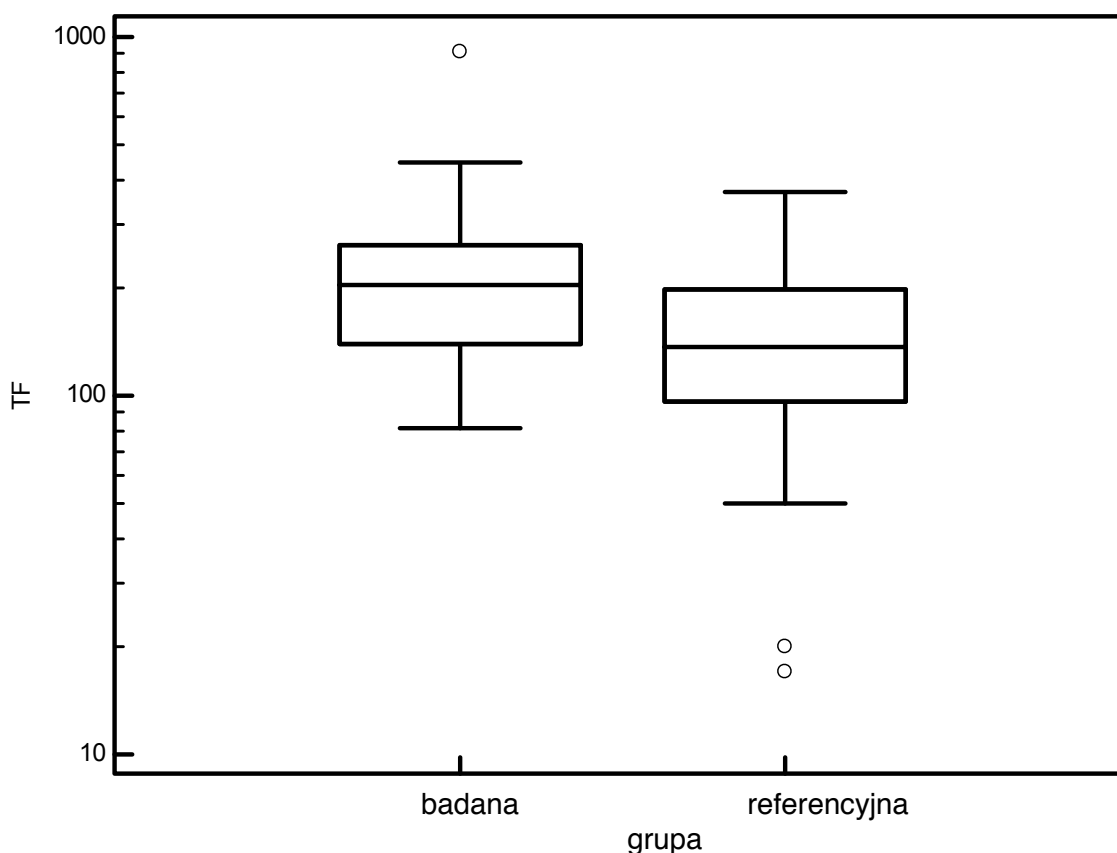
Badając stężenia TF w grupie badanej i referencyjnej stwierdzono, że w grupie badanej z TAB stężenie TF było istotnie wyższe.

Tabela 4. Porównanie stężenia czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB i w grupie referencyjnej.

	Pacjenci z TAB przed operacją	Grupa referencyjna
Liczba - n	62	53
Średnia - M	219,24	149,17
Odchylenie standardowe SD	120,71	76,42
Mediana - Me	204,50	137,00
Kwartyle 25-75 p	139,00-264,00	96,50-197,75

$p < 0,0001$

TF pg/ml



o - wyniki spoza zakresu

Ryc. I. Porównanie stężenia czynnika tkankowego (TF) w grupie badanej i referencyjnej.

Następnie przeanalizowano stężenie TFPI w grupie badanej i referencyjnej.

Tabela 5. Porównanie stężenia inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) w grupie badanej i referencyjnej.

TFPI ng/ml		
	Pacjenci z TAB przed operacją	Grupa referencyjna
Liczba - n	66	53
Średnia - M	77,03	83,87
Odchylenie standardowe SD	27,58	20,72
Mediana - Me	72,00	84,00
Kwartyle 25-75 p	51,00-103,00	69,75-97,00

p=0,088

Nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) między grupą badaną i referencyjną.

W poniższej tabeli przedstawiono wpływ czynników ryzyka i chorób towarzyszących u pacjentów z TAB przed operacją na stężenia TF i TFPI.

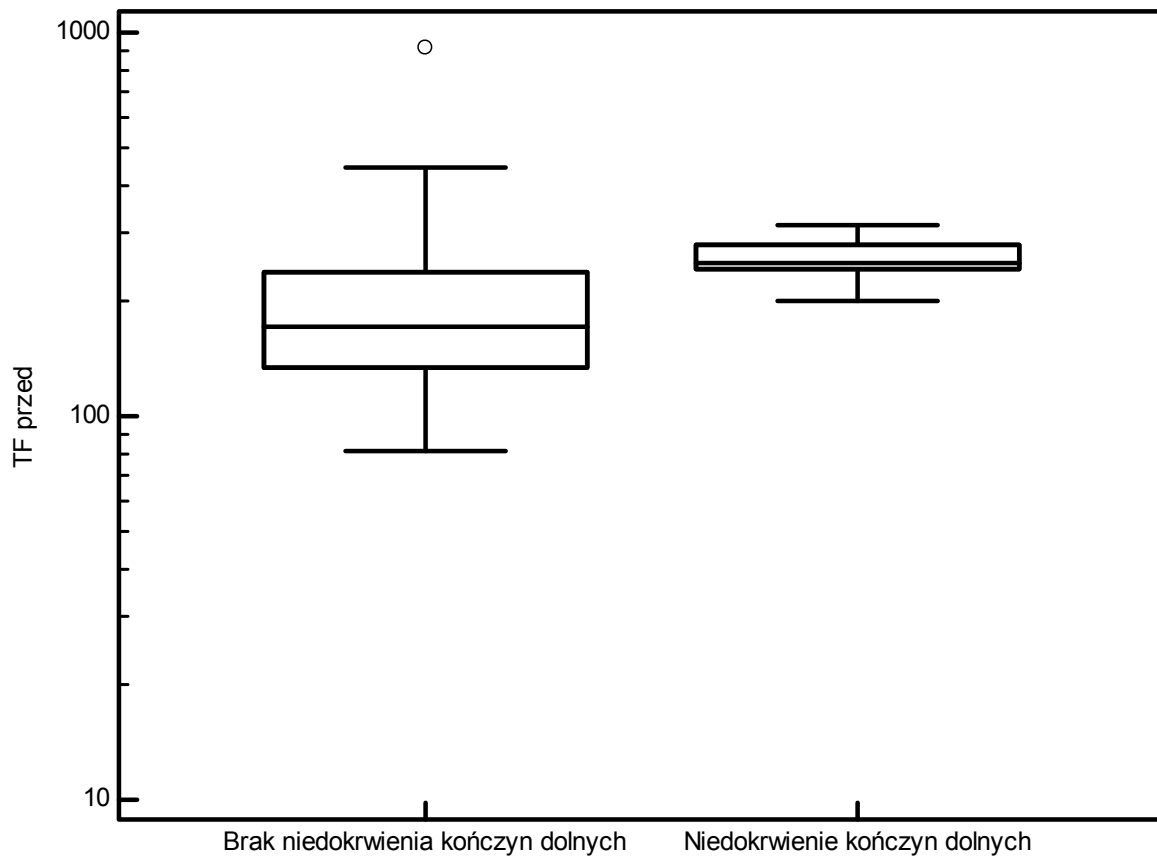
Tabela 6. Wpływ czynników ryzyka i chorób towarzyszących u pacjentów z TAB przed operacją na stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI).

Czynniki ryzyka i choroby towarzyszące	Liczba osób	%	TF	TFPI
			p	p
Płeć męska	59	89,4	0,45	0,71
Wiek > 70 lat	26	41,9	0,70	0,69
BMI > 25	48	72,7	0,21	0,027 *
TAB > 55mm	28	45,2	0,62	0,11
Grubość skrzepliny > 30mm	24	38,7	0,22	0,001 *
Niedokrwienie kończyn dolnych	13	19,7	0,003 *	0,034 *
Choroba niedokrwienna serca	29	43,9	0,086	0,034 *
Przebyty zawał serca	19	28,8	0,16	0,09
Choroby przewodu pokarmowego	27	40,9	0,16	0,13
Choroby dróg moczowych	31	47,0	0,24	0,25
Choroby płuc	14	21,2	0,32	0,26
Zabiegi na sercu	16	24,2	0,37	0,51
Cukrzyca	14	21,2	0,45	0,51
Nadciśnienie tętnicze	55	83,3	0,51	0,64
Dyslipidemia	6	9,1	0,58	0,86
Przebyty udar mózgu	8	12,1	0,60	0,93

* - wartość istotna

Czynniki ryzyka i choroby towarzyszące u pacjentów z TAB nie miały wpływu na stężenie TF z wyjątkiem niedokrwienia kończyn dolnych. Czynniki ryzyka i choroby towarzyszące częściej wpływają na stężenie TFPI niż TF u pacjentów z TAB; TFPI było istotnie wyższe u pacjentów z BMI>25, nadciśnieniem tętniczym, skrzepliną przyścienną w tętniaku o grubości >30mm i u chorych z chorobami przewodu pokarmowego.

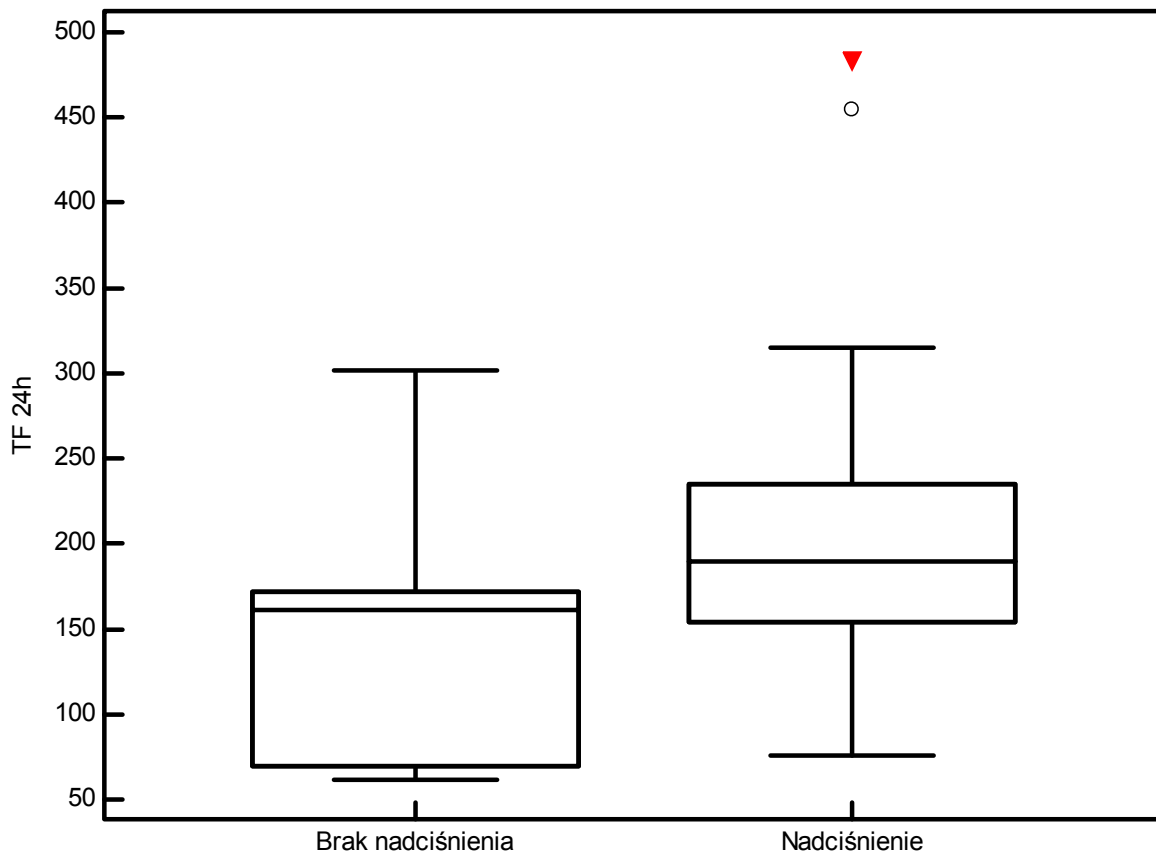
TF pg/ml



Ryc. II. Wpływ niedokrwienia kończyn dolnych na stężenie czynnika tkankowego (TF).

W grupie badanej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stężenie czynnika tkankowego (TF) uległo podwyższeniu dopiero 24 godziny po operacji (ryc.III).

TF pg/ml



Ryc. III. Wpływ nadciśnienia na stężenie czynnika tkankowego (TF) 24 godziny po operacji w grupie badanej.

W kolejnym etapie zbadano stężenie TF i TFPI w grupie pacjentów z TAB przed i po leczeniu operacyjnym.

Tabela 7. Porównanie stężenia czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB podczas operacji.

TF pg/ml			
Parametry statystyczne	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	62	62	57
Średnia - M	219,24	149,63	196,40
Odchylenie standardowe SD	120,71	77,33	82,98
Mediana - Me	204,50	144,00	184,00
Kwartyle 25-75 p	139,00-264,00	101,00-188,00	152,25-235,00

Test Kruskal-Wallis $p=0,0001$, Test Friedmana $p<0,001$

Wartości TF istotnie różnią się od siebie. Najwyższe są przed operacją, najniższe zaraz po, natomiast po 24 godzinach są wyższe niż po operacji ale niższe niż przed.

Tabela 8. Porównanie stężenia inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji.

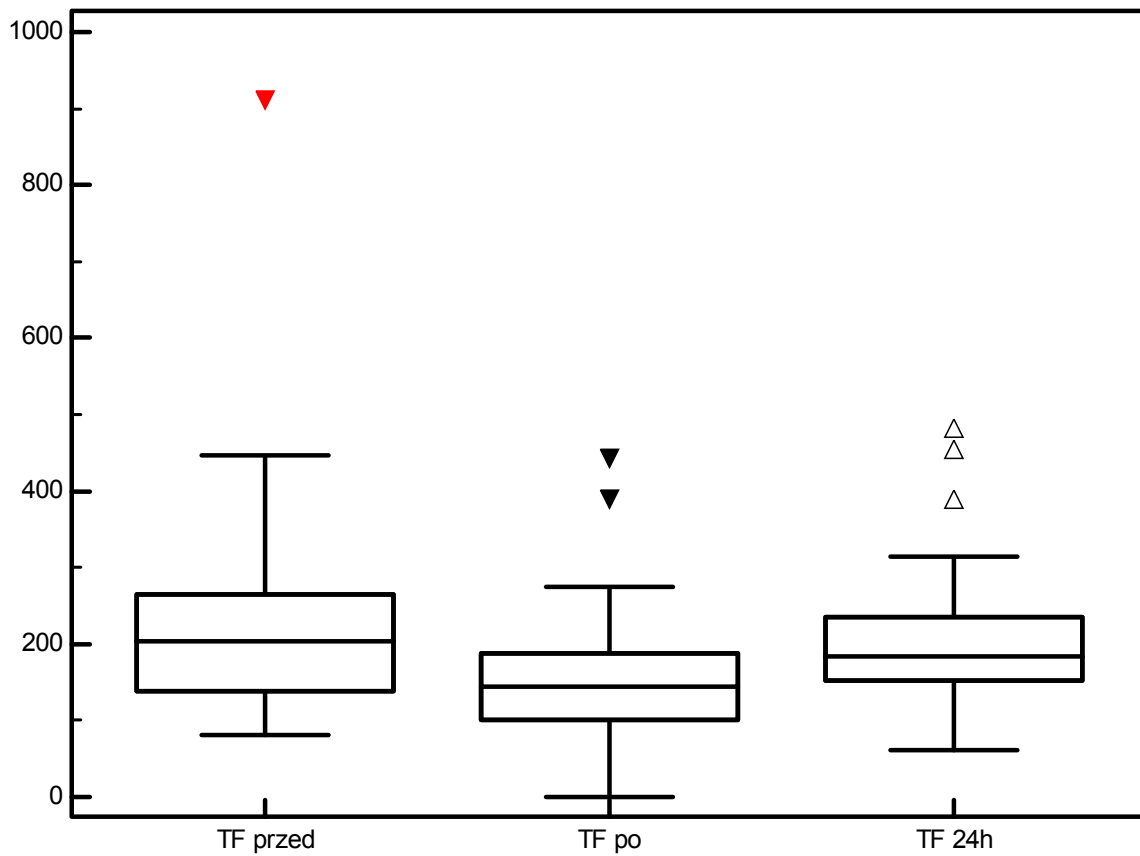
TFPI ng/ml			
Parametry statystyczne	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	65	65	59
Średnia - M	77,03	94,28	91,42
Odchylenie standardowe SD	27,58	33,57	53,14
Mediana - Me	72,00	95,00	78,00
Kwartyle 25-75 p	51,00-103,00	67,25-114,50	51,25-111,50

Test Kruskal-Wallis $p=0,0208$, test Friedmana $p<0,001$

Wartości TFPI istotnie różnią się od siebie, najniższe są przed operacją a najwyższe tuż po operacji.

Poniżej przedstawiono ryciny obrazujące kolejno: stężenie TF i TFPI przed operacją, tuż po operacji i 24 godziny po operacji (ryc.IV i V)

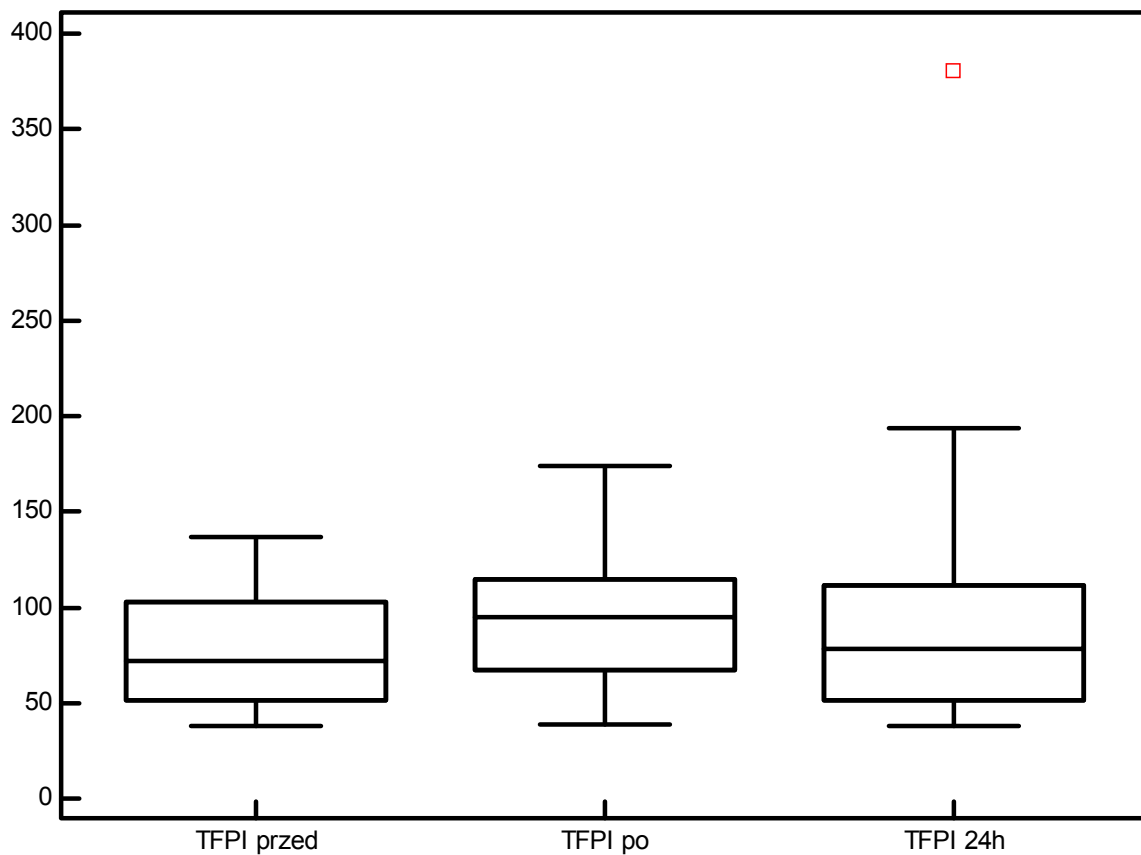
TF pg/ml



Ryc.
I V .

Stężenie czynnika tkankowego (TF) przed i w różnym czasie po operacji.

TFPI ng/ml

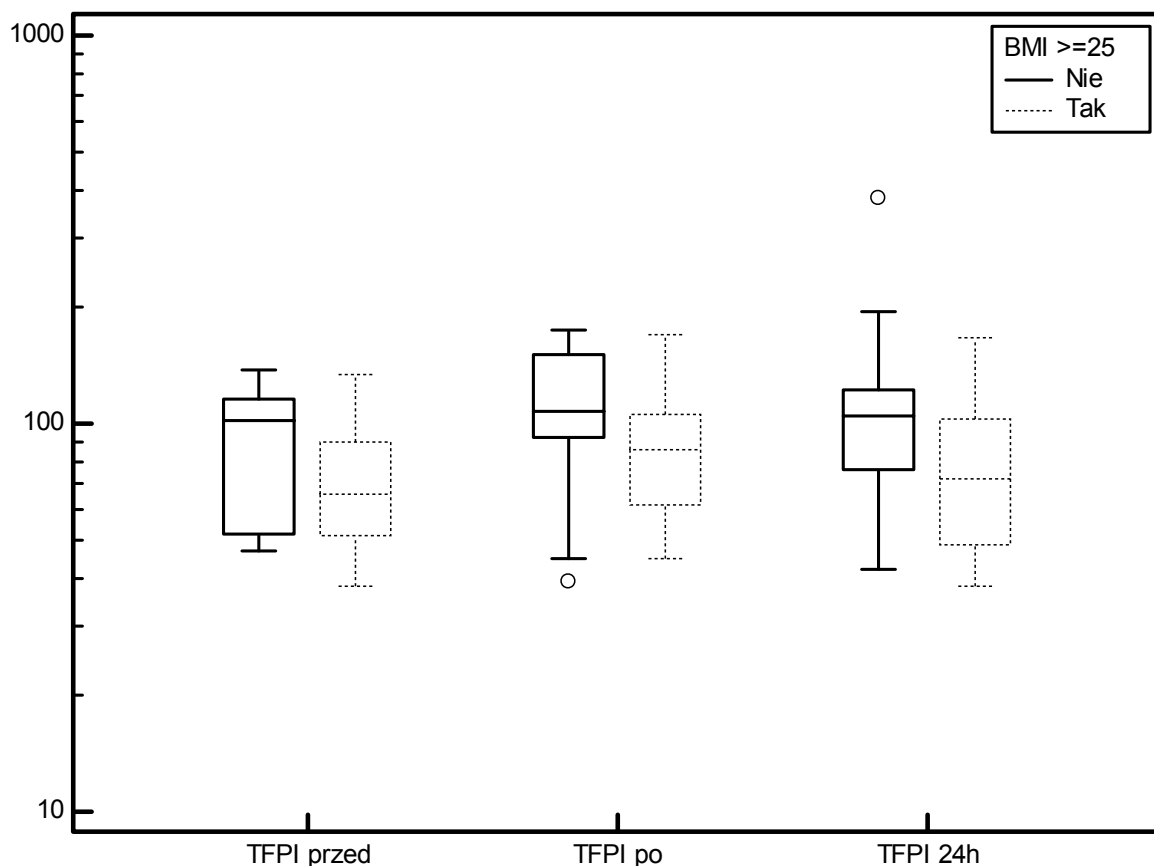


Ryc.V. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB przed i w różnym czasie po operacji.

Zbadano czynniki kliniczne wpływające na stężenie TFPI i przeanalizowano zmianę ich stężeń podczas operacji. Były to kolejno: BMI, średnica tętniaka i grubość skrzepliny. Na potrzeby analizy każdego z czynników pacjentów podzielono na 2 grupy:

- podczas analizy wpływu BMI wyodrębniono grupę pacjentów z nadwagą i otyłych (BMI>25) oraz chorych o prawidłowej budowie ciała i szczupłych (BMI<25),
- badając wpływ średnicy tętniaka, grupę badaną podzielono na osoby z mniejszymi i większymi TAB, za wartość graniczną przyjmując średnicę 55 mm,
- badając wpływ grubości przyściennej skrzepliny stworzono grupę o mniejszej i większej grubości, przyjmując za wartość graniczną grubość 30 mm (ryc. VI, VII i VIII).

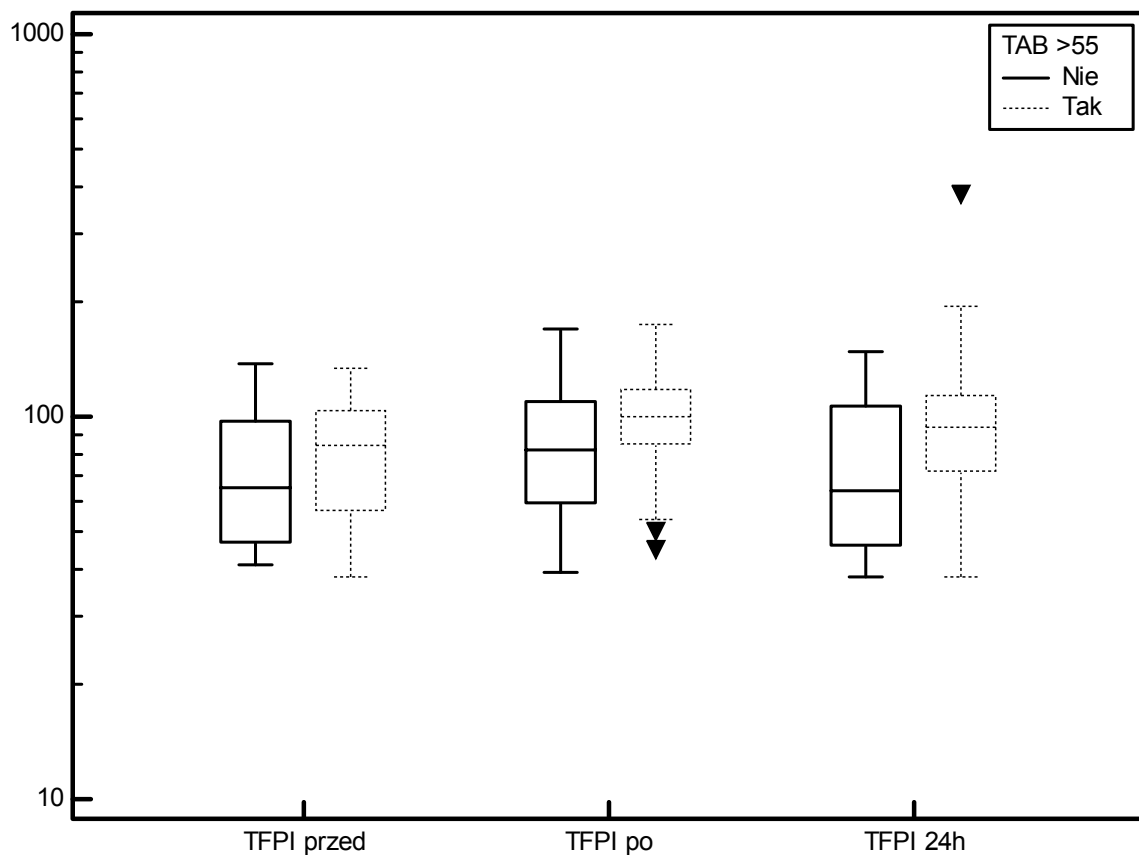
TFPI ng/ml



Ryc.VI. Wpływ BMI na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji.

U pacjentów z BMI \geq 25 stwierdzono obniżone stężenie TFPI w porównaniu do pacjentów bez nadwagi. Największa różnica stężenia była stwierdzona po operacji.

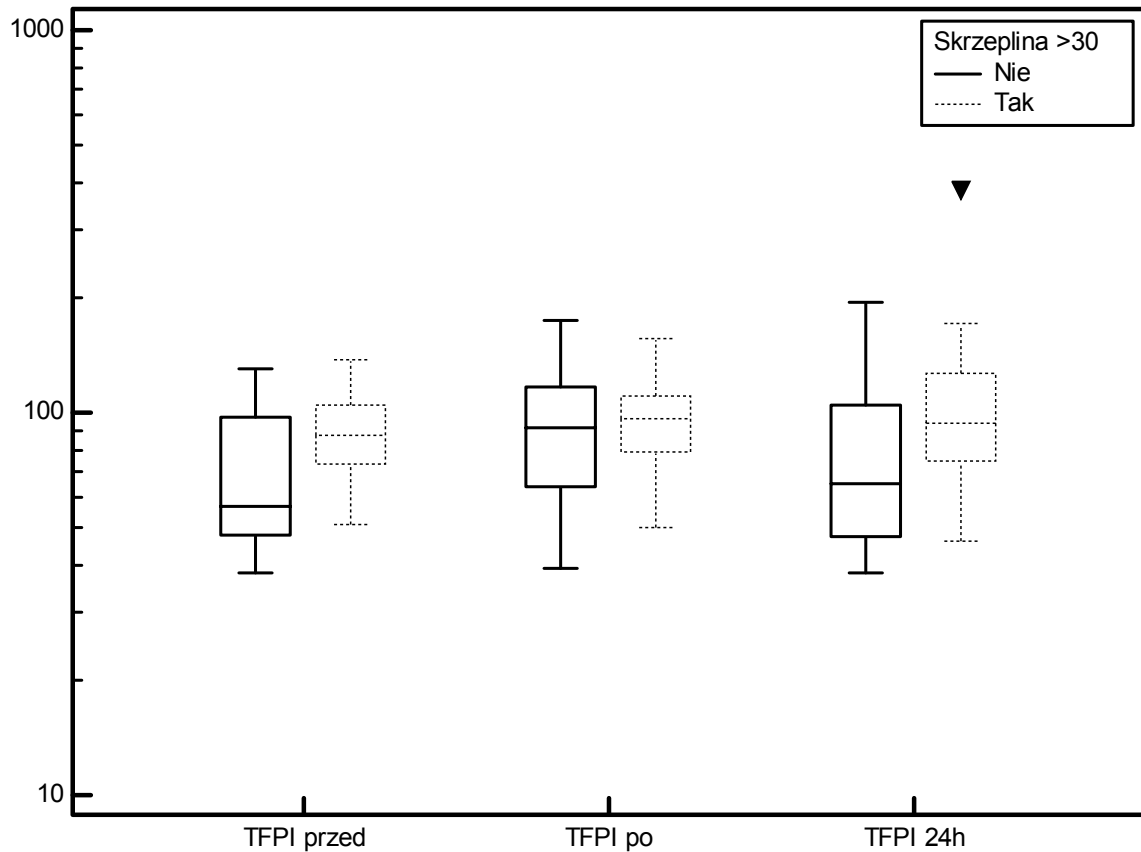
TFPI ng/ml



Ryc.VII. Wpływ średnicy tętniaka na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji.

U pacjentów z większymi tętniakami stężenie TFPI było wyższe.

TFPI ng/ml



Ryc.VIII. Wpływ grubości skrzepliny na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji.

U pacjentów z tętniakami z grubszą skrzepliną przyścienną stężenie TFPI było wyższe.

Przeanalizowano wzajemne korelacje między stężeniami TF i TFPI u pacjentów z TAB podczas operacji.

Tabela 9. Korelacje między stężeniami czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) podczas operacji.

Zabieg operacyjny	TF n=62
TFPI przed	$r_s=0,228$ $p=0,743$
TFPI tuż po	$r_s=0,033$ $p=0,785$
TFPI po 24 h	$r_s=0,037$ $p=0,785$

Nie stwierdzono istotnych korelacji między stężeniami TF i TFPI podczas operacji.

Przeanalizowano również korelację stężenia TF i TFPI z wiekiem, wielkością tętniaka i grubością skrzepliny u pacjentów z TAB.

Tabela 10. Korelacja stężenia czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) z wiekiem, wielkością tętniaka i grubością skrzepliny przed operacją.

	n=62	wiek lata	TAB mm	Skrzeplina mm
TF pg/ml	r_s	0,118	0,030	0,136
	p	0,361	0,819	0,290
TFPI ng/ml	r_s	0,115	0,159	0,426 *
	p	0,358	0,203	$p<0,0004$

Wykazano, że TF i TFPI nie zależą od wieku i wielkości tętniaka a TF także od skrzepliny. Natomiast TFPI wykazuje silną korelację z grubością zakrzepu.

Porównano różnice zmian stężenia TF podczas operacji wewnątrznacyniowej i otwartej w grupie badanej.

Tabela 11. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB podczas operacji wewnątrznacyniowej.

Rodzaj operacji - EVAR TF pg/ml			
Parametry statystyczne	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	43	43	43
Średnia - M	195,37	145,33	192,50
Odchylenie standardowe SD	74,68	52,59	75,08
Mediana - Me	181,00	156,00	184,50
Kwartyle 25-75 p	138,25-234-25	109,75-186,75	153,00-235,00

Tabela 12. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB podczas operacji otwartej.

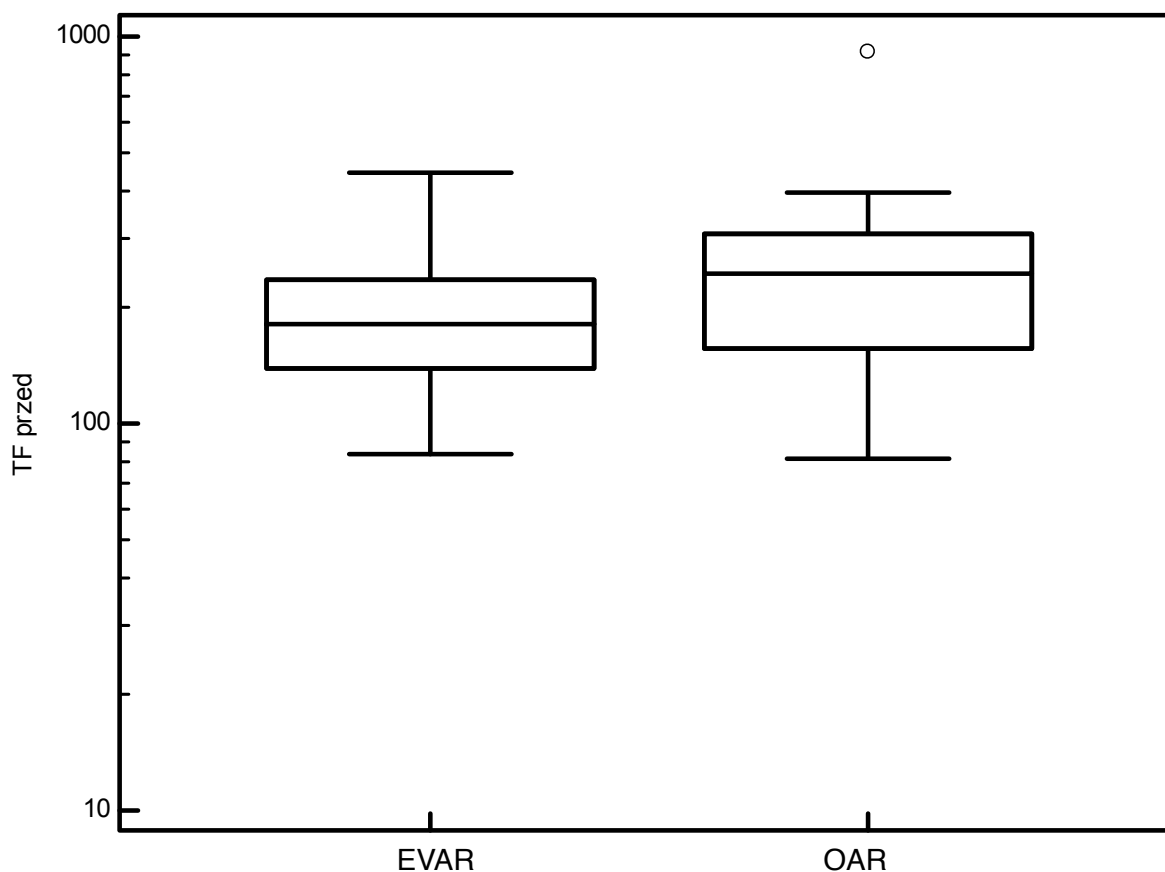
Rodzaj operacji - OAR TF pg/ml			
Parametry statystyczne	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	19	19	17
Średnia - M	273,26	159,37	205,59
Odchylenie standardowe SD	178,67	116,83	101,17
Mediana - Me	245,00	121,00	182,00
Kwartyle 25-75 p	155,75-310,50	78,25-220,25	145,50-236,25

Tabela 13. Porównanie stężenia czynnika tkankowego (TF) podczas operacji wewnątrz-naczyniowych (EVAR) i operacji otwartych (OAR) u pacjentów z TAB.

TF	EVAR/OAR
przed	p=0,042 *
tuż po	p=0,73
po 24 h	p=0,95

Pacjenci z TAB zakwalifikowani do operacji otwartej mieli istotnie wyższe stężenie TF ($p < 0,042$). Stężenie TF tuż po i 24h po operacji nie różniło się istotnie w zależności od zastosowanej metody operacyjnej.

TF pg/ml



Ryc.IX. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów przed operacją, z podziałem na rodzaj zaplanowanego zabiegu.

Stężenie TF u pacjentów operowanych metodą otwartą było przed operacją istotnie wyższe niż u pacjentów operowanych metodą wewnątrznacyniową.

Następnie porównano różnice zmian stężenia TFPI podczas operacji wewnątrznacyniowej i otwartej w grupie badanej.

Tabela 14. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji wewnątrznacyniowej (EVAR).

Parametry statystyczne	Rodzaj operacji - EVAR TFPI ng/ml		
	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	46	46	46
Średnia - M	74,72	96,87	84,86
Odchylenie standardowe SD	27,16	33,61	37,61
Mediana - Me	66,00	96,00	76,00
Kwartyle 25-75 p	51,00-100,00	69,00-117,00	49,25-111,50

Tabela 15. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji otwartej (OAR).

Parametry statystyczne	Rodzaj operacji - OAR TFPI ng/ml		
	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	19	19	16
Średnia - M	84,26	88,00	109,06
Odchylenie standardowe SD	27,95	33,51	80,63
Mediana - Me	79,00	87,00	87,00
Kwartyle 25-75 p	62,75-104,00	60,50-104,50	68,00-111,50

Tabela 16. Porównanie stężeń inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji wewnątrznaczyniowej (EVAR) i otwartej (OAR).

TFPI	EVAR/OAR
przed	p=0,94
tuż po	p=0,97
po 24 h	p=0,37

Podczas obu rodzajów operacji (EVAR i OAR) nie stwierdzono istotnych różnic stężeń TFPI u pacjentów z TAB, mimo, że średnie stężenie TFPI wzrosło z 74,71 ng/ml przed operacją do 96,87 ng/ml podczas i 84,86 po operacji wewnątrznaczyniowej.

Kolejnym etapem była analiza zmian stężenia TF u pacjentów poddanych EVAR w zależności od rodzaju wszczepionego stentgraftu.

Tabela 17. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB, u których podczas EVAR wszczepiono stentgraft Excluder - Gore.

EVAR stentgraft Excluder - Gore TF pg/ml			
Parametry statystyczne	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	27	26	29
Średnia - M	212,07	141,33	196,08
Odchylenie standardowe SD	81,05	49,45	79,66
Mediana - Me	210,00	139,00	184,00
Kwartyle 25-75 p	140,75-264,75	102,75-180,50	153,00-235,00

Tabela 18. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB, u których podczas operacji wewnątrznaczyniowych (EVAR) wszczepiono stentgraft Zenith - Cook.

EVAR stentgraft Zenith - Cook TF pg/ml			
Parametry statystyczne	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	16	16	14
Średnia - M	167,19	152,06	185,86
Odchylenie standardowe SD	53,65	58,73	68,08
Mediana - Me	163,00	167,00	181,00
Kwartyle 25-75 p	135,00-198,00	133,00-188,00	153,00-235,00

Tabela 19. Porównanie wpływu zastosowanych stentgraftów na stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB podczas operacji wewnątrznaczyniowych (EVAR).

TF	Excluder-Gore/Zenith-Cook
przed	p=0,094
tuż po	p=0,42
po 24 h	p=0,91

Porównanie danych z tabeli 17. i 18. wskazuje, że nie ma istotnych różnic w stężeniu TF u pacjentów z TAB po zastosowaniu dwóch rodzajów stentgraftów podczas operacji wewnątrznaczyniowych. Stężenie TF obniżało się podobnie podczas implantacji obu systemów. Pacjenci, u których wszczepiono stentgraft Zenith-Cook, mieli przed implantacją niższe stężenie TF; nie stwierdzono jego obniżenia się tuż po zabiegu.

Następnie przeanalizowano zmiany stężenia TFPI podczas EVAR w zależności od rodzaju wszczepionego stentgraftu

Tabela 20. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) podczas implantacji stentgraftu Excluder-Gore w przebiegu EVAR u pacjentów z TAB.

EVAR stentgraft Excluder - Gore TFPI ng/ml			
Parametry statystyczne	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	29	29	28
Średnia - M	73,17	95,31	86,36
Odchylenie standardowe SD	28,78	34,10	40,18
Mediana - Me	59,00	96,00	76,50
Kwartyle 25-75 p	50,75-98,25	68,00-114,50	48,50-111,50

Tabela 21. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) podczas implantacji stentgraftu Zenith-Cook w przebiegu EVAR u pacjentów z TAB.

EVAR stentgraft Zenith-Cook TFPI ng/ml			
Parametry statystyczne	przed operacją	tuż po operacji	24 godziny po operacji
Liczba - n	17	17	15
Średnia - M	77,35	99,53	82,07
Odchylenie standardowe SD	24,72	33,64	33,44
Mediana - Me	68,00	96,00	72,00
Kwartyle 25-75 p	55,00-101,00	72,75-118,50	50,50-110,75

Tabela 22. Porównanie wpływu zastosowanych stentgraftów na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas EVAR.

TFPI	Excluder-Gore/Zenith-Cook
przed	p=0,46
tuż po	p=0,66
po 24 h	p=0,87

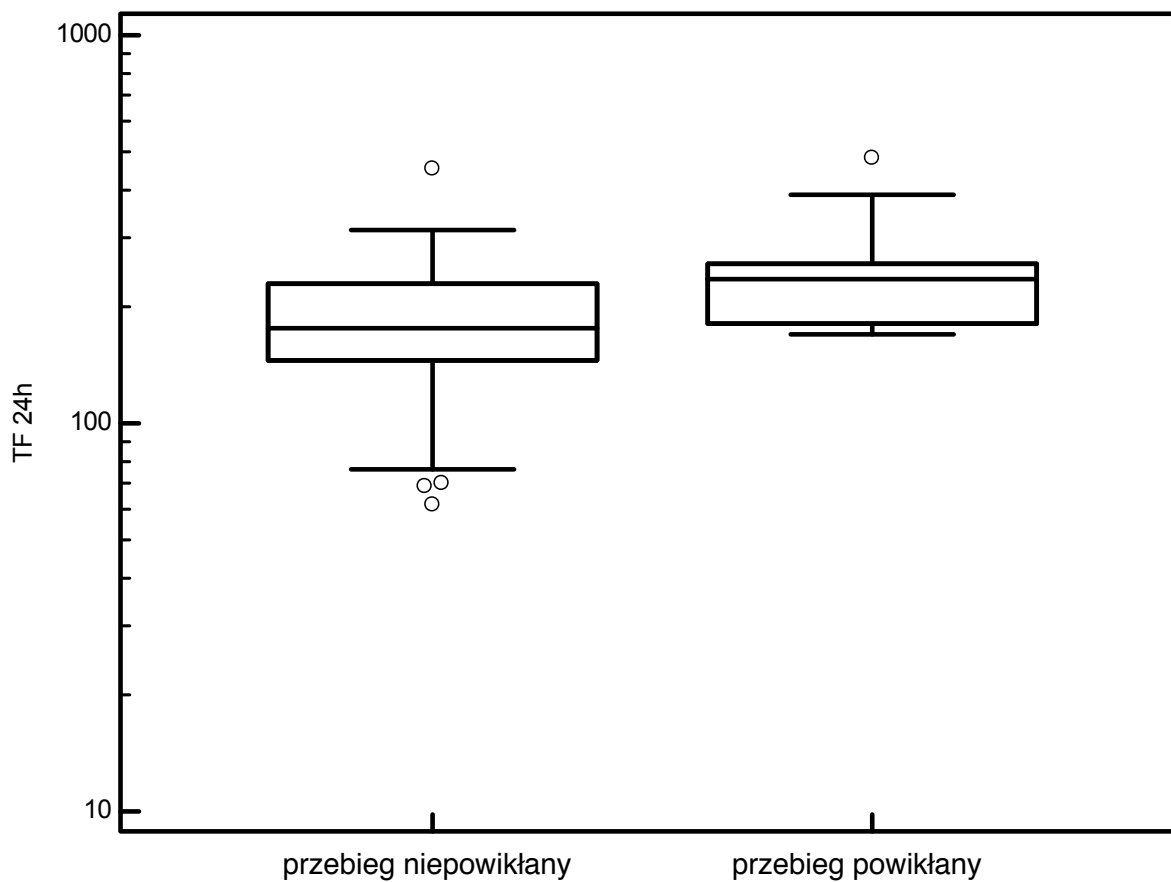
Porównanie danych z tabel 20 i 21 nie wykazało istotnych statystycznie różnic w stężeniu TFPI przy zastosowaniu dwóch różnych stentgraftów podczas EVAR u pacjentów z TAB.

W przebiegu pooperacyjnym odnotowano 13 przypadków wczesnych powikłań po operacjach (EVAR i OAR). Odnotowano 9 przypadków powikłań zakrzepowo-zatorowych, 1 powikłanie krwotoczne oraz po jednym przypadku infekcji dróg oddechowych, rozwarstwienia aorty i zaburzeń rytmu serca. Przeanalizowano różnice stężeń TF i TFPI w grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania w porównaniu z pacjentami bez powikłań.

Tabela 23. Stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB z powikłaniami i bez powikłań po 24 godzinach po operacjach.

Powikłania 24 h po operacji			
Badane parametry	nieobecne n=49	obecne n=13	p
TF pg/ml	183,109 ± 73,955	252,000 ± 98,682	p<0,013 *
TFPI ng/ml	90,269 ± 55,747	97,100 ± 39,731	p=0,39

TF pg/ml

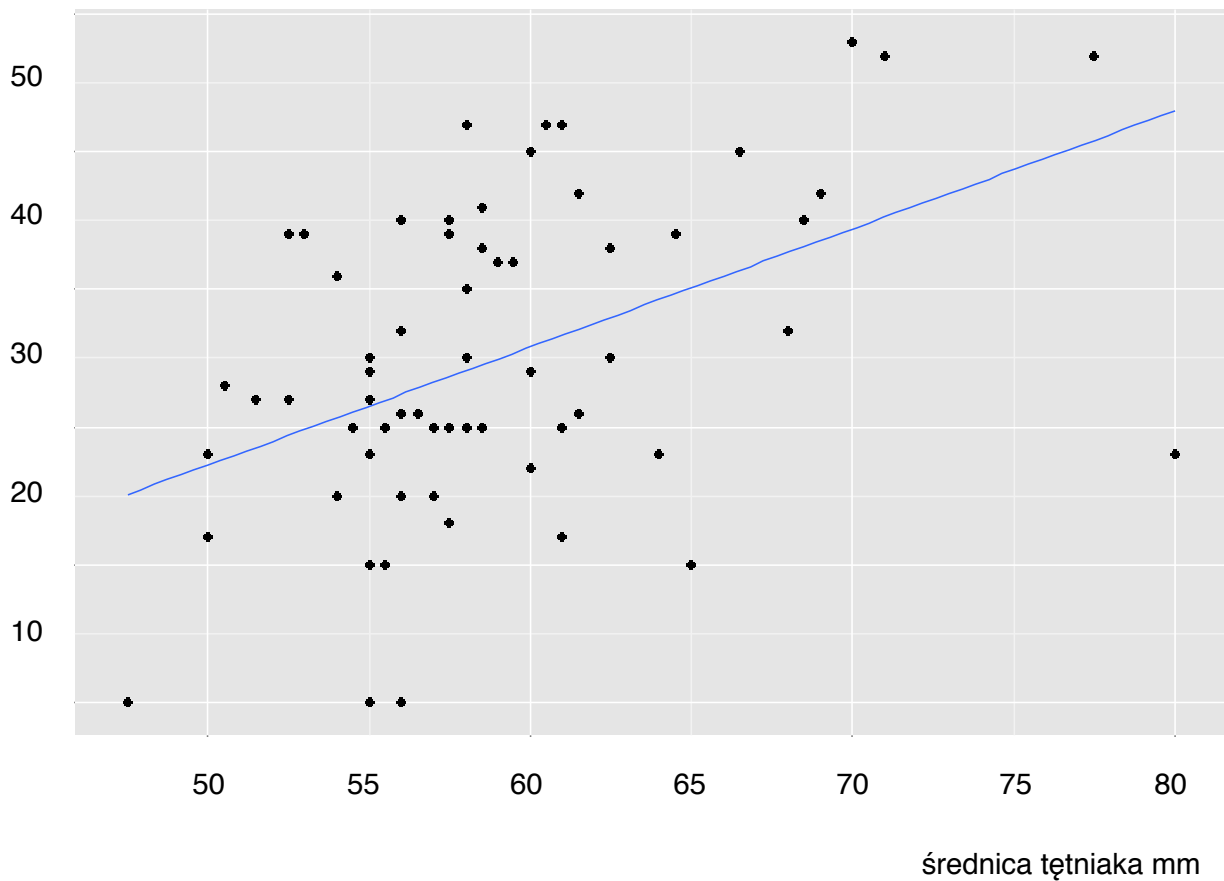


Ryc. X. Różnice stężenia czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB z przebiegiem powikłanym i niepowikłanym.

Stężenie TF było istotnie wyższe u pacjentów z TAB, u których nastąpiło wczesne powikłanie. Występowanie powikłań nie miało wpływu na stężenie TFPI.

U badanych pacjentów z TAB średnica tętniaków wynosiła średnio 5,87 cm a średnia grubość skrzepliny w tętniakach 3,36 cm. Zależność między średnicą TAB a przyścienną skrzepliną ilustruje ryc. XI

grubość skrzepliny
mm



Ryc. XI. Zależność grubości skrzepliny od średnicy tętniaka.

Stwierdzono, że grubość przyściennej skrzepliny jest zależna od średnicy tętniaka.

Podzielono pacjentów z TAB na 2 grupy w zależności od wielkości średnicy tętniaka. Za wartość graniczną przyjęto wymiar 55 mm. Zbadano zależność stężenia TF i TFPI przed operacją u pacjentów z tętniakami o średnicy mniejszej i większej od wartości granicznej a następnie zbadano zmianę stężenia badanych czynników podczas operacji w tych grupach.

Tabela 24. Stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów o różnej średnicy TAB przed operacją.

Badane parametry	Tętniaki aorty brzusznej		
	n=28 < 55 mm	n=34 > 55 mm	
Przed operacją	M ± SD Me Q1-Q3	M ± SD Me Q1-Q3	p
TF pg/ml	226,86 ± 159,00 178,00 137,50-265,50	212,97 ± 78,47 212,00 156,00 - 251,00	0,62
TFPI ng/ml	71,96 ± 27,41 65,00 47,00-97,00	82,14 ± 27,24 84,00 57,00-104,00	0,11

Nie stwierdzono wpływu wielkości TAB na stężenie TF i TFPI.

Tabela 25. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z różną wielkością TAB po operacji.

Badane parametry	Tętniaki aorty brzusznej		
	n=29 < 55 mm	n=35 > 55 mm	
Po operacji	M ± SD Me Q1-Q3	M ± SD Me Q1-Q3	p
TFPI ng/ml tuż po	86,24 ± 33,04 82,00 59,50-109,50	102,34 ± 32,07 100,00 84,75-117,50	0,05
TFPI ng/ml 24 h po	77,00 ± 34,53 64,00 46,25-106,25	104,48 ± 63,67 94,00 72,00-113,75	0,04

Stwierdzono, że stężenie TFPI tuż po i 24h po operacji jest istotnie wyższe u pacjentów z większymi TAB w porównaniu do pacjentów z mniejszymi TAB.

Tabela 26. Korelacje pomiędzy wielkością tętniaka a grubością skrzepliny oraz stężeniem czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI).

TAB	Skrzeplina 3,36 ±1,64	TF 213±135 pg/ml	TFPI 82,1 ± 54,5
średnica 5,87±1,39cm	$r_s=0,706 *$ $p<0,0001$	$r_s=0,06$ $p=0,680$	$r_s=0,426 *$ $p<0,0004$

Następnie wyodrębniono 2 grupy pacjentów z TAB w zależności od grubości przyściennej skrzepliny. Za wartość graniczną przyjęto grubość 30 mm. Zbadano zależność stężenia TF i TFPI przed operacją u pacjentów z tętniakami o grubości skrzepliny mniejszej i większej od wartości granicznej a następnie zbadano zmianę stężenia badanych czynników podczas operacji w tych grupach.

Tabela 27. Stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z większą i mniejszą od 30 mm grubością skrzepliny w tętniaku.

Badane parametry	Skrzeplina w TAB		p
	n=38 < 30 mm	n=24 > 30 mm	
Przed operacją	M+-SD Me Q1-Q3	M+-SD Me Q1-Q3	
TF pg/ml	215,39±138,27 180,00 139,00-242,00	225,33±88,44 239,50 145,00-287,50	0,22
TFPI ng/ml	69,26±27,13 57,00 48,00-97,00	90,62±23,13 87,50 73,50-104,50	0,0015 *

Stężenie TF nie zależało od grubości skrzepliny, natomiast stężenie TFPI było istotnie wyższe u pacjentów z większą grubością skrzepliny.

5. Omówienie wyników i dyskusja.

Tętniaki aorty brzusznej są schorzeniami o bardzo złożonej etiologii. Wciąż trwają prace nad poznaniem czynników doprowadzających do ich powstawania i mających wpływ na zmiany morfologiczne zachodzące w ich obrębie. Pomimo coraz doskonalszych metod diagnostycznych duża część tych schorzeń pozostaje nierozpoznana z powodu bezobjawowego przebiegu. Często pierwszym objawem tętniaka jest wstrząs krwotoczny w przebiegu jego pęknięcia.

Z dotychczasowych badań wynika, że oprócz czynników genetycznych, wpływ na przebieg tego schorzenia mają procesy krzepnięcia i fibrynolizy. Mogą one aktywować proteolityczną degradację ściany aorty, doprowadzając do powstania i powiększenia się tętniaka.

Do badań wybrano czynnik tkankowy (TF) jako główny inicjator procesu krzepnięcia oraz jego naturalny inhibitor (TFPI).

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono różnice stężeń TF i TFPI w osoczu chorych z TAB i w grupie referencyjnej oraz ich zależność od niektórych chorób współistniejących. Prześladowano zmiany stężeń podczas leczenia operacyjnego i wpływ dodatkowo wyodrębnionych czynników klinicznych.

5.1 Stężenia TF i TFPI w okresie przedoperacyjnym.

5.1.1 Grupa referencyjna.

Jak dotąd nie określono ogólnie przyjętych norm, odzwierciedlających fizjologiczne stężenie TF i TFPI w populacji zdrowych ludzi. Wobec powyższego stworzono na potrzeby przeprowadzonych badań własną grupę referencyjną i do niej odniesiono wyniki badań przeprowadzonych w grupie pacjentów z TAB.

Średnia wartość stężenia TF w grupie referencyjnej wynosiła 149,17 pg/ml i była podobna do danych przedstawionych przez Manucciego i wsp. w 2000 r. - 142 pg/ml, który przebadał grupę 103 zdrowych osób [42]. Podobne wyniki uzyskali Farsi i wsp. (2001 r.) - 142 (18-62) pg/ml [43], Gori i wsp. (1999 r.) - 139 pg/ml i Takahashi i wsp. (1995 r.) - 137,5 pg/ml [44]. Jednak wyższe wartości uzyskali Amengual i wsp. (1998r.) - 217 pg/ml [51] i Liebman i wsp. (2003r.) - 223 pg/ml [46].

Średnie stężenie TFPI w grupie referencyjnej wynosiło 83,86 ng/ml i było podobne do danych Bielawca i wsp. (1996 r.) - 86,0 +/- 22 ng/ml [47] i Kuczyńskiego i wsp. (2002 r.) - 74,25 z

rozrzutem wartości 61,60 - 88,35 ng/ml [48]. Podobne wyniki uzyskali Takahashi i wsp. w 1995 r. - 97,3 [44] aczkolwiek Amengual i wsp. (1998 r.) uzyskali wynik znacznie niższy (47,9 +/- 22,2 ng/ml) [45]

Różnice stężenia TF i TFPI w pracach Amengual i wsp. oraz Liebmana i wsp. mogą wynikać z zastosowania odmiennej metody preparacji osocza lub oznaczania stężenia badanych czynników inną metodą.

5.1.2 Grupa z TAB.

Badania przeprowadzone w grupie pacjentów z TAB wykazały znacząco wyższe stężenie TF w okresie przed leczeniem operacyjnym w porównaniu z grupą referencyjną. Podobne wyniki uzyskali Skóra i wsp. w 2013 r. [49] oraz Kotschy i wsp. (2012) [50]. Podwyższone stężenie TF w osoczu chorych z TAB jest spowodowane procesami hemostazy zachodzącymi w przyściennej skrzeplinie i ścianie tętniaka aorty. TF jest ekspozowany na uszkodzonej ścianie aorty i jest receptorem dla osoczonego czynnika VII. Kompleksy TF/VIIa aktywują proces krzepnięcia, a w rezultacie tworzenie trombiny. Podwyższone stężenie TF jest dowodem stanu nadkrzepliwości w organizmie. Podobne wyniki uzyskał Hobbs i wsp. [51].

5.2 Wpływ chorób współistniejących na stężenie TF w grupie pacjentów z TAB.

5.2.1 Niedokrwienie kończyn.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała istotnie wyższe stężenie TF w grupie pacjentów z objawowym niedokrwieniem kończyn dolnych. Podobne wyniki uzyskali Blann i wsp. w 2000 r. [52]; przeprowadzili oni badania, które wykazały bardzo silną zależność stężenia TF u pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych w porównaniu z grupą kontrolną. Podobną zależność stwierdzili Gosk-Bierska i wsp. w 2008 r. [53] oraz Skóra i wsp. w 2013 r. [49].

W tętnicach pacjentów z objawami przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych stwierdza się zaawansowane, wielopoziomowe zmiany miażdżycowe. Kluczową rolę w procesie powstawania blaszek miażdżycowych odgrywa zapalenie [54, 55]. Nacieki monocytów w błonie wewnętrznej tętnicy i przemiana w makrofagi i komórki piankowate są ważnymi etapami wczesnej genezy procesu miażdżycowego i uwalniania TF [54]. Podwyższone stężenie zapalnych cytokin indukuje ekspresję TF, co jest przyczyną wzrostu jego stężenia w osoczu.

5.2.2 Nadciśnienie tętnicze.

Wpływ nadciśnienia tętniczego na stężenie TF u pacjentów z TAB nie był jednoznaczny - stężenie TF przed operacją nie odbiegało wartością od stężenia w grupie referencyjnej, jednak uwidoczono istotny wzrost stężenia TF po 24 godzinach od operacji u pacjentów z nadciśnieniem. Wyniki są zgodne z badaniami przeprowadzonymi przez Steffel i wsp. (2006 r.) [56], w których nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem nadciśnienia a stężeniem TF. W badaniach Felmedena i wsp. z 2003 r. stwierdzono wzrost aktywności TF u pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem, jednak regulacja farmakologiczna ciśnienia powodowała spadek TF. Podobne wyniki uzyskali Koh i wsp. w 2004 [57]. Należy zaznaczyć, że żaden z powyższych autorów nie badał pacjentów z TAB. Ponadto nie publikowano dotychczas prac opisujących zależność stężenia TF i nadciśnienia w okresie pooperacyjnym.

5.3 Wpływ chorób współistniejących na stężenie TFPI w grupie pacjentów z TAB.

5.3.1 Nadciśnienie tętnicze.

Stwierdzono istotnie wyższe stężenie TFPI w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Badania zależności stężenia TFPI u pacjentów z TAB i nadciśnieniem tętniczym nie zostały do tej pory przeprowadzone. W świetle dostępnej literatury zostają one opublikowane po raz pierwszy.

W 2004 r. w pracy Makrisa i wsp. [58] przedstawiono podwyższone stężenie TFPI u pacjentów z nadciśnieniem, które uległo obniżeniu pod wpływem sześciomiesięcznej terapii lekowej. Natomiast w 2006 r. Abdel Gader i wsp. [59] opublikowali dane, przedstawiające istotny wzrost stężenia TFPI u ciężarnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym.

Jednak Sobol i wsp. (2001r.) [60] nie stwierdzili istotnych różnic stężenia TFPI u pacjentów z udarem mózgu przed 50 r.ż., u których współwystępowało nadciśnienie tętnicze. Można przyjąć, że grupa pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu przed 50 r.ż. jest dość specyficzna, niskie wartości TFPI mogą być przyczyną powikłań zatorowo-zakrzepowych u tych osób.

5.3.2 Choroby przewodu pokarmowego.

W grupie pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego stwierdzono istotnie podwyższone stężenie TFPI. W tej niejednorodnej grupie duży odsetek stanowili pacjenci z kamicą pęcherzyka żółciowego. Może ona powodować przewlekły stan zapalny pęcherzyka, przebiegający często bezobjawowo lub wywołujący objawy o niewielkim nasileniu. Dotąd nie opublikowano badań odnoszących się do chorób przewodu pokarmowego u pacjentów z TAB oraz stężenia TFPI.

Związek wzrostu TFPI w chorobach dróg żółciowych u pacjentów bez TAB przedstawił Liczko i wsp. w 2014 r [61] - stężenie TFPI było podwyższone w kamicy pęcherzykowej i przewlekłym zapaleniu pęcherzyka żółciowego co jest zgodne z otrzymanymi wynikami. W literaturze nie pojawiały się dane na temat wpływu innych współistniejących chorób przewodu pokarmowego, takich jak choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.

5.3.3 Otyłość.

Ponadto w grupie z TAB stwierdzono obniżone stężenie TFPI u pacjentów z nadwagą lub otyłych, z BMI > 25. Nie opublikowano dotychczas badań wskazujących na związek otyłości ze zmianą stężenia TFPI u pacjentów z TAB po operacjach. Stężenie przedoperacyjne nie różniło się od grupy referencyjnej. Zależność między wartością wskaźnika BMI a otyłością opisał Vambergue i wsp. [62] - u chorych z cukrzycą TFPI był podwyższony i zależał bardziej od otyłości niż od samej cukrzycy. Z kolei w badaniach Cella i wsp. [63] stężenie TFPI nie różniło się w grupie otyłych z cukrzycą i grupą kontrolną, a po podaniu heparyny stężenie TFPI zwiększało się wolniej u otyłych, co może tłumaczyć większe ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych w tej grupie. Ay i wsp. [64] przeprowadzili badania w grupie pacjentów z otyłością olbrzymią, poddanych operacjom bariatrycznym. Nie stwierdzili istotnej różnicy stężenia TFPI przed i po operacji.

5.3.4 Miażdżycy tętnic.

Nie stwierdzono zmian stężenia TFPI w grupie pacjentów z TAB i z uogólnioną miażdżycą.

Pacjenci TAB byli przygotowani do zabiegu operacyjnego m.in. ze strony kardiologicznej. Wszystkie operacje były przeprowadzone w trybie planowym. Nie kwalifikowano pacjentów z niestabilną dusznicą ani pacjentów wymagających w pierwszej kolejności zabiegów na sercu.

W literaturze opisywano podwyższenie stężenia TFPI z subklinicznymi postaciami chorób sercowo-naczyniowych (Sakkinen i wsp. 1998 r. [65]). Wyniki te częściowo potwierdził Sakata i wsp. w 2004 r. [66], wykazując niewielkie podwyższenie stężenia TFPI u pacjentów z miażdżycą ale tylko u mężczyzn; u kobiet takiej zależności nie stwierdzono. Dodatkowo eliminacja z badania czynników, mogących zafałszowywać wyniki jeszcze bardziej tę zależność osłabiła. Ponadto w badaniu przeprowadzonym przez Mitchella i wsp. w 2009 [67] nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem TFPI a współczynnikiem kostka ramię (ABI) u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych. Z kolei Blann i wsp. (2000r.) nie stwierdzili zależności między stężeniem TFPI a występowaniem u pacjentów objawów niedokrwienia kończyn dolnych [52].

Wiele badań stwierdza podwyższenie stężenia TFPI w ciężkich lub ostrych chorobach sercowo naczyniowych [68-71], dodatkowo stwierdzono zależność pomiędzy podwyższeniem stężenia TFPI a wzrostem stężenia markera uszkodzenia mięśnia sercowego - troponiny [66].

Brak zmiany stężenia TFPI w grupie pacjentów z TAB z chorobami sercowo-naczyniowymi w naszym badaniu można wyjaśnić tym, że u żadnego z pacjentów nie występowały one w postaci ostrej a jedynie w subklinicznej, ponieważ taki był warunek kwalifikacji do planowej operacji.

5.4 Zmiany stężeń TF i TFPI podczas operacji.

5.4.1 Zmiany stężenia TF.

Tuż po operacjach pacjentów z TAB zaobserwowano istotny spadek stężenia TF. Po 24 godzinach od operacji stężenie TF rosło, jednak nieco poniżej stanu wyjściowego.

Operacje tętniaków powodują uraz inicjujący procesy krzepnięcia i zapalenia, w których udział bierze TF. Obniżenie się stężenia TF w osoczu tuż po operacji przypomina obniżania się stężenia albumin, co tłumaczy się ich wiązaniem na sztucznych powierzchniach (np. protez naczyniowych). Następnie stężenie TF zwiększa się w ciągu pierwszej doby po operacji. Te wyniki badań są zgodne z pracami autorów badających aktywność TF u pacjentów z TAB.

Hobbs i wsp. w 2007 r. [51], badając pacjentów operowanych z powodu TAB, stwierdzili obniżenie aktywności TF tuż po operacji oraz powrót do stanu wyjściowego.

Albrecht i wsp. [72] przeprowadzili analizę zmian stężenia TF podczas operacji brzusznych, m.in. tętniaków aorty. We wszystkich kategoriach stwierdzili początkowe obniżenie się stężenia TF tuż po operacji a następnie wzrost TF do poziomu niewiele niższego niż sprzed operacji.

5.4.2 Zmiana stężenia TFPI.

Podczas operacji stwierdzono istotny wzrost stężenia TFPI po operacji.

W trakcie zabiegu dochodzi do aktywacji krzepnięcia, w który zaangażowany jest TF. Aktywacja TF pobudza produkcję i uwalnianie jego inhibitora - TFPI. Wraz ze zużyciem TF stężenie TFPI zaczyna się obniżać. Proces ten ukazują wyniki przeprowadzonych badań, jak również niektóre dane ze światowego piśmiennictwa.

Hobbs i wsp. [51] stwierdzili wzrost TFPI w trakcie i tuż po operacji a następnie obniżenie TFPI w 24 i 48 godzin po zabiegu - w grupie bezobjawowych TAB.

Sandset i wsp. [73] zaobserwowali niewielkie obniżenie TFPI 24 godziny po operacji w stosunku do stężenia początkowego, nie badali jednak jego wartości tuż po operacji.

5.5 Zmiany stężeń TF i TFPI w zależności od wielkości TAB.

W przeprowadzonych badaniach nie odnaleziono bezpośredniej zależności pomiędzy wielkością tętniaka a stężeniem TF w osoczu. Nie potwierdziły jej także inne badania, np Yamazumi i wsp. (1998r.) [74] - nie stwierdzili wzrostu aktywności TF zależnego od średnicy TAB. Taka zależność, w świetle dostępnego piśmiennictwa, nie była już później badana.

Nie wykazano wpływu średnicy tętniaka na stężenie TFPI w osoczu. Dotychczas podobne badania przeprowadzili jedynie Yamazumi i wsp. [74] odnajdując słabą zależność wzrostu TFPI ale tylko w tętniakach o bardzo dużych rozmiarach. Mogła być ona wynikiem wzmożonych procesów hemostazy i fibrylizacji zachodzących w przyściennej skrzeplinie i ścianie tętniaków.

5.6 Zmiany stężeń TF i TFPI w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i zastosowanego stentgraftu.

Pacjenci z TAB zakwalifikowani do operacji otwartych mieli istotnie podwyższone stężenie TF przed operacją w porównaniu do pacjentów zakwalifikowanych do EVAR. Różnica stężenia TF tuż po operacji i 24 godziny po operacji nie była już istotna.

Kwalifikacja pacjentów do EVAR była dwutorowa. Na pierwszym miejscu brano pod uwagę choroby współistniejące i obciążenia. Drugim warunkiem była odpowiednia anatomia tętniaka i tętnic biodrowych. Pacjenci z zaawansowaną miażdżycą tętnic biodrowych, z uwagi na trudności techniczne z przeprowadzeniem systemu stentgraftu byli kwalifikowani do operacji otwartych.

Biorąc pod uwagę wyniki tego badania jak i uzyskane w innych pracach [52, 53, 49], u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą i niedokrwieniem kończyn dolnych stwierdza się znacznie podwyższone stężenie TF. Ponadto w trakcie operacji otwartej zostaje usunięta cała skrzeplina ze światła tętniaka, w której stwierdza się największą aktywność TF, a jego ściana zrekonstruowana przy użyciu protezy naczyniowej. Może to wpływać na obniżenie stężenia TF do wartości porównywalnych z operacjami EVAR.

Równocześnie nie stwierdzono istotnych zmian stężenia TFPI porównując EVAR i OAR.

W dostępnej literaturze nie znaleziono prac analizujących zmiany stężenia TF i TFPI podczas operacji TAB. Wydaje się, że takie dane zostają opublikowane po raz pierwszy.

Podczas EVAR implantowano 2 rodzaje stentgraftów - Excluder Gore i Zenith Cook. Oba stentgrafty to systemy aortalno-dwubiodrowe a ich wybór był całkowicie losowy. Badania wykazały, że rodzaj użytego stentgraftu nie wpływał na wartości TF i TFPI.

5.7 Zmiany stężeń TF i TFPI u pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne.

U 13 pacjentów poddanych operacjom z powodu TAB wystąpiły powikłania pooperacyjne. Stwierdzono istotnie wyższe stężenie TF 24 godziny po operacji w porównaniu do pacjentów z TAB, u których powikłanie nie wystąpiło. Jednocześnie nie odnotowano istotnych różnic stężenia TFPI.

Powikłania częściej zdarzały się w grupie pacjentów poddanych operacjom otwartym. Większość powikłań stanowiły powikłania zakrzepowo-zatorowe - zawały serca i ostre niedokrwienie kończyn dolnych. Powikłania te zdarzały się dwukrotnie częściej w grupie pacjentów poddanych operacjom otwartym. W tej grupie pacjentów stwierdzono także istotnie podwyższone stężenie TF bezpośrednio przed operacją.

Odnosząc te wyniki do literatury nie odnaleziono prac analizujących wpływ powikłań pooperacyjnych na stężenie TF i TFPI. Wyniki, do których można się odnieść przedstawił Hobbs [51], analizując stężenia tych czynników u pacjentów z pękniętymi tętniakami aorty brzusznej, stwierdzono istotnie wyższe stężenie TF w porównaniu do pacjentów bezobjawowych, nie stwierdzając równocześnie różnic w stężeniu TFPI, co jest zgodne z wynikami przedstawionymi powyżej.

5.8 Zależność zmian stężeń TF i TFPI od grubości skrzepliny.

Stwierdzono ścisły związek pomiędzy średnicą tętniaka a grubością skrzepliny. Wraz ze wzrostem średnicy tętniaka zwiększała się grubość skrzepliny.

Wyniki te są zgodne z wynikami przedstawionymi przez Kotschy i wsp. [50] oraz Siennicką i wsp. [75]. Z uwagi na wysoką aktywność TF w przyściennej skrzeplinie wydaje się, że może ona odgrywać rolę w aktywacji procesu fibrylizacji przez t-PA i u-PA. Generowana przez te aktywatory plazmina może aktywować metaloproteinazy, biorące udział w proteolitycznej degradacji ściany aorty, a tym samym powodować powiększanie się tętniaka. Wskazują na to wyniki opublikowane przez Parra i wsp. [76], którzy stwierdzili, że grubość przyściennej skrzepliny wpływa na szybkość powiększania się średnicy tętniaka aorty brzusznej.

W grupie badanej odnotowano silną zależność pomiędzy grubością skrzepliny przyściennej w tętniaku a wzrostem stężenia TFPI w osoczu. W dostępnej literaturze nie odnaleziono prac, które badały taki związek. Wydaje się, że opisywana zależność jest publikowana po raz pierwszy.

W skrzeplinie tętniaka zachodzą dynamiczne procesy krzepnięcia i fibrylizacji. Głównym inicjatorem procesów krzepnięcia jest TF i jego podwyższona aktywność w skrzeplinie, co zostało opisane przez Gacko [77] oraz Cnotliwego i wsp. [78], jednak nie wiązało się to ze wzrostem jego stężenia w osoczu (Kotschy i wsp. [50]). Wzrost stężenia TFPI jest reakcją na stan nadkrzepliwości, która prowadzi do powstania skrzepliny. Zależność stężenia TFPI od grubości skrzepliny odzwierciedla dużą aktywność procesów krzepnięcia, w które zaangażowany jest TF.

Analizując zależności pomiędzy grubością skrzepliny, wielkością tętniaka a stężeniem TF i TFPI stwierdzono, że u pacjentów z większymi tętniakami (średnica powyżej 55 mm) występował istotnie wyższe stężenie TFPI tuż po i 24h po operacji, w porównaniu do chorych z tętniakami o mniejszej średnicy. Stężenie TF w osoczu nie zależało od grubości skrzepliny.

Powyższe dane przedstawiono po raz pierwszy. W aktualnie dostępnej literaturze nie były one do tej pory analizowane.

6. Wnioski.

1. Pacjenci z tętniakami aorty brzusznej mają w osoczu krwi istotnie podwyższone stężenie czynnika tkankowego i podobne do grupy referencyjnej stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia.
2. Podczas operacji tętniaków aorty brzusznej istotnie obniża się stężenie czynnika tkankowego osoczu i podwyższa się stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia.
3. Podczas operacji wewnątrznacyniowej i otwartej oraz przy użyciu dwóch rodzajów stentgraftów (Zenith i Excluder), czynnik tkankowy i inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia zachowują się podobnie.
4. W osoczu krwi pacjentów z tętniakami aorty brzusznej stężenie czynnika tkankowego nie zależy od wielkości tętniaka i grubości skrzepliny, natomiast stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia jest wyższe u pacjentów z większymi tętniakami i grubszą skrzepliną. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy wielkością tętniaka a grubością skrzepliny.
5. Powikłania zakrzepowo-zatorowe po operacjach tętniaków aorty brzusznej są związane z istotnie podwyższonym stężeniem czynnika tkankowego, nie wykazano natomiast ich związku na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia.

7. Streszczenie w języku polskim.

Wstęp: Tętniak aorty brzusznej (TAB) jest schorzeniem o złożonej etiologii. Jak dotąd nie wprowadzono badań profilaktycznych a jedyną metodą terapeutyczną jest operacja chirurgiczna. W obrębie tętniaka powstaje przyścienna skrzeplina. Liczne badania wskazują na związek procesu krzepnięcia z proteolitycznym uszkodzeniem ściany aorty, co wpływa na powstawanie i powiększanie się tętniaka.

Cel: Głównym inicjatorem zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia jest czynnik tkankowy (TF). Jego naturalnym inhibitorem jest TFPI. W związku z niewielką liczbą publikacji na ten temat, postanowiono zbadać stężenie tych czynników we krwi pacjentów z tętniakami aorty brzusznej, przed i podczas planowych zabiegów operacyjnych, przede wszystkim wewnątrznaczyniowych.

Materiał i metody: Do badań wybrano grupę 66 pacjentów zakwalifikowanych do planowego leczenia operacyjnego tętniaków aorty brzusznej. Większość została zakwalifikowana do leczenia wewnątrznaczyniowego. Pobrano od nich krew trzykrotnie - przed operacją, tuż po i 24 godziny po operacji. Do porównania stworzono grupę referencyjną złożoną z 53 zdrowych mężczyzn i kobiet, pierwszorazowych dawców krwi.

Wyniki: W grupie pacjentów z TAB stwierdzono istotnie podwyższone stężenie TF (219,242 pg/ml) w porównaniu do grupy referencyjnej (149,170 pg/ml). U pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych stężenie TF było znacząco wyższe niż w grupie referencyjnej ($p=0,0026$). Wzrost stężenia TFPI stwierdzono po operacji w grupie pacjentów z TAB ze skrzepliną o grubości $> 30\text{mm}$ ($p=0,0015$). U pacjentów z BMI > 25 stwierdzono spadek stężenia TFPI ($p=0,027$). Podczas operacji stężenie TF początkowo istotnie się obniżało a stężenie TFPI ulegało podwyższeniu. Po 24 godzinach po operacji stężenia badanych czynników wracały do wartości sprzed operacji. Nie stwierdzono istotnych różnic w dynamice zmian stężeń TF i TFPI podczas EVAR i operacji otwartej, ani różnic stężeń w zależności od rodzaju stosowanego stentgraftu. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy średnicą tętniaka a grubością skrzepliny.

Omówienie wyników: Większość uzyskanych wyników znalazło potwierdzenie w przeprowadzonych dotychczas badaniach a niektóre z nich zostały opublikowane po raz pierwszy.

Wnioski: Tętniak aorty brzusznej powoduje zmiany w układzie krzepnięcia. Są one zależne od morfologii tętniaka, niektórych współistniejących chorób i powikłań pooperacyjnych.

8. Streszczenie w języku angielskim.

Introduction: Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a complex etiology disease. The preventive care guidelines have not been established and the only therapy is surgical approach. Within the aneurysm mural thrombus has been formed. Some publications indicated relation between coagulation processes and proteolytic lesion of the aortic wall, which effects in aneurysm formation and enlargement.

Aim of study: Tissue factor (TF) initiates the coagulation process and is being inhibited by tissue factor pathway inhibitor (TFPI). It was decided to examine the levels of these factors in the blood of patients with AAA before and during elective surgery, due to the small number of publications related to this subject.

Material and methods: The group of 66 patients was selected. All patients were scheduled for elective surgical treatment of AAA, endovascular (EVAR) or open repair (OAR). Blood was collected before the surgery, immediately after and 24 hours after surgery. The reference group was selected from 53 healthy patients, first-time blood donors.

Results: Patients with AAA had significantly elevated levels of TF (219.242 pg / ml) compare to the reference group (149.170 pg / ml). In group with AAA and limb ischemia TF levels were significantly higher than in the reference group ($p = 0.0026$). The significantly elevated TFPI levels were found after surgery in patients with mural thrombi > 30 mm ($p = 0.0015$). TFPI level was decreased in group with BMI > 25 ($p = 0.027$). During the operation, initially TF level was significantly decreased and the TFPI level has not changed. 24 hours after surgery levels of studied factors returned to pre-surgery level. There were no significant differences in the dynamics of changes in the levels of TF and TFPI during EVAR and OAR, or differences depending on the stent graft type. There was a significant relation between the AAA diameter and the thickness of mural thrombus.

Discussion: Most of the results were similar to other studies while some of them have been published for the first time.

Conclusions: AAA change the blood coagulation process. The changes depend on the AAA morphology, co-morbidities and complications after surgery.

9. Literatura.

1. Rayt HS, Sutton AJ, London NJM, Sayers RD, Bown MJ. Systematic Review and Meta-analysis of Endovascular Repair (EVAR) for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Review. *Eur J Vascular Surg*, Volume 36, Issue 5, November 2008, Pages 536-544
2. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Aneurysm Detection Management Veterans Affairs Cooperative Study. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg* 2001; 34:122 – 26.
3. Chichester Aneurysm Screening Group, Viborg Aneurysm Screening Study. Western Australian Abdominal Aortic Aneurysm Program; Multicentre Aneurysm Screening Study. A comparative study of the prevalence of abdominal aortic aneurysms in the United Kingdom, Denmark, and Australia. *J Med Screen* 2001; 8:46–50.
4. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1577-89.
5. Blanchard JF. Epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Epidemiol Rev*. 1999;21:207–21. [PubMed]
6. Wasseff M, Baxter BT, Chisholm RL, Dalman RL 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.
7. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR, Jr, Arbor A. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2003;38:584–8.
8. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Probl Surg*. 2002;39:110–230.
9. Kadaoglou NP, Lapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:419–32.
10. Knox JB, Sukhova GK, Whittmore AD, Libby P. Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation*. 1997;95:205–12.
11. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004;110:16-21.
12. Shakibaie F, Hall JC, Norman PE. Indications for operative management of abdominal aortic aneurysms. *ANZ J Surg* 2004;74:470-6.
13. Creager MA, Jones DW, Easton JD, Halperin JL et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group V: medical decision making and therapy. *Circulation* 2004;109:2634-42.
14. Tsao P, Burazor I. The Need for Novel Biomarkers of Abdominal Aortic Aneurysm Disease. - *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 2011 - 160.99.41.2 Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2011;28(2):119-124.
15. Kontopodis N, Metaxa E, Papaharilaou Y, Georgakarakos E et al. Value of volume measurements in evaluating abdominal aortic aneurysms growth rate and need for surgical treatment. *Eur J Radiol*. 2014 Jul;83(7):1051-6.
16. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281> First published online: 30 August 2014.

17. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Update on Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: A Topical Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Dec;48(6):659-667. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.08.029. Epub 2014 Nov 7. Review.
18. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW et al. Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery SO *J Vasc Surg.* 2003;37(5):1106.
19. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A systematic review and meta-analysis of the association between markers of hemostasis and abdominal aortic aneurysm presence and size a Leicester, United Kingdom, *J Vasc Surg* 2014;59:528-35.
20. Abdelhamid MF, Davies R, Adam D, Vohra R, Bradbury A. Changes in thrombin generation, fibrinolysis, platelet and endothelial cell activity, and inflammation following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Birmingham, United Kingdom. *J Vasc Surg* 2012;55:41-6.
21. Penn M, Topol E. Tissue Factor, the Emerging Link Between Inflammation, Thrombosis, and Vascular Remodeling. *Circ Res.* 2001;89:1-2.
22. Abdel GM, Abdel G. Tissue Factor Pathway Inhibitor [Tfpi]: A Natural Coagulation Inhibitor and Potential Therapeutic Agent – A Review Article. *J Taibah Univ Med Sci*, Volume 4, Issue 1, 2009, Pages 1-15.
23. Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32 Suppl 1: 32-38
24. Bajaj MS, Birktoft JJ, Steer SA, Bajaj SP. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemostas* 2001; 86: 959-972.
25. Mackman N, Morrissey JH, Fowler B, Edgington TS. Complete sequence of the human tissue factor gene, a highly regulated cellular receptor that initiates the coagulation protease cascade. *Biochemistry.* 1989; 28: 1755–1762.
26. Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O et al. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med.* 2003; 9: 458–462.
27. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86: 2839–2843.
28. Broze GJ Jr, Leykam JE, Schwartz BD, Miletich JP. Purification of human brain tissue factor. *J Biol Chem.* 1985 Sep 15;260(20):10917-20.
29. Mackman N, Morrissey JH, Fowler B, Edgington, TS. Complete sequence of the human-tissue factor gene, a highly regulated cellular receptor that initiates the coagulation protease cascade *Biochemistry* 1989 28:1755-1762.
30. Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama MM. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol*, 2001; 106: 33–42.
31. Kotschy M, Kotschy D, Witkiewicz W. Rola czynnika tkankowego i jego inhibitora w procesie krzepnięcia krwi oraz powikłań zakrzepowych. *Kardiologia Pol*, 2010; 68, 10: 1159-1162.
32. Müller Y, Ultsch M, Kelly RF, de Vos AM. Structure of the extracellular domain of human tissue factor: location of the factor VIIa binding site. *Biochemistry*, 1994; 33: 10864–10867.
33. Carmeliet P, Mackman N, Moons L. Role of tissue factor in embryonic blood vessel development. *Nature*, 1996; 383: 73–75.
34. Felmelden DC, Spencer CG, Clung NA, Belgore FM et al. Relation of thrombogenesis in systematic hypertension to angiogenesis and endothelial damage (dysfunction) a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Cardiol*, 2003; 92: 400–405.
35. Lim HS, Blann AD, Lip GY. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin 6 and tissue factor in diabetes mellitus, relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation*, 2004; 109: 2524–2528.

36. Eto M, Kozai T, Cosentino F. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells; role of Rho/Rho-kinase and akt pathway. *Circulation*, 2002; 105: 1756–1759.
37. Broze GJ Jr., Miletich JP. Isolation of the tissue factor inhibitor produced by HepG2 hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 1886–1890.
38. Wun TC, Kretzmer KK, Girard TJ. Cloning and characterization of cDNA coding for the lipoprotein associated inhibitor shows that it consists of three tandem Kunitz type inhibitory domains. *J Biol Chem*, 1988; 263: 6001–6004.
39. Rucińska M, Gacko M, Skrzydlewski Z. Inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia krwi (TFPI) i jego znaczenie w patologii. *Post Hig Med Dośw*, 1997; 51: 421–430.
40. Witt I. Tissue factor pathway inhibitor biochemistry molecular biology, physiology and pathophysiology. *Haemostaseologie*, 2002; 22: 30–35.
41. Rapaport SI. The extrinsic pathway inhibitor. A regulator of tissue factor dependent blood coagulation. *Thromb Haemostas* 1991; 66: 6-15.
42. Ardissino D, Merlini PA, Arlens R, Coppola R et al. Tissue factor in human coronary atherosclerotic plaques. *Clin Chim Acta*. 2000 Feb 15;291(2):235-40.
43. Farsi A, Domeneghetti MP, Brunelli T, Gori AM et al. Activation of the immune system and coronary artery disease: the role of anti-endothelial cell antibodies. *Atherosclerosis*. 2001 Feb 1;154(2):429-36.
44. Takahashi H, Sato N, Shibata A. Plasma tissue factor pathway inhibitor in disseminated intravascular coagulation: comparison of its behavior with plasma tissue factor. *Thromb Res*. 1995 Nov 15;80(4):339-48.
45. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 1998 Feb;79(2):276-81.
46. Liebman HA, Feinstein DI. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is associated with markedly elevated plasma levels of leukocyte-derived tissue factor. *Thromb Res*. 2003;111(4-5):235-8.
47. Bielawiec M, Radziwon P, Mazgajska K, Giedroń J, Galar M. TF concentration and TFPI concentration and activity in healthy volunteers. *Haemostasis* 1996 : Vol.26 Suppl.3., s.525.
48. Kuczyński J, Uszyński W, Zekanowska E, Soszka T, Uszyński M. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in the placenta and myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Oct 10;105(1):15-9.
49. Skóra J, Dawiskiba T, Zaleska P, Kurcz J et al. Prognostic value of tissue factor in patients with abdominal aortic and iliac arterial aneurysms - preliminary study. *Arch Med Sci*. 2013 Dec 30;9(6):1071-7.
50. Witkiewicz W, Grendziak R, Dubis J, Zapotoczny N et al. Selected clotting factors in blood of patients with abdominal aortic aneurysms., *Kardiol Pol*. 2012;70(6):574-9.
51. Hobbs SD, Haggart P, Fegan C, Bradbury AW, Adam DJ. The role of tissue factor in patients undergoing open repair of ruptured and nonruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2007;46:682–6.
52. Blann AD, Amiral J, McCollum CN, Lip GY. Differences in free and total tissue factor pathway inhibitor, and tissue factor in peripheral artery disease compared to healthy controls. *Atherosclerosis* 2000;152:29–34.
53. Gosk-Bierska I, Wysokin Ski W, Karnicki K, Adamiec R. Tissue factor, tissue pathway factor inhibitor and risk factors of atherosclerosis in patients with chronic limb ischemia: preliminary study *Int Angiol*. 2008 Aug;27(4):296-301.

54. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005. 352 (16):1685-95.
55. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002. 105, 1135-1143
56. Steffel J, Lüscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. Review. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):722-31
57. Koh KK, Chung WJ, Ahn JY, Han SH et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor type-1 antigen in hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2004 177(1): 155–160.
58. Makris TK, Stavroulakis G, Papadopoulos DP, Krespi P et al. Eprosartan effect on fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: a comparative study to losartan. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(3):125-32.
59. Abdel Gader AM1, Al-Mishari AA, Awadalla SA, Buyuomi NM et al. Total and free tissue factor pathway inhibitor in pregnancy hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Dec;95(3): 248-53.
60. Sobol AB, Galar M, Mochecka A, Stańczyk L, Kłoczko J. Tissue factor and its inhibitor in patients up to 50 years of age with ischemic stroke. *Pol Merkur Lekarski.* 2001 Feb;10(56): 92-5.
61. Liczko J, Stawski T, Zaba M, Kurek J et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in chronically inflamed gallbladder mucosa. *Biomed Res Int.* 2014;2014:403639. doi: 10.1155/2014/403639. Epub 2014 Feb 27.
62. Vambergue A, Rugeri L, Gaveriaux V, Devos P et al. Factor VII, tissue factor pathway inhibitor, and monocyte tissue factor in diabetes mellitus: influence of type of diabetes, obesity index, and age. *Thromb Res.* 2001 Mar 1;101(5):367-75.
63. Cella G1, Vettor R, Sbarai A, Rossi E et al. Endothelial cell-associated tissue factor pathway inhibitor (TFPI) antigen in severe nondiabetic obese patients: effect of hyperinsulinemia. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(2):129-34.
64. Ay L, Kopp HP, Brix JM, Ay C, Quehenberger P et al. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *J Thromb Haemost.* 2010 Apr;8(4):759-65.
65. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM. Correlates of antithrombin, protein C, protein S, and TFPI in a healthy elderly cohort. *Thromb Haemost* 1998;80:134–139.
66. Sakata T, Mannami T, Baba S. Potential of free-form TFPI and PAI-1 to be useful markers of early atherosclerosis in a Japanese general population (the Suita Study): association with the intimal–medial thickness of carotid arteries. *Atherosclerosis* 2004;176:355–360.
67. Mitchell CT, Kaminen A, Palmas W, Cushman M. Tissue factor pathway inhibitor, vascular risk factors and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207:277–283.
68. Falciani M, Gori AM, Fedi S. Elevated tissue factor and tissue factor pathway inhibitor circulating levels in ischaemic heart disease patients. *Thromb Haemost* 1998;79:495–499
69. Morange PE, Blankenberg S, Alessi MC. Prognostic value of plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor for cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *J Thromb Haemost* 2007;5:475–482.
70. Soejima H, Ogawa H, Yasue H. Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation* 1999(99):2908–2913.
71. Golino P, Ravera A, Ragni M, Cirillo P, Piro O. Involvement of tissue factor pathway inhibitor in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:2864–2869.

72. Albrecht S, Müller S, Siegert G, Luther T, Müller M. Plasma concentration of tissue factor and factor VII in patients after abdominal surgery. *Thromb Res.* 1995 Mar 15;77(6):557-62.
73. Sandset PM, Høgevoid HE, Lyberg T, Andersson TR, Abildgaard U. Extrinsic pathway inhibitor in elective surgery: a comparison with other coagulation inhibitors. *Thromb Haemost.* 1989 Nov 24;62(3):856-60.
74. Yamazumi K, Ojira M, Okumura H, Aikou T. An activated state of blood coagulation and fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *Am J Surg.* 1998 Apr;175(4):297-301.
75. Siennicka A, Drozdzyńska M, Chelstowski K, Cnotliwy M, Jastrzebska M. Haemostatic factors and intraluminal thrombus thickness in abdominal aortic aneurysm. Is secondary fibrinolysis relevant? *J Physiol Pharmacol.* 2013 Jun;64(3):321-30.
76. Parr A, McCann M, Bradshaw B, Shahzad A et al. Thrombus volume is associated with cardiovascular events and aneurysm growth in patients who have abdominal aortic aneurysms.. *J Vasc Surg.* 2011 Jan;53(1):28-35.
77. Gacko M. Tkankowy i osoczowy układ hemostatyczny w tętniaku aorty. *Postępy Nauk Med,* 2001; 2: 30–38.
78. Cnotliwy M, Jastrzebska M, Wienicki I, Chelstowski K. Coagulation and fibrinolysis in the abluminal layer of the thrombus within abdominal aortic aneurysm. *Acta Angiol,* 2007; 13: 114–121.

10. Spis rycin i tabel.

10.1 Spis rycin.

Ryc. I. Porównanie stężenia czynnika tkankowego (TF) w grupie badanej i referencyjnej.

Ryc. II. Wpływ niedokrwienia kończyn dolnych na stężenie czynnika tkankowego (TF).

Ryc. III. Wpływ nadciśnienia na stężenie czynnika tkankowego (TF) 24 godziny po zabiegu w grupie badanej.

Ryc. IV. Stężenie czynnika tkankowego (TF) przed i w różnym czasie po operacji.

Ryc. V. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB przed i w różnym czasie po operacji.

Ryc. VI. Wpływ BMI na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji.

Ryc. VII. Wpływ średnicy tętniaka na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji.

Ryc. VIII. Wpływ grubości skrzepliny na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji.

Ryc. IX. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów przed operacją, z podziałem na rodzaj zaplanowanej operacji.

Ryc. X. Różnice stężenia czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB z przebiegiem powikłanym i niepowikłanym.

Ryc. XI. Zależność grubości skrzepliny od średnicy tętniaka.

10.2 Spis tabel.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania.

Tabela 2. Stężenie czynnika tkankowego (TF) w grupie referencyjnej.

Tabela 3. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) w grupie referencyjnej.

Tabela 4. Porównanie stężenia czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB i w grupie referencyjnej.

- Tabela 5. Porównanie stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) w grupie badanej i referencyjnej.
- Tabela 6. Wpływ czynników ryzyka i chorób towarzyszących u pacjentów z TAB przed operacją na stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI).
- Tabela 7. Porównanie stężenia czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB podczas operacji.
- Tabela 8. Porównanie stężenia inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji.
- Tabela 9. Korelacje między stężeniem czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) podczas operacji.
- Tabela 10. Korelacja stężenia czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) a wiekiem, wielkością tętniaka i grubością skrzepliny przed operacją.
- Tabela 11. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB podczas operacji wewnątrznacyniowej.
- Tabela 12. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB podczas operacji otwartej.
- Tabela 13. Porównanie stężenia czynnika tkankowego (TF) podczas operacji wewnątrznacyniowych (EVAR) i operacji otwartych (OAR) u pacjentów z TAB.
- Tabela 14. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji wewnątrznacyniowej (EVAR).
- Tabela 15. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji otwartej (OAR)
- Tabela 16. Porównanie stężenia inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas operacji wewnątrznacyniowej (EVAR) i otwartej (OAR).
- Tabela 17. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB, u których podczas EVAR wszczepiono stentgraft Excluder - Gore.
- Tabela 18. Stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB, u których podczas EVAR wszczepiono stentgraft Zenith - Cook.
- Tabela 19. Porównanie wpływu zastosowanych stentgraftów na stężenie czynnika tkankowego (TF) u pacjentów z TAB podczas EVAR.
- Tabela 20. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) podczas implantacji stentgraftu Excluder-Gore w przebiegu EVAR u pacjentów z TAB.

Tabela 21. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) podczas implantacji stentgraftu Zenith-Cook w przebiegu EVAR u pacjentów z TAB.

Tabela 22. Porównanie wpływu zastosowanych stentgraftów na stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB podczas EVAR.

Tabela 23. Stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z TAB z powikłaniami i bez powikłań po 24 godzinach po zabiegu operacyjnym.

Tabela 24. Stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów o różnej średnicy TAB przed operacją.

Tabela 25. Stężenie inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z różną wielkością TAB po operacji.

Tabela 26. Korelacje pomiędzy wielkością tętniaka a grubością skrzepliny oraz stężeniem czynnika tkankowego (TF).

Tabela 27. Stężenie czynnika tkankowego (TF) i inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI) u pacjentów z większą i mniejszą od 30 mm grubością skrzepliny w tętniaku.

Informacja dla osób uczestniczących w badaniu naukowym

Ośrodek naukowy:

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy.
ul. Kamińskiego 73A, 51-124 Wrocław

Temat badania:

„Badania nad patomechanizmem rozwoju tętniaka aorty brzusznej z uwzględnieniem analizy klinicznej stanu pacjentów oraz stosowanych procedur medycznych w okresie okołooperacyjnym”

Projekt badawczy prowadzony przez zespół naukowy Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, Ośrodka Badawczo-Rozwojowego ma na celu uzyskanie pełnej wiedzy na temat patogenezы i rozwoju tętniaka aorty brzusznej.

Tętniak aorty brzusznej jest chorobą przewlekłą, której jedyną metodą leczenia jest chirurgiczne wycięcie zmienionej tkanki naczyń lub interwencja endowaskularna. Przeprowadzane operacje często obciążone są ryzykiem wystąpienia powikłań, ze względu na podeszły wiek i choroby współistniejące pacjentów. Zespół składający się z lekarzy specjalistów w dziedzinie chirurgii naczyniowej oraz naukowców doświadczonych w badaniach klinicznych planuje włączenie do badań około 200 osób z tętniakiem aorty brzusznej.

Materiałem do badań będzie krew obwodowa pobrana od Pana/Pani w objętości ok. 20 ml równocześnie z pobraniem krwi do rutynowych badań diagnostycznych. Dodatkowo wykonane zostaną u Pana/Pani badania analityczne w zakresie oznaczeń krzepnięcia krwi takie jak: aPTT, INR, fibrynogen, aktywność antytrombiny III. Ponadto, okołooperacyjnie będą u Pana/Pani monitorowane funkcje płytek krwi z użyciem nowoczesnych metod diagnostycznych (aparat PFA-100, trombelastograf). Wyniki przeprowadzonych badań oraz informacje z przeprowadzonej z Panem/Panią ankiety pozwolą zespołowi lekarzy i naukowców na ocenę ryzyka wystąpienia krwawień okołooperacyjnych, które zagrażają życiu operowanych pacjentów. W pobranej od Pana/Pani krwi oznaczone zostanie także stężenie osoczowych parametrów związanych z procesami krzepnięcia, które prawdopodobnie biorą udział w powstawaniu i rozwoju tętniaka aorty brzusznej. U osób, które zostaną zakwalifikowane do operacji, krew do oznaczeń pobrana będzie przed zabiegiem, bezpośrednio po zabiegu oraz dwie doby po operacji.

Głównym celem realizowanego projektu jest podjęcie badań uzupełniających wobec aktualnego stanu wiedzy w zakresie poznania patomechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie tętniaków aorty brzusznej. Efektem końcowym będzie ocena na poziomie biochemicznym i genetycznym wpływu nie przebadanych do tej pory czynników genetycznych i hemostatycznych na patofizjologię tętniaka aorty brzusznej. Równocześnie przeprowadzona zostanie analiza kliniczna stanu pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym w celu modyfikacji standardowych procedur medycznych, stosowanych w okresie okołooperacyjnym.

Zaplanowane badania pozwolą na wdrożenie nowych metod leczenia tętniaka aorty brzusznej oraz opracowanie skutecznych procedur diagnostycznych umożliwiających wczesne wykrywanie tej choroby.

Osoba włączona do badania (Imię i Nazwisko) (podpis)
Lekarz prowadzący (Imię i Nazwisko) (podpis)