

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Arminas
SKREBŪNAS

Veiksnių, lemiančių pilvinės aortos aneurizmos didėjimą po endovaskulinės operacijos, analizė

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina M 001

VILNIUS 2020

Disertacija rengta 2015–2019 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas: prof. dr. Germanas Marinskis (Vilniaus universitetas,
medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1 ĮVADAS.....	8
1.1 Tiriamoji problema ir darbo aktualumas	8
1.2 Tyrimo hipotezės	11
1.3 Tyrimo tikslas.....	11
1.4 Tyrimo uždaviniai.....	12
1.5 Ginamieji teiginiai	12
1.6 Tyrimo naujumas	13
2 LITERATŪROS APŽVALGA.....	14
2.1 Pilvinės aortos aneurizmos apibrėžimas ir anatomija.....	14
2.2 Pilvinės aortos aneurizmų epidemiologija	14
2.3 Pilvinės aortos aneurizmų etiologija.....	15
2.4 Pilvinės aortos aneurizmų patogenezė	16
2.5 Pilvinės aortos aneurizmų natūrali eiga	18
2.6 Pilvinės aortos aneurizmų klinikinis pasireiškimas	19
2.6.1 Besimptomės PAA.....	19
2.6.2 Simptominės PAA.....	19
2.6.3 Plyšusios PAA	20
2.7 Pilvinės aortos aneurizmų diagnostika.....	20
2.7.1 PAA prevencijos programos	21
2.7.2 Dvigubo skenavimo tyrimas	21
2.7.3 Kompiuterinės tomografijos angiografija	22
2.7.4 Kiti pilvinės aortos aneurizmos diagnostikos metodai	23
2.7.5 Plyšusios pilvinės aortos aneurizmos diagnostika	23
2.8 Pilvinės aortos aneurizmų gydymas.....	23
2.8.1 Operacinio gydymo indikacijos	23
2.8.2 Konservatyvus gydymas ir stebėjimas	24
2.8.3 Atvira infrarenalinės pilvinės aortos aneurizmos operacija ..	26
2.8.4 Endovaskulinė infrarenalinės pilvinės aortos aneurizmos operacija	26
2.8.5 Sintetiniu audiniu dengti metaliniai stentai.....	28
2.8.6 Operacijų komplikacijos	28
2.8.7 Užtekėjimai	30

2.9	Pacientų sekimas po endovaskulinių pilvinės aortos aneurizmų operacijų	31
2.10	Atvira ar endovaskulinė pilvinės aortos aneurizmos operacija? . . .	32
2.11	Literatūros apibendrinimas	33
3	METODIKA	34
3.1	Įtraukimo į tyrimą protokolas	35
3.2	Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai	36
3.3	Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai	37
3.4	Stebėsenos protokolas	37
3.5	Kompiuterinės tomografijos angiografijų atlikimas	38
3.6	Kompiuterinės tomografijos angiografijų vaizdų vertinimas ir parametrų matavimai	38
3.7	Pilvinės aortos aneurizmos didžiausio diametro, tūrio, priesienio trombo tūrio matavimai	38
3.8	Pilvinės aortos ir jos aneurizmos sienelės bei spindžio tankio matavimai	39
3.9	Statistinė analizė	42
4	REZULTATAI	43
4.1	Pilvinės aortos aneurizmų DAD ir tūrio pokyčiai po operacijos . . .	43
4.1.1	Tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių bendrosios charakteristikos	43
4.1.2	DAD ir aneurizmos tūrių matavimų rezultatai	43
4.2	Kliniškai reikšmingai didėjančių aneurizmų atranka	44
4.3	Priesienio PAA trombo ryšys su aneurizmos dydžio pokyčiais po EO	45
4.3.1	Didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupių bendrosios charakteristikos	45
4.3.2	Priešoperacinio priesienio trombo matavimo rezultatai	45
4.3.3	Pooperacinio priesienio aneurizmos trombo matavimo rezultatai	46
4.4	Pacientų kraujo bendrojo uždegiminio atsako rodikliai po operacijos	47
4.4.1	Tiriamųjų kraujo bendrojo uždegiminio atsako rodiklių rezultatai	47
4.4.2	Didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pacientų pogrupių kraujo bendrojo uždegiminio atsako rodiklių palyginimas	48

4.5	Pilvinės aortos ir jos aneurizmos sienelės bei spindžio tankio matavimų rezultatai	48
4.5.1	Tiriamųjų ir kontrolinės pacientų grupių santykinio aortos ir aortos aneurizmos sienelių tankio matavimų palyginimas . .	48
4.5.2	Didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pacientų pogrupių santykinio aortos ir aortos aneurizmos sienelių tankio matavimų palyginimas	49
5	REZULTATŲ APTARIMAS	50
5.1	Pilvinės aortos aneurizmų DAD ir tūrio pokyčiai po operacijos . .	50
5.2	Pilvinės aortos aneurizmos tūrio matavimo nauda	50
5.3	Priesienio aneurizmos trombo svarba tolesnei ligos eigai po endovaskulinio gydymo	51
5.4	Organizmo imuninis atsakas į implantuotą stentą dėl pilvinės aortos aneurizmos	53
5.5	Ryšys tarp pilvinės aortos aneurizmos sienelės tankio ir aneurizmos dydžio pokyčio po endovaskulinės operacijos	53
6	IŠVADOS	56
7	PRAKTINĖ NAUDA	57
8	TYRIMO TRŪKUMAI	58
9	LITERATŪROS SĄRAŠAS	59
10	PRIEDAI	82
10.1	Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą	82
10.2	Publikacijos	83
10.3	Disertacijos tema skaityti pranešimai	84
11	TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĄ	85

SANTRUMPOS

- ACC – Amerikos širdies kolegija (angl. *American College of Cardiology*)
AHA – Amerikos širdies asociacija (angl. *American Heart Association*)
AKS – arterinis kraujo spaudimas
CD – cukrinis diabetas
CRB – C reaktyvus baltymas
DAB2IP – su DAB2 sąveikaujantis baltymas
DAD – didžiausias aneurizmos diametras
EKG – elektrokardiograma
EO – endovaskulinė operacija
ESVS – Europos kraujagyslių chirurgijos draugija
(angl. *European Society for Vascular Surgery*)
GAS – Glazgo aneurizmos skalė
GWAS – viso genomo asociacijos tyrimai
HIF-1 – hipoksijos indukuojamas faktorius-1
(angl. *hypoxia-inducible factor-1*)
HV – Haunsfildo vienetai
IFN- γ – gama interferonas
IL – interleukinas
IQR – tarpkvartilinis plotis
KTA – kompiuterinės tomografijos angiografija
kV – kilovoltas
LDR – laisvieji deguonies radikalai
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
LRP1 – lipoproteinų receptorių baltymas-1
mmHg – gyvsidabrio stulpelis milimetrais
MMP – matrikso metalo proteinazės
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
NADPH – nikotinamido adenino dinukleotido fosfatas
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
p – reikšmingumo lygmuo
PAA – pilvinės aortos aneurizma
PACS – vaizdų archyvavimo ir komunikacijos sistema
(angl. *picture archiving and communication system*)
PAH – pirminė arterinė hipertenzija
PIS – postimplantacinis sindromas

- PTFE – politetrafluoroetilenas
- SADMS – sintetiniu audiniu dengtas metalinis stentas
- SAST – santykinis aortos ar aortos aneurizmos sienelės tankis
- SNPs – daugelio nukleotidų polimorfizmas
- SSA – skaitmeninė subtrakcinė angiografija
- SVS – Kraujagyslių chirurgijos draugija
(angl. *Society of Vascular Surgery*)
- t-PA – audinių plazminogeno aktyvatorius
(angl. *tissue-type plasminogen activator*)
- TGF-β – transformuojantis augimo faktorius beta
(angl. *transforming growth factor*)
- Th2 – T limfocitai helperiai
- u-PA – urokinazė (angl. *urokinase-type plasminogen activator*)

1 ĮVADAS

1.1 Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Pilvinės aortos aneurizma (PAA) – tai lokalus visų pilvinės aortos sienelės sluoksnių išsiplėtimas, diagnozuojamas nustatčius 3 cm ir didesnę (arba 50 % didesnę nei normalus) aortos diametrą¹. Ši liga būdinga vyresnio amžiaus, rūkantiems vyrams. Gerėjant diagnostinėms galimybėms, ilgėjant žmonių gyvenimo trukmei, PAA paplitimas, ypač vyrų, taip pat didėja ir siekia 4–8 % populiacijos^{2,3}. Nors tai ilgą laiką jokių klinikinų simptomų nesukelianti liga, jos svarbiausia komplikacija – aneurizmos plyšimas – iki 80 % atvejų baigiasi mirtimi⁴. Todėl sergant PAA yra pavojus ne tik ligonio sveikatai, bet ir gyvybei.

Besimptomės PAA plyšimo rizika ženkliai padidėja, viršija operacijos riziką ir siekia 11 % per metus, kai aneurizmos diametras pasiekia 5,5 cm vyrams ir 5,0 cm moterims⁵. Laiku diagnozavus ligą ir norint pacientą apsaugoti nuo aneurizmos plyšimo, rekomenduojama planinė operacija. Atsižvelgiant į paciento amžių, gretutinius susirgimus, anatominius jo aortos aneurizmos ypatumus bei klinikos, kurioje dirba kraujagyslių chirurgai, technines galimybes, atliekamos atviros arba endovaskulinės PAA operacijos.

Operacijos tikslas yra arba pakeisti susilpnėjusią bei išsiplėtusią aortos sienelę dirbtine kraujagysle (atvira operacija), arba sumažinti tiesioginį arterinio kraujo spaudimo (AKS) poveikį į aneurizmos sienelę įvedant į jos spindį sintetiniu audiniu dengtą metalinį stentą (SADMS) (endovaskulinė operacija (EO)). Endovaskulinė operacija yra minimaliai invazinis gydymo būdas, todėl operacinis ir ankstyvas pooperacinis mirštamumas, taikant šį gydymo metodą, yra mažesnis (0,5–2 %) palyginus su atviros chirurgijos (3–5 %)^{6,7}. Ilgalakis išgyvenamumas po atviros ir endovaskulinės operacijos reikšmingai nesiskiria⁸. Tačiau pakartotinių intervencijų dažnis po endovaskulinio PAA gydymo yra 3–4 kartus didesnis nei po atviros operacijos⁹. Į PAA spindį įvedus SADMS, aneurizmos maišas lieka. Išliekant ar atsiradus kraujo pratekėjimui aplink implantuotą stentą į aneurizmą (užtekėjimui), įvykus su pačiu SADMS susijusioms komplikacijoms: jo pasislinkimui, lūžimui, sintetinio audinio gamybiniam defektui, išlieka ir rizika, kad aortos aneurizma toliau plėsis ir gali plyšti^{10,11}. Įvedus stentą ir taip sumažinus tiesioginį AKS poveikį į aneurizmos sienelę, dėl biomechaninių jėgų pokyčių keičiasi pastarosios struktūra –

sumažėja elastingumas ir tvirtumas. Atsiradus atgaliniam kraujo užtekėjimui į aneurizmos maišą, kurio sienelė yra susilpnėjusi, PAA plyšti gali lengviau ir mažesnio diametro nei neoperuotų ligonių. Todėl po endovaskulinių operacijų reikalingas dažnesnis pacientų sekimas ir tikrinimas.

Kompiuterinės tomografijos angiografija (KTA) yra plačiausiai taikomas diagnostikos metodas tikrinant pacientus po EO^{12,13}. Šis tyrimo metodas pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu, diagnozuojant su SADMS ir jo implantavimu susijusias komplikacijas. Tačiau iki šiol nėra priimtų vieningų rekomendacijų, kokių periodiškumą tyrimą kartoti. Dažnai kartojant KTA didėja tikimybė anksčiau aptikti komplikacijų, tačiau taip pat didėja ir bendra tyrimo metu gaunamos medicininės apšvitos dozė. Per retai atliekant kontrolinius tyrimus atsiranda rizika nenustatyti ar nustatyti per vėlai komplikaciją ir taip laiku neužkirsti kelio aneurizmos didėjimui bei plyšimui. Kraujagyslių chirurgijos draugija (SVS) (angl. *Society of Vascular Surgery*) ir Europos kraujagyslių chirurgijos draugija (ESVS) (angl. *European Society for Vascular Surgery*) rekomenduoja KTA atlikti praėjus 1 ir 12 mėnesių po EO ir, nestebint komplikacijų, tyrimą kartoti kas 5-erius metus. Jei po pirmojo mėnesio randama atgalinio kraujo užtekėjimo į PAA maišą radiologinių požymių, KTA siūloma atlikti po 6 mėnesių^{5,14}. Taigi pacientų sekimas po sėkmingai atliktos endovaskulinės operacijos yra labai individualus.

Iššūkiui sekant pacientus po SADMS implantavimo atsiranda, kai nenustatoma KTA radiologinių atgalinio kraujo užtekėjimo ir kitų su SADMS susijusių komplikacijų požymių, tačiau PAA diametras vis tiek didėja. Tai vadinama V-to tipo užtekėjimu (angl. *endotension*). Dažniausiai atgalinės kraujo tėkmės nepavyksta rasti ir kitais labai lėtą kraujo tėkmę fiksuojančiais vaizdinimo metodais, tokiais kaip magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Nors V-to tipo užtekėjimo etiologija kol kas nėra aiški, šio tipo užtekėjimas pasireiškia iki 2,3–3,1 % atvejų po EO ir, didėjant aneurizmos maišui, gali būti plyšimo priežastis^{15,16}. Remiantis literatūros duomenimis, tokiais atvejais per pirmuosius ketverius metus po operacijos aneurizmos plyšimo rizika yra 1 %, tačiau vėliau išauga iki 7,5–13,6 %¹⁷. Nesant aiškios PAA didėjimo priežasties, nėra ir bendrų sutarimų dėl gydymo taktikos. Todėl dažnai tokie pacientai lieka ir toliau stebimi.

Įprastinėje kasdienėje praktikoje, vertinant kontrolinius KTA po EO dėl galimo aneurizmos didėjimo, skaičiuojamas didžiausias PAA diametras. Jis lyginamas su ankstesnio tyrimo rezultatu. Kliniškai reikšmingu, reikalaujančiu papildomo intervencinio gydymo laikomas ≥ 5 mm didžiausio skersmens padidėjimas⁵. Tačiau dažniausiai atliekamas su elektrokardiograma (EKG)

nesinchronizuotas KTA skenavimas. Todėl galima iki 2 mm matavimo paklaida dėl aortos pulsinės bangos širdies sistolės ir diastolės metu¹⁸. Kadangi po SADMS implantavimo aortos aneurizmos sienelė remodeliuojasi, keičiasi vidinio aneurizmos maišo slėgio jėgos vektoriai, tai didžiausia jėga gali veikti ne didžiausio aneurizmos diametro (DAD) vietoje, o visai kitoje. Todėl gali kisti aortos aneurizmos forma, taip didėjant bendram aneurizmos tūriui, o DAD išliekant nepasikeitusiam. Yra aprašytų atvejų, kai PAA plyšta nesant radiologinių DAD didėjimo požymių¹⁹.

Norint skaičiuoti PAA tūrius, reikalinga speciali, brangi programinė kompiuterinė įranga. Tai atlikti užtrunka žymiai ilgiau nei matuojant DAD. PAA paplitimui didėjant, daugėja ir EO, todėl auga ir sekamų pacientų skaičius. Klinikinių tyrimų duomenys apie aortos aneurizmų tūrių skaičiavimų naudą, sekant pacientus po EO, yra prieštaringi. Vienų jų duomenys rodo, kad pirmaisiais sekimo po EO metais aortos aneurizmos tūrio skaičiavimas yra jautresnis metodas nei DAD skaičiavimas ir juo nustatoma daugiau PAA didėjimo atvejų^{20,21}. Tačiau pagal kitų tyrimų rezultatus, vertinant PAA pokyčius, yra stipri tiesinė priklausomybė tarp DAD ir tūrių matavimų²². Taigi rutiniškai matuoti aortos aneurizmų tūrius būtų didelė papildoma tiek žmoniškųjų išteklių, tiek ekonominė našta šalies medicinos sistemai. Todėl reikalingi aiškūs kriterijai, kuriems pacientams verta tai daryti.

Svarbiausias rizikos veiksnys, kuris sąlygoja PAA didėjimą po EO, yra užtekėjimas²³. Tačiau tai jau po operacijos atsirandantis veiksnys. Ieškoma veiksnių, kurie leistų dar prieš operaciją įvertinti galimą pooperacinę komplikacijų ir papildomų intervencijų tikimybę. Yra įrodyta, kad anatomiciniai PAA ypatumai: trumpesnis nei 1 cm, vingiuotas aortos aneurizmos kakliukas, didesnio diametro klubo arterijos, išreikšta aneurizmos kakliuko, klubo arterijų aterosklerozė, iki 40% didina pooperacinių komplikacijų riziką^{24–28}.

Daug diskusijų keliantis veiksnys – priesienis PAA trombas. Anksčiau manyta, kad tai nuo aneurizmos plyšimo apsaugantis veiksnys, nes savo tūriu sustiprina išplonėjusią aortos sienelę. Tačiau vėlesni tyrimai atskleidė priešingus duomenis. Įrodyta, kad priesienis PAA trombas yra biochemiškai ir biomechaniskai aktyvus. Histologiniai ir imunohistocheminiai tyrimai atskleidė, jog priesieniame trombe yra aktyvių uždegimo procese dalyvaujančių ląstelių, kurios išskiria ir uždegimą palaikančius faktorius, ir baltymus skaidančius fermentus^{29,30}. Svarbiausi iš jų – matrikso metalo proteinazės (MMP), kurios tiesiogiai skaido baltyminių aortos sienelės karkasą, taip silpnindamos sienelės struktūrą ir sudarydamos sąlygas aortai plėstis toliau³¹. Nors mechaniškai priesienis aneurizmos trombas ir sumažina tiesioginį AKS į aneurizmos

sienele, tačiau tai neapsaugo nuo plyšimo, o, atvirkščiai, padidina riziką³². Tai sąlygoja sumažėjęs, tiesiogiai AKS neveikiamos aneurizmos sienelės tonusas. Priesienis trombas savo struktūra nėra tvirtas, todėl pakilus AKS aortos aneurizmos sienelė gali nebeatlaikyti ją veikiančios jėgos ir suplyšti. Taip pat jis gali atitrūkti ir sukelti distalines embolizacijas endovaskulinės operacijos metu^{33,34}. Tačiau vis dar trūksta klinikinių duomenų, kokią įtaką priesienis trombas turi tolesniems PAA pokyčiams po operacijos.

Manoma, jog deguonies trūkumas (hipoksija) aortos sienelėje yra viena iš esminių sąlygų, lemiančių PAA atsiradimą ir progresavimą. Aortos sienelės audinio aprūpinimas deguonimi vyksta difuzijos būdu iš kraujotakos aortos spindyje bei per išoriniame aortos sienelės sluoksnyje (adventicijoje) esančias kraujagysles (lot. *vasa vasorum*)³⁵. Pastarųjų tinklas žemiau inkstų arterijų esančioje aortos dalyje anatomiškai yra retesnis nei virš inkstų arterijų esančioje ir krūtininėje aortos dalyse. Hipoksija skatina kompensacinę aortos sienelės neovaskuliarizaciją, laisvųjų deguonies radikalų (LDR) susidarymą, uždegiminį atsaką^{36,37}. Tai lemia normalios aortos sienelės histologinės struktūros ardymą. Dauguma hipoksijos įtaką aortos aneurizmai atsirasti ir vystytis nagrinėjančių studijų paremtos histologinių tyrimų rezultatais. Taip pat dažniausiai analizuojami jau iki endovaskulinio gydymo esantys PAA sienelės išeminiai pokyčiai. Kol kas nėra duomenų apie aneurizmos sienelės aprūpinimo deguonimi pasikeitimą po EO.

1.2 Tyrimo hipotezės

1. Pilvinės aortos aneurizmos tūrio matavimas, kaip papildomas metodas matuojant didžiausią aneurizmos diametrą, yra vertingas tam tikrai pacientų po sėkmingai atliktos endovaskulinės operacijos grupei.
2. Priesienis pilvinės aortos aneurizmos trombas yra susijęs su aneurizmos dydžio pokyčiais po endovaskulinės operacijos.
3. Pooperacinis organizmo imuninis atsakas į implantuotą stentą yra susijęs su vėlesniais pilvinės aortos aneurizmos dydžio pokyčiais.
4. Po sėkmingo endovaskulinio gydymo toliau didėjančių pilvinės aortos aneurizmų sienelių kraujotaka yra sutrikusi.

1.3 Tyrimo tikslas

1. Įvertinti pilvinės aortos aneurizmų dydžio pokyčius po endovaskulinių operacijų ir išanalizuoti galimus šių pokyčių veiksnius.

1.4 Tyrimo uždaviniai

- 1.1 Vertinant KTA vaizdus, atliktus vidutiniškai po 3 ir 24 mėn. po endovaskulinės operacijos, išmatuoti kiekvieno paciento DAD ir PAA tūrį.
- 1.2 Apskaičiuoti DAD ir tūrių pokytį per vidutinį 24 mėn. sekimo laikotarpį ir įvertinti šių skirtumų ryšį.
- 2.1 Atrinkti pacientų grupę, kuriai aortos aneurizmos tūrio matavimas yra naudingas, nors DAD padidėjimas po operacijos ir nėra kliniškai reikšmingas.
- 3.1 Vertinant KTA vaizdus, apskaičiuoti priesienio PAA trombo tūrį prieš operaciją, po jos ir tūrio pokytį tarp pastarųjų skaičiavimų.
- 3.2 Įvertinti priesienio PAA trombo, jo tūrio pokyčio ryšį su aortos aneurizmos dydžio pasikeitimu po operacijos.
- 4.1 Įvertinti per pirmąsias 12 val. po operacijos nustatytų leukocitų skaičiaus ir C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracijos pacientų kraujyje ryšį su PAA dydžio pokyčiais stebėjimo po operacijos laikotarpiu.
- 5.1 Apskaičiuoti ir palyginti aortos sienelių tankius Haunsfildo vienetais (HV) ties diafragma ir DAD pacientų po EO grupėje bei ties diafragma ir žemiau inkstų arterijų kontrolinėje (nesant aortos patologijos) pacientų grupėje.

1.5 Ginamieji teiginiai

1. Po endovaskulinio PAA gydymo nustatytus kriterijus atitinkantiems pacientams stebėjimas dėl galimo aneurizmos didėjimo turėtų būti atliekamas kartojant KTA ir, kartu su didžiausiu aneurizmos diametru, matuojant ir aneurizmos tūrį.
2. Priesienis PAA trombas, kaip biochemiškai aktyvi medžiaga, turi įtakos tolesniam aneurizmos didėjimui po endovaskulinės operacijos.
3. Aktyvesnis organizmo imuninis atsakas į implantuotą stentą turi įtakos tolesniam aneurizmos didėjimui po endovaskulinės operacijos.
4. Mažesnis PAA sienelės kontrastinės medžiagos kaupimas KTA yra susijęs su tolesniu aneurizmos didėjimu po endovaskulinės operacijos.

1.6 Tyrimo naujumas

Šiuo metu kasdienėje klinikinėje praktikoje, tikrinant pacientus po EO dėl PAA, matuojamas DAD. Atliktos studijos rodo prieštarigus rezultatus dėl aortos aneurizmų tūrių matavimo naudos. Tačiau dar nebuvo nagrinėta atskirų klinikinių atvejų, kai nesant kliniškai reikšmingo DAD didėjimo aortos aneurizmos tūrio matavimas galėtų būti vertingas kaip papildomas radiologinis rodiklis.

Priesienio PAA trombo svarba aneurizmai progresuoti įrodyta, tačiau jo įtaka pooperacinei aneurizmos elgsenai nėra aiški³¹.

Varga-Szemes ir kt. duomenimis, vertinant miokardo išemiją, perfuzijos skaičiavimas iš KTA yra vertingas planuojant kraujotaką atstatančią operaciją, nes jis įvertina išemijos pažeistą miokardo plotą³⁸. Aortos sienelės išemija yra svarbi PAA atsirasti ir progresuoti. Tačiau vis dar nėra klinikinių tyrimų, kurie vertintų galimą PAA sienelės išemiją po operacijos ir jos svarbą aneurizmos progresavimui po sėkmingai atliktos endovaskulinės operacijos.

Nors Lietuvoje pirmasis SADMS dėl pilvinės aortos aneurizmos implantuotas 2006 m., šio PAA gydymo metodo rezultatai nevertinti iki šiol.

2 LITERATŪROS APŽVALGA

2.1 Pilvinės aortos aneurizmos apibrėžimas ir anatomija

PAA yra dažniausiai nustatoma tikroji arterijų aneurizma. Pilvinė aortos aneurizma apibrėžiama, kaip lokalus visų pilvinės aortos sienelės sluoksnių išsiplėtimas, ir diagnozuojama nustačius 3 cm ir didesnę (arba 50 % didesnę nei normalus) jos diametrą¹. Normalus aortos diametras skiriasi priklausomai nuo žmogaus amžiaus, lyties, kūno sudėjimo, tačiau 95 % populiacijos jis yra apie 2 cm¹. Pagal skersmens dydį PAA skirstomos į mažas (3,0–4,0 cm), vidutinio dydžio (4,0–5,5 cm), dideles (> 5,5 cm) ir labai dideles (≥ 6 cm) aneurizmas¹. Pilvinės aortos diametrui padidėjus virš 2 cm, tačiau dar nesiekiant 3 cm, tai vadinama pilvinės aortos išsiplėtimu. Po traumų, operacijų ar dėl infekcijos gali atsirasti netikroji PAA. Tai reta forma, kai išsiplėtusios aortos sienelę sudaro ne visi sluoksniai, o dažniausiai vienintelis – adventicija.

Pilvinė aorta yra krūtininės aortos tęsa. Ji prasideda nuo aortinės diafragmos angos, tęsiasi retroperitoniniame tarpe ir ties stuburo juosmeninės dalies IV-tu slanksteliu šakojasi į kairiąją ir dešiniąją bendrąsias klubo arterijas. Pastarosios ties kryžmeniniu klubo sąnariu skyla į vidinę ir išorinę klubo arterijas. Priekiniu savo paviršiumi pilvinė aorta yra susijusi su užpakaliniu pilvaplovės lapeliu, užpakaliniu – su stuburo slanksteliais, dešiniuoju - su apatine tuščiąja vena. Pilvinė aorta šakojasi į smulkias pasienines, vidurių šakas (vidurių kamieną, viršutinę ir apatinę pasaito arterijas) bei dešiniąją ir kairiąją inksto arterijas. Priklausomai nuo vidurių ir inkstų arterijų įtraukimo, PAA skirstomos į suprarenalines (bent viena vidurių arterija atsišakoja iš aneurizmos, tačiau pati aneurizma į krūtininę aortos dalį nenusitęsia), pararenalines (bent viena inksto arterija atsišakoja iš aneurizmos, tačiau aneurizma viršutinės pasaito arterijos nesiekia), jukstarenalines (inkstų arterijos atsišakoja iš normalaus diametro pilvinės aortos, o PAA prasideda iškart žemiau jų) ir infrarenalines (aneurizma susiformuoja žemiau inkstų arterijų esančioje pilvinės aortos dalyje)³⁹. Apie 80 % visų PAA – infrarenalinės aneurizmos⁴⁰. Iki 40 % atvejų kartu su PAA diagnozuojamos ir klubo arterijų aneurizmos⁴¹.

2.2 Pilvinės aortos aneurizmų epidemiologija

Pagal PAA prevencijos programų duomenis šios ligos paplitimas siekia 4–8 %^{2,3}. Ir kasmet Vakarų šalyse nustatoma 0,40–0,67 % naujų PAA atvejų². Nors 5,5 cm ir didesnių aneurizmų, kai jau reikalingas operacinis gydymas,

nustatoma tik 0,4–0,6 % prevencijos programos dalyvių, ilgėjant gyvenimo trukmei sergamumas šia liga didėja⁴².

2.3 Pilvinės aortos aneurizmų etiologija

PAA atsiradimas yra tiesiogiai susijęs su rizikos veiksniais. Svarbiausiu – vyresnis žmogaus amžius, vyriška lytis, baltoji rasė, rūkymas, nustatyta generalizuota aterosklerozė, teigiama šeiminė PAA anamnezė. Pacientai, kuriems nustatytos kitų magistralinių arterijų (klubo, šlaunies, pakinklio ar miego) aneurizmos, turi didesnę riziką susirgti ir PAA. Diagnozavus pakinklio arterijos aneurizmą, iki 60 % atvejų kartu randama ir PAA⁴³.

PAA paplitimas jaunesnių nei 60 metų vyrų ir 50 metų moterų populiacijose yra nereikšmingas^{3,44,45}. Sisteminės prevencijos programų apžvalgos duomenimis, ligos paplitimas moterų populiacijoje yra 0,37–1,53 %⁴⁶. Ji dažniausiai pasireiškia baltaodžiams Amerikos ir Europos žemynų gyventojams. PAA paplitimas Azijos šalyse yra 10 kartų mažesnis nei anksčiau minėtuose regionuose⁴⁷.

Pirmą kartą genetinis polinkis sirgti PAA aprašytas 1977 m., kai dėl plyšusių pilvinės aortos aneurizmų operuoti trys broliai⁴⁸. Vien genetinis polinkis nenulemia aneurizmos atsiradimo, tačiau, veikdamas kartu su kitais rizikos veiksniais, PAA išsivystymo tikimybę padidina 2 kartus^{49–54}. Remiantis Švedijos registro duomenimis, vienam iš monozygotinių dvynių nustačius PAA, kitam tikimybė susirgti yra 71 %. Dizigotinių dvynių atveju ši tikimybė tesiekia 8 %⁵⁵. Viso genomo asociacijos tyrimai (GWAS) atskleidė, kad 9 chromosomos p21.3 lokuse įvykę daugelio nukleotidų polimorfizmas (SNPs) bei genų, koduojančių su DAB2 sąveikaujančio baltymo (DAB2IP) ir lipoproteinų receptorių baltymo – 1 (LRP1) struktūrą, mutacijos yra susiję su PAA^{56–60}. Paveldimos jungiamojo audinio ligos: Marfano sindromas, IV-tas Ehlers-Danlos sindromo tipas ir kt., taip pat didina riziką pilvinės aortos aneurizmai atsirasti^{50,61}. Nepaisant jau turimų žinių, molekulinį PAA atsiradimo priežasčių ieškoma ir toliau.

Net 90 % pacientų, kuriems nustatyta PAA, yra rūkantys arba anksčiau rūkę. Tik plaučių vėžys turi didesnę ryšį su rūkymu nei PAA⁵. Rūkymas taip pat susijęs ir su greitesniu aneurizmos didėjimu^{62,63}. Kadangi tai yra modifikuojamas rizikos veiksnys, galima tikėtis, jog ateityje, sumažinus rūkančiųjų skaičių, sumažės ir sergamumas šia liga^{64–66}.

Svarbu pažymėti, kad aterosklerozė yra svarbus veiksnys PAA vystytis, tačiau tai nėra pagrindinis ligos atsiradimo veiksnys. Kartu su PAA koronarinė

širdies, periferinių arterijų ligos nustatomos atitinkamai iki 25 % ir 15 %^{67,68}. Tačiau šeiminės PAA atveju sergamumas periferinių arterijų liga retas⁶⁹. Vienas svarbiausių aterosklerozės rizikos veiksnių – padidėjęs AKS – ilgainiui pertempia ir susilpnina aortos sienelę. Cukriniu diabetu sergantiems žmonėms aterosklerozė vystosi greičiau, jos eiga ir kontrolė sunkesnės. Tačiau studijų duomenimis, sergamumas cukriniu diabetu ir/ar jo gydymui skiriami medikamentai, ypač metforminas, sumažina PAA išsivystymo galimybę^{67,70,71}.

2.4 Pilvinės aortos aneurizmų patogenezė

Dauguma žinių apie žmogaus aortos aneurizmos patogenezę yra gautos studijų, eksperimentų su gyvūnais metu. Tai kompleksinis ir sisteminis procesas, kuris apima uždegiminį audinių atsaką, lygiųjų raumenų ląstelių apoptozę, ekstraląstelinio matrikso skaidymą. Taip prarandama normali aortos sienelės struktūra ir kraujagyslė pradeda plėstis⁷². PAA atsiradimo, vystymosi ir progresavimo po endovaskulinio gydymo patogenezės mechanizmas – aortos sienelės raumeninio sluoksnio (medijos) degeneracija.

Pilvinės aortos medijos ekstraląsteliniam matrikse yra koncentrinėmis juostomis išsidėsčiusių elastino ir kolageno skaidulų⁷³. Normaliai neaktyvius šio sluoksnio baltymus skaidančius fermentus aktyvuoja lėtinis aortos sienelės uždegimas. Dėl to, nepaisant organizmo atsistatymo galimybių, ilgainiui tvarkingas elastino ir kolageno skaidulų išsidėstymas medijoje prarandamas bei prasideda ekstraląstelinio matrikso irimas⁷⁴. Manoma, kad taisyklingos elastino skaidulų struktūros praradimas yra susijęs su aortos plėtimusi, o kolageno skaidulų – su aortos plyšimu⁷⁵.

Šiame procese gali būti svarbi embrioninė infrarenalinės pilvinės aortos kilmė. Skirtingai nei kitų aortos dalių ir klubo arterijų, infrarenalinės pilvinės aortos lygiųjų raumenų ląstelės embriogenezės metu vystosi iš paraksinės mezodermos gemalinio lapelio ir pasižymi didesniu polinkiu į degeneraciją⁷⁶. Raumeniniame normalios aortos sienelės sluoksnyje nuo aortos vožtuvo link pilvinės aortos išsišakojimo į klubo arterijas elastino skaidulų palaipsniui mažėja. Infrarenalinėje pilvinės aortos dalyje jų kiekis sumažėja 10 kartų⁷⁷. Palyginus su kitomis aortos dalimis, infrarenalinėje jos dalyje yra mažesnis ir kolageno skaidulų kiekis⁷⁵. Be to, šioje aortos dalyje jos sienelės kraujagyslių tinklas, kuriuo aprūpinama deguonimi, irgi retesnis⁷⁸. Tai leidžia galvoti apie išeminę PAA kilmę.

Eksperimentiniu modeliu su laboratorinėmis pelėmis buvo pademonstruota, jog nutraukiant aortos sienelės mitybą per *vasa vasorum* ir taip sukuriant

jos išemiją, palaipsniui išsivysto infrarenalinės pilvinės aortos aneurizma. Pabrėžtina, kad šių eksperimentinių aneurizmų sienelėse randami identiški biologiniai žymenys kaip ir žmogaus PAA: padidėjęs elastino skaidulų irimas, sumažėjęs lygiųjų raumenų ląstelių skaičius, didelis aktyvių makrofagų skaičius, padidėjęs MMP-2 ir MMP-9 aktyvumas^{35,79}.

Aneurizmos sienelėje, ypač rūkantiems, randamas padidėjęs LDR kiekis. Daugiausia nustatoma superoksido anijonų. Aktyvindami nikotinamido adenino dinukleotido fosfato (NADPH) oksidazės LDR skatina lygiųjų raumenų degeneraciją ir uždegiminį ląstelių atsaką⁸⁰.

Žmogaus ir eksperimentinių PAA sienelėse randama padidėjusi hipoksijos indukuojamo faktoriaus-1 (angl. *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1)) ekspresija. Jis žmogaus organizme sekretuojamas kaip adaptacinis atsakas į deguonies trūkumą^{79,81–84}. Išeminiuose audiniuose HIF-1 skatina uždegiminį ląstelių atsaką, aktyvių makrofagų migraciją. Pastarieji sintetina ir išskiria didelius kiekius MMP, kurie aortos sienelėje ardo elastiną, kolageną. Tai pažeidžia normalią aortos sienelės struktūrą, mažina jos tvirtumą ir skatina plėtimąsi⁸⁵. Erdozain ir kt. studija parodė, jog hipoksijos sąlygomis aortos sienelės lygiųjų raumenų ląstelės taip pat išskiria HIF-1 α kartu su MMP-2 ir MMP-9⁸⁶. Kitos eksperimentinės studijos duomenimis, farmakologinis HIF-1 α slopinimas mažina MMP-2 ir MMP-9 kiekį aortos sienelėje ir stabdo PAA formavimąsi⁸⁷.

Svarbu paminėti, jog diskutuojama ir medijos naujų kraujagyslių formavimosi (neoangiogenezės) įtaka PAA išsivystyti ir progresuoti. Neoangiogenezė ir padidėjusi proangiogeninių faktorių, ypač kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl. *vascular endothelial derived growth factor (VEGF)*), ekspresija randama žmogaus ir eksperimentinių modelių aneurizmų histologiniuose preparatuose. Be to, sparčiau didėjusių, plyšusių PAA sienelėse nustatyta žymiai daugiau naujų, nebrandžių kraujagyslių ir proangiogeninių faktorių nei lėtai didėjusių PAA sienelėse^{88–90}. Deguonies trūkumas audiniuose irgi indukuoja kompensacinę neoangiogenezę.

Manoma, kad uždegimas aortos sienelėje yra neoangiogenezės ir stimulus, ir pasekmė. Naujai susiformavusios kraujagyslės palengvina uždegiminių ląstelių migraciją, o šios sekretuoja proangiogeninius faktorius ir palaiko neoangiogenezės procesą^{82,91}. PAA sienelėje randama polimorfonuklearų, neutrofilų, limfocitų, makrofagų, putliųjų ląstelių. T limfocitai helperiai (Th2), aktyvindami CD4+ limfocitus, B limfocitus ir makrofagus, sukelia humoralinį imuninį atsaką⁹². PAA sienelėje randamas didesnis Th2 limfocitų išskiriamų citokinų, ypač IL (interleukino)-4, kiekis ir nustatomas gama interferono (IFN- γ) slopinimas⁹³. Th2 limfocitų išskiriami citokinai sukelia

lygiųjų raumenų ląstelių apoptozę, ardo ekstraląstelinę matricą bei skatina imuninio atsako ląstelių migraciją. Todėl jie yra svarbūs PAA vystymesi⁹⁴.

Priesienis PAA trombas yra ne tik biochemiškai aktyvi medžiaga, bet ir mechaniškai sutrikdo deguonies difuziją iš spindyje esančio kraujo į aneurizmos sienelę. Tai sukelia jos hipoksiją, inicijuojančią neoangiogenezę ir imuninių ląstelių migraciją³⁶. Histologiniai ir imunohistocheminiai tyrimai atskleidė, jog priesiniame trombe yra aktyvių uždegimo procese dalyvaujančių ląstelių, kurios išskiria ir uždegimą palaikančius faktorius, ir baltymus skaidančius fermentus. Svarbiausi – MMP-1, -2, -3, -8, -9, -12, -13, audinių plazminogeno aktyvatorius (angl. *tissue-type plasminogen activator (t-PA)*), urokinazė (angl. *urokinase-type plasminogen activator (u-PA)*), plazminas, neutrofilų elastazė, katepsinai D, K, L ir S. Jie skaido I-o ir III-čio tipų kolageną bei elastiną – pagrindinius ekstraląstelinio matricos baltymus, taip silpnindami aortos sienelės struktūrą ir sudarydami sąlygas jai plėstis^{95,96}.

Prieš pilvinės aortos išsišakojimą į klubo arterijas joje susiformuoja turbulentinė kraujo tėkmė, kuri skirtinga jėga veikia atskiras aortos vietas⁹⁷. Didesnės jėgos veikiamų vietų endotelio ląstelės išskiria endotelio azoto oksidą ir MMP-2 ir MMP-9 bei sutrinka tų vietų transformuojančio augimo faktoriaus beta (angl. *transforming growth factor beta (TGF-β)*) sintezės reguliacija⁹⁸. Visa tai turi įtakos PAA atsirasti. Nors atlikta daug klinikinių studijų, eksperimentų, tačiau tikrieji PAA susidarymą inicijuojantys veiksniai dar nėra išaiškinti.

2.5 Pilvinės aortos aneurizmų natūrali eiga

Stebint pacientus, sergančius PAA, įprastai registruojamas nuolatinis DAD didėjimas. Šis rodiklis labai nepastovus, tačiau vidutiniškai aneurizma padidėja 0,3–0,4 cm per metus⁹⁹. Didėjant aneurizmai didėja ir jos plyšimo tikimybė. 1 lentelėje pateikiama nuo dydžio priklausoma PAA plyšimo tikimybė.

1 lentelė. Pilvinės aortos aneurizmos plyšimo tikimybė^{5,28}

Didžiausias PAA diametras, cm	Plyšimo tikimybė, %/metus
3,0–3,9	0,3
4,0–4,9	0,5–1,5
5,0–5,9	1–11
6,0–6,9	10–22
>7,0	>30

PAA, pilvinės aortos aneurizma

PAA tikimybę plyšti taip pat didina 1 cm ir didesnis aneurizmos didėjimas per metus, rūkymas, negydoma arterinė hipertenzija, imunosupresinių medikamentų ir kortikosteroidų vartojimas dėl anamnezėje atliktos širdies ar inkstų transplantacijos, moteriška lytis ir plaučių ligos^{5,28}.

Nors moteriška lytis mažina riziką susirgti PAA, tačiau susirgus ji tampa aiškiau aneurizmos didėjimo ir plyšimo rizikos veiksniumi. Tai gali būti dėl genetiškai nulemta mažesnio moterų aortų atsparumo tempimui¹⁰⁰. Studijų duomenimis, lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir sumažėjęs forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę taip pat yra nepriklausomi PAA plyšimo rizikos veiksniai⁶³.

2.6 Pilvinės aortos aneurizmų klinikinis pasireiškimas

2.6.1 Besimptomės PAA

Daugeliu atvejų PAA nesukelia jokių simptomų, todėl nustatoma atsitiktinai, dėl kitų priežasčių atliekant vidaus organų echoskopiją, pilvo KTA, ar PAA prevencijos programų metu. Klinikinio paciento ištyrimo metu čiuopiant pilvą, besimptomė PAA gali būti aptikta tik 30 % atvejų, nes tai labai priklauso nuo paciento kūno sudėjimo, aneurizmos dydžio ir gydytojo patirties¹⁰¹. Todėl tai nėra patikimas ligos nustatymo metodas.

2.6.2 Simptominės PAA

Simptomus PAA gali sukelti dėl greito savo augimo, aplinkinių struktūrų spaudimo ar embolizacijos iš priesienio trombo. 5–22 % ligonių, kurie operuoti ne dėl plyšusių PAA, turėjo su aneurizma susijusių skundų¹⁰².

Nors ir nespecifinis, tačiau dažniausias skundas – skausmas. Pacientai atžymi pilvo, nugaros ar šono, dubens skausmus, plintančius į kirkšnis, šlaunis. Skausmo lokalizacija priklauso nuo PAA vietos – pradinėje ar distalinėje infrarenalinės aortos dalyje. Tačiau jo stiprumas nepriklauso nuo kūno padėties ar judesių. Kartu su pilvo skausmu iki 20 % atvejų gali būti pykinimas, iki 30 % – bendras silpnumas, trumpalaikis sąmonės netekimo epizodas.

Retais atvejais labai didelės aneurizmos gali spausti aplinkines struktūras: šlapimtakius, apatinę tuščiąją veną ar klubo venas, dvylikapirštę žarną, ir sukelti atitinkamų organų nepraeinamumo požymių.

Vystantis PAA, jos maiše formuojasi priesienis trombas. Paprastai jis gerai organizuotas ir prisitvirtinęs prie aneurizmos vidinės sienelės. Tačiau dėl PAA

konfigūracijos pasikeitimo greitai jai didėjant, manipuliacijų aneurizmos maiše endovaskulinių procedūrų metu ar dėl bukos pilvo srities traumos trombas gali fragmentuotis ir tapti distalinės embolizacijos šaltinis. Taip gali atsirasti ūminės ar lėtinės kojų išemijos klinika, kuri nustatoma iki 30 % simptomine PAA sergantiems pacientams^{103,104}. Jeigu iš priesienio trombo atkeliavęs embolas užkemša smulkią kojos arterinę šakutę, klinikinių embolizacijos požymių gali ir nepasireikšti. Užkimšus pėdos nykščio arterijas, gali atsirasti PAA būdingas mėlynojo nykščio sindromas (angl. *blue toe syndrome*). Vykstant periodinei distalinei embolizacijai, gali pradėti ryškėti lėtinei kojų išemijai būdinga klinika – protarpinis šlubumas, išeminiai kojų skausmai ramybėje ar trofikos pakitimai. Atitrūkus didesniai priesienio trombo fragmentui, gali būti užkemšama stambi magistralinė kojos arterija ir staiga sutrikti galūnės arterinė kraujotaka. Atsiradusi ūminė kojos išemija dažniausiai reikalauja skubaus operacinio gydymo – arterinę kraujotaką grąžinančios operacijos.

2.6.3 Plyšusios PAA

Plyšus PAA sienai arterinis kraujas dažniausiai plūsta į retroperitoninį tarpą, ir atsiranda staigus, labai stiprus pilvo, juosmens ar šono skausmas, pacientas praranda sąmonę dėl ženkliai sumažėjusio AKS, galima apčiuopti pulsuojančią darinį pilve. Nors ši klinikinių simptomų triada ir būdinga plyšusiai PAA, tačiau patognomine jos laikyti negalima, nes būna tik apie 50 % pacientų¹⁰⁵. PAA plyšus į pilvo ertmę, galimas greitas nukraujavimas ir hemoraginio šoko progresavimas. Aneurizma gali plyšti ir į šalia esančią apatinę tuščiąją veną. Nors tokiu atveju ir nebūna kraujavimo už kraujagyslės ribų, tačiau vystosi ūminis širdies nepakankamumas dėl staiga labai padidėjusio širdies perkrovimo tūriu. Jeigu PAA suplyšta į dvylikapirštę žarną, stebimas ligonio vėmimas ar tuštinimasis šviežiu krauju.

2.7 Pilvinės aortos aneurizmų diagnostika

Nors daugeliu atveju tai jokių simptomų nesukelianti liga, tačiau jos komplikacijos gali būti mirtinos. Todėl svarbu PAA laiku diagnozuoti, užkirsti kelią galimam aneurizmos plyšimui ir taip sumažinti mirštamumą nuo šios ligos. Vis dar nėra atrasto laboratorinių tyrimų žymens, kuris neabejotinai leistų diagnozuoti PAA.

2.7.1 PAA prevencijos programos

Prevencijos programos taikomos tik nedaugelyje šalių. Pagrindinė problema – tiriamos populiacijos atranka. Visos populiacijos tikrinimas netikslingas, nes daugeliu atveju PAA išvis nebus nustatyta, o finansinė ir žmogiškųjų išteklių našta didžiulė. Todėl reikalingi griežti atrankos kriterijai. Vyresni nei 65-erių metų amžiaus, rūkantys ar turintys pirmos eilės giminaitį, operuotą dėl PAA, vyrai bei vyresnės nei 65-erių metų amžiaus moterys, kurių pirmos eilės giminaičiui buvo diagnozuota PAA, priskiriami didelės rizikos grupei. Pilvinės aortos dvigubas skenavimas yra pirmojo pasirinkimo diagnostinis metodas prevencijos programų dalyviams^{5,106}. 2016 metais atlikta sisteminė šių programų apžvalga atskleidė, kad vykdant prevencijos programas PAA plyšimo dažnis sumažėjo 38 %, o su aneurizma susijęs pacientų mirštamumas – 42 %¹⁰⁷.

Nepaisant akivaizdžios programų naudos, išryškėja kita problema, kai dalyviams nustatomos mažos, chirurginio gydymo nereikalaujančios aneurizmos. 57–88 % atvejų nustatomos 3,5 cm ir mažesnio diametro PAA^{108,109}. Daug mažų aneurizmų niekada nepadidės tiek, kad bus reikalingas operacinis gydymas, tačiau žinojimas apie ligą žmogui gali kelti stresą. O tai gali turėti įtakos jo psichinei sveikatai, gretutinių ligų eigai.

2.7.2 Dvigubo skenavimo tyrimas

Dvigubo skenavimo tyrimas yra neinvazinis, informatyvus diagnostikos metodas, kurio jautrumas 98 %, o specifiškumas 99 % nustatant PAA¹¹⁰. Tyrimo metu matuojami suprarenalinės, jukstarenalinės, pararenalinės ir infrarenalinės pilvinės aortos dalių skerspjūvių diametrai ir išilginis aortos aneurizmos matmuo (1 pav.). Skerspjūvyje rekomenduojama matuoti atstumą tarp priekinės ir užpakalinės aortos sienelių.

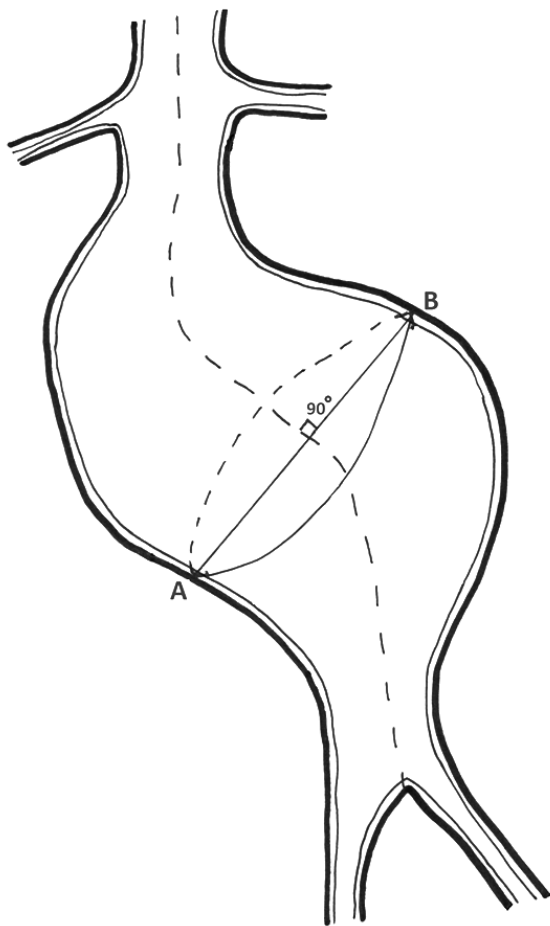


1 pav. Dvigubo skenavimo tyrimas: normali pilvinė aorta išilginiame pjūvyje (A), pilvinės aortos aneurizma išilginiame pjūvyje (B) ir skersiniai matmenys (C, raudona rodyklė nurodo menamą atstumą tarp priekinės ir užpakalinės aortos sienų liniją).

Kadangi kartu su pilvinės aortos aneurizma dažnai nustatomos ir klubo arterijų aneurizmos, tai atliekami ir šių arterijų diametrų matavimai. 1–2 % pacientų pilvo kraujagyslių vertinimas gali būti apsunkintas dėl didelės kūno masės ar dujų žarnyne¹¹¹. Tačiau pagrindiniai dvigubo skenavimo trūkumai – tyrimą atliekančio gydytojo kompetencijos stoka ir netinkama įranga¹¹².

2.7.3 Kompiuterinės tomografijos angiografija

Nors kompiuterinės tomografijos angiografija yra brangesnis, ilgiau trunkantis tyrimas, kurio metu naudojama kontrastinės medžiagos ir gaunama apšvitos, tačiau atliktų matavimų duomenys yra tikslesni nei dvigubo skenavimo metu. Todėl jis laikomas auksiniu standartu diagnozuojant PAA ir planuojant gydymą¹¹³.



2 pav. Kompiuterinės tomografijos angiografijos trimatės rekonstrukcijos modelis: AB – aneurizmos skersmuo, matuotas statmenai į menamą centrinę (C) aortos ašį nuo išorinio iki išorinio aneurizmos sienelės kraštų.

Matuojant aortos aneurizmos diametrus KTA vaizdų plokštumose galimos paklaidos dėl aortos išplatėjimų, vingių¹¹⁴. Todėl, prieš matuojant, atliekama trimatė aortos aneurizmos rekonstrukcija, programinės įrangos pagalba ištiesinama centrinė aortos ašis (2 pav.). DAD dažniausiai matuojamas nuo išorinio iki išorinio aneurizmos sienelės kraštų, tačiau galimi matavimai ir tarp vidinių aneurizmos sienelės kraštų.

Pagrindiniai tyrimo trūkumai – naudojama nefrotoksinė kontrastinė medžiaga, kuri gali sukelti kontrastinę nefropatiją, ir gaunama papildoma medicininė apšvita.

2.7.4 Kiti pilvinės aortos aneurizmos diagnostikos metodai

MRT angiografija gali suteikti tokią pat informaciją kaip ir KTA, tačiau tyrimas trunka ilgiau, yra brangesnis ir sunkiau prieinamas. Todėl klinikinėje praktikoje plačiai netaikomas. Jo privalumai – neskleidžia jonizuojančios spinduliuotės ir gali būti atliekamas be intraveninio kontrastavimo¹¹⁵.

Skaitmeninė subtrakcinė angiografija (SSA) šiuo metu PAA diagnostikoje nebenaudojama, nes registruojamas tik kontrastine medžiaga užsipildęs aneurizmos spindis, o duomenų apie aneurizmos dydį, gretutines struktūras negaunama. Tačiau SSA yra neatskiriama EO dalis¹¹⁶.

2.7.5 Plyšusios pilvinės aortos aneurizmos diagnostika

Iš pacientų, patekusių į gydymo įstaigą dėl plyšusios PAA, tik 20–30 % žinojo, kad turi aneurizmą^{117,118}. Tokiais atvejais plyšusios PAA diagnozė gali būti skubiai patvirtinta dvigubo skenavimo tyrimu ir ligonis nedelsiant transportuojamas į operacinę¹¹⁹. Jeigu PAA diagnozė anksčiau nebuvo žinoma ir paciento hemodinamika yra stabili, skubos tvarka atliekama KTA ir ligonis transportuojamas į operacinę. Jeigu PAA diagnozė anksčiau nebuvo nustatyta, paciento hemodinamika nestabili, tačiau kliniškai galima įtarti plyšusią PAA, ligonis nedelsiant transportuojamas į operacinę¹²⁰.

2.8 Pilvinės aortos aneurizmų gydymas

2.8.1 Operacinio gydymo indikacijos

Kaip minėta anksčiau, pacientai, kuriems patvirtinta ar įtariama plyšusi PAA, operuojami nedelsiant. Tačiau nepaisant medicinos pažangos, endovaskulinio gydymo galimybių, mirštamumas operuojant plyšusias PAA išlieka 25–65,9 % per pirmąsias 30 dienų¹²¹. Todėl vis dažniau kylo diskusijų,

ar visi ligoniai, kuriems patvirtinama plyšusi PAA, turi būti operuojami. Siūloma prieš operaciją suskaičiuoti nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių įvykių tikimybę operacijos metu (Detsky indeksą) ir mirties po operacijos riziką (Glazgo aneurizmos skalė (GAS))¹²². Atliktų studijų duomenys prieštaringi, tačiau NICE (angl. *National Institute for Health and Care Excellence*, Didžioji Britanija) pilvinės aortos aneurizmos diagnostikos ir gydymo gairėse siūloma apsvarstyti vyresnių nei 85-eri metai, gausią gretutinę patologiją turinčių, esančių giliame šoke ligonių operacijos naudą¹²⁰.

Diagnozavus simptominę PAA, ligonis turi būti ruošiamas skubiai operacijai. Tik šiuo atveju dažniausiai dar turima laiko ligoniui atlikti būtinausius tyrimus.

Besimptomės PAA operuojamos tik tada, kai jų plyšimo tikimybė tampa didesnė už operacijos riziką. Todėl, kai DAD pasiekia 5,5 cm vyrams ir 5,0 cm moterims, rekomenduojamas planinis operacinis gydymas^{5,14}. Mažesnės nei anksčiau minėtos aneurizmos gali būti operuojamos: jeigu jos greitai didėja (1 cm ir daugiau per metus), yra kliniškai reikšminga tos pačios ar artimos topografinės zonos gretutinė patologija (pvz., periferinė arterijų liga, kitos magistralinės arterijos aneurizma), kuriai bus taikomas operacinis gydymas, nustatytas genetinis polinkis sirgti PAA. Ir atvirkščiai, esant gausiai ir sunkiai gretutinei patologijai, vyresniam ligonio amžiui, operuoti siūloma tik 7 cm diametro ir didesnes besimptomės aneurizmas. Jeigu dėl gretutinės patologijos ligonio prognozuojama gyvenimo trukmė trumpesnė nei 2-eji metai, planinė besimptomės PAA operacija nerekomenduojama¹⁴.

2.8.2 Konservatyvus gydymas ir stebėjimas

Nepriklausomos sisteminės atliktų studijų apžvalgos neparodė mažesnio ligonių sergamumo ir mirštamumo dėl PAA operuojant 4,0–5,5 cm dydžio aneurizmas¹²³. Kadangi natūraliai aneurizmos linkusios didėti, todėl pacientams, kuriems nustatytos mažesnės nei 5,5 cm PAA, rekomenduojama konservatyvus, aneurizmų didėjimo riziką mažinantis, gydymas ir stebėjimas¹⁴.

Atlikta daug eksperimentinių *in vitro*, taip pat su gyvūnais studijų ir nustatyta preparatų, kurie stabdo PAA atsiradimą ir progresavimą. Tačiau iki šiol nėra nei vieno klinikinio tyrimo, kuris būtų įrodęs medikamentų naudą žmonėms, gydant PAA^{124,125}. Pagrindinis konservatyvaus gydymo tikslas – pristabdyti aneurizmų didėjimą. Tai pasiekus mažėtų plyšusių aneurizmų skaičius, operacijų skaičius ir su tuo susiję pacientų sergamumas bei mirštamumas¹²⁶.

Įrodyta, kad rūkymas yra akivaizdus PAA didėjimo rizikos faktorius. Todėl aneurizmą diagnozavus rūkantiems žmonėms, pirmiausia rekomenduojama mesti rūkyti. Nors ir nėra atsitiktinių imčių, kontroliuojamų studijų, kurios būtų įrodžiusios, kad šio rizikos faktoriaus pašalinimas sumažina aneurizmų didėjimą, tačiau pavienių tyrimų duomenys rodo šią tendenciją^{67,127}. Kita vertus, rūkymo metimas mažina širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimą. Dėl to mažėja ir PAA operacijų rizika.

Vidutinis fizinis aktyvumas ne tik mažina širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimo tikimybę, bet ir saugo nuo aneurizmos didėjimo^{128,129}. Tai gali būti bėgimas, plaukimas, važiavimas dviračiu ar kita veikla¹³⁰. Rekomenduojama vengti sunkumų kėlimo, ypač tų, kurių metu reikalingas tikslinis iškvėpimas ir kvėpavimo sulaikymas (Valsalva manevras), kai įtempiami pilvo, krūtinės ląstos raumenys ir, nors ir trumpam, tačiau ženkliai pakyla AKS. Tikslus fizinės veiklos mechanizmas, kuris pristabdo PAA didėjimą nėra aiškus. Tačiau manoma, kad greitesnė kraujo tėkmė ir mažesnis imuninio atsako faktorių, dalyvaujančių PAA vystymesi, kiekis kraujyje turi įtakos^{131,132}.

2005 m. Amerikos širdies kolegijos (ACC) (angl. *American College of Cardiology*) ir Amerikos širdies asociacijos (AHA) (angl. *American Heart Association*) gairėse rekomenduojama, kad PAA sergantiems pacientams kraujospūdis ir lipidai būtų kontroliuojami taip, kaip rekomenduojama pacientams, sergantiems arterijų aterosklerozine liga⁴¹. AKS palaikomas ne aukštesnis nei 130/80 gyvsidabrio stulpelio milimetrais (mm Hg). Keliuose centruose sekant 5362 pacientus, kuriems buvo nustatyta besimptomė PAA, ryšio tarp aneurizmos didėjimo bei širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistų (statinų, beta adrenoblokatorių, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių ar angiotenzino II receptorių blokatorių) vartojimo nestebėta¹³³.

Pacientai, kuriems yra nustatytos mažos ar vidutinio dydžio PAA ir kurie gydomi konservatyviai, turi būti sekami ir periodiškai tikrinami. Vertinama, ar neatsirado su liga susijusių klinikinių simptomų, ar adekvati AKS kontrolė, ar pašalinti modifikuojami rizikos veiksniai. Įrodyta, kad periodiškai tikrintiems pacientams PAA plyšta iki 6 kartų rečiau¹³⁴.

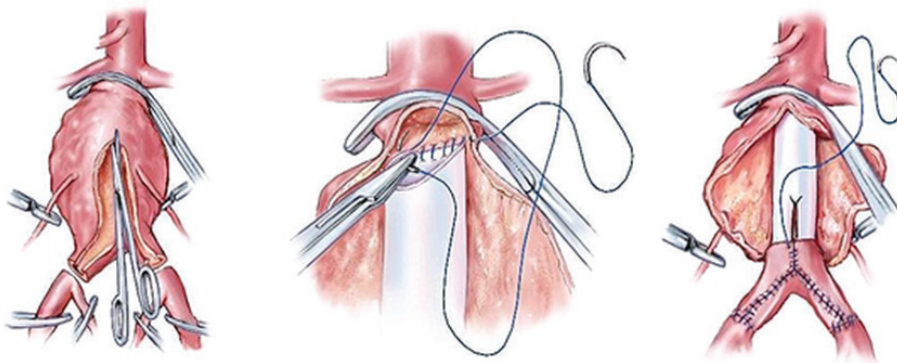
Sekant pacientus dėl aneurizmos didėjimo, reguliariai kartojami ir dvigubo skenavimo tyrimai. Tačiau optimalus jų dažnis vis dar nėra nustatytas^{62,135,136}. Kuo ilgesni laiko tarpai tarp patikrinimų, tuo didesnė tikimybė, kad tyrimas bus pamirštas, neatliktas^{134,137}. 2019 m. Europos kraujagyslių chirurgijos draugijos pilvinės aortos aneurizmų gydymo gairėse nurodoma, kad 3,0–3,9 cm diametro PAA dvigubo skenavimo tyrimą saugu kartoti kas trejus metus, 4,0–4,9 cm – kasmet, o DAD pasiekus 5,0 cm – kas 3–6 mėn¹⁴.

Dauguma PAA pacientų stebėjimo protokolų yra paremti aneurizmos diametro dinamikos sekimu. Yra nustatyta, kad aneurizmos tūris keičiasi ženkliau nei diametras^{138–140}. Tačiau tiksliam aneurizmos tūrio vertinimui reikia reguliariai kartoti KTA. Dažnai atliekant šiuos tyrimus pacientai gautų didelę papildomą apšvitą. Todėl KTA atliekamas tik tada, kai DAD pasiekia 5,0–5,5 cm ribą ir įprastai vertinamas aneurizmos diametras, bet ne tūris.

Jeigu yra nuspręsta, kad pacientams dėl gausios ir sunkios gretutinės patologijos, trumpos prognozuojamos gyvenimo trukmės planinis PAA operacinis gydymas nebus taikomas, tai tokių pacientų sekti ir tikrinti nereikia.

2.8.3 Atvira infrarenalinės pilvinės aortos aneurizmos operacija

Atviros PAA operacijos tikslas – išsiplėtusį aortos segmentą pakeisti sintetiniu kraujagyslių protezu (3 pav).

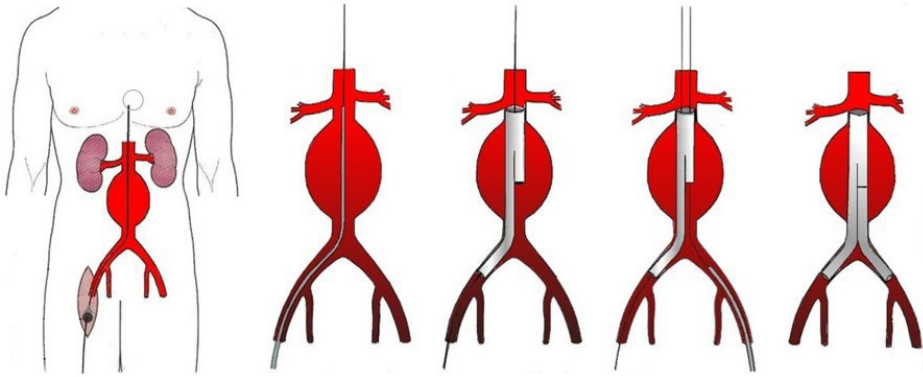


3 pav. Atvira infrarenalinės pilvinės aortos aneurizmos operacija.

Operacija gali būti atliekama per vidurinę laparotominę arba retroperitoninę pjūvius¹⁴¹. Pasluoksniui išdalinama išplatėjusios pilvinės aortos dalis. Jei išplatėjusios ar reikšmingai susiaurėjusios, užakusios klubo arterijos, atliekami papildomi pjūviai kirkšnyse, išdalinamos šlaunies arterijos. Specialiais kraujagysliniais spaustukais arterijos perspaudžiamos proksimaliau ir distaliau aneurizmos. Aortos aneurizma atveriamą, įsiuvas specialus sintetinis kraujagyslinis protezas ir atstatoma kojų kraujotaka.

2.8.4 Endovaskulinė infrarenalinės pilvinės aortos aneurizmos operacija

Tai yra minimaliai invazinis gydymo būdas. Per šlaunies ir klubo arterijas įvestas SADMS panaikina aktyvią kraujo tėkmę aneurizmos maiše ir sumažina tiesioginį AKS poveikį į aneurizmos sienelę (4 pav.).



4 pav. Endovaskulinė infrarenalinės pilvinės aortos aneurizmos operacija.

Norint atlikti endovaskulinę PAA operaciją, paciento aorta, klubo, šlaunies arterijos turi atitikti tam tikrus anatominius kriterijus. Skirtingų SADMS šie reikalavimai truputį skiriasi, tačiau bendrieji – vienodi visiems. Kad aktyvi kraujotaka aortoje vyktų tik implantuotu SADMS ir nevyktų aneurizmos maiše, SADMS turi gerai įsitvirtinti į aneurizmos kakliuką ir klubo arterijas. Taip užkertamas kelias kraujui pratekėti tarp implantuoto SADMS ir aortos ar klubo arterijų sienelių į aneurizmos maišą. Todėl labai svarbūs aortos aneurizmos kakliuko diametras, ilgis ir vingiuotumas.

Kadangi veikia paties SADMS išcentrinės jėgos, visiškai išsiskleidusio stento diametras turi būti 15–20 % didesnis už aneurizmos kakliuko diametrą^{142,143}. Tai užtikrina sandarų jo prisitvirtinimą prie vidinės aortos sienelės. Didesnio nei reikia diametro SADMS gali pilnai neišsiskleisti ir neprisitvirtinti prie su aortos sienelės bei dėl savo išcentrinės jėgos sąlygoti vėlyvąjį pooperacinį aneurizmos kakliuko plėtimąsi¹⁴⁴. Kadangi šiuo metu didžiausi rinkoje esantys SADMS yra 36 mm diametro, didžiausias galimas aortos kakliuko diametras, norint atlikti EO, yra 32 mm.

Adekvatų SADMS įsitvirtinimą užtikrina ne trumpesnis nei 10 mm ir ne didesnio nei 60 laipsnių kampo aneurizmos kakliukas. Taip pat rekomenduojama, kad aortos aneurizmos kakliuko srityje nebūtų priesienio trombo ar išreikštos aterosklerozės.

Klubo arterijų anatominiai kriterijai taip pat svarbūs, nes tai distalinė SADMS tvirtinimosi vieta. Reikalingas 15–20 mm ilgio ir ne didesnio nei 22 mm diametro klubo arterijų segmentas, kad stentas sandariai prisitvirtintų. Įmovose suskleistas SADMS per šlaunies ir klubo arterijas patenka į aortą. Todėl siauresnės nei 6 mm, ryškiai aterosklerozės pažeistos bei labai vingiuotos

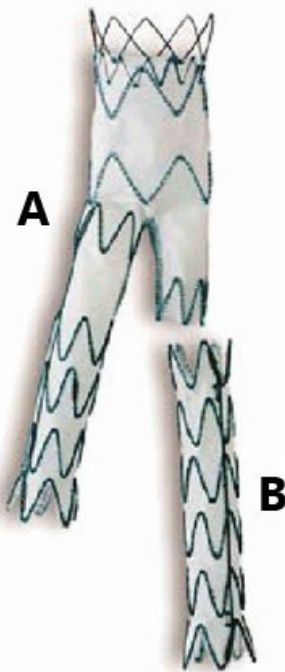
minėtos arterijos yra kontraindikacija EO. Šiuo metu, naudojant naujausios kartos SADMS, iki 2/3 pacientų galima atlikti šią operaciją¹⁴⁵.

2.8.5 Sintetiniu audiniu dengti metaliniai stentai

Pirmąją endovaskulinę PAA operaciją atliko Ukrainos chirurgas Nicholas Volodos 1987 m. Kijeve¹⁴⁶. Tačiau SADMS ir EO išpopuliarino ir davė pradžią komercinei jų gamybai argentinietis Juan Parodi, kuris 1991 m. pasidalino savo endovaskulinio PAA gydymo patyrimu¹⁴⁷.

Šiuo metu rinkoje yra įvairių gamintojų SADMS, skirtų infrarenalinei PAA. Nors visi jie skirtingi, tačiau dažniausiai yra dvišakiai, turintys plieno ar titano karkasą ir dengti kraujui nepralaidžiu poliesteriu arba politetrafluoroetilenu (PTFE). Endovaskulinio aneurizmos gydymo rinkinį sudaro: SADMS įvedimo į kraujagyslę sistema, pagrindinis stentas ir papildomas stentas (5 pav.).

Vienų SADMS karkasas yra išorėje, kitų – viduje. Skiriasi ir paties karkaso gardelių išsidėstymas, kuris lemia ne tik SADMS tvirtumą, bet ir lankstumą, galimybę adaptuotis prie besikeičiančios aneurizmos konfigūracijos. Esant aortos ir klubo arterijų anatominiams ypatumams, svarbu parinkti tinkamą SADMS ir užtikrinti tinkamą jo įsitvirtinimą kraujagyslės viduje. Vis ieškoma naujų sprendimų, kaip sumažinti ir padaryti lengvai kontroliuojamą SADMS įvedimo į kraujagyslę sistemą, užtikrinti sklاندų stento išsiskleidimą bei pagerinti jo prisitvirtinimą.



5 pav. SADMS – pagrindinis stentas (A) ir papildomas stentas (B).

2.8.6 Operacijų komplikacijos

Pacientų mirštamumas PAA operuojant atviru būdu yra 3–5 %, endovaskuliniu – 0,5–2 %^{6,7}. Tačiau ilgalaikis išgyvenamumas tiek po atviros, tiek po EO yra panašūs⁸. Daugiacentrė OVER (angl. *The Open Versus Endovascular Repair*) studija atskleidė, kad, lyginant su atvira operacija, EO susijusi su trumpesnėmis operacijos (2,9 prieš 3,7 valandos) bei hospitalizacijos (3 prieš

7 dienas) trukmėmis¹⁴⁸. Tačiau po EO pakartotinių intervencijų skaičius 3–4 kartus didesnis nei po atviros⁹.

Komplikacijos po atvirų PAA operacijų yra panašios kaip ir po kitų didžiųjų pilvo srities operacijų: kraujavimas, operacinės žaizdos infekcija, giliųjų venų trombozė dėl ilgesnio paciento nejudrumo, pooperacinė pilvo srities išvarža. Neretai po šių operacijų pasunkėja lėtinių širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos ligų eiga.

Tačiau dalis komplikacijų susijusios ir su pačia aorta, jos perspaudimu, klubo arterijomis. Išskiriant klubo arterijas iš aplinkinių audinių ir pažeidžiant lytinių organų inervaciją ar atjungiant bent vieną vidinę klubo arteriją nuo aktyvios kraujotakos, iki 20–83 % vyrų gali atsirasti erekcijos ir ejakuliacijos sutrikimų¹⁴⁹. Dėl manipuliacijų aneurizmos priesienis trombas gali atitrūkti ir būti distalinės kojų arterijų embolizacijos priežastis. Užspaudus klubo arterijas sulėtėja kojų kraujotaka, todėl gali įvykti arterijų trombozė. Literatūros duomenimis, kliniškai reikšminga ūmine kojų išemija komplikuojasi 0,6–5 % atvirų PAA operacijų^{150,151}. Iki 13 % ligonių, kuriems operacijos metu perrišamos apatinė pasaito ir/ar vidinės klubo arterijos gali išsivystyti storjo žarnyno išemija¹⁵². Perspaudžiant infrarenalinę aortą iki 60 % sumažėja inkstų arterinė kraujotaka. Tai gali pabloginti jau anksčiau pažeistų inkstų būklę ir iki 6 % sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą¹⁵³. Vėlyvuojų pooperaciniu laikotarpiu gali susiformuoti aortos ir žarnyno jungtis (fistulė), proksimalinės dirbtinos kraujagyslės (protezo) anastomozės srities tikroji ar netikroji aneurizma, atsirasti protezo infekcija. Pastaroji komplikacija nustatoma tik 0,44 % atvejų, tačiau jos eiga ir gydymas – infekuoto protezo pašalinimas ir kojų arterinę kraujotaką atstatanti operacija – yra susiję su 27 % perioperaciniu mirštamumu^{154,155}.

Visas endovaskulinio PAA gydymo komplikacijas galima suskirstyti į sisteminės ir susijusias su SADMS. Stento implantavimas yra atliekamas rentgeno kontrolėje naudojant kontrastinę medžiagą, kuri yra nefrotoksinė. 6,7 % pacientų išsivysto kontrastinė nefropatija¹⁵⁶. Kadangi SADMS vedami per šlaunies, klubo arterijas, iki 9 % būna arterijų pažeidimo, atsluoksniavimo, trombozės, netikrųjų aneurizmų, hematomų ir infekcijos punkcijų vietose¹⁵⁷. Taip pat iki 3 % atvejų galimi storjo žarnyno išeminiai pakitimai dėl apatinės pasaito, vidinių klubo arterijų uždengimo ar embolizacijos^{158,159}. Dėl neteisingo SADMS pozicionavimo aortoje, chirurgo patirties stokos 5 % ligonių gali būti dalinai ar visiškai uždengta inksto arterija¹⁶⁰. Paskutiniu dešimtmečiu pastarųjų komplikacijų mažėja. Vystant ir gerinant gamybą, mažėja ir buvusių pirmos kartos SADMS komplikacijų: implantuoto stento

dalių atsijungimo, sulūžimo, migracijos. Bet didėjant EO skaičiui, daugėja stento infekcijų, jo šakų užakimo^{161–163}.

2.8.7 Užtekėjimai

Endovaskulinės operacijos metu į PAA spindį įvedus SADMS, aneurizmos maišas lieka. Todėl atsiradus užtekėjimui tarp stento ir aortos, klubo arterijų ar iš aneurizmos arterinių šakų, išlieka ir rizika, kad aneurizma toliau plėsis ir gali plyšti^{10,11}. Pagal užtekėjimo pobūdį jie skirstomi į 5 tipus:

- I tipas atsiranda dėl nesandaraus SADMS įsitvirtinimo aortos kakliuko srityje (Ia) ar klubo arterijose (Ib);
- II tipas atsiranda dėl atgalinės kraujo tėkmės iš aneurizmos arterinių šakų;
- III tipas atsiranda dėl implantuoto stento dalių atsijungimo (IIIa) ar sintetinio audinio defekto (IIIb);
- IV tipas atsiranda dėl padidėjusio sintetinio stento audinio pralaidumo;
- V tipu vadinamas tolesnis PAA didėjimas, kai jokiais radiologiniais diagnostikos metodais kraujo užtekėjimo nenustatoma.

Užtekėjimų po EO skaičiuojama 20–50 % ir dažniausiai nustatoma II-o tipo (76 % visų)^{164–166}.

Pagrindine V-to tipo užtekėjimo priežastimi laikomas padidėjęs aneurizmos maišo spaudimas, kurį galima išmatuoti tiesioginiu arba netiesioginiu būdais^{167–169}. Tikslusis yra netiesioginis – EO metu aneurizmos maiše (tarp implantuoto stento ir aneurizmos sienelės) paliekamas belaidis jutiklis, kuris registruoja ir perduoda spaudimą¹⁷⁰. Tiesioginis matavimas invazinis ir atliekamas per apatinę pasaito ar vidines klubines arterijas kateterizuojant PAA maišą^{171,172}.

Diskusijos dėl tikslų V-to tipo užtekėjimo priežasčių tęsiasi. Lin ir kt. mano, kad tai sąlygoja labai lėta atgalinė kraujo tėkmė iš aneurizmos arterinių šakų¹⁷¹. Kiti tyrėjai daro prielaidą, kad implantavus stentą priesienis trombas suspaudžiamas, ir jame padidėja spaudimas¹⁷³. Per SADMS ar iš aneurizmos arterinių šakų persiduodantis netiesioginis AKS gali turėti įtakos maišui plėstis¹⁷⁴. Risberg ir kt. teigia, kad pagrindinė V-to tipo užtekėjimo priežastis yra nuolatinis priesienio trombo skaidymas¹⁷⁵. Taip pat manoma, kad priesieniame trombe vykstantys aktyvūs biocheminiai ar uždegiminio atsako procesai didina jo tūrį ir spaudimą^{174,176,177}.

2.9 Pacientų sekimas po endovaskulinių pilvinės aortos aneurizmų operacijų

Norint laiku diagnozuoti komplikaciją, atlikti papildomą intervencinį gydymą ir užkirsti kelią PAA didėjimui bei plyšimui, po endovaskulinių operacijų reikalingas reguliarus pacientų sekimas ir tikrinimas.

KTA yra pirmojo pasirinkimo diagnostikos metodas tikrinant pacientus po EO^{12,13}. Jo jautrumas ir specifiškumas, diagnozuojant su SADMS ir jo implantavimu susijusias komplikacijas, yra didžiausi. Tačiau iki šiol nėra priimta vieningų rekomendacijų, koku periodiškumu tyrimą kartoti. Dažnai kartojant KTA didėja tikimybė anksčiau nustatyti komplikacijų, tačiau taip pat didėja ir paciento bendra tyrimo metu gaunamos medicininės apšvitos dozė. Kraujagyslių chirurgijos draugija ir Europos kraujagyslių chirurgijos draugija rekomenduoja KTA atlikti praėjus 1 ir 12 mėnesių po EO ir, nestebint komplikacijų, tyrimą kartoti kas 5-erius metus. Jei po pirmojo mėnesio nustatoma radiologinių užtekėjimo požymių, KTA siūloma kartoti po 6 mėnesių^{5,14}.

Kasdienėje klinikinėje praktikoje, vertinant kontrolinius KTA po EO dėl galimo aneurizmos didėjimo, skaičiuojamas didžiausias PAA diametras. Jis lyginamas su ankstesnio tyrimo rezultatu. Kliniškai reikšmingu, reikalaujančiu papildomo intervencinio gydymo laikomas ≥ 5 mm skersmens padidėjimas⁵. Tačiau dažniausiai atliekamas su EKG nesinchronizuotas KTA. Todėl galima iki 2 mm matavimo paklaida dėl aortos pulsinės bangos širdies sistolės ir diastolės metu¹⁸.

Implantavus SADMS vyksta aortos aneurizmos sienelės remodeliacija, aneurizma gali ilgėti, keičiasi jos konfigūracija, tūris, o DAD gali ir nesikeisti. Tūriams skaičiuoti reikalinga speciali, brangi programinė kompiuterinė įranga, užtrunkama žymiai ilgiau nei matuojant DAD. Klinikinių studijų duomenys apie aortos aneurizmų tūrių skaičiavimų naudą, sekant pacientus po EO, yra prieštaringi. Vienų duomenys rodo, kad pirmaisiais sekimo po EO metais aortos aneurizmos tūrio skaičiavimas yra jautresnis metodas nei DAD skaičiavimas ir nustatoma daugiau PAA didėjimo atvejų^{20,21}. Tačiau pagal kitų tyrimų rezultatus, vertinant PAA pokyčius, yra stipri tiesinė priklausomybė tarp DAD ir tūrių²². Nors ir nėra bendro sutarimo, tačiau daugeliu atvejų kliniškai reikšmingu, reikalaujančiu papildomo intervencinio gydymo laikomas 5 % ir didesnis aneurizmos tūrio padidėjimas¹⁷⁸.

Patikimai DAD, jų pokyčius galima matuoti ir dvigubo skenavimo tyrimu, taip išvengiant paciento švitinimo jonizuojančia spinduliuote ir nefrotoksinės

kontrastinės medžiagos naudojimo. Tačiau dvigubo skenavimo jautrumas ir specifiškumas, nustatant užtekėjimus, nėra tokie aukšti kaip KTA (77 % ir 97 % prieš 90,5 % ir 100 %) ^{179,180}. Dvigubo skenavimo jautrumą galima padidinti naudojant kontrastinę medžiagą, tačiau sumažėja specifiškumas. Plėtojant trimatį dvigubo skenavimo su intraveniniu kontrastavimu vaizdavimą, galima tikėtis, kad tyrimas taps svarbi pacientų po EO stebėjimo dalis ¹⁸¹. Pagrindinis tyrimo trūkumas – tikslumas priklauso nuo gydytojo patyrimo. Paciento nutukimas, išreikšta aortos aterosklerozė, buvusios pilvo srities operacijos irgi sunkina tyrimo vertinimą.

MRT matavimus galima lyginti su KTA, todėl šis tyrimas taip pat gali būti naudojamas sekant pacientus ¹⁸². Sisteminės tyrimų analizės duomenimis, MRT jautrumas nustatant II-o tipo užtekėjimus yra didesnis nei KTA ¹⁸³. Tačiau implantuotų metalinių stentų artefaktai sunkina vaizdų vertinimą.

Ieškoma ir kitų, be užtekėjimo, veiksnių, kurie gali turėti įtakos aneurizmos didėjimui po EO. Vienas jų – priesienis trombas. Nors ir įrodyta, kad iki operacijos esantis trombas įtakos pooperacinei aneurizmos elgsenai neturi, tačiau aneurizmos maiše likęs ir naujai susiformavęs trombas – biochemiškai ir biomechanškai aktyvi medžiaga ^{184–186}. Todėl gali turėti įtakos aortos aneurizmos sienelėje vykstantiems procesams, tačiau tai patvirtinti reikalingi detalesni tyrimai.

2.10 Atvira ar endovaskulinė pilvinės aortos aneurizmos operacija?

Renkantis PAA operacijos tipą, reikia įvertinti paciento anatomicinį aortos, klubo arterijų tinkamumą EO, bendrą būklę, gretutinę patologiją, numanomą gyvenimo trukmę, paciento pageidavimus, poreikius ir lūkesčius, įskaitant seksualinės funkcijos svarbą, nuolatinis reguliarius tikrinimus. Todėl neįmanoma suformuluoti konkrečių gydymo taktikos rekomendacijų. Kiekviena situacija turi būti vertinama individualiai, atsižvelgiant ir į paciento pasirinkimą ^{187,188}.

Sveikiems, jauniems pacientams, kurių numanoma gyvenimo trukmė ilgesnė nei 10–15 metų, rekomenduojama atvira PAA operacija. Jeigu dėl gretutinės patologijos, ypač terminalinės vėžio stadijos ar dekompensuoto širdies nepakankamumo, prognozuojama ligonio gyvenimo trukmė trumpesnė nei 2-eji metai, planinė besimptomės PAA operacija nerekomenduojama. Likusiai daliai pacientų, jeigu tinkami anatomiciniai kriterijai, EO yra pirmo pasirinkimo gydymo būdas ¹⁴.

2.11 Literatūros apibendrinimas

Nors PAA dažniausiai ilgą laiką nesukelia jokių simptomų ir gali likti nedidžiaguota, tai yra potencialiai mirtina liga, nes gydant plyšusias mirštamumas siekia 80 %. Ilgėjant žmonių gyvenimo trukmei, gerėjant diagnostinėms galimybėms, ligos paplitimas taip pat didėja, ypač rūkančių vyrų populiacijoje. Todėl daugėja ir atliekamų operacijų. Anksčiau vieninteliu gydymo būdu buvusios atviros operacijos užleidžia pozicijas EO.

Endovaskulinės operacijos metu PAA maišas lieka, todėl lieka ir tikimybė, kad atsiradus kraujo užtekėjimui ar kitai komplikacijai aneurizma toliau plėsis ir gali plyšti. Taigi po EO reikalingas nuolatinis pacientų stebėjimas ir sekimas. Šiuo metu auksiniu diagnostikos standartu yra KTA. Tačiau jo metu ne tik gaunama papildoma apšvita, bet ir naudojamos nefrotoksinės kontrastinės medžiagos. Todėl ieškoma naujų diagnostikos galimybių, svarstomas racionalus sekimo periodiškumas.

Pasitaiko atvejų, kai aneurizmos maišas didėja ir nesant akivaizdaus užtekėjimo. Priežastys kol kas nėra visiškai aiškios. Ieškoma laboratorinių, radiologinių kriterijų, kuriais remiantis būtų galima prognozuoti aneurizmos didėjimą po sėkmingai atliktos EO.

3 METODIKA

Tai prospektyvinis ir retrospektyvinis kohortinis stebėsenos klinikinis tyrimas. Jis buvo atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Kraujagyslių endovaskulinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre. Buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (Nr. 158200-16-877-386). Į tyrimą buvo įtraukiami ne jaunesni nei 50 metų pacientai, kuriems dėl pilvinės aortos aneurizmų implantuoti SADMS ir kuriuos stebint bent 24 mėn. po operacijos kartoti KTA. Į tyrimą įtraukti tik informuoti, sutikę ir asmens informavimo formą bei sutikimo formą pasirašę pacientai, išskyrus tuos pacientus, kurių duomenys buvo renkami retrospektyviai ir nebuvo galimybės gauti paciento sutikimo, t.y., pacientas miręs, medicininėje dokumentacijoje nebuvo įmanoma rasti kontaktinės informacijos ar ji jau buvo pasikeitusi. Į tyrimą taip pat buvo įtraukta kontrolinė pacientų grupė. Tai atsitiktinai atrinkti, informuoti, sutikę ir asmens informavimo formą bei sutikimo formą pasirašę ne jaunesni nei 50 metų pacientai, kuriems VUL SK buvo atlikta pilvo KTA ir aortos patologijos (išreikštos aterosklerozės, užakimo, trombozės, aneurizmos ar infekcijos požymių) nerasta. Pastaroji pacientų grupė atrinkta, norint palyginti aortos sienelės tankius KTA vaizduose pacientų su PAA ir be aortos patologijos. Atliekant tyrimą buvo paisyta Helsinkio deklaracijoje numatytų mokslinių tyrimų su žmonėmis etikos principų¹⁸⁹.

Įtrauktų į tyrimą pacientų duomenys apie sveikatos istoriją nuasmeninti ir kaupti specialiai tyrimui sukurtoje duomenų bazėje. Rinkti epidemiologiniai (amžius, lytis, rūkymo istorija, duomenys apie sergamumą pirmine arterine hipertenzija (PAH), LOPL, cukriniu diabetu (CD)) ir KTA (didžiausias pilvinės aortos aneurizmos diametras, pilvinės aortos aneurizmos tūris, priešoperacinio ir pooperacinio priesienio aneurizmos trombo tūriai, aortos sienelės ties diafragma, žemiau inkstų arterijų, aneurizmos sienelės ir aortos spindžio tankiai) bei laboratorinių (leukocitų skaičius, CRB koncentracija kraujyje) tyrimų duomenys. Kitų aterosklerozės, kaip PAA atsiradimo veiksnio, rizikos faktorių (cholesterolio koncentracija kraujyje, nutukimas, pacientų fizinis aktyvumas) dėl duomenų trūkumo surinkti ir įvertinti buvo neįmanoma.

Įtraukimo į tyrimą ir stebėsenos protokolą sukūrė darbo vadovas profesorius Germanas Marinskis ir disertantas Arminas Skrebūnas. Pacientų atranką į tyrimą, stebėseną, duomenų rinkimą, rezultatų skaičiavimą ir analizę atliko disertantas.

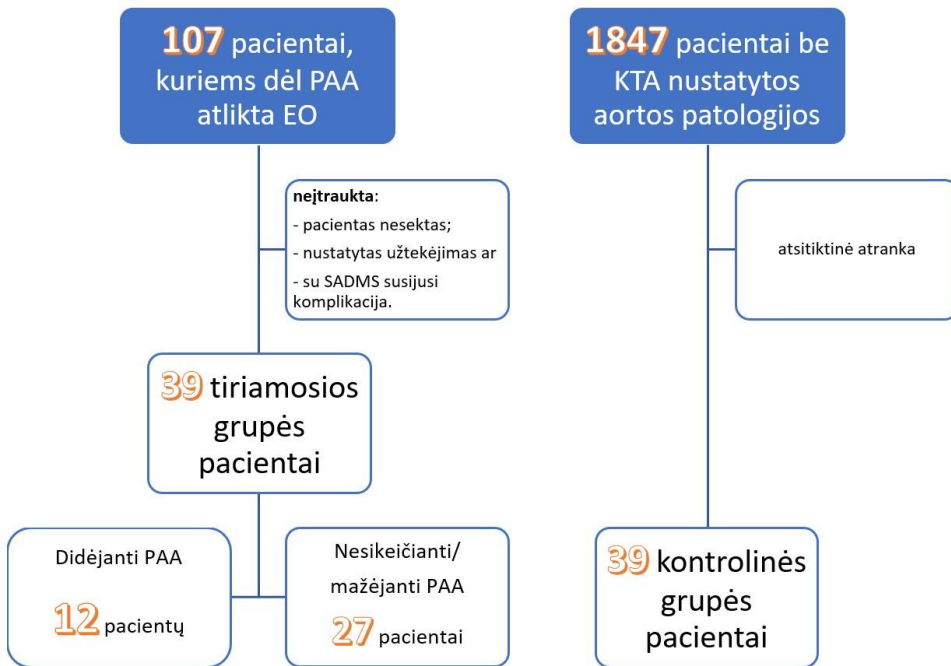
3.1 Įtraukimo į tyrimą protokolas

Pacientų, kuriems nuo 2007-01-11 iki 2017-09-30 implantuotas SADMS, paieška ir išrinkimas buvo atliekami iš VUL SK Kraujagyslių endovaskulinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centro operacijų žurnalų. Patikrinti išrinktų pacientų elektroninės ligos istorijos duomenys. Atrinkti tie pacientai, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus. Su pastaraisiais pacientais buvo siekiama susisiekti medicininėje dokumentacijoje nurodytu kontaktiniu telefonu, jie kviečiami dalyvauti stebėsenos tyrime, t.y., prašoma leidimo naudoti jų duomenis šio biomedicininio tyrimo tikslu. Pacientams, kuriems implantuotas SADMS, tačiau jų 24 mėn. stebėjimas dar nebuvo įvykdytas, telefonu buvo pranešta numatyto kontrolinio KTA data. Jiems, po tyrimo atvykus į VUL SK Konsultacijų polikliniką įprastinės planinės kraujagyslių chirurgo konsultacijos, buvo pasiūlyta dalyvauti stebėsenos tyrime ir paprašyta leisti rinkti informaciją iš jų medicininės dokumentacijos, esančios tyrimo centre.

Jaunesniems nei 50 metų amžiaus žmonėms PAA irgi buvo diagnozuotos ir atliktos EO, tačiau manoma, kad jų aneurizmų atsiradimo patogenezė kita, ligos progresavimas greitesnis¹⁹⁰. Tai siejama su genetiniu polinkiu, įgimtomis jungiamojo audinio ligomis. Todėl šie pacientai į tyrimą nebuvo įtraukti, nes jų duomenys būtų galėję iškreipti tyrimo rezultatus.

Medicininėje dokumentacijoje nurodytu kontaktiniu telefonu susisiekti su pacientais, kuriems nuo 2015-01-01 iki 2017-12-31 VUL SK buvo atlikta pilvo KTA ir aortos patologijos nedidino. Jie buvo informuoti apie vykdomą stebėsenos tyrimą ir kviečiami dalyvauti – buvo prašoma leidimo naudoti jų duomenis. Pastarieji pacientai informuoti, kad sutikus, jie bus įtraukiami į kontrolinę grupę.

Iš 107 pacientų, dalyvavusių atrankoje, į pagrindinę tyrimo grupę buvo įtraukti 39 (36,5 %). 44 (41,1 %) pacientai neįtraukti į tyrimą, nes po EO buvo visiškai nesekti ir su jais nepavyko susisiekti nurodytais kontaktais. Kitos neįtraukimo priežastys: 14 (13,1 %) pacientų kontrolinėse KTA stebėti užtekėjimai, išskyrus V-to tipo užtekėjimą, 10 (9,3 %) – kitos su SADMS susijusios komplikacijos (viso ar jo dalies užakimas, trombozė). 2007 m. VUL SK pradėti implantuoti II-os kartos SADMS. Todėl I-os kartos stentams, kurių era baigėsi 2004 metais, būdingų komplikacijų nenustatyta¹⁹¹. Per trejų metų laikotarpį VUL SK 1847 pacientams buvo atliktos pilvo KTA, kuriose aortos patologijos nenustatyta. Į kontrolinę tyrimo grupę atsitiktinai buvo atrinkti 39 pacientai. Pacientai, atsisakę dalyvauti ar tyrimo metu nusprendę toliau nebedalyvauti tyrime, taip pat nebuvo į jį įtraukti. Pacientų įtraukimo į tyrimą schema pateikta 6 paveiksle.



6 pav. Pacientų įtraukimo į tyrimą schema.

3.2 Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai

- Informuoti, sutikę ir asmens informavimo formą bei sutikimo formą pasirašę pacientai, išskyrus tuos pacientus, kurių duomenys renkami retrospektyviai ir nėra galimybės gauti paciento sutikimo, t.y., pacientas jau miręs, medicininėje dokumentacijoje neįmanoma rasti kontaktinės informacijos ar ji jau yra pasikeitusi.
- Ne jaunesni nei 50 metų pacientai, kuriems VUL SK dėl pilvinės aortos aneurizmų implantuoti SADMS.
- Pacientai, kurie sekti (kartoti KTA) bent 2 metus po operacijos.
- Pacientai, kuriems stebėjimo metu neišsivystė su SADMS ar jo implantavimu susijusios komplikacijos, išskyrus V-to tipo užtekėjimą.
- Ne jaunesni nei 50 metų pacientai, kuriems KTA buvo atlikta dėl kitų, su aortos patologija nesusijusių priežasčių.

3.3 Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai

- Informuoti, tačiau nesutikę ir asmens informavimo formos bei sutikimo formos nepasirašę pacientai.
- Jaunesni nei 50 metų pacientai.
- Pacientai, kuriuos stebint nebuvo atlikti kontroliniai KTA.
- Pacientai, kurie sekimo metu atsisakė toliau dalyvauti atliekamame tyrime.
- Pacientai, kuriems stebėjimo metu išsivystė su SADMS ar jo implantavimu susijusios komplikacijos (užtekėjimas, SADMS ar jo dalies užakimas), išskyrus V-to tipo užtekėjimą.

3.4 Stebėsenos protokolas

Pacientai po SADMS implantavimo dėl PAA įprastai stebimi ambulatoriškai VUL SK Konsultacijų poliklinikoje kraujagyslių chirurgo, jiems atliekami kontroliniai visos aortos KTA – vertinama, ar neatsirado užtekėjimo, kitų komplikacijų, ar nedidėja aneurizma, planuojamas papildomas – jeigu reikia – intervencinis gydymas. Vizitų dažnis individualus, priklauso nuo EO sėkmės. Dažniausiai pirmasis apsilankymas paskiriamas po 1–3 mėn. Nesant komplikacijų, vėlesniu laiku kontroliniai KTA kartojami kartą per vienus dvejus metus. Ankstyvas (po 6–18 mėn.) aneurizmos didėjimas po operacijos yra susijęs su didesniu papildomų intervencijų skaičiumi, didesne plyšimo tikimybe^{192–195}. Todėl mūsų tiriamųjų stebėjimo laikas buvo pasirinktas bent 24 mėn.

Į tyrimą įtrauktų pacientų kontrolinių KTA laiko intervalai skyrėsi. Pirmųjų kontrolinių visos aortos KTA mediana buvo 37 dienos (tarpkvartilinis plotis (IQR): 31–91) po operacijos, paskutinių mediana – 679 dienos (IQR: 427–737) po operacijos.

Per pirmąsias 12 valandų po operacijos ligoniams rutiniškai buvo atliekami bendrieji ir biocheminiai kraujo tyrimai. Iš šių tyrimų rezultatų išrinkti bendrojo uždegiminio atsako rodikliai: leukocitų skaičius $\times 10^9/l$ ir CRB koncentracija mg/l.

Tyrimo tikslu tiriamiesiems jokie papildomi neinvaziniai ar invaziniai tyrimo ar gydymo metodai klinikinio tyrimo tikslais nebuvo taikomi, nebuvo ir papildomų vizitų. Buvo renkami tik duomenys iš medicininės dokumentacijos. Visų sutikusių ir į tyrimą įtrauktų pacientų duomenys buvo nuasmeninti. Tiriamųjų pacientų duomenys kaupti specialioje pacientų registracijos formoje, iš kurios perkelti į kompiuterinę duomenų bazę.

Nepriklausomai nuo to, ar pacientas sutiko dalyvauti stebėsenos tyrime, jam buvo teikiamos tokios pačios sveikatos priežiūros paslaugos.

3.5 Kompiuterinės tomografijos angiografijų atlikimas

Visi KTA atlikti 64 detektorių eilių spiraliniu KT aparatu (iki 2012 metų – LightSpeed VCT, GE Healthcare, JAV, nuo 2013 metų – Discovery CT750 HD, GE Healthcare, JAV). Pacientams į periferinę veną 4,5 ml/min greičiu buvo suleidžiama 70–120 ml nejoninės kontrastinės medžiagos Iohexol 350 mg/ml (Omnipaque 350, GE Healthcare, JAV). Skenavimas atliktas naudojant šiuos parametrus: vamzdžio įtampa 120 kilovoltų (kV), rėmo apsisukimo laikas 400 ms, sluoksnių storis 1,25 mm. Skenuota nuo krūtininės aortos iki šlaunies arterijų.

3.6 Kompiuterinės tomografijos angiografijų vaizdų vertinimas ir parametrų matavimai

Visus KTA vaizdus vertino ir atliko DAD, pilvinės aortos aneurizmų tūrių, priešoperacinio ir pooperacinio priesienio aneurizmos trombų tūrių, aortos sienelės ties diafragma, žemiau inkstų arterijų, aneurizmos sienelės ir aortos spindžio tankių matavimus nepriklausomai 2 pakankamą klinikinio darbo patirtį turintys gydytojai radiologai. Jų matavimų duomenys tarpusavyje buvo palyginti naudojant Bland-Altman analizę ir nebuvo gauta statistiškai reikšmingo skirtumo: DAD matavimo skirtumų mediana 0,3 mm (IQR: 0,2–0,42), tūrių matavimo skirtumų mediana 2,1 ml (IQR: 1,4–2,7), tankių matavimo skirtumų mediana 9,7 HV (8,9–10,7), $p > 0,05$.

3.7 Pilvinės aortos aneurizmos didžiausio diametro, tūrio, priesienio trombo tūrio matavimai

Visi tiriamųjų KTA vaizdai perkelti į VUL SK vaizdų archyvavimo ir komunikacijos sistemą (angl. *picture archiving and communication system (PACS)*). Matavimai atlikti naudojant Vitrea 6.7.2 programinę įrangą (Vital Imaging, Inc., Minnetonka, Minnesota).

DAD matuotas pirmame ir paskutiniame pooperaciniuose KTA. Rankiniu būdu pakoregavus menamą centrinę aneurizmos liniją, išmatuotas statmenai jai esantis didžiausias atstumas mm tarp išorinių aneurizmos sienelės dalių (2 pav.). DAD suapvalinti dešimtosios mm dalies tikslumu.

Programinės įrangos pagalba atlikus automatinį trimatį aortos aneurizmos segmentavimą ir rankiniu būdu pakoregavus išorinius bei vidinius aneurizmos, priesienių trombų, aortos ir SADMS spindžių kontūrus, atlikti PAA ir trombų tūrių matavimai ml. Aneurizmos tūris matuotas implantuoto stento dengiamame aortos ir klubo arterijų segmente. Tūriai suapvalinti dešimtosios ml dalies tikslumu. Atlikus matavimus, apskaičiuoti santykiniai aneurizmų tūrių pokyčiai procentais bei palyginti DAD ir santykinių tūrių pokyčiai, įvertintas jų tarpusavio ryšys sekimo periodu. Kliniškai reikšmingu laikytas ≥ 5 mm aneurizmos skersmens ir ≥ 5 % aneurizmos tūrio padidėjimas^{5,178}. Atrinkta pacientų grupė, kuriai stebėtas kliniškai reikšmingas PAA tūrio padidėjimas, nors DAD padidėjimas nebuvo reikšmingas.

Priklausomai nuo PAA tūrio pokyčių po operacijos, tiriamųjų grupė padalinta į 2 pogrupius: didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos.

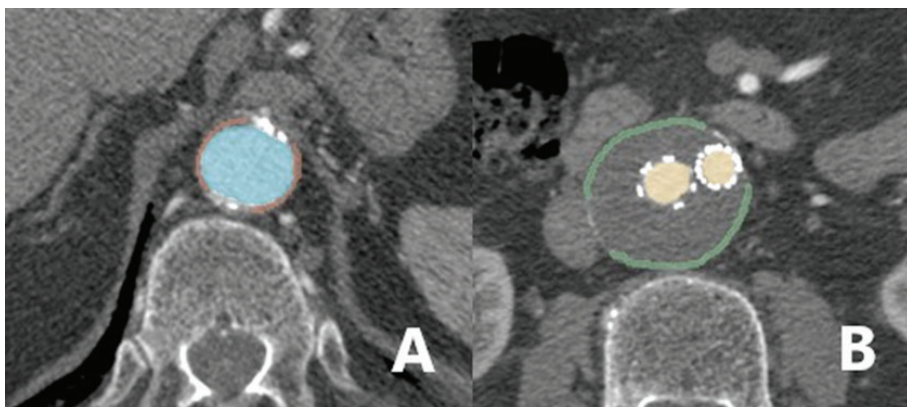
Priesienio aneurizmos trombo tūriai matuoti priešoperaciniame ir pirmame pooperaciniame KTA. Išmatavus absoliučius priesienių trombų ir PAA tūrius, apskaičiuotos priesienių trombų tūrių užimamos santykinės dalys (%) aneurizmose. Tolesnėje analizėje naudoti tik šie išvestiniai dydžiai. Įvertintas ryšys tarp santykinio priešoperacinio, pooperacinio priesienių trombų dydžių ir aneurizmos elgsenos po EO.

3.8 Pilvinės aortos ir jos aneurizmos sienelės bei spindžio tankio matavimai

Tankiams matuoti iš PACS atrinkti tiriamųjų paskutinių pooperacinių ir kontrolinės pacientų grupės KTA vaizdai. Analizė ir matavimai atlikti arterinėje KTA fazėje. Naudojant 3D Slicer 4.9 programinę įrangą, rankiniu būdu atliktas aortos segmentavimas dviejuose lygiuose: ties diafragma (aneurizmatiškai nepakitusioje pilvinės aortos dalyje) ir ties DAD tiriamųjų grupėje ar žemiau inkstų arterijų kontrolinėje grupėje (7 pav.). Išmatuotos tankių reikšmės HV aortos ir aortos aneurizmos sienelėse bei aortos ir SADMS spindžiuose. Sienelių segmentuose esančios aterosklerotinės plokštelės ar artefaktai į matavimus neįtraukti. Mūsų taikyta aukščiau aprašyta matavimų metodika nauja, kitų autorių dar nepublikuota.

Aortos segmentų tankiai yra labai jautrūs pacientų širdies ir kraujagyslių sistemos būklei, KTA tyrimo metu sunaudoto intraveninio kontrasto kiekiui, skenavimo laikui po jo suleidimo¹⁹⁶. Todėl absoliučios matavimų reikšmės

labai varijuoja. Norint suvienodinti jas, tolesnei tyrimo duomenų analizei buvo apskaičiuotas aortos ar aortos aneurizmos sienelės tankio ir aortos ar SADMS tankio spindyje santykis – santykinis aortos ar aortos aneurizmos sienelės tankis (SAST).

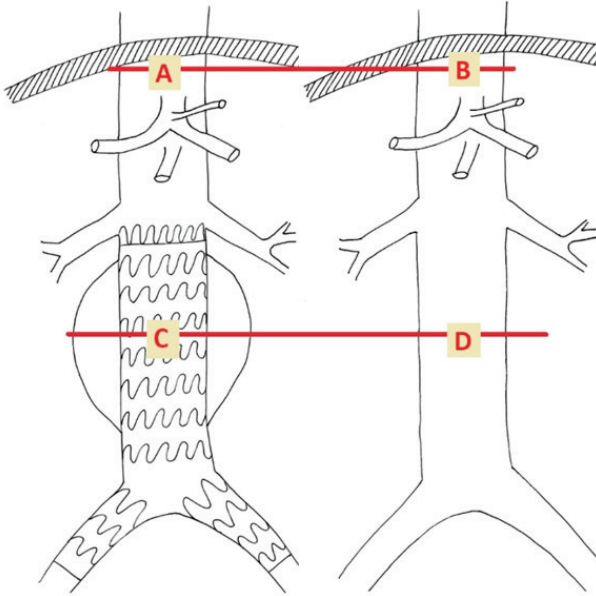


7 pav. Pilvinės aortos segmentavimas ties diafragma (A) ir ties didžiausiu aneurizmos diametru tiriamųjų grupėje (B): aortos sienelės segmentas (raudona), aneurizmos sienelės segmentas (žalia), aortos spindžio segmentas (mėlyna) ir implantuoto stento spindžio segmentas (geltona).

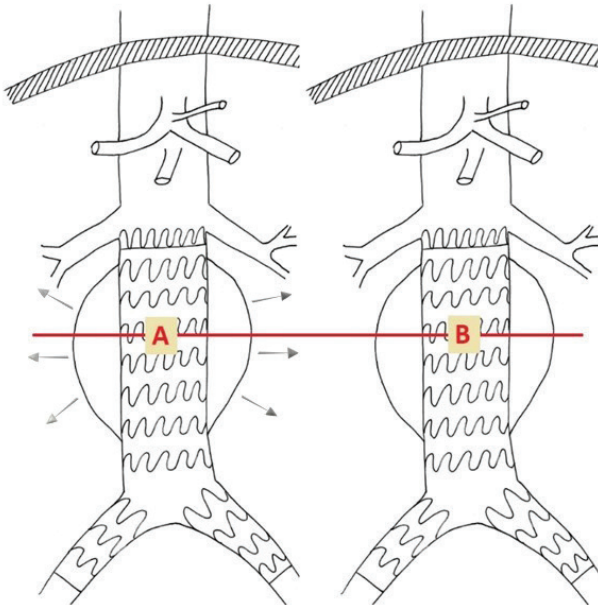
Atlikti šie palyginimai:

- Tiriamųjų ir kontrolinės grupių santykinio aortos sienelės tankio ties diafragma (8A,B pav.);
- Kontrolinės grupės santykinio aortos sienelės ties diafragma ir žemiau inkstų arterijų tankio (8B,D pav.);
- Tiriamųjų santykinio aortos sienelės ties diafragma ir aortos aneurizmos sienelės ties DAD tankio (8A,C pav.);
- Tiriamųjų santykinio aortos aneurizmos sienelės ties DAD ir kontrolinės grupės santykio aortos sienelės žemiau inkstų arterijų tankio (8C,D pav.).

Įvertintas ryšys tarp santykinio aortos aneurizmos sienelės ties DAD tankio ir aneurizmos elgsenos po EO (9A,B pav.). Apskaičiuotas pacientų grupių ir pogrupių santykinis SAST skirtumas skirtinguose aortos lygiuose.



8 pav. Santykinis aortos ir aortos aneurizmos sienelės tankis: tiriamųjų ties diafragma (A) ir didžiausiu aneurizmos diametru (C) bei kontrolinės grupės ties diafragma (B) ir žemiau inkstų arterijų (D).



9 pav. Tiriamųjų aortos aneurizmos sienelių ties didžiausiu diametru tankiai: didėjančios aneurizmos pogrupyje (A) ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupyje (B).

3.9 Statistinė analizė

Normalusis kintamųjų pasiskirstymas imtyje buvo tikrinamas taikant Shapiro-Wilk kriterijų. Kiekybiniai tolydieji kintamieji, netenkinantys normalaus pasiskirstymo sąlygos, pateikti kaip kintamųjų mediana su tarpkvartiliniu pločiu (IQR: Q1–Q3). Kokybiniai kintamieji – absoliutų įvertį (n) ir procentinę dalį nuo analizuojamos imties (%). Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas neparametrinis Mann-Whitney U testas, o priklausomoms imtims - Wilcoxon kriterijus. Kokybinių kintamųjų tarpusavio lyginimui taikytas Chi kvadrato nepriklausomumo kriterijus arba Fisher tikslusis testas. Ryšiui tarp DAD ir aneurizmos tūrio pokyčių po endovaskulinės operacijos nustatyti buvo taikomas tiesinės regresijos modelis. Statistiškai reikšminga p reikšmė buvo laikoma $< 0,05$. Tyrimo statistinė analizė atlikta naudojantis Microsoft Office paketo programa Excel 2016 ir statistinių programų paketu SPSS 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

4 REZULTATAI

4.1 Pilvinės aortos aneurizmų DAD ir tūrio pokyčiai po operacijos

4.1.1 Tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių bendrosios charakteristikos

Iš viso į tyrimą įtraukti 78 pacientai: 39 (50 %) į tiriamąją pacientų grupę ir 39 (50 %) į kontrolinę pacientų grupę. Tiriamųjų grupėje buvo 35 (89,7 %) vyrai ir 4 (10,3 %) moterys, kontrolinėje – 31 (79,5 %) vyras ir 8 (20,5 %) moterys. Pagal lyčių santykį grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,347$). Amžiaus medianos grupėse buvo atitinkamai 71-eri metai (IQR: 63–76) ir 73-eji metai (IQR: 64–81,5), $p = 0,215$. Pacientų rūkymo įpročiai, sergamumas pirmine arterine hipertenzija, LOPL, cukriniu diabetu grupėse pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Pacientų rūkymo įpročiai, sergamumas pirmine arterine hipertenzija, LOPL, cukriniu diabetu grupėse

	Tiriamoji grupė n = 39	Kontrolinė grupė n = 39	<i>p</i>
Rūkymas, n (%)	9 (23,1)	10 (25,6)	0,968
PAH, n (%)	34 (87,2)	31 (79,5)	0,309
LOPL, n (%)	6 (15,4)	5 (12,8)	0,368
CD, n (%)	4 (10,3)	8 (20,5)	0,334

PAH, pirminė arterinė hipertenzija; LOPL, lėtinė obstrukcinė plaučių liga; CD, cukrinis diabetas; *p*, reikšmingumo lygmuo

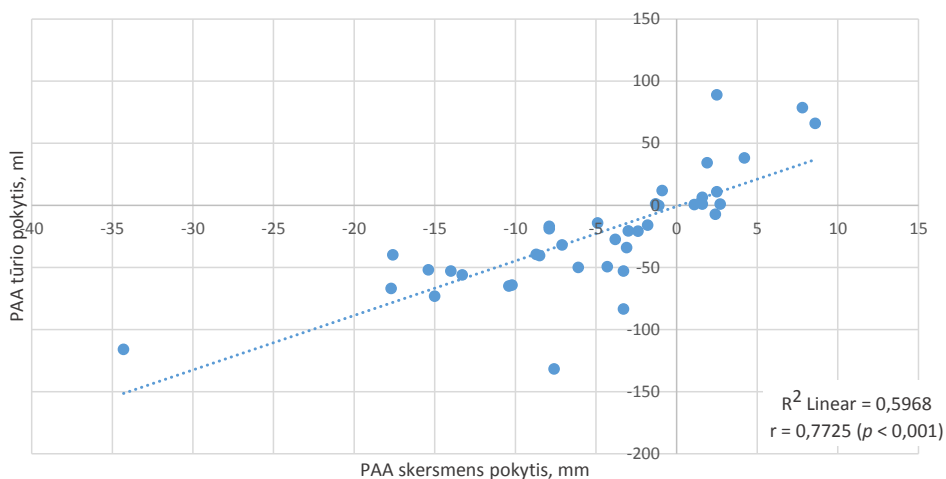
Įvertinus visas nagrinėtas pacientų charakteristikas, tiriamoji ir kontrolinė pacientų grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

4.1.2 DAD ir aneurizmos tūrių matavimų rezultatai

Apskaičiuotas visų pacientų DAD pokytis, lyginant pirmąjį ir paskutinįjį KTA tyrimus, atliktus stebėjimo po operacijos laikotarpiu: DAD sumažėjimo mediana buvo 3,3 mm (IQR: -1,35–8,7). 28 (71,8 %) pacientų po endovaskulinės operacijos PAA sumažėjo, 11 (28,2 %) pacientų – padidėjo. DAD sumažėjimo mediana buvo 7,35 mm (IQR: 3,2–11,85), padidėjimo – 2,5 mm (IQR: 1,6–3,45).

Lyginant pirmąjį ir paskutinįjį KTA tyrimus, apskaičiuotas ir visų pacientų santykinio PAA tūrio pokytis po EO: santykinio tūrio sumažėjimo mediana buvo 16,1 % (IQR: -0,7–27,1). 27 (69,2 %) pacientų po endovaskulinės operacijos PAA sumažėjo, 12 (30,8 %) pacientų – padidėjo. Santykinio aneurizmos tūrio sumažėjimo mediana buvo 22,3 % (IQR: 16,0–30,2), padidėjimo – 7,5 % (IQR: 1,0–23,2).

Taikant tiesinės regresijos modelį, nustatyta stipri tiesinė priklausomybė tarp DAD ir aneurizmos tūrio matavimų po endovaskulinės operacijos ($r = 0,7725$). Ši priklausomybė pavaizduota 10 paveiksle.



10 pav. Ryšys tarp DAD ir aneurizmos tūrio matavimų po endovaskulinės operacijos.

4.2 Kliniškai reikšmingai didėjančių aneurizmų atranka

Nors ir nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys, kad didėjant DAD didėja ir aneurizmos tūris, ir atvirkščiai, tačiau, atmetus galimas su EKG nesinchronizuotų KTA susijusias paklaidas, 4 (36,4 %) pacientams iš 11 DAD padidėjo kliniškai nereikšmingai (mažiau nei 5 mm) – DAD padidėjimo mediana buvo 2,5 mm (IQR: 2,5–2,5). Tiems patiems 4 pacientams santykinio aneurizmos tūrio padidėjimo mediana buvo 7,6 % (IQR: 1,4–28,6). Visi šie keturi tiriamieji pacientai buvo PAH sergantys vyrai, kurių amžiaus mediana 64,5 metai (IQR: 62–75,5).

4.3 Priesienio PAA trombo ryšys su aneurizmos dydžio pokyčiais po EO

4.3.1 Didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupių bendrosios charakteristikos

Tiriamųjų pacientų grupė į pogrupius buvo suskirstyta remiantis aneurizmos tūrio pokyčiais po EO. Į didėjančios aneurizmos pogrupį buvo įtraukta 12 (30,8 %) pacientų, į nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos – 27 (69,2 %).

Didėjančios aneurizmos pogrupyje buvo 12 (100 %) vyrų ir 0 (0 %) moterų, nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos – 23 (85,2 %) vyrai ir 4 (14,8 %) moterys. Pagal lyčių pasiskirstymą pogrupiai statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,292$). Amžiaus medianos pogrupiuose buvo atitinkamai 72-eji metai (IQR: 63–80) ir 70 metų (IQR: 62–74), $p = 0,552$. Pacientų rūkymo įpročiai, sergamumas pirmine arterine hipertenzija, LOPL, cukriniu diabetu pogrupiuose pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Pacientų rūkymo įpročiai, sergamumas pirmine arterine hipertenzija, LOPL, cukriniu diabetu pogrupiuose

	Didėjančios aneurizmos pogrupis n = 12	Nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupis n = 27	<i>p</i>
Rūkymas, n (%)	2 (16,7)	7 (25,9)	0,681
PAH, n (%)	11 (91,7)	23 (85,2)	0,540
LOPL, n (%)	1 (8,3)	5 (18,5)	0,646
CD, n (%)	1 (8,3)	3 (11,1)	0,439

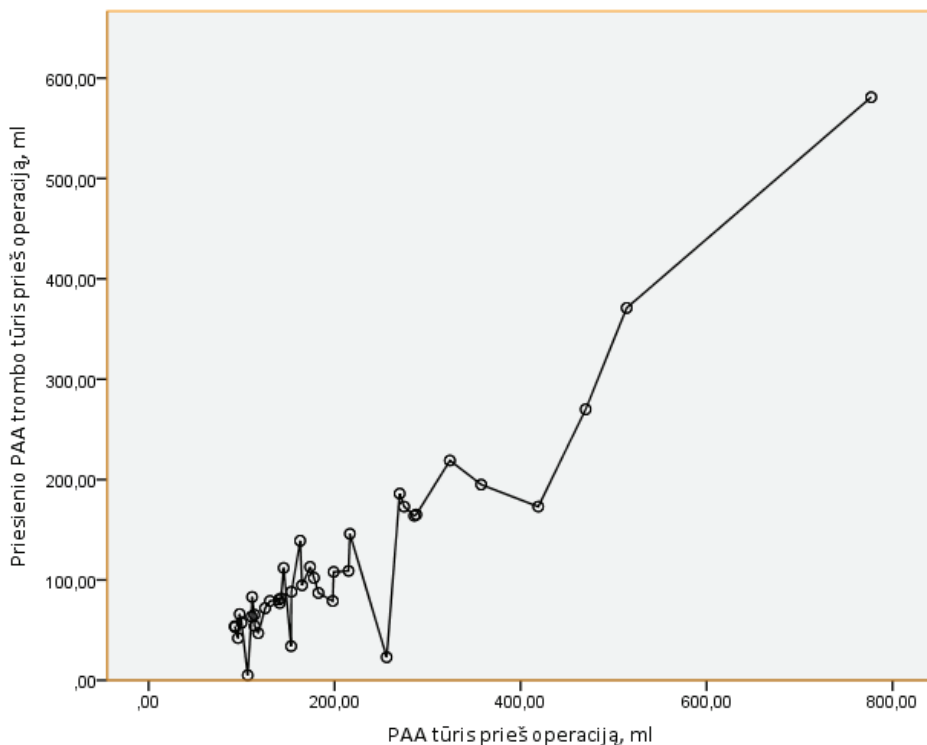
PAH, pirminė arterinė hipertenzija; LOPL, lėtinė obstrukcinė plaučių liga; CD, cukrinis diabetas; *p*, reikšmingumo lygmuo

Įvertinus visas nagrinėtas pacientų charakteristikas, didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupiuose jos statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

4.3.2 Priešoperacinio priesienio trombo matavimo rezultatai

Buvo vertinti 39 pacientų KTA, atlikti prieš operaciją. Absoliutaus priesienio aneurizmos trombo prieš operaciją tūrio mediana buvo 97,5 ml (IQR: 54–173). Santykinio priesienio PAA trombo prieš operaciją tūrio

mediana buvo 59,2 % (IQR: 48,4–66,0). PAA ir priesienio trombo tūrių ryšys prieš operaciją pateikiamas 11 paveiksle.



11 pav. PAA ir priesienio trombo tūrių ryšys prieš operaciją.

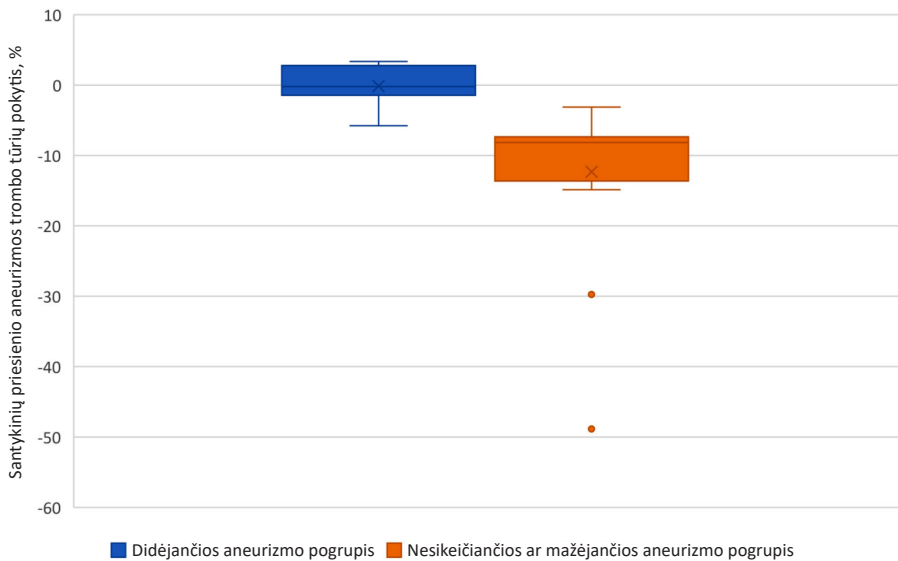
Didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupiuose santykinų priesienio PAA trombo prieš operaciją tūrių medianos buvo atitinkamai 65,6 % (IQR: 48,0–69,8) ir 57,6 % (IQR: 48,9–63,1). Lyginant santykinius priešoperacinio trombo tūrius pogrupiuose, statistiškai reikšmingo skirtumo negauta ($p = 0,231$).

4.3.3 Pooperacinio priesienio aneurizmos trombo matavimo rezultatai

Pooperacinio priesienio aneurizmos trombo tūris buvo vertintas 39 tiriamiesiems pirmame ir paskutiniame po operacijos KTA. Pirmame pooperaciniame KTA santykinio priesienio aneurizmos trombo tūrio mediana buvo 80,5 % (IQR: 73,8–84,2). Paskutiniame po operacijos KTA santykinio priesienio aneurizmos trombo tūrio mediana buvo 70,4 % (IQR: 65,8–81).

Stebėjimo po operacijos laikotarpiu santykinų priesienių aneurizmos trombų tūrių sumažėjimo mediana buvo 7,4 % (IQR: 0,5–10,6).

Didėjančios aneurizmos pogrupyje santykinų priesienių aneurizmos trombų tūrių sumažėjimo mediana buvo 0,2 % (IQR: -2,6–0,8). Nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupyje santykinų priesienių aneurizmos trombų tūrių sumažėjimo mediana buvo 8,2 % (IQR: 7,4–13,4). 4 (33,3 %) iš 12 didėjančios aneurizmos pogrupio pacientams nustatytas santykinio priesienio trombo padidėjimas, kurio mediana buvo 2,9 % (IQR: 1,5–3,3). Pooperaciniu laikotarpiu nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupyje santykinis priesienio trombo tūris sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei didėjančios aneurizmos pogrupyje, $p = 0,00037$ (12 pav.).



12 pav. Santykinų priesienio aneurizmos trombo tūrių pokyčiai didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupiuose per stebėjimo po operacijos laikotarpį.

4.4 Pacientų kraujo bendrojo uždegiminio atsako rodikliai po operacijos

4.4.1 Tiriamųjų kraujo bendrojo uždegiminio atsako rodiklių rezultatai

Leukocitų skaičiaus ir CRB koncentracijos kraujyje medianos tiriamųjų grupėje atitinkamai buvo $8,9 \times 10^9/l$ (IQR: 8,3–10,3) ir 37,1 mg/l (IQR: 22,5–70,3). Trims (7,7 %) tiriamiems pacientams nustatyta ir leukocitozė, ir padidėjusi CRB koncentracija kraujyje.

4.4.2 Didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pacientų pogrupių kraujo bendrojo uždegiminio atsako rodiklių palyginimas

Palyginti pacientų kraujo bendrojo uždegiminio atsako rodikliai pogrupiuose. Leukocitų skaičiaus mediana buvo atitinkamai $10,8 \times 10^9/l$ (IQR: 8,6–12,5) ir $8,5 \times 10^9/l$ (IQR: 7,8–9,2), $p = 0,081$. CRB mediana buvo atitinkamai 63,5 mg/l (IQR: 49,6–74,5) ir 25 mg/l (IQR: 18,9–51,5), $p = 0,157$. Nors ir didėjančios aneurizmos pogrupyje leukocitų skaičiaus bei CRB medianos buvo didesnės, tačiau statistiškai reikšmingai pogrupiuose jos nesiskyrė.

4.5 Pilvinės aortos ir jos aneurizmos sienelės bei spindžio tankio matavimų rezultatai

4.5.1 Tiriamųjų ir kontrolinės pacientų grupių santykinio aortos ir aortos aneurizmos sienelių tankio matavimų palyginimas

Buvo vertinti paskutiniai stebėjimo po operacijos laikotarpiu atlikti 39 tiriamųjų pacientų ir 39 kontrolinės grupės pacientų KTA. Tiriamųjų grupėje SAST mediana buvo mažesnė ties DAD nei ties diafragma, atitinkamai 0,10 (IQR: 0,07–0,12) ir 0,15 (IQR: 0,11–0,18), $p < 0,0001$. Kontrolinės pacientų grupės SAST mediana ties diafragma buvo 0,16 (IQR: 0,11–0,18), žemiau inkstų arterijų – 0,17 (IQR: 0,12–0,23). Pastarosios grupės pacientų SAST medianos skirtingų aortos lygių segmentuose statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,3030$).

Grupėse apskaičiuotų SAST ties diafragma medianos buvo atitinkamai 0,15 (IQR: 0,11–0,18) ir 0,16 (IQR: 0,11–0,18) ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,5378$). Tiriamųjų grupės SAST ties DAD mediana buvo 0,10 (IQR: 0,07–0,12). Kontrolinės pacientų grupės SAST žemiau inkstų arterijų mediana buvo 0,17 (IQR: 0,12–0,23). Lyginant tiriamųjų grupės SAST ties DAD ir kontrolinės pacientų grupės SAST žemiau inkstų arterijų medianas gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,0001$). Tiriamųjų grupės SAST ties DAD mediana buvo 26,2 % (IQR: -4,6–56,4) mažesnė nei ties diafragma, o kontrolinės pacientų grupės SAST žemiau inkstų arterijų mediana 24,5 % (IQR: -15,9–51,8) didesnė nei ties diafragma. Lyginant pastarąsias medianas, gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p = 0,0003$).

4.5.2 Didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pacientų pogrupių santykinio aortos ir aortos aneurizmos sienelių tankio matavimų palyginimas

Pogrupiuose apskaičiuotų SAST ties diafragma medianos buvo atitinkamai 0,16 (IQR: 0,11–0,20) ir 0,14 (IQR: 0,10–0,17) ir statistškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1592$). Pogrupių pacientų SAST ties DAD medianos buvo atitinkamai 0,09 (IQR: 0,06–0,10) ir 0,11 (IQR: 0,09–0,13). Lyginant pastarąsias pogrupių SAST medianas gautas statistškai reikšmingas skirtumas ($p = 0,0096$). Didėjančios aneurizmos pacientų pogrupyje SAST ties DAD mediana buvo 57,2 % (IQR: 12,4–66,6) mažesnė nei ties diafragma, o nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupyje – 16,4 % (IQR: -11,1–36,9) mažesnė ($p = 0,0678$).

Grupių ir pogrupių santykinio aortos ir aortos aneurizmos sienelių tankio matavimų palyginimo apibendrinimas pateikiamas 4 lentelėje.

4 lentelė. Grupių ir pogrupių santykinio aortos ir aortos aneurizmos sienelių tankio matavimų palyginimas

SAST	Tiriamoji pacientų grupė n = 39		Kontrolinė pacientų grupė n = 39	p
	Didėjančios aneurizmos pogrupis n = 12	Nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupis n = 27		
ties diafragma	0,15 (IQR: 0,11–0,18)		0,16 (IQR: 0,11–0,18)	0,5378
	0,16 (IQR: 0,11–0,20)	0,14 (IQR: 0,10–0,17)		0,1592
ties DAD arba žemiau inkstų arterijų	0,10 (IQR: 0,07–0,12)		0,17 (IQR: 0,12–0,23)	<0,0001
	0,09 (IQR: 0,06–0,10)	0,11 (IQR: 0,09–0,13)		0,0096
mažesnis ties DAD, %	26,2 (IQR: -4,55–56,4)		-24,45 (IQR: -51,81–15,9)	0,0003
	57,18 (IQR: 12,43–66,57)	16,38 (IQR: -11,12–36,87)		0,0678

SAST, santykinis aortos ar aortos aneurizmos sienelės tankis; DAD, didžiausias aneurizmos diametras; IQR, tarpkvartilinis plotis; p, reikšmingumo lygmuo

5 REZULTATŲ APTARIMAS

5.1 Pilvinės aortos aneurizmų DAD ir tūrio pokyčiai po operacijos

Vykstant medicininių technologijų progresui, tobulėja programinės įrangos, kurios be gydytojo pagalbos greitai ir patikimai išmatuoja PAA tūrius¹⁴⁰. Nepaisant to, daugelio studijų duomenimis, kasdienėje praktikoje sekant pacientus po EO sudėtingesni aneurizmos tūrio matavimai kartotinuose KTA nėra būtini, nes greičiau atliekami DAD matavimai yra pakankamai tikslūs vertinant pooperacinius PAA dydžio pokyčius^{20,197–199}. Be to, daugeliu atveju nustatomas ir stiprus ryšys tarp DAD ir aneurizmos tūrių matavimų²². Analizuojant mūsų tyrimo rezultatus, taip pat nustatyta stipri tiesinė priklausomybė tarp DAD ir aneurizmos tūrio matavimų po EO. Gauta didesnė nei 99,99 % tikimybė, kad didėjant ar mažėjant PAA diametru atitinkamai keičiasi ir aneurizmos tūris.

5.2 Pilvinės aortos aneurizmos tūrio matavimo nauda

Balm ir kt pirmieji įvertino PAA tūrio matavimo naudą, sekant pacientus po sėkmingai atliktos EO²⁰⁰. Implantavus SADMS vyksta aortos aneurizmos sienelės remodeliacija, keičiasi pačios aneurizmos konfigūracija. Todėl, nesikeičiant DAD, gali kisti aneurizmos tūris. Kauffmann ir kt. atliktos studijos duomenimis, norint nustatyti PAA didėjimą, aneurizmos tūrio matavimas yra jautresnis tyrimo metodas nei vien DAD matavimas¹⁴⁰. Tai patvirtina ir kitos studijos, kurios nagrinėjo aneurizmų elgseną po EO^{130,201}. Tačiau nepaisant atliktų tyrimų rezultatų, vis dar trūksta apibendrintų žinių apie kliniškai reikšmingą aneurizmos tūrio pokytį. Manoma, kad 10 % ir didesnis aneurizmos tūrio sumažėjimas per pirmuosius 6 mėn. po EO yra susijęs su mažesniu vėlyvųjų komplikacijų skaičiumi^{192,194}. Kitos studijos duomenys rodo, kad 0,3 % ir mažesnis PAA tūrio pokytis po operacijos yra nepriklausomas atgalinio kraujo užtekėjimo atsiradimo vėlyvuoju pooperaciniu laikotarpiu veiksnys²¹. Nors kol kas nėra ir bendro sutarimo, koks aneurizmos tūrio pokytis yra kliniškai reikšmingas, reikalaujantis papildomo intervencinio gydymo, daugeliu atveju 5 % ir didesnis aneurizmos tūrio padidėjimas laikomas svarbiu¹⁷⁸. Bley ir kt. nurodyta slenkstinė riba yra 2 % ir didesnis aneurizmos tūrio padidėjimas²⁰². Tuo tarpu Quan ir kt. atlikta studija rodo, kad kliniškai reikšmingas 5 mm ir didesnis DAD padidėjimas prilygsta 12 % ir didesniam aneurizmos tūrio padidėjimui²⁰³.

Mūsų žiniomis, kol kas nėra atliktų studijų, kurios būtų vertinusios atskiras pacientų grupes ir išskyrusios veiksnius, kada papildomai išmatuotas aneurizmos tūris sekant pacientus po EO yra vertingas nei vien tik DAD matavimas. Vertinant tyrimo rezultatus, pastebėta, jog tiems pacientams, kuriems po operacijos kliniškai reikšmingo DAD padidėjimo nenustatyta, aneurizmos tūris padidėjo reikšmingai ($> 5\%$). Dėl labai mažos atrinktų pacientų imties statistiškai patikimų išvadų daryti negalime, tačiau galime įžvelgti ryšį su tam tikromis pacientų charakteristikomis. Kliniškai reikšmingai nepadidėjęs DAD, PAA tūris reikšmingai padidėjo PAH sergantiems vyrams, kurių amžiaus mediana – 64,5 metai. Tai ženkliai jaunesni, lyginant su visos imties tiriamųjų amžiaus viduriu, pacientai. Kita vertus, rūkymas yra svarbiausias aneurizmos progresavimo rizikos veiksnys, tačiau dėl labai mažos imties savo tyrime šio ryšio neįžvelgėme^{62,204–206}. Taip pat negavome ir ryšio tarp LOPL, kuris įrodytas kaip aneurizmos didėjimo rizikos veiksnys, bei PAA dydžio pokyčių^{63,207}. Nenustatėme ir, kad sergant CD sumažėtų tolesnio aneurizmos progresavimo rizika^{62,204}.

5.3 Priesienio aneurizmos trombo svarba tolesnei ligos eigai po endovaskulinio gydymo

Prieš keletą dešimtmečių vyravusi apsauginė priesienio aneurizmos trombo teorija paneigta²⁰⁸. Priešingai, įrodyta, kad priesienis trombas yra svarbus PAA progresavimui. Pastarasis dar pilnai neišaiškintais mechanizmais yra susijęs su padidėjusiu baltymus skaidančių fermentų kiekiu aortos aneurizmos sienelėje^{36,209–211}. Tai lemia sienelės tvirtumo sumažėjimą, aneurizmos plėtimąsi ir padidina jos plyšimo riziką²¹².

Priešoperacinio priesienio PAA trombo įtaka aneurizmos elgsenai po operacijos nėra visiškai aiški. Didesnis priešoperacinio trombo tūris yra susijęs su mažesniu II-o tipo užtekėjimų skaičiumi po EO, nes SADMS implantavimo metu išcentrinės stento jėgos veikiamas trombas dislokuojasi ir uždaro aneurizmos arterines šakas^{213–215}. Kita vertus, PAA kakliuko srityje ar klubo arterijose, kur prisitvirtina SADMS, esantis priesienis trombas sąlygoja didesnę nustatomų užtekėjimų skaičių vėlyvuojų pooperaciniu laikotarpiu²¹⁶. Manoma, kad ilgainiui priesienio trombo struktūra keičiasi ir nebelieka pilno implantuoto stento ir pilvinės aortos ar klubo arterijos sukibimo.

Savo tyrime nustatėme, kad didėjančios aneurizmos pacientų pogrupyje priešoperacinio trombo tūris buvo didesnis nei nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupyje. Mūsų bei Kim ir kt. tyrimų duomenys prieštarauja

kitų autorių gautiems rezultatams, kuomet buvo stebėtas ryšys tarp didesnio priesienio PAA trombo prieš operaciją ir mažėjančios aneurizmos po EO²¹⁷. Tačiau tik Müller-Wille ir kt., kaip ir mes, vertino santykinį priešoperacinio priesienio trombo tūrį²¹⁸. Sadek ir Yeung savo tyrimuose skaičiavo santykinį priesienio trombo plotą PAA skerspjūvyje^{215,216}. Todėl mūsų tyrimo rezultatų lyginimas su pastarųjų dviejų yra diskutuotinas.

Nustatėme, kad pacientams po sėkmingai atliktos EO ir nestebint užtekėjimu, išskyrus V-to tipo, priesienis trombas, esantis tarp aneurizmos sienelės ir implantuoto stento, turi tendenciją mažėti. Tačiau didėjančios aneurizmos pogrupyje jis sumažėjo labai nežymiai, palyginus su nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupiu, ar net trečdaliu atvejų padidėjo. Lyginant pooperacinio priesienio trombo tūrio pokyčius pogrupiuose gautas statistiškai reikšmingas skirtumas, kuris leidžia daryti išvadą, kad po operacijos nesikeičiantis ar didėjantis priesienio trombo tūris sąlygoja tolesnį PAA didėjimą. Mūsų žiniomis, literatūroje kol kas nėra nagrinėta pooperacinio priesienio PAA trombo tūrio įtaka aneurizmos elgsenai. Daugiausia aprašoma atvejų, analizuojamos priežastys, kai implantuoto stento viduje formuojasi trombas^{219,220}.

Kaip minėta anksčiau, priesienis aneurizmos trombas – biochemiškai aktyvi medžiaga. Su kraujo tėkme kontaktuojanti jo dalis yra aktyviausia. Manoma, kad visi pagrindiniai biocheminiai procesai vyksta pirmame trombo centimetre link aneurizmos sienelės²⁹. Iš kraujo į trombą migravę neutrofilai išskiria ne tik interleukinus, kurie palaiko ląstelinį imuninį atsaką, bet ir fermentus, skaidančius baltymus: MMP, t-PA, urokinazę, plazminą, neutrofilų elastazę. Palaipsniui priesienis trombas persitvarko, jį perauga tolesnį ląstelinį bei humoralinį imuninį atsaką palaikančios mezenchimos ląstelės, atsideda kolageno skaidulos^{221,222}. Betarpiškai su PAA sienele kontaktuojanti trombo dalis yra spūdi želatininė masė, kurioje išsidėsčiusios suirusios fibrino skaidulos^{223,224}. Nors joje ir nerandama aktyvių imuninio atsako ląstelių, tačiau faktoriai ir fermentai į šią dalį išskiriami. Pastarieji prisideda prie aneurizmos sienelėje vykstančio elastino skaidulų skaidymo, uždegiminio ląstelių atsako^{225,226}. Histologiniais, imunohistocheminiais tyrimais nustatyta priesienio trombo reikšmė aneurizmos progresavimui. Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, galime daryti prielaidą, kad po operacijos sumažėjęs priesienio trombo tūris yra susijęs su sumažėjusiu trombo biocheminiu aktyvumu. Visa tai sąlygoja ir pačios aneurizmos mažėjimą. Tačiau daliai pacientų po operacijos aneurizma ir toliau didėja, tikėtina, kad išlieka padidėjęs ir trombo biocheminis aktyvumas, nes trombo tūris beveik nepasikeičia ar net padidėja. Šiems teiginiams patvirtinti reikalingi detalesni tyrimai.

5.4 Organizmo imuninis atsakas į implantuotą stentą dėl pilvinės aortos aneurizmos

Po SADMS implantavimo priesienis trombas netenka tiesioginio kontakto su kraujo tėkme bei formuojasi šviežias trombas²²⁷. Ne tik pastarasis, bet ir implantavimo metu priesieniame aneurizmos trombe ar šalia jo atliekamos manipuliacijos turi įtakos po operacijos išsivystančiam postimplantaciniam sindromui (PIS)¹⁸⁶. Tai organizmo uždegiminio atsako į implantuotą stentą išraiška, nustatoma iki 60 % atvejų²²⁸. Sindromui būdingas karščiavimas virš 38 °C ir padidėję leukocitų skaičius ($> 10 \times 10^9/l$) bei CRB koncentracija kraujyje be aiškios infekcijos požymių^{184,185,229}. Naujai susiformavęs trombas yra biochemiškai aktyvus ir išskiria sisteminiame uždegiminiame atsake dalyvaujančius faktorius. Kita vertus, išoriniame priesienio trombo sluoksnyje nustatoma didžiausia uždegimo faktorių koncentracija. Todėl manoma, kad manipuliacijos aneurizmos maiše EO metu gali jas išlaisvinti į kraują^{230,231}. Tikėtina, jog visa tai ir inicijuoja PIS. Mūsų atliktame tyrime kūno temperatūra nebuvo įtraukta į pacientų stebėjimo protokolą. Nebuvo gauta ir visų tiriamųjų imuninio atsako faktorių duomenų. Leukocitozę kartu su padidėjusia CRB koncentracija kraujyje nustatėme tik 7,7 % atvejų. Nors ir, analizuodami bendrojo uždegiminio atsako rodiklius pogrupiuose, nustatėme, kad didėjančios aneurizmos pogrupyje buvo tiek leukocitozė, tiek ir ženklėsnis CRB kiekio padidėjimas kraujyje, lyginant su nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupiu, tačiau dėl pakankamai mažos imties statistinio patikimumo negavome. Atlikti aposteriorinių (angl. *post hoc*) imties galios lyginimų, kad patvirtintume arba paneigtume pastarųjų rodiklių reikšmingus skirtumus visoje populiacijoje, negalėjome, nes savo analizėje naudojome kintamųjų medianas, o ne vidurkius. Daug diskutuojama apie leukocitozės, padidėjusio CRB kiekio kraujyje ir PAA progresavimo ryšį, tačiau vieningos nuomonės kol kas nėra^{232,233}. Taip pat nėra aišku, ar per pirmąsias 12 valandų po operacijos nustatoma leukocitozė ir padidėjusi CRB, kuris nėra specifinis PIS žymuo, koncentracija kraujyje turi įtakos aneurizmos elgsenai atokiajame periode.

5.5 Ryšys tarp pilvinės aortos aneurizmos sienelės tankio ir aneurizmos dydžio pokyčio po endovaskulinės operacijos

Kadangi pagrindinis PAA atsiradimo, vystymosi ir progresavimo po endovaskulinio gydymo patogenezės mechanizmas – aortos medijos dege-

neracija – vyksta aortos sienelėje, savo tyrime analizavome aortos ir aortos aneurizmos sienelių tankius HV, išmatuotus ir suskaičiuotus iš KTA. Audinių tankis priklauso nuo tyrimo metu į juos iš arterinės kraujotakos difunduojančios kontrastinės medžiagos kiekio²³⁴. Didesnis nei įprastai aortos sienelės tankis gali būti dėl padidėjusios jos vaskuliarizacijos, aterosklerozės plokštelių, joje esančios hematomos ar vykstančio uždegiminio proceso, mažesnis – dėl sumažėjusios vaskuliarizacijos išsivysčius sienelės išemijai²³⁵. Mūsų žiniomis, dar neatlikta klinikinių tyrimų, nagrinėjančių PAA sienelės tankio ir aneurizmos elgsenos ryšį po EO.

Palyginome pacientų be nustatytos aortos patologijos aortos ties diafragma sienelės tankį ir PAA sergančių pacientų po EO aortos, kur nėra jos išsiplėtimo – ties diafragma, sienelės tankį. Statistiškai reikšmingo skirtumo negavome. Todėl galime daryti išvadą, kad PAA sergančių pacientų aneurizmatiškai nepakitusios aortos sienelėje vaskuliarizacijos pokyčių ir aktyvaus uždegiminio atsako nėra. Palyginus PAA sergančių pacientų po EO aortos ties diafragma ir ties DAD sienelės tankius, nustatyta, kad pastarasis yra statistiškai reikšmingai mažesnis. Mažesnis jis ir palyginus jį su pacientų be nustatytos aortos patologijos aortos žemiau inkstų arterijų sienelės tankiu. Kontrolinėje pacientų grupėje, priešingai, aortos žemiau inkstų arterijų sienelės tankis yra didesnis nei ties diafragma. Tyrimais pagrįstų įrodymų nėra, kad sumažėjęs aortos sienelės tankis KTA vaizduose yra sąlygotas sienelės išemijos. Tačiau remiantis Varga-Szemes ir kt. atliktu miokardo tankio vertinimu KTA vaizduose, galima daryti tokią prielaidą³⁸. Mūsų gauti rezultatai, prieštarauja kitų tyrėjų, teigiančių, kad deguonies trūkumas indukuoja neoangiogenezę, rezultatams, nes tokiu atveju aneurizmos sienelės tankis dėl naujai susiformavusių kraujagyslių turėtų padidėti^{88–90}. Keletas eksperimentinių tyrimų parodė ir antiangiogeninio gydymo efektyvumą slopinant PAA vystymąsi^{236–238}. Kita vertus, naujai susiformavusios kraujagyslės yra nebrandžios ir gali dar nedalyvauti aktyvioje kraujotakoje bei nekaupti kontrastinės medžiagos KTA metu.

Tiriamųjų pacientų grupę suskirstę į didėjančios aneurizmos ir nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pogrupius, įvertinome aortos ir aortos aneurizmos sienelių tankius juose. Statistiškai reikšmingo skirtumo, lyginant aortos sienelės tankius ties diafragma, negavome. Tačiau didėjančios aneurizmos pacientų pogrupyje aortos aneurizmos ties DAD sienelės tankis statistiškai reikšmingai mažesnis nei nesikeičiančios ar mažėjančios aneurizmos pacientų pogrupyje. Tai leidžia daryti išvadą, kad sumažėjęs aneurizmos sienelės tankis gali turėti įtakos PAA progresavimui po EO.

Tačiau lieka neaiškūs veiksniai, lemiantys tokį sumažėjimą po operacijos. Kaip minėta anksčiau, aortos sienelės kraujotaka vyksta tiesiogiai iš aortos spindžio ir per *vasa vasorum*, o tankio sumažėjimas yra siejamas su audinio išemija^{35,235}. Scheumann ir kt. atliktas eksperimentas su kiaulėmis atskleidė, kad į neišsiplėtusių nusileidžiančią krūtininę aortą implantavus stentą po 5 dienų histologiniame tyrime nustatomas aortos medijos suplonėjimas ir nekrozė²³⁹. Galėtume teigti, kad SADMS sutrikdo aneurizmos sienelės kraujotaką ir sukelia jos išemiją, tačiau didžiajai daliai pacientų po sėkmingai atliktos EO aneurizma nesikeičia arba mažėja. Todėl reikalingos tolesnės studijos, kurios įvertintų implantuoto stento ir į aortos sienelę veikiančios išcentrinės jo jėgos reikšmę aortos aneurizmos sienelės kraujotakai. Ankstesniuose PAA histologiniuose tyrimuose po atvirų operacijų, dalyje preparatų buvo rasti aterosklerotiniai *vasa vasorum* pakitimai^{35,79}. Po endovaskulinės operacijos papildomai veikiant išcentrinei SADMS jėgai pastarieji pakitimai gali tapti reikšmingi ir sąlygoti aneurizmos sienelės išemiją bei tolesnę ligos progresavimą.

6 IŠVADOS

1. Po PAA endovaskulinės operacijos didėjant DAD, didėja ir aneurizmos tūris, ir atvirksčiai.
2. Po EO nesant DAD mažėjimo, ypač PAH sergantiems vyrams, kurių amžiaus mediana – 64,5 metai, papildomas aneurizmos tūrio matavimas vertingas nustatant PAA didėjimą.
3. Priešoperacinio priesienio PAA trombo tūrio įtakos aneurizmos dydžio pokyčiui po operacijos nestebėta. Tačiau po operacijos nesikeičiantis ar didėjantis priesienio trombo tūris susijęs su tolesniu PAA didėjimu.
4. Po endovaskulinės operacijos paciento kraujyje nustačius leukocitozę ir didesnę nei 50 mg/l CRB koncentraciją, stebėtas aneurizmų polinkis didėti.
5. Mažesnis PAA sergančių pacientų aortos aneurizmos sienelės tankis yra susijęs su aneurizmos didėjimu po sėkmingai atliktos endovaskulinės operacijos.

7 PRAKTINĖ NAUDA

1. Remiantis Europos ir pasaulio kraujagyslių chirurgijos draugijų rekomendacijomis, per pirmuosius 12 mėn. po EO atlikus 2 kontrolinius KTA ir nenustačius kliniškai reikšmingo DAD padidėjimo, siūloma tyrimą kartoti po 5-erių metų. Siūlome šių rekomendacijų laikytis tik esant DAD mažėjimui.
2. Per 4-erių metų laikotarpį be kontrolinių patikrinimų atsiranda rizika, kad daliai pacientų aneurizma gali ženkliai padidėti ir įvykti su tuo susijusių komplikacijų. Todėl pirmuose kontroliniuose KTA nenustačius DAD mažėjimo, ypač PAH sergantiems vyrams, kurių amžiaus mediana – 64,5 metai, prieš paskiriant kitą kontrolinį KTA po 4-erių metų tikslinga papildomai įvertinti ir aneurizmos tūrio pokytį.
3. Kasdienėje klinikinėje praktikoje, stebint pacientus po stento implantavimo dėl PAA, netikslinga matuoti priesienio aneurizmos trombo tūrį, nes tai neturi įtakos tolesnei gydymo taktikai. Tačiau detalūs trombe vykstančių biocheminių procesų bei histologiniai tyrimai gali būti vertingi ir naudingi ieškant aneurizmos progresavimą po operacijos lemiančių veiksnių.
4. Visiems pacientams po endovaskulinio PAA gydymo verta sekti kūno temperatūrą ir atlikti kraujo tyrimus dėl leukocitų skaičiaus bei CRB koncentracijos. Nustačius PIS, turėtų būti apsvarstytas steroidų ir/ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) skyrimas siekiant sumažinant PAA progresavimą po operacijos tikimybę.
5. Manome, kad tikslinga tęsti pilvinės aortos aneurizmos sienelės nagrinėjimą, įvertinant priešoperacinio aortos aneurizmos sienelės tankio įtaką PAA elgsenai po operacijos bei sienelės tankio pokytį pacientų stebėjimo laikotarpiu. Nustačius modifikuojamus veiksnius, kurie lemia sienelės tankio pokytį ir, galimai, jos išemiją, rizikos grupėje esantiems pacientams būtų galima taikyti adekvatų gydymą arba siūlyti atvirą PAA operaciją bei užkirsti kelią tolesniam aneurizmos progresavimui.

8 TYRIMO TRŪKUMAI

Didžiausias tyrimo trūkumas – maža imtis. Daugiau nei 40 % atrankoje dalyvavusių pacientų į tyrimą neįtraukti, nes po endovaskulinės operacijos nesekti. 2,8 milijono Lietuvos gyventojų populiacijoje yra 6 kraujagyslių chirurgijos centrai, kuriuose atliekamos endovaskulinės PAA operacijos. Mūsų tyrime vertinti tik vieno centro duomenys.

Savo tyrime neanalizavome priešoperacinio aortos aneurizmos sienelės tankio įtakos PAA elgsenai po operacijos. Pastarieji rezultatai galėtų būti naudingi vertinant aneurizmos didėjimo po operacijos riziką bei leistų nustatyti, ar pati operacija turi įtakos aneurizmos sienelės tankiui. Neįvertinome ir aneurizmos sienelės tankio pokyčių pacientų stebėjimo laikotarpiu.

9 LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 1991;13(3):452-458. doi:10.1067/MVA.1991.26737
2. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation.* 2009;119(16):2202-2208. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.817619
3. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2002;360(9345):1531-1539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12443589>
4. Washington CB, Genovese EA, Singh MJ, Chaer RA, Makaroun MS, Hager ES. SS21. Mortality Rates of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Repair Have Not Changed With Increasing Utilization of EVAR. *J Vasc Surg.* 2016;63(6):139S-140S. doi:10.1016/j.jvs.2016.03.241
5. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2-77.e2. doi:10.1016/j.jvs.2017.10.044
6. Dillavou ED, Muluk SC, Makaroun MS. Improving aneurysm-related outcomes: Nationwide benefits of endovascular repair. *J Vasc Surg.* 2006;43(3):446-452. doi:10.1016/j.jvs.2005.11.017
7. Lee WA, Carter JW, Upchurch G, Seeger JM, Huber TS. Perioperative outcomes after open and endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysms in the united states during 2001. *J Vasc Surg.* 2004;39(3):491-496. doi:10.1016/j.jvs.2003.12.001
8. Bulder RMA, Bastiaannet E, Hamming JF, Lindeman JHN. Meta-analysis of long-term survival after elective endovascular or open repair of abdominal aortic aneurysm. *BJS.* 2019;106(5):523-533. doi:10.1002/bjs.11123
9. Patel SR, Allen C, Grima MJ, et al. A Systematic Review of Predictors of Reintervention After EVAR: Guidance for Risk-Stratified Surveillance. *Vasc Endovascular Surg.* 2017;51(6):417-428. doi:10.1177/1538574417712648

10. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg*. 2017;104(3):166-178. doi:10.1002/bjs.10430
11. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, et al. Long-Term Outcomes of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare Population. *N Engl J Med*. 2015;373(4):328-338. doi:10.1056/NEJMoa1405778
12. Zaiem F, Almasri J, Tello M, Prokop LJ, Chaikof EL, Murad MH. A systematic review of surveillance after endovascular aortic repair. *J Vasc Surg*. 2018;67(1):320-331.e37. doi:10.1016/j.jvs.2017.04.058
13. Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2277-2284. doi:10.1056/NEJMra072149
14. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(1):8-93. doi:10.1016/j.ejvs.2018.09.020
15. Mennander A, Pimenoff G, Heikkinen M, Partio T, Zeitlin R, Salenius J-P. Nonoperative approach to endotension. *J Vasc Surg*. 2005;42(2):194-198. doi:10.1016/j.jvs.2005.02.050
16. Nakai M, Ikoma A, Loffroy R, Kamisako A, Higashino N, Sonomura T. Endovascular management of endotension by graft reinforcement followed by direct sac embolization. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. November 2018:1-7. doi:10.1080/13645706.2018.1518918
17. Koole D, Moll FL, Buth J, et al. Annual rupture risk of abdominal aortic aneurysm enlargement without detectable endoleak after endovascular abdominal aortic repair. *J Vasc Surg*. 2011;54(6):1614-1622. doi:10.1016/j.jvs.2011.06.095
18. Wagner M, Butler C, Rief M, et al. Comparison of non-gated vs. electrocardiogram-gated 64-detector-row computed tomography for integrated electroanatomic mapping in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Europace*. 2010;12(8):1090-1097. doi:10.1093/europace/euq135
19. Dias NV, Riva L, Ivancev K, Resch T, Sonesson B, Malina M. Is There a Benefit of Frequent CT Follow-up After EVAR? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(4):425-430. doi:10.1016/j.ejvs.2008.12.019
20. Fillingner M, Excluder Bifurcated Endoprosthesis Clinical Investigators. Three-dimensional analysis of enlarging aneurysms after endovascular

- abdominal aortic aneurysm repair in the Gore Excluder Pivotal clinical trial. *J Vasc Surg*. 2006;43(5):888-895. doi:10.1016/j.jvs.2005.12.067
21. Bargellini I, Cioni R, Petruzzi P, et al. Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Analysis of Aneurysm Volumetric Changes at Mid-Term Follow-Up. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28(4):426-433. doi:10.1007/s00270-004-0171-9
 22. Boos J, Brook OR, Fang J, Temin N, Brook A, Raptopoulos V. What Is the Optimal Abdominal Aortic Aneurysm Sac Measurement on CT Images during Follow-up after Endovascular Repair? *Radiology*. 2017;285(3):1032-1041. doi:10.1148/radiol.2017161424
 23. Dingemans SA, Jonker FHW, Moll FL, van Herwaarden JA. Aneurysm Sac Enlargement after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg*. 2016;31:229-238. doi:10.1016/j.avsg.2015.08.011
 24. Freyrie A, Gargiulo M, Gallitto E, et al. Abdominal aortic aneurysms with short proximal neck: comparison between standard endograft and open repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53(5):617-623. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406966>
 25. Albertini J-N, Favre J-P, Bouziane Z, Haase C, Nourrissat G, Barral X. Aneurysmal Extension to the Iliac Bifurcation Increases the Risk of Complications and Secondary Procedures After Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(5):663-669. doi:10.1016/j.avsg.2010.01.008
 26. Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT, Thompson SG, EVAR Trial Participants. Use of baseline factors to predict complications and reinterventions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2010;97(8):1207-1217. doi:10.1002/bjs.7104
 27. Conway AM, Modarai B, Taylor PR, et al. Stent-Graft Limb Deployment in the External Iliac Artery Increases the Risk of Limb Occlusion Following Endovascular AAA Repair. *J Endovasc Ther*. 2012;19(1):79-85. doi:10.1583/11-3550.1
 28. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:S1-S58. doi:10.1016/j.ejvs.2010.09.011
 29. Adolph R, Vorp DA, Steed DL, Webster MW, Kameneva M V, Watkins SC. Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 1997;25(5):916-926. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9152321>.

30. Houard X, Touat Z, Ollivier V, et al. Mediators of neutrophil recruitment in human abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Res*. 2009;82(3):532-541. doi:10.1093/cvr/cvp048
31. Wiernicki I, Stachowska E, Safranow K, et al. Enhanced matrix-degrading proteolytic activity within the thin thrombus-covered wall of human abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):161-165. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.033
32. Haller SJ, Crawford JD, Courchaine KM, et al. Intraluminal thrombus is associated with early rupture of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(4):1051-1058.e1. doi:10.1016/j.jvs.2017.08.069
33. Chinsakchai K, Hongku K, Hahtapornsawan S, et al. Outcomes of abdominal aortic aneurysm with aortic neck thrombus after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(5):518-524. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25065091>
34. Bastos Gonçalves F, Verhagen HJM, Chinsakchai K, et al. The influence of neck thrombus on clinical outcome and aneurysm morphology after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2012;56(1):36-44. doi:10.1016/j.jvs.2011.12.062
35. Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, et al. Hypoperfusion of the Adventitial Vasa Vasorum Develops an Abdominal Aortic Aneurysm. Cheng X, ed. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134386. doi:10.1371/journal.pone.0134386
36. Vorp DA, Lee PC, Wang DHJ, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg*. 2001;34(2):291-299. doi:10.1067/mva.2001.114813
37. Hartney T, Birari R, Venkataraman S, et al. Xanthine oxidase-derived ROS upregulate Egr-1 via ERK1/2 in PA smooth muscle cells; model to test impact of extracellular ROS in chronic hypoxia. *PLoS One*. 2011;6(11):e27531. doi:10.1371/journal.pone.0027531
38. Varga-Szemes A, Meinel FG, De Cecco CN, Fuller SR, Bayer RR, Schoepf UJ. CT Myocardial Perfusion Imaging. *Am J Roentgenol*. 2015;204(3):487-497. doi:10.2214/AJR.14.13546
39. Evans GHC, Stansby G, Hamilton G. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg*. 1992. doi:10.1016/0741-5214(92)90269-E
40. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(1):11-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523201>

41. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation*. 2006;113(11). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526
42. Von Allmen RS, Powell JT. The management of ruptured abdominal aortic aneurysms: screening for abdominal aortic aneurysm and incidence of rupture. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53(1):69-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231532>
43. Whitehouse WM, Wakefield TW, Graham LM, et al. Limb-threatening potential of arteriosclerotic popliteal artery aneurysms. *Surgery*. 1983;93(5):694-699. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6845176>
44. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. H. A. Ashton, L. Gao, L. G. Kim, P. S. Druce, S. G. Thompson and R. A. P. Scott. *British Journal of Surgery* 2007; 94: 696–701. *Br J Surg*. 2007;94(11):1443-1443. doi:10.1002/bjs.6029
45. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Population-Based Study of Incidence of Acute Abdominal Aortic Aneurysms With Projected Impact of Screening Strategy. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e001926. doi:10.1161/JAHA.115.001926
46. Ulug P, Powell JT, Sweeting MJ, Bown MJ, Thompson SG, SWAN Collaborative Group. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg*. 2016;103(9):1097-1104. doi:10.1002/bjs.10225
47. Salem MK, Rayt HS, Hussey G, et al. Should Asian Men be Included in Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programmes? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(6):748-749. doi:10.1016/j.ejvs.2009.07.012
48. Clifton MA. Familial abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 1977;64(11):765-766. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/588966>
49. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal Aortic Aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2605-2613. doi:10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb
50. Kuivaniemi H, Elmore JR. Opportunities in Abdominal Aortic Aneurysm Research: Epidemiology, Genetics, and Pathophysiology. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(6):862-870. doi:10.1016/j.avsg.2012.02.005
51. Hinterseher I, Tromp G, Kuivaniemi H. Genes and Abdominal Aortic Aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(3):388-412. doi:10.1016/j.avsg.2010.09.004

52. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2009;49(1):47-51. doi:10.1016/j.jvs.2008.08.012
53. Joergensen TMM, Houliind K, Green A, Lindholt JS. Abdominal Aortic Diameter Is Increased in Males with a Family History of Abdominal Aortic Aneurysms: Results from the Danish VIVA-trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(6):669-675. doi:10.1016/j.ejvs.2014.09.005
54. van de Luijtgaarden KM, Rouwet E V, Hoeks SE, Stolker RJ, Verhagen HJ, Majoor-Krakauer D. Risk of abdominal aortic aneurysm (AAA) among male and female relatives of AAA patients. *Vasc Med.* 2017;22(2):112-118. doi:10.1177/1358863X16686409
55. Wahlgren CM, Larsson E, Magnusson PKE, Hultgren R, Swedenborg J. Genetic and environmental contributions to abdominal aortic aneurysm development in a twin population. *J Vasc Surg.* 2010;51(1):3-7. doi:10.1016/j.jvs.2009.08.036
56. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet.* 2008;40(2):217-224. doi:10.1038/ng.72
57. Biros E, Cooper M, Palmer LJ, Walker PJ, Norman PE, Golledge J. Association of an allele on chromosome 9 and abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2010;212(2):539-542. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.015
58. Thompson AR, Golledge J, Cooper JA, Hafez H, Norman PE, Humphries SE. Sequence variant on 9p21 is associated with the presence of abdominal aortic aneurysm disease but does not have an impact on aneurysmal expansion. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(3):391-394. doi:10.1038/ejhg.2008.196
59. Bown MJ, Braund PS, Thompson J, London NJM, Samani NJ, Sayers RD. Association Between the Coronary Artery Disease Risk Locus on Chromosome 9p21.3 and Abdominal Aortic Aneurysm. *Circ Cardiovasc Genet.* 2008;1(1):39-42. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.789727
60. Bown MJ, Jones GT, Harrison SC, et al. Abdominal Aortic Aneurysm Is Associated with a Variant in Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1. *Am J Hum Genet.* 2011;89(5):619-627. doi:10.1016/j.ajhg.2011.10.002
61. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, et al. Mutations in a TGF- β Ligand, TGFB3, Cause Syndromic Aortic Aneurysms and Dissections. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(13):1324-1336. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.040

62. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT, RESCAN collaborators. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2012;99(5):655-665. doi:10.1002/bjs.8707
63. Brown LC, Powell JT. Risk Factors for Aneurysm Rupture in Patients Kept Under Ultrasound Surveillance. *Ann Surg*. 1999;230(3):289. doi:10.1097/00000658-199909000-00002
64. Oliver-Williams C, Sweeting MJ, Turton G, et al. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. *Br J Surg*. 2018;105(1):68-74. doi:10.1002/bjs.10715
65. Benson RA, Poole R, Murray S, Moxey P, Loftus IM. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme protocols. *J Vasc Surg*. 2016;63(2):301-304. doi:10.1016/j.jvs.2015.08.091
66. Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm Among 65-Year-Old Swedish Men Indicates a Change in the Epidemiology of the Disease. *Circulation*. 2011;124(10):1118-1123. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030379
67. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg*. 2010;52(3):539-548. doi:10.1016/j.jvs.2010.05.090
68. Hernesniemi JA, Vänni V, Hakala T. The prevalence of abdominal aortic aneurysm is consistently high among patients with coronary artery disease. *J Vasc Surg*. 2015;62(1):232-240.e3. doi:10.1016/j.jvs.2015.02.037
69. van de Luitgaarden KM, Bastos Gonçalves F, Hoeks SE, et al. Lower atherosclerotic burden in familial abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2014;59(3):589-593. doi:10.1016/j.jvs.2013.08.096
70. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE, Scott DJA. Diabetes and the Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(2):200-207. doi:10.1016/j.ejvs.2009.10.014
71. Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1330-1336. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.08.011
72. Davis FM, Daugherty A, Lu HS. Updates of Recent Aortic Aneurysm Research. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(3). doi:10.1161/ATVBAHA.119.312000

73. Ruddy JM, Jones JA, Spinale FG, Ikonomidis JS. Regional heterogeneity within the aorta: Relevance to aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1123-1130. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.06.027
74. RENTSCHLER M, BAXTER BT. Pharmacological Approaches to Prevent Abdominal Aortic Aneurysm Enlargement and Rupture. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1085(1):39-46. doi:10.1196/annals.1383.003
75. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical properties of aneurysms. *Arch Surg.* 1984;119(4):405-409. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6322726>
76. TILSON M, TOSET A, TYRIE L. Chicken embryology of human aneurysm_resistant arteries. *Matrix Biol.* 2006;25:S57-S57. doi:10.1016/j.matbio.2006.08.158
77. Davidson JM, Hill KE, Mason ML, Giro MG. Longitudinal gradients of collagen and elastin gene expression in the porcine aorta. *J Biol Chem.* 1985;260(3):1901-1908. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3838176>
78. Wolinsky H, Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circ Res.* 1967;20(4):409-421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4960913>
79. Tanaka H, Unno N, Yata T, et al. Creation of a Rodent Model of Abdominal Aortic Aneurysm by Blocking Adventitial Vasa Vasorum Perfusion. *J Vis Exp.* 2017;(129). doi:10.3791/55763
80. Thomas M, Gavrilu D, McCormick ML, et al. Deletion of p47^{phox} Attenuates Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation.* 2006;114(5):404-413. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607168
81. Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, et al. Adventitial Vasa Vasorum Arteriosclerosis in Abdominal Aortic Aneurysm. Aikawa E, ed. *PLoS One.* 2013;8(2):e57398. doi:10.1371/journal.pone.0057398
82. Wang W, Xu B, Xuan H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 in clinical and experimental aortic aneurysm disease. *J Vasc Surg.* 2018;68(5):1538-1550.e2. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.030
83. Sano M, Sasaki T, Hirakawa S, et al. Lymphangiogenesis and Angiogenesis in Abdominal Aortic Aneurysm. Sen U, ed. *PLoS One.* 2014;9(3):e89830. doi:10.1371/journal.pone.0089830
84. Liu W, Shen S-M, Zhao X-Y, Chen G-Q. Targeted genes and interacting proteins of hypoxia inducible factor-1. *Int J Biochem Mol Biol.* 2012;3(2):165-178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773957>

85. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. In: *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*. Vol 81. ; 2018:241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002
86. Erdozain OJ, Pegrum S, Winrow VR, Horrocks M, Stevens CR. Hypoxia in Abdominal Aortic Aneurysm Supports a Role for HIF-1 α and Ets-1 as Drivers of Matrix Metalloproteinase Upregulation in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *J Vasc Res*. 2011;48(2):163-170. doi:10.1159/000318806
87. Tsai S-H, Huang P-H, Hsu Y-J, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor-1 α attenuates abdominal aortic aneurysm progression through the down-regulation of matrix metalloproteinases. *Sci Rep*. 2016;6(1):28612. doi:10.1038/srep28612
88. Choke E, Thompson MM, Dawson J, et al. Abdominal Aortic Aneurysm Rupture Is Associated With Increased Medial Neovascularization and Overexpression of Proangiogenic Cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(9):2077-2082. doi:10.1161/01.ATV.0000234944.22509.f9
89. Busch A, Hartmann E, Grimm C, et al. Heterogeneous histomorphology, yet homogeneous vascular smooth muscle cell dedifferentiation, characterize human aneurysm disease. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1553-1564.e6. doi:10.1016/j.jvs.2016.07.129
90. Kaneko H, Anzai T, Takahashi T, et al. Role of vascular endothelial growth factor-A in development of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res*. 2011;91(2):358-367. doi:10.1093/cvr/cvr080
91. Corliss BA, Azimi MS, Munson JM, Peirce SM, Murfee WL. Macrophages: An Inflammatory Link Between Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Microcirculation*. 2016;23(2):95-121. doi:10.1111/micc.12259
92. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol*. 1990;137(5):1199-1213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700620>
93. Schönbeck U, Sukhova GK, Gerdes N, Libby P. TH2 Predominant Immune Responses Prevail in Human Abdominal Aortic Aneurysm. *Am J Pathol*. 2002;161(2):499. doi:10.1016/S0002-9440(10)64206-X
94. Shimizu K, Shichiri M, Libby P, Lee RT, Mitchell RN. Th2-predominant inflammation and blockade of IFN- γ signaling induce aneurysms in allografted aortas. *J Clin Invest*. 2004;114(2):300-308. doi:10.1172/JCI19855

95. Henderson EL, Geng YJ, Sukhova GK, Whittemore AD, Knox J, Libby P. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 99(1):96-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9884385>
96. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and Cellular Immune Responses in Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):987-994. doi:10.1161/01.ATV.0000214999.12921.4f
97. Boussel L, Rayz V, McCulloch C, et al. Aneurysm Growth Occurs at Region of Low Wall Shear Stress. *Stroke*. 2008;39(11):2997-3002. doi:10.1161/STROKEAHA.108.521617
98. Tronc F, Mallat Z, Lehoux S, Wassef M, Esposito B, Tedgui A. Role of matrix metalloproteinases in blood flow-induced arterial enlargement: interaction with NO. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(12):E120-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11116076>
99. Vega de Céniga M, Gómez R, Estallo L, Rodríguez L, Baquer M, Barba A. Growth Rate and Associated Factors in Small Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(3):231-236. doi:10.1016/j.ejvs.2005.10.007
100. VANDE GEEST JP, DILLAVOU ED, DI MARTINO ES, et al. Gender-Related Differences in the Tensile Strength of Abdominal Aortic Aneurysm. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1085(1):400-402. doi:10.1196/annals.1383.048
101. Fink HA, Lederle FA, Roth CS, Bowles CA, Nelson DB, Haas MA. The accuracy of physical examination to detect abdominal aortic aneurysm. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):833-836. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737283>
102. Antonello M, Lepidi S, Kechagias A, et al. Glasgow Aneurysm Score Predicts the Outcome after Emergency Open Repair of Symptomatic, Unruptured Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(3):272-276. doi:10.1016/j.ejvs.2006.09.006
103. Nigro G, Giovannacci L, Engelberger S, Van den Berg JC, Rosso R. The challenge of posttraumatic thrombus embolization from abdominal aortic aneurysm causing acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011;54(3):840-843. doi:10.1016/j.jvs.2011.01.051
104. Baxter BT, McGee GS, Flinn WR, McCarthy WJ, Pearce WH, Yao JS. Distal embolization as a presenting symptom of aortic aneurysms. *Am J Surg*. 1990;160(2):197-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2200293>

105. Rinckenbach S, Albertini J-N, Thaveau F, et al. Prehospital Treatment of Infrarenal Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: A Multicentric Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(3):308-314. doi:10.1016/j.avsg.2009.08.011
106. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):281-290. doi:10.7326/M14-1204
107. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg.* 2016;64(6):1855-1868. doi:10.1016/j.jvs.2016.05.101
108. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-based Study : The Tromso Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(3):236-244. doi:10.1093/aje/154.3.236
109. Powell JT, Greenhalgh RM. Small Abdominal Aortic Aneurysms. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1895-1901. doi:10.1056/NEJMcp012641
110. ACCF/ACR/AIUM/ASE/ASN/ICAVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS 2012 Appropriate Use Criteria for Peripheral Vascular Ultrasound and Physiological Testing Part I: Arterial Ultrasound and Physiological Testing. *Vasc Med.* 2012;17(4):249-282. doi:10.1177/1358863X12452197
111. Beales L, Wolstenhulme S, Evans JA, West R, Scott DJA. Reproducibility of ultrasound measurement of the abdominal aorta. *Br J Surg.* 2011;98(11):1517-1525. doi:10.1002/bjs.7628
112. Chiu KWH, Ling L, Tripathi V, Ahmed M, Shrivastava V. Ultrasound Measurement for Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Direct Comparison of the Three Leading Methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(4):367-373. doi:10.1016/j.ejvs.2013.12.026
113. Wadgaonkar AD, Black JH, Weihe EK, Zimmerman SL, Fishman EK, Johnson PT. Abdominal Aortic Aneurysms Revisited: MDCT with Multiplanar Reconstructions for Identifying Indicators of Instability in the Pre- and Postoperative Patient. *RadioGraphics.* 2015;35(1):254-268. doi:10.1148/rg.351130137
114. Higashiura W, Kichikawa K, Sakaguchi S, Tabayashi N, Taniguchi S, Uchida H. Accuracy of Centerline of Flow Measurement for Sizing of the Zenith AAA Endovascular Graft and Predictive Factor for Risk of Inadequate Sizing. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32(3):441-448. doi:10.1007/s00270-009-9531-9

115. Rudarakanchana N, Powell JT. Advances in Imaging and Surveillance of AAA: When, How, How Often? *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(1):7-12. doi:10.1016/j.pcad.2013.05.006
116. Diehm N, Herrmann P, Dinkel H-P. Multidetector CT Angiography Versus Digital Subtraction Angiography for Aortoiliac Length Measurements Prior to Endovascular AAA Repair. *J Endovasc Ther.* 2004;11(5):527-534. doi:10.1583/03-1172.1
117. Akkersdijk GJM, van Bockel JH. Ruptured abdominal aortic aneurysm: initial misdiagnosis and the effect on treatment. *Eur J Surg.* 2003;164(1):29-34. doi:10.1080/110241598750004922
118. Gloviczki P, Pairolero PC, Mucha P, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: repair should not be denied. *J Vasc Surg.* 1992;15(5):851-857; discussion 857-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1578541>
119. Shuman WP, Hastrup W, Kohler TR, et al. Suspected leaking abdominal aortic aneurysm: use of sonography in the emergency room. *Radiology.* 1988;168(1):117-119. doi:10.1148/radiology.168.1.3289085
120. Project information | Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0769>
121. Lieberg J, Pruks L-L, Kals M, Paapstel K, Aavik A, Kals J. Mortality After Elective and Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Surgical Repair: 12-Year Single-Center Experience of Estonia. *Scand J Surg.* 2018;107(2):152-157. doi:10.1177/1457496917738923
122. Özen A, Unal EU, Mola S, et al. Glasgow aneurysm score in predicting outcome after ruptured abdominal aortic aneurysm. *Vascular.* 2015;23(2):120-123. doi:10.1177/1708538114533539
123. Filardo G, Powell JT, Martinez MA-M, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD001835. doi:10.1002/14651858.CD001835.pub4
124. Golledge J, Norman PE, Murphy MP, Dalman RL. Challenges and opportunities in limiting abdominal aortic aneurysm growth. *J Vasc Surg.* 2017;65(1):225-233. doi:10.1016/j.jvs.2016.08.003
125. Kokje VBC, Hamming JF, Lindeman JHN. Pharmaceutical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1680. doi:10.1016/j.jvs.2015.10.080
126. Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation.* 2008;117(14):1883-1889. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735274

127. Wilmink TB, Quick CR, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1999;30(6):1099-1105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10587395>
128. DALMAN RL, TEDESCO MM, MYERS J, TAYLOR CA. AAA Disease: Mechanism, Stratification, and Treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1085(1):92-109. doi:10.1196/annals.1383.008
129. WINDSOR MT, BAILEY TG, PERISSIOU M, et al. Acute Inflammatory Responses to Exercise in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm. *Med Sci Sport Exerc.* 2018;50(4):649-658. doi:10.1249/MSS.0000000000001501
130. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg.* 2009;50(4):S2-S49. doi:10.1016/j.jvs.2009.07.002
131. Nakahashi TK, Hoshina K, Tsao PS, et al. Flow Loading Induces Macrophage Antioxidative Gene Expression in Experimental Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(12):2017-2022. doi:10.1161/01.ATV.0000042082.38014.EA
132. Tenforde AS, Cheng CP, Suh G-Y, Herfkens RJ, Dalman RL, Taylor CA. Quantifying in vivo hemodynamic response to exercise in patients with intermittent claudication and abdominal aortic aneurysms using cine phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(2):425-429. doi:10.1002/jmri.22055
133. Lederle FA, Noorbaloochi S, Nugent S, et al. Multicentre study of abdominal aortic aneurysm measurement and enlargement. *Br J Surg.* 2015;102(12):1480-1487. doi:10.1002/bjs.9895
134. Mell MW, Baker LC, Dalman RL, Hlatky MA. Gaps in preoperative surveillance and rupture of abdominal aortic aneurysms among Medicare beneficiaries. *J Vasc Surg.* 2014;59(3):583-588. doi:10.1016/j.jvs.2013.09.032
135. Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC. Surveillance Intervals for Small Abdominal Aortic Aneurysms: A Meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2013;57(6):1720-1721. doi:10.1016/j.jvs.2013.04.019
136. Badger SA, Jones C, McClements J, Lau LL, Young IS, Patterson CC. Surveillance strategies according to the rate of growth of small abdominal aortic aneurysms. *Vasc Med.* 2011;16(6):415-421. doi:10.1177/1358863X11423971

137. Chun KC, Schmidt AS, Bains S, et al. Surveillance outcomes of small abdominal aortic aneurysms identified from a large screening program. *J Vasc Surg*. 2016;63(1):55-61. doi:10.1016/j.jvs.2015.08.059
138. Kitagawa A, Mastracci TM, von Allmen R, Powell JT. The role of diameter versus volume as the best prognostic measurement of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2013;58(1):258-265. doi:10.1016/j.jvs.2013.05.001
139. Renapurkar RD, Setser RM, O'Donnell TP, et al. Aortic volume as an indicator of disease progression in patients with untreated infrarenal abdominal aneurysm. *Eur J Radiol*. 2012;81(2):e87-e93. doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.077
140. Kauffmann C, Tang A, Therasse E, et al. Measurements and detection of abdominal aortic aneurysm growth: Accuracy and reproducibility of a segmentation software. *Eur J Radiol*. 2012;81(8):1688-1694. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.044
141. Sieunarine K, Lawrence-Brown MM, Goodman MA. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches for infrarenal aortic surgery: early and late results. *Cardiovasc Surg*. 1997;5(1):71-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9158126>
142. Oliveira NFG, Gonçalves FB, Ultee K, et al. Patients with large neck diameter have a higher risk of type IA endoleaks and aneurysm rupture after standard endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2019;69(3):783-791. doi:10.1016/j.jvs.2018.07.021
143. Gargiulo M, Gallitto E, Wattez H, et al. Outcomes of endovascular aneurysm repair performed in abdominal aortic aneurysms with large infrarenal necks. *J Vasc Surg*. 2017;66(4):1065-1072. doi:10.1016/j.jvs.2017.01.066
144. Mohan IV, Laheij RJF, Harris PL, EUROSTAR COLLABORATORS. Risk Factors for Endoleak and the Evidence for Stent-graft Oversizing in Patients Undergoing Endovascular Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;21(4):344-349. doi:10.1053/ejvs.2000.1341
145. Giles KA, Pomposelli F, Hamdan A, Wyers M, Jhaveri A, Schermerhorn ML. Decrease in total aneurysm-related deaths in the era of endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2009. doi:10.1016/j.jvs.2008.09.067
146. Volodos NL, Karpovich IP, Troyan VI, et al. Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction. *Vasa Suppl*. 1991;33:93-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1788781>

147. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral Intraluminal Graft Implantation for Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1991;5(6):491-499. doi:10.1007/BF02015271
148. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Long-Term Comparison of Endovascular and Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med.* 2012;367(21):1988-1997. doi:10.1056/NEJMoa1207481
149. Regnier P, Lareyre F, Hassen-Khodja R, Durand M, Touma J, Raffort J. Sexual Dysfunction After Abdominal Aortic Aneurysm Surgical Repair: Current Knowledge and Future Directions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(2):267-280. doi:10.1016/J.EJVS.2017.11.028
150. Imparato AM. Abdominal aortic surgery: prevention of lower limb ischemia. *Surgery.* 1983;93(1 Pt 1):112-116. doi:10.5555/URI:PII:0039606083903318
151. Strom JA, Bernhard VM, Towne JB. Acute limb ischemia following aortic reconstruction. A preventable cause of increased mortality. *Arch Surg.* 1984;119(4):470-473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6703905>
152. Dardik A, Burleyson GP, Bowman H, et al. Surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysms in the state of Maryland: factors influencing outcome among 527 recent cases. *J Vasc Surg.* 1998;28(3):413-420; discussion 420-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737450>
153. Grant SW, Grayson AD, Grant MJ, Purkayastha D, McCollum CN. What are the Risk Factors for Renal Failure following Open Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(2):182-187. doi:10.1016/j.ejvs.2011.11.018
154. Vogel TR, Symons R, Flum DR. The incidence and factors associated with graft infection after aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2008;47(2):264-269. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.030
155. Perera GB, Fujitani RM, Kubaska SM. Aortic Graft Infection: Update on Management and Treatment Options. *Vasc Endovascular Surg.* 2006;40(1):1-10. doi:10.1177/153857440604000101
156. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJG, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2006;43(3):460-466.e2. doi:10.1016/j.jvs.2005.11.053
157. Liaw JVP, Clark M, Gibbs R, Jenkins M, Cheshire N, Hamady M. Update: Complications and management of infrarenal EVAR. *Eur J Radiol.* 2009;71(3):541-551. doi:10.1016/j.ejrad.2008.05.015

158. Becquemin J-P, Majewski M, Fermani N, et al. Colon ischemia following abdominal aortic aneurysm repair in the era of endovascular abdominal aortic repair. *J Vasc Surg.* 2008;47(2):258-263. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.001
159. Perry RJT, Martin MJ, Eckert MJ, Sohn VY, Steele SR. Colonic ischemia complicating open vs endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2008;48(2):272-277. doi:10.1016/j.jvs.2008.03.040
160. Kalliafas S, Albertini JN, Macierewicz J, et al. Incidence and treatment of intraoperative technical problems during endovascular repair of complex abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2000;31(6):1185-1192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10842156>
161. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9478):2179-2186. doi:10.1016/S0140-6736(05)66627-5
162. Murphy EH, Szeto WY, Herdrich BJ, et al. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2013;58(5):1179-1185. doi:10.1016/j.jvs.2013.04.040
163. Capoccia L, Speziale F, Menna D, et al. Preliminary Results from a National Enquiry of Infection in Abdominal Aortic Endovascular Repair (Registry of Infection in EVAR - R.I.EVAR). *Ann Vasc Surg.* 2016;30:198-204. doi:10.1016/j.avsg.2015.07.017
164. Buth J, Harris PL, van Marrewijk C, Fransen G. The significance and management of different types of endoleaks. *Semin Vasc Surg.* 2003;16(2):95-102. doi:10.1016/S0895-7967(03)00007-3
165. Lal BK, Zhou W, Li Z, et al. Predictors and outcomes of endoleaks in the Veterans Affairs Open Versus Endovascular Repair (OVER) Trial of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1394-1404. doi:10.1016/j.jvs.2015.02.003
166. White HA, Macdonald S. Estimating risk associated with radiation exposure during follow-up after endovascular aortic repair (EVAR). *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2010;51(1):95-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081765>
167. Sanchez LA, Faries PL, Marin ML, et al. Chronic intraaneurysmal pressure measurement: An experimental method for evaluating the effectiveness of endovascular aortic aneurysm exclusion. *J Vasc Surg.* 1997;26(2):222-230. doi:10.1016/S0741-5214(97)70182-4

168. White GH, May J. How Should Endotension Be Defined? History of a Concept and Evolution of a New Term. *J Endovasc Ther.* 2000;7(6):435-438. doi:10.1177/152660280000700601
169. Greenberg RK, Lawrence-Brown M, Bhandari G, et al. An update of the Zenith endovascular graft for abdominal aortic aneurysms: initial implantation and mid-term follow-up data. *J Vasc Surg.* 2001;33(2 Suppl):S157-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174829>
170. Ohki T, Ouriel K, Silveira PG, et al. Initial results of wireless pressure sensing for endovascular aneurysm repair: The APEX Trial—Acute Pressure Measurement to Confirm Aneurysm Sac EXclusion. *J Vasc Surg.* 2007;45(2):236-242. doi:10.1016/j.jvs.2006.09.060
171. Lin PH, Bush RL, Katzman JB, et al. Delayed aortic aneurysm enlargement due to endotension after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2003;38(4):840-842. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560240>
172. Baum RA, Carpenter JP, Cope C, et al. Aneurysm sac pressure measurements after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2001;33(1):32-41. doi:10.1067/mva.2001.111807
173. White GH, May J, Petrasek P, Waugh R, Stephen M, Harris J. Endotension: An Explanation for Continued AAA Growth After Successful Endoluminal Repair. *J Endovasc Surg.* 1999;6(4):308-315. doi:10.1583/1074-6218(1999)006<0308:EAEFCA>2.0.CO;2
174. Bernhard VM, Mitchell RS, Matsumura JS, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm after endovascular repair. *J Vasc Surg.* 2002;35(6):1155-1162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042725>
175. Risberg B, Delle M, Eriksson E, Klingenstierna H, Lönn L. Aneurysm Sac Hygroma: A Cause of Endotension. *J Endovasc Ther.* 2001;8(5):447-453. doi:10.1177/152660280100800504
176. Lorelli DR, Jean-Claude JM, Fox CJ, et al. Response of plasma matrix metalloproteinase-9 to conventional abdominal aortic aneurysm repair or endovascular exclusion: implications for endoleak. *J Vasc Surg.* 2002;35(5):916-922. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12021707>
177. Arya N, O’Kane HF, Hannon RJ, Lee B, Soong CV. Endoleak and Endotension Following Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Report of Two Cases. *Ann Vasc Surg.* 2005;19(3):431-433. doi:10.1007/s10016-005-0022-4
178. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002;35(5):1048-1060. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12021727>

179. Mirza TA, Karthikesalingam A, Jackson D, et al. Duplex Ultrasound and Contrast-Enhanced Ultrasound Versus Computed Tomography for the Detection of Endoleak after EVAR: Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(4):418-428. doi:10.1016/j.ejvs.2010.01.001
180. David E, Cantisani V, Grazhdani H, et al. What is the role of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of the endoleak of aortic endoprostheses? A comparison between CEUS and CT on a widespread scale. *J Ultrasound.* 2016;19(4):281-287. doi:10.1007/s40477-016-0222-5
181. Abbas A, Hansrani V, Sedgwick N, Ghosh J, McCollum CN. 3D Contrast Enhanced Ultrasound for Detecting Endoleak Following Endovascular Aneurysm Repair (EVAR). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(5):487-492. doi:10.1016/j.ejvs.2014.02.002
182. Ayuso JR, de Caralt TM, Pages M, et al. MRA is useful as a follow-up technique after endovascular repair of aortic aneurysms with nitinol endoprostheses. *J Magn Reson Imaging.* 2004;20(5):803-810. doi:10.1002/jmri.20170
183. Habets J, Zandvoort HJA, Reitsma JB, et al. Magnetic Resonance Imaging is More Sensitive than Computed Tomography Angiography for the Detection of Endoleaks after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(4):340-350. doi:10.1016/j.ejvs.2012.12.014
184. Voûte MT, Bastos Gonçalves FM, van de Luijngaarden KM, et al. Stent graft composition plays a material role in the postimplantation syndrome. *J Vasc Surg.* 2012;56(6):1503-1509. doi:10.1016/j.jvs.2012.06.072
185. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Papa N, et al. Prospective Evaluation of Post-implantation Inflammatory Response After EVAR for AAA: Influence on Patients' 30 Day Outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(2):175-183. doi:10.1016/j.ejvs.2014.12.006
186. Kakisis JD, Moulakakis KG, Antonopoulos CN, et al. Volume of new-onset thrombus is associated with the development of postimplantation syndrome after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2014;60(5):1140-1145. doi:10.1016/j.jvs.2014.05.041
187. Faggioli G, Scalone L, Mantovani LG, Borghetti F, Stella A, PREFER study group. Preferences of Patients, Their Family Caregivers and Vascular Surgeons in the Choice of Abdominal Aortic Aneurysms Treatment Options: The PREFER Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(1):26-34. doi:10.1016/j.ejvs.2010.12.025

188. Reise JA, Sheldon H, Earnshaw J, et al. Patient Preference for Surgical Method of Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Postal Survey. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(1):55-61. doi:10.1016/j.ejvs.2009.08.008
189. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310(20):2191. doi:10.1001/jama.2013.281053
190. Muluk SC, Gertler JP, Brewster DC, et al. Presentation and patterns of aortic aneurysms in young patients. *J Vasc Surg.* 1994;20(6):880-886; discussion 887-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7990182>
191. Verzini F, Isernia G, De Rango P, et al. Abdominal Aortic Endografting Beyond the Trials: A 15-Year Single-Center Experience Comparing Newer to Older Generation Stent-Grafts. *J Endovasc Ther.* 2014;21(3):439-447. doi:10.1583/13-4599MR.1
192. Bastos Gonçalves F, Baderkhan H, Verhagen HJM, et al. Early sac shrinkage predicts a low risk of late complications after endovascular aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2014;101(7):802-810. doi:10.1002/bjs.9516
193. Houbballah R, Majewski M, Becquemin J-P. Significant sac retraction after endovascular aneurysm repair is a robust indicator of durable treatment success. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):878-883. doi:10.1016/j.jvs.2010.04.069
194. Lee JT, Aziz IN, Lee JT, et al. Volume regression of abdominal aortic aneurysms and its relation to successful endoluminal exclusion. *J Vasc Surg.* 2003;38(6):1254-1263. doi:10.1016/S0741-5214(03)00924-8
195. Cieri E, De Rango P, Isernia G, et al. Effect of Stentgraft Model on Aneurysm Shrinkage in 1,450 Endovascular Aortic Repairs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(2):192-200. doi:10.1016/j.ejvs.2013.05.012
196. Reginelli A, Capasso R, Ciccone V, et al. Usefulness of triphasic CT aortic angiography in acute and surveillance: Our experience in the assessment of acute aortic dissection and endoleak. *Int J Surg.* 2016;33:S76-S84. doi:10.1016/J.IJSU.2016.05.048
197. Prinssen M, Verhoeven ELG, Verhagen HJM, Blankensteijn JD. Decision-making in follow-up after endovascular aneurysm repair based on diameter and volume measurements: a blinded comparison. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(2):184-187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917836>
198. Singh-Ranger R, McArthur T, Corte MD, Lees W, Adiseshiah M. The abdominal aortic aneurysm sac after endoluminal exclusion: A medium-term morphologic follow-up based on volumetric technology. *J Vasc Surg.* 2000;31(3):490-500. doi:10.1067/mva.2000.102592

199. Wever J, Blankensteijn J, Th. M. Mali W, Eikelboom B. Maximal Aneurysm Diameter Follow-up is Inadequate after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(2):177-182. doi:10.1053/EJVS.1999.1051
200. Balm R, Kaatee R, Blankensteijn JD, Mali WPTM, Eikelboom BC. CT-angiography of abdominal aortic aneurysms after transfemoral endovascular aneurysm management. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;12(2):182-188. doi:10.1016/S1078-5884(96)80104-3
201. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;330(7494):750. doi:10.1136/bmj.38369.620162.82
202. Bley TA, Chase PJ, Reeder SB, et al. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Nonenhanced Volumetric CT for Follow-up. *Radiology.* 2009;253(1):253-262. doi:10.1148/radiol.2531082093
203. Quan C, Oh YK, Park SC, et al. Efficacy of volumetric analysis of aorta as surveillance tool after EVAR. *Asian J Surg.* 2019;42(7):746-754. doi:10.1016/J.ASJSUR.2018.12.006
204. Bhak RH, Wininger M, Johnson GR, et al. Factors Associated With Small Abdominal Aortic Aneurysm Expansion Rate. *JAMA Surg.* 2015;150(1):44. doi:10.1001/jamasurg.2014.2025
205. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *J Vasc Surg.* 1997;26(4):595-601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9357459>
206. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FGR, Greenhalgh RM, Powell JT, UK Small Aneurysm Trial Participants. Abdominal Aortic Aneurysm Expansion. *Circulation.* 2004;110(1):16-21. doi:10.1161/01.CIR.0000133279.07468.9F
207. Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, et al. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery.* 1985;98(3):472-483. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3898453>
208. Pillari G, Chang JB, Zito J, et al. Computed Tomography of Abdominal Aortic Aneurysm. *Arch Surg.* 1988;123(6):727. doi:10.1001/archsurg.1988.01400300073012
209. Speelman L, Schurink GWH, Bosboom EMH, et al. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2010;51(1):19-26. doi:10.1016/J.JVS.2009.08.075

210. Parr A, McCann M, Bradshaw B, Shahzad A, Buttner P, Golledge J. Thrombus volume is associated with cardiovascular events and aneurysm growth in patients who have abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2011;53(1):28-35. doi:10.1016/j.jvs.2010.08.013
211. Hans SS, Jareunpoon O, Balasubramaniam M, Zelenock GB. Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2005;41(4):584-588. doi:10.1016/j.jvs.2005.01.004
212. Stenbaek J, Kalin B, Swedenborg J. Growth of Thrombus may be a Better Predictor of Rupture than Diameter in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(5):466-469. doi:10.1053/ejvs.2000.1217
213. Gallitto E, Gargiulo M, Mascoli C, et al. Persistent type II endoleak after EVAR: the predictive value of the AAA thrombus volume. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2018;59(1):79-86. doi:10.23736/S0021-9509.16.08842-X
214. Hiraoka A, Chikazawa G, Ishida A, et al. Impact of Age and Intraluminal Thrombus Volume on Abdominal Aortic Aneurysm Sac Enlargement after Endovascular Repair. *Ann Vasc Surg.* 2015;29(7):1440-1446. doi:10.1016/j.avsg.2015.05.022
215. Sadek M, Dexter DJ, Rockman CB, et al. Preoperative Relative Abdominal Aortic Aneurysm Thrombus Burden Predicts Endoleak and Sac Enlargement After Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(8):1036-1041. doi:10.1016/j.avsg.2013.04.006
216. Yeung JJ, Hernandez-Boussard TM, Song TK, Dalman RL, Lee JT. Preoperative Thrombus Volume Predicts Sac Regression After Endovascular Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther.* 2009;16(3):380-388. doi:10.1583/09-2732.1
217. Kim S, Pena CS, Gandhi RT, et al. Effect of Intraluminal Thrombus on Clinical Outcomes and Aneurysm Sac Behavior after Endovascular Abdominal Aortic Repair. *Ann Vasc Surg.* 2018;47:4. doi:10.1016/j.avsg.2017.11.006
218. Müller-Wille R, Güntner O, Zeman F, et al. The Influence of Preoperative Aneurysmal Thrombus Quantity and Distribution on the Development of Type II Endoleaks with Aneurysm Sac Enlargement After EVAR of AAA. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(8):1099-1109. doi:10.1007/s00270-016-1386-2
219. Maleux G, Koolen M, Heye S. Complications after endovascular aneurysm repair. *Semin Intervent Radiol.* 2009;26(1):3-9. doi:10.1055/s-0029-1208377

220. Wang G, Zhai S, Li T, et al. Limb graft occlusion following endovascular aortic repair: Incidence, causes, treatment and prevention in a study cohort. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1763-1768. doi:10.3892/etm.2017.4658
221. Fontaine V, Touat Z, Mtairag EM, et al. Role of leukocyte elastase in preventing cellular re-colonization of the mural thrombus. *Am J Pathol*. 2004;164(6):2077-2087. doi:10.1016/s0002-9440(10)63766-2
222. Schrieffl AJ, Collins MJ, Pierce DM, Holzzapfel GA, Niklason LE, Humphrey JD. Remodeling of intramural thrombus and collagen in an Ang-II infusion ApoE^{-/-} model of dissecting aortic aneurysms. *Thromb Res*. 2012;130(3):e139-46. doi:10.1016/j.thromres.2012.04.009
223. Ashton JH, Vande Geest JP, Simon BR, Haskett DG. Compressive mechanical properties of the intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysms and fibrin-based thrombus mimics. *J Biomech*. 2009;42(3):197-201. doi:10.1016/j.jbiomech.2008.10.024
224. Touat Z, Ollivier V, Dai J, et al. Renewal of Mural Thrombus Releases Plasma Markers and Is Involved in Aortic Abdominal Aneurysm Evolution. *Am J Pathol*. 2006;168(3):1022-1030. doi:10.2353/ajpath.2006.050868
225. Wiernicki I, Cnotliwy M, Baranowska-Bosiacka I, et al. Elastin degradation within the abdominal aortic aneurysm wall - relationship between intramural pH and adjacent thrombus formation. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(12):883-887. doi:10.1111/j.1365-2362.2008.02040.x
226. Fontaine V, Jacob M-P, Houard X, et al. Involvement of the Mural Thrombus as a Site of Protease Release and Activation in Human Aortic Aneurysms. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1701-1710. doi:10.1016/S0002-9440(10)64447-1
227. Michel J-B, Martin-Ventura J-L, Egido J, et al. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res*. 2011;90(1):18-27. doi:10.1093/cvr/cvq337
228. Bischoff MS, Hafner S, Able T, Peters AS, Hyhlik-Dürr A, Böckler D. Inzidenz und Therapie des Postimplantationssyndroms nach endovaskulärer Ausschaltung infrarenaler Aortenaneurysmen. *Gefäßchirurgie*. 2013;18(5):381-387. doi:10.1007/s00772-013-1193-x
229. Velázquez OC, Carpenter JP, Baum RA, et al. Perigraft air, fever, and leukocytosis after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg*. 1999;178(3):185-189. doi:10.1016/S0002-9610(99)00144-0
230. Swartbol P, Norgren L, Pärsson H, Truedsson L. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair induces significant alterations in surface adhesion

- molecule expression on donor white blood cells exposed to patient plasma. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14(1):48-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9290560>
231. Norgren L, Swartbol P. Biological Responses to Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Endovasc Surg.* 1997;4(2):169-173. doi:10.1583/1074-6218(1997)004<0169:BRTETO>2.0.CO;2
 232. Urbonavicius S, Urbonaviciene G, Honoré B, Henneberg EW, Vorum H, Lindholt JS. Potential Circulating Biomarkers for Abdominal Aortic Aneurysm Expansion and Rupture - a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36(3):273-280. doi:10.1016/j.ejvs.2008.05.009
 233. De Haro J, Acin F, Bleda S, Varela C, Medina FJ, Esparza L. Prediction of asymptomatic abdominal aortic aneurysm expansion by means of rate of variation of C-reactive protein plasma levels. *J Vasc Surg.* 2012;56(1):45-52. doi:10.1016/J.JVS.2012.01.003
 234. Bae KT. Intravenous Contrast Medium Administration and Scan Timing at CT: Considerations and Approaches. *Radiology.* 2010;256(1):32-61. doi:10.1148/radiol.10090908
 235. Litmanovich DE, Yıldırım A, Bankier AA. Insights into imaging of aortitis. *Insights Imaging.* 2012;3(6):545-560. doi:10.1007/s13244-012-0192-x
 236. Vijaynagar B, Bown MJ, Sayers RD, Choke E. Potential role for anti-angiogenic therapy in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(7):758-765. doi:10.1111/eci.12103
 237. Hibender S, Franken R, van Roomen C, et al. Resveratrol Inhibits Aortic Root Dilatation in the Fbn1^{C1039G/+} Marfan Mouse Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(8):1618-1626. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307841
 238. Li J, Krishna S, Golledge J. The Potential Role of Kallistatin in the Development of Abdominal Aortic Aneurysm. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1312. doi:10.3390/ijms17081312
 239. Scheumann J, Heilmann C, Beyersdorf F, et al. Early Histological Changes in the Porcine Aortic Media After Thoracic Stent-Graft Implantation. *J Endovasc Ther.* 2012;19(3):363. doi:10.1583/12-3845R.1

10 PRIEDAI

10.1 Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešojoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705, el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS

ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2016-12-13 Nr.158200-16-877-386

Tyrimo pavadinimas:

Endovaskulinio pilvinės aortos aneurizmų gydymo rezultatai

Protokolo Nr.: 1.0
Versija: 1.3
Data: 2016-12-12

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma: Formos Nr. 1.0
Versija: 1.3
Data: 2016-12-12

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma: Formos Nr. 2.0
Versija: 1.3
Data: 2016-12-12

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma: Formos Nr. 3.0
Versija: 1.3
Data: 2016-12-12

Pagrindinis tyrėjas: **Germanas Marinskis**

Įstaigos pavadinimas: **VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Kraujagyslių rekonstrukcinės ir endovaskulinės chirurgijos centras**

Adresas: **Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius**

Leidimas galioja iki: **2019-09-30**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2016/12), vykusio 2016 m. gruodžio 13 d. sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
6	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
7	Eglė Zubienė	psichologija	taip
8	prof. Saulius Vosylius	medicina	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

10.2 Publikācijas

- **Skrebūnas, A.;** Lengvenis, G.; Builytė, I.U.; Žulpaitė, R.; Bliūdžius, R.; Baltrūnas, T.; Misonis, N.; Marinskis, G. The Aortic Sac Enlargement after EVAR: Volume-related Changes and the Impact of Intraluminal Thrombus. *Pol J Radiol.* 2019;84:e530-e536. <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.91260>
- **Skrebūnas, A.;** Lengvenis, G.; Builytė, I.U.; Žulpaitė, R.; Bliūdžius, R.; Purlys, P.; Baltrūnas, T.; Misonis, N.; Matačiūnas, M.; Marinskis, G.; Vajauskas, D. Is Abdominal Aortic Aneurysm Behavior after Endovascular Repair Associated with Aneurysm Wall Density on Computed Tomography Angiography? *Medicina* 2019, 55, 406. <https://doi.org/10.3390/medicina55080406>

10.3 Disertacijos tema skaityti pranešimai

- **Skrebūnas A.**, Lengvenis G., Bliūdžius R., Builytė U., Baltrūnas T., Misonis N., Marinskis G. The Association of Aortic Wall Density on CTA with Aneurysm Growth Following EVAR. Vilnius Vascular Symposium 2019, 2019 m. spalio 24–25 d. Vilnius, Lietuva.
- **Skrebūnas A.**, Lengvenis G., Builytė U., Žulpaitė R., Bliūdžius R., Baltrūnas T., Ašakienė I., Vaišnytė B., Gutauskas M., Misonis N., Marinskis G. The Association of Preoperative Intrasc Abdominal Aortic Aneurysm Thrombus with Outcome Following EVAR. The 9th Congress of the Baltic Association of Surgeons, 2018 m. gegužės 10–12 d. Klaipėda, Lietuva.
- **Skrebūnas A.** Is Inferior Mesenteric Artery Embolization Indicated Prior to Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm? Vilnius Vascular Symposium, 2017 m. spalio 6–7 d. Vilnius, Lietuva.
- **Skrebūnas A.**, Lengvenis G., Bliūdžius R., Builytė U., Misonis N., Marinskis G. Surveillance after EVAR: diameter vs volume. Vilnius Vascular Symposium, 2017 m. spalio 6–7 d. Vilnius, Lietuva.

11 TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĄ

Išsilavinimas ir kvalifikacijos tobulinimas

per paskutinius penkerius metus:

- Gydytojo profesinė kvalifikacija (2010-07-07; Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas);
 - Gydytojo kraujagyslių chirurgo profesinė kvalifikacija (2015-06-23; Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas);
 - stažuotė Uppsala universitetinėje ligoninėje, Švedija (2016 m. sausio 24–30 d.d.).
-

Darbo patirtis:

- Gydytojas asistentas (2012 m. kovas – 2014 m. gruodis, VŠĮ Vilniaus miesto klinikinė ligoninė);
- Gydytojas asistentas (2014 m. spalio – 2015 m. birželis, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos);
- Gydytojas kraujagyslių chirurgas (2015 m. liepa – dabar, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos);
- Gydytojas kraujagyslių chirurgas (2016 m. sausis – dabar, VŠĮ Vilniaus miesto klinikinė ligoninė).

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt,
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 25 egz.