

Wartość oznaczania cytokin prozapalnych oraz zmian ilościowych białka ostrej fazy u chorych z tętniakiem aorty brzusznej

Value of proinflammatory cytokines determination and acute phase protein quantity alterations among patients with abdominal aortic aneurysm

Grzegorz Oszkinis¹, Jacek Kamiński¹, Marcin Gabriel¹, Fryderyk Pukacki¹, Jacek Brzeziński¹, Magdalena Snoch¹, Maciej Zieliński¹, Michał Stanisic¹, Barbara Kuźnar-Kamińska², Wacław Majewski²

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Department of General and Vascular Surgery, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań)

²Katedra i Klinika Ftyzjopneumonologii UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Department of Pulmonology, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań)

Streszczenie

Wstęp: Znaczącą rolę w patogenezie tętniaków aorty brzusznej (AAA) przypisuje się obecności przewlekłego zapalenia w ścianie aorty. Wydaje się, że dokładne poznanie tych mechanizmów może posiadać wartość diagnostyczną i prognostyczną.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 49 chorych operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej — 39 mężczyzn i 10 kobiet (79,6% i 20,4%). Badaną grupę podzielono na podgrupy ze względu na wielkość tętniaka w zakresie poniżej 50 mm (16,33%), od 50 mm — do 60 mm (34,70%), \geq 60 mm (48,97%) oraz występowanie objawów klinicznych: tętniaki objawowe — 39 chorych (79,20%), tętniaki bezobjawowe — 10 chorych (20,40%). Grupę kontrolną stanowiło 17 chorych operowanych z powodu przewlekłego niedokrwienia kończyn i zaawansowanej miażdżycy aorty i tętnic biodrowych — 11 mężczyzn i 6 kobiet (64,70% i 35,30%). W pracy oceniono stężenia IL-2, IL-6, IL-10 oraz CRP w surowicy krwi u chorych z AAA i porównano je z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej. Do oceny stężenia białek IL-2, IL-6, IL-10 wykorzystano metody immunoenzymatyczne ELISA. Oceny stężenia CRP dokonano metodą spektrofotometryczną

Wyniki: U chorych z AAA w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia w surowicy krwi białek: CRP i IL-6. Obserwowano istotną statystycznie korelację między stężeniem w surowicy krwi CRP, IL-2 i IL-6 a średnicą tętniaka. W surowicy krwi chorych z tętniakiem objawowym stężenie CRP, IL-2 oraz IL-6 było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z stężeniem tych białek u chorych z tętniakiem bezobjawowym.

Wnioski: Badanie w surowicy krwi stężenia cytokin (IL-2, IL-6, CRP) może być przydatne w monitorowaniu nasilenia zmian zapalnych odpowiedzialnych za powiększanie się średnicy tętniaka. Wraz ze zmianą wielkości tętniaka wzrasta stężenie białek zapalnych, co może świadczyć o zależności poszerzania się tętniaka od nasilenia procesów zapalnych i mieć znaczny wpływ na decyzję o leczeniu operacyjnym.

Słowa kluczowe: tętniak, zapalenie, cytokiny

Abstract

Background: Chronic inflammation has a significant role in generating abdominal aortic aneurysms (AAA). It seems that knowledge about these pathomechanisms could have diagnostic and prognostic value.

Material and methods: The study group comprised 49 operated patients with AAA — 39 men and 10 women (79.6% and 20.4% respectively). The study group was divided into subgroups (size and type). There were distinguished three diameter divisions of aneurysm: \geq 60 mm (48.97%), and 50–60 mm (34.70%) and under 50 mm (16.33%). 39 patients presented symptomatic aneurysm (79.20%), while asymptomatic aneurysm was present in 10 patients (20.40%). The control group was 17 patients with advanced atheromatous changes: 11 men and 6 women (64.70% and 35.30%). Proteins: IL-2, IL-6, IL-10, were examined in the blood sera by the means of an immunoenzymatic ELISA assessment. For CRP level investigation spectrophotometry was used.

Results: A statistically significant increase of the concentration of proteins was assessed — CRP, IL-6 in patients with AAA, comparing with the control group.

The concentration of CRP, IL-2, IL-6 differed significantly between groups depending on diameter of the abdominal aortic aneurysm. Patients with symptomatic AAA had a significantly higher concentration of CRP, IL-2, IL-6 than in the group with asymptomatic AAA.

Conclusions: Investigation of the cytokine level (IL-2, IL-6, CRP) can be useful in the monitoring of inflammation changes which can be responsible for aneurysm enlargement.

The concentration of inflammation proteins increases with the change of aortic aneurysm diameter. It can be a proof that the enlargement of an aneurysm depends on the intensity of the inflammatory processes. This allows one to take decisions about surgical procedures in appropriate time.

Key words: aneurysm, inflammation, cytokines

Wstęp

W praktyce klinicznej mianem tętniaka aorty brzusznej (AAA, *abdominal aortic aneurysm*) określa się poszerzenie tętnicy powyżej 30 mm, przyjmując, że prawidłowa średnia grubość ściany aorty wynosi 0,7 mm [1–3]. Często pierwszym klinicznym objawem występowania tętniaka aorty brzusznej jest jego pęknięcie. Szacuje się, że co najmniej 40% chorych umiera z powodu wcześniej nie rozpoznanego AAA [4].

Współcześnie w powstawaniu AAA podkreśla się dominującą rolę dwóch procesów patologicznych, a mianowicie niszczenia przestrzeni pozakomórkowej i obecności przewlekłego zapalenia w ścianie aorty. Pod wpływem czynnika uszkodzającego bądź na skutek indukcji substancjami pochodzącymi z rozpadających się komórek (tzw. białka szoku cieplnego), komórki obecne w ścianie naczyń — makrofagi, limfocyty lub komórki mięśni gładkich wytwarzają cytokiny i mediatory zapalne, które biorą udział w powstawaniu i regulacji aktywności enzymów proteolitycznych odpowiedzialnych za destrukcję ściany aorty [5]. Pobudzone limfocyty wytwarzając IL-2 (interleukina-2), TNF- α — czynnik martwicy nowotworu alfa (*tumor necrosis factor-alpha*) oraz INF- γ — interferon gamma powodują wzrost aktywności proteolitycznej makrofagów. Makrofagi te są z kolei źródłem metaloproteaz, odpowiedzialnych za trawienie elastyny, kolagenu, fibronektyny, lamininy oraz proteoglikanów [6]. Wydaje się, że właśnie ten etap kaskady procesów zachodzących w ścianie aorty odgrywa kluczową rolę w patogenezie tętniaków. Obniżona zawartość elastyny, jak również kolagenu i fibronektyny jest potencjalnym źródłem utraty właściwości sprężystych, jak również mechanicznych aorty, a tym samym powiększania się średnicy naczynia i tworzenia workowatego poszerzenia zwanego tętniakiem.

Zapalenie może objawiać się zarówno podwyższeniem stężenia białek ostrej fazy czy też cytokin w surowicy krwi, jak również zwiększoną zawartością tychże cytokin w ścianie tętniaków. Dotychczas zbadano rolę tylko niektórych substancji w procesie tworzenia się AAA.

Głównym celem badań było pogłębienie wiedzy o patogenezie AAA ze szczególnym uwzględnieniem czynnika zapalnego. Przeprowadzone doświadczenia miały za zadanie rozwiązanie następujących problemów:

- czy badanie stężenia wybranych cytokin i białka C-reaktywnego w surowicy krwi chorych z AAA może być wykorzystane w poszerzonej diagnostyce tego schorzenia?
- czy w miarę poszerzania się AAA wzrasta stopień nasilenia zmian zapalnych?

Introduction

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is determined clinically as an aortic enlargement over 30 mm, assuming average aortic wall thickness as 0.7 mm [1–3]. Frequently, the first clinical symptom of abdominal aortic aneurysm is its rupture. It is estimated that at least 40% of patients die due to undiagnosed AAA [4].

Nowadays, in the formation of AAA, the dominant role of two pathological processes is underlined, *i.e.* the destruction of extracellular matrix and the presence of chronic inflammation of the aortic wall. Under the influence of a noxious factor, or as a result of the induction of substances deriving from decrepit cells (so called “heat shock proteins”), the cells which are present in blood vessel wall — macrophages, lymphocytes or smooth muscle cells produce cytokines and inflammatory mediators. These participate in the formation and regulation of proteolytic enzyme activities, which are responsible for aortic wall destruction [5]. The activated lymphocytes, producing IL-2 (Interleukin-2), TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) and INF- γ — interferon gamma, cause an increase of the macrophage proteolytic activity. These macrophages are moreover the source of metalloproteinases, responsible for elastin, collagen, fibronectin, laminin and proteoglycan digestion [6]. It seems that exactly this stage of the process cascade, taking place in the aortic wall, plays a key role in aneurysm pathogenesis. A decreased elastin content, as well as that of collagen and fibronectin, is a potential source of loss of the elastic and mechanical properties of the aorta and, as a consequence, the vessel diameter increases and a baggy enlargement (aneurysm) is formed.

The inflammation may manifest itself by an elevated concentration of acute phase proteins or cytokines in blood serum, as well as by the increased content of these cytokines in the aneurysm wall. So far, only the role of some substances in the AAA formation process has been analysed.

The leading idea of undertaking the research was to expand our knowledge of AAA pathogenesis with particular consideration being given to inflammatory factors. The conducted experiments were aimed at dealing with the following questions:

- is it possible to use the concentration of the selected cytokine and C-reactive protein in the blood serum of patients with AAA in the extended diagnostics of this disease?
- does the growth of AAA cause an increase in inflammatory changes?

— czy istnieje możliwość prognozowania pęknięcia tętniaka aorty brzusznej na podstawie określenia stężenia wybranych cytokin i białka C-reaktywnego?

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 49 chorych operowanych w trybie planowym z powodu tętniaka aorty brzusznej w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM w Poznaniu — 39 mężczyzn i 10 kobiet (odpowiednio 79,6% i 20,4%). Wiek chorych z rozpoznaniem AAA mieścił się w granicach 57–91 lat i wynosił średnio $70,57 \pm 10,80$ roku. Grupę badaną podzielono na podgrupy, w zależności od wielkości oraz charakteru klinicznego tętniaka (tętniaki objawowe, bezobjawowe).

Pomiarów średnicy tętniaka dokonano przy użyciu badania ultrasonograficznego: średnica większości tętniaków przekraczała 60 mm (24 chorych — 48,97%), u 17 chorych (34,7%) stwierdzono tętniaki o średnicy mieszczącej się w przedziale 50–60 mm, a u 8 pacjentów 16,3% zdiagnozowano tętniaki o średnicy mniejszej niż 50 mm. Bezobjawowy przebieg kliniczny dotyczył 10 chorych (20,4%) z badanej grupy, w pozostałych przypadkach (39 chorych — 79%) występowaniu tętniaka towarzyszyły objawy kliniczne.

Grupę kontrolną stanowiło 17 chorych operowanych z powodu zaawansowanej miażdżycy końcowego odcinka aorty i tętnic biodrowych (zespół Leriche'a), którym wszczepiono protezę rozwidloną aortalno-udową — 11 mężczyzn i 6 kobiet (odpowiednio 64,70% i 35,30%) w wieku 47–89 lat — średnia wieku $68,23 \pm 8,18$ roku.

Do oceny stężenia białek IL-2, IL-6, IL-10 w surowicy krwi wykorzystano metody immunoenzymatyczne ELISA. Oceny stężenia CRP dokonano metodą spektrofotometryczną.

W założeniach pracy wykluczono wszystkich pacjentów ze schorzeniami mogącymi wpływać na podwyższenie stężenia białek ostrej fazy i cytokin prozapalnych.

Dla oceny danych, charakteryzujących chorych z grupy badanej i kontrolnej użyto statystyki opisowej, wliczając średnią arytmetyczną oraz odchylenie standardowe. Przy wykonywaniu analizy statystycznej posłużono się programem Statistica 5.1 PL dla MsWindows® firmy StatSoft Inc.

Wyniki

U chorych z AAA w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia w surowicy krwi zarówno CRP, jak i IL-6 (ryc. 1, 2). Zaobserwowano istotną statystycznie korelację między stężeniem w surowicy krwi CRP, IL-2 i IL-6 a średnicą AAA (ryc. 3–5). W surowicy krwi chorych z tętniakiem objawowym zanotowano istotny statystycznie wzrost stężenia CRP, IL-2 oraz IL-6 w porównaniu ze stężeniem tych białek w surowicy chorych z tętniakiem bezobjawowym (ryc. 6–8). W grupie chorych z AAA nie stwierdzono istotnej statystycznie, dodatniej korelacji między stężeniem IL-10 w surowicy krwi a średnicą tętniaka (R Spearman

— is it possible to predict AAA rupture based on the determination of selected cytokine and C-reactive protein concentration?

Materials and methods

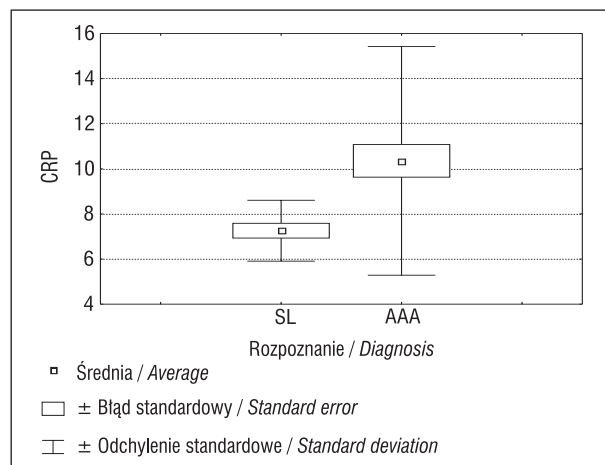
The analysed group consisted of 49 patients operated electively on for AAA in the Department of General and Vascular Surgery of MU of Poznan — 39 men and 10 women (79.6% and 20.4% respectively). The age of patients diagnosed with AAA ranged between 57 and 91 years old and averaged 70.57 ± 10.80 years. The analysed group was divided into subgroups, depending on the size and clinical character of the aneurysm (symptomatic, asymptomatic).

Aneurysm diameter was measured by ultrasonographic examination: the diameter of most of aneurysms exceeded 60 mm (24 patients — 48.79%), in 17 patients (34.7%) aneurysms with diameters ranging between 50–60 mm were diagnosed while in 8 patients (16.3%), aneurysms with diameters below 50 mm were diagnosed. An asymptomatic clinical process was related to 10 patients (20.4%) of the analyzed group, whereas in the remaining cases (39 patients — 79%), aneurysm presence was accompanied by clinical symptoms.

The control group consisted of 17 patients operated on for advanced atherosclerosis of the distal aorta and the iliac arteries, with an implantation of bifurcated aorto-bifemoral prosthesis — 11 men and 6 women (64.7% and 35.3% respectively) aged from 47 to 89 years old — average age 68.23 ± 8.18 years.

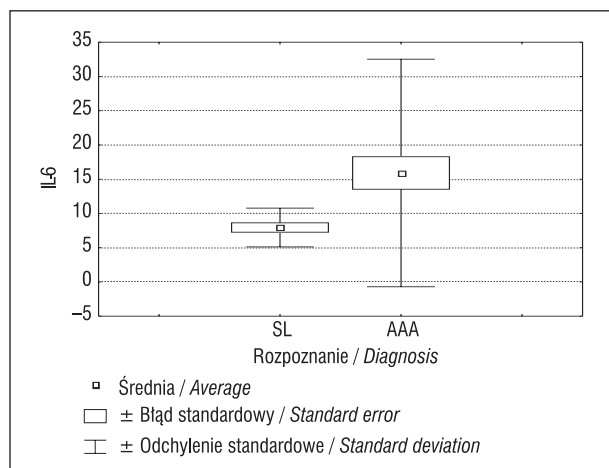
Immunoenzymatic ELISA test was used to evaluate protein (IL-2, IL-6, IL-10) concentration in blood serum. The evaluation of CRP concentration was carried out by the spectrophotometric method.

According to the researches, all patients with diseases which could have influenced the increase of acute phase



Rycina 1. Porównanie średniego stężenia CRP w surowicy krwi w grupie chorych z tętniakiem aorty brzusznej (AAA) i w grupie kontrolnej (SL — zespół Leriche'a)

Figure 1. Comparison of average CRP concentration in blood serum in AAA patients and control group (SL — Leriche syndrome)



Rycina 2. Porównanie średniego stężenia IL-6 w surowicy krwi w grupie chorych z tętniakiem aorty brzusznej (AAA) i w grupie kontrolnej (SL — zespół Lerche'a)

Figure 2. Comparison of average IL-6 concentration in blood serum in AAA patients and control group (SL — Lerche syndrome)

= 0,14). Średnie stężenie IL-10 w surowicy krwi zarówno u chorych z AAA, jak i u osób z miażdżycą nie różniło się istotnie. Nie zaobserwowano także również istotnych różnic średniego stężenia IL-10 w surowicy u chorych z tętniakiem bezobjawowym oraz objawowym.

Dyskusja

Tętniak aorty brzusznej jest schorzeniem, którego zarówno częstość występowania, jak również rozpoznawania w ostatnim czasie istotnie wzrosła. Wiąże się to z częstszym rozpoznawaniem tej choroby za pomocą nowoczesnych i coraz bardziej dostępnych metod obrazowania. Może to być również wynikiem nasilenia występowania czynników ryzyka tej choroby.

Od wielu lat prowadzone są intensywne badania nad patogenezą AAA. Powstało również wiele różnych koncepcji, próbujących wyjaśnić przyczyny ich powstawania. Aktualnie dużą rolę w etiopatogenezie tego schorzenia przypisuje się czynnikom zapalnym [7].

Przeprowadzone doświadczenia miały odpowiedzieć na pytanie — czy badania nad patogenezą tętniaków, uwzględniające czynnik zapalny mogą znaleźć przełożenie praktyczne i pozwalają na wykorzystanie tej wiedzy w praktyce klinicznej. Grupę badaną stanowili chorzy z rozpoznaniem AAA zakwalifikowani do planowego leczenia operacyjnego oraz przyjęci w trybie pilnym. Porównawczą grupę kontrolną stanowili chorzy z nasilonymi zmianami miażdżycowymi. Podział ten został oparty na doniesieniach, że zarówno AAA, jak i miażdżycy są następstwem przewlekłych zmian zapalnych [8–10]. Mimo że obecnie uznaje się je za odmienne schorzenia, to jednak mogą mieć one wspólny początek. U chorych z tętniakiem współistnieją również często zaawansowane zmiany miażdżycowe [11, 12].

Problem wczesnego wykrywania AAA coraz częściej pojawia się w piśmienictwie. Temat ten podejmowany jest ze względu na zwiększającą się zachorowalność oraz

protein concentration and proinflammatory cytokine, were excluded.

To evaluate the data related to the patients from the analyzed and control groups, descriptive statistics were used, in which the arithmetical mean and standard deviation were calculated. Statistica 5.1 PL of StatSoft Inc. MS Windows software was used to carry out the statistical analysis.

Results

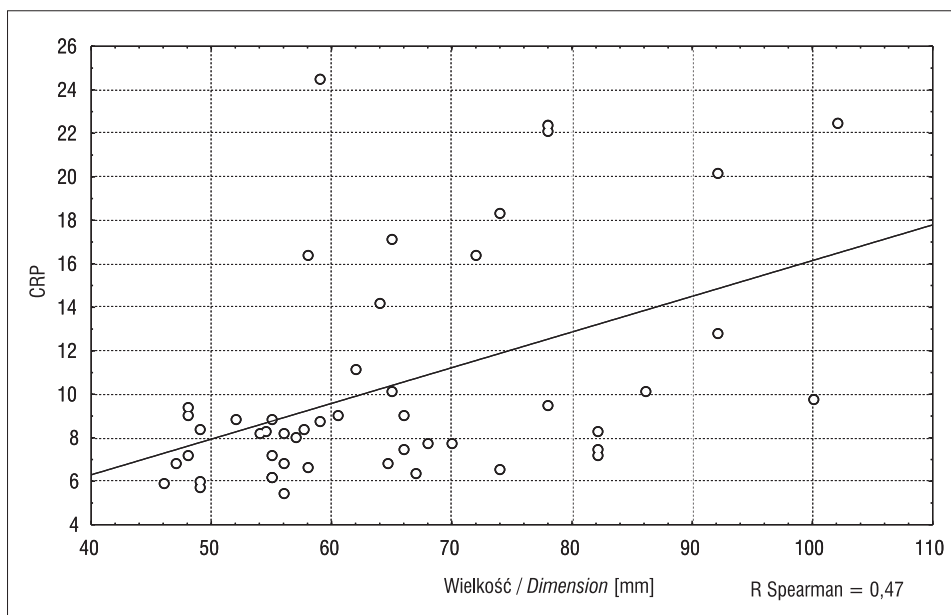
Among patients with AAA in comparison to the reference group, statistically significant higher values of CRP and IL-6 concentration in the blood serum were observed (Fig. 1, 2). A statistically significant correlation was observed between CRP, IL-2 and IL-6 concentration in blood serum and AAA diameter (Fig. 3–5). In the blood serum of patients with symptomatic aneurysm, a statistically significant increase of the concentration of CRP, IL-2 and IL-6 was noticed in comparison to the concentration of these proteins in the blood serum of the patients with asymptomatic aneurysm (Fig. 6–8). In the group of patients with AAA, no statistically significant positive correlation between IL-10 concentration in blood serum and aneurysm diameter (R Spearman = 0.14) was stated. The average concentration of IL-10 in blood serum in patients with AAA, as well as in persons with atherosclerosis did not vary significantly. No clear differences were observed for IL-10 average concentration in blood serum in patients with asymptomatic and symptomatic aneurysm either.

Discussion

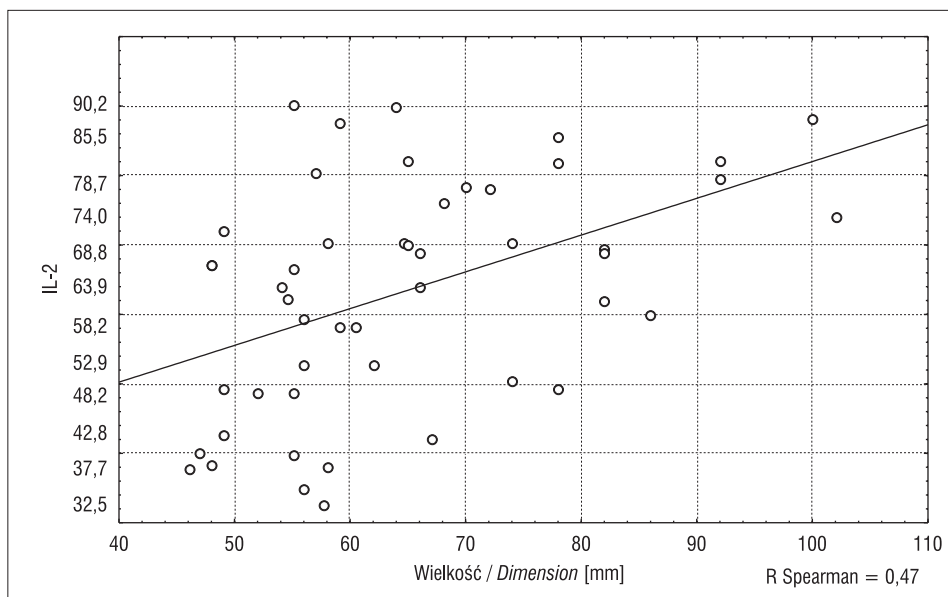
AAA is a disease both whose occurrence and diagnosis have recently increased. The more frequent recognition of this disease is a result of modern and more available imaging methods, whereas the increased occurrence can be related to the risk factor presence.

For many years, intensive research on AAA pathogenesis has been conducted. Many different conceptions have also been presented trying to explain the reasons of AAA origin. Currently, an important role in the pathogenesis of this disease has been attributed to the inflammatory factors [7].

In the conducted experiments, the question was asked — can research on aneurysm pathogenesis which considers inflammatory factors, be applied in practice and will they allow one to use this knowledge in the clinic. The analysed group comprised patients with diagnosed AAA, qualified for planned operations or admitted in emergency. The control group consisted of patients with intensified atherosclerosis changes. The division was made on the basis of reports saying that both AAA and atherosclerosis are the consequences of chronic inflammatory alterations [8–10]. Although nowadays they are considered as different diseases, they may have a common origin. In patients with aneurysm there



Rycina 3. Korelacja między wielkością tętniaka aorty brzusznej a średnim stężeniem CRP w surowicy krwi
Figure 3. Correlation between AAA dimension and average CRP concentration in blood serum



Rycina 4. Korelacja między wielkością tętniaka aorty brzusznej a średnim stężeniem IL-2 w surowicy krwi
Figure 4. Correlation between AAA dimension and average IL-2 concentration in blood serum

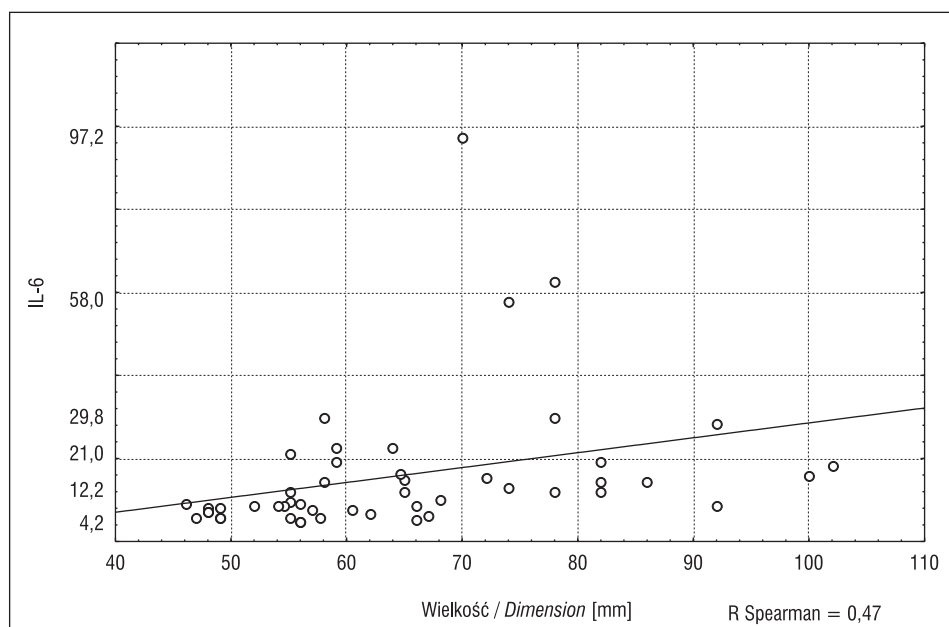
związane z tym konsekwencje mogące mieć wpływ na rokowanie i przeżycie chorych. W dużym odsetku przypadków bezobjawowe AAA rozpoznawane są przypadkowo podczas hospitalizacji lub badań diagnostycznych dotyczących innych schorzeń [13–15].

Aktualna teoria powstawania AAA zakłada złożony patomechanizm zmian w ścianie aorty. Jak wykazano wcześniej ma na niego wpływ wiele patologicznych czynników, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hypercholesterolemia, palenie tytoniu czy też miażdżyca [14, 16]. Prawdopodobna wydaje się być również teoria w myśl której zapoczątkowanie procesu zapalnego w ścianie naczynia

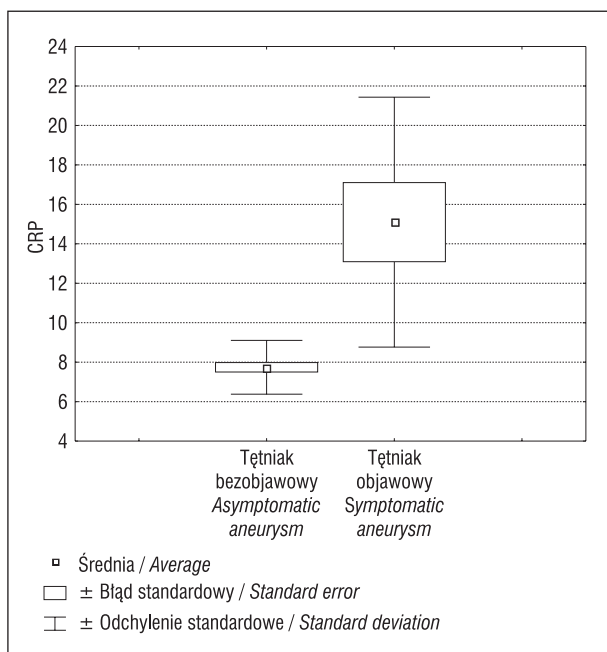
are also frequently coexisting advanced atherosclerosis changes [11, 12].

The problem of AAA early diagnosis appears more and more frequently in the literature. This topic is being discussed because the increasing incidence and the resulting consequences may influence the prognosis and the survival rates of the patients. In most cases, asymptomatic AAA is recognized coincidentally during hospitalization or diagnostic analyses of other diseases [13–15].

The current theory about the AAA development assumes complex pathomechanism of aortal wall alterations. It has been demonstrated that AAA is influenced

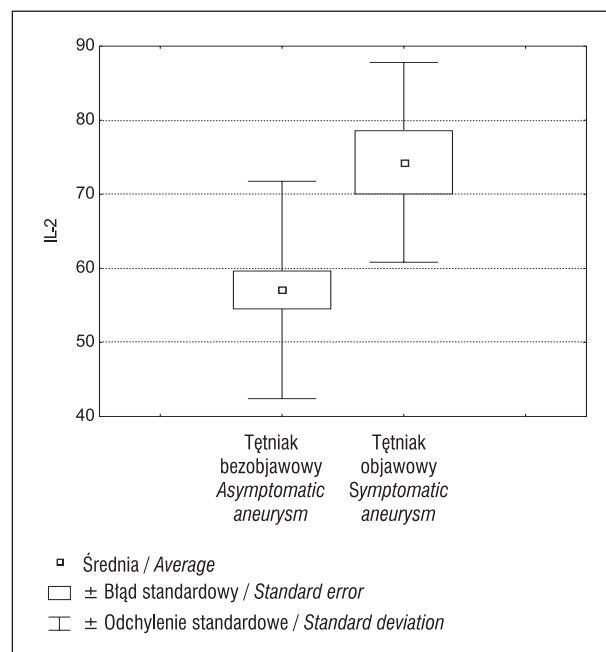


Rycina 5. Korelacja między wielkością tętniaka aorty brzusznej a średnim stężeniem IL-6 w surowicy krwi
Figure 5. Correlation between AAA dimension and average IL-6 concentration in blood serum



Rycina 6. Porównanie średniego stężenia CRP w surowicy krwi chorych z bezobjawowym i objawowym tętniakiem aorty brzusznej

Figure 6. Comparison of average CRP concentration in blood serum in asymptomatic and symptomatic AAA patients



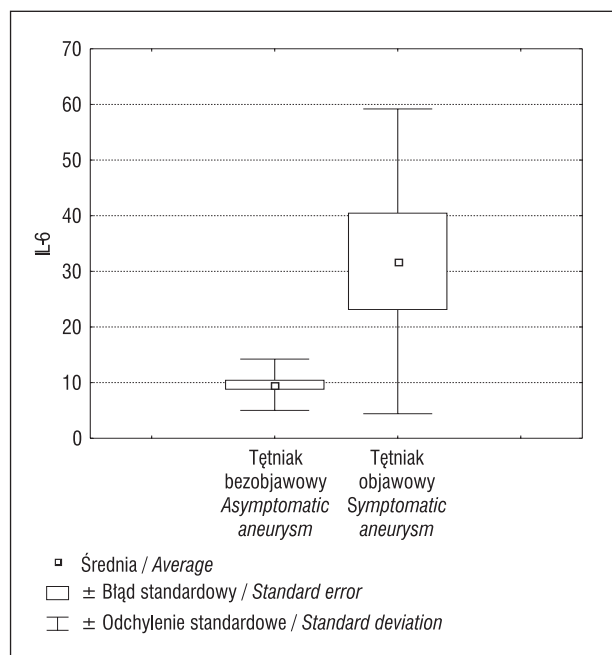
Rycina 7. Porównanie średniego stężenia IL-2 w surowicy krwi chorych z bezobjawowym i objawowym tętniakiem aorty brzusznej

Figure 7. Comparison of average IL-2 concentration in blood serum in asymptomatic and symptomatic AAA patients

może być mechanizmem inicjującym dalsze tworzenie zmian tętniakowatych. Potwierdzeniem tej teorii jest stwierdzenie produkcji cytokin, w tym między innymi IL-6, w ścianie zmienionego tętniakowato naczynia [17].

W przeprowadzonym badaniu potwierdzono istotnie statystycznie podwyższoną wartość stężenia białka CRP u chorych z AAA w porównaniu ze stężeniem tego białka w grupie kontrolnej. Jednocześnie uzyskano również do-

by many pathological factors such as aortal overpressure, hypercholesterolemia, smoking or sclerosis [14, 16]. It is also probable that the beginning of the inflammatory process in vessel walls can be an initiation mechanism for further aneurysm alteration development. This theory is confirmed by cytokine production, including, among others, IL-6 in the wall of aneurysmally altered vessel [17].



Rycina 8. Porównanie średniego stężenia IL-6 w surowicy krwi chorych z bezobjawowym i objawowym tętniakiem aorty brzusznej

Figure 8. Comparison of average IL-6 concentration in blood serum in asymptomatic and symptomatic AAA patients

datnią korelację między wielkością tętniaka, a stężeniem CRP (R Spearman = 0,47). Wykazano również znaczną różnicę stężenia tego białka między grupą chorych z tętniakiem bezobjawowym a objawowym.

Podwyższenie stężenia CRP u chorych z AAA zależy od wielu potencjalnych czynników. Przyczyną tego zjawiska może być między innymi, stwierdzona przez innych autorów, obecność w ścianie aorty bakterii z gatunku *Chlamydia pneumoniae* [18–20]. Część badaczy sugeruje natomiast, że istnieje bezpośredni związek między stężeniem CRP a rozmiarami tętniaka wynikający z możliwości produkcji tego białka w ścianie aorty [21, 22].

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały również istotne różnice stężeń IL-2 między pacjentami z bezobjawowym a objawowym AAA.

Równocześnie stwierdzono również dodatnią korelację między stężeniem Interleukiny-2 a wielkością tętniaka. IL-2 w organizmie pełni rolę czynnika wzrostu dla wszystkich subpopulacji limfocytów T. Poprzez stymulację syntezy IFN- γ w leukocytach, indukuje jednocześnie wydzielanie IL-1, IL-4 oraz TNF- α i TNF- β . Dzięki indukowaniu syntezy IL-4, IL-2 wpływa na hamowanie procesów zapalnych [23]. W opublikowanych pracach znaleźć można pogląd, że zapalenie zachodzące w naczyniach może być regulowane przez cytokiny przeciwzapalne, zabezpieczające integralność i homeostazę ściany naczynia. Można więc przypuszczać, iż wzrastające stężenie IL-2 jest związane z próbą wewnątrzustrojowego zachowania tak zwanej równowagi cytokin procesu zapalnego [24].

Interleukina-6 wydaje się być kolejnym wskaźnikiem potwierdzającym etiologię zapalną AAA. Podwyższone stężenie tej cytokiny wykazano w całej grupie chorych

The research carried out has confirmed a statistically significant increased value of CRP protein concentration in AAA patients in comparison with this protein concentration in the control group. Simultaneously, a positive correlation was achieved between aneurysm dimension and CRP concentration (R Spearman = 0.47). A clear protein concentration difference was also demonstrated between asymptomatic and symptomatic aneurysm patient groups. The increase of CRP concentration in AAA patients depends on many potential factors. The presence of bacteria from *Chlamydia pneumoniae* species in the aortic wall can be one of the causes of AAA occurrence, which has been confirmed by other authors [18–20]. However some researchers suggest that there is a direct relation between CRP concentration and aneurysm dimensions, which result from the possibility to produce this protein in the aortal wall [21, 22].

The results of the performed analyses have shown significant IL-2 concentration differences between asymptomatic and symptomatic AAA patients.

A positive correlation between IL-2 concentration and aneurysm dimension was confirmed. In the body, for all the lymphocyte T subpopulation, IL-2 plays a growing role as a factor. By IFN- γ synthesis stimulation in leucocytes, IL-1, IL-4, TNF- α and TNF- β secretion is simultaneously induced. Thanks to IL-4 synthesis induction, IL-2 influences inflammatory process inhibition [23]. Other publications suggest that inflammation taking place in the vessels can be regulated by anti-inflammatory cytokines which preserve the integrity and homeostasis of the vessel walls. Thus, we can assume that increasing IL-2 levels are associated with the intrasystemic maintenance of the so-called inflammatory process cytokine balance [24].

Another indicator confirming AAA inflammatory etiology seems to be IL-6. An increased concentration of this cytokine in the entire AAA patient group was discovered. The above-mentioned protein's concentration depended on aneurysm dimension and also was associated with clinical symptom occurrence. Some research has confirmed IL-6 increased concentration in diagnosed AAA patients [25]. Dinarello *et al.* noticed a higher level of IL-6 and other cytokines in patients with advanced alterations within the aorta in comparison to the control group results [26].

Conclusions

1. In AAA patients, the determination of the concentration of such cytokines as: IL-2, IL-6 and CRP in blood serum can be helpful for monitoring inflammatory changes responsible for aneurysm diameter enlargement.
2. Along with the change of AAA dimensions, inflammatory cytokines and CRP concentrations increase, which can prove the relationship between aneurysm enlargement and inflammatory process intensification.

z AAA. Stężenie tego białka zależało od wielkości tętniaka, jak również miało związek z występowaniem objawów klinicznych. Część prac badawczych potwierdza obecność podwyższonego stężenia IL-6 u chorych z rozpoznaniem AAA [25]. Dinarello i wsp. zaobserwowali wyższe stężenie IL-6 oraz innych cytokin u chorych z zaawansowanymi zmianami w obrębie aorty w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej [26].

Wnioski

1. U chorych z AAA oznaczenie stężenia w surowicy krwi cytokin, takich jak: IL-2, IL-6, oraz CRP może być przydatne w monitorowaniu nasilenia zmian zapalnych odpowiedzialnych za powiększanie się średnicy tętniaka.
2. Wręcz ze zmianą wielkości AAA wzrasta stężenie cytokin zapalnych i CRP, co może świadczyć o zależności poszerzania się tętniaka od nasilenia procesów zapalnych.

Piśmiennictwo (References)

1. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD *et al.* Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 1991; 13: 452–458.
2. Cameron JL. *Current surgical therapy*; 7th ed, St Louis, Mosby 2001; 807–812.
3. Oszkinis G. Znaczenie czynnika zapalnego w patogenezie tętniaka aorty brzusznej; praca habilitacyjna, AM w Poznaniu, 2000, 11–12; 54–56; 60–122.
4. Calderwood R, Welch M. Screening men for aortic aneurysm. *Int Angiol.* 2004; 23 (2): 185–188.
5. Pearce WH, Koch AK. Cellular components and features of immune response in abdominal aortic aneurysms. *Ann NY Acad Sci.* 1996; 800: 175–185.
6. Mathews DE, Forewell V. *Using and understanding medical statistics.* S Karger. Basel 1985; 139–147.
7. Juvonen J, Surcel HM, Teppo AM *et al.* Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 2843–2847.
8. Tennant WG, Baird RN, Horrocks M. Metabolic activity in inflammatory and non-inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Eur J Vasc Surg.* 1992; 6: 199–203.
9. Tilson MD. Aortic aneurysms and arteriosclerosis. *Circulation* 1992; 85: 378–379.
10. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD *et al.* Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994; 90: 844–853.
11. Zimmer S, Heiss MM, Schardey HM *et al.* Inflammatory syndrome after endovascular implantation of an aortic stent — a comparative study; *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115 (supl. I): 13–17.
12. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ *et al.* Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–1772.
13. Bengtsson H, Berqvist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms: a necropsy study. *Eur J Surg.* 1992; 158: 19–23.
14. Tilson MD. Aortic aneurysms and arteriosclerosis; *Circulation* 1992; 85: 378–379.
15. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* 2001; 89: 763–771.
16. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in vascular wall. *Circ Res.* 2001; 88: 877–887.
17. Jones KG, Brull DJ, Brown LC. Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2001; 103: 2260–2265.
18. Blasi F, Denti F, Erba M *et al.* Detection of Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol.* 1996; 34: 2766–2769.
19. Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL. Detection of Chlamydia pneumoniae TWAR in human coronary atherectomy tissue. *J Infect Dis.* 1995; 172: 585–588.
20. Peterson E, Boman J, Persson K. Chlamydia pneumoniae in human abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998; 15: 138–142.
21. Vainas T, Lubbers T, Stassen FR. Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurysm size and may be produced by aneurysmal tissue. *Circulation* 2003; 107: 1103–1105.
22. Norman P, Spencer CA, Lawrence-Brown MM. C-reactive protein levels and the expansion of screen-detected abdominal aortic aneurysms in men. *Circulation.* 2004; 110: 862–866.
23. Domanovits H, Schillinger M, Mullner M. Acute phase reactants in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2002; 163: 297–302.
24. Davis VA, Persidskaia RN, Baca-Regen LM *et al.* Cytokine pattern in aneurysmal and occlusive disease of the aorta. *J Surg Res.* 2001; 101: 152–156.
25. Rohde LE, Arroyo LH, Rifai N *et al.* Plasma concentrations of interleukin-6 and abdominal aortic diameter among subjects without aortic dilatation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1695–1699.
26. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118: 503–508.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Jacek Kamiński
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 60–569 Poznań
tel./faks: (061) 854–91–41
e-mail: misiulekk@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.11.2007 r.