

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Mindaugas Balčiūnas

**KARDIOVASKULINIŲ KOMPLIKACIJŲ SAŠAJOS SU  
ENDOTELIO PAŽEIDIMO ŽYMENIMIS PO AORTOS  
VAINIKINIŲ JUNGČIŲ SUFORMAVIMO OPERACIJŲ**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Vilnius, 2009

Disertacija rengta 2004 – 2009 metais Vilniaus universitete, Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikos.

Mokslinis vadovas -

Doc. dr. Laimonas Griškevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

## TURINYS

<b>SANTRUMPOS.....</b>	<b>5</b>
<b>1. ĮVADAS.....</b>	<b>6</b>
<b>2. TYRIMO TIKSLAS.....</b>	<b>11</b>
<b>3. TYRIMO UŽDAVINIAI.....</b>	<b>11</b>
<b>4. MOKSLINĖ DARBO REIKŠMĖ IR NAUJUMAS.....</b>	<b>12</b>
<b>5. GINAMIEJI TEIGINIAI.....</b>	<b>13</b>
<b>6. LITERATŪROS APŽVALGA.....</b>	<b>14</b>
6.1. Endotelio funkcija ir disfunkcija.....	14
6.2. Endotelio funkcijos tyrimas.....	17
6.2.1. Invaziniai endotelio funkcijos tyrimo metodai.....	19
6.2.2. Neinvaziniai endotelio funkcijos tyrimo metodai.....	21
6.2.2.1. Žasto arterijos reaktyvumo matavimas.....	21
6.2.2.2. Arterijų standumo tyrimai.....	24
6.3. Endotelio pažeidimo žymenys.....	28
6.3.1. Krešumo faktoriai.....	28
6.3.2. Adhezijos molekulės.....	31
6.3.2.1. <i>VCAM-1</i> ir <i>ICAM-1</i> sąsaja su kardiovaskulinėmis komplikacijomis.....	37
6.3.2.2. Širdies operacijos įtaka <i>VCAM-1</i> ir <i>ICAM-1</i> koncentracijos pokyčiams.....	38
6.3.2.3. <i>VCAM-1</i> ir <i>ICAM-1</i> sąsaja su organų pažeidimu .....	39
6.3.3. C-reaktyvusis baltymas .....	41
6.3.3.1. <i>hs-CRP</i> sąsaja su kardiovaskulinėmis komplikacijomis.....	43
<b>7. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA.....</b>	<b>46</b>
7.1. Tiriamieji.....	46
7.2. Anestezijos ir operacijos metodika.....	47
7.3. Laboratorinių tyrimų medžiaga ir metodai.....	49
7.4. Duomenų rinkimas.....	51
7.5. Duomenų statistinė analizė.....	52

<b>8. TYRIMŲ REZULTATAI.....</b>	<b>54</b>
8.1. Pooperacinis laikotarpis ir kardiovaskulinės komplikacijos	54
8.2. Ribinės endotelio pažeidimo žymenų vertės pasirinkimas...	60
8.3. Priešoperacinės <i>hs-CRP</i> koncentracijos ryšys su kardiovaskulinėmis komplikacijomis.....	61
8.4. Priešoperacinės <i>sVCAM-1</i> koncentracijos ryšys su kardiovaskulinėmis komplikacijomis.....	64
8.5. Kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnių analizė.....	66
8.6. Nepriklausomi kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksniai.....	67
8.7. <i>hs-CRP</i> , <i>sVCAM-1</i> ir <i>sICAM-1</i> koncentracijos pokytis po operacijos.....	68
8.8. Pooperacinės <i>hs-CRP</i> , <i>sVCAM-1</i> , <i>sICAM-1</i> koncentracijos ryšys su kardiovaskulinėmis komplikacijomis.....	69
<b>9. REZULTATŲ APTARIMAS.....</b>	<b>71</b>
<b>10. IŠVADOS.....</b>	<b>80</b>
<b>11. PRAKTINĖS KLINIKINĖS REKOMENDACIJOS.....</b>	<b>81</b>
<b>12. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....</b>	<b>82</b>
<b>13. SPAUSDINTI DARBAI.....</b>	<b>109</b>
<b>14. KONFERENCIJOSE SKAITYTI PRANEŠIMAI.....</b>	<b>110</b>

## SANTRUMPOS

Santrumpos	Paaiškinimas
sVCAM-1	tirpi kraujagyslių adhezijos molekulė (angl. <i>soluble vascular cell adhesion molecule</i> )
sICAM-1	tirpi tarpląstelinės sąveikos adhezijos molekulė (angl. <i>soluble intercellular adhesion molecule</i> )
hs-CRP	didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas (angl. <i>high sensitivity C-reactive protein</i> )
AVJO	aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija
DKA	dirbtinė kraujo apytaka
ELISA	imunofermentinis antikūnų nustatymo metodas (angl. <i>enzyme linked immunosorbent assay</i> )
ROC	gautų duomenų efektyvumą charakterizuojančios kreivės (angl. <i>receiver operator characteristic</i> )
NO	azoto monoksidas (angl. <i>nitric oxide</i> )
NOS	azoto monoksido sintazė (angl. <i>nitric oxide synthase</i> )
EuroSCORE	Europos sistema širdies operacijos rizikai įvertinti (angl. <i>European system for cardiac operative risk evaluation</i> )

## 1. ĮVADAS

Širdies chirurgija yra pripažintas išeminės širdies ligos, vožtuvų patologijos ir įgimtų širdies ydų gydymo būdas. Nors gerėja priešoperacinis ligonių paruošimas, tobulėja chirurgijos technika bei pacientų gydymas reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje, pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos sukelia daugiausiai problemų po širdies operacijų [1]. Širdies ritmo sutrikimai (prieširdžių virpėjimas), miokardo infarktas, mažo širdies išmetimo tūrio sindromas (inotropinių medikamentų ar intraaortinės balioninės kontrapulsacijos poreikis) bei išeminis galvos smegenų insultas yra dažniausiai pasitaikančios kardiovaskulinės komplikacijos po širdies operacijų [2]. Pooperacinės komplikacijos pailgina pacientų hospitalizacijos laikotarpį, padidina mirštamumą ir pacientų gydymo išlaidas[1]. Priklausomai nuo pacientų amžiaus 30 dienų mirštamumas po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų svyruoja nuo 1,3 iki 4,2 % [3, 4]. Pooperacinių komplikacijų išsivystymą lemia ne tik pacientų amžius, funkcinė būklė prieš operaciją, lydinčys susirgimai, bet ir atliekama chirurginė intervencija.

Operacinės rizikos įvertinimas prieš širdies operaciją padeda išskirti pacientus, priklausančius mažai, vidutinei ar didelės rizikos grupei. Amžius, lytis, kairio skilvelio išstūmimo frakcija, operacijos skubumas, kritinė priešoperacinė būklė, pakartotina operacija, nestabili krūtinės angina, ūminis miokardo infarktas yra klasikiniai rizikos veiksniai [5-8]. Operacinei rizikai įvertinti, t.y. spėjamam 30 dienų mirštamumui nustatyti yra naudojamos tam tikros „rizikos skalės“. Europoje dažniausiai naudojama Europinė Širdies Operacijos Rizikos Įvertinimo Sistema (standartinė EuroSCORE ir logistinė EuroSCORE) [6, 7] ir PARSONNET skalės [8]. Tačiau minėtos rizikos skalės parodo įvairių priešoperacinių rizikos veiksnių kombinacijos santykį su spėjamu pooperaciniu mirštamumu, bet ne pooperacinių komplikacijų riziką kiekvienam pacientui atskirai.

Pastaruoju metu didelis dėmesys skiriamas kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnių ir pacientų su didele kardiovaskulinių komplikacijų rizika nustatymui bei kardiovaskulinių komplikacijų prevencijai. Gliukozės apykaitos sutrikimas, visceralinis nutukimas, arterinė hipertenzija ir dislipidemija yra žinomi miokardo infarkto, išeminės širdies ligos, išeminio galvos smegenų insulto bei periferinių kraujagyslių aterosklerozės rizikos veiksniai. Visuma šių veiksnių dar vadinama metaboliniu sindromu. Terminas ir diagnostikos kriterijai pasiūlyti Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) ir Nacionalinės Cholesterolio Švietimo Programos Ekspertų Grupės trečio pranešimo dėl suaugusiems padidėjusio cholesterolio kiekio kraujyje nustatymo, įvertinimo ir gydymo (NCEP ATP III) [9, 10]. Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas metabolinis sindromas, išeminės širdies ligos ir insulto rizika padidėjo 3 kartus. Mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų taip pat buvo didesnis pacientų, turinčių metabolinį sindromą, grupėje, palyginus su pacientais, kuriems metabolinis sindromas nebuvo nustatytas [11].

Uždegimas svarbus aterosklerozės išsivystymui ir progresavimui. Manoma, kad net 80% staigių mirčių dėl širdies vainikinių arterijų patologijos yra susiję su uždegiminiu procesu širdies vainikinėse arterijose [12]. Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamas uždegiminės reakcijos žymuo yra C-reaktyvusis baltymas (CRB) [13]. Tiriama ir kiti uždegiminiai žymenys: interleukinas-6 (IL-6), navikų nekrozės faktorius- $\alpha$  (*TNF- $\alpha$* ), tirpios tarpląstelinės sąveikos ir kraujagyslių adhezijos molekulės bei mieloperoksidazės (MPO) [13-16] koncentracijos, krešumo sistemos - audinių plazminogeno aktyvatoriaus (aPA) [17], von Willebrand faktoriaus (vWf) [18] ir trombomodulino (TM) [19] įtaka ūminių išeminių sindromų išsivystymui. Tyrimais įrodyta, kad padidėjęs homocisteino (oksidacinio streso žymens) kiekis plazmoje yra svarbus ne tik išeminės širdies ligos progresavimui, bet ir ankstyvoje aterogenezeje [20].

Endotelio funkcijos sutrikimas (disfunkcija) - būklė, apibūdinama padidėjusia adhezijos molekulių ekspresija, padidėjusia prouždegiminių veiksnių ir protrombotinių faktorių sinteze bei sutrikusia kraujagyslių tono reguliacija - yra taip pat siejamas su padidėjusia kardiovaskuline rizika [21]. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad endotelio disfunkcija yra mirties dėl kardiovaskulinės patologijos, miokardo infarkto bei poreikio revaskuliarizacijos procedūroms (perkutaninės transluminalinės vainikinių arterijų angioplastikos ar aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos) išsivystymo rizikos veiksnys [22, 23].

Širdies operacija yra agresyvi procedūra, stipriai veikianti ir kraujagyslių endotelį [24]. Didžioji dalis kardiochirurginių operacijų yra atliekamos panaudojant dirbtinę kraujo apytaką. Kraujo kontaktas su dirbtinės kraujo apytakos sistema, išeminis/reperfuzinis audinių pažeidimas, kūno temperatūros pokyčiai, endotoksinų patekimas į kraują operacijos metu, pakitusios kraujo reologinės savybės, nefiziologinė kraujotaka bei pati operacinė trauma [25] turi įtakos sisteminio uždegiminio atsako sindromo išsivystymui ir didina pooperacinių komplikacijų dažnį [26]. Uždegiminės reakcijos metu aktyvuojama komplemento sistema, endotelio ląstelės ir polimorfonukleariniai granulocitai, todėl padidėja azoto monoksido sekrecija, endotelinių, trombocitų aktyvacijos faktoriaus, citokinių, proteazių, arachidoninės rūgšties metabolitų, laisvųjų deguonies radikalų bei trombino sintezė [27]. Lokaliai endotelio pažeidimui būdingas barjerinės funkcijos sutrikimas, vazokonstrikcija, hiperkoaguliacija, neutrofilų adhezija ir lygiųjų raumenų proliferacija [28-32]. Tokio pobūdžio lokalūs sutrikimai yra normalus apsauginis organizmo atsakas apribojantis infekcijos ar traumos pažeistą audinį. Dirbtinė kraujo apytaka sukelia generalizuotą endotelio pažeidimą, kuris įtakoja pacientų po širdies operacijos ankstyvą pooperacinį periodą [31]:

- dėl padidėjusios vazokonstrikcinių medžiagų ir sumažėjusios vazodilatatorių gamybos predisponuojamas širdies vainikinių arterijų ir naujai suformuotų aortos vainikinių jungčių spazmas, todėl padidėja miokardo pažeidimo tikimybė [31];



- endotelio paviršiuje padidėja audinių faktoriaus ekspresija ir trombino gamyba, kuris savo ruožtu skatina fibrino susidarymą, jo susikaupimą smulkiose kraujagyslėse ir mikrocirkuliacijos sutrikdymą. Dėl sumažėjusio trombomodulino gamybos dar labiau didinama prokoaguliacinė būklė. Kartu aktyvinama ir antikoaguliacinė sistema, todėl gali išsivystyti sunaudojimo koagulopatija [31, 33];

- ant endotelio paviršiaus padidėja adhezijos molekulių ekspresija; dėka šių molekulių neutrofilai prisijungia prie endotelio ląstelių, migruoja į subendotelinį tarpą, atpalaiduoja laisvus deguonies radikalus, proteazes, elastazes ir sukelia endotelio ląstelių ir organų pažeidimą [34].

Tačiau generalizuoto endotelio pažeidimo klinikinė pasekmė gali labai skirtis: nuo visiško pasveikimo iki neurokognityvinės disfunkcijos [35], širdies nepakankamumo [36], miokardo [37], inkstų ir kepenų pažeidimo bei koagulopatijos [33, 34, 38-41]. Dauginio organų disfunkcijos sindromo išsivystymas po širdies operacijos yra susijęs su padidėjusiu pacientų mirštamumu intensyvios terapijos skyriuje [42, 43].

Uždegimo žymenys, didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas (*hs-CRP*) [44], tirpios kraujagyslių ir tarpląstelinės sąveikos adhezijos molekulės (*sVCAM-1* ir *sICAM-1*) buvo naudojami kaip endotelio pažeidimo žymenys [45, 46] nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas pacientams, sergantiems išemine širdies liga [47, 48]. Prognostinė *sVCAM-1* ir *sICAM-1* vertė nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, atliktos naudojant dirbtinę kraujo apytaką, nebuvo tirta. Studijų, tiriančių nespecifinio uždegimo žymens (C-reaktyviojo baltymo koncentracijos, nustatytos didelio jautrumo metodu prieš širdies operaciją) prognostinę reikšmę kardiovaskulinių komplikacijų išsivystymui artimu pooperaciniu laikotarpiu atlikta nedaug [49, 50]. Keleta autorių vertino endotelio pažeidimą/disfunkciją atspindinčių žymenų - *sVCAM-1* ir *sICAM-1*-pooperacinę koncentracijos ryšį su kardiovaskulinėmis komplikacijomis po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų. Atliktų studijų imtys buvo mažos, o rezultatai nevienareikšmiai.

Mokslinių darbų, tiriančių prognozinę endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų reikšmę nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas pacientams, kuriems atliekama aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija, Lietuvoje nėra atlikta.

## 2. TYRIMO TIKSLAS

Nustatyti endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų reikšmę, nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis.

## 3. TYRIMO UŽDAVINIAI

1. Ištirti priešoperacinį endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų, *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1*, sąryšį su pooperacinėmis kardiovaskulinėmis komplikacijomis pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų.
2. Įvertinti aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis, įtaką *hs-CRP*, *sICAM-1* ir *sVCAM-1* koncentracijos pokyčiams.
3. Ištirti pooperacinį *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1*, koncentracijos ryšį su pooperacinėmis kardiovaskulinėmis komplikacijomis pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos.

#### 4. MOKSLINĖ DARBO REIKŠMĖ IR NAUJUMAS

1. Ištirtos pacientų, kuriems atliekama aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija, *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* perioperacinės koncentracijos ir gauti rezultatai palyginti su kitų autorių duomenimis.
2. Įvertinta priešoperacinės *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracijos prognostinė reikšmė nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų.
3. Atsižvelgiant į endotelio pažeidimo žymenis, įvertinti pripažinti kardiovaskulinių komplikacijų po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos rizikos veiksniai.
4. Įvertinta pooperacinės *hs-CRP*, *sICAM-1* ir *sVCAM-1* koncentracijos koreliacija su pooperacinėmis kardiovaskulinėmis komplikacijomis pacientams, kuriems atlikta aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija.

## 5. GINAMIEJI TEIGINIAI

1. Didesnės priešoperacinės *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* žymenų koncentracijos yra nepriklausomi kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksniai pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos.
2. *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracijos lygis reikšmingai didesnis pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, atliktos naudojant dirbtinę kraujo apytaką, palyginus su priešoperacine koncentracija.
3. Pooperacinė *hs-CRP*, *sICAM-1* ir *sVCAM-1* koncentracija didesnė pacientams, kuriems pasireiškė kardiovaskulinės komplikacijos, palyginus su pacientais, kuriems kardiovaskulinių komplikacijų po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos nebuvo.

## 6. LITERATŪROS APŽVALGA

### 6.1. Endotelio funkcija ir disfunkcija

Endotelio ląstelės sudaro vidinį kraujagyslių sluoksnį, kuris yra svarbus barjeras ląstelių ir molekulių (gliukozės, amino rūgščių, albumino, lipidų) transportui iš kraujo į aplinkinius audinius ir ląsteles, taip pat joms būdinga sintetinė funkcija, nuo kurios priklauso šie veiksniai:

- kraujagyslių tonuso reguliacija (vazodilatacinių veiksnių - prostaciklino, azoto monoksido, bradikinino ir vazokonstrikcinių veiksnių - tromboksano A<sub>2</sub>, angiotenzino II, leukotrienų, laisvųjų radikalų, endotelino-1 sintezė) [51-53];
- hemostazė ir krešėjimo reguliacija (prokoaguliacinių faktorių - von Willebrand faktoriaus (vWF), tromboksano A<sub>2</sub>, tromboplastino, V faktoriaus, trombocitus aktyvuojančio faktoriaus, audinių faktoriaus, plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 ir antitrombotinių faktorių - prostaciklino, proteino C, trombomodulino, antitrombino, plazminogeno aktyvatoriaus, heparino ir audinių faktoriaus inhibitoriaus sintezė) [51-53];
- anti ir pro-uždegiminių mediatorių sintezė ( $\alpha$  ir  $\beta$  chemokinių, E-selektino, P-selektino, adhezijos molekulių (*ICAM-1* ir *VCAM-1*), citokinių (IL-1, IL-6, IL-8), augimo faktoriaus (granulocitų monocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (KSF), monocitų KSF, makrofagų KSF) [51-53, 54].

Endotelio disfunkcija – patofiziologinė būklė, kuriai būdinga sutrikusi pusiausvyra tarp endotelio gaminamų vazodilatatorių ir vazokonstriktorių, padidėjusi adhezijos molekulių sintezė, sutrikusi uždegiminių ir endotelio ląstelių tarpusavio sąveika, padidėjusi protrombotinių faktorių gamyba ir oksidacinis stresas [21].

Nustatytas ryšys tarp endotelio pažeidimo/disfunkcijos ir aterosklerozės [55, 56], plautinės hipertenzijos [57], diabeto [28, 58], išeminio/reperfuzinio miokardo pakenkimo [59], transplantuoto organo kraujagyslių aterosklerozės [60, 61] bei stazinio širdies nepakankamumo [62] išsivystymo leidžia giliau pažvelgti į kardiovaskulinių ligų patogenezę.

Širdies vainikinių arterijų pažeidimo vietose nustatyta vazokonstrikcija yra siejama su endotelio disfunkcija ir padidėjusia endotelino -1 (endotelyje gaminamo galingo vazokonstriktoriaus) sinteze [63]. Vazokonstrikcija stebima ne tik stambiose arterijose, bet ir *vasa vasorum* kraujagyslėse [64], kurios yra sudarytos tik iš lygiųjų raumenų sluoksnio ir endotelio [64]. Dėl *vasa vasorum* vazokonstrikcijos sukeliama maitinamos arterijos sienelės išemija, vyksta neovaskuliarizacija, aterosklerozinėse plokštelėse padidėja makrofagų kiekis, formuojasi naujos hemoragijos ir sutrikdoma kraujotaka vainikinėse arterijose [65]. Pastarojo laikotarpio tyrimai parodė, kad ūminis išeminis sindromas ar staigi mirtis dėl išeminės širdies ligos nebūtinai yra susiję su ryškiais pakitimais širdies vainikinėse arterijose [66, 67]. Net daugiau kaip 50% pacientų, kuriems niekada nebuvo nustatyta vainikinių arterijų patologija, mirties priežastimi buvo staigi išeminė mirtis [68].

Manoma, kad naujai atsiradęs kraujotakos sutrikimas pažeistoje vainikinėje arterijoje (angl. *no-reflow* fenomenas) ir progresuojantis miokardo pakenkimas po to, kai kraujotaka atstatoma perkutaninės transluminalinės vainikinių arterijų angioplastikos metu, yra pasekmė padidėjusios endotelino-1 koncentracijos ir vazokonstrikcijos dėl reperfuzijos sukeltos endotelio disfunkcijos [69]. Yra duomenų, rodančių, kad amino rūgšties L-arginino (NO sintezės šaltinis) [70] ar angiotenzino antagonistų [71] panaudojimas galėtų sumažinti reperfuzinį miokardo pažeidimą.

Nustatyta koreliacija tarp sutrikusio miokardo kraujotakos atsako į padidėjusį jos poreikį ir širdies nepakankamumo progresavimo [72]. Kadangi širdies vainikinių arterijų kraujotaka priklauso nuo endotelio funkcijos, tai leidžia manyti apie endotelio disfunkcijos, besikartojančių miokardo išemijos epizodų, nedidelių miokardo nekrozės zonų ir širdies nepakankamumo ryšį. Endotelio disfunkcija buvo nustatyta pacientams su ankstyvu asimptominiu ir simptominiu širdies nepakankamumu [62, 73]. Asmenims be reikšmingos širdies vainikinių arterijų ligos endotelio disfunkcija buvo širdies vainikinių arterijų kraujotakos sutrikimo priežastis [74, 75], o pacientams, turintiems širdinį - X sindromą, nustatyti subendokardiniai kraujotakos sutrikimai [76].

Endotelio disfunkcija - nepriklausomai nuo kitų klasikinių kardiovaskulinės rizikos veiksnių (SCORE modelis) [77] - patikimai nuspėjo kardiovaskulines komplikacijas pacientams gerokai prieš aterosklerozės išsivystymą [78]. Pacientai, kuriems nustatyta endotelio disfunkcija, turėjo didesnę galvos smegenų išeminio insulto, ūminio miokardo infarkto, nestabilios krūtinės anginos, išeminės kilmės skilvelių virpėjimo, poreikio revaskuliarizacijos procedūroms (perkutaninė transluminalinė vainikinių arterijų angioplastika ar aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija) ir mirties dėl išeminės širdies ligos riziką [55, 56, 79, 80].

Gydymas statiniais [81] ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais [82] pagerino endotelio funkciją ir buvo susijęs su mažesniu pacientų, kuriems nustatyta didelė kardiovaskulinių komplikacijų rizika sergamumu bei mirštamumu dėl kardiovaskulinių ligų [83]. Kitose klinikinėse studijose endotelio funkcijos pagerėjimas periferinėse ir širdies vainikininėse arterijose, taikant pakaitinę hormonų terapiją moterims menopauzės laikotarpiu, nesumažino kardiovaskulinių komplikacijų rizikos [84].

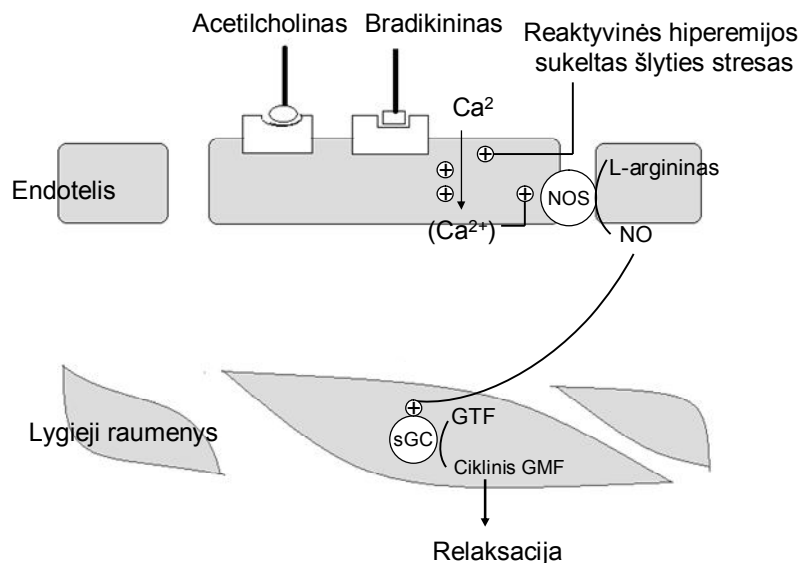


## 6.2. Endotelio funkcijos tyrimas

Endotelio disfunkcija buvo nustatyta pacientams, turintiems tokius kardiovaskulinės rizikos veiksnius, kaip: diabetas, pirminė arterinė hipertenzija ar nutukimas, dar prieš aterosklerozės išsivystymą. Atlikti tyrimai rodo, kad priemonės, pagerinančios endotelio funkciją, taip pat sumažina ir kardiovaskulinių komplikacijų riziką. Todėl endotelio funkcijos tyrimas - nesvarbu, ar jis būtų tiesioginis, ar ne - gali padėti atrinkti pacientus, turinčius padidėjusią kardiovaskulinių komplikacijų riziką.

Endotelio funkcijos tyrimų pradžia siekia 1980 metus, kai R.F. Furchgott ir bendraautorai, eksperimentinio tyrimo metu paveikus triušio krūtininės aortos segmentą acetilcholinu, pastebėjo kraujagyslės segmento vazokonstrikciją. Išsaugojus aortos segmento endotelio ląsteles, acetilcholinus sukėlė vazorelaksaciją [85]. Šis mechanizmas dabar žinomas kaip nuo endotelio priklausoma vazodilatacija dėl endotelyje pastoviai iš amino rūgšties L-arginino, dalyvaujant endotelio *NO* sintazei (*eNOS*) [86], gaminamo azoto monoksido. Be sukeltos vazodilatacijos, *NO* slopina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, trombocitų adheziją ir agregaciją, prouždegiminių citokinų ir adhezijos molekulių ekspresiją ant leukocitų paviršiaus [87]. Tokiu būdu *NO* apsaugo kraujagysles nuo aterosklerozės ir trombozės išsivystymo [88].

Kadangi endotelio disfunkcija yra generalizuoto pobūdžio, ji gali būti nustatoma tiek tiriant širdies vainikines arterijas, tiek ir periferines kraujagysles. Tiriant endotelio funkciją, matuojamas endotelio ląstelių atsakas į mechaninį ar farmakologinį dirgiklius. Mechaninės stimuliacijos metu, *NO* sintezė ir atpalaidavimas endotelyje yra skatinami dėl reaktyvinės hiperemijos sukulto šlyties streso (tėkmės sąlygotos žasto arterijos dilatacijos tyrimas). Farmakologinės stimuliacijos metu naudojami testai su acetilcholinu ar  $\beta$ -adrenoceptiniais inhaliaciniais agonistais (1 paveikslas) [22].



## 1 paveikslas. Endotelio atsakas į mechaninį ir farmakologinį dirgiklius pagal

A. Lerman [22]

$Ca^{2+}$  – kalcio jonai; NO – azoto monoksidas (kraujagyslių relaksacijos veiksnys); cGC – citoplazmos guanilateciklazė; GTF – gliutaryl-tri-fosfatas; Ciklinis GMF – ciklinis gliutaryl-mono-fosfatas; NOS – azoto monoksido sintazė;

Nors dauguma autorių endotelio funkcijos sutrikimą (endotelio disfunkciją) apibūdina kaip nuo NO priklausomos vazodilatacijos sutrikimą, tačiau šis terminas yra daug platesnis ir apima tiek sutrikusią NO sintezę, tiek sutrikusį NO biologinį prieinamumą [89] bei pusiausvyros tarp endotelio gaminamų vazorelaksacinių ir vazokonstrikcinių medžiagų sutrikimą.

Klinikiniuose tyrimuose endotelio funkcijai įvertinti yra naudojami invaziniai (acetilcholino infuzija tiesiogiai į širdies vainikines arterijas bei žasto arteriją) ir neinvaziniai (žasto arterijos reaktyvumo tyrimas ultragarsu, pulsinės tūrio bangos (PTB) ir pulsinės spaudimo bangos (PSB) analizė fotopletizmografu) tyrimo metodai. Endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų (endotelio gaminami krešumo faktoriai, adhezijos molekulės) nustatymas kraujyje yra netiesioginis, endotelio funkcijos tyrimas [90, 91], kuris nereikalauja brangios aparatūros, yra mažai invaziškas.

### **6.2.1. Invaziniai endotelio funkcijos tyrimo metodai**

Įvairūs metodai buvo naudoti siekiant nustatyti endotelio aktyvaciją, pažeidimą ar disfunkciją. Kadangi endotelio disfunkcija yra generalizuoto pobūdžio, tai endotelio funkciją galima įvertinti tiriant tiek periferines, tiek ir širdies vainikines arterijas [92, 93].

Širdies vainikinių kraujagyslių endotelio funkcija nustatoma infuzuojant acetilcholiną tiesiai į vainikinę arteriją. Acetilcholiną (Ach), stimuliuodamas kraujagyslių endotelio muskarininius receptorius (nuo endotelio priklausomas vazomotorinis atsakas), padidina endotelio ląstelėse *NO* (vazodilacinio faktoriaus) gamybą ir sekreciją [94]. Testo metu pacientams su normalia endotelio funkcija pasireiškia nedidelė vazodilatacija. Tačiau esant endotelio disfunkcijai, stebima paradoksinė vazokonstrikcija [95]. Daugeliu atvejų, įvykus ūminiam išeminiam sindromui, vainikinėse arterijose angiografijos metu nerandama jokių arba randami tik minimalūs pakitimai [96, 97]. Todėl, vertinant vainikinių arterijų vazodilacinį atsaką į acetilcholino infuziją, galima išskirti pacientus, turinčius padidėjusią ūminių išeminių sindromų, mirties dėl išeminės širdies ligos bei išeminio insulto riziką [55, 98].

Didesniam procentui pacientų, kuriems stebėjimo laikotarpiu nebuvo kardiovaskulinių komplikacijų, nustatyta vainikinių širdies arterijų vazodilatacija kaip atsakas į acetilcholino infuziją, palyginus su pacientais, kuriems pasireiškė kardiovaskulinės komplikacijos [55]. A.Šimaitis atliko Ach testą pacientams, kuriems vainikinių arterijų angiografijos metu rasti minimalūs širdies vainikinių arterijų pažeidimai (arterijos spindžio susiaurėjimas mažesnis nei 25%). Rūkantiems pacientams, taip pat III ir IV klasės krūtinės anginą (remiantis Kanados kardiologų draugijos krūtinės anginos klasifikacija) turintiems pacientams esant arterinei hipertenzijai buvo ryškesnis vazokonstrikcinis atsakas į Ach infuziją [99].

Perspektyvinės studijos metu, 308 ligoniams buvo atlikta vainikinių arterijų angiografija ir vertinta arterijų endotelio funkcija taikant Ach (endotelio sąlygota vazodilatacija) ir natrio nitroprusido infuziją (nuo endotelio nepriklausoma vazodilatacija) tiesiogiai į širdies vainikines arterijas. Pacientai buvo stebimi 46,3 mėnesius pažymint kardiovaskulines komplikacijas (mirtis, miokardo infarktas, išeminis galvos smegenų insultas ir nestabili krūtinės angina). Pacientams, kuriems buvo vainikinių arterijų vazokonstrikcija infuzuojant acetilcholimą, nustatytas statistiškai patikimai didesnis išeminių komplikacijų skaičius, palyginus su pacientų grupe, kuriems tyrimo metu buvo gauta vazodilatacija (13% ir 9,4%,  $p = 0,003$ ). Tuo tarpu vazodilatacinis atsakas į natrio nitroprusido infuziją abiejose pacientų grupėse nesiskyrė [80].

Pacientams, sergantiems išemine širdies liga, nustatyta koreliacija tarp širdies vainikinių arterijų endotelio disfunkcijos ir kardiovaskulinės ligos progresavimo bei kardiovaskulinių komplikacijų. Pasireiškė didesnė širdies vainikinių arterijų vazokonstrikcija skiriant acetilcholino infuziją pacientams, patyrusiems kardiovaskulines komplikacijas, palyginus su pacientais, kuriems stebėjimo laikotarpiu kardiovaskulinių komplikacijų nebuvo [55].

Generalizuotą endotelio funkcijos sutrikimo pobūdį parodo ryšys tarp endotelio disfunkcijos, nustatytos širdies vainikinėse arterijose, ir kardiovaskulinių komplikacijų, stebimų periferinėse kraujagyslėse [98].

Atlikti tyrimai rodo, kad periferinės arterijos taip pat yra tinkamos endotelio funkcijos įvertinimui ir gali būti naudojamos kaip alternatyva širdies vainikinių arterijų endotelio funkcijos tyrimui. 281 pacientui, kuriems nustatyta širdies vainikinių arterijų liga, taikyta acetilcholino infuzija į periferinę arteriją ir veninės okliuzinės pletizmografijos metodu matuotas dilbio kraujagyslių pasipriešinimas [100]. Didesnę kardiovaskulinių komplikacijų - mirties dėl išeminės širdies ligos, ūminio miokardo infarkto, išeminio galvos smegenų insulto, poreikio aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos ar periferinių arterijų revaskuliarizacijos - riziką per 4,5 metų stebėjimo laikotarpį turėjo pacientai, kuriems nustatyta blogesnė dilbio kraujotaka [100].

## *Metodo trūkumai*

Nors endotelio funkcijos tyrimas skiriant acetilcholino infuziją į širdies vainikines arterijas yra laikomas auksiniu standartu, bet jo invaziškumas, didelė tyrimo kaina, ypatingo patyrimo ir specialios technikos poreikis apsunkina platesnį šio metodo naudojimą. Invazinis žasto arterijos endotelio funkcijos tyrimas taip pat sukelia papildomą riziką pacientui. Be to, procedūra ilgai trunka, jos metu reikalinga brangi aparatūra ir būtinas personalo apmokymas. Dėl anksčiau paminėtų trūkumų invazinio endotelio funkcijos tyrimo mes nenaudojome savo darbe.

### **6.2.2. Neinvaziniai endotelio funkcijos tyrimo metodai**

#### **6.2.2.1. Žasto arterijos reaktyvumo matavimas**

Atliekant žasto arterijos reaktyvumo matavimą, įvertinama nuo endotelio priklausomos reaktyvios hiperemijos sąlygota žasto arterijos vazodilatacija [101]. Šis endotelio funkcijos tyrimas yra mažiau invazyvus palyginus su intraarterine acetilcholino infuzija [102] ir yra plačiai naudojamas klinikinėse studijose asimptomiems pacientams, kuriems širdies vainikinių arterijų angiografija netaikytina.

Tyrimo metu dėl reaktyvios hiperemijos sukkelto hemodinaminio šlyties streso padidėja *NO* [103] atpalaidavimas iš endotelio ląstelių. Mėginys atliekamas įprastinio kraujagyslių ultragarsinio tyrimo metu, naudojant didelio tikslumo ultragarsinį prietaisą. Endotelio sąlygojama vazodilatacija sukeliama apjuosiant standartinę kraujospūdžio aparato manžetę dilbio viduriniame trečdalyje, 5 minutes išlaikant ją pripūstą apie 100 mmHg stulpelio virš sistolinio arterinio kraujospūdžio ir staiga ją atleidžiant.

Žasto arterijos diametro matavimai atliekami po 45 ir 60 sekundžių nuo manžetės atleidimo. Arterijos diametrų (D) pakitimai po reaktyvios hiperemijos (tėkmės sąlygojama dilatacija – TSD) lyginami su išeties matavimais ramybėje.

Rasta koreliacija tarp žasto arterijos vazodilatacijos ir angiografijos metu nustatytos širdies vainikinių arterijų pažeidimo apimties bei laipsnio [104]. Sutrikusi žasto arterijos vazodilatacija koreliavo su endotelio funkcijos sutrikimu, nustatytu širdies vainikinėse arterijose skiriant acetilcholino infuziją [105]. Didesnę kardiovaskulinių komplikacijų riziką turėjo krūtinės angina sergantys pacientai, kuriems nustatyta mažesnė žasto arterijos vazodilatacija [106].

187 pacientams prieš planinę kraujagyslių operaciją endotelio funkcija įvertinta atliekant žasto arterijos tėkmės sąlygotos dilatacijos mėginį; rastas ryšys tarp endotelio disfunkcijos ir didesnės pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų - mirties, ūminio miokardo infarkto, nestabilios krūtinės anginos priepuolio, skilvelių virpėjimo ir išeminio galvos smegenų insulto išsivystymo rizikos per 30 d. po operacijos. Priešoperacinė žasto arterijos tėkmės sąlygota dilatacija buvo statistškai patikimai mažesnė pacientams, kurie po operacijos patyrė kardiovaskulines komplikacijas, palyginus su pacientais, kuriems komplikacijų nebuvo ( $4,9 \pm 3,1\%$  ir  $7,3 \pm 5\%$ ,  $P < 0,001$ ) [23].

Pacientams, kuriems skiriant antihipertenzinį gydymą gautas tėkmės sąlygotos žasto arterijos vazodilatacijos pagerėjimas per 67 mėn. stebėjimo laikotarpį, nustatytas statistškai patikimai mažesnis kardiovaskulinių komplikacijų dažnis [83].

Tačiau kai kurios studijos pateikia priešingus rezultatus. R.Fathi atliktame tyrime žasto arterijos reaktyvumas nebuvo nepriklausomas kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnys 444 pacientams, turintiems įvairaus dydžio kardiovaskulinę riziką [107].

Manoma, kad endotelio disfunkcija atspindi kumuliacinį įvairių kardiovaskulinės ligos rizikos veiksnių, žalojančių kraujagyslių sienelę, poveikį. Todėl, nepaisant prieštaringų rezultatų, beveik visos studijos nurodo sąsają tarp endotelio disfunkcijos ir aterosklerozės išsivystymo bei progresavimo.

#### *Metodo trūkumai*

Žasto arterijos reaktyvumo tyrimas yra pakankamai tikslus neinvazinis endotelio funkcijos tyrimas, tačiau metodas turi ir trūkumų. Matavimui atlikti reikalinga brangi aparatūra. Be to, tyrimas reikalauja daug laiko, o duomenys labai priklauso nuo tiriančiojo asmens. Šiam metodui būdingas rezultatų nukrypimas iki 25%, atliekant matavimus tam pačiam asmeniui skirtingu paros metu. Žasto arterijos tėkmės sąlygotos dilatacijos tyrimo tikslumas priklauso nuo žasto arterijos spindžio, o vertė – nuo tyrimo protokolo, naudojamo žasto arterijos vazodilatacijai sukelti, kuris labai skiriasi tarp klinikinius tyrimus atliekančių centrų [102]. Žasto reaktyvumo matavimo netaikėme savo ligoniams dėl problematiško tyrimo atlikimo pooperaciniu laikotarpiu.

### **6.2.2.2. Arterijų standumo tyrimai**

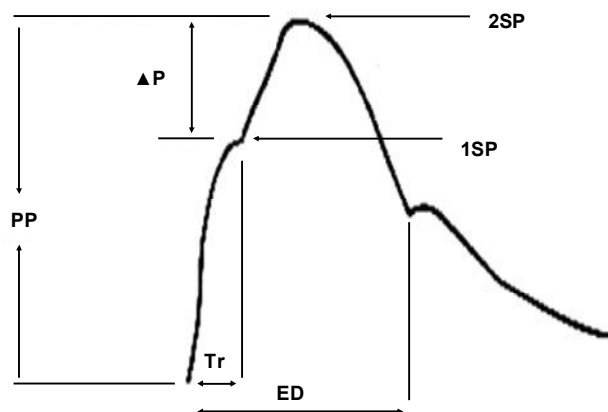
Pulsinės spaudimo bangos (PSB) ir pulsinės tūrio bangos (PTB) analizė yra neinvaziniai arterijų standumo tyrimai, tiesiogiai atspindintys endotelio sintetinamo azoto monoksido prieinamumą. Šių tyrimų metu taikant provokacinį salbutamolio testą galima įvertinti arterijų endotelio funkciją. Salbutamolis, veikdamas per L-arginino-NO grandį, stimuliuoja azoto monoksido sintezę endotelio ląstelėse (endotelio sąlygota vazodilatacija) [108].

Sisteminis arterijų standumas priklauso nuo kraujagyslių tonuso, kurį lemia simpatinės nervų sistemos aktyvumas, katecholaminų ir kortizolio kiekis kraujyje, bei arterijų elastingumo. Arterijų standumas turi įtakos pulsinės bangos atspindžio amplitudei ir greičiui. Arterijų standumo rodikliai, apskaičiuoti iš pulsinės bangos, naudojami kairiam skilveliui sistolės metu tenkančio krūvio, jautrumo miokardo išemijai bei kardiovaskulinės rizikos nustatymui. Nustatytas ryšys tarp arterijų standumo ir krūtinės anginos, miokardo infarkto išsivystymo rizikos bei revaskuliarizacijos procedūrų poreikio [109].

#### **Pulsinės spaudimo bangos analizė**

Šiuo metodu arterijų standumas ir bangos atspindys išmatuojamas naudojant stipininės arterijos aplanacinę tonometriją, kurios metu atkuriamą centrinę aortos spaudimo banga [110]. Pagal centrinę aortos kraujo spaudimo bangos formą bendrą centrinių pulsinių spaudimą galima suskaidyti į dvi jo sudedamąsias dalis – pirminį pulsinių spaudimą, kurį sukuria kairysis skilvelis (KS), ir priedinį spaudimą (vėlyva sistolinė banga), atsirandantį dėl arterijų standumo poveikio pulsinės bangos atspindžiui (2 paveikslas). Didėjant aortos ir arterijų standumui, greitėja tiek kairio skilvelio, tiek iš periferinių arterijų ateinančios bangos greitis, tokiu būdu sistolės pabaigoje kraujo spaudimas padidėja [111]. Taigi centrinio aortos spaudimo padidėjimas yra ankstyvos spaudimo bangos refleksijos išraiška.





## 2 paveikslas. Pulsinė spaudimo banga

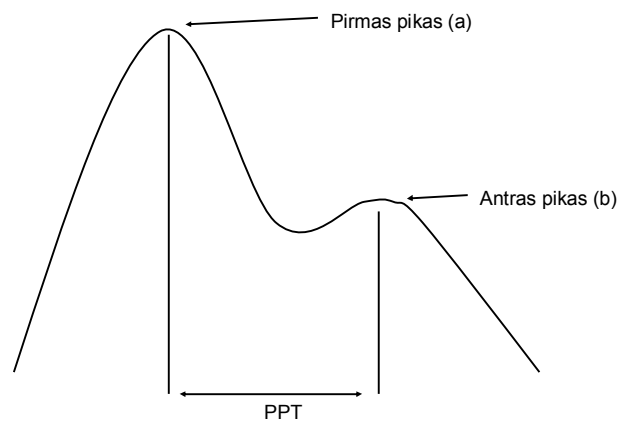
$\Delta P$  – spaudimo skirtumas tarp antro ir pirmo sistolinių pikų; 1SP – pirmas sistolinis pikas (kairio skilvelio sukelta ankstyva sistolinė banga); 2SP – antras sistolinis pikas (vėlyva sistolinė banga, atsirandanti dėl arterijų standumo poveikio pulsinės bangos atspindžiui); PP – pulsinis spaudimas. ED – kairio skilvelio išstūmimo trukmė; Tr – laikas nuo arterinės bangos pagrindo iki bangos atspindžio;  $AIx \% = \Delta P / PP \times 100 \%$ ; AI – augmentacijos indeksas.

Spaudimo padidėjimas (AP) ar augmentacijos indeksas (AI) yra naudojami išreiškiant centrinės aortos spaudimo bangos augmentaciją [110]. Pulsinis spaudimas, kuris atspindi pulsinį kraujo spaudimo komponentą ir arterijų standumą [112] yra žinomas miokardo infarkto ir išeminio galvos smegenų insulto rizikos veiksnys [113, 114]. Didesnę išeminės širdies ligos riziką turėjo pirmine arterine hipertenzija sergantys pacientai, kuriems nustatytas didesnis aortos standumas, palyginus su kontroline grupe [109]. J.Nurnberger nustatė koreliaciją tarp AI ir išeminės širdies ligos rizikos, įvertintos naudojant Europos kardiologų draugijos rizikos skalę, 144 pacientams, neturintiems širdies vainikinių arterijų patologijos [115].

Endotelio vazomotorinės funkcijos tyrimui I.B.Wilkinson ir bendraautorai panaudojo bronchodilatatorių salbutamolį. Buvo nustatyta neigiama koreliacija tarp padidėjusio cholesterolio koncentracijos lygio ir AIx sumažėjimo po salbutamolio inhaliacijos [116].

## Pulsinės tūrio bangos analizė

Pulsinės tūrio bangos analizė yra dar vienas neinvazinis endotelio funkcijos tyrimo būdas. Tyrimo metu naudojami akimi nematomi infraraudonieji spinduliai, kurie generuojami iš daviklio uždėto ant piršto ir per odą patenka į kapiliarų tinklą. Dalis spindulių yra absorbuojami raudonųjų kraujo kūnelių, dalis neabsorbuojama, o dalis išsklaidoma. Širdies ciklo metu keičiasi kraujagyslių prisipildymas krauju, todėl kinta ir absorbuojamų infraraudonųjų spindulių kiekis. Pagal tai, koks spindulių kiekis nebuvo absorbuotas, sprendžiama apie kraujo tūrio pakitimus kraujagyslėse. Tyrimo metu gaunama pulsinės tūrio bangos kreivė, susidedanti iš dviejų dalių. Pirminę bangą, gaunamą kraujui tekant iš širdies link piršto, sukuria kairysis skilvelis ir antrinės ar vėlyvosios bangos. Antrinė banga gaunama dėl spaudimo bangos refleksijos, spaudimo bangai atsispindėjus nuo periferinių arterijų (apatinės kūno dalies) ir kraujui tekant link širdies. Po to ši atspindžio banga grįžta ir pasiekia pirštą (3 paveikslas).



### **3 paveikslas. Pulsinė tūrio banga**

*PPT – laiko intervalas tarp sistolinės (pirminės) bangos piko (a) ir diastolinės (atspindžio) bangos piko (b), ms; RI, % =  $b / a \times 100$  %; RI – refleksijos indeksas.*

P.J.Chowienczyk pasiūlė fotopletyzmozografijos būdu tirti kraujagyslių reaktyvumą ir endotelio funkciją, matuojant sisteminių beta2 adrenerginio inhaliacinio agonisto – salbutamolio poveikį pulsinės tūrio bangos atspindžio indeksui (RI) [117]. Tyrime dalyvavusiems 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo nustatyta sutrikusi endotelio funkcija. A. Laucevičius tyrė pacientų, sergančių pirmine arterine hipertenzija ir išemine širdies liga, pulsinės tūrio bangos atspindžio indekso pokytį ( $\Delta$ RI) bei laiko intervalo tarp sistolinio ir diastolinio bangos piko pokytį ( $\Delta$ PPT) po salbutamolio inhaliacijos. Pacientams, sergantiems pirmine arterine hipertenzija ir išemine širdies liga, pasireiškė nedidelis RI sumažėjimas ir minimalus PPT prailgėjimas po salbutamolio inhaliacijos, palyginus su sveikų suaugusių asmenų grupe [118].

#### *Metodo trūkumai*

Pulsinės tūrio bangos ir pulsinės spaudimo bangos analizė yra priskiriami prie neinvazinių endotelio funkcijos tyrimo būdų. Tačiau, siekiant įvertinti endotelio funkciją, tyrimo metu naudojama endotelio ląstelių stimuliacija inhaliaciniu salbutamoliu, kuris gali sukelti pacientui papildomą riziką. Širdies ritmo sutrikimai (prieširdžių virpėjimas, supraventrikulinė tachikardija ir ekstrasistolija), bronchospazmas, hipotenzija yra žinomos nepageidautos reakcijos, pasitaikančios atliekant inhaliacinį mėginį su salbutamoliu [119]. Jos gali išprovokuoti krūtinės anginos priepuolį pacientams, turintiems širdies vainikinių arterijų patologiją. Be to, nevienoda salbutamolio koncentracija pacientų kraujyje po inhaliacijos gali turėti įtakos endotelio funkcijos tyrimo rezultatams.

### **6.3. Endotelio pažeidimo žymenys**

Periferinių žymenų, atspindinčių endotelio pažeidimą ir siejamų su uždegiminio proceso progresavimu kraujagyslėse bei ateroskleroze, koncentracijos lygio nustatymas kraujo serume ar plazmoje yra netiesioginis endotelio funkcijos įvertinimas. Tai galėtų būti daug žadantis endotelio funkcijos tyrimo metodas, kadangi biocheminių žymenų nustatymas yra sąlyginai nebrangus, mažai invaziškas ir nesukeliantis papildomos rizikos pacientui. Kraujagyslių endotelio pažeidimas yra esminis aterosklerozės išsivystymo etapas, todėl kraujagyslių uždegimo žymenų nustatymas (endotelyje gaminami krešėjimo faktoriai, adhezijos molekulės, didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas), leidžia nuspėti ir kardiovaskulinę riziką, ir prognozę kardiovaskulinei komplikacijai įvykus [120].

#### **6.3.1. Krešumo faktoriai**

Nepakenktam endoteliui būdingos trombocitų agregaciją mažinančios (NO ir prostaglandino I<sub>2</sub> gamyba), antikoaguliacinės (heparino sintezė ir proteino C aktyvacija dalyvaujant trombomodulinui) ir fibrinolitinės (audinių plazminogeno aktyvatoriaus sintezė) savybės [88]. Endotelio disfunkcijos metu sumažėję azoto monoksido, prostaciklino, audinių plazminogeno aktyvatoriaus koncentracijos lygis predisponuoja endotelino, serotonino ar trombino sukeltą vazokonstrikciją [121]. Sumažėjęs endotelio antikoaguliacinis potencialas ir padidėjusi produkcija prokoaguliacinių faktorių (audinių faktoriaus, audinių plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus) [88] sudaro sąlygas tromboformavimuisi ant plyšusių ar išopėjusių aterosklerozinių plokštelių paviršiaus. Plyšus aterosklerozinei plokštei, vWf, audinių faktorius, kraujagyslės sienelės kolagenas kontaktuoja su trombocitais, juos aktyvina ir skatina jų agregaciją [122].

Audinių plazminogeno aktyvatorius (aPA), von Willebrand faktorius (vWf) ir trombomodulinas (TM) yra labiausiai ištirti endotelio pažeidimą atspindintys krešumo veiksniai.

#### von Willebrand faktorius

vWf yra didelis multimerinis baltymas, gaminamas megakariocitų ir endotelio ląstelių. Šis baltymas dalyvauja jungiantis trombocitams prie subendotelinių struktūrų bei tarpusavyje, taip pat yra plazmos VIII faktoriaus kofaktorius. Endotelio pažeidimo metu jis išskiriamas į kraują ir sąlygoja hiperkoaguliacinę būklę. von Willebrand faktorius yra pakankamai jautrus bei specifiškas endotelio būklę atspindintis žymuo<sup>123</sup>. Padidėjusi vWf koncentracija nustatyta pacientams, sergantiems lėtiniu sistoliniu širdies nepakankamumu, ir pacientams, po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis [124, 125]. Pacientams, kuriems per pirmus metus diagnozuota transplantuotos širdies vaskulopatija (sustorėjimas > 0,5mm), nustatyta didesnė vWf koncentracija, palyginus su pacientais, kuriems vaskulopatijos nebuvo [126]. PRIME klinikinės studijos su sveikais vyrais metu rasta, kad vWf buvo nepriklausomas miokardo infarkto ir krūtinės anginos rizikos veiksnys [127].

#### Trombomodulinas

TM yra vienas iš svarbiausių endotelyje gaminamų ir endotelio ląstelių paviršiuje randamų antikoaguliacinių faktorių. Šis baltymas susijungdamas su trombinu sudaro kompleksą, pagreitinantį trombino sukeltą proteino C aktyvaciją, todėl inaktyvuojami Va ir VIIIa faktoriai. Endotelio pažeidimo metu TM atsipalaiduoja nuo endotelio paviršiaus ir nustatoma padidėjusi jo koncentracija plazmoje [128]. Pacientams, patyrusiems ūminį išeminį sindromą, trombomodulino koncentracija buvo didesnė palyginus su pacientų, sergančių stabiliaja krūtinės angina, ar kontroline grupe [129].

Didesnė trombomodulino koncentracija, atspindinti endotelio pažeidimą, nustatyta pacientams po širdies operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis, palyginus su priešoperaciniu koncentracijos lygiu [130].

Kitos studijos pateikia priešingus rezultatus apie TM prognostinę vertę nuspėjant kardiovaskulinę riziką. P.E.Morange nerado koreliacijos tarp TM koncentracijos lygio ir miokardo infarkto ar krūtinės anginos išsivystymo rizikos [127]. Dializuojamiems pacientams TM nebuvo nepriklausomas išeminės širdies ligos išsivystymo rizikos veiksnys [131]. K.K.Wu atlikto tyrimo metu nustatyta, kad padidėjusi TM koncentracija kraujo plazmoje buvo susijusi su mažesne išeminės širdies ligos rizika [132].

#### Audinių plazminogeno aktyvatorius

aPA yra sintetinamas endotelio ląstelėse ir išskiriamas į kraują esant audinių pažeidimui, acidozei, venostazei. Jis yra fibrinolizės sistemos aktyvatorius ir gali būti vertinamas ne tik kaip krešėjimo sistemos, bet ir kaip endotelio pažeidimo žymuo. Didesnė aPA koncentracija, nustatyta kardiovaskulinėmis ligomis nesergančioms moterims menopauzės laikotarpiu, buvo susijusi su didesne išeminės širdies ligos išsivystymo rizika [133]. G.Valen ir bendraautoriai tyrė aPA koncentraciją pacientų, kuriems atliekama aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija, kraujyje. Miokardo reperfuzijos metu nustatyta didesnė aPA koncentracija koronariniame sinuse, palyginus koncentracijos lygį kraujyje, paimtame iš periferinės arterijos [134]. Manoma, kad aPA galėtų būti naudojamas miokardo išeminiam/reperfuziniam pažeidimui įvertinti bei skirtingų miokardo apsaugos metodų palyginimui.

Pacientams, turintiems didelio laipsnio vidinės miego arterijos stenozę (> 70%), nustatyta didesnė aPA koncentracija plazmoje, palyginus su kontroline grupe. Tačiau autoriai nerado koreliacijos tarp aPA koncentracijos lygio ir išeminio galvos smegenų insulto rizikos [135].

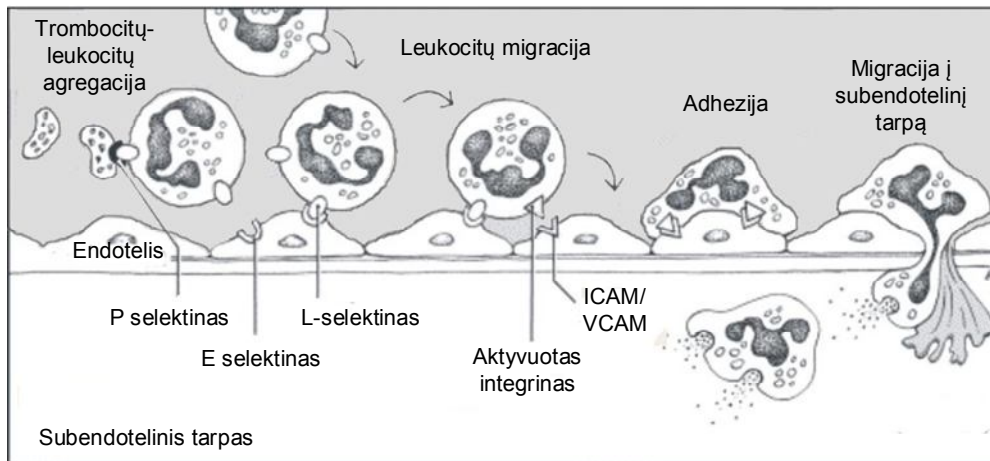
A.M.Thogersen ir bendraautoriai tyrė aPA, vWf ir TM prognostinę vertę nuspėjant miokardo infarktą pacientams, turintiems didelę išeminės ligos riziką. Tačiau vWf, TM nebuvo nepriklausomi miokardo infarkto rizikos veiksniai, įtraukus į multivariacinę analizę rūkymą, kūno masės indeksą, diabetą, pirminę arterinę hipertenziją bei cholesterolio koncentraciją [136].

### *Metodo trūkumai*

Krešumo faktorių nustymas yra pakankamai brangus endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų tyrimo metodas. Deja, įvairūs autoriai pateikia nevienareikšmius rezultatus apie krešumo faktorių prognostinę reikšmę nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas. Dėl minėtų priežasčių šio tyrimo metodo mes netaikėme savo darbe.

### **6.3.2. Adhezijos molekulės**

Fiziologinės būklės metu endotelio ląstelės yra barjeras, neleidžiantis leukocitams migruoti į kraujagyslių sienelę. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad pirminė arterinė hipertenzija, hipercholesterolemija, diabetas sukelia endotelio pažeidimą, skatina leukocitų adheziją prie kraujagyslių endotelio ir sumažina azoto monoksido kiekį endotelio ląstelėse [137]. Endotelio ir leukocitų tarpusavio sąveika vyksta dalyvaujant skirtingoms adhezijos molekulėms, kurių dėka leukocitai kontaktuoja su endotelium ir vyksta jų adhezija prie endotelio ląstelių (4 paveikslas). Leukocitai atpalaiduoja superoksido radikalus, proteolizinius fermentus ir citozinius, kurie sutrikdo endotelio funkciją ir skatina leukocitų migraciją per endotelį [138-140]. Ląstelių adhezijos molekulės yra ląstelių paviršiaus transmembraniniai baltymai. Jie lemia tiek tiesioginius ląstelių ryšius, tiek netiesioginius – per ekstraląstelinį audinį. Pagal struktūrą ląstelių adhezijos molekulės yra skirstomos į 4 grupes: selektinai, kraujagyslių adresinai, integrinai ir imunoglobulinų superšeimos molekulės.



**4 paveikslas.** Endotelio ląstelių, leukocitų ir trombocitų tarpusavio sąveika pagal D.Paparella [141]

**Selektinai.** Selektinai (CD62) - tai specifiniai lektinai, kurie yra ypač svarbūs leukocitų adhezijai prie kraujagyslių endotelio [142, 143] ir dalyvauja vystantis uždegimui, metastazuojant navikams, taip pat sąlygoja T limfocitų įsikūrimą limfmazgiuose. Šiai adhezijos molekulių grupei priklauso E, L ir P selektinai.

E selektinas (sin. CD62E, *ELAM-1* – angl. *endothelial leukocyte adhesion molecule*; endotelio leukocitų adhezijos molekulė) ekspresuojamas uždegimo židinio kraujagyslių endotelio membranos paviršiuje, suaktyvinus jį IL-1, *TNF $\alpha$*  bei lipopolisacharidu [144, 145]. Jis jungiasi prie neutrofilų, monocitų ir CD4+ T limfocitų membranos sialintų glikoproteinų Lewis (CD15), vadinamųjų kraujagyslių adresinų.



L selektinas (sin. *CD62L*, *MEL-14*) yra nuo Ca priklausomas lektinas, ekspresuojamas visų leukocitų paviršiuje [138] ir aptinkamas tirpios formos kraujo serume [146]. Jis sąlygoja leukocitų adheziją prie kraujagyslių endotelio ir ypač limfocitų – prie pokapiliarinių venulių endotelio. L selektinas ekspresuojamas naiviųjų T limfocitų membranos paviršiuje, jungiasi prie kraujagyslių endotelyje ekspresuojamų į muciną panašių molekulių, vadinamųjų kraujagyslių adresinų [147].

P selektinas (sin. *CD62P*) yra ekspresuojamas trombocituose, endotelyje ir megakariocituose [138, 148]. Suaktyvintas trombinu, histaminu, lipidų peroksidais, jis translokuojamas į membranos paviršių ir jungiasi su neutrofilų, monocitų,  $CD4^+$  T limfocitų membranos paviršiuje esančiais sialintais glikoproteinais Lewis (CD15).

**Kraujagyslių adresinai.** Tai į muciną panašios molekulės, kurios ekspresuojamos kraujagyslių endotelio ląstelių paviršiuje. Du adresinai, CD34 ir GlyCAM-1 (angl. *glycosylation dependent cell adhesion molecule-1*; su glikozilintomis struktūromis siejama ląstelių adhezijos molekulė), ekspresuojami limfmazgių aukšto endotelio venulėse, o trečias – MAdCAM-1 (angl. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*; gleivinių adresinų adhezijos molekulė-1) – gleivinių endotelyje. Jie sąlygoja limfocitų patekimą į limfinį audinį.

**Integrinai.** Tai heterodimeriniai ląstelių membranos glikoproteinai, kurie sukelia tarpląstelinę adheziją, taip pat ląstelių prisijungimą prie ekstraląstelinio audinio. Be to, jie yra svarbūs, vykstant trombocitų agregacijai, randėjimui, uždegimui, imuniniam atsakui, migruojant ląstelėms, metastazuojant navikams.

Integrinai yra sudaryti iš dviejų subvienetų  $\alpha$  ir  $\beta$ , tarpusavyje sujungtų nekovalentiniais ryšiais. Yra nustatyta 12  $\alpha$  subvienetų ir 8  $\beta$  subvienetai, todėl jiems susijungus gali susidaryti daug integrinų variantų. Integrinai jungiasi prie įvairių ekstraląstelinio audinio baltymų (fibronektino, fibrinogeno, laminino, kolageno, trombospondino, virtonektino, von Willebrand faktoriaus) ir prie imunoglobulinų superšeimos molekulių *ICAM-1*, -2 ir -3 ir *VCAM-1*.

Dvi integrinų grupės yra ypač svarbios imuninei sistemai normaliai funkcionuoti.

Integrinai, priklausantys  $\beta 2$  pogrupiui: CD11/CD18. Grandinė CD18 ( $\beta$  grandinė) yra bendra šios grupės integrinams. Alfa grandinės yra skirtingos: CD11a, CD11b ir CD11c. CD11a/CD18 molekulė, vadinama *LFA-1* (angl. *leukocyte functional antigen*; su limfocitų funkcija susijęs antigenas), jungiasi prie imunoglobulinų superšeimos molekulių CD54 (*ICAM-1*), CD102 (*ICAM-2*) ir CD50 (*ICAM-3*). CD11a ekspresuojama visų leukocitų ir trombocitų membranos paviršiuje.

CD11b/CD18 molekulė, dar vadinama *MAC-1* (angl. *macrophage adhesion molecule-1*; makrofagų adhezijos molekulė-1), trečio tipo komplemento receptorius arba Mo-1, yra CR3 receptorius, prisijungiantis C3bi ir C4b, X krešėjimo faktorių, fibrinogeną ir mikrobu lipopolisacharidą. Ši molekulė ekspresuojama monocitų, makrofagų ir neutrofilų paviršiuje. CD11c/CD18 molekulė yra 4 tipo komplemento receptorius (CR4), kuris prisijungia C3bi ir 4b, ir yra ekspresuojama audinių bei makrofagų paviršiuje.

Integrinai, priklausantys  $\beta 1$  pogrupiui, arba vadinamieji *VLA* (angl. *very late antigen*; labai vėlai atsirandantis antigenas), yra ekspresuojami vėlyvose T limfocitų aktyvinimo stadijose.  $\beta 1$  grandinė (CD29) yra bendra šio pogrupio integrinams ir gali jungtis prie skirtingų  $\alpha$  grandinių ( $\alpha 1\beta 1$  – CD49a/CD29 arba *VLA-1*,  $\alpha 2\beta 1$  – CD49b/CD29 arba *VLA2*,  $\alpha 3\beta 1$  – CD49c/CD29 arba *VLA-3*). Šie integrinai sąlygoja aktyvintų T limfocitų prisijungimą prie ekstraląstelinio audinio baltymų. CD49d/CD29 arba *VLA-4* molekulė jungiasi prie fibronektino ir endotelio ląstelių *VCAM*, sąlygodama leukocitų prilipimą prie kraujagyslių endotelio ir jų migraciją pro jį [149].

**Imunoglobulinų superšeimos molekulės.** Imunoglobulinų superšeimai priklauso apie 70 baltymų, tarpląstelinės adhezijos molekulių, esančių leukocitų, endotelio membranos paviršiuje ir sąlygojančių tarpląstelinę adheziją. Taip pat T ir B limfocitų antigeno receptoriai, koreceptoriai CD4, CD8 ir CD19, *HLA* (angl. *human leukocyte antigen*; žmogaus leukocitų antigenas) molekulių domenai. Šešios imunoglobulinų superšeimos molekulės yra ypač svarbios T limfocitų aktyvinimui.

*VCAM-1* ir *ICAM-1* yra daugiausiai ištyrinėtos tarpląstelinės adhezijos molekulės. Jos anksčiausiai sureaguoja į citokinų stimuliaciją ir dalyvauja kardiovaskulinėse komplikacijose, sukeltose uždegiminių aterosklerozinių procesų. Būtent dėl šių priežasčių, tirdami endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų reikšmę nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas, mes nustatinėjome *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracijos lygį kraujo serume.

Tarpląstelinės adhezijos molekulės. Trys labai panašios tarpląstelinės adhezijos molekulės (*ICAM* arba CD54) – *ICAM-1*, *ICAM-2* ir *ICAM-3* – visos jungiasi prie T limfocitų integrino *LFA-1* [150]. *ICAM-1* ir *ICAM-2* molekulės ekspresuojamos endotelio ir antigeną pateikiančių ląstelių membranos paviršiuje. Tirpios *ICAM-1* formos susidaro vykstant proteolizei ir atsiskiriant *ICAM-1* nuo ląstelės membranos paviršiaus [151]. Endotelio ląstelės, limfocitai, monocitai ir eozinofilai nedideliais kiekiais ekspresuoja *ICAM-1*. Gamyba labai suaktyvėja paveikus IL-1, *TNF $\alpha$* , lipopolisacharidu ar Il-1b [152], o steroidiniai priešuždegiminiai vaistai slopina *ICAM-1* ekspresiją [138]. *ICAM-1* koncentracijos pikas nustatomas praėjus 12 val. nuo citokinų stimuliacijos pradžios [153].

Prisijungimas prie šių molekulių įgalina leukocitus migruoti pro kraujagyslių sienelę. *LFA-1* su *ICAM-1* ir *ICAM-2* sąveikauja sinergiškai sąveikai kitų imunoglobulinų superšeimos molekulių – CD2 ir *LFA-3*; CD2 ekspresuojama T limfocitų paviršiuje, o *LFA-3* – antigeną pateikiančių ląstelių paviršiuje. *ICAM-1* yra ligandas *LFA-1*, *Mac-1* [154].

Kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė. VCAM-1 (CD106) taip pat yra glikoproteinas, kurį sintetuoja fibroblastai, lygiųjų raumenų ir endotelio ląstelės, tačiau ekspresija dominuoja ant endotelio ląstelių [155]. Ramybėje endotelio ląstelės ekspresuoja nedidelius kiekius *VCAM-1*, tačiau gamyba labai suintensyvėja paveikus jas IL-4 ir *TNF $\alpha$*  [43, 145]. Manoma, kad tirpios *VCAM-1* formos susidaro dėl proteolizės, kurios metu pašalinama membraninė *VCAM-1*. Pikinis koncentracijos lygis nustatomas praėjus 6-10 val. nuo citokinų stimuliacijos pradžios ir išlieka padidėjęs kelias dienas. *VCAM-1* yra receptorių *VLA-4* [156] ir dalyvauja ląstelių adhezijoje, limfocitų aktyvacijoje ir hemopoezijoje [138].

Cirkuliuojančių adhezijos molekulių koncentracijos lygio padidėjimas, kuris parodo endotelio pažeidimą [157, 158], galimas dėl suintensyvėjusios jų ekspresijos ant aktyvuotų endotelio ląstelių ir padidėjusios proteolizės membraninių *VCAM-1* ir *ICAM-1* [153]. Mediatoriai, kurie stimuliuoja adhezijos molekulių sintezę, yra histaminas, laisvieji deguonies radikalai, trombinas, trombocitų aktyvacijos faktorius, aktyvuoti komplemento fragmentai, endotelinas, endotoksinas ir *TNF $\alpha$* .

Širdies operacija, atlikta dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis, yra susijusi su krešėjimo sistemos aktyvacija, padidėjusia IL-6, *TNF $\alpha$*  [39] ir cirkuliuojančių adhezijos molekulių koncentracija [159, 160].

### 6.3.2.1. *VCAM-1* ir *ICAM-1* sąsaja su kardiovaskulinėmis komplikacijomis

Anksčiau atliktais tyrimais įrodyta, kad endotelio pažeidimas (disfunkcija) ir uždegimas stebimi ankstyvosios aterosklerozės metu, o uždegiminis aterosklerozės komponentas yra svarbus kardiovaskulinių komplikacijų išsivystymui.

Didesnis *sICAM-1* koncentracijos lygis, nepriklausomai nuo *hs-CRP*, buvo periferinių kraujagyslių ligos išsivystymo sveikiems vyrams rizikos veiksnys [161]. Didesnę riziką susirgti miokardo infarktu turėjo tie asmenys, kuriems *sICAM-1* koncentracija kraujo serume buvo didesnė nei 260 ng/ml [162]. Pacientai, sergantys išemine širdies liga, turėjo didesnę *sVCAM-1* koncentraciją kraujo serume, palyginus su sveikais asmenimis [163].

S.Blankengerg ištyrė *sVCAM-1*, *sICAM-1*, sE-selektino ir *hs-CRP* koncentracijos lygį 1246 pacientams, sergantiems išemine širdies liga. Nustatyta didesnė *sVCAM-1*, *sICAM-1*, sE-selektino ir *hs-CRP* koncentracija pacientų, mirusių stebėjimo laikotarpiu, grupėje. Tačiau tik *sVCAM-1* buvo nepriklausomas mirties nuo išeminės širdies ligos rizikos veiksnys [48]. N.T.Mulvihill tyrė prognostinę adhezijos molekulių reikšmę nuspėjant krūtinės anginos priepuolį, ūminį pakartotinį miokardo infarktą bei staigią mirtį nuo išeminės širdies ligos pacientams, hospitalizuotiems dėl nestabilios krūtinės anginos ar ūminio ne Q bangos miokardo infarkto. Didesnę *hs-CRP* ir *sVCAM-1*, bet ne *sICAM-1* koncentraciją turėjo pacientai, patyrę kardiovaskulines komplikacijas per 6 mėn. stebėjimo laikotarpį. Jautrumas nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas buvo daugiau nei 90%, kai *hs-CRP* koncentracijos lygis buvo didesnis nei 3 mg/l, o *sVCAM-1* - didesnis nei 780 ng/ml [164]. Didesnę *sICAM-1* ir *sVCAM-1* koncentracija nustatyta pacientams, prieš 6 mėn. patyrusiems krūtinės anginos priepuolį ar ūminį ne Q bangos miokardo infarktą, palyginus su kontroline grupe [165].

### 6.3.2.2. Širdies operacijos įtaka *VCAM-1* ir *ICAM-1* koncentracijos pokyčiams

Dėl endotelio pažeidimo padidėja adhezijos molekulių ekspresija ant endotelio ląstelių paviršiaus. Proteolizės metu adhezijos molekulės atsiskiria nuo ląstelių membranos (membraninės formos) ir patenka į sisteminę kraujotaką. Tirpių adhezijos molekulių koncentracija, nustatyta plazmoje ar serume, rodo endotelio pažeidimo intensyvumą [166]. *sICAM-1* ir *sVCAM-1* yra žinomi endotelio pažeidimo, nustatyto po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis, žymenys [167].

Didesni adhezijos molekulių (P-selektinas, *sVCAM-1* ir *sICAM-1*) koncentracijos lygiai nustatyti pacientams po širdies operacijos, atliktos naudojant dirbtinę kraujo apytaką, palyginus su kitomis didelės apimties pilvo ar krūtinės ląstos chirurginėmis intervencijomis [168]. E.D.Blume ir bendraautoriai pastebėjo teigiamą koreliaciją tarp dirbtinės kraujo apytakos trukmės ir pooperacinių adhezijos molekulių koncentracijų kraujo serume kūdikiams bei vaikams [169]. Didesnis endotelio pažeidimas stebėtas pacientams, kuriems širdies operacija atliekama taikant dirbtinę kraujo apytaką. P.M.Kilbridge nustatė didesnę *ICAM-1* ekspresiją prieširdžių miocituose bei kraujagyslių endotelyje pacientams, kuriems AVJO atlikta dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis, palyginus su pacientų grupe, kuriems dirbtinė kraujo apytaka netaikyta [170]. Pooperacinė *sICAM-1*, sP-selectino ir sE-selectino koncentracija kraujo serume taip pat buvo didesnė pacientams, kuriems aortos vainikinių jungčių operacija atlikta naudojant DKA [171].

### 6.3.2.3. *VCAM-1* ir *ICAM-1* sąsaja su organų pažeidimu

Adhezijos molekulės nėra vien tik endotelio pažeidimo žymenys. Anksčiau atlikti tyrimai parodė, kad darant įtaką adhezijų molekulių sintezei galima sumažinti išemijos/reperfuzijos sukeltą organų pažeidimą. Naudojant eksperimentinį triušio miokardo išemijos/reperfuzijos modelį ir skiriant antikūnus prieš membraninį *ICAM-1* nustatytas mažesnis miokardo infarkto plotas [172]. R.F.Appleard panaudojo avies širdies išemijos/reperfuzijos modelį ir nustatė, kad blokuojant neutrofilų-endotelio ląstelių sąveiką su monokloniniais antikūnais prieš CD18 ar *ICAM-1* receptorius, galima sumažinti miokardo poišeminę disfunkciją [173]. Taip pat įrodytas ir *ICAM-1* vaidmuo neutrofilų sukeltame miokardo pažeidimo procese [174]. Antikūnių, blokuojančių adhezijos molekulių funkciją, skyrimas susilpnino polimorfonuklearinių leukocitų sukeltą audinių destruktiją po AVJO, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis<sup>175</sup>.

Kūdikiams, kuriems įgimtų širdies ydų operacijos metu taikyta pastovi plaučių perfuzija, nustatyta mažesnė pooperacinė *sICAM-1* koncentracija bei stebėta geresnė plaučių funkcija, palyginus su kontroline grupe [176]. J.Boldt ir kolegos tyrė adhezijos molekulių koncentraciją kraujo serume pacientams, patyrusiems traumas ar pooperacines komplikacijas. Didesnė *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracija nustatyta guldymo į reanimacijos skyrių metu tiems pacientams, kurie mirė gydymo laikotarpiu, palyginus su išgyvenusiais pacientais [177]. H.C.Cowley nustatė didesnę adhezijos molekulių koncentraciją plazmoje tiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas sisteminis uždegiminio atsako sindromas su organų disfunkcija, negu pacientams, neturintiems organų disfunkcijos [43].

Mažo širdies išmetimo tūrio sindromas yra viena iš grėsmingiausių komplikacijų, kuri padidina pacientų mirštamumą po širdies operacijų. Jo išsivystymui turi įtakos tiek sutrikusi širdies funkcija iki operacijos, tiek pooperacinis išeminis/reperfuzinis miokardo pažeidimas. Miokardo infarkto, krūtinės anginos priepuolio metu bei po širdies operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis, pacientų plazmoje nustatomos medžiagos, kurios aktyvuoja endotelio lasteles ir leukocitus [166, 175, 178]. Dėl šios sąveikos vyksta leukocitų adhezija prie kraujagyslių endotelio, sutrikdoma kapiliarinė kraujotaka, mažėja širdies vainikinių arterijų perfuzija, sukeliama miokardo išemija ir nekrozė [179]. Didesnė *sICAM-1* ir *sVCAM-1* koncentracija nustatyta miokardo reperfuzijos metu, palyginus su koncentracijos lygiu prieš aortos perspaudimą [178]. J. Boldt ir kolegos lygino vaikų ir suaugusiųjų endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų pokyčius perioperaciniu laikotarpiu [180]. Adhezijos molekulių (*sVCAM-1* ir *sICAM-1*) koncentracijos prieš širdies operaciją aiškiai skyrėsi ir buvo didesnės vaikams nei suaugusiems, tačiau po operacijos mažesnės koncentracijos nustatytos vaikų grupėje. Pooperacinės adhezijos molekulių koncentracijos vaikų grupėje neigiamai koreliavo su oksigenacijos indeksu ( $PaO_2/FiO_2$ ) taikant dirbtinę plaučių ventiliaciją. Sumažėjęs adhezijos molekulių koncentracijos lygis vaikams po širdies operacijos buvo siejamas su pagerėjusia sisteminė kraujotaka ir audinių oksigenacija, atlikus įgimtų širdies ydų korekciją [180].

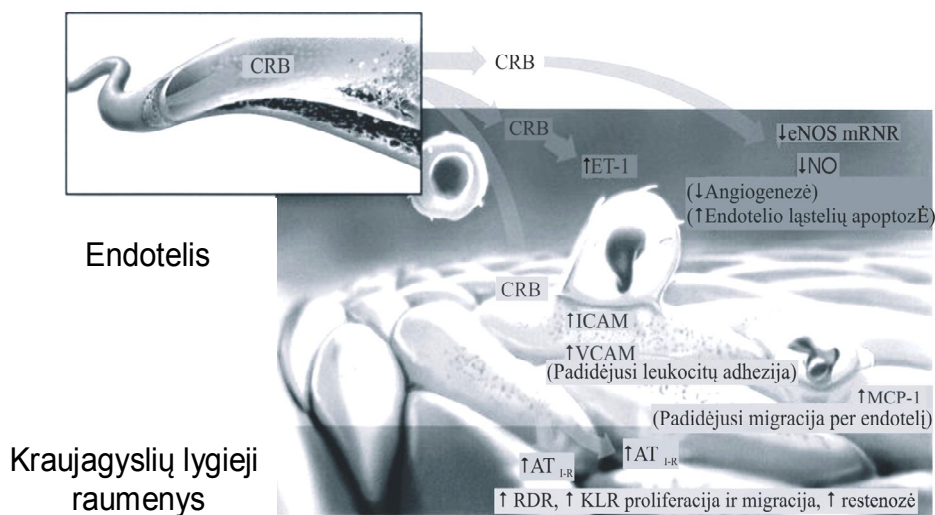


### 6.3.3. C-reaktyvusis baltymas

Anksčiau atliktais tyrimais nustatyta, kad uždegiminis procesas kraujagyslėse atlieka svarbų vaidmenį išsivystant ir progresuojant aterosklerozei [122]. Lėtinis uždegimas sukelia endotelio disfunkciją, palengvina sąveiką tarp lipoproteinų, makrofagų, T limfocitų, skatina uždegiminių ląstelių kaupimąsi kraujagyslės sienelėje ir lygiųjų raumenų proliferaciją. Taigi, endotelio disfunkcija yra tarsi veiksnys, apjungiantis lėtinį uždegimą kraujagyslėse ir kardiovaskulines komplikacijas.

C reaktyvusis baltymas (CRB) yra nespecifinis ūmios fazės proteinas, kuris gaminamas kepenyse kaip atsakas į citokinų stimuliaciją (IL-6, IL-1 ir *TNF $\alpha$* ) uždegimo, audinių pažeidimo ar infekcijos metu [181, 182]. Pusinis eliminacijos periodas trunka apie 19 val. ir nepriklauso nuo CRB koncentracijos lygio plazmoje [183].

Veiksniai, turintys įtakos nedidelei CRB koncentracijai plazmoje, nesant ūmaus uždegiminio proceso, yra susiję su lokaliu uždegimu pačiose kraujagyslėse. Ilgą laiką buvo manoma, kad C-reaktyvusis baltymas yra tik uždegiminio proceso žymuo. Tačiau atlikti tyrimai rodo, kad CRB aktyvuodamas komplementą [184], prisijungdamas prie plazmoje esančių mažo tankio lipoproteinų [185], stimuliuodamas audinių faktoriaus gamybą monocituose [186], tiesiogiai dalyvauja vystantis aterotrombozei. Taip pat nustatyta, kad CRB nėra vien tik kraujagyslės pažeidimo rizikos veiksnys, bet kaip mediatorius dalyvauja kraujagyslės sienelės pažeidimo procese [120, 187-189] (4 paveikslas) ir gali būti naudojamas kaip žymuo, atspindintis endotelio pažeidimą.



**4 paveikslas.** C-reaktyvusis baltymas – endotelio disfunkcijos žymuo pagal S. Verma [120]

*CRP – angl. C-reactive protein; C-reaktyvusis baltymas; ET-1 –; endotelinas 1; eNOS – angl. endothelial nitric oxide synthase; endotelio azoto monoksido sintazė; ROS – angl. reactive oxygen species; reaktyvaus deguonies rūšys; VSM – angl. vascular smooth muscle; kraujagyslių lygieji raumenys; AT1-R – angiotenzino pirmo tipo receptoriai; MCP – monocitų chemotaksinis proteinas.*

C-reaktyvusis baltymas, sumažindamas endotelijoje esančios NO sintazės koncentraciją ir padidindamas galingo vazokonstriktoriaus, endotelino-1, gamybą [190], tiesiogiai turi įtakos endotelijoje gaminamų vazoaktyvių medžiagų produkcijai [187]. Nustatyta, kad CRB padidina adhezijos molekulių (ICAM ir VCAM) ekspresiją ant endotelio ląstelių paviršiaus [191]. Be to, CRB pagreitina endotelio ląstelių apoptozę ir sumažina angiogenezę, kuri yra svarbus kompensacinis mechanizmas išemijos metu.

S.Devaraj pastebėjo, kad paveikus aortos endotelio ląsteles žmogaus CRB, jose padidėjo intraląstelinio plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1) ir mitochondrinės RNR, atsakingos už PAI-1 sintezę, koncentracija [192]. Į terpę su žmogaus lygiosiomis raumenų ląstelėmis pridėjus žmogaus CRB, jose padidėjo 1 tipo angiotenzino receptorių kiekis, suintensyvėjo lygiųjų raumenų ląstelių migracija ir proliferacija [193].

Nustatytas ryšys tarp CRB koncentracijos ir endotelio funkcijos, įvertintos taikant veninės okliuzinės pletizmografijos metodą. Išemine širdies liga sergantys pacientai, kuriems nustatyta blogesnė nuo endotelio priklausoma vazodilatacija, turėjo didesnę CRB koncentraciją [44]. Koreliacija tarp CRB koncentracijos ir nuo endotelio priklausomos vazodilatacijos leidžia daryti prielaidą apie galimą šio žymens panaudojimą endotelio pažeidimui įvertinti.

#### **6.3.3.1. *hs-CRP* sąsaja su kardiovaskulinėmis komplikacijomis**

Yra žinoma, kad CRB koncentracijos lygis, išmatuotas didelio jautrumo metodu (*hs-CRP*) [194], yra nepriklausomas kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnys sveikiems asmenims bei pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis. Nustatyta, kad *hs-CRP* buvo miokardo infarkto, išeminio galvos smegenų insulto, periferinių kraujagyslių ligos, poreikio revaskuliarizacijos procedūrų ir mirties dėl išeminės širdies ligos nepriklausomas rizikos veiksnys asmenims, nesergantiems jokia kardiovaskuline liga [195-197]. Didesnė *hs-CRP* koncentracija buvo susijusi su didesne kardiovaskulinių komplikacijų rizika pacientams, turintiems kardiovaskulinę patologiją [198].

Nustatyta koreliacija tarp *hs-CRP* koncentracijos lygio ir pakartotinių kardiovaskulinių komplikacijų rizikos pacientams, hospitalizuotiems dėl ūminio miokardo infarkto, turinčio ST pakilimą. 319 pacientų, kuriems taikytas trombolizinis gydymas dėl ūminio miokardo infarkto, turinčio ST pakilimą, didesnė *hs-CRP* koncentracija hospitalizacijos metu buvo susijusi su blogesne vainikinės arterijos kraujotaka po trombolizės, blogesne kairio skilvelio sistoline funkcija, didesniu hospitaliniu mirštamumu ir blogesniu išgyvenimu per 3 metus [199]. Pacientai, kuriems nustatyta didesnė *hs-CRP* koncentracija per 24 val. nuo įvykusio išeminio galvos smegenų insulto, turėjo didesnę miokardo infarkto, pakartotinio išeminio insulto, praeinančio smegenų išemijos ar nestabilios krūtinės anginos priepuolio riziką per 1 metų stebėjimo laikotarpį [200].

Klinikiniais tyrimais nustatytas ryšys tarp priešoperacinės uždegiminės būklės ir kardiovaskulinių komplikacijų rizikos pacientams po širdies operacijos. Iš 764 tyrime dalyvavusių asmenų priešoperacinė CRB koncentracija didesnė nei 10 mg/L dažniau buvo aptinkama tarp mirusių pacientų ir pacientų, turinčių mažo širdies išmetimo tūrio sindromą po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos [201]. Kiti autoriai pastebėjo, kad priešoperacinė CRB koncentracija didesnė nei 5,0 mg/L buvo didesnės infekcinių komplikacijų, poreikio katecholaminų infuzijos ir ilgesnės dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmės rizikos veiksnys [202]. Tačiau tik keletas autorių, kurie tyrė prognostinę CRB reikšmę, nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas po širdies operacijos, savo darbuose priešoperacinės CRB koncentracijos nustatymui taikė didelio jautrumo metodą (*hs-CRP*) [194]. Tyrėjai pateikė prieštarigus duomenis apie *hs-CRP* prognostinę reikšmę, nuspėjant pooperacines komplikacijas [49, 50].

Padididėjusi uždegiminių žymenų koncentracija (CRP, procalcitoninas (*PCT*), IL-1, IL-6, *TNF $\alpha$* ) yra stebima pacientams po širdies operacijos, atliktos neplakančios, bekraujės širdies sąlygomis [33, 203]. Kiek mažiau išreikštas sisteminis uždegiminis atsakas, kuris neabejotinai lemia nepalankią pooperacinę išėitį [204], stebimas pacientams po širdies operacijos, atliktos nenaudojant dirbtinės kraujo apytakos [205, 206].

## 7. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

Šis mokslinis tyrimas atitinka Helsinkio deklaracijos principus ([www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf](http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf)). Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas. Tyrimo Nr. 40, 2006-09-18.

### 7.1. Tiriamieji

Tirti 66 pacientai, gydyti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų anesteziologijos, intensyvios terapijos ir angiologijos bei širdies chirurgijos centruose, kurie pasirašė informuoto asmens sutikimo formą.

#### Itraukimo kriterijai:

- planinė aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija, atliekama dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis,
- pacientai jaunesni nei 75 metų,
- kairio skilvelio išstūmimo frakcija daugiau kaip 30%.

#### Atmetimo kriterijai:

- cukrinis diabetas (I ar II tipo CD),
- lėtinė obstrukcinė plaučių liga (nustatyta astma, lėtinis obstrukcinis bronchitas ar plaučių emfizema),
- miokardo infarktas 30 dienų laikotarpiu iki paciento įtraukimo į studiją,
- lėtinė inkstų liga (glomerulų filtracijos greitis vyrams mažesnis nei 56 mL/min/m<sup>2</sup>, o moterims - 50 mL/min/m<sup>2</sup>),
- lėtinė kepenų liga (bendro bilirubino koncentracija didesnė nei 17 μmol/l),
- nitratų ar inotropinių vaistų infuzijos skyrimas iki operacijos,
- pakartotinė širdies operacija,

- plautinė hipertenzija (TTE metu išmatuotas menamas sistolinis spaudimas plaučių arterijoje  $> 36$  mmHg)<sup>207</sup>
- ženkli periferinių arterijų aterosklerozė (protarpinis šlubčiojimas, miego arterijų okliuzija ar stenozė  $> 50\%$ , buvusi ar planuojama pilvo aortos, miego ar galūnių arterijų intervencija),
- gydymas steroidiniais priešūždegiminiais preparatais paskutinių 6 mėn. laikotarpiu.

### *Vainikinių arterijų angiografinis tyrimas*

Širdies vainikinių arterijų pažeidimo laipsnis, skaičius ir lokalizacija įvertinta angiografijos metu. Remiantis Torakalinės chirurgų draugijos rekomendacijomis, hemodinamai svarbus širdies vainikinės arterijos pažeidimas nustatytas, jei rasta arterijos stenozė  $\geq 50\%$  vidinio diametro, o kairiosios vainikinės arterijos kamieno stenozė -  $\geq 50\%$  vidinio arterijos spindžio.

## ***7.2. Anestezijos ir operacijos metodika***

Širdies operacija atlikta taikant bendrą endotrachėjinę nejautrą ir naudojant standartizuotą Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų II Anesteziologijos-reanimatologijos skyriaus metodiką. Anestezijos indukcijai naudotas midazolamum, fentanilum ir etomidatum. Rokuronium ar cistrakurium naudotas intubacijos metu ir raumenų relaksacijai užtikrinti per operaciją. Anestezija operacijos metu palaikyta dujiniais anestetikais (sevofluranum ar iofluranum), propofolum ir remifentanilum. Jokie antifibrinolitiniai preparatai prieš operaciją ar operacijos metu nebuvo skiriami.

Naudojant standartizuotą dirbtinės kraujo apytakos metodiką, nedidelės hipotermijos sąlygomis (32-34 °C) buvo atlikta neplakančios, bekraujės širdies operacija. Ekstrakorporalinės kraujotakos sistemos užpildymui naudota 1000 ml Ringerio acetato, 500 ml hidroksietylkrakmolo 130/0,4 6% (Voluven infuzinis tirpalas) ir 250 ml 15 % manitolum. Bakterinės infekcijos profilaktikai naudotas antibiotikas – cefazolinum.

Operacijos metu siekiant palaikyti vidutinį arterinį kraujo spaudimą 50 ir 70 mmHg ribose nepulsinės dirbtinės kraujo apytakos pompos greitis svyravo nuo 2,0 iki 2,4 L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>. Cirkuliuojančio kraujo tūrio atstatymui perioperaciniu laikotarpiu naudotas hidroksietylkrakmolo 130/0,4 6 % (Voluven infuzinis tirpalas) ir želatinos polisukcinato 4% (Gelofusin infuzinis tirpalas) tirpalai. Krešėjimo slopinimui dirbtinės kraujo apytakos metu skirtas nefrakcionuotas heparinas, palaikant aktyvuotą krešėjimo laiką ilgiau nei 480 sekundžių. Širdis buvo sustabdoma skiriant drungno kraujo kardiopleginį tirpalą su kaliu ir magniu, kuris infuzuotas į aortos šaknį ar koronarinį sinusą bei naujai suformuotas venines jungtis. Sustabdžius dirbtinę kraujo apytaką heparinas neutralizuotas protamino sulfatu.

Po operacijos pacientai gydyti reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje. Eritrocitų masės transfuzija taikyta, jei hemoglobino kiekis dirbtinės kraujo apytakos metu buvo mažesnis nei 80 g/l ir mažesnis nei 90 g/l pooperaciniu laikotarpiu. Eritrocitų masės transfuzija, esant aukštesnei hemoglobino koncentracijai, taip pat inotropinių ir vazoaaktyvių vaistų infuzija buvo skiriama atsakingo gydytojo nuožiūra. Kraujas, išsidrenavęs iš krūtinės ląstos po širdies operacijos, nebuvo gražinamas pacientui. Reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje pacientų sedacijai naudotas propofolum, nuskausminimui - morfinum, paracetamolium ir nesteroidiniai priešūždegiminiai preparatai. Atjungimas nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos aparato taikytas pagal standartizuotą Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų II Anesteziologijos-reanimatologijos skyriaus metodiką. Pacientai, esant stabiliai hemodinamikai (nutraukta inotropinių ir vazoaaktyvių vaistų infuzija), iškelti į širdies chirurgijos skyrių.



### **7.3. Laboratorinių tyrimų medžiaga ir metodai**

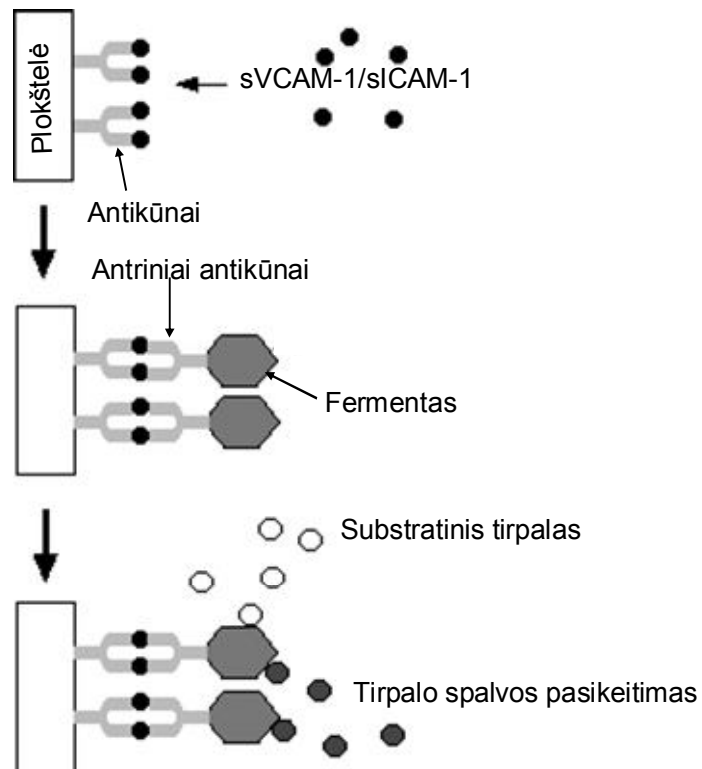
Kad būtų atlikti laboratoriniai tyrimai, prieš operaciją (ryte 12 val. nevalgius) ir pirmą pooperacinę parą (praėjus 12 val. po operacijos) reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje, naudojant standartinę periferinės venos punkcijos metodiką, iš periferinės venos buvo imamas kraujas.

Bendras kraujo tyrimas (leukocitų ir eritrocitų skaičius, hemoglobino koncentracija, hematokritas ir trombocitų skaičius), kreatinino ir troponino I koncentracija buvo nustatomi įprastine metodika valandos laikotarpiu nuo kraujo paėmimo Laboratorinės diagnostikos centre, Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose.

Kraujo serumas tirpių adhezijos molekulių (*sICAM-1* ir *sVCAM-1*) koncentracijos nustatymui iki tyrimo atlikimo buvo užšaldytas -20 °C temperatūroje.

Didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas buvo nustatytas naudojant nefelometrinių metodą (BN II (Dade Behring, JAV) [208].

*sICAM-1* ir *sVCAM-1* koncentracija kraujo serume nustatyta kietos fazės „sumuštinio“ tipo imunofermentinės analizės metodu (Belgijos „BioSource“ reagentai, Belgija). Ligonų kraujo serumas ir su biotinu sujungti antriniai antikūnai buvo lašinami į mikrotitravimo plokštelės šulinėlius padengtus antikūnais, specifiniais žmogaus tirpioms kraujagyslių ar tarpląstelinės sąveikos adhezijos molekulėms (*sVCAM-1* ar *sICAM-1*). Pirmos inkubacijos metu *sVCAM-1* ar *sICAM-1* antigenas susijungia su imobilizuotais antikūnais šulinėliuose ir antriniais antikūnais. Nuplovus antrinių nesusijungusių antikūnų perteklių, pridama fermento (streptavidino peroksidazės ar krienų peroksidazės), kuris jungiasi prie antrinių antikūnų. Nuplovus nesusijungusį fermentą, įpilama substratinio tirpalo, kuris sąveikaudamas su fermentu keičia spalvą. Spalvos intensyvumas (absorbicija) išmatuojamas 430 nm bangos ilgiu ir yra tiesiogiai proporcingas *sVCAM-1* ar *sICAM-1* koncentracijai kraujo serume (6 paveikslas).



**6 paveikslas.** *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracijos nustatymas

Rekomenduojamos gamintojo normos *sVCAM-1* – 394-812 ng/ml, *sICAM-1* – 129,9-297,4 ng/ml. Gamintojo pateiktas jautrumas *sVCAM-1* yra 0,5 ng/ml; *sICAM-1* yra 0,33 ng/ml; *hs-CRP*- 0,5 mg/L.

#### **7.4. Duomenų rinkimas**

Demografiniai ir intraoperaciniai duomenys, tokie kaip: širdies išemijos (aortos užspaudimo trukmė), dirbtinės kraujo apytakos ir operacijos trukmė, naujai suformuotų aortos vainikinių jungčių skaičius, poreikis eritrocitų masės transfuzijos ir žemiausia temperatūra, išmatuota stemplėje dirbtinės kraujo apytakos metu, buvo renkami perspektyviai [209]. Pacientai buvo stebimi 30 dienų laikotarpiu po operacijos, registruojant šias kardiovaskulines komplikacijas:

- 1) širdinė mirtis [23];
- 2) išeminis insultas [23] (apibūdintas kaip naujas neurologinis deficitas, trunkantis ilgiau nei 24 valandas su aiškiais kraujotakos sutrikimo požymiais, stebimais atlikus galvos kompiuterinę tomografiją);
- 3) ūminis širdies nepakankamumas (ŠN) dėl mažo širdies išmetimo tūrio sindromo (apibūdinamas poreikiu bent vieno iš pateiktų: pakartotinė dirbtinė kraujo apytaka po nesėkmingo atjungimo, intra-aortinės balioninės kontrapulsacijos (IABK) taikymas intra ar pooperaciniu laikotarpiu, 2 ir daugiau inotropinių vaistų infuzija, trunkanti ilgiau kaip 48 val.) [209];
- 4) miokardo pažeidimas (jei troponino I (Tn I) koncentracija didesnė nei 10,0 µg/l praėjus 12 val. nuo operacijos pabaigos) [37];
- 5) ūminis miokardo infarktas (patvirtintas, jei troponino koncentracija didesnė nei 10,0 µg/l praėjus 12 val. nuo operacijos pabaigos ir yra miokardo infarktui būdingi pokyčiai elektrokardiogramoje ar širdies echoskopijos metu nustatyti akinetiniai-dikinetiniai segmentai) [37, 210];
- 6) jungtinė kardiovaskulinė komplikacija (nustatyta bent viena iš anksčiau pateiktų kardiovaskulinių pooperacinių komplikacijų).

### 7.5. Duomenų statistinė analizė

Vienas iš tyrimo uždavinių buvo endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų koncentracijos ryšio nustatymas su pooperacinėmis kardiovaskulinėmis komplikacijomis. Dėl šios priežasties tyrimo pradžioje apskaičiavome minimalų tiriamųjų skaičių, užtikrinantį priimtinas pirmos ir antros rūšies klaidas, jei lyginamos grupės, kuriose buvo pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos ar jų nebuvo. Gautas imties tūris – 66 pacientai. Skaičiuodami imties tūrį darėme tokias prielaidas:

- grupės bus lyginamos dviejų endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų atžvilgiu: *sVCAM-1* ir *sICAM-1*;
- *sVCAM-1* standartinis nuokrypis apytikriai lygus 551 ng/ml, o *sICAM-1* – 45,5 ng/ml [47];
- tikėtini *sVCAM-1* ir *sICAM-1* vidurkių skirtumai yra lygūs 193 ng/ml ir 17 ng/ml atitinkamai;
- maksimali toleruotina pirmos rūšies klaida lygi 5 proc., maksimali toleruotina antros rūšies klaida – 20 proc.

Duomenų skirstinio tipui įvertinti naudojome Kolmogorovo-Smirnovo kriterijų. Kiekybiniam duomenų įvertinimui (pvz., amžius, *hs-CRP* koncentracija) pateiktas bendras stebėjimų skaičius (n), vidurkis ir standartinis nuokrypis, jei duomenys turėjo normalųjį skirstinį, arba mediana ir 25 bei 75 proc. kvartiliai, jei duomenys nebuvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį. Vidurkis ir standartinis nuokrypis pateikiami pavidalu vid.±SN; mediana ir kvartiliai – pavidalu Me [25 proc. kv.;75 proc. kv.]. Kategoriniams kintamiesiems (lytis, medikamentai) pateiktas kintamojo tam tikros kategorijos pasirodymo dažnis ir to dažnio pasirodymo procentinės išraiškos (n, %).

Nepriklausomų imčių atveju dviejų grupių skirstinių lygybės hipotezei tikrinti buvo naudojamas Mann-Whitney testas; priklausomų imčių atveju taikytas jo analogas – Wilcoxon testas. Kiekybinių kintamųjų koreliacijai vertinti buvo skaičiuojamas Spearmano koreliacijos koeficientas. Lyginant skirtingas nominaliųjų kintamųjų arba ranginių kintamųjų reikšmių grupes buvo sudaromos požymių dažnių lentelės (angl. *crosstabs*). Dviejų kintamųjų nepriklausomumui tikrinti buvo naudojamas neparametrinis kriterijus - Chi-kvadrato testas ( $\chi^2$ , angl. *Chi-Square*).

Optimali *hs-CRP* ir *sVCAM-1* ribinė vertė, nuspėjanti jugtinę kardiovaskulinę komplikaciją, buvo nustatyta naudojant ROC kreives bei apskaičiuojant po jomis esantį plotą.

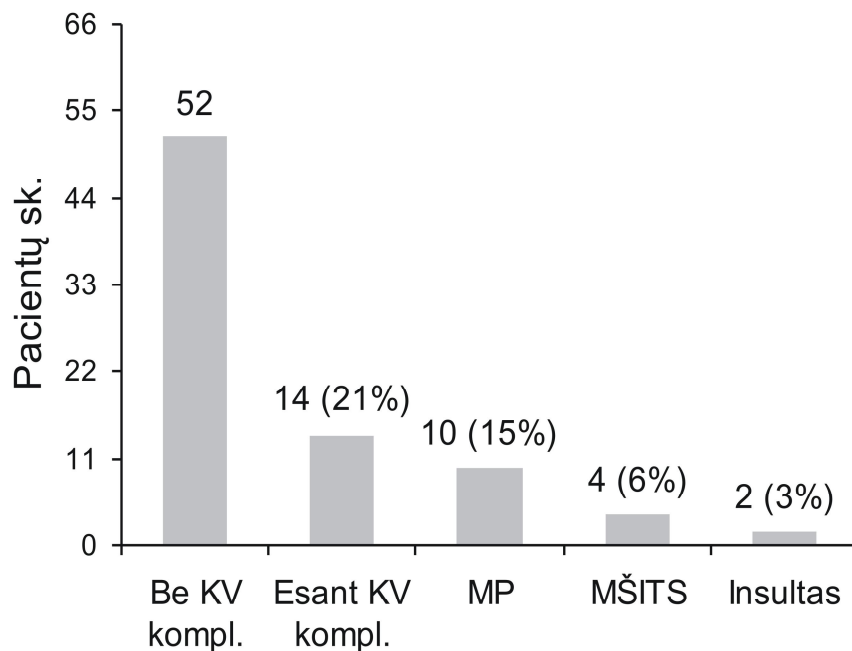
Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, jei gauta *p* reikšmė buvo mažesnė už reikšmingumo lygmenį  $\alpha$ . Pastarasis laikomas lygiu 0,05. Kintamieji, kurie univariacinėje analizėje lyginant grupes su kardiovaskulinėmis komplikacijomis ar be jų, patikimai skyrėsi tarp grupių, buvo įtraukti į multivariacinę logistinę regresinę analizę.

Duomenys analizuoti naudojant *Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 11.5* (SPSS Inc., Chicago, IL, JAV).

## 8. TYRIMŲ REZULTATAI

### 8.1. Pooperacinis laikotarpis ir kardiovaskulinės komplikacijos

Per 30 dienų po operacijos 52 pacientams pooperacinis periodas buvo be komplikacijų. Keturiolikai pacientų nustatytos šios kardiovaskulinės komplikacijos: 10 (15 %) ligonių nustatytas miokardo pažeidimas, 4 (6 %) - ligoniams mažo širdies išmetimo tūrio sindromas ir 2 (3 %) ligoniams - išeminis galvos smegenų insultas (7 paveikslas). Nei vienam pacientui nediagnozuotas ūminis miokardo infarktas. Atskirų priešoperacinių ir operacinių veiksnių įtaka pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų išsivystymui pateikta 1 ir 2 lentelėse.



### 7 Paveikslas. Kardiovaskulinės komplikacijos

*KV kompl.* – kardiovaskulinės komplikacijos; *MP* – miokardo pažeidimas; *MŠITS* – mažo širdies išmetimo tūrio sindromas.

**1 lentelė.** Demografinių ir priešoperacinių klinikinių duomenų pasiskirstymas tarp pacientų grupių

Duomenys	Pacientai be KV kompliakacijų (n=52)	Pacientai esant KV kompliakacijoms (n=14)	Preiškėmė
<b>Demografiniai</b>			
Amžius, metais	61,5±6,8	64,7±9,7	0,03
Lytis, M	4 (8%)	3 (21%)	0,8
Svoris, kg	85,5±14,5	85,5±19,4	0,8
KMI, kg/m <sup>2</sup>	28,8±3,7	30,6±4,6	0,2
<b>Patologija</b>			
MI	29 (56%)	11 (79%)	0,1
<b>Angiografija</b>			
KVA kamienas	2 (4%)	2 (14%)	0,2
2 VAL.	5 (10%)	1 (7%)	1,0
3 VAL.	45 (86%)	11 (79%)	0,5
<b>Echokardiografija</b>			
KSIF, %	50 [50; 60]	50 [44; 51]	0,08
<b>Kraujo tyrimai</b>			
Leu., 10 <sup>9</sup> /L	6,4±1,5	5,9±1,4	0,3
Ertc., 10 <sup>9</sup> /L	4,6±0,3	4,5±0,4	0,25
Hb, g/l	140,6±13,0	135,5±14,3	0,4
Tromb., 10 <sup>6</sup> /L	235,8±53,9	253,0±56,8	0,3
hs-CRP, mg/l	2,9 [1,6; 6,0]	6,7 [3,5; 9,7]	0,01
sVCAM-1, ng/ml	1079,3±620,2	1511,0±629,3	0,02
sICAM-1, ng/ml	283,4±134,6	285,3±96,9	0,7
Kreatininas, µmol/l	89,8±19,0	98,0±21,6	0,3
Troponinas I, µg/l	0,03 [0,01; 0,04]	0,03 [0,02; 0,06]	0,3
<b>Medikamentai iki op.</b>			
Beta blokatoriai	49 (94%)	14 (100%)	0,4
Ca blokatoriai	11 (21%)	0 (0%)	0,06
AKF inhibitoriai	44 (85%)	13 (93%)	0,4
Nitratai	38 (73%)	11 (79%)	0,7
Heparinas	22 (42%)	10 (71%)	0,05
Statinai	10 (19%)	5 (36%)	0,2
Diuretikai	17 (33%)	1 (7%)	0,06
Aspirinas	22 (42%)	6 (43%)	0,09
<b>Operacinė rizika</b>			
EuroSCORE	1,54±1,5	3,14±1,03	<0,001

Duomenų įvertinimui pateiktas vidurkis ir standartinis nuokrypis ar mediana ir 25 bei 75 proc. kvartiliai, jei kitaip nenurodyta.

KV kompliakacijos – kardiovaskulinės kompliakacijos; M – moterys; KMI – kūno masės indeksas; MI – miokardo infarktas; KVA – kairė vainikinė arterija; VAL – vainikinės arterijos liga; KSIF – kairio skilvelio išstūmimo frakcija; Leu – leukocitai; Ertc. – eritrocitai; Hb – hemoglobinas; Tromb. – trombocitai; Ca – kalcis; AKF – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; n – pacientų skaičius.

**2 lentelė.** Operacinių duomenų pasiskirstymas tarp pacientų grupių

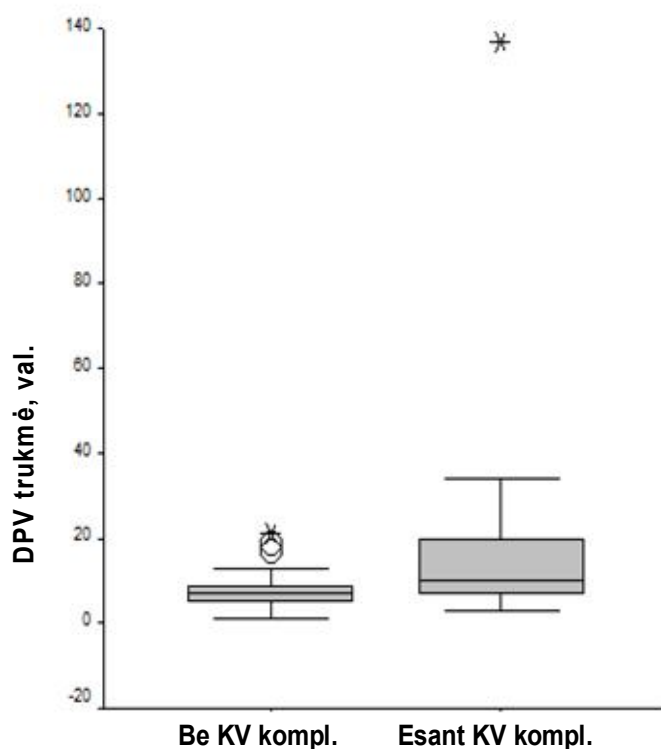
Duomenys	Pacientai be KV	Pacientai esant KV	P reikšmė
	kompliakacijų (n=52)	kompliakacijoms (n=14)	
Išemijos laikas, min	63,8±16,4	61,6±13,4	0,6
DKA trukmė, min	108,3±24,3	108,6±28,5	0,7
Operacijos trukmė, min	227,1±51,4	242,9±62,8	0,4
Suformuotų jungčių sk.	4 [3; 4]	4 [3; 4,2]	0,9
EM transfuzija, n	4 (8%)	4 (29%)	0,03

*Duomenų įvertinimui pateiktas vidurkis ir standartinis nuokrypis ar mediana ir 25 bei 75 proc. kvartilai, jei kitaip nenurodyta.*

*EM – eritrocitų masė; n – pacientų skaičius.*

Dirbtinės plaučių ventilacijos trukmė po operacijos svyravo nuo 1 val. iki 137 val., o 2 pacientams dirbtinė plaučių ventilacija taikyta ilgiau nei 24 val. Pacientams, kuriems pooperaciniu laikotarpiu nustatyta bent viena kardiovaskulinė komplikacija, dirbtinės plaučių ventilacijos trukmė buvo ilgesnė, palyginus su pacientais, neturėjusiais šių komplikacijų po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų (atitinkamai 10 val. [6,7; 20,5] ir 7 val. [5; 9],  $p = 0,04$ ). Rezultatai pateikti 8 paveiksle.

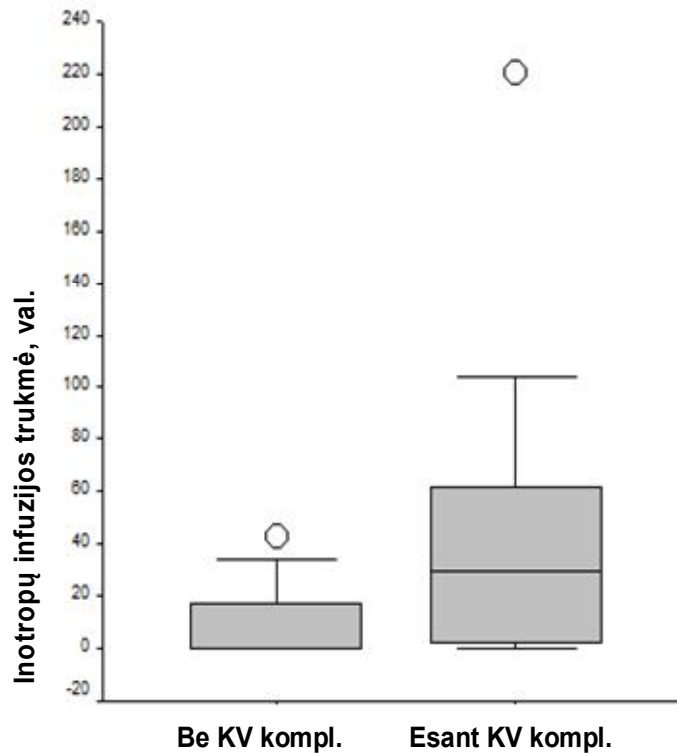




## 8 Paveikslas. Dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė

Diagramoje naudoti simboliai: stačiakampis – Q1 – Q3 kvartilai; brūkšnyš – mediana; T – maksimali reikšmė; ⊥ – minimali reikšmė; ○ – išsiskiriančios reikšmės; \* – ekstremalios reikšmės; KV kompl. – kardiovaskulinė komplikacija; DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija.

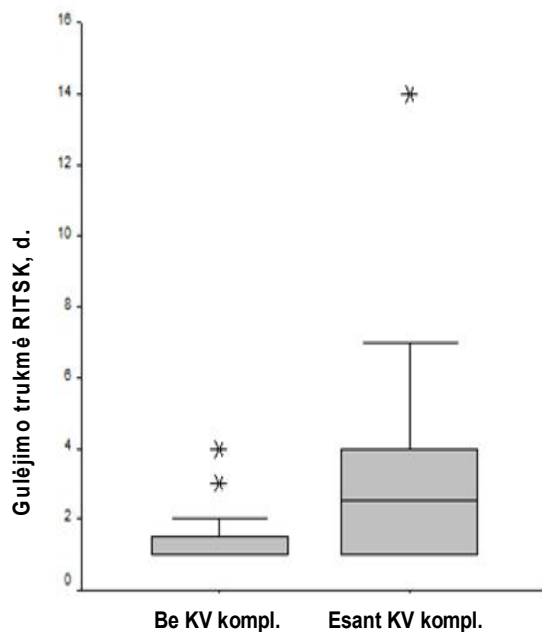
33 pacientams skirta inotropinių vaistų infuzija atvykus į reanimacijos-intensyvios terapijos skyrių, iš jų 17 (51,5%) infuzijos trukmė buvo ilgesnė nei 24 val. Intraaortinė balioninė kontrapulsacija taikyta 1 pacientui po nesėkmingo bandymo atjungti dirbtinę kraujo apytaką. Pacientams, kuriems pooperaciniame laikotarpyje nustatyta bent viena kardiovaskulinė komplikacija, inotropinių vaistų infuzijos trukmė buvo ilgesnė nei pacientų grupės be kardiovaskulinių komplikacijų po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos (atitinkamai 30 val. [1,75; 62,0] ir 0 val (0; 17,5],  $p = 0,001$ ) (9 paveikslas).



## 9 Paveikslas. Inotropinių vaistų infuzijos trukmė

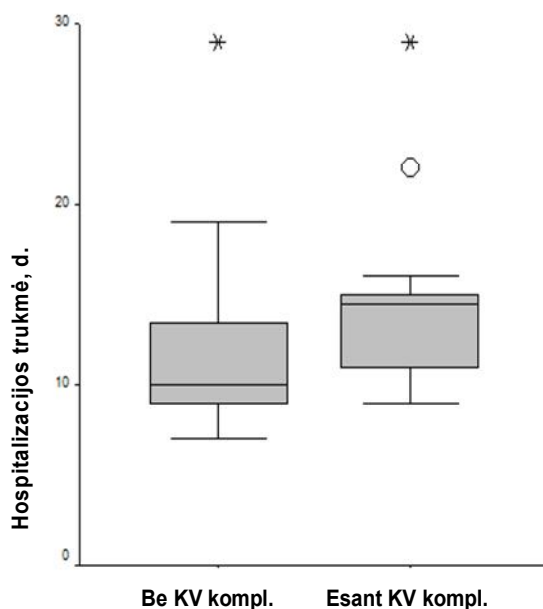
Diagramoje naudoti simboliai: stačiakampis –  $Q1$  –  $Q3$  kvartilai; brūkšnys – mediana;  $\top$  - maksimali reikšmė;  $\perp$  - minimali reikšmė;  $\circ$  – išsiskiriančios reikšmės; KV kompl. – kardiovaskulinė komplikacija.

Gulėjimo laikas reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje bei ligoninėje po širdies operacijos taip pat buvo ilgesnis tų ligonių, kurie patyrė kardiovaskulines komplikacijas, palyginus su pacientų grupe, kuriems kardiovaskulinės komplikacijos nenustatytos (atitinkamai 2,5 d. [1; 4] ir 1 d. [1; 1,7],  $p = 0,0001$ ; 14,5 d. [10,7; 15,2] ir 10 d. [9; 14],  $p = 0,01$ ). Duomenys pateikti 10 ir 11 paveiksluose. Nei vienas pacientas nemirė stebėjimo laikotarpiu.



**10 paveikslas.** Gulėjimo trukmė reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje

Diagramoje naudoti simboliai: stačiakampis – Q1 – Q3 kvartiliai; brūkšnys – mediana; T - maksimali reikšmė; ⊥ - minimali reikšmė; \* - ekstremalios reikšmės; KV kompl. – kardiovaskulinė komplikacija.

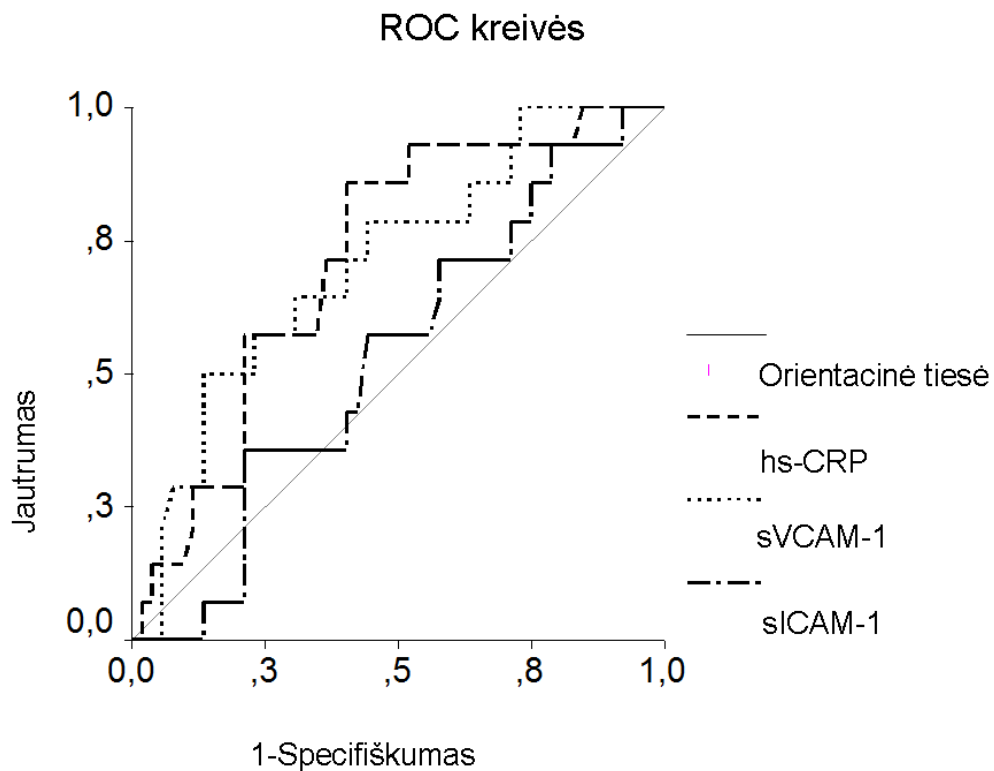


**11 Paveikslas.** Pacientų gulėjimo trukmė ligoninėje po operacijos

Diagramoje naudoti simboliai: stačiakampis – Q1 – Q3 kvartiliai; brūkšnys – mediana; T - maksimali reikšmė; ⊥ - minimali reikšmė; ○ - išsiskiriančios reikšmės; \* - ekstremalios reikšmės; KV kompl. – kardiovaskulinė komplikacija.

## 8.2. Ribinės endotelio pažeidimo žymenų vertės pasirinkimas

Optimali priešoperacinė *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* ribinė vertė, nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, pasirinkta naudojant ROC kreives (12 paveikslas) bei apskaičiuojant po jomis esantį plotą (3 lentelė).



**12 paveikslas.** Priešoperacinio *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* ROC kreivės

### 3 lentelė. Plotas, apskaičiuotas po ROC kreive

Kintamieji	Plotas	P reikšmė	95% pasikliautinis intervalas	
			Apatinė riba	Viršutinė riba
<i>sICAM-1</i>	0,531	0,724	0,372	0,690
<i>sVCAM-1</i>	0,707	0,018	0,559	0,855
<i>hs-CRP</i>	0,714	0,014	0,576	0,853

Kadangi *sICAM-1* žymens tyrimo plotas po kreive yra artimas 0,5 ir p reikšmė  $> 0,05$ , galima daryti išvadą, kad šis tyrimas nepasižymi geromis prognostinėmis savybėmis. Tačiau *hs-CRP* ir *sVCAM-1* p reikšmė buvo  $< 0,05$ , todėl šie žymenys toliau naudoti analizėje.

Didžiausias *hs-CRP* ir *sVCAM-1* tyrimo jautrumas ir specifiškumas nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas buvo pasiekiamas, kai ribinė *hs-CRP* vertė buvo **3,3 mg/l** (jautrumas - 86%, specifiškumas - 60%), o *sVCAM-1* – **1261,75 ng/ml** (jautrumas - 57%, specifiškumas - 77%).

### 8.3. Priešoperacinės *hs-CRP* koncentracijos ryšys su kardiovaskulinėmis komplikacijomis

Visi pacientai suskirstyti į dvi grupes atsižvelgiant į pasirinktą priešoperacinę *hs-CRP* optimalią ribinę vertę:  $\geq 3,3$  mg/l ar  $< 3,3$  mg/l (12 paveikslas).

33 pacientams *hs-CRP* koncentracija kraujo serume prieš operaciją buvo didesnė ar lygi 3,3 mg/l. Jungtinė kardiovaskulinė komplikacija dažniau pasitaikė pacientams, turintiems priešoperacinę *hs-CRP* koncentraciją didesnę ar lygią 3,3 mg/l, palyginus su pacientais, kuriems priešoperacinė *hs-CRP* koncentracija buvo mažesnė nei 3,3 mg/l (atitinkamai 36% ir 6%,  $p = 0,01$ ).

Miokardo pažeidimas (24% ir 6%,  $p = 0,04$ ) ir mažo širdies išmetimo tūrio sindromas (12% ir 0%,  $p = 0,04$ ) taip pat dažniau diagnozuotas pacientams, kurių priešoperacinis *hs-CRP* koncentracijos lygis buvo didesnis ar lygus 3,3 mg/l (4 lentelė).

**4 lentelė.** Kardiovaskulinių komplikacijų priklausomybė nuo *hs-CRP* ribinės vertės

KV komplikacija	Pacientų sk.	hs-CRP, mg/L		P reikšmė
		< 3,3 n=33	≥ 3,3 n=33	
Insultas	2	0	2	0,2
Mažo širdies išmetimo tūrio sindromas	4	0	4	0,04
Miokardo pažeidimas	10	2	8	0,04
Junntinė KV komplikacija	14	2	12	0,01

*KV komplikacija – kardiovaskulinė komplikacija;; n – pacientų skaičius.*

Pacientai, kuriems nustatyta *hs-CRP* koncentracija buvo didesnė ar lygi 3,3 mg/l, turėjo didesnę *sICAM-1* koncentraciją prieš operaciją, palyginus su pacientais, kuriems nustatytas *hs-CRP* koncentracijos lygis buvo mažesnis nei 3,3 mg/l (atitinkamai  $317,7 \pm 138,2$  ir  $250 \pm 106$  ng/ml,  $p = 0,04$ ). Taip pat pastebėjome tendenciją, kad pacientai, turintys didesnę *hs-CRP* koncentraciją, buvo vyresnio amžiaus ir jiems nustatyta didesnis leukocitų skaičius kraujyje. Abiejų grupių demografiniai ir priešoperaciniai klinikiniai duomenys pateikti 5 lentelėje.

**5 lentelė.** Priklausomybės nuo priešoperacinės *hs-CRP* koncentracijos duomenys

Duomenys	hs-CRP < 3,3 mg/l (n=33)	hs-CRP ≥ 3,3 mg/l (n=33)	P reikšmė
<b>Demografiniai</b>			
Amžius, metai	61,1±6,0	63,2±8,8	0,07
Lytis, M	3 (9%)	4 (12%)	0,7
Svoris, kg	84,4±14,9	86,6±16,3	0,5
KMI kg/m <sup>2</sup>	28,3±3,8	30,0±4,0	0,1
<b>Angiografija</b>			
KVA kamienas	3 (9%)	1 (3%)	0,6
2 VAL.	3 (9%)	3 (9%)	1,0
3 VAL.	27 (82%)	29 (88%)	0,5
<b>Patologija</b>			
MI	18 (54%)	22 (67%)	0,3
<b>Echokardiografija</b>			
KSIF, %	50 [50; 59]	50 [49; 57]	0,7
<b>Kraujo tyrimai</b>			
Leu, 10 <sup>9</sup> /L	6,1±1,7	6,5±1,3	0,08
Eritr., 10 <sup>9</sup> /L	4,6±0,3	4,5±0,4	0,4
Hb, g/l	141,7±10,9	137,2±15,1	0,6
Tromb, 10 <sup>6</sup> /L	239,8±57,7	239,1±52,0	0,9
sVCAM-1, ng/ml	1134,6±676	1207,1±615,2	0,3
sICAM-1, ng/ml	250±106	317,7±138,2	0,04
Kreatininas, μmol/l	88,4±14,3	94,7±23,8	0,3
Troponinas I, μg/l	0,03 [0,01; 0,04]	0,03 [0,02; 0,04]	0,2
<b>Medikamentai iki op.</b>			
Beta blokatoriai	32 (97%)	31 (94%)	0,5
Ca blokatoriai	7 (21%)	4 (12%)	0,3
AKF inhibitoriai	28 (85%)	29 (88%)	0,7
Nitratai	25 (76%)	24 (73%)	0,8
Heparinas	15 (45%)	17 (51%)	0,6
Statinai	8 (24%)	7 (21%)	0,8
Diuretikai	6 (18%)	12 (36%)	0,1
Aspirinas	17 (51%)	11 (33%)	0,1

Duomenų įvertinimui pateiktas vidurkis ir standartinis nuokrypis ar mediana ir 25 bei 75 proc. kvartilai, jei kitaip nenurodyta.

*M* – moterys; *MI* – miokardo infarktas; *KMI* – kūno masės indeksas; *KVA* – kairė vainikinė arterija; *VAL* – vainikinės arterijos liga; *KSIF* – kairio skilvelio išstūmimo frakcija; *Leu* – leukocitai; *Ertc.* – eritrocitai; *Hb* – hemoglobinas; *Tromb.* – trombocitai; *Ca* – kalcis; *AKF* – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; *n* – pacientų skaičius.

#### 8.4. Priešoperacinės sVCAM-1 koncentracijos ryšys su kardiovaskulinėmis komplikacijomis

Pacientai suskirstyti į dvi grupes atsižvelgiant į pasirinktą priešoperacinę sVCAM-1 optimalią ribinę vertę:  $\geq 1261,75$  ng/ml ar  $< 1261,75$  ng/ml (12 paveikslas).

20 pacientų priešoperacinė tirpios kraujagyslių adhezijos molekulės koncentracija kraujo serume buvo didesnė ar lygi 1261,75 ng/ml. Pacientams, kurių priešoperacinė sVCAM-1 koncentracija buvo didesnė ar lygi 1261,75 ng/ml, nustatyta daugiau pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų, palyginus su pacientais, kurių priešoperacinis sVCAM-1 koncentracijos lygis buvo mažesnis nei 1261,75 ng/ml (40% ir 13%,  $p = 0,01$ ). Didesnę miokardo pažeidimo riziką taip pat turėjo pacientai, kuriems nustatyta priešoperacinė sVCAM-1 koncentracija buvo didesnė ar lygi 1261,75 ng/ml (30% ir 9%,  $p = 0,03$ ) (6 lentelė). Demografinių ir priešoperacinių klinikinių duomenų pasiskirstymas grupėse pateiktas 7 lentelėje.

**6 lentelė.** Kardiovaskulinių įvykių priklausomybė nuo priešoperacinės sVCAM-1 koncentracijos

KV komplikacija	Pacientų sk	sVCAM-1, ng/ml		P reikšmė
		$< 1261,75$ n=46	$\geq 1261,75$ n=20	
Insultas	2	2	0	0,5
Mažo širdies išmetimo tūrio sindromas	4	1	3	0,08
Miokardo pažeidimas	10	4	6	0,03
Jungtinė KV komplikacija	14	6	8	0,014

KV komplikacija – kardiovaskulinė komplikacija; n – pacientų skaičius.



**7 lentelė.** Priklausomybės nuo priešoperacinės sVCAM-1 koncentracijos duomenys

Duomenys	sVCAM-1 <1261,75 (n=46)	sVCAM-1 ≥1261,75 (n=20)	P reikšmė
<b>Demografiniai</b>			
Amžius, metai	61,3±8,1	64,1±5,9	0,2
Lytis, M	4 (9%)	3 (15%)	0,4
Svoris, kg	87,6±15,1	80,7±15,9	0,08
KMI, kg/m <sup>2</sup>	29,5±3,8	28,3±4,3	0,3
<b>Angiografija</b>			
KVA kamienas	4 (9%)	0 (0%)	0,2
2 VAL.	5 (11%)	1 (5%)	0,4
3 VAL.	37 (80%)	19 (95%)	0,1
<b>Patologija</b>			
MI	26 (56%)	14 (70%)	0,3
<b>Echokardiografija</b>			
KSIF, %	50 [50; 60]	50 [42; 53,7]	0,07
<b>Kraujo tyrimai</b>			
Leu., 10 <sup>9</sup> /L	6,3±1,4	6,2±1,7	0,5
Eritr., 10 <sup>9</sup> /L	4,5±0,3	4,5±0,4	1,0
Hb, g/l	138,7±13,1	141,4±13,9	0,6
Tromb., 10 <sup>6</sup> /L	241,9±55,4	233,8±53,5	0,7
Hs-CRP, mg/l	3,8 [1,8; 7,6]	3,2 [1,4; 6,5]	0,6
sICAM-1, ng/ml	293,2±136,1	262,4±102,6	0,45
Kreatininas, μmol/l	89,8±19,3	95,6±20,5	0,4
Troponinas I, μg/l	0,03 [0,01; 0,04]	0,025 [0,025; 0,04]	0,3
<b>Medikamentai iki op.</b>			
Beta blokatoriai	43 (93%)	20 (100%)	0,5
Ca blokatoriai	9 (20%)	2 (10%)	0,3
AKF inhibitoriai	40 (87%)	20 (100%)	0,8
Nitratai	34 (74%)	15 (75%)	0,9
Heparinas	21 (46%)	11 (55%)	0,5
Statinai	9 (20%)	6 (30%)	0,35
Diuretikai	15 (33%)	3 (15%)	0,1
Aspirinas	19 (41%)	9 (45%)	0,8

Duomenų įvertinimui pateiktas vidurkis ir standartinis nuokrypis ar mediana ir 25 bei 75 proc. kvartilai, jei kitaip nenurodyta.

M – moterys; KMI – kūno masės indeksas; MI – miokardo infarktas; KVA – kairė vainikinė arterija; VAL – vainikinės arterijos liga; KSIF – kairio skilvelio išstūmimo frakcija; Leu – leukocitai; Ertc. – eritrocitai; Hb – hemoglobinas; Tromb. – trombocitai; Ca – kalcis; AKF – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; n – pacientų skaičius.

## 8.5. Kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnių analizė

Univariacine logistine regresine analize buvo siekiama nustatyti kintamojo patikimumą spėjant kardiovaskulines komplikacijas. Kiekvienam kintamajam buvo sukurtas atskiras regresinės analizės modelis. Tyrimas atliktas naudojant demografinius, priešoperacinius klinikinius ir operacinius kintamuosius, turinčius  $p$  reikšmę  $< 0,1$ , palyginus pacientų grupes su kardiovaskulinės komplikacijomis ir be jų.

Atlikta amžiaus, kairio skilvelio išstūmimo frakcijos, *hs-CRP*, *sVCAM-1*, standartinio EuroSCORE, eritrocitų masės transfuzijos poreikio, gydymo kalcio kanalų blokatoriais, heparinu bei diuretikais univariacinė logistinė regresinė analizė. Tačiau tik *hs-CRP*, *sVCAM-1*, standartinis EuroSCORE ir eritrocitų masės transfuzijos poreikis patikimai nuspėjo kardiovaskulines komplikacijas pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų. Tyrimo rezultatai pateikti 8 lentelėje.

**8 lentelė.** Univariacinė rizikos veiksnių analizė

Kintamieji	Galimybių		95% pasikliautinis intervalas	
	santykis	P reikšmė	Apatinė riba	Viršutinė riba
Amžius	1,069	0,159	0,974	1,172
KSIF	0,927	0,061	0,857	1,003
<i>hs-CRP</i> $\geq$ 3,3 mg/l	8,857	0,007	1,795	43,701
<i>sVCAM-1</i> $\geq$ 1261,75 ng/ml	4,444	0,018	1,287	15,352
Ca blokatoriai	0,000	0,999	-	-
Heparinas	3,409	0,061	0,945	12,303
Diuretikai	0,158	0,088	0,019	1,313
<i>EuroSCORE</i>	2,071	0,002	1,307	3,283
EM transfuzija	4,8	0,047	1,025	22,487

„Ivykiu“ laikytas kardiovaskulinių komplikacijų buvimas

*KSIF* – kairio skilvelio išstūmimo frakcija; *EM transfuzija* – eritrocitų masės transfuzija.

## 8.6. Nepriklausomi kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksniai

Norint įvertinti kintamųjų, kurie statistiškai patikimai prognozavo kardiovaskulines komplikacijas taikant univariacinę regresinę analizę, nepriklausomumą vienas kito atžvilgiu atlikta multivariacinė logistinė regresinė analizė.

Multivariacinės regresinės analizės modelis sukurtas naudojant *hs-CRP*, *sVCAM-1*, standartinį EuroSCORE ir eritrocitų masės transfuzijos poreikį. Nustatyta, kad priešoperacinė *hs-CRP* koncentracija didesnė ar lygi 3,3 mg/l, *sVCAM-1* koncentracija didesnė ar lygi 1261,75 ng/ml ir EuroSCORE buvo nepriklausomi rizikos veiksniai nuspėjant pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų jungtinę kardiovaskulinę komplikaciją. Tyrimo rezultatai pateikti 9 lentelėje.

### 9. lentelė. Nepriklausomi rizikos veiksniai

Kintamieji	Galimybių santykis	P reikšmė	95% pasikliautinis intervalas	
			Apatinė riba	Viršutinė riba
<i>hs-CRP</i> ≥ 3,3 mg/l	7,387	0,035	1,154	47,307
<i>sVCAM-1</i> ≥ 1261,75 ng/ml	7,111	0,017	1,430	35,348
<i>EuroSCORE</i>	1,824	0,038	1,034	3,217

### 8.7. *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracijos pokytis po operacijos

Didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo koncentracija pacientams be komplikacijų padidėjo nuo 2,9 mg/l [1,6; 6,0] iki 99,1 mg/l [71; 112,6] ( $p < 0,0001$ ), pacientams su pooperacinėmis komplikacijomis aptiktas koncentracijos padidėjimas nuo 6,7 mg/l [3,5; 9,7] iki 81 mg/l [58,4; 114,1] ( $p = 0,001$ ) po operacijos.

Po operacijos pacientų grupėje be kardiovaskulinių komplikacijų *sVCAM-1* koncentracija padidėjo nuo  $1079,3 \pm 620,2$  ng/ml iki  $1734,9 \pm 1114,1$  ng/ml ( $p < 0,0001$ ). Pacientams, kuriems per stebėjimo laikotarpį nustatyta bent viena kardiovaskulinė komplikacija, pooperacinė *sVCAM-1* koncentracija taip pat buvo reikšmingai didesnė palyginus su priešoperacine koncentracija (atitinkamai  $2093,5 \pm 824,9$  ng/ml ir  $1511,0 \pm 629,3$  ng/ml;  $p = 0,02$ ).

Pacientams, kurie po operacijos neturėjo kardiovaskulinių komplikacijų, nustatytas *sICAM-1* koncentracijos padidėjimas nuo  $283,4 \pm 134,6$  ng/ml iki  $356,1 \pm 173,0$  ng/ml ( $p < 0,0001$ ). Esant kardiovaskulinėms komplikacijoms *sICAM-1* koncentracijos lygis padidėjo nuo  $285,3 \pm 96,9$  ng/ml iki  $323,8 \pm 82,5$  ng/ml ( $p = 0,048$ ).

Įvertinus pooperacinę *hs-CRP*, *sICAM-1* bei *sVCAM-1* koncentraciją, patikimos koreliacijos tarp endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų ir aortos užspaudimo, dirbtinės kraujo apytakos bei operacijos trukmės nenustatyta. Rezultatai pateikti 10 lentelėje.

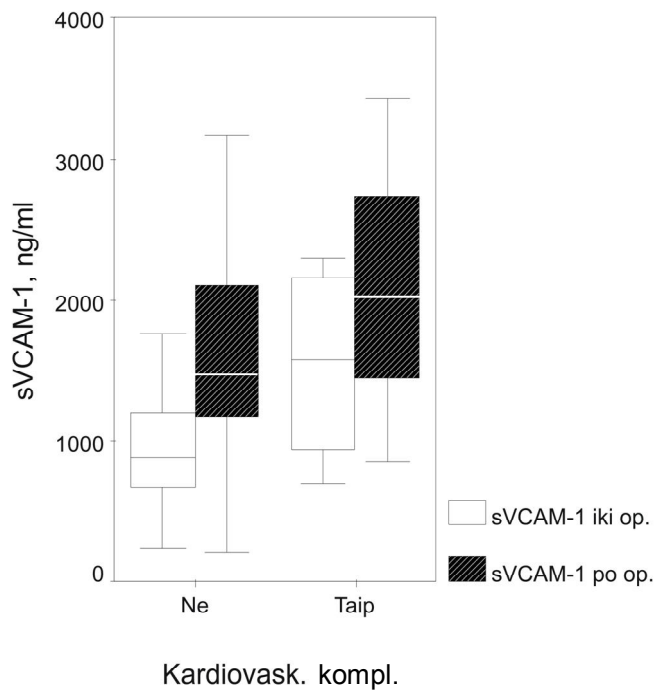
**10 lentelė.** Pooperacinių endotelio pažeidimo žymenų ir operacinių duomenų koreliacija

		Aortos užspaudimo trukmė	DKA trukmė	Operacijos trukmė
<i>sVCAM-1</i>	Koreliacijos koeficientas	-0,064	-0,095	-0,077
	p reikšmė	0,611	0,453	0,541
<i>sICAM-1</i>	Koreliacijos koeficientas	0,047	-0,007	-0,092
	p reikšmė	0,705	0,956	0,460
<i>hs-CRP</i>	Koreliacijos koeficientas	0,079	0,066	0,078
	p reikšmė	0,529	0,596	0,536

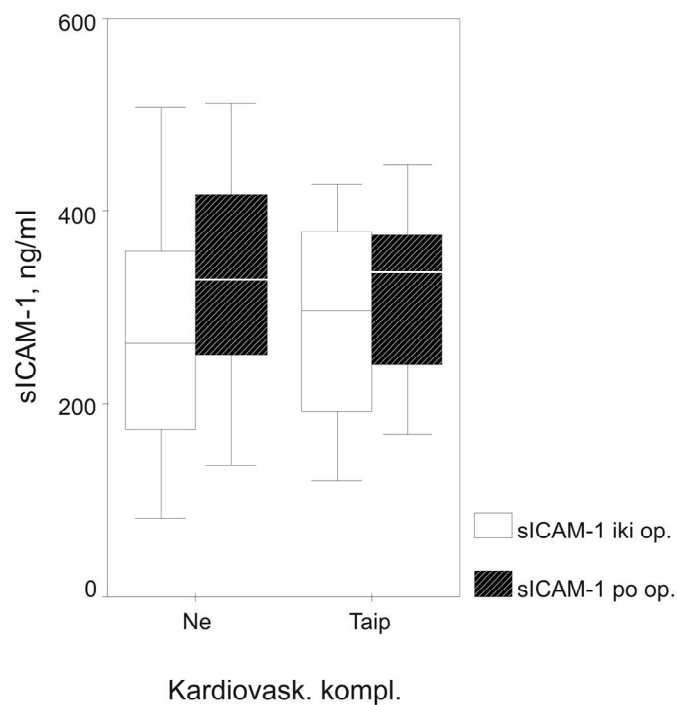
### 8.8. Pooperacinės *hs-CRP*, *sVCAM-1*, *sICAM-1* koncentracijos ryšys su kardiovaskulinėmis komplikacijomis

Pacientų, kurie patyrė kardiovaskulines komplikacijas, pooperacinė *hs-CRP* koncentracija nesiskyrė nuo pacientų, kuriems šių komplikacijų nebuvo (atitinkamai 81 mg/l [58,4; 114,1] ir 99,1 mg/l [71; 112,6],  $p = 0,3$ ).

Ženklaus skirtumo tarp pooperacinės *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracijos lyginant šias pacientų grupes taip pat nerasta ( $p = 0,08$  ir  $p = 0,9$ ) (13 ir 14 paveikslai).



**13 paveikslas.** *sVCAM-1* koncentracijos pokyčiai



**14 paveikslas.** *sICAM-1* koncentracijos pokyčiai

## 9. REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimu buvo siekiama nustatyti endotelio pažeidimo žymenų reikšmę, nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų. Mūsų žiniomis *PubMed* duomenų bazėje iki šiol nebuvo skelbta duomenų apie *sVCAM-1* ir *sICAM-1* reikšmę nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų. Dauguma autorių, kurie tyrė priešoperacinio C-reaktyviojo baltymo koncentracijos lygio prognostinę reikšmę nuspėjant komplikacijas po širdies operacijos, naudojo mažo jautrumo CRB tyrimą. Keletas autorių nustatinėjo *hs-CRP* koncentraciją, tačiau jie pateikė prieštarigus rezultatus [49, 50]. Tyrėjai vertino kardiovaskulines komplikacijas per 5 metų laikotarpį arba apskritai neišskyrė kardiovaskulinių komplikacijų. Mes pirmą kartą pritaikėme ROC kreivės analizę ir radome *hs-CRP* ir *sVCAM-1* vertes, turinčias didžiausią jautrumą bei specifiškumą nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas artimu pooperaciniu laikotarpiu po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų.

Atliktu tyrimu nustatėme, kad didesnė priešoperacinė *sVCAM-1* koncentracija buvo nepriklausomas kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnys pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų. Mūsų rezultatai sutampa su kitų autorių duomenimis, rodančiais, kad endotelio pažeidimą atspindintis žymuo – *sVCAM-1* - yra kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnys. Pacientams, kuriems prieš inkstų transplantaciją nustatyta didesnė koncentracija *sVCAM-1* ir *sICAM-1*, turėjo didesnę persodinto inksto atmetimo riziką ir blogesnę išgyvenimą [211]. Didesnė *sVCAM-1* koncentracija kraujo serume buvo susijusi su didesne mirties rizika dėl kardiovaskulinių komplikacijų 1246 pacientams, sergantiems išemine širdies liga [48].

Mūsų tyrime, priešoperacinė *sICAM-1* koncentracija nesiskyrė tarp pacientų, kuriems diagnozuota kardiovaskulinė komplikacija, ir pacientų, kuriems kardiovaskulinių komplikacijų nebuvo. Yra žinoma, kad *VCAM-1* ekspresija, priešingai nei *ICAM-1*, dominuoja ant endotelio ląstelių [155] ir todėl turėtų geriau atspindėti endotelio pažeidimą nei *ICAM-1*. Tačiau kiti autoriai nurodo esantį ryšį tarp *ICAM-1* koncentracijos ir kardiovaskulinės ligos rizikos. C.A.Labarrere ir bendraautoriai rado padidėjusią tirpaus ir membraninio *ICAM-1* koncentraciją ant arterijų sienelės 130 recipientų, kuriems atlikta širdies transplantacija ir išsivystė donoro širdies išeminė liga bei buvo nustatyta atmetimo reakcija [212]. Kitos studijos metu rasta koreliacija tarp *sICAM-1* koncentracijos kraujo plazmoje ir širdies nepakankamumo funkcinės klasės bei stebėtas *sICAM-1* koncentracijos sumažėjimas pagerėjus paciento funkcinei būklei [213].

Kiti autoriai nerado koreliacijos tarp tirpių *ICAM-1* ir *VCAM-1* koncentracijų ir tokių kardiovaskulinių komplikacijų, kaip: mirtis dėl išeminės širdies ligos, ūminis miokardo infarktas, išeminis galvos smegenų insultas, bei poreikio revaskuliarizacijos procedūroms pacientams, kuriems jau atlikta perkutaninė, transluminalinė vainikinių arterijų angioplastika<sup>47</sup> ar aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija [214].

Tačiau nei viena iš pateiktų studijų netyrė kardiovaskulinių komplikacijų artimu pooperaciniu periodu po širdies operacijų. Mes nustatėme, kad priešoperacinė koncentracija *sVCAM-1* didesnė ar lygi 1261,75 ng/ml buvo susijusi su didesne jungtinės kardiovaskulinės komplikacijos ir miokardo pažeidimo rizika. Palyginus mūsų duomenis su anksčiau atliktomis studijomis, gauti rezultatų skirtumai gali būti dėl skirtingų pacientų įtraukimo kriterijų. Kitaip nei kai kurie autoriai, registruodami kardiovaskulines komplikacijas, mes vartojome miokardo pažeidimo terminą, kuris buvo pasiūlytas Europos kardiologų draugijos [210] ir vartotas F.Onorati atlikto tyrimo metu [215].



Be to, mūsų pasirinkta didesnė troponino I koncentracija, diagnozuojant miokardo pažeidimą bei infarktą, kurios koreliacija su blogesniu pooperaciniu išgyvenimu buvo nustatyta kitų autorių darbuose [37], taip pat galėjo turėti įtakos rezultatų skirtumams.

Mūsų tyrime didesnė priešoperacinė *hs-CRP* koncentracija buvo nepriklausomas kardiovaskulinių komplikacijų rizikos žymuo po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų. Mokslo darbuose nurodoma, kad C-reaktyvusis baltymas yra aterosklerozės žymuo [216] ir nepriklausomas miokardo infarkto, išeminio insulto, periferinių kraujagyslių ligos rizikos veiksnys sveikiems asmenims [217-220]. Daug tyrėjų nustatė ryšį tarp didesnės *hs-CRP* koncentracijos ir pakartotinės kardiovaskulinės komplikacijos bei mirties dėl išeminės širdies ligos pacientų, kuriems atlikta revaskuliarizacijos procedūra [198, 221, 222]. Didesnės *hs-CRP* koncentracijos buvo susijusios su didesniu mirštamumu per 30 dienų ir pacientų, hospitalizuotų dėl ūminio miokardo infarkto, širdies nepakankamumo išsivystymu [223].

D.H.Kim ir bendraautoriai pastebėjo, kad pacientai, kuriems prieš aortos vainikinių jungčių suformavimo operaciją, atliekamą nenaudojant dirbtinės kraujo apytakos nustatyta *hs-CRP* koncentracija buvo  $> 3,0$  mg/l, turėjo didesnę miokardo infarkto, išeminio insulto, inkstų disfunkcijos, žaizdos infekcijos ir pakartotinės širdies operacijos riziką [50]. U. Boeken atliko tyrimą su panašiu pacientų skaičiumi ir įsitikino, kad priešoperacinę CRB koncentraciją  $\geq 5,0$  mg/l dažniau turėjo tie pacientai, kuriems po širdies operacijos buvo skirta simpatomimetikų infuzija [202]. Kita tyrėjų grupė nustatė, jog priešoperacinė CRB koncentracija  $\geq 10,0$  mg/l buvo susijusi su didesne mažo širdies išmetimo tūrio sindromo ir pacientų po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos mirties dėl išeminės širdies ligos rizika [201].

Priešingus rezultatus pateikia M.Gaudino ir bendraautoriai, tyrę CRB koncentraciją prieš širdies operaciją. Autoriai nerado koreliacijos tarp priešoperacinės CRB koncentracijos ir inotropinių vaistų infuzijos trukmės, miokardo infarkto dažnio bei poreikio kraujo transfuzijoms pacientų po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos [224]. Dar vėliau, P.Bogaty ir bendraautoriai didelėje perspektyvinėje studijoje vertino *hs-CRP* koncentracijos prognostinę reikšmę. Autoriai taip pat nerado patikimo ryšio tarp *hs-CRP* koncentracijos, nustatytos guldymo į ligoninę dėl išeminio sindromo metu, ir ūminio miokardo infarkto, nestabilios krūtinės anginos priepuolio bei mirties dėl išeminės širdies ligos rizikos per vienerių metų stebėjimo laikotarpį [225].

Nedaug tyrėjų, kurie tyrė priešoperacinę CRB koncentracijos reikšmę kardiovaskulinių komplikacijų išsivystymui po širdies operacijų, taikė didelio jautrumo metodą, įgalinantį nustatyti labai mažą CRB koncentraciją (*hs-CRP*) [194] ir detaliau išnagrinėti prognostinę CRB vertę nuspėjant kardiovaskulines komplikacijas. Kitaip nei kai kurie autoriai [224, 225], mes nustatėme, kad pacientai, kuriems priešoperacinė *hs-CRP* koncentracija buvo  $\geq 3,3$  mg/l, turėjo didesnę jungtinės kardiovaskulinės komplikacijos, miokardo pažeidimo ir mažo širdies išmetimo tūrio sindromo po operacijos riziką. Šiems rezultatams galėjo turėti įtakos pooperacinio miokardo pažeidimo ar infarkto diagnostikos kriterijų, kitų pooperacinių komplikacijų (pailginta dirbtinė plaučių ventiliacija, inkstų funkcijos nepakankamumas ar sepsis) [224] bei pacientų įtraukimo ir atšaukimo iš tyrimo kriterijų pasirinkimas (diabetas, ūminis miokardo infarktas ar žema kairio skilvelio išstūmimo frakcija) [225]. Kadangi anksčiau atlikti darbai parodė diabeto, ūminio miokardo infarkto ir blogos kairio skilvelio funkcijos ryšį su didesniu pooperaciniu mirštamumu po širdies vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių operacijos [226, 227] ir su didesne CRB koncentracija [228-230], pacientų, turinčių šiuos rizikos veiksnius, į tyrimą neįtraukėme.

Mūsų tyrime pacientai, kuriems nustatyta didesnė priešoperacinė *hs-CRP* koncentracija, turėjo didesnę ir priešoperacinę *sICAM-1* koncentraciją. Tai parodo, matyt, žemo laipsnio kraujagyslių uždegiminį atsaką dar iki operacijos. Panašius rezultatus pateikia ir kiti autoriai, kurie tyrė C-reatyviojo baltymo ir adhezijos molekulių tarpusavio ryšį. V.Pasceri ir bendraautoriai pastebėjo, kad žmogaus rekombinantinis CRB padidino *VCAM-1* ir *ICAM-1* ekspresiją ant endotelio paviršiaus [188]. Pacientų, turėjusių padidėjusią CRB koncentraciją kraujo serume 3 mėnesių laikotarpiu po širdies transplantacijos, širdies vainikinių arterijų endotelio nustatyta gerokai didesnė *ICAM-1* koncentracija [231]. Teigiama koreliacija tarp *hs-CRP* ir tirpios *VCAM-1* bei *ICAM-1* koncentracijos buvo rasta ir pacientams, sergantiems išemine širdies liga [48].

Patikimai didesnę *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentraciją kraujo serume nustatėme abiejose pacientų grupėse po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, palyginę su priešoperaciniu koncentracijos lygiu. Kaip ir kiti autoriai, mes neradome koreliacijos tarp pooperacinės adhezijos molekulių, *hs-CRP* koncentracijos ir operacijos, dirbtinės kraujo apytakos bei širdies išemijos trukmės. Tyrimo rezultatai leidžia manyti apie galimą priešoperacinio endotelio pažeidimo, o ne pačios operacijos sukulto endotelio pažeidimo, įvertinto nustatant adhezijos molekulių koncentraciją, reikšmę kardiovaskulinių komplikacijų išsivystymui. Panašius rezultatus pateikia ir kiti autoriai, tyrę širdies operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis, įtaką endotelio pažeidimui (disfunkcijai) [232]. Pacientams po širdies operacijos (palyginus su kitomis didelės apimties pilvo (pankreatoduodenalinė rezekcija) ar krūtinės ląstos (pulmonektomija) intervencijomis) nustatyta didesnė *sICAM-1* ir *sVCAM-1* koncentracija [168, 233]. Pooperacinė *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracija nesiskyrė pacientų grupės, kuriems širdies operacija buvo atlikta hipoterminės (27°C) ar normoterminės (36°C) dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis. Tačiau abiejose grupėse nustatyta didesnė pooperacinė adhezijos molekulių koncentracija, palyginus su priešoperaciniu koncentracijos lygiu [159].

Širdies operacijos, kurių metu nenaudojama dirbtinė kraujo apytaka, yra susijusios su mažesniu uždegiminiu atsaku po operacijos [206]. Tyrėjai pastebėjo, kad pacientai, kuriems aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija atlikta be dirbtinės kraujo apytakos, turėjo mažesnę pooperacinę *sICAM-1* koncentraciją, palyginus su pacientais, kuriems operacija atlikta dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis. Tačiau autoriai nerado patikimo ryšio tarp adhezijos molekulių koncentracijos ir širdies išemijos ar dirbtinės kraujo apytakos trukmės [160, 171]. Kitoje panašios apimties studijoje tirta miokardo apsaugos metodų įtaka adhezijos molekulių koncentracijos pokyčiui. Mažesnę pooperacinę *sICAM-1* ir *sVCAM-1* koncentracija ir išeminis/reperfuzinis miokardo pažeidimas po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos nustatytas toje pacientų grupėje, kai miokardo apsaugai buvo naudojama drugno kraujo kardioplegija, palyginus su pacientų grupe, kuriems taikyta kristaloidinė kardioplegija [166, 178].

Operacijos metu miokardo apsaugai mes naudojome išskirtinai tik kraujinę kardioplegiją, o dirbtinė kraujo apytaka buvo atlikta nedidelės hipotermijos sąlygomis, todėl negalime pasakyti apie šių veiksnių įtaką tirpių adhezijos molekulių koncentracijų pokyčiams. Kiti autoriai pateikia duomenis, rodančius, kad ultrafiltracija ir sintetiniai koloidai taip pat turi įtakos adhezijos molekulių koncentracijai kraujo serume. Ultrafiltracijos taikymas po dirbtinės kraujo apytakos patikimai sumažino adhezijos molekulių koncentraciją pacientams, kuriems operacija atlikta hipoterminės DKA sąlygomis [232]. Cirkuliuojančio kraujo tūrio atstatymas naudojant hidroksietylkrakmolą 130/0.4 6 % (Voluven) pacientams, vyresniems nei 80 metų, buvo susijęs su mažesne kreatinino ir *sICAM-1* koncentracija pirmą ir antrą pooperacinę parą, palyginus su pacientais, kuriems buvo skirtas 4 % želatinos tirpalas (Gelofusin) [234].

Padidėjusi uždegiminių žymenų koncentracija (CRB, prokalcitoninas (*PCT*), IL-1, IL-6, *TNF $\alpha$* ) pasireiškė pacientams po širdies operacijos, atliktos neplakančios, bekraujės širdies sąlygomis [33, 203]. Kiek mažiau išreikštas sisteminis uždegiminis atsakas, kuris neabejotinai yra susijęs su nepalankia pooperacine išeitimi [204], buvo pacientams po širdies operacijos, atliktos nenaudojant dirbtinės kraujo apytakos [205, 206].

Mes neradome statistiškai patikimo ryšio tarp didesnės pooperacinės *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracijos ir didesnės kardiovaskulinių komplikacijų rizikos pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos. Pacientų, kuriems taikyta inotropinių vaistų infuzija reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje, pooperacinės *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracijos nesiskyrė nuo pacientų grupės, kuriems inotropai nebuvo naudoti. Didesnė pooperacinė troponino I koncentracija, ilgesnė pacientų gulėjimo trukmė reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje ir ligoninėje nebuvo susijusi su didesne *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracija po operacijos. Tai rodo, kad sisteminis uždegiminis atsakas nelėmė didesnio kardiovaskulinių komplikacijų skaičiaus po širdies operacijų.

Panašius rezultatus pateikia ir kiti autoriai, tyrę koreliaciją tarp adhezijos molekulių koncentracijos ir noradrenalino, adrenalino ar dobutamino infuzijos poreikio [234], dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmės, pacientų gulėjimo laiko intensyvios terapijos skyriuje bei ligoninėje po širdies operacijos [232, 235]. M.Meisner ir bendradarbiai nerado ryšio tarp didesnės pooperacinės CRB koncentracijos ir didesnės komplikacijų rizikos pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo ar vožtuvų protezavimo operacijų [204]. Mažesnė pooperacinė CRB koncentracija taip pat nebuvo susijusi su mažesne troponino I koncentracija, mažesne kardiovaskulinių ir plaučių komplikacijų rizika bei trumpesne dirbtinės plaučių ventiliacijos trukme [236]. Atliktu tyrimu mes nustatėme ryšį tarp pooperacinės *hs-CRP* ir *sVCAM-1* koncentracijos ir dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmės (atitinkamai  $r = 0,3$ ;  $p = 0,03$  ir  $r = 0,03$ ;  $p = 0,01$ ).

G.Gorlach ir bendradarbiai taip pat nustatė didesnę pooperacinę *sICAM-1* koncentracijos lygį kraujo serume pacientams, kuriems taikyta pailginta dirbtinė plaučių ventilacija po širdies operacijos [237].

Kai kurie autoriai noro sąsają tarp tirpios tarpląstelinės sąveikos adhezijos molekulės koncentracijos ir vazopresorių poreikio pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis [238]. H.C.Cowley ir bendraautoriai rado reikšmingai didesnę koncentraciją *sVCAM-1* pacientams, kuriems nustatytas sisteminio uždegiminio atsako ir dauginis organų disfunkcijos sindromas, palyginus su pacientais, kuriems dauginio organų disfunkcijos sindromo nebuvo [43].

Autoriai nurodo, jog vyresnis amžius, miokardo infarktas įvykęs 90 dienų laikotarpiu iki operacijos ir eritrocitų masės transfuzija operacijos metu padidina pooperacinio miokardo infarkto bei mažo širdies išmetimo tūrio sindromo išsivystymo po širdies operacijos riziką [209, 239]. Mūsų tyrimo pacientai, kuriems pooperaciniu laikotarpiu nustatyta bent viena kardiovaskulinė komplikacija, buvo vyresnio amžiaus, didesnis pacientų skaičius gavo eritrocitų masės transfuzijų. Tačiau atlikus multivariacinę logistinę regresinę analizę, minėti rizikos veiksniai nebuvo susiję su didesne pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų rizika po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos.

Anksčiau atlikti tyrimai nustatė, kad gydymas statiniais reikšmingai sumažino CRB koncentraciją kraujo serume ir buvo susijęs su mažesne kardiovaskulinių komplikacijų po širdies operacijos rizika. Pacientams, kuriems prieš operaciją buvo skirti statiniai, nustatytas mažesnis miokardo infarkto ir mirties dažnis 30 dienų laikotarpiu toje pacientų grupėje, palyginus su kontroline grupe po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos [240, 241]. Tačiau didžiausias statinų poveikis stebėtas pacientams su persistuojančia uždegimine būkle [242]. M.Chello ir bendraautoriai pastebėjo, kad simvastatinum skyrimas prieš operaciją buvo susijęs su mažesniu endotelio pažeidimu ir *sICAM-1* koncentracijos lygiu pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, palyginus su kontroline grupe [235].

Mūsų tyrime statiniais gydytų pacientų skaičius reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, turinčių kardiovaskulinių komplikacijų ir pacientų, kuriems kardiovaskulinių komplikacijų nebuvo. Tačiau mažiau nei pusė tyrime dalyvavusių pacientų gavo statinus prieš operaciją. Todėl vertinti iki operacinio endotelį stabilizuojančio gydymo statiniais efektą neturėjome galimybės. Galima tik samprotauti, kad gauti rezultatai būtų ženkliai kitokie, jeigu visi pacientai iki operacijos būtų gydyti statiniais.

Mūsų atliktas tyrimas turi keletą trūkumų. Pirmiausia, imtis galėjo būti nepakankama, kad leistų išsamiai analizuoti visus kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnius. Antra, tai – žvalgomasis tyrimas, kurio rezultatai pritaikyti mažos bei vidutinės operacinės rizikos pacientams, tuo tarpu didelės operacinės rizikos pacientų kardiovaskulinių komplikacijų rizikos žymenų nustatymui yra būtini papildomi tyrimai. Be to, mes netyrėme lipidų koncentracijos kraujo serume pacientams prieš operaciją, o tai galėjo turėti įtakos vertinant pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksnių nepriklausomumą.

Nepaisant galimų tyrimo trūkumų, mes nustatėme ryšį tarp didesnės *hs-CRP* ir *sVCAM-1* koncentracijos ir blogesnės pacientų išėties po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos, atliktos dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis.

## 10. IŠVADOS

1. Didesnės priešoperacinės *hs-CRP* ir *sVCAM-1* koncentracijos buvo nepriklausomi didesnės kardiovaskulinių komplikacijų po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų rizikos žymenys.

2. Po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos nustatyta reikšmingai didesnė *hs-CRP*, *sVCAM-1* ir *sICAM-1* koncentracija, palyginus su priešoperaciniu koncentracijos lygiu. Patikimos žymenų koreliacijos su aortos užspaudimo, dirbtinės kraujo apytakos bei operacijos trukme neradome.

3. Pacientams po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos koreliacijos tarp pooperacinio *sICAM-1*, *sVCAM-1* bei *hs-CRP* koncentracijos lygio ir kardiovaskulinių komplikacijų išsivystymo rizikos nenustatyta.



## 11. PRAKTINĖS KLINIKINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis Torakalinės chirurgų draugijos, širdies chirurgijos duomenų baze, 30 dienų operacinis mirštamumas ir sergamumas išlieka ženklus tarp pacientų, kuriems atliekama aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija (atitinkamai 3,05% ir 13,4 %) [243]. Galimybė nuspėti atskiro paciento pooperacinę eigą naudojant tokius endotelio pažeidimą atspindinčius žymenis, kaip: *hs-CRB* ar *sVCAM-1*, leistų pacientams su padidinta kardiovaskulinių komplikacijų rizika parinkti individualų gydymą, kuris sumažintų sergamumą bei mirštamumą dėl kardiovaskulinių komplikacijų po širdies operacijų.

Uždegiminį atsaką ar lipidų kiekį kraujyje mažinančių medikamentų skyrimas prieš širdies operaciją turi įtakos operacijos sukeliama endotelio pažeidimui [235]. Nustatyta, kad gydymas statiniais reikšmingai sumažino CRB koncentraciją kraujo serume ir buvo susijęs su mažesne kardiovaskulinių komplikacijų po širdies operacijos rizika. Pacientams, kuriems prieš operaciją buvo skirti statiniai, nustatyta mažesnė miokardo infarkto ir mirties rizika po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos 30 dienų laikotarpiu, palyginus su kontroline grupe [240, 241]. Tačiau didžiausias statinų poveikis stebėtas pacientams su persistuojančia uždegimine būkle [242]. Manome, kad prieš operaciją nustatčius endotelio pažeidimą atspindinčių žymenų padidėjimą ir siekiant išvengti galimų kardiovaskulinių komplikacijų, galėtų būti tikslinga iki operacijos stabilizuoti endotelio funkciją statiniais.

Operacinės metodikos (AVJO nenaudojant dirbtinės kraujo apytakos) ir dirbtinės kraujo apytakos sistemos (heparinu dengta dirbtinės kraujo apytakos sistema, leukocitus sulaikantys filtrai, ultrafiltracinė kolonėlė) pasirinkimas, tai dar viena galimybė veikti pooperacinį uždegiminį atsaką ir su juo susijusias pooperacines komplikacijas [244].

Mes manome, kad biologiniai žymenys, įvertinantys endotelio pažeidimą, galėtų būti naudojami tokių operacinės rizikos skalių, kaip Europos sistema širdies operacijos rizikai įvertinti (EUROSCORE) [6], tobulinimui.

## 12 LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Brown PP, Kugelmass AD, Cohen DJ, et al. The frequency and cost of complications associated with coronary artery bypass grafting surgery: results from the United States Medicare program. *The Annals of thoracic surgery* 2008;85(6):1980-6.
2. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Critical care medicine* 1998;26(2):225-35.
3. Smith KM, Lamy A, Arthur HM, Gafni A, Kent R. Outcomes and costs of coronary artery bypass grafting: comparison between octogenarians and septuagenarians at a tertiary care centre. *Cmaj* 2001;165(6):759-64.
4. Zaidi AM, Fitzpatrick AP, Keenan DJ, Odom NJ, Grotte GJ. Good outcomes from cardiac surgery in the over 70s. *Heart (British Cardiac Society)* 1999;82(2):134-7.
5. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation* 1995;91(3):677-84.
6. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(1):9-13.
7. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European heart journal* 2003;24(9):881-2.
8. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(6 Pt 2):13-12.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of

diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.

10. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285(19):2486-97.

11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2001;24(4):683-9.

12. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105(22):2595-9.

13. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002;22(10):1668-73.

14. Ballantyne CM, Entman ML. Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis. *Circulation* 2002;106(7):766-7.

15. Haim M, Tanne D, Boyko V, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and long-term risk of acute coronary events in patients with chronic coronary heart disease. Data from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39(7):1133-8.

16. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *The New England journal of medicine* 2003;349(17):1595-604.

17. Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. A 7-year follow-up. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2030-4.

18. Whincup PH, Danesh J, Walker M, et al. von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *European heart journal* 2002;23(22):1764-70.
19. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: a case-cohort study. *Lancet* 1999;353(9166):1729-34.
20. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine* 2004;140(2):94-100.
21. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Progress in cardiovascular diseases* 1997;39(4):287-324.
22. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111(3):363-8.
23. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002;105(13):1567-72.
24. Morariu AM, Gu YJ, Huet RC, Siemons WA, Rakhorst G, Oeveren WV. Red blood cell aggregation during cardiopulmonary bypass: a pathogenic cofactor in endothelial cell activation? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(5):939-46.
25. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Hoek FJ, et al. Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1996;10(2):187-94.
26. Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 1996;61(6):1714-20.

27. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *The Annals of thoracic surgery* 1997;63(1):269-76.
28. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research* 2000;87(10):840-4.
29. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87(5):1468-74.
30. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Critical care medicine* 2002;30(5 Suppl):S302-12.
31. Verrier ED, Morgan EN. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery* 1998;66(5 Suppl):S17-9; discussion S25-8.
32. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiological reviews* 1990;70(2):427-51.
33. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 2003;75(2):S715-20.
34. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *The Annals of thoracic surgery* 1996;62(6):1868-75.
35. Hammon JW, Jr., Stump DA, Kon ND, et al. Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 1997;63(6):1613-8.
36. Maganti MD, Rao V, Borger MA, Ivanov J, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I448-52.
37. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006;114(14):1468-75.

38. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *American heart journal* 1992;123(1):37-45.
39. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *The Annals of thoracic surgery* 1993;56(5 Suppl):S92-6.
40. Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 1996;62(1):184-90.
41. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97(1):215-52.
42. Kollef MH, Wragge T, Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995;107(5):1395-401.
43. Cowley HC, Heney D, Gearing AJ, Hemingway I, Webster NR. Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Critical care medicine* 1994;22(4):651-7.
44. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102(9):1000-6.
45. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation research* 2001;89(9):763-71.
46. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105(5):546-9.
47. Leu HB, Lin CP, Lin WT, Wu TC, Chen JW. Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in nondiabetic patients with stable coronary artery disease: the role of high-sensitivity C-reactive protein. *Chest* 2004;126(4):1032-9.

48. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104(12):1336-42.
49. Hedman A, Larsson PT, Alam M, Wallen NH, Nordlander R, Samad BA. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *International journal of cardiology* 2007;120(1):108-14.
50. Kim DH, Shim JK, Hong SW, Cho KR, Kang SY, Kwak YL. Predictive value of C-reactive protein for major postoperative complications following off-pump coronary artery bypass surgery: prospective and observational trial. *Circ J* 2009;73(5):872-7.
51. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *The American journal of medicine* 1998;105(1A):32S-9S.
52. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *British journal of anaesthesia* 2004;93(1):105-13.
53. Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiological reviews* 2003;83(1):183-252.
54. L. Bagdonaitė, Z. Kučinskienė. Role of cytokines in cardiovascular diseases. *Seminars in Cardiology* 2004;10(1):11-14).
55. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101(16):1899-906.
56. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101(9):948-54.
57. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with

congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation* 1991;84(6):2280-5.

58. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97(17):1695-701.

59. Hasdai D, Holmes DR, Jr., Garratt KN, Edwards WD, Lerman A. Mechanical pressure and stretch release endothelin-1 from human atherosclerotic coronary arteries in vivo. *Circulation* 1997;95(2):357-62.

60. Davis SF, Yeung AC, Meredith IT, et al. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant. *Circulation* 1996;93(3):457-62.

61. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation* 2001;104(25):3091-6.

62. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81(3):772-9.

63. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001;104(10):1114-8.

64. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, et al. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovascular research* 2001;51(4):762-6.

65. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *The New England journal of medicine* 2003;349(24):2316-25.

66. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108(14):1664-72.



67. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003;108(15):1772-8.
68. Myerburg RJ, Interian A, Jr., Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *The American journal of cardiology* 1997;80(5B):10F-9F.
69. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105(5):656-62.
70. Mizuno A, Baretti R, Buckberg GD, et al. Endothelial stunning and myocyte recovery after reperfusion of jeopardized muscle: a role of L-arginine blood cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997;113(2):379-89.
71. Kinugawa S, Post H, Kaminski PM, et al. Coronary microvascular endothelial stunning after acute pressure overload in the conscious dog is caused by oxidant processes: the role of angiotensin II type 1 receptor and NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2003;108(23):2934-40.
72. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002;105(2):186-93.
73. Prasad A, Higano ST, Al Suwaidi J, et al. Abnormal coronary microvascular endothelial function in humans with asymptomatic left ventricular dysfunction. *American heart journal* 2003;146(3):549-54.
74. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;91(9):2345-52.
75. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, Jr., Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96(10):3390-5.
76. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular

magnetic resonance imaging. *The New England journal of medicine* 2002;346(25):1948-53.

77. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal* 2003;24(11):987-1003.

78. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999;340(2):115-26.

79. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104(22):2673-8.

80. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106(6):653-8.

81. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001;21(11):1712-9.

82. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94(3):258-65.

83. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(3):505-10.

84. Ganz P. Vasomotor and vascular effects of hormone replacement therapy. *The American journal of cardiology* 2002;90(1A):11F-6F.

85. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-6.

86. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *The Journal of clinical investigation* 1997;100(9):2146-52.

87. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *The American journal of cardiology* 2002;90(10C):40L-8L.
88. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003;23(2):168-75.
89. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Journal of vascular research* 2001;38(5):415-22.
90. Baldassarre D, Porta B, Camera M, et al. Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(7):481-90.
91. Videm V, Albrigtsen M. Soluble ICAM-1 and VCAM-1 as markers of endothelial activation. *Scandinavian journal of immunology* 2008;67(5):523-31.
92. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34(3):631-8.
93. Farouque HM, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coronary artery disease* 2001;12(6):445-54.
94. Quyyumi AA, Mulcahy D, Andrews NP, Husain S, Panza JA, Cannon RO, 3rd. Coronary vascular nitric oxide activity in hypertension and hypercholesterolemia. Comparison of acetylcholine and substance P. *Circulation* 1997;95(1):104-10.
95. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine* 1986;315(17):1046-51.
96. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *European heart journal* 2001;22(16):1459-65.

97. Smith SC, Jr. Risk-reduction therapy: the challenge to change. Presented at the 68th scientific sessions of the American Heart Association November 13, 1995 Anaheim, California. *Circulation* 1996;93(12):2205-11.
98. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003;107(22):2805-9.
99. Simaitis A, Laucevicius A. [Effect of high doses of atorvastatin on the endothelial function of the coronary arteries]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2003;39(1):21-9.
100. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *The Journal of clinical investigation* 1990;86(1):228-34.
101. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
102. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39(2):257-65.
103. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91(5):1314-9.
104. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129(1):111-8.
105. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;26(5):1235-41.

106. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *The American journal of cardiology* 2000;86(2):207-10.
107. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43(4):616-23.
108. Dawes M, Chowienczyk PJ, Ritter JM. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway on vasodilation caused by beta-adrenergic agonists in human forearm. *Circulation* 1997;95(9):2293-7.
109. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39(1):10-5.
110. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl* 1996;14(5):S147-57.
111. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Current opinion in cardiology* 2002;17(5):543-51.
112. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37(4):975-84.
113. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30(6):1410-5.
114. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003;34(5):1203-6.
115. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *Journal of hypertension* 2002;20(12):2407-14.
116. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing

endothelial function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002;22(1):147-52.

117. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34(7):2007-14.

118. Laucevičius A, Ryliškytė L, Petrulionienė Ž, Kovaitė M, Misonis N. Photoplethysmographic assessment of the pulse wave: a blunted response to salbutamol in arterial hypertension and coronary artery disease. *Seminars in Cardiology* 2004;10(2):83-90).

119. Price AH, Clissold SP. Salbutamol in the 1980s. A reappraisal of its clinical efficacy. *Drugs* 1989;38(1):77-122.

120. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108(17):2054-9.

121. Golino P, Piscione F, Willerson JT, et al. Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *The New England journal of medicine* 1991;324(10):641-8.

122. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.

123. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91(10):3527-61.

124. Galatius S, Wroblewski H, Sorensen VB, Bie P, Parving HH, Kastrup J. Endothelin and von Willebrand factor as parameters of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy: different stimuli for release before and after heart transplantation? *American heart journal* 1999;137(3):549-54.

125. Holdright DR, Hunt BJ, Parratt R, et al. The effects of cardiopulmonary bypass on systemic and coronary levels of von Willebrand factor. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9(1):18-21.

126. Martinez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, et al. Follow-up study on the utility of von Willebrand factor levels in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(7):760-6.
127. Morange PE, Simon C, Alessi MC, et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation* 2004;109(11):1343-8.
128. Sadler JE. Thrombomodulin structure and function. *Thrombosis and haemostasis* 1997;78(1):392-5.
129. Ruef J, Marz W, Winkelmann BR. Markers for endothelial dysfunction, but not markers for oxidative stress correlate with classical risk factors and the severity of coronary artery disease. (A subgroup analysis from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Scand Cardiovasc J* 2006;40(5):274-9.
130. Misawa Y, Kawahito K, Konishi H, Fuse K. Cytokine mediated endothelial activation during and after normothermic cardiopulmonary bypass: heparin-bonded versus non heparin-bonded circuits. *Asaio J* 2000;46(6):740-3.
131. Segarra A, Chacon P, Martinez-Eyarre C, et al. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1, tissue plasminogen activator, and thrombomodulin in hemodialysis patients: biochemical correlations and role as independent predictors of coronary artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(6):1255-63.
132. Wu KK, Aleksic N, Ballantyne CM, Ahn C, Juneja H, Boerwinkle E. Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation* 2003;107(13):1729-32.
133. Pradhan AD, LaCroix AZ, Langer RD, et al. Tissue plasminogen activator antigen and D-dimer as markers for atherothrombotic risk among healthy postmenopausal women. *Circulation* 2004;110(3):292-300.
134. Valen G, Eriksson E, Risberg B, Vaage J. Fibrinolysis during cardiac surgery. Release of tissue plasminogen activator in arterial and coronary sinus blood. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(6):324-30.

135. Liapis C, Kakisis J, Papavassiliou V, et al. Hemostatic function and carotid artery disease. *Int Angiol* 2004;23(1):14-7.
136. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98(21):2241-7.
137. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
138. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346(6283):425-34.
139. Stoolman LM. Adhesion molecules involved in leukocyte recruitment and lymphocyte recirculation. *Chest* 1993;103(2 Suppl):79S-86S.
140. Lawrence MB, Springer TA. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 1991;65(5):859-73.
141. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(2):232-44.
142. Kishimoto TK, Warnock RA, Jutila MA, et al. Antibodies against human neutrophil LECAM-1 (LAM-1/Leu-8/DREG-56 antigen) and endothelial cell ELAM-1 inhibit a common CD18-independent adhesion pathway in vitro. *Blood* 1991;78(3):805-11.
143. Ley K, Gaetgens P, Fennie C, Singer MS, Lasky LA, Rosen SD. Lectin-like cell adhesion molecule 1 mediates leukocyte rolling in mesenteric venules in vivo. *Blood* 1991;77(12):2553-5.
144. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996;88(9):3259-87.
145. Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunology today* 1992;13(3):106-12.



146. Lefer AM, Weyrich AS, Buerke M. Role of selectins, a new family of adhesion molecules, in ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular research* 1994;28(3):289-94.
147. Adomaitienė D, Janulevičiūtė N, Kazakevičius R, Vaičiuvėnas V. *Klinikinės imunologijos įvadas*. Kaunas, 2001
148. Williams TJ, Hellewell PG. Endothelial cell biology. Adhesion molecules involved in the microvascular inflammatory response. *The American review of respiratory disease* 1992;146(5 Pt 2):S45-50.
149. Adomaitienė D, Janulevičiūtė N, Kazakevičius R, Vaičiuvėnas V. *Klinikinės imunologijos įvadas*. Kaunas, 2001
150. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 1986;137(4):1270-4.
151. van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 1996;74(1):13-33.
152. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *The Journal of pathology* 1993;171(3):223-9.
153. Ley K. Leukocyte adhesion to vascular endothelium. *Journal of reconstructive microsurgery* 1992;8(6):495-503.
154. Adomaitienė D, Janulevičiūtė N, Kazakevičius R, Vaičiuvėnas V. *Klinikinės imunologijos įvadas*. Kaunas, 2001
155. Fries JW, Williams AJ, Atkins RC, Newman W, Lipscomb MF, Collins T. Expression of VCAM-1 and E-selectin in an in vivo model of endothelial activation. *The American journal of pathology* 1993;143(3):725-37.
156. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990;60(4):577-84.

157. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991;147(11):3788-93.
158. Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology today* 1993;14(10):506-12.
159. Boldt J, Osmer C, Linke LC, Grolach G, Hempelmann G. Hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass: influence on circulating adhesion molecules. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1996;10(3):342-7.
160. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al. Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(6):723-8.
161. Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation* 2002;106(7):820-5.
162. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351(9096):88-92.
163. Semaan HB, Gurbel PA, Anderson JL, et al. Soluble VCAM-1 and E-selectin, but not ICAM-1 discriminate endothelial injury in patients with documented coronary artery disease. *Cardiology* 2000;93(1-2):7-10.
164. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart (British Cardiac Society)* 2001;85(6):623-7.
165. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, Crean P, Walsh M. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36(4):1210-6.

166. Kalawski R, Bugajski P, Smielecki J, et al. Soluble adhesion molecules in reperfusion during coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14(3):290-5.
167. Valen G, Paulsson G, Vaage J. Induction of inflammatory mediators during reperfusion of the human heart. *The Annals of thoracic surgery* 2001;71(1):226-32.
168. Boldt J, Kumle B, Papsdorf M, Hempelmann G. Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patients? *The Annals of thoracic surgery* 1998;65(3):608-14.
169. Blume ED, Nelson DP, Gauvreau K, et al. Soluble adhesion molecules in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1997;96(9 Suppl):II-352-7.
170. Kilbridge PM, Mayer JE, Newburger JW, Hickey PR, Walsh AZ, Neufeld EJ. Induction of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin mRNA in heart and skeletal muscle of pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1994;107(5):1183-92.
171. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, et al. Soluble adhesion molecules and myocardial injury during coronary artery bypass grafting. *World journal of surgery* 2003;27(2):140-4.
172. Smith CW. Transendothelial migration. *Current topics in microbiology and immunology* 1993;184:201-12.
173. Appleyard RF, Cohn LH. Myocardial stunning and reperfusion injury in cardiac surgery. *Journal of cardiac surgery* 1993;8(2 Suppl):316-24.
174. Entman ML, Youker K, Shoji T, et al. Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes. A compartmented system requiring CD11b/CD18-ICAM-1 adherence. *The Journal of clinical investigation* 1992;90(4):1335-45.
175. Siminiak T, Smielecki J, Dye JF, et al. Increased release of the soluble form of the adhesion molecules L-selectin and ICAM-1 but not E-

selectin during attacks of angina pectoris. *Heart and vessels* 1998;13(4):189-94.

176. Suzuki T, Ito T, Kashima I, Teruya K, Fukuda T. Continuous perfusion of pulmonary arteries during total cardiopulmonary bypass favorably affects levels of circulating adhesion molecules and lung function. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2001;122(2):242-8.

177. Boldt J, Wollbruck M, Kuhn D, Linke LC, Hempelmann G. Do plasma levels of circulating soluble adhesion molecules differ between surviving and nonsurviving critically ill patients? *Chest* 1995;107(3):787-92.

178. Kalawski R, Majewski M, Kaszkowiak E, Wysocki H, Siminiak T. Transcardiac release of soluble adhesion molecules during coronary artery bypass grafting: effects of crystalloid and blood cardioplegia. *Chest* 2003;123(5):1355-60.

179. Siminiak T, Flores NA, Sheridan DJ. Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in the development of cardiovascular injury. *European heart journal* 1995;16(2):160-70.

180. Boldt J, Osmer C, Linke LC, Dapper F, Hempelmann G. Circulating adhesion molecules in pediatric cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 1995;81(6):1129-35.

181. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(3):275-9.

182. Pepys MB. C-reactive protein and the acute phase response. *Nature* 1982;296(5852):12.

183. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *The Journal of clinical investigation* 1993;91(4):1351-7.

184. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982;389:235-50.

185. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *International review of experimental pathology* 1985;27:83-111.
186. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82(2):513-20.
187. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913-9.
188. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-8.
189. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106(12):1439-41.
190. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105(16):1890-6.
191. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531-4.
192. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107(3):398-404.
193. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107(13):1783-90.

194. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
195. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103(13):1813-8.
196. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2002;347(20):1557-65.
197. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama* 2001;285(19):2481-5.
198. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34(5):1512-21.
199. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, et al. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *American heart journal* 2002;144(5):782-9.
200. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32(1):133-8.
201. Biancari F, Lahtinen J, Lepojarvi S, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2003;76(6):2007-12.

202. Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Kalweit G, Petzold T, Gams E. Increased preoperative C-reactive protein (CRP)-values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB)-operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13(5):541-5.
203. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *British journal of anaesthesia* 1999;83(4):602-7.
204. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive care medicine* 2002;28(8):1094-102.
205. Song SW, Yi G, Lee S, Youn YN, Sul SY, Yoo KJ. Perioperative indicators of stress response and postoperative inflammatory complications in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective observational study. *Circ J* 2008;72(12):1966-74.
206. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 2000;69(4):1198-204.
207. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2004;25(24):2243-78.
208. Aziz N, Fahey JL, Detels R, Butch AW. Analytical performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2003;10(4):652-7.
209. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I43-8.

210. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 2007;28(20):2525-38.
211. Perez RV, Huang CQ, Johnson JR, et al. Pretransplantation soluble adhesion molecule expression predicts outcome after living donor renal transplantation. *Arch Surg* 2003;138(10):1113-9; discussion 9-20.
212. Labarrere CA, Nelson DR, Miller SJ, et al. Value of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 for the noninvasive risk assessment of transplant coronary artery disease, posttransplant ischemic events, and cardiac graft failure. *Circulation* 2000;102(13):1549-55.
213. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, et al. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *The American journal of cardiology* 1995;76(11):803-8.
214. van der Harst P, Voors AA, Volbeda M, Buikema H, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Usefulness of preoperative C-reactive protein and soluble intercellular adhesion molecule-1 level for predicting future cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* 2006;97(12):1697-701.
215. Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, et al. Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 2005;79(3):837-45.
216. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clinical chemistry* 1999;45(11):1967-73.
217. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *The New England journal of medicine* 1997;336(14):973-9.
218. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring



Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.

219. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731-3.

220. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425-8.

221. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *The American journal of cardiology* 1999;84(4):459-61, A9.

222. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(4):685-90.

223. Suleiman M, Aronson D, Reisner SA, et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2003;115(9):695-701.

224. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, et al. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(4):521-6.

225. Bogaty P, Boyer L, Simard S, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(24):2339-46.

226. Karimi A, Ahmadi H, Davoodi S, et al. Factors affecting postoperative morbidity and mortality in isolated coronary artery bypass graft surgery. *Surgery today* 2008;38(10):890-8.

227. Voisine P, Mathieu P, Doyle D, et al. Influence of time elapsed between myocardial infarction and coronary artery bypass grafting surgery on operative mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(3):319-23.
228. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes care* 1999;22(12):1971-7.
229. Pietila K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Verstraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *European heart journal* 1993;14(7):915-9.
230. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieto-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):331-6.
231. Labarrere CA, Lee JB, Nelson DR, Al-Hassani M, Miller SJ, Pitts DE. C-reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Lancet* 2002;360(9344):1462-7.
232. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(1):77-83.
233. Eikemo H, Sellevold OF, Videm V. Markers for endothelial activation during open heart surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2004;77(1):214-9.
234. Boldt J, Brosch C, Rohm K, Papsdorf M, Mengistu A. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *British journal of anaesthesia* 2008;100(4):457-64.
235. Chello M, Carassiti M, Agro F, et al. Simvastatin blunts the increase of circulating adhesion molecules after coronary artery bypass surgery

with cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004;18(5):605-9.

236. Palomero Rodriguez MA, Suarez Gonzalo L, Villar Alvarez F, Varela Crespo C, Moreno Gomez Limon I, Criado Jimenez A. Thoracic epidural anesthesia decreases C-reactive protein levels in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Minerva anesthesiologica* 2008;74(11):619-26.

237. Gorlach G, Sroka J, Heidt M, et al. Intracellular adhesion molecule-1 in patients developing pulmonary insufficiency after cardiopulmonary bypass. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2003;51(3):138-41.

238. Wei M, Laurikka J, Kuukasjarvi P, Pehkonen E, Tarkka M. Soluble adhesion molecules in coronary artery bypass surgery. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 2003;11(3):198-202.

239. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment. *Chest* 1992;102(1):36-44.

240. Balk EM, Lau J, Goudas LC, et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Annals of internal medicine* 2003;139(8):670-82.

241. Pascual DA, Arribas JM, Tornel PL, et al. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2006;81(1):78-83.

242. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98(9):839-44.

243. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *The Annals of thoracic surgery* 2003;75(6):1856-64; discussion 64-5.

244. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112(3):676-92.

### 13. SPAUSDINTI DARBAI

1. Bačiūnas M, Bagdonaitė L, Baublys A, Griškevičius L. Perioperacinės endotelio funkcijos įtaka kardiovaskulinėms komplikacijoms rasti po širdies vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių operacijos su dirbtine kraujo apytaka. *Laboratorinė medicina*. ISSN 1392-6470. 2007;9(4):180-185.
2. Mindaugas Balčiūnas, Loreta Bagdonaitė, Robertas Samalavičius, Laimonas Griskevičius. Evaluation of the impact of coronary artery bypass grafting surgery on soluble markers of endothelial activation, vascular and intercellular adhesion molecules. *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2009; 15: 4
3. Balčiūnas M, Bagdonaitė L, Samalavičius R, Baublys A. Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules. *Medicina (Kaunas)*. 2009;45(6):434-9.
4. Balciunas M, Bagdonaite L, Samalavicius R, Griskevicius L, Vuylsteke A. Pre-operative high sensitive C-reactive protein predicts cardiovascular events after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Ann Card Anaesth*. 2009 Jul-Dec;12(2):127-32.

## **14. KONFERENCIJOSE SKAITYTI PRANEŠIMAI**

1. Balciunas M, Bagdonaite L, Jurkuvenas V, Baublys A, Girkevicius L. Value of high sensitivity C-reactive protein in predicting cardiovascular events after coronary artery bypass surgery. *Acta Medica Lituanica* 2007;10:S83.
2. Balciunas M, Bagdonaite L, Griskevicius L, Samalavicius R, Baublys A, Vuylsteke A. Preoperative high sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular morbidity after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(3):S44-45. 3rd prize in poster presentation session at the 2008 EACTA Annual Meeting in Antalya.
3. Balciunas M, Bagdonaite L, Griskevicius L, Samalavicius R, Baublys A, Vuylsteke A. Preoperative endothelial function predicts cardiovascular morbidity after coronary artery bypass grafting. *Heart surgery forum* 2008;11(1):S335-336.

## **TYRIMO FINANSAVIMAS**

Gauta parama iš Lietuvos Valstybinio Mokslo ir Studijų Fondo „Perioperacinės endotelio disfunkcijos įtakos uždegimui ir pooperacinėms kardiovaskulinėms komplikacijoms po širdies operacijos su dirbtine kraujo apytaka“ tyrimui. Registracijos Nr. T-07098. (2007 – 2008 metai).