

VILNIAUS UNIVERSITETAS

———— AGNĖ LAUČYTĖ-CIBULSKIENĖ ————

ARTERIJŲ STANDUMO IR KITŲ
BIOŽYMENŲ PROGNOSTINĖ REIKŠMĖ
VERTINANT KRAUJAGYSLIŲ REMODELIACIJĄ
IR KARDIOVASKULINĘ RIZIKĄ TARP PAKAITINE
INKSTŲ TERAPIJA GYDOMŲ PACIENTŲ

DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2018

Disertacija rengta 2014–2018 metais Vilniaus universitete

Moksliniai vadovai:

Prof. dr. Marius Miglinas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B) (2017–2018)

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B) (2014–2017)

Mokslinis konsultantas:

Prof. dr. Marius Miglinas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B) (2014–2018)

Disertacija ginama viešame disertacijos gynimo tarybos posėdyje.

Pirmininkas:

prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B).

Nariai:

Prof. habil. dr. Pranas Šerpytis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B);

Prof. dr. Edita Žiginskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B);

Prof. habil. dr. Marija Rūta Babarskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B);

Prof. dr. Peter Nilsson (Lundo universitetas, Švedija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B).

Disertacija bus ginama viešame disertacijos gynimo tarybos posėdyje tarybos posėdyje 2018 m. rugsėjo 6 d., 11 val., Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Raudonojoje konferencijų salėje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2018 m. rugpjūčio 6 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

VILNIUS UNIVERSITY

———— AGNE LAUCYTE-CIBULSKIENE ————

**ARTERIAL STIFFNESS AND
OTHER BIOMARKERS AS VASCULAR
REMODELING AND CARDIOVASCULAR
RISK PREDICTORS IN PATIENTS
ON RENAL REPLACEMENT
THERAPY**

DOCTORAL DISSERTATION SUMMARY

Biomedical sciences, Medicine (06 B)

Vilnius, 2018

The Thesis was developed during 2014–2018 in the Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery of the Faculty of Medicine at Vilnius University.

Research Advisers:

Prof. Dr. Marius Miglinas (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B) (2017–2018)

Prof. Dr. Habil. Kestutis Strupas (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B) (2014–2017)

Research consultant:

Prof. Dr. Marius Miglinas (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B) (2014–2018)

The dissertation is defended at the Dissertation Defence Board:

Chairman:

Prof. Dr. Vytautas Kasiulevicius, (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Members:

Prof. Dr. Habil. Pranas Serpytis (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Prof. Dr. Edita Ziginskienė (Lithuanian University Of Health Sciences, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Prof. Dr. Habil. Ruta Marija Babarskiene (Lithuanian University Of Health Sciences, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Prof. Dr. Peter Nilsson (Lund University, Sweden, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

The defence of the dissertation will take place at a public meeting of the Dissertation Defence Board, on 6 September 2018, at 11:00 a.m., in the Red Congress Hall at Vilnius University Hospital Santaros Clinics.

Address: Santariskiu street, LT-08661 Vilnius, Lithuania.

The summary of the dissertation has been sent out on 6 August 2018.

Turinys

SANTRUMPOS	7
1. ĮŽANGA.....	8
2. NAUJUMAS	10
3. METODOLOGIJA	11
3.1. Tiriamieji	11
3.1.1. Dialize gydomų pacientų populiacija	11
3.1.2. Pacientai po inksto transplantacijos	12
3.2. Informuoto asmens sutikimas	13
3.3. Tyrimo protokolas	13
3.3.1. Dialize gydomų pacientų tyrimo protokolas	13
3.3.2. Tyrimo protokolas, skirtas pacientams po inkstų transplantacijos	14
3.4. Antropometriniai matavimai	14
3.5. Kraujo mėginių tyrimas	14
3.6. Arterinio kraujospūdžio matavimas	15
3.7. Arterijų standumo ir centrinio kraujospūdžio matavimas	15
3.8. Aortos lanko kalcifikacijos įvertinimas	16
3.9. Išgyvenamumo be kardiovaskulinių įvykių analizė dialize gydomų pacientų populiacijoje	17
3.10. Statistinė analizė	17
4. DIALIZE GYDOMŲ TIRIAMŪJŲ REZULTATAI	18
4.1. Dialize gydomų pacientų charakteristikos	18
4.2. Vartojami vaistai	20
4.3. Lyties nulemti požymiai	21
4.4. Arterijų standumo gradientą atspindintys kintamieji	21

4.5. Arterijų standumo gradientas aortos lanko kalcifikacijos kontekste	23
4.6. Arterijų standumo gradiento ir kitų rizikos veiksnių įtaka kardiovaskulinei išėičiai	26
4.7. Arterijų standumo vystymasis sergant galutinės stadijos lėtine inkstų liga	29
5. ARTERIJŲ STANDĖJIMO POKYČIAI PO INKSTŲ TRANSPLANTACIJOS	32
6. DISKUSIJA	36
6.1. Pacientai, gydomi dialize	36
6.2. Pacientai po inkstų transplantacijos	41
7. KLINIKINIS PRITAIKYMAS	43
8. IŠVADOS	44
9. PUBLIKACIJOS	45
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS	47
11. PRIEDAI	55

SANTRUMPOS

AoLK	– aortos lanko kalcifikacija
CMV	– citomegalo virusas
GSIL	– galutinės stadijos inkstų liga
HD	– hemodializė
IT	– inkstų transplantacija
KMI	– kūno masės indeksas
KV	– kardiovaskulinis (-ė)
KS	– kraujo spaudimas
LIL	– lėtinė inkstų liga
MACE	– didieji kardiovaskuliniai įvykiai
mkPBG	– miego ir kirkšnies arterijų pulsinės bangos greitis
msPBG	– miego ir stipinės arterijų pulsinės bangos greitis
OR	– galimybių santykis
p	– patikimumas
PBG	– pulsinės bangos greitis
PD	– peritoninė dializė
PI	– pasikliautinis intervalas
PS	– pulsinis spaudimas
PTH	– parathormonas
RAAS	– renino–angiotenzino–aldosterono sistema
SN	– standartinis nuokrypis
β	– krypties koeficientas

1. ĮŽANGA

Lėtinė inkstų liga (LIL) – tai pasaulinė sveikatos problema, būdinga apie 10,6–13,4 proc. populiacijos (1) ir lemianti pakitimus, susijusius su neįgalumu. LIL, kaip ir piktnaudžiavimas alkoholiu ar kitomis medžiagomis, kepenų cirozė, bronchų astma, Alzheimerio liga ir kitos demencijos, pjautuvo pavidalo ląstelių liga ir podagra, yra priskiriama prie „užleistų“ neužkrečiamųjų ligų (2). Nuo 2005 iki 2015 metų mirtingumas dėl LIL išaugo 31,7 proc. Vertinant gyvenimo metų trumpėjimo globalias priežastis galima teigti, kad LIL pakilo iš 25-tos vietos (1990 m.) į 21-ą (2005 m.) ir galiausiai į 17-tą (2015 m.) vietą (3).

Širdies ir kraujagyslių sistemos būklė yra glaudžiai susijusi su inkstų veikla. Blogėjant inkstų funkcijai didėja kardiovaskulinių ligų rizika (4). Tai literatūroje vadinama lėtiniu renokardialiniu sindromu, arba 4 tipo kardiorenaliniu sindromu (5). Pacientai, nuolat priklausomi nuo dializių, turi 50 kartų didesnę riziką mirti dėl kardiovaskulinės (KV) patologijos (6, 7). Šiuo metu pats geriausias galutinės stadijos inkstų ligos (GSIL) gydymo metodas yra inkstų transplantacija (IT). Tačiau net ir po sėkmingos inkstų transplantacijos KV ligų rizika išlieka padidėjusi (8). Pagrindiniai veiksniai, turintys įtakos dažnam KV įvykių pasireiškimui po IT, yra donoro lytis, imunosupresinių vaistų vartojimas, uždegimas, transplantuoto inksto funkcija, homocisteino koncentracija, anemija ir mitybos būklė (9, 10). Kruopštus KV pacientų ištyrimas yra būtinas norint sumažinti GSIL sergančių ligonių sergamumo ir mirtingumo apimtis.

KV sistemos ir inkstų patogenetiniai ryšiai yra labai sudėtingi (5). Tokie tradiciniai KV rizikos veiksniai kaip amžius, rasė, lytis, hipertenzija, cukrinis diabetas, dislipidemija, nutukimas ir šeiminė anamnezė (11) negali visiškai paaiškinti KV ligų paplitimo tarp sergančiųjų LIL. Visa grupė netradicinių su LIL susijusių rizikos veiksnių, tokių kaip uždegimas, endotelio funkcijos sutrikimas, oksidacinis stresas, skysčių perkrova, sutrikusi kaulų ir mineralinių medžiagų apykaita, renino–angiotenzino–aldosterono sistema (RAAS), (12–14) padeda geriau suvokti didelę KV riziką šioje populia-

cijoje. Be to, kraujagyslių struktūros persitvarkymas (remodeliacija) sergant LIL apima pakitimus nuo aterosklerozės iki arteriosklerozės ir kraujagyslių kalcifikacijos (13–16), kurie ilgainiui sukelia kraujagyslių standėjimą. Šie procesai dažnai įvardijami kaip „paspartintas arterijų senėjimas“ (17, 18).

Palaiptiesiems standėjant arterijoms mažėja jų elastingumas (19), prasčiau kompensuojama sistolinė banga, todėl padidėja sistolinis KS ir pulsinis spaudimas. Šie arterinio kraujospūdžio (KS) pokyčiai ilgainiui sukelia kairiojo skilvelio hipertrofiją, sutrikdo koronarų kraujotaką ir mikrocirkuliaciją tokiuose organuose kaip inkstai ir smegenys (18, 20). Minėti veiksniai yra tiesiogiai susiję su didesne KV (18, 21, 22), smegenų kraujotakos sutrikimo (23) ir periferinių arterijų okliuzinės ligos rizika (24).

Dar 1990 metais M. Londonas ir kt. (25) aprašė padidėjusį aortos pulsinės bangos greitį (PBG), kaip arterijų standumo įvertį, tarp dialize gydomų pacientų, lyginant su sveikų žmonių kontrole. Nuo to laiko mokslinė bendruomenė pradėjo aktyviau domėtis PBG vertinimo svarba LIL kontekste. Aukšiniu standartu įvardijamas miego ir kirkšnies arterijų PBG (mkPBG) yra išsamiai ištirtas bendroje populiacijoje (26, 27), tačiau duomenys apie mkPBG sergant LIL, GSIL ir po inksto transplantacijos nevienareikšmiai. Kai kurie moksliniai straipsniai nurodo ir periferinių raumeninių kraujagyslių standėjimo svarbą. Periferinių arterijų standumą galima įvertinti matuojant PBG tarp miego arterijos ir stipininės arterijos (msPBG). Pastaruoju metu ir arterijų standumo gradientas (ASG), arba vadinamasis PBG santykis ($\text{PBG santykis} = \text{mkPBG} / \text{msPBG}$), taip pat įvardijamas kaip naujas ir svarbus arterijų standumą atspindintis įvertis (28). Įvertinus tokį aprašytą mokslinės bendruomenės debatų netolygumą, šioje disertacijoje buvo iškeltos tokios hipotezės:

1. Arterijų standumas ir su juo susiję biožymenys gali atspindėti kraujagyslių kalcifikacijos laipsnį ir dvejų metų kardiovaskulinę riziką pacientams, gydomiems pakaitine inkstų terapija;
2. Tiek hemodializė, tiek inkstų transplantacija yra susijusios su arterijų standumo pokyčiu dvejų metų laikotarpiu.

Disertacijos tikslas:

1. Įvertinti elastinių ir raumeninių kraujagyslių standumo ir kitų biožymenų pokytį bei jų reikšmę prognozuojant aortos lanko kalcifikacijos apimtį ir kardiovaskulinę riziką pacientams, gydomiems pakaitine inkstų terapija.

Uždaviniai:

1. Nustatyti elastinių ir raumeninių kraujagyslių standumo ir kitų biožymenų reikšmę prognozuojant aortos lanko kalcifikacijos apimtį ir dvejų metų kardiovaskulinę riziką pacientams, gydomiems pakaitine inkstų terapija;
2. Ištirti elastinių ir raumeninių kraujagyslių standumo ir kitų biožymenų pokyčius dvejų metų laikotarpiu tarp pacientų, gydomų hemodialize;
3. Įvertinti elastinių ir raumeninių kraujagyslių standumo ir aortos lanko kalcifikacijos pokytį po sėkmingos inkstų transplantacijos.

Ginamieji teiginiai:

1. Kraujagyslių persitvarkymas ir kalcifikacija – tai vieni pagrindinių patogenetinių veiksnių, sukeliančių arterijų standėjimą, susijusį su didesne kardiovaskuline rizika, pacientams, gydomiems pakaitine inkstų terapija;
2. Inksto transplantacija – tai pirmo pasirinkimo gydymo metodas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, nes jis susijęs su geresne stambiųjų kraujagyslių funkcija.

2. NAUJUMAS

Tai yra pirmoji studija, kurioje PBG santykis susietas su aortos kalcifikacijos apimtimi ir nustatyti kiti žymenys, susiję su PBG santykiu. Šiame tyrime buvo palygintos kelios arterijų standumo matavimo metodikos. Šis tyrimas yra vienas iš nedaugelio, kuriuo nustatyta, kad po sėkmingos inkstų

transplantacijos sumažėja elastinių kraujagyslių standumas, bet nėra jokio raumeninių kraujagyslių standumo pokyčio. Be to, ši studija pateikia duomenis apie iš dalies „sveikesnius“ GSIL pacientus, nes į tyrimą buvo įtraukti tik asmenys, neturėję iki tol KV įvykių, smegenų kraujotakos sutrikimo ir periferinių arterijų okliuzinės ligos.

3. METODOLOGIJA

3.1. Tiriamieji

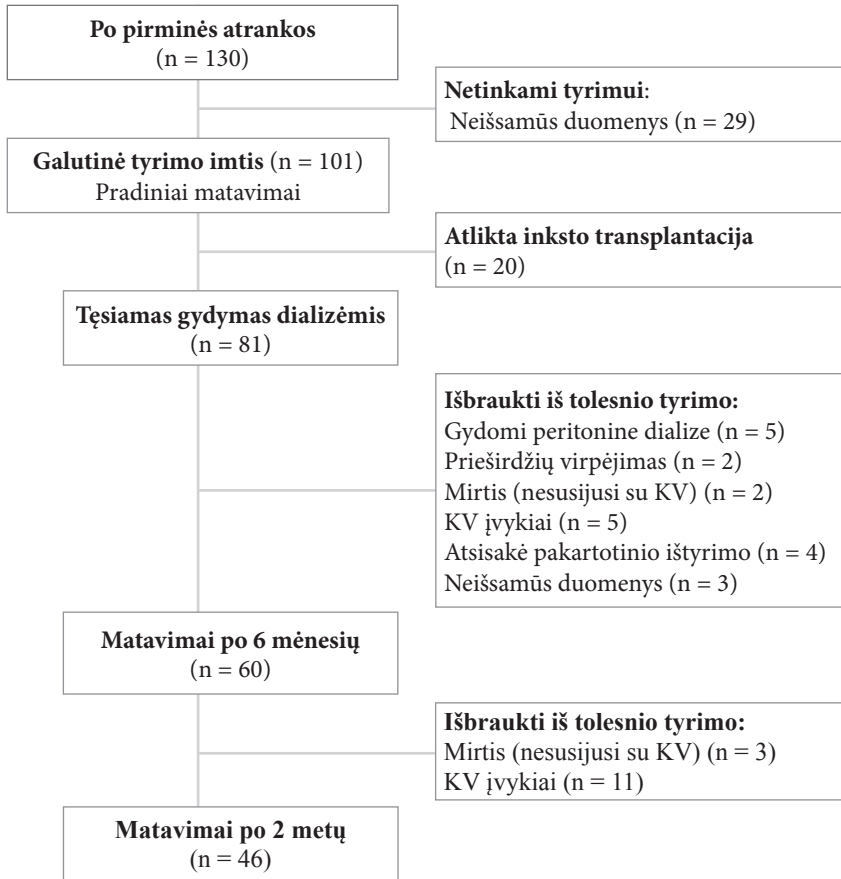
Nuo 2014 m. gruodžio mėn. iki 2017 m. liepos mėn. buvo atliktas viena-centris perspektyvusis kohortinis tyrimas. Atskirai buvo analizuojami dialize gydomi pacientai ir pacientai po inksto transplantacijos.

3.1.1. Dialize gydomų pacientų populiacija

Iš 200 nuolat dialize Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose, Nefrologijos centre, gydomų pacientų iš pradžių buvo atrinkta 130 tiriamųjų. Netinkamumo studijai kriterijai: jaunesni nei 18 metų, anksčiau buvę KV arba su smegenų kraujotaka susiję įvykiai, kliniškai reikšminga periferinių arterijų okliuzinė liga (žasto ir kulkšnies indeksas mažesnis nei 0,9), mažiau nei 3 mėnesius gydomi hemodialize arba peritonine dialize, ūminis susirgimas (infekcija, kraujavimas), prieširdžių virpėjimas, visiška širdies blokada, neišsamūs duomenys, nepasirašytas informuoto asmens sutikimas.

Iš 130 tiriamųjų tik 101 buvo įtrauktas į baigiamąją analizę. 20 pacientų beveik iškart po įtraukimo buvo pakviesti atlikti inkstų transplantacijos, o 81 toliau tęsė gydymą dializėmis.

Šiame tyrime taip pat siekta įvertinti arterijų standumo pokytį per tam tikrą laiko tarpą. Iš 81 paciento buvo atrinkta 60 tiriamųjų, kurie visi buvo gydomi išskirtinai hemodialize ir kuriems buvo atlikti pakartotiniai PBG matavimai po 6 mėnesių. Pakartotiniam tyrimui po 2 metų mums pavyko surinkti 46 pacientus. Detalesnė informacija pateikta 1 paveiksle.



1 pav. Pacientų atranka

KV – kardiovaskuliniai

3.1.2. Pacientai po inksto transplantacijos

37 mirusių donorų inksto recipientai iš 60 atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus, kurie išvardyti 3.1.1 skyrelyje. Visi 37 tiriamieji buvo stebimi prieš IT ir praėjus vidutiniškai metams bei dvejiems metams po sėkmingos IT.

Mūsų tyrimas neturėjo jokios įtakos indukcinės bei ilgalaikės imunosupresijos pasirinkimui. Visiems pacientams buvo taikomas standartinis ilgalaikis imunosupresinis gydymas po transplantacijos, t. y. kalcineurino inhibitoriaus (ciklosporinas A arba takrolimas), mofetilio mikofenolato ir metilprednizolono derinys. Transplantuoto inksto veikla buvo stabili praėjus 6 mėnesiams po transplantacijos.

3.2. Informuoto asmens sutikimas

Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-14-750-268. Visi pacientai pasirašė šio komiteto patvirtintą sutikimo formą. Taip pat atliekant šį tyrimą buvo atsižvelgta į 1975 m. Helsinkio deklaraciją ir jos vėlesnius pakeitimus.

3.3. Tyrimo protokolai

3.3.1. Dialize gydomų pacientų tyrimo protokolai

101 pacientas buvo apklaustas, visiems jiems buvo atlikti kraujo tyrimai, priekinė krūtinės ląstos rentgenograma ir PBG matavimai. 60 tiriamųjų, gydomų lėtine hemodialize, buvo pakartotinai tiriami po 6 mėnesių; iš jų 46 tiriamieji galėjo atlikti pakartotinius tyrimus po dvejų metų.

Kraujas tyrimams buvo imamas tarp 7 ir 12 val. ryto. Tą pačią dieną buvo vertinami ir hemodinamiką atspindintys įvėrciai (arterinis kraujo spaudimas, PBG) bei krūtinės ląstos rentgenograma.

Buvo renkami duomenys apie amžių, lytį, LIL priežastį, rūkymą, hipertenziją, dializių trukmę, dializių rūšį, vartojamus vaistus, cukrinį diabetą tiesiogiai bendraujant su pacientu ir iš medicininės dokumentacijos.

Remiantis B. Ghoulou ir kt. (29) publikuotu straipsniu LIL priežastys buvo suskirstytos į diabetinę nefropatiją, nediabetinę glomerulopatiją, kraujagyslinės kilmės inkstų ligą, tubulointerstinę nefropatiją, paveldimą nefropatiją ir nepatikslintos etiologijos GSIL.

3.3.2. Tyrimo protokolas, skirtas pacientams po inkstų transplantacijos

Tiriamieji (n = 37) buvo apklausti, jiems buvo atlikti kraujo tyrimai ir PBG matavimai prieš pat IT, praėjus vieniems metams (n = 37) ir dvejiems metams (n = 20) po IT. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma buvo atliekama prieš pat IT ir praėjus dvejiems metams po IT.

Kraujas tyrimams buvo imamas prieš pat IT ir vėliau praėjus vieniems ir dvejiems metams po IT tarp 7 ir 12 val. ryto. Tą pačią dieną buvo vertinami ir hemodinamiką atspindintys įverčiai (arterinis kraujo spaudimas, PBG) bei krūtinės ląstos rentgenograma.

Buvo renkami duomenys apie amžių, lytį, LIL priežastį, rūkymą, hipertenziją, cukrinį diabetą, dializijų trukmę, dializijų rūšį, donoro ir recipiento citomegalovirusinę infekciją, vartojamus vaistus tiesiogiai bendraujant su pacientu ir iš medicininės dokumentacijos.

3.4. Antropometriniai matavimai

Naudojant sukalibruotus prietaisus, tiriamiesiems buvo matuojama ūgis (cm) ir svoris (kg). Kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas pagal formulę $KMI = \text{svoris}/\text{ūgis}^2$ (kg/m²). Kūno paviršiaus plotas apskaičiuotas pagal Du-Bois formulę: kūno paviršiaus plotas = (svoris^{0,425} × ūgis^{0,725}) × 0,007184 (m²).

3.5. Kraujo mėginių tyrimas

β2-mikroglobulino, serumo cistatino C, kreatinino, šlapalo, kalcio, jonizuotojo kalcio, fosforo, albumino, bendrojo cholesterolio, šlapimo rūgšties, C reaktyviojo baltymo, feritino koncentracijos tyrimai buvo atliekami naudojant „Abbott Architect ci8200 PLUS“ (*Abbott Laboratories*, JAV) analizatorius. Parathormono koncentracijos tyrimas atliktas „Advia Centaur XP“ (*Siemens Healthcare Diagnostics*, JAV) analizatoriumi. Leukocitų, hemoglobino ir trombocitų kiekis kraujyje buvo nustatytas „SYSMEX XE-5000“ (*Sysmex Corporation*, Japonija) analizatoriumi. Visi laboratoriniai tyrimai atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Laboratorinės medicinos centre.

Taip pat skaičiuotos koreguoto kalcio koncentracijos pagal albumino lygį kraujo plazmoje: koreguotas kalcis $\text{mmol/l} = (0,02 * (\text{normali albumino koncentracija} - \text{paciento albumino koncentracija})) + \text{serumo kalcio koncentracija}$ (12, 30). Kalcio ir fosforo produktai apskaičiuoti pagal KDOQI gaires (*KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, Guideline 6*), t. y. kalcio koncentraciją dauginant iš fosforo koncentracijos plazmoje (12).

3.6. Arterinio kraujospūdžio matavimas

Patyręs medicinos gydytojas matavo arterinį kraujospūdį žaste pagal *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011* rekomendacijas (31), sėdimose pozicijoje, po 10–15 minučių poilsio. Arterinio kraujo spaudimo matavimas buvo kartojamas tris kartus kas 2 minutes ir apskaičiuota vidutinė vertė. Matavimui pasirinkta dominuojanti ranka arba ranka, kurioje nėra fistulės. Naudota aparatūra: kalibruotas rankinis sfigmomanometras (*Riester precisa® N Sphygmomanometer*, Vokietija).

Pulsinis spaudimas apskaičiuotas pagal formulę: pulsinis spaudimas = sistolinis KS – diastolinis KS (mmHg); vidutinis arterinis spaudimas (vidutinis KS): vidutinis KS = diastolinis KS + 1/3 (sistolinis KS – diastolinis KS) (mmHg).

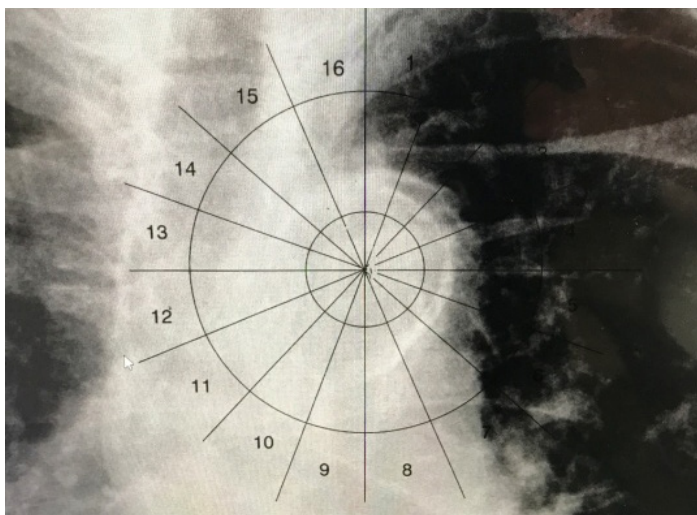
3.7. Arterijų standumo ir centrinio kraujospūdžio matavimas

Aplanaciniu tonometru (*SphygmoCor, AtCor Medical Pty Ltd*, Sidnėjus, Australija) buvo atlikti centrinio KS, vidutinio KS, širdies susitraukimų dažnio, pulsinio spaudimo, mkPBG, msPBG matavimai taikant anksčiau aprašytą metodiką (32). Atstumas tarp pulsinės bangos registravimo vietų (miego ir kirkšnies bei miego ir stipininės arterijų) buvo padaugintas iš 0,8. Į analizę įtrauktos tik pulsinės bangos formos, turinčios didesnę nei 80 % operatoriaus indeksą, rodantį gebėjimą atkurti bangos formą ir jos signalo stiprumą. PBG santykis buvo apskaičiuotas pagal C. Fortier ir kt. (32) 2015 metais pasiūlytą formulę: $\text{PBG santykis} = \text{mkPBG} / \text{msPBG}$.

3.8. Aortos lanko kalcifikacijos įvertinimas

2009 metais gydytojas T. Ogawa kartu su savo kolegomis sukūrė unikalią aortos lanko kalcifikacijos (AoLK) vertinimo skalę, kurią galima pritaikyti AoLK priekinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje (žr. 2 pav.) (33). Šis AoLK įvertinimo metodas nenusileidžia daugiapjūvės kompiuterinės tomografijos tyrimui (15, 34). Naudoti AoLK skalę gautas raštiškas autorių leidimas.

Du patyrę Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų radiologai uždėdavo AoLK skalę ant krūtinės ląstos rentgenogramos ties aortos lanku ir suskaičiuodavo, kiek sektorių apima kalcifikacija (įvertinama balais nuo 0 iki 16). Atlikus pradinį rentgenogramų įvertinimą Koheno kapos matas (*Cohen's kappa*) tarp dviejų ekspertų buvo 0,81. Nesutampantys rezultatai peržiūrėti pakartotinai ir priimtas bendras sprendimas.



2 pav. Aortos lanko kalcifikacijos vertinimo skalė priekinėje 62 m. moters, gydomos hemodialize, krūtinės ląstos rentgenogramoje

3.9. Išgyvenamumo be kardiovaskulinių įvykių analizė dialize gydomų pacientų populiacijoje

Atliktas perspektyvusis visų mirties įrašų (ligoninėje ar namuose) nuo 2014 m. gruodžio mėn. iki 2017 m. liepos mėn. vertinimas. Patyręs medicinos gydytojas išnagrinėjo visus įrašus, mirties liudijimus ir atrinko tik tuos įrašus, kurie tiesiogiai susiję su KV sistemos patologija. Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai įvykiai (MACE, angl. *major adverse cardiovascular events*) ir visi KV įvykiai buvo analizuojami atskirai. MACE buvo priskirta mirtis dėl KV patologijos, miokardo infarktas ir išeminis galvos smegenų insultas. Visi KV įvykiai apėmė prieš tai išvardytus įvykius ir dar papildomai prie jų priskirta koronarų kraujotakos atkūrimas, apatinių galūnių amputacija arba kraujotakos atkūrimas, gydymas stacionare dėl nestabilios krūtinės anginos. Prieširdžių virpėjimas ir širdies nepakankamumas, jei nereikėjo gydymo ligoninėje, nebuvo vertinami kaip KV įvykiai.

3.10. Statistinė analizė

Tolydūs kintamieji buvo išreikšti vidurkiu su standartiniu nuokrypiu, o diskretūs – mediana. Kategoriniai kintamieji aprašomojoje statistikoje pateikti skaitinėmis vertėmis ir skliaustuose – jų procentine išraiška. Prieš taikant Stjudento t testą normaliai pasiskirsčiusiems tolydiems duomenims buvo atliktas F testas, kuriuo siekta įvertinti, ar dviejų populiacijų dispersijos lygios. Duomenims, nepasiskirsčiusiems pagal normalųjį skirstinį, taikytas Vilkoksono (Wilkokson) suderintų porų testas. Kategoriniams kintamiesiems taikytas χ^2 kvadratas. Normaliai pasiskirsčiusių duomenų tarpusavio ryšiui nustatyti atliktas Pirsono (Pearson) koreliacijos testas; kitiems duomenims, kur galima, buvo skaičiuojamas Spirmeno rangų koeficientas (Spearman's rank). Ryšys tarp kintamųjų buvo vertinamas pagal koeficientų skaitinę išraišką: stiprus ($-1,0 \leq r \leq -0,7$ arba $0,7 \leq r \leq 1,0$), vidutinis ($-0,69 \leq r \leq -0,4$ arba $0,4 \leq r < 0,69$), silpnas ($-0,39 \leq r \leq -0,2$ arba $0,2 \leq r < 0,39$), labai silpnas arba ryšio nėra ($-0,19 \leq r \leq 0$ arba $0 \leq r < 0,19$).

Ne pagal normalųjų dėsnį pasiskirstę tolydūs kintamieji buvo logaritmuoti siekiant išgauti duomenų pasiskirstymo normalumą. Vienalypė tiesinė regresija pasitelkta norint nustatyti rodiklius, apibrėžiančius PBG santykį ir arterijų standumo pokytį. Multikolineorumo išvengta įtraukiant tik tarpusavyje nesusijusius kintamuosius į daugialypę tiesinę regresinę analizę.

Pagal AoLK prieš atliekant logistinę regresinę analizę dialize gydomi tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: AoLK (ne) – nėra AoLK, 0 balų; AoLK (taip) – matoma AoLK, 1 ir daugiau balų. Daugialype logistine regresija siekta nustatyti veiksnius, susijusius su AoLK. Reikšmingų rizikos veiksnių / modelių jautrumas ir specifiškumas pateiktas braižant ROC kreives. Plotai po kreivėmis palyginti naudojant DeLongo matą (35).

Kaplano–Mejerio (Kaplan–Meier) metodu palygintas išgyvenamumas be KV įvykių. Kokso (Cox) regresijos modelis įvertino PBG santykio ir kitų žymenų įtaką KV įvykių pasireiškimui. Dėl mažo MACE įvykių skaičiaus taikytas tik vienalypės Kokso (Cox) regresijos modelis.

Norėdami įvertinti arterijų standėjimo vystymąsi, apskaičiavome koreguotas PBG reikšmes, t. y. PBG reikšmes po tam tikro stebėjimo laikotarpio vertinome kaip nepriklausomus kintamuosius ir jas koregavome pagal bazines PBG reikšmes.

Duomenys laikyti statistiškai patikimais, kai $p < 0,05$. Duomenys apdoro ti naudojant statistinio paketo *R commander (Rcmdr)* 3.3.2 versiją.

4. DIALIZE GYDOMŲ TIRIAMŲJŲ REZULTATAI

4.1. Dialize gydomų pacientų charakteristikos

Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos nurodytos 1 lentelėje.

Nustatyta reikšminga koreliacija tarp amžiaus ir mkPBG ($r = 0,525$, $p < 0,001$), PBG santykio ($r = 0,556$, $p < 0,001$) ir AoLK ($r = 0,597$, $p < 0,001$). msPBG su amžiumi nekoreliavo ($r = -0,141$, $p = 0,181$).

1 lentelė. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

	Iš viso (n = 101)
Amžius (metai)	55,03 ± 15,65
Lytis (vyrai)	50,5 % (51)
Ūgis (cm)	167,91 ± 10,67
Svoris (kg)	72,69 ± 16,63
KMI (kg/m ²)	25,87 ± 5,32
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	1,81 ± 0,22
Rūkymas (taip)	13,8 % (14)
Hipertenzija (taip)	94,1 % (95)
Cukrinis diabetas (taip)	21,7 % (22)
Dializių trukmė (dienos)	1035 (93–6556)
Inkstų ligos trukmė (metai)	10,0 (1,0–40,5)
<i>LIL priežastis</i>	
Diabetinė nefropatija	10,89 % (11)
Nediabetinė glomerulopatija	33,66 % (34)
Kraujagyslinė inkstų liga	20,79 % (21)
Tubulointerstininė nefropatija	23,76 % (24)
Paveldima nefropatija	7,92 % (8)
Neaiškios priežasties	2,97 % (3)
Dializės rūšis	
Peritoninė	12,9 % (13)
Hemodializė	87,1 % (88)
Kraujo tyrimai	
Leukocitai (10e9/l)	6,80 ± 2,07
Hemoglobinas (g/l)	114,80 ± 14,19
Trombocitai (10e9/l)	218 (80–547)
Bendrasis baltymas (g/l)	67,71 ± 8,88
Albuminas (g/l)	39,52 ± 4,06
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	5,24 ± 1,43
Kreatininas (μmol/l)	819 (364–1768)
Cistatinas C (mg/l)	5,97 ± 1,29

I lentelė. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos (*tęsinys*)

Kraujo tyrimai	
Šlapalas (mmol/l)	23,41 ± 7,07
C reaktyvusis baltymas (mg/l)	4,87 (0,30–54,50)
β2-mikroglobulinas (mg/l)	35,25 (14,25–100,36)
Feritinas (μg/l)	390 (44–1459)
Šlapimo rūgštis (μmol/l)	359,17 ± 87,81
PTH (pmol/l)	51,4 (0,5–201,4)
Kalcis (mmol/l)	2,23 ± 0,18
Fosforas (mmol/l)	1,88 ± 0,57
Koreguotas kalcis (mmol/l)	2,24 ± 0,17
Kalcio ir fosforo produktai (mmol ² /l ²)	4,19 ± 1,25
Hemodinamiką atspindintys ir kardiovaskuliniai žymenys	
Sistolinis KS (mmHg)	146,26 ± 18,76
Diastolinis KS (mmHg)	99,90 ± 12,84
Pulsinis spaudimas (mmHg)	59,76 ± 17,43
Vidutinis KS (mmHg)	105,80 ± 12,61
Pulsas (k./min.)	72,21 ± 11,00
Centrinis sistolinis KS (mmHg)	124,98 ± 15,67
mkPBG (m/s)	11,35 ± 3,54
msPBG (m/s)	10,21 ± 1,79
PBG santykis	1,06 (0,59–3,40)
AoLK (0–16)	2 (0–11)

KMI – kūno masės indeksas, LIL – lėtinė inkstų liga, PTH – parathormonas, KS – arterinis kraujo spaudimas, mkPBG – miego ir kirkšnies arterijų pulsinės bangos greitis, msPBG – miego ir stipinės arterijų pulsinės bangos greitis, PBG – pulsinės bangos greitis, AoLK – aortos lanko kalcifikacija.

4.2. Vartojami vaistai

Nė vienas iš tiriamųjų nevarfaro varfarino; tik vienas pacientas vartojo statinus. Keturi pacientai vaistus nuo kraujospūdžio vartojo nereguliariai,

52,47 % (53) vartojo AKF inhibitorius arba sartanus, 60,39 % (61) – kalcio kanalų blokatorius, 64,35 % (65) – beta blokatorius, 27,72 % (28) – alfa blokatorius, 41,58 % (42) – centrinius kraujospūdį mažinančius vaistus, 15,84 % (16) – diuretikus.

4.3. Lyties nulemti požymiai

Vyrų antropometriniai rodikliai buvo aukštesni negu moterų, vyrai daugiau rūkė, turėjo didesnes kreatinino ir β 2-mikroglobulino koncentracijas. Moterų cholesterolio vertės buvo aukštesnės, taip pat aukštesnis koreguotas kalcis ir pulsinis spaudimas (žr. 1 priedą).

4.4. Arterijų standumo gradientą atspindintys kintamieji

PBG santykio didėjimas statistiškai reikšmingai koreliavo su amžiumi, cukriniu diabetu, dializių trukme, uždegiminiais rodikliais (β 2-mikroglobulinu, feritinu, C reaktyviuoju baltymu) ir su AoLK apimtimi. PBG santykio mažėjimas buvo susijęs su didėjančia bendrojo cholesterolio koncentracija (žr. 2 lentelę). PTH poveikis PBG santykiui tapo reikšmingas tik pakoregavus pagal amžių, cukrinio diabeto buvimą ir AoLK balus.

Nustatytas geriausiai PBG santykį apibrėžiantis *1 modelis*, apimantis amžių, cukrinį diabetą, dializių trukmę ir AoLK ($R^2 = 0,459$, $p < 0,001$).

Atsižvelgiant į LIL priežastį buvo palygintos mkPBG, msPBG ir PBG santykio vertės. msPBG nesiskyrė tarp grupių. Diabetinė nefropatija buvo susijusi su aukštesnėmis mkPBG vertėmis nei nežinomos etiologijos LIL ($p = 0,038$). PBG santykio vertės tarp pacientų, sergančių diabetine nefropatija, taip pat buvo didesnės nei kraujagyslinės inkstų ligos ($p = 0,039$), paveldimos nefropatijos ($p = 0,0134$) atvejais ir nereikšmingai didesnės nei mediabetinės glomerulopatijos ($p = 0,0819$) atveju.

2 lentelė. PBG santykį apibrėžiantys kintamieji: vienalypė ir daugialypė tiesinė regresinė analizė

Vienalypė tiesinė regresija	Standarti- zuotas koef.	<i>p</i>	R ²
Amžius (metai)	0,005	< 0,001	0,248
Cukrinis diabetas (taip)	0,115	0,004	0,086
Dializių trukmė † (dienos)	0,140	< 0,001	0,193
β2-mikroglobulinas † (mg/l)	0,240	0,005	0,103
Cistatinas C (mg/l)	0,044	< 0,001	0,173
Feritinas † (μg/l)	0,129	0,011	0,082
C reaktyvusis baltymas † (mg/l)	0,116	< 0,001	0,147
PTH (pmol/l)	0,059	0,095	0,030
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	-0,032	0,002	0,097
AoLK balais †	0,225	< 0,001	0,292
Daugialypė tiesinė regresija			
1 modelis: <i>p</i> < 0,001			
Amžius (metai)	0,002	0,019	0,459
Cukrinis diabetas (taip)	0,093	0,004	
Dializių trukmė † (dienos)	0,080	0,004	
AoLK balais †	0,123	0,006	
2 modelis: <i>p</i> < 0,001			
Amžius (metai)	0,002	0,009	0,439
Cukrinis diabetas (taip)	0,097	0,003	
PTH† (pmol/l)	0,064	0,026	
AoLK balais †	0,150	< 0,001	
3 modelis: <i>p</i> < 0,001			
Amžius (metai)	0,002	0,023	0,431
Cukrinis diabetas (taip)	0,076	0,023	
Bendrasis cholesterolis † (mmol/l)	-0,235	0,034	
AoLK balais †	0,154	< 0,001	

Vienalypė ir daugialypė tiesinės regresijos.

PTH – parathormonas, AoLK – aortos lanko kalcifikacija.

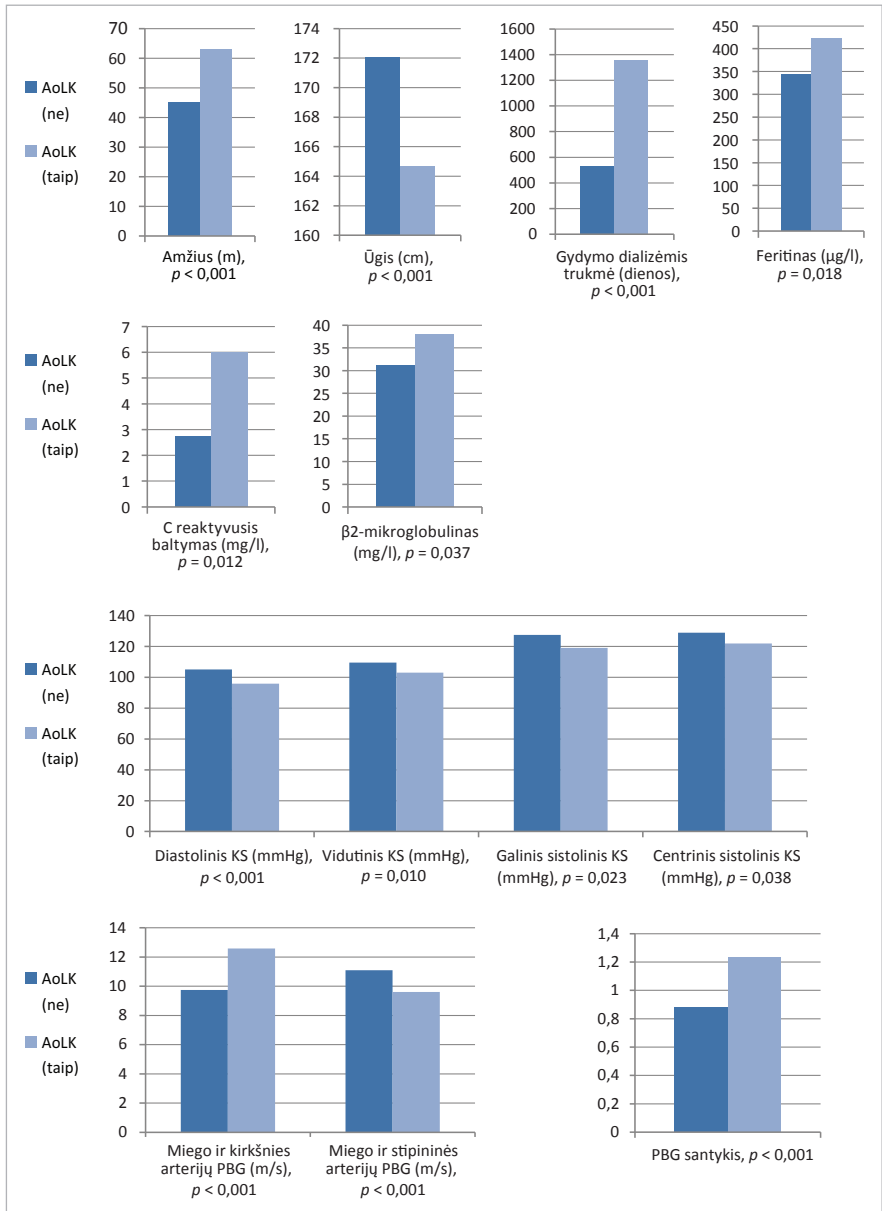
† log₁₀ logaritmuotos vertės.

4.5. Arterijų standumo gradientas aortos lanko kalcifikacijos kontekste

Prieš taikydami logistinės regresijos modelį, visus tiriamuosius suskirs-tėme į dvi grupes pagal AoLK pasireiškimą: AoLK (ne) – nėra kalcifikacijos požymių, atitinka AoLK 0 balų; AoLK (taip) – kalcifikacija matoma, atitinka AoLK ≥ 1 balas. 43,56 % ($n = 44$) tiriamųjų AoLK nebuvo stebima.

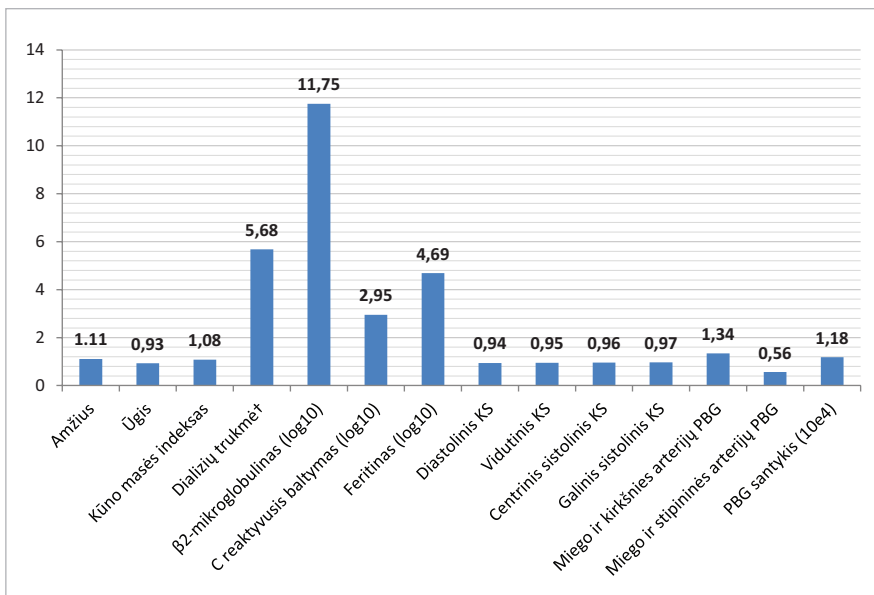
Pacientai, kuriems pasireiškė AoLK, buvo vyresnio amžiaus ($44,98 \pm 14,43$ vs. $62,79 \pm 11,71$ m., $p < 0,001$), žemesnio ūgio ($172,04 \pm 8,29$ vs. $164,66 \pm 11,26$ cm, $p < 0,001$), turėjo didesnę kūno masės indeksą ($24,65 \pm 5,47$ vs. $26,84 \pm 5,03$ kg/m², $p = 0,042$) ir buvo ilgiau priklausomi nuo nuo-latinio gydymo dializėmis (533 (93 – 5114) vs. 1354 (93 – 6556) d., $p < 0,001$). Taip pat šiai pacientų grupei buvo būdinga aukštesnė uždegiminių rodiklių, tokių kaip C reaktyvusis baltymas, β 2-mikroglobulinas, feritinas, koncentracija (atitinkamai $2,74$ ($0,3$ – $28,6$) vs. $6,00$ ($0,5$ – $54,5$) mg/l, $p = 0,012$; $31,25$ ($14,25$ – $85,18$) vs. $37,99$ ($15,19$ – $100,36$) mg/l, $p = 0,037$; $344,3$ ($44,0$ – $1024,8$) vs. $421,8$ ($55,1$ – $1459,0$) μ g/l, $p = 0,018$). Įdomu tai, kad pacientų, kuriems pa-sireiškė AoLK, diastolinis KS, vidutinis KS, centrinis sistolinis KS ir msPBG buvo žemesni lyginant su pacientais, kuriems nepasireiškė AoLK (atitinka-mai $105,02 \pm 12,94$ vs. $95,85 \pm 11,33$ mmHg, $p < 0,001$; $109,55 \pm 12,74$ vs. $102,97 \pm 12,85$ mmHg, $p = 0,010$; $128,89 \pm 15,29$ vs. $121,89 \pm 15,42$ mmHg, $p = 0,038$; $11,10 \pm 1,96$ vs. $9,61 \pm 1,37$ m/s, $p < 0,001$). Tačiau matuojant mkPBG pacientams, kuriems pasireiškė kraujagyslių kalcifikacija, gauti statistiškai reikšmingai didesni greičiai ($9,75 \pm 2,40$ vs. $12,59 \pm 3,79$ m/s, $p < 0,001$). Ryšys tarp gydymo antihipertenziniais vaistais ir AoLK pasireiš-kimo nebuvo aptiktas (žr. 3 pav.).

Dvinarės ir daugianarės logistinės regresijos modeliai padėjo nustatyti veiksnius, susijusius su AoLK. Vyresnis amžius (OR $1,11$, $p < 0,001$), di-desnis KMI (OR $1,08$, $p < 0,001$), ilgesnė priklausomybės nuo nuolatinių dializių trukmė (OR $5,68$, $p < 0,001$), didesnė C reaktyviojo baltymo kon-centracija (OR $2,95$, $p = 0,012$), didesnė feritino koncentracija (OR $4,69$, $p = 0,029$), didesnis mkPBG (OR $1,34$, $p < 0,001$) ir didesnis PBG san-



3 pav. Pagrindinių charakteristikų palyginimas, atsižvelgiant į aortos lanko kalcifikaciją

tykis (OR 1,18e+04, $p < 0,001$) buvo susiję su didesne AoLK rizika. Kita vertus, aukštesnis ūgis (OR 0,93, $p < 0,001$), didesnis msPBG (OR 0,56, $p < 0,001$), padidėjęs diastolinis KS (OR 0,94, $p = 0,002$), vidutinis KS (OR 0,95, $p = 0,012$) ir centrinis sistolinis KS (0,96, $p = 0,043$) buvo susiję su mažesne AoKL rizika (žr. 4 pav.).



4 pav. Aortos lanko kalcifikaciją lemiantys veiksniai

Pasitelkdami daugianarę logistinę regresinę analizę atrinkome statistinį modelį (4 modelis), kuris reikšmingiausiai buvo susijęs su AoLK rizika. Šis modelis apėmė amžių, vidutinį KS ir PBG santykį. Apskaičiuotas modelio jautrumas buvo 77 %, o specifiškumas 82 %. Nubrėžtos visų statistiškai reikšmingai susijusių su AoLK rizikos veiksnių ROC kreivės ir palyginti plotai po ROC kreivėmis (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Plotų po ROC kreivėmis, jautrumo ir specifiškumo palyginimas

Kintamieji	AUC	95 % PI (DeLong)	Jautrumas (%)	Specifiškumas (%)
Amžius	0,833	0,757–0,910	79	71
Ūgis	0,744	0,646–0,842	68	60
KMI	0,592	0,480–0,709	81	61
Dializių trukmė †	0,695	0,586–0,805	74	65
β2-mikroglobulinas †	0,634	0,512–0,757	57	58
C reaktyvusis baltymas †	0,645	0,536–0,755	70	58
Feritinas †	0,675	0,560–0,789	57	56
Diastolinis KS	0,647	0,539–0,755	66	56
Vidutinis KS	0,642	0,532–0,752	68	50
Centrinis sistolinis KS	0,616	0,496–0,737	57	62
Galutinis sistolinis KS	0,655	0,538–0,771	81	61
mkPBG	0,747	0,653–0,842	66	65
msPBG	0,676	0,558–0,793	74	67
PBG santykis †	0,792	0,697–0,887	74	73
4 modelis	0,893	0,826–0,960	77	82

AUC – plotas po ROC kreive; KMI – kūno masės indeksas, mkPBG – miego ir kirkšnies arterijų pulsinės bangos greitis, msPBG – miego ir stipininės arterijų pulsinės bangos greitis, PBG – pulsinės bangos greitis, PI – pasikliautinis intervalas.

4 modelis: amžius + vidutinis KS + pulsinės bangos greičių santykis.

† log10 logaritmuotos vertės.

4.6. Arterijų standumo gradiento ir kitų rizikos veiksnių įtaka kardiovaskulinei išeičiai

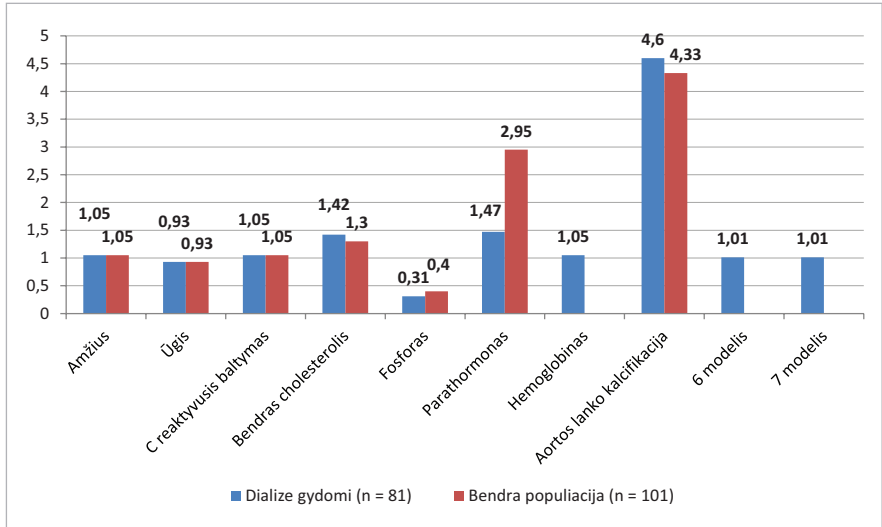
Tiriamieji buvo stebėti vidutiniškai 683 ± 149 dienas. Per šį laikotarpį 20 (19,8 %) pacientų patyrė kardiovaskulinius įvykius. KV įvykiams įtakos turintys veiksniai buvo analizuoti dviem etapais, t. y. bendrai visai tiriamųjų populiacijai (n = 101) (įskaitant ir 20 pacientų, kurie stebėjimo laikotarpiu

sulaukė inksto transplantacijos) ir atskirai pacientams, kurie buvo toliau gydomi dializėmis ($n = 81$).

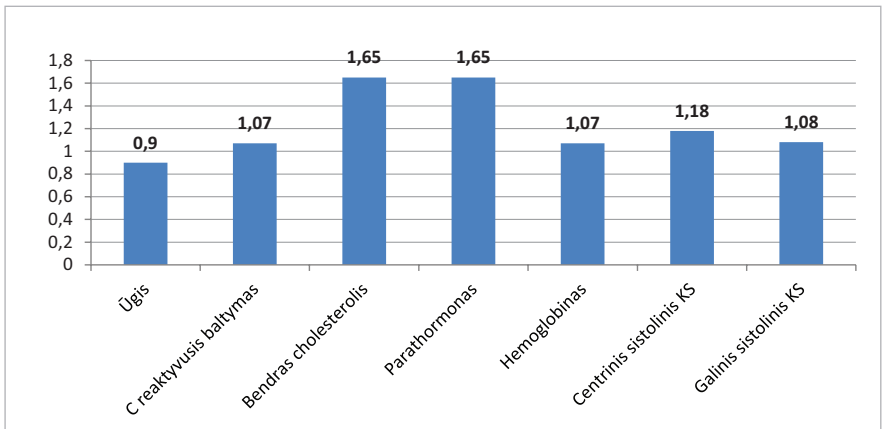
Dvinarės ir daugianarės Kokso (Cox) regresinės analizės rezultatai pateikti Prieduose (žr. 2 priedą). Vertinant visą tiriamųjų populiaciją bendrai pastebėta, kad vyresnis amžius, žemesnis ūgis, β 2-mikroglobulino vertė, aukštesnė už jo medianą ($> 35,25$ mg/l), didesnė C reaktyviojo baltymo koncentracija, aukštesnė bendrojo cholesterolio ir parathormono koncentracija, žemesnė fosforo vertė ir AoLK vertė ≥ 1 buvo susiję su didesne KV rizika. Įdomu tai, kad nė vienas su hemodinamika susijęs kintamasis nebuvo susijęs su KV rizika bendrai visoje tiriamųjų populiacijoje. Vertinant tik dialize gydomų pacientų, kurie nesulaukė inksto transplantacijos, duomenis buvo stebimos tos pačios tendencijos, tik nenustatyta β 2-mikroglobulino įtaka KV įvykiams.

PBG santykio reikšmė vertinant KV riziką buvo pastebėta tik pritaikius daugianarės Kokso (Cox) regresijos modelius. 5–7 modeliai, kurie apėmė amžių, AoLK, lytį, buvo statistiškai reikšmingi. Cukrinis diabetas nebuvo patikimai reikšmingas nė viename modelyje. Mums nepavyko nustatyti mkPBG vertės prognozuojant KV išeitį, net ir pritaikius skirtingus statistinius modelius (žr. 5 pav.).

Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai įvykiai buvo analizuojami tik toliau dialize gydomų tiriamųjų populiacijoje ir tik taikant dvinarę Kokso (Cox) regresinę analizę. Toks pasirinkimas buvo nulemtas nedidelio šio tipo KV įvykių pasireiškimo dažnio – 8,6 % ($n = 7$). 6 paveiksle pateikti tik reikšmingi su didžiaisiais nepageidaujama kardiovaskuliniais įvykiais susiję rizikos veiksniai, t. y. žemesnis ūgis, padidėjusi CRB koncentracija, padidėjusi bendrojo cholesterolio koncentracija, padidėjęs PTH ir hemoglobino kiekis, aukštesnis centrinis sistolinis KS ir galutinis sistolinis KS. Amžius ($p = 0,102$), mkPBG ($p = 0,763$) ir PBG santykis ($p = 0,796$) neturėjo įtakos didiesiems nepageidaujamiems kardiovaskuliniais įvykiams.



5 pav. Statistiškai reikšmingų kardiovaskulinės rizikos veiksnių santykinės rizikos vertės. 6 modelis: PBG santykis pakoreguotas pagal amžių, AoLK; 7 modelis: PBG santykis pakoreguotas pagal amžių, AoLK, lytį



6 pav. Su didžiaisiais nepageidaujama kardiovaskuliniais įvykiais susiję rizikos veiksniai

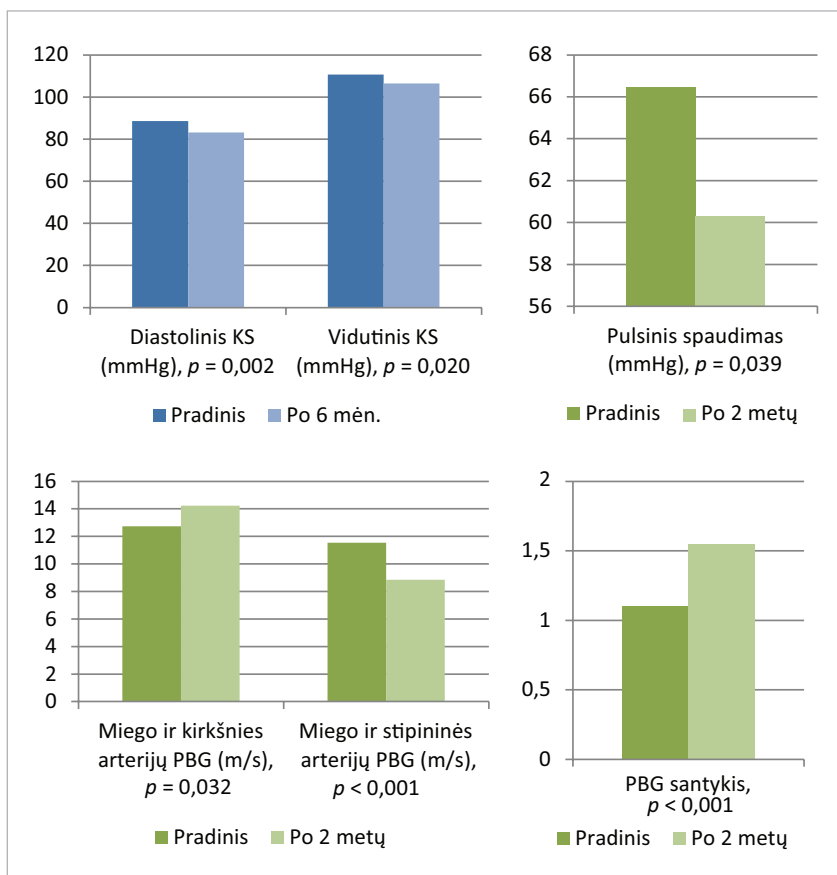
4.7. Arterijų standumo vystymasis sergant galutinės stadijos lėtine inkstų liga

Praėjus 6 mėnesių stebėjimo laikotarpiui iš 101 tiriamojo tik 60 pacientų (vidutinis amžius $57,61 \pm 13,01$ metų) buvo galima pakartotinai įvertinti arterijų standumą atspindinčius rodiklius. 50 % iš jų buvo vyrai, 15,58 % buvo aktyvūs arba buvę rūkaliai, 30,77 % sirgo cukriniu diabetu, 96,15 % sirgo arterine hipertenzija ir visi buvo gydomi lėtinėmis hemodializėmis. Praėjus vidutiniškai 2 metų stebėjimo laikotarpiui tik 46 pacientai galėjo atvykti pakartotinai.

Lyginant kintamųjų vertes tyrimo pradžioje ir praėjus 6 mėnesiams, pastebėtas statistiškai reikšmingas bendrojo baltymo koncentracijos padidėjimas ($64,49 \pm 12,79$ vs. $68,49 \pm 5,13$ g/l, $p = 0,026$) ir diastolinio KS ($88,56 \pm 10,27$ vs. $83,21 \pm 8,85$ mmHg, $p = 0,002$) ir vidutinio KS sumažėjimas ($110,70 \pm 10,40$ vs. $106,44 \pm 9,45$ mmHg, $p = 0,020$). Praėjus dvejų metų stebėjimo laikotarpiui stebėtas reikšmingas kūno masės sumažėjimas ($74,34 \pm 20,70$ vs. $66,00 \pm 11,82$ kg, $p = 0,016$), trombocitų skaičiaus sumažėjimas ($232,92 \pm 75,19$ vs. $192,63 \pm 63$ $10^9/l$, $p = 0,004$) bei cistatino C koncentracijos padidėjimas ($5,51 \pm 1,09$ vs. $7,23 \pm 1,16$ mg/l, $p < 0,001$), PTH kiekio padidėjimas ($44,95$ (2,1–201,4) vs. $58,6$ (8,8–132,2), $p = 0,013$), mkPBG padidėjimas ($12,73 \pm 2,57$ vs. $14,24 \pm 4,52$ m/s) ir PBG santykio padidėjimas ($1,10$ (0,48–2,05) vs. $1,55$ (0,94–2,65), $p < 0,001$) (žr. 7 pav.).

Amžius neturėjo įtakos arterijų standumo pokyčiui per 6 stebėjimo mėnesius, tačiau buvo susijęs su mkPBG padidėjimu ($p = 0,037$) ir iš dalies susijęs su msPBG sumažėjimu ($p = 0,050$) per dvejų metų stebėjimo laikotarpį (žr. 4 lentelę). PBG santykio pokytis nebuvo susijęs su senėjimu. C reaktyviojo baltymo koncentracijos kitimas buvo susijęs tiek su mkPBG, tiek su msPBG pokyčiu, o β_2 -mikroglobulino koncentracijos didėjimas – tik su mkPBG pokyčiu dvejų metų stebėjimo laikotarpiu. Pradinio pacientų vertinimo metu nustatytos AoKL vertės buvo susijusios su arterijų standumo ir PBG santykio pokyčiu stebėjimo laikotarpiu. Bazinės vidutinio KS reikšmės buvo susijusios su msPBG padidėjimu per 6 mėnesius, o vidutinio KS po-

kytis per 6 mėnesius turėjo ryšį tiek su centriniu, tiek su periferiniu arterijų standėjimu. Daugialypės tiesinės regresijos 8 ir 9 modeliai (žr. 4 lentelę) atskleidė centrinio ir periferinio arterijų standumo ryšį su vidutiniu KS.



7 pav. Skirtingų stebėjimo laikotarpių reikšmingi hemodinamikos pokyčiai

4 lentelė. Arterijų standumo pokytį nusakantys veiksniai. Tiesinė regresinė analizė

	Koreguotas mkPBG _{6 mėn.}			Koreguotas msPBG _{6 mėn.}			Koreguotas PBG santyikis _{6 mėn.}		
	β	p	R ²	Koef.	p	R ²	Koef.	p	R ²
Amžius †	0,064	0,059	0,158	-0,005	0,883	0,071	0,004	0,240	0,331
Dializės trukmė (log)	-0,214	0,829	0,016	0,281	0,784	0,073	-0,022	0,841	0,281
β 2-mikroglobulinas †	-0,014	0,688	0,023	-0,045	0,238	0,137	-0,001	0,700	0,286
Δ β 2-mikroglobulinas _{6 mėn.}	-0,005	0,931	0,014	-0,011	0,871	0,071	0,001	0,860	0,281
C reaktyvusis baltymas (log) †	0,748	0,489	0,034	-0,731	0,541	0,088	0,125	0,335	0,315
Δ C reaktyvusis baltymas _{6 mėn.}	-0,010	0,870	0,015	-0,0063	0,323	0,117	0,004	0,511	0,296
Vidutinis KS †	0,079	0,075	0,147	0,114	0,004*	0,402	-0,002	0,651	0,268
Δ Vidutinis KS _{6 mėn.}	0,081	0,031*	0,245	0,066	0,05*	0,242	0,003	0,342	0,400
AoLK †	0,080	0,646	0,023	-0,297	0,751	0,075	0,014	0,488	0,298
<i>8 modelis: R² 0,325, p = 0,037 9 modelis: R² 0,402, p = 0,029</i>									
Amžius †	0,071	0,028*		-0,001	0,959		-	-	-
Vidutinis KS †	0,087	0,035*		0,114	0,006*		-	-	-
	Koreguotas mkPBG _{2 m.}			Koreguotas msPBG _{2 m.}			Koreguotas PBG santyikis _{2 m.}		
	β	p	R ²	β	p	R ²	β	p	R ²
Amžius †	0,136	0,037*	0,550	-0,036	0,050*	0,441	0,006	0,438	0,571
Dializų trukmė (log)	7,149	0,300	0,502	1,46	0,399	0,136	0,581	0,374	0,625
β 2-mikroglobulinas †	0,040	0,675	0,334	0,005	0,799	0,021	-0,001	0,899	0,531
Δ β 2-mikroglobulinas _{2 m.}	0,219	0,022*	0,568	0,039	0,335	0,142	0,009	0,542	0,556
C reaktyvusis baltymas (log) †	3,977	0,186	0,476	0,528	0,478	0,084	0,346	0,200	0,634
Δ C reaktyvusis baltymas _{2 m.}	0,331	0,031*	0,599	0,097	0,022*	0,554	0,0247	0,135	0,666
Vidutinis KS †	-0,063	0,613	0,342	-0,007	0,779	0,0232	-0,006	0,558	0,554
Δ Vidutinis KS _{2 m.}	-0,085	0,471	0,368	-0,002	0,914	0,013	-0,002	0,800	0,573
AoLK †	0,753	0,034*	0,553	0,103	0,384	0,119	0,0717	0,035*	0,710

Koreguotas vertės: PBG praėjimo laikotarpiui buvo vertinamas kaip nepriklausomas kintamasis ir koreguotas pagal PBG bazines reikšmes.

Δ – kintamųjų vertių pokytis nuo bazinės vertės, 2 m. – dvejų metų laikotarpiu, 6 mėn. – 6 mėnesių laikotarpiu.

β – krypties koeficientas, AoLK – aortos lanko kalcifikacija, mkPBG – miego ir kirksinės arterijų pulsinės bangos greitis, msPBG – miego ir stipinės arterijų pulsinės bangos greitis, PBG – pulsinės bangos greitis.

† bazinės kintamųjų vertės; * p reikšmė $\leq 0,05$.

5. ARTERIJŲ STANDĖJIMO POKYČIAI PO INKSTŲ TRANSPLANTACIJOS

Tyrime dalyvavusių 37 recipientų vidutinis amžius prieš inkstų transplantaciją (IT) buvo $46,94 \pm 11,95$ metų. 32 pacientams (86,49 %) buvo diagnozuota pirminė arba antrinė arterinė hipertenzija prieš IT, 2 pacientai (11,8 %) sirgo cukriniu diabetu, 7 pacientai (18,92 %) buvo gydomi peritoneine dialize, o likusieji – hemodialize prieš IT. Pacientų prieš IT charakteristika pateikta 5 lentelėje.

5 lentelė. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

Kintamasis	Vidurkis \pm SN (n = 37)
Demografiniai duomenys ir gretutinės ligos	
Recipiento amžius (m.)	$46,95 \pm 11,96$
Recipiento lytis (vyrai)	20 (54,1 %)
KMI (kg/m^2)	$24,04 \pm 4,57$
Hipertenzija	32 (86,5 %)
Cukrinis diabetas	2 (5,4 %)
Donoro amžius	$46,33 \pm 11,26$
Donoro lytis (vyrai)	22 (59,4 %)
Inkstų ligos trukmė (m.)	$14,49 \pm 11,51$
Hemodinaminiai ir kraujagysliniai parametrai	
Sistolinis KS (mmHg)	$143,78 \pm 16,87$
Diastolinis KS (mmHg)	$86,43 \pm 12,38$
Pulsinis spaudimas (mmHg)	$57,38 \pm 11,23$
Širdies susitraukimų dažnis (k./min.)	$72,12 \pm 11,47$
Centrinis sistolinis KS (mmHg)	$125,93 \pm 15,73$
mkPBG (m/s)	$8,92 \pm 2,12$
msPBG (m/s)	$10,11 \pm 1,35$
PBG santykis	$0,88 \pm 0,27$

Kintamasis	Vidurkis \pm SN (n = 37)
Laboratoriniai rodikliai	
C reaktyvusis baltymas (mg/l)	2,49 \pm 2,66
Mažo tankio cholesterolis (mmol/l)	4,27 \pm 1,71
Didelio tankio cholesterolis (mmol/l)	1,24 \pm 0,36
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	5,90 \pm 1,21
Albuminas (g/l)	44,34 \pm 3,48
Kalcis (mmol/l)	2,39 \pm 0,15
Jonizuotasis kalcis (mmol/l)	1,14 \pm 0,11
Fosforas (mmol/l)	1,67 \pm 0,50
PTH (pmol/l)	71,27 \pm 57,54
Kreatininas	830,38 \pm 215,31
Šlapalas	19,16 \pm 7,53
Šlapimo rūgštis	292,74 \pm 86,22
Leukocitai (x10e9/l)	6,73 \pm 2,00
Hemoglobinas (g/l)	120,79 \pm 12,56
Trombocitai (x10e9/l)	219,35 \pm 53,52
Dializės tipas	
Hemodializė	30 (81,1 %)
Peritoninė dializė	7 (18,9 %)
Citomegalo viruso serologija	
CMV serologiškai teigiami donoriai	33 (89,2 %)
CMV serologiškai teigiami recipientai	30 (81,1 %)
Vartojami vaistai	
Beta adrenoreceptorių blokatoriai	24 (70,6 %)
Kalcio kanalų blokatoriai	21 (61,8 %)
Centrinio veikimo antihipertenziniai vaistai	21 (61,8 %)
Doksazosinas	13 (38,2 %)
Diuretikai	4 (11,8 %)
Angiotenzino receptorių blokatoriai	3 (8,8 %)
Takrolimas	27 (73,0 %)
Ciklosporinas	10 (27,0 %)

SN – standartinis nuokrypis; KMI– kūno masės indeksas; KS – kraujo spaudimas; mkPBG – miego ir kirkšnies arterijų pulsinės bangos greitis; msPBG – miego ir stipinės arterijų pulsinės bangos greitis; PBG – pulsinis bangos greitis; PTH – parathormonas; CMV – citomegalo viruso infekcija.

Lyginant kraujo tyrimų rezultatus prieš ir po transplantacijos, kaip ir tikėtasi, pastebėtas hemoglobino kiekio didėjimas, fosforo koncentracijos, PTH ir ureminių toksinų koncentracijos mažėjimas. Sistolinis KS, pulsinis spaudimas ir centrinis sistolinis KS taip pat sumažėjo, tačiau diastolinis KS ir vidutinis KS reikšmingiau nepakito. Buvo stebimas reikšmingas mkPBG sumažėjimas praėjus 1 metams po IT, tačiau praėjus dvejiems metams šis rodiklis reikšmingiau nekito. msPBG ir AoLK reikšmingiau nekito stebėjimo laikotarpiu po IT.

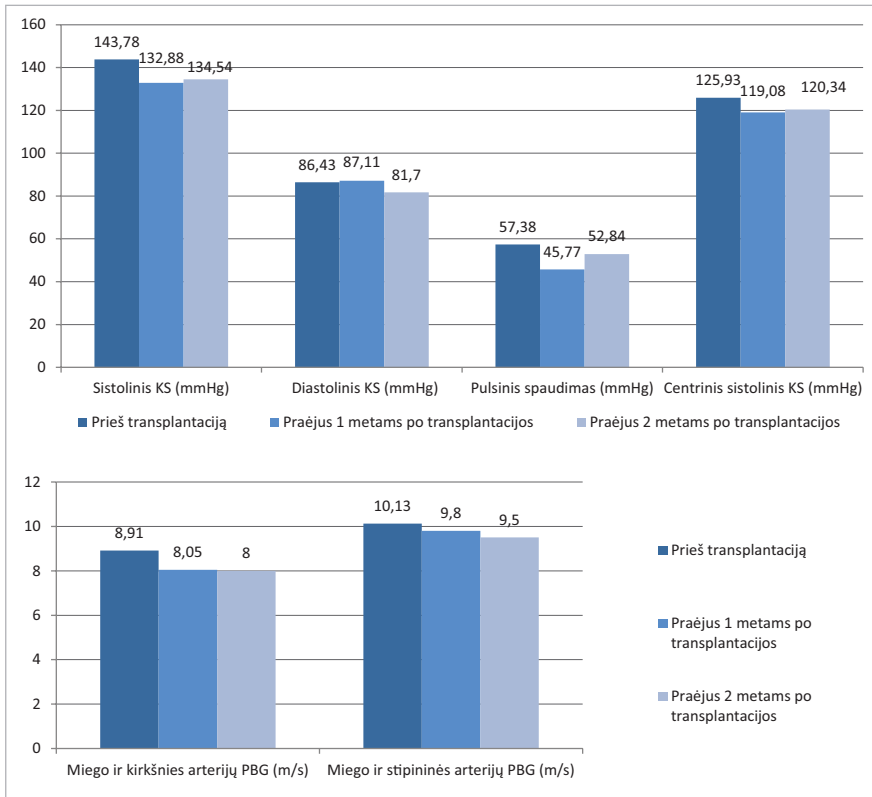
Lyginant turimus duomenis mkPBG prieš ir po 1 metų IT buvo $8,91 \pm 2,11$ vs. $8,05 \pm 2,00$ m/s, $p = 0,020$, msPBG atitinkamai $10,13 \pm 1,24$ vs. $9,80 \pm 1,37$ m/s, $p = 0,0680$, o PBG santykis – $0,88 \pm 0,27$ vs. $0,82 \pm 0,28$, $p = 0,354$; mkPBG prieš ir po 2 metų IT buvo $8,91 \pm 2,11$ m/s vs. $8,00 \pm 1,90$ m/s, $p = 0,113$, msPBG atitinkamai $10,13 \pm 1,24$ m/s vs. $9,5 \pm 1,80$ m/s, $p = 0,125$, o PBG santykis – $0,88 \pm 0,27$ vs. $0,84 \pm 0,29$, $p = 0,605$ (žr. 8 pav.).

27 (72,29 %) tiriamųjų AoLK nepakito po IT, 6 (16,21 %) pastebėtas AoLK apimties mažėjimas, o 4 (10,81 %) – didėjimas (žr. 9 pav.).

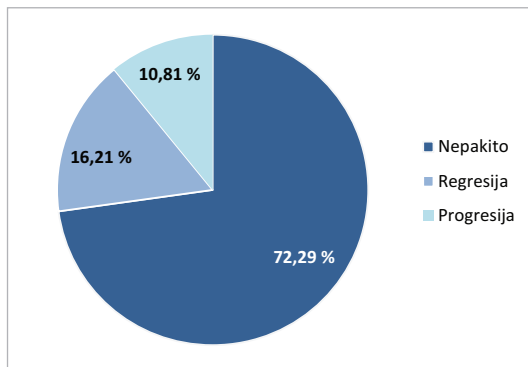
Dvejų metų laikotarpiu po IT buvo dokumentuoti tik penki su širdies ir kraujagyslių sistema susiję įvykiai: 3 miokardo infarktai, 1 plaučių arterijos tromboembolija ir 1 išeminis smegenų infarktas.

Dėl tokio nedidelio kardiovaskulinių įvykių dažnio negalėjome atlikti nei dvinarės, nei daugianarės Kokso (Cox) regresinių analizių. Buvo pastebėta, kad pacientai, patyrę širdies ir kraujagyslių įvykius, turėjo prieš transplantaciją didesnę C reaktyviojo baltymo vertę ($1,00$ vs. $5,25$ mg/l, $p = 0,012$), rentgenologiškai patvirtintą AoLK ($X^2 = 4,36$, $p = 0,036$), be to, jiems buvo persodintas vyresnio donoro inkstas ($p = 0,045$), tačiau PBG santykis nebuvo statistiškai reikšmingai didesnis ($0,80$ vs. $1,02$, $p = 0,352$).

Netikėta buvo tai, kad pacientams, kuriems nepasireiškė AoLK, nustatyta didesnė kreatinino vertė ($122,18$ vs. $96,00$ mkmol/l, $p = 0,042$) ir geresnė transplantuoto inksto funkcija pagal apskaičiuotą eGFG ($61,15$ vs. $47,79$ ml/min/1,73 m², $p < 0,001$). Taip pat pastebėta, kad pacientų, kurių po IT AoLK išliko nepakitusi, jonizuotojo kalcio vertė reikšmingai mažesnė ($p = 0,026$).



8 pav. Kraujospūdžio ir pulsinės bangos greičio pokyčiai po inkstų transplantacijos



9 pav. Aortos lanko kalcifikacijos pokytis dveju metų laikotarpiu po inkstų transplantacijos

6. DISKUSIJA

Šis tyrimas apima pacientus, sergančius GSIL ir gydomus dialize, ir transplantuotus pacientus, neturinčius KV įvykių ir periferinių kraujagyslių ligos prieš IT.

6.1. Pacientai, gydomi dialize

Tarp lyčių stebėti skirtumai buvo tokie, kaip tikėtasi. Moterims būdingos mažesnės kreatinino koncentracijos susijusios su raumenų mase bei baltymų ir energijos eikvojimu (36); padidėjusi koreguoto kalcio koncentracija atspindi su lytimi susijusius mineralinių medžiagų ir kaulų apykaitos ypatumus (37); moterims būdingos žemesnės cholesterolio vertės gali būti susijusios su sisteminiu uždegimu ir mitybos būkle (38). Vyrams nustatytos aukštos β 2-mikroglobulino koncentracijos gali būti taip pat susijusios su mitybos nepakankamumu, uždegimu ir ateroskleroze, kurie yra būdingi LIL populiacijai (39). Moterims būdingos aukštesnės pulsinio spaudimo vertės tik atspindi skirtingus lyties nulemtus kraujagyslių senėjimo mechanizmus (40).

Jau nuo 1983 metų kalbama apie amžiaus įtaką arterijų standumui (41). Mūsų tyrimas tik patvirtino reikšmingą ryšį tarp amžiaus bei mkPBG ir PBG santykio, bet ne msPBG. Tai atskleidžia skirtingas elastinių ir raumeninių kraujagyslių senėjimo tendencijas (42).

2014 m. (43) paminėtas PBG santykio vertinimas iki šiol sukelia daug diskusijų. Elastinėse arterijose, skirtingai nei raumeninėse arterijose, senėjimas sukelia standumo padidėjimą (44). M. Barry ir kt. (45) ištyrė koronarų stipinės arterijos ir kairiosios vidinės krūtininės arterijos transplantatų histologinę sandarą bei aprašė *tunica intima* sluoksnio storėjimą, miocitų migraciją iš *tunica media* sluoksnio, šio sluoksnio hipertrofiją ir fibrozę raumeninėse arterijose (stipinės arterijos transplantatai) bei ryškesnę arterijų standėjimą ir elastino praradimą elastinėse arterijose (krūtininės arterijos transplantatai). Tai gali paaiškinti skirtingas mkPBG ir msPBG vertes tarp pacientų, sergančių GSIL.

Kaip ir kitose studijose (43, 46), mes pastebėjome PBG santykio ryšį su amžiumi, cukriniu diabetu, ilgalaikio gydymo dialize trukme, C reaktyviojo baltymo koncentracija, bendrojo cholesterolio koncentracija ir PTH reikšme. Cistatino C ir feritino ryšys su PBG santykiu, kiek mums žinoma, iki šiol dar nebuvo aprašytas. Kai kurių tyrimų, atliktų su pacientais, sergančiais LIL ir koronarine širdies liga, rezultatai rodė cistatino C sąsajas su PBG (47–49), tačiau cistatino C matavimo svarba dializuojamiems pacientams išlieka neaiški, ypač jeigu nėra žinoma liekamoji inkstų funkcija. Nedidelės apimties tyrimas parodė, kad cistatino C koncentracija, iširta prieš pradedant gydymą dializėmis, yra nepriklausomas KV rizikos žymuo (50).

Lyginant su kitomis GSIL ir PBG santykį analizuojančiomis studijomis (43, 44, 51, 52) galima teigti, kad mes aprašėme žemesnes mkPBG ir didesnes msPBG vertes. Tačiau mūsų tyrime dalyvavę pacientai buvo jaunesni ir neturėjo KV įvykių bei periferinių arterijų okliuzinės ligos istorijos.

Keletas tyrimų (29, 53) koncentravo dėmesį į GSIL priežasties įtaką PBG. Mums nepavyko patvirtinti didesnių mkPBG verčių tarp pacientų, sergančių kraujagyslinės kilmės LIL, tačiau, kaip ir minėti tyrėjai, mes stebėjome aukščiausias mkPBG ir PBG santykio vertes tarp pacientų, sergančių diabetinės nefropatijos sukelta GSIL. Žinoma, cukrinio diabeto žala kraujagyslėms yra neginčijama, ypač poveikis mikrocirkuliacijai (54).

Taip pat mūsų darbe pirmąkart paminėtas PBG santykio ryšys su AoLK. AoLK vertinimo tiesinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje (55) metodika yra labai paprasta. Be to, krūtinės ląstos rentgenogramos privalomai atliekamos kiekvienam dialize gydomam pacientui bent vieną kartą per metus. Žinoma, daugiapjūvė kompiuterinė tomografija yra jautresnis kraujagyslių kalcifikacijos vertinimo metodas, tačiau tyrimo kaina ir paciento patiriama apšvita turi būti taip pat įvertintos. K. Nitta ir kt. atliko tyrimą, kuriuo patvirtino AoLK vertinimo tiesinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje rezultato stiprią koreliaciją su daugiapjūvės kompiuterinės tomografijos rezultatais (56).

Mes patvirtinome stiprų tarpusavio ryšį tarp AoLK vertės ir PBG santykio. Pastaruoju metu aprašytas žasto ir kirkšnies arterijų PBG ryšys su vainikinių kraujagyslių kalcifikacija, nustatyta kompiuterinės tomografijos me-

todika, tarp pacientų, sergančių hipertenzija (57). Hemodialize gydomiems pacientams taip pat būdingas PBG ir AoLK ryšys (58, 59), tačiau PBG matavimo metodika labai priklauso nuo tyrėjų. Įdomu tai, kad net pakoregavę duomenis pagal amžių mes stebėjome didesnes mkPBG ir mažesnes msPBG vertes tarp pacientų, kuriems pasireiškė AoLK.

LIL sergantiems pacientams yra būdinga tiek *intima*, tiek *media* arterijų sluoksnių kalcifikacija. *Media* tipo kalcifikacija yra labiau išplitusi, pažeidžianti daugiausia raumenines kraujagysles ir sukelianti kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių (VSMCs) apoptozę. Ilgainiui vystosi ektopinė kraujagyslių kalcifikacija (60–62). Žinant, kad raumeninės kraujagyslės, lyginant su elastinėmis kraujagyslėmis, turi mažiau elastinių skaidulų ir daugiau VSMCs, anksčiau minėti pokyčiai neigiamai paveikia raumeninių arterijų sugebėjimą susitraukti. Todėl mažėja periferinis pasipriešinimas ir registruojamos žemesnės msPBG vertės. Kita vertus, *intima* tipo kalcifikaciją daugiausia sukelia uždegimas ir aterosklerozė; ji yra labiau lokalizuota, pažeidžia stambias elastines kraujagysles ir sukelia mkPBG padidėjimą. Taip sukeliamas mikrokraujagyslinių struktūrų pažeidimas organuose taikiniuose (54).

Mūsų tiriamieji, kuriems pasireiškė AoLK, pasižymėjo mažesnėmis uždegiminių rodiklių vertėmis (β 2-mikroglobulinas, C reaktyvusis baltymas ir feritinas). Deja, mes nerinkome duomenų apie intraveninės geležies skyrimą dializuojamiems pacientams, galinčių iš dalies paaiškinti aukštą feritino reikšmes. Tiesioginis geležies poveikis kraujagyslių sienelei turi būti taip pat aptartas. Tyrimuose *in vitro* pastebėta, kad intraveniškai skiriama geležis virsdama laisva geležimi gali sukelti oksidacinį stresą ir lemti kraujagyslių kalcifikaciją (63). Taip pat pastebėtas geležies kaupimasis aortos vožtuvo kalcifikacijos plotuose; tai leidžia įtarti ryšį tarp geležies preparatų ir kraujagyslių kalcifikacijos sergant GSIL (64).

Ryšys tarp AoLK ir žemesnio ūgio gali būti aiškinamas ir vyresniu pacientų, kuriems pasireiškė AoLK, amžiumi bei galimai labiau pažengusiu mineralinių medžiagų ir kaulų apykaitos sutrikimu.

Kaip ir kiti tyrėjai (58, 59), mes nustatėme žemesnes diastolinio KS ir vidutinio KS vertes pacientams, kuriems pasireiškė AoLK. Vidutinis KS

priklauso nuo širdies išmetimo, centrinio veninio spaudimo ir sisteminio kraujagyslinio pasipriešinimo (65) bei yra gana stabilus visame arterijų tinkle (66). Vidutinio KS sumažėjimas leidžia įtarti sumažėjusį kraujagyslių pasipriešinimą esant kraujagyslių kalcifikacijai. Todėl nuo periferinio kraujagyslių pasipriešinimo priklausanti PBG santykio vertė kartu su amžiumi ir vidutiniu KS gali geriausiai atspindėti kraujagyslių kalcifikacijos apimtį. Žemesnės centrinio sistolinio KS vertės taip pat buvo būdingos mūsų tiriamųjų populiacijai, tačiau tai nebuvo susiję su mažesne AoLK rizika (67).

Mūsų tyrimo metu identifikuoti KV rizikos veiksniai, tokie kaip amžius, hipercholesterolemija, padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis, atitiko nurodytus kituose tyrimuose (68). Tačiau lytis, cukrinis diabetas ir rūkymas neturėjo įtakos KV įvykių pasireiškimui mūsų tiriamųjų populiacijoje.

Ūgio įtaka KV įvykių pasireiškimui yra nevienareikšmė. Vieni tyrimai patvirtina, kad žemesnis ūgis susijęs su didesne KV rizika (69), kiti tyrimai nurodo priešingai, kad aukštesni pacientai, sergantys GSIL, turi didesnę bet kokios priežasties, įskaitant KV, mirties riziką (70). Mūsų studija parodė, kad žemesnis ūgis buvo susijęs su didesne KV rizika. Didesnės apimties tyrimai, vertinantys ūgio, koreguoto pagal amžių ir lytį, sąsajas su KV išėjimais, padėtų patikslinti mūsų gautus rezultatus.

Jau daug metų kalbama apie β 2-mikroglobulino kaip KV rizikos (39, 71–73) ir periferinių arterijų okliuzinės ligos (74) žymenį esant skirtingoms LIL stadijoms. Tačiau mums nepavyko patvirtinti šios sąsajos. Tokius rezultatus galėjo nulėmti tai, kad β 2-mikroglobulino žalingas poveikis širdžiai ir kraujagyslėms pasireiškia gydant ilgą laiką lėtinėmis dializėmis.

Padidėję fosforo ir PTH kiekiai yra svarbūs ne tik KV rizikos veiksniai (75, 76), bet fosforas atlieka svarbų vaidmenį ir kraujagyslių kalcifikacijos procesuose (77). Tačiau yra tyrimų, kurie kaip tik pabrėžia hipofosfatemijos įtaką bet kokios priežasties mirtingumui (75, 78). Mūsų tiriamųjų atveju hipofosfatemija buvo susijusi su didesne KV įvykių rizika. Deja, mes nerinkome duomenų apie fosforo surišiklių vartojimą, vitamino D koncentraciją ir nevertinome mitybos būklės, kuri galėtų lemti mažesnę fosforo koncentraciją kraujyje.

Padidėjusios hemoglobino koncentracijos ir mirtingumo ryšys su KV įvykiais turėtų būti vertinamas eritropoezę stimuliuojančių vaistų ir intraveninių geležies preparatų kontekste. Įrodyta, kad didelės eritropoezę stimuliuojančių vaistų dozės yra susijusios su didesniu mirčių dažniu (79).

Nustatytas kraujagyslių kalcifikacijos ir KV įvykių ryšys atitiko anksčiau publikuotus duomenis (56, 58, 59, 80).

Deja, mums nepavyko patvirtinti mkPBG kaip nepriklausomo KV įvykių rizikos veiksnio. Metaanalizė, apėmusi 17 635 pacientus, neturinčius LIL požymių (81), parodė, kad aortos PBG kartu su tradiciniais rizikos veiksniais palengvina KV rizikos vertinimą. mkPBG kaip nepriklausomas KV sergamumo ir mirtingumo veiksnys yra įtrauktas į keletą gairių (82, 83). Tačiau GSIL populiacijoje mkPBG reikšmė yra dviprasmiška (84, 85). CORD (angl. *the Calcification Outcome in Renal Disease*) kohortinis tyrimas ($n = 1\ 084$) (86) atskleidė, kad mkPBG kartu su pilvo aortos kalcifikacijos vertinimu labai tiksliai prognozuoja KV įvykius. Peritonine dialize gydomiems pacientams mkPBG vertė > 9 m/s (87) arba > 10 m/s (43) įvardijama kaip KV rizikos veiksnys. Tyrimai, vertinantys aukštesnių mkPBG reikšmių ir žemesnių msPBG reikšmių bei šių reikšmių santykio įtaką bendram mirtingumui, parodė, kad tik PBG santykis išliko reikšmingu rizikos veiksniumi pakoregavus pagal amžių. Prieš tai įvardyti tyrimo rezultatai tik atskleidžia mkPBG ir PBG santykio prieštarą vertinant klinikines išėtis. Bendrojoje populiacijoje (46) PBG santykis nepasižymėjo pranašumu prieš mkPBG vertinant KV įvykius. Bent 2 tyrimai, atlikti su dialize gydomais pacientais (43, 84), pateikė nevienareikšmius rezultatus. Mūsų tyrime PBG santykis tapo reikšmingu kintamuoju vertinant KV riziką tik pakoregavus pagal amžių, lytį ir AoLK. M. Londonas ir kt. (84) nustatė, kad tiek PBG santykis, tiek mkPBG vienodai svarbūs KV rizikos veiksniai tarp GSIL pacientų, nesergančių cukriniu diabetu. Šis tyrimas taip pat įtraukė ir pacientus, bent 6 mėnesius neturėjusius KV įvykių. O mes įtraukėme ir diabetu sergančius pacientus, tačiau be jokios KV įvykių istorijos. Šie įtraukimo ir išbraukimo kriterijai galėjo nulėmti tokį rezultatų netolygumą.

Vertinant pastarųjų metų tyrimus galima teigti, kad arterijų standumo pokytis GSIL populiacijoje yra nevienareikšmis. Daugiausia aprašomas aortos PBG didėjimas (44, 88, 89), atitinkantis ir mūsų tyrimo rezultatus. Tačiau mes atkreipėme dėmesį ir į msPBG lėtėjimą. Deja, pakartotinai netyrėme besimptomųjų pacientų dėl periferinių arterijų okliuzinės ligos. Taip pat būtų įdomu įvertinti mikrovaskulinius pokyčius mūsų tiriamųjų populiacijoje, nes stebėtas dramatiškas PBG santykio didėjimas ilgainiui gali sukelti organų taikinių pažeidimus.

Arterijų standumo šešių mėnesių pokytis tarp mūsų tiriamųjų buvo priklausomas nuo vidutinio KS pokyčio. Tai tik patvirtina, kad, didėjant elastinių kraujagyslių standumui ir atsirandant periferinių raumeninių kraujagyslių pokyčiams, mažėja sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas, todėl didėja vidutinis KS. Tačiau stebėti pokyčiai greičiausiai yra trumpalaikiai, nes nebuvo patvirtinti po dvejų metų stebėjimo.

Tyrimai, kurių metu GSIL sergantys pacientai buvo stebėti 12–36 mėn. (44, 88–91), pateikia skirtingus arterijų standumo pokyčio rezultatus. B. Di Iorio ir kt. (89) arterijų standumo didėjimą nustatė tik pacientams, kuriems būdinga vainikinių kraujagyslių kalcifikacija. Mes taip pat atkreipėme dėmesį, kad bazinė AoLK reikšmė turėjo įtakos arterijų standumo progresavimui ir PBG santykiui dvejų metų laikotarpiu. Kaip ir kiti autoriai (44), mes nurodėme arterijų standumo ir sisteminio uždegimo ryšį bei pirmąkart aprašėme β 2-mikroglobulino koncentracijos įtaką PBG. Tai leidžia manyti, kad β 2-mikroglobulinas yra svarbus ne tik periferinių (18), bet ir stambiųjų kraujagyslių struktūros pokyčiams.

6.2. Pacientai po inkstų transplantacijos

Tai pirmasis tyrimas Lietuvoje, analizuojantis arterijų standumo gradiento ir AoLK pokyčius tarp inksto recipientų. Taip pat tai viena iš nedaugelio studijų, atskleidusių AoLK įtaką inkstų transplantato veiklos prognozei praėjus 2 metams po IT.

Net 54,05 % pacientų, įtrauktų į mūsų tyrimą, buvo nustatyta AoLK prieš IT. Šis procentas padidėjo iki 67,57 % po IT. Tai atitinka kitų studijų pateikiamus duomenis, kad kraujagyslių kalcifikacijos pasireiškimas prieš ir po IT varijuoja nuo 20 iki 80 % (92–95). Be to, pastebėta, kad kraujagyslių kalcifikacijos apimtis arba stabilizuojasi (96), arba daugeliu atvejų progresuoja (95, 97, 98) po IT.

Įdomu tai, kad mūsų tiriamųjų grupėje AoKL nebuvimas prieš IT buvo susijęs su geresne transplantato veikla praėjus 2 metams po IT. Šis ryšys galėtų būti aiškinamas keliais aspektais. Visų pirma, AoLK prieš IT galimai atspindi kalcifikacijos apimtis visame organizme. Deja, mes nevertinome transplantacijos operacijos metu stebėtų vizualinių kraujagyslių radinių ir neturėjome duomenų apie klubinių kraujagyslių kalcifikaciją prieš IT. Antra, pacientams, kuriems AoLK progresavo po IT, nustatytos didesnės jonizuotojo kalcio reikšmės, kaip ir W. Parko ir kt. (95) studijoje. Padidėjusi kalcio koncentracija gali turėti netiesioginę įtaką transplantuoto inksto veiklai (99), t. y. sukelti glomerulo kraujagyslių spazmą ir ilgainiui kalcio kristalų atsidedimą tubulointersticiniame audinyje (100, 101). Be to, kalcio koncentracija kraujyje gali atspindėti persistuojančio hiperparatiroidizmo po IT apimtis (102). Literatūros duomenimis, apie 25–66 % (99, 102) pacientų po IT turi padidėjusias kalcio koncentracijas kraujyje.

Vertindami arterijų standumo pokytį praėjus 1 ir 2 metams po IT, stebėjome mkPBG mažėjimą tik 1 metų laikotarpiu. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad vidutinė mkPBG vertė mūsų tiriamųjų populiacijoje neviršijo gairėse rekomenduojamos < 10 m/s vertės (82). Tai gali paaiškinti, kodėl po vieno metų mkPBG reikšmė nebemažėjo, be to, atsirado kitų veiksnių (imunosupresiniai vaistai, organizmo imuninės sistemos aktyvumas ir kt.), galinčių turėti įtakos arterijų standumui. Taip pat nepastebėjome msPBG reikšmingo kitimo, o PBG santykis buvo daugiausia žemesnis nei 1,0. Šie pokyčiai turėtų būti vertinami kaip teigiami, nes sumažėja mikrokraujagyslinių struktūrų pažeidimo rizika esant tokiam standumų persitvarkymui (103).

Mūsų tyrimo trūkumai taip pat turi būti įvardyti. Pirma, maža tiriamųjų imtis, nulemta įtraukimo kriterijų pasirinkimo ir kasmetinio transplantaci-

jų skaičiaus mūsų centre. Antra, nedidelis pacientų grįžtamumas pakartotiniam PBG matavimui riboja PBG santykio pokyčio vertinimą po 2 metų.

Mūsų studijos pranašumai yra tęstinis tyrimo dizainas ir kruopščiai atrinkta populiacija, neturinti KV įvykių ir periferinių arterijų ligos, kurie iš esmės yra susiję su didesne pakartotinių KV įvykių rizika. Taip pat mes parodėme, jog paprasčiausias AoLK vertinimas priekinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje gali suteikti papildomos informacijos apie būsimas transplantacijos išeitis.

Mes nelyginome transplantuotų pacientų ir dialize gydomų pacientų populiacijų dėl keleto priežasčių: skirtingo amžiaus pasiskirstymo (jaunesni pacientai recipientų grupėje); reikšmingai žemesnių mkPBG reikšmių tyrimo pradžioje tarp inksto recipientų ir skirtingų rizikos veiksnių, galinčių turėti įtakos arterijų standumui ir kraujagyslių kalcifikacijai.

7. KLINIKINIS PRITAIKYMAS

Centrinio ir periferinio arterijų standumo vertinimas turėtų tapti rutiniu tyrimu lėtine dialize gydomiems pacientams bei inksto recipientams ir turi būti atliekamas bent kartą per metus. Šis neinvazinis tyrimas suteikia informacijos apie KV riziką. Šis tyrimas parodė, kad mkPBG nėra pranašesnis už PBG santykį identifikuojant pacientus, kuriems pasireiškė AoLK, ir vertinant KV riziką.

Rutiniškai pakaitine inkstų terapija gydomiems pacientams netiriama β 2-mikroglobulino koncentracija yra svarbus elastinių arterijų standumo progresavimo žymuo. β 2-mikroglobulino koncentraciją veikiančios gydymo metodai ir liekamosios inkstų veiklos išsaugojimas turi būti vieni iš svarbiausių pacientams, gydomiems pakaitine inkstų terapija.

Dažnai gydytojai neįvertina naudingos informacijos apie AoLK apimtį, kurią gali papildomai suteikti įprastinė tiesinė krūtinės ląstos rentgenograma. Mūsų tyrimas patvirtino AoLK vertinimo, kuris turėtų būti atliekamas vieną kartą per metus, svarbą.

8. IŠVADOS

1. Arterijų standumas ir su juo susiję biožymenys atspindi aortos lanko kalcifikaciją ir dvejų metų kardiovaskulinę riziką tarp pacientų, gydomų pakaitine inkstų terapija:
 - 1.1. Pulsinės bangos greičių santykis, C reaktyvusis baltymas ir feritino koncentracija atspindi aortos lanko kalcifikaciją tarp dialize gydomų pacientų:
 - 1.1.1. Pulsinės bangos greičių santykio, pakoreguoto pagal amžių ir vidutinį kraujospūdį modelio jautrumas, diagnozuojant aortos lanko kalcifikaciją, yra 77 %, o specifiškumas 82 %.
 - 1.2. Padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija, padidėjusi bendrojo cholesterolio koncentracija, padidėję parathormono ir hemoglobino kiekiai ir aortos lanko kalcifikacija yra susiję su padidėjusia kardiovaskulinių įvykių rizika tarp dialize gydomų pacientų;
 - 1.3. Pulsinės bangos greičių santykio padidėjimas, pakoreguotas pagal amžių, aortos lanko kalcifikaciją ir lytį, nėra susijęs su kardiovaskuline rizika;
 - 1.4. Miego ir kirkšnies arterijų pulsinės bangos greitis neturi nuspėjamosios vertės kardiovaskulinės rizikos vertinime tiriamųjų populiacijoje.
2. Lėtinė hemodializė sukelia elastinių arterijų standumo padidėjimą ir raumeninių arterijų standumo sumažėjimą:
 - 2.1. Vidutinio kraujospūdžio padidėjimas sukelia tiek elastinių, tiek raumeninių arterijų standumo padidėjimą šešių mėnesių laikotarpiu;
 - 2.2. C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas yra susijęs tiek su elastinių, tiek su raumeninių arterijų standumo padidėjimu dvejų metų laikotarpiu;
 - 2.3. β 2-mikroglobulino koncentracijos padidėjimas susijęs su elastinių arterijų standėjimu, bet neturi įtakos raumeninių arterijų standumui dvejų metų laikotarpiu.

3. Inkstų transplantacija pagerina elastinių arterijų standumą, bet neturi įtakos raumeninių arterijų standumui, taip pat tik iš dalies koreguoja aortos lanko kalcifikacijos apimtį:
 - 3.1. Dvejų metų laikotarpiu po transplantacijos didžiajai daliai inksto recipientų (72,29 %) aortos lanko kalcifikacijos apimtis nepakinta.

9. PUBLIKACIJOS, STENDINIAI IR ŽODINIAI PRANEŠIMAI

1. Laučytė-Cibulskienė A, Miglinas M. Arterial stiffness: a link to chronic kidney disease. *Theory and Practice in Medicine*. 2014, 20(3): 213–16.
2. Laučytė-Cibulskienė A, Petravičiūtė M, Ryliškytė L, Laucevičius A, Miglinas M. Can arterial stiffness predict large artery damage in short term in patients on dialysis? *Journal of Hypertension*: September 2016. doi: 10.1097/01.hjh.0000492397.09036.f2.
3. Laučytė-Cibulskienė A. Influence of beta2-microglobulin on arterial stiffness in end stage renal disease. Arterial Stiffness and Early Vascular Aging 5th postgraduate course, November 9-11, 2016, Braga, Portugalija.
4. Laučytė-Cibulskienė A. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease. 2016-12-01, Kaunas.
5. Laučytė-Cibulskienė A, Petravičiūtė M, Gudynaitė M, Rimševičius L, Ryliškytė L, Laucevičius A, Miglinas M, Strupas K. Influence of beta2-microglobulin on arterial stiffness in end stage renal disease. Nordic-Baltic Congress of Cardiology. 2017-06-01, Vilnius.
6. Laučytė-Cibulskienė A, Vinikovas A, Žeimaitė R, Gudynaitė M, Petravičiūtė M, Gumbys L, Teresius N, Valančienė D, Rimševičius L, Miglinas M, Strupas K. Difference between carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity can indicate the extent of aortic arch calcification in dialysis patients. *Journal of Hypertension*: September 2017. doi: 10.1097/01.hjh.0000523747.80146.f2.

7. Laučytė-Cibulskienė A, Petravičiūtė M, Gudynaitė M, Gumbys L, Valančienė D, Galiauskienė K, Ryliškytė L, Rimševičius L, Miglinas M, Strupas K. Mismatch between stiffness in elastic and muscular arteries as a predictor of vascular calcification in dialysis patients. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Jun 28. doi: 10.1007/s40520-017-0787-7. (Impact factor 1.394)
8. Laučytė-Cibulskienė A, Boreikaitė E, Aučina G, Gudynaitė M, Rudminienė I, Anisko S, Vareikienė L, Gumbys L, Valančienė D, Ryliškytė L, Rimševičius L, Miglinas M, Strupas K. Usefulness of pretransplant aortic arch calcification evaluation for outcome prediction after deceased kidney transplant. 17th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Barcelona, Spain, 24-27th September 2017.
9. Laučytė-Cibulskienė A, Boreikaitė E, Aučina G, Gudynaitė M, Rudminienė I, Anisko S, Vareikienė L, Gumbys L, Valančienė D, Ryliškytė L, Rimševičius L, Miglinas M, Strupas K. Progression of aortic arch calcification after kidney transplant and its importance in predicting cardiovascular risk: Single-center 2-year follow-up study. *Artery Research*. 2017 Dec, 20: 91–92. doi: 10.1016/j.artres.2017.10.140.
10. Laučytė-Cibulskienė A, Boreikaitė E, Aučina G, Gudynaitė M, Rudminienė I, Anisko S, Vareikienė L, Gumbys L, Valančienė D, Rimševičius L, Miglinas M, Strupas K. The importance of assessment of arterial stiffness and aortic arch calcification in kidney transplantation. *Laboratorinė medicina*. 2017, t. 19, Nr. 4(76), p. 217–223.
11. Laučytė-Cibulskienė A, Boreikaitė E, Aučina G, Gudynaitė M, Rudminienė I, Anisko S, Vareikienė L, Gumbys L, Valančienė D, Ryliškytė L, Strupas K, Rimševičius L, Miglinas M. Usefulness of Pretransplant Aortic Arch Calcification Evaluation for Kidney Transplant Outcome Prediction in One Year Follow-up. *Renal Failure*. doi: 10.1080/0886022X.2018.1455588. (Impact factor 0.880)
12. Laučytė-Cibulskienė A, Rimševičius L, Gumbys L, Valančienė D, Miglinas M. Two Years of Maintenance Hemodialysis Has Pronounced Effect on Arterial Stiffness Progression. *Aging Clin Exp Res*. Accepted for publication. doi: 10.1007/s40520-018-0971-4. (Impact factor 1.394)

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 Jul 6; 11(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934905/>.
2. Lopez AD, Williams TN, Levin A, Tonelli M, Singh JA, Burney PG, et al. Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Med* [Internet]. 2014 Oct 22; 12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207624/>.
3. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016 Oct 8; 388(10053): 1459–544.
4. Liu M, Li X-C, Lu L, Cao Y, Sun R-R, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Oct; 18(19): 2918–26.
5. McCullough PA, Ahmad A. Cardiorenal syndromes. *World J Cardiol*. 2011 Jan 26; 3(1): 1–9.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23; 351(13): 1296–305.
7. Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul 1; 17(7): 2034–47.
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1998 Dec; 9(12 Suppl): S16–23.
9. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant*. 2015 Dec 24; 5(4): 183–95.
10. Czyzewski L, Wyzgal J, Czyzewska E, Kurowski A, Sierdzinski J, Truszewski Z, et al. Assessment of Arterial Stiffness, Volume, and Nutritional Status in Stable Renal Transplant Recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb; 95(6): e2819.
11. NKF KDOQI Guidelines [Internet]. [cited 2017 Jul 27]. Available from: http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p7_risk_g15.htm.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Oct; 42(4 Suppl 3): S1-201.
13. Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2012 Oct; 123(7): 399–416.

14. Early Vascular Aging (EVA) - 1st Edition [Internet]. [cited 2017 Jul 7]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/early-vascular-aging-eva/nilsson/978-0-12-801387-8>.
15. Nitta K, Ogawa T. Vascular calcification in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol*. 2015; 185: 156–67.
16. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int*. 2013 Oct; 93(4): 365–73.
17. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004 Apr; 11(2): 202–9.
18. London G, Covic A, Goldsmith D, Wiecek A, Suleymanlar G, Ortiz A, et al. Arterial aging and arterial disease: interplay between central hemodynamics, cardiac work, and organ flow-implications for CKD and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*. 2011 Jun; 1(1): 10–2.
19. London GM. Large arteries haemodynamics: conduit versus cushioning function. *Blood Pressure Supplement*. 1997; 2: 48–51.
20. Taal MW. Arterial stiffness in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014 Mar; 23(2): 169–73.
21. Garnier A-S, Briet M. Arterial Stiffness and Chronic Kidney Disease. *Pulse*. 2016 Apr; 3(3–4): 229–41.
22. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jul 16; 388(10041): 276–84.
23. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang G-Y. Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017 Mar 17; e000045.
24. Wilson AM, Kimura E, Harada RK, Nair N, Narasimhan B, Meng X-Y, et al. Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies. *Circulation*. 2007 Sep 18; 116(12): 1396–403.
25. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1990 Jan; 37(1): 137–42.
26. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar; 30(3): 445–8.
27. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2015 Sep; 66(3): 698–722.
28. Covic A, Siritopol D. Pulse wave velocity ratio: the new “gold standard” for measuring arterial stiffness. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2015 Feb; 65(2): 289–90.

29. El Ghoul B, Daaboul Y, Korjian S, El Alam A, Mansour A, Hariri E, et al. Etiology of End-Stage Renal Disease and Arterial Stiffness among Hemodialysis Patients. *BioMed Res Int*. 2017; 2017: 2543262.
30. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*. 1973 Dec 15; 4(5893): 643–6.
31. Hypertension in adults: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2017 Jul 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
32. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2015 Feb; 65(2): 378–84.
33. Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, Fujiu A, Matsuda A, Ito K, et al. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2009 Jul; 13(3): 301–6.
34. Nitta K, Ogawa T. Aortic arch calcification and clinical outcome in patients with end-stage renal disease. *Tohoku J Exp Med*. 2011; 223(2): 79–84.
35. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep; 44(3): 837–45.
36. NKF KDOQI Guidelines [Internet]. [cited 2017 Aug 21]. Available from: http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_nutrition/nut_a05.html.
37. Ho LT, Sprague SM. Women and CKD-mineral and bone disorder. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Sep; 20(5): 423–6.
38. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*. 2004 Jan 28; 291(4): 451–9.
39. Wu H-C, Lee L-C, Wang W-J. Associations among Serum Beta 2 Microglobulin, Malnutrition, Inflammation, and Advanced Cardiovascular Event in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Lab Anal*. 2017 May; 31(3).
40. Skurnick JH, Aladjem M, Aviv A. Sex differences in pulse pressure trends with age are cross-cultural. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2010 Jan; 55(1): 40–7.
41. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983 Jul; 68(1): 50–8.
42. Heijden-Spek JJ van der, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HAS, Bortel LMV. Effect of Age on Brachial Artery Wall Properties Differs From the Aorta and Is Gender Dependent: A Population Study. *Hypertension*. 2000 Feb 1; 35(2): 637–42.

43. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2015 Feb; 65(2): 378–84.
44. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F, Serres SAD, Marquis K, Larivière R, et al. Determinants of Progression of Aortic Stiffness in Hemodialysis Patients. *Hypertension*. 2013 Jul 1; 62(1): 154–60.
45. Barry MM, Foulon P, Touati G, Ledoux B, Sevestre H, Carmi D, et al. Comparative histological and biometric study of the coronary, radial and left internal thoracic arteries. *Surg Radiol Anat SRA*. 2003 Aug; 25(3–4): 284–9.
46. Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, et al. Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community: The Framingham Heart Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017 Jun; 69(6): 1022–8.
47. Odaira M, Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, Yoshida M, Shiina K, et al. Association of serum cystatin C with pulse wave velocity, but not pressure wave reflection, in subjects with normal renal function or mild chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2010 Sep; 23(9): 967–73.
48. Ozkok A, Akpınar TS, Tufan F, Kaya O, Bozbey HU, Atas R, et al. Cystatin C is better than albuminuria as a predictor of pulse wave velocity in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2014; 36(4): 222–6.
49. Král A, Kovárník T, Vaničková Z, Skalická H, Horák J, Bayerová K, et al. Cystatin C Is Associated with the Extent and Characteristics of Coronary Atherosclerosis in Patients with Preserved Renal Function. *Folia Biol (Praha)*. 2016; 62(6): 225–34.
50. Shin MJ, Song SH, Kwak IS, Lee SB, Lee DW, Seong EY, et al. Serum cystatin C as a predictor for cardiovascular events in end-stage renal disease patients at the initiation of dialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Jun; 16(3): 456–63.
51. Bia D, Valtuille R, Galli C, Wray S, Armentano R, Zócalo Y, et al. Aortic-Radial Pulse Wave Velocity Ratio in End-stage Renal Disease Patients: Association with Age, Body Tissue Hydration Status, Renal Failure Etiology and Five Years of Hemodialysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. 2017 Mar; 24(1): 37–48.
52. Fortier C, Sidibé A, Desjardins M-P, Marquis K, De Serres SA, Mac-Way F, et al. Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Blood Pressure-Independent Index of Vascular Aging. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017 Jan; 69(1): 96–101.
53. Bia D, Galli C, Zócalo Y, Valtuille R, Wray S, Armentano R, et al. Hemodialysis Decreases the Etiologically-Related Early Vascular Aging Observed in End-Stage Renal Disease: A 5-Year Follow-Up Study. *Blood Purif*. 2017; 43(1–3): 18–30.
54. Cardoso CRL, Salles GF. Aortic Stiffness as a Surrogate Endpoint to Micro- and Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci [In-*

- ternet]. 2016 Dec 6 [cited 2017 Jul 31]; 17(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187844/>.
55. Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, Fujiu A, Matsuda A, Ito K, et al. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2009 Jul; 13(3): 301–6.
 56. Nitta K, Ogawa T. Aortic arch calcification and clinical outcome in patients with end-stage renal disease. *Tohoku J Exp Med*. 2011; 223(2): 79–84.
 57. Ichikawa K, Sakuragi S, Nishihara T, Tsuji M, Mori A, Yokohama F, et al. Influence of arterial stiffness on cardiovascular outcome in patients without high blood pressure. *Heart Br Card Soc*. 2017 Aug 16.
 58. Inoue T, Ogawa T, Ishida H, Ando Y, Nitta K. Aortic arch calcification evaluated on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels*. 2012 Mar; 27(2): 135–42.
 59. Shin M-CP, Lee M-Y, Huang J-C, Tsai Y-C, Chen J-H, Chen S-C, et al. Association of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Cardiomegaly With Aortic Arch Calcification in Patients on Hemodialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May; 95(19): e3643.
 60. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol*. 2013 Nov; 9(11): 661–70.
 61. Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2013 Oct; 17 Suppl 1: S17–21.
 62. Nitta K, Ogawa T. Vascular calcification in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol*. 2015; 185: 156–67.
 63. Neven E, De Schutter TM, Behets GJ, Gupta A, D'Haese PC. Iron and vascular calcification. Is there a link? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Apr; 26(4): 1137–45.
 64. Laguna-Fernandez A, Carracedo M, Jeanson G, Nagy E, Eriksson P, Caligiuri G, et al. Iron alters valvular interstitial cell function and is associated with calcification in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016 Dec 14; 37(47): 3532–5.
 65. CV Physiology | Mean Arterial Pressure [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP006>.
 66. Pulse Waves - How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure | Paolo Salvi | Springer [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.springer.com/us/book/9788847024397>.
 67. Ohno Y, Kanno Y, Takenaka T. Central blood pressure and chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2016 Jan 6; 5(1): 90–100.
 68. Assessing Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Risk Assessment Work Group - NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/risk-assessment/>.

69. Paajanen TA, Oksala NKJ, Kuukasjärvi P, Karhunen PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010 Jul; 31(14): 1802–9.
70. Elsayed ME, Ferguson JP, Stack AG. Association of Height with Elevated Mortality Risk in ESRD: Variation by Race and Gender. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016 Feb; 27(2): 580–93.
71. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryck N, Glorieux G, Lemke H-D, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int*. 2012 Dec; 82(12): 1297–303.
72. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 Nov; 25(6): 518–23.
73. Foster MC, Coresh J, Hsu C-Y, Xie D, Levey AS, Nelson RG, et al. Serum β -Trace Protein and β 2-Microglobulin as Predictors of ESRD, Mortality, and Cardiovascular Disease in Adults With CKD in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016 Jul; 68(1): 68–76.
74. Wilson AM, Kimura E, Harada RK, Nair N, Narasimhan B, Meng X-Y, et al. Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies. *Circulation*. 2007 Sep 18; 116(12): 1396–403.
75. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2004 Aug; 15(8): 2208–18.
76. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005 Jun; 16(6): 1788–93.
77. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int*. 2009 May; 75(9): 890–7.
78. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005 Mar; 67(3): 1179–87.
79. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2007 Feb 3; 369(9559): 381–8.
80. Komatsu M, Okazaki M, Tsuchiya K, Kawaguchi H, Nitta K. Aortic arch calcification predicts cardiovascular and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2014; 39(6): 658–67.
81. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25; 63(7): 636–46.

82. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31(7): 1281–357.
83. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015 Sep 1; 66(3): 698–722.
84. London GM, Safar ME, Pannier B. Aortic Aging in ESRD: Structural, Hemodynamic, and Mortality Implications. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016 Jun; 27(6): 1837–46.
85. Ferreira JP, Girerd N, Pannier B, Rossignol P, London GM. High Pulse-Wave Velocity Defines a Very High Cardiovascular Risk Cohort of Dialysis Patients under Age 60. *Am J Nephrol*. 2017; 45(1): 72–81.
86. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski J-M, et al. Prognostic Value of Aortic Stiffness and Calcification for Cardiovascular Events and Mortality in Dialysis Patients: Outcome of the Calcification Outcome in Renal Disease (CORD) Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011 Jan; 6(1): 153–9.
87. Xu T, Xie J, Zong X, Wang W, Ren H, Chen N. Pulse Wave Velocity: A Valuable Predictor for Cardio-Cerebrovascular Disease and Death in PD Patients. *Blood Purif*. 2015; 40(3): 203–8.
88. Matsumae T, Ueda K, Abe Y, Nishimura S, Murakami G, Saito T. What factors accelerate aortic stiffening in hemodialysis patients? An observational study. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2010 Mar; 33(3): 243–9.
89. Di Iorio B, Nargi O, Cucciniello E, Bellizzi V, Torraca S, Russo D, et al. Coronary artery calcification progression is associated with arterial stiffness and cardiac repolarization deterioration in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2011; 34(3): 180–7.
90. Avramovski P, Janakievskaja P, Sotiroski K, Zafirova-Ivanovska B, Sikole A. Aortic pulse wave velocity is a strong predictor of all-cause and cardiovascular mortality in chronic dialysis patients. *Ren Fail*. 2014 Mar; 36(2): 176–86.
91. Mac-Way F, Poulin A, Utescu MS, De Serres SA, Marquis K, Douville P, et al. The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Nov; 29(11): 2113–20.
92. Nguyen PTH, Henrard S, Coche E, Goffin E, Devuyt O, Jadoul M. Coronary artery calcification: a strong predictor of cardiovascular events in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2010 Nov; 25(11): 3773–8.

93. Roe P, Wolfe M, Joffe M, Rosas SE. Inflammation, coronary artery calcification and cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Atherosclerosis*. 2010 Oct; 212(2): 589–94.
94. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int*. 2005 May; 67(5): 2015–20.
95. Park WY, Park SB, Han S. Long-term Clinical Outcome of Aortic Arch Calcification in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2017 Jun; 49(5): 1027–32.
96. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2003 Jun; 18(6): 1152–8.
97. Vipattawat K, Kitiyakara C, Phakdeekitcharoen B, Kantachuesiri S, Sumethkul V, Jirasiritham S, et al. Vascular calcification in long-term kidney transplantation. *Nephrol Carlton Vic*. 2014 Apr; 19(4): 251–6.
98. Cianciolo G, Capelli I, Angelini ML, Valentini C, Baraldi O, Scolari MP, et al. Importance of vascular calcification in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol*. 2014; 39(5): 418–26.
99. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Calcium and phosphate changes after renal transplantation. *J Nephrol*. 2010 Dec; 23 Suppl 16: S175–181.
100. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluoğullari C, Akçay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc*. 2006 Mar; 38(2): 480–2.
101. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Aug; 5(8): 1934–41.
102. Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M, Mann V, et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant*. 2014 Feb; 28(2): 161–5.
103. Safar ME, Plante GE, Mimran A. Arterial stiffness, pulse pressure, and the kidney. *Am J Hypertens*. 2015 May; 28(5): 561–9.

11. PRIEDAI

1 priedas. Pagrindinių charakteristikų pasiskirstymas pagal lytį

	Moterys (n = 50)	Vyrai (n = 51)	<i>p</i>
Amžius (metai)	56,51 ± 15,00	53,59 ± 16,29	0,352
Ūgis (cm)	160,44 ± 7,27	175,38 ± 7,95	< 0,001
Svoris (kg)	67,82 ± 13,16	77,56 ± 18,35	0,003
KMI (kg/m ²)	26,57 ± 5,09	25,17 ± 5,50	0,191
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	1,70 ± 0,17	1,92 ± 0,22	< 0,001
Rūkymas (taip)	2 % (1)	25,5 % (13)	< 0,001
Hipertenzija (taip)	90 % (45)	98 % (50)	0,112
Cukrinis diabetas (taip)	18,0 % (9)	25,5 % (13)	0,470
Dializių trukmė (dienos)	1106 (93–6556)	878 (93–5114)	0,935
Inkstų ligos trukmė (metai)	11 (1,5–40,5)	10 (1,0–30,0)	0,517
Dializių rūšis			
Peritoninė dializė	18,0 % (9)	7,8 % (4)	0,148
Hemodializė	82,0 % (41)	92,2 % (47)	
Kraujo tyrimai			
Leukocitai (10e9/l)	6,72 ± 2,01	6,87 ± 2,14	0,723
Hemoglobinas (g/l)	114,92 ± 12,15	114,68 ± 16,06	0,934
Trombocitai (10e9/l)	225,46 ± 58,00	225,11 ± 87,41	0,461
Bendrasis baltymas (g/l)	67,74 ± 6,17	67,79 ± 10,97	0,570
Albuminas (g/l)	38,96 ± 3,65	40,07 ± 4,41	0,169
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	5,70 ± 1,49	4,77 ± 1,21	< 0,001
Kreatininas (μmol/l)	765,5 (364–1137)	928 (607–1768)	< 0,001
Cistatinas C (mg/l)	5,67 ± 1,44	6,27 ± 1,04	0,086
Šlapalas (mmol/l)	22,53 ± 6,76	24,26 ± 7,33	0,224
C reaktyvusis baltymas (mg/l)	5,10 (0,30–54,50)	3,81 (0,50–45,10)	0,749
β2-mikroglobulinas (mg/l)	27,68 (14,12–100,36)	35,72 (15,19–85,18)	0,013

I priedas. Pagrindinių charakteristikų pasiskirstymas pagal lytį (*tėsinys*)

	Moterys (n = 50)	Vyrai (n = 51)	<i>p</i>
Kraujo tyrimai			
Feritinas (µg/l)	420,05 (44,00–1459,00)	380,50 (49,90–1040,40)	0,802
Šlapimo rūgštis (µmol/l)	356,16 ± 78,88	362,11 ± 96,48	0,734
PTH (pmol/l)	62,3 (2,1–201,4)	49,2 (0,5–201,4)	0,230
Kalcis (mmol/l)	2,68 ± 0,19	2,19 ± 0,17	0,058
Fosforas (mmol/l)	1,80 ± 0,49	1,96 ± 0,64	0,148
Koreguotas kalcis (mmol/l)	2,28 ± 0,17	2,19 ± 0,14	0,004
Kalcio ir fosforo produktai (mmol ² /l ²)	4,10 ± 1,21	4,28 ± 1,30	0,476
Hemodinamiką atspindintys ir kardiovaskuliniai žymenys			
Sistolinis KS (mmHg)	147,92 ± 18,66	144,60 ± 18,91	0,379
Diastolinis KS (mmHg)	97,76 ± 12,02	102,04 ± 13,42	0,123
Pulsinis spaudimas (mmHg)	63,28 ± 18,77	56,31 ± 15,43	0,044
Vidutinis KS (mmHg)	104,83 ± 12,26	106,76 ± 13,00	0,446
Pulsas (k./min.)	72,32 ± 11,34	72,10 ± 10,77	0,920
Centrinis sistolinis KS (mmHg)	124,55 ± 15,63	125,42 ± 15,88	0,800
mkPBG (m/s)	10,32 ± 1,80	10,09 ± 1,80	0,538
msPBG (m/s)	11,57 ± 3,54	11,14 ± 3,56	0,536
PBG santykis	1,06 (0,60–2,65)	1,07 (0,59–3,40)	0,958
AoLK (0–16)	2 (0–11)	1 (0–8)	0,419

KMI – kūno masės indeksas, LIL – lėtinė inkstų liga, PTH – parathormonas, KS – kraujo spaudimas, mkPBG – miego ir kirkšnies arterijų pulsinės bangos greitis, msPBG – miego ir stipinės arterijų pulsinės bangos greitis, PBG – pulsinės bangos greitis, AoLK – aortos lanko kalcifikacija.

2 priedas. Su kardiovaskuliniais įvykiais susiję kintamieji: bendroje tiriamųjų populiacijoje ir tarp pacientų, kurie nesulaukė inksto transplantacijos stebėjimo laikotarpiu. Dvinarė ir dauginarė Kokso (Cox) regresinė analizė

Dvinarė	Dializuojami pacientai (n = 81), įvykiai n = 16			Bendra populiacija (n = 101), įvykiai n = 20		
	HR	95 % PI	p	HR	95 % PI	p
Amžius	1,05	1,01–1,09	0,012	1,05	1,01–1,08	0,006
Lytis (vyrai)	0,56	0,20–1,56	0,271	0,79	0,32–1,91	0,604
Cukrinis diabetas	0,17	0,02–1,30	0,088	0,17	0,02–1,27	0,084
Rūkymas	0,30	0,04–2,30	0,250	0,31	0,04–2,34	0,26
Ūgis	0,93	0,88–0,98	0,013	0,93	0,89–0,98	0,009
KMI	0,99	0,91–1,08	0,980	1,02	0,94–1,11	0,569
Kūno paviršiaus plotas	0,10	0,01–1,18	0,068	0,16	0,02–1,50	0,11
Dializių trukmė	1,95	0,64–5,94	0,237	1,80	0,67–4,87	0,245
Albuminas	0,95	0,81–1,12	0,549	0,98	0,87–1,10	0,769
β2-mikroglobulinas	1,02	0,99–1,05	0,136	1,02	0,99–1,05	0,084
C reaktyvusis baltymas	1,05	1,01–1,09	0,005	1,05	1,02–1,09	0,001
Feritinas	1,002	0,99–1,003	0,059	1,001	0,99–1,003	0,076
Bendrasis cholesterolis	1,42	1,11–1,83	0,005	1,30	1,01–1,67	0,039
Koreguotas kalcis	11,81	0,42–3,25e+02	0,114	6,61	0,35–124	0,207
Fosforas	0,31	0,12–0,81	0,017	0,40	0,17–0,94	0,036
PTH	1,47	1,14–2,75	< 0,001	2,95	1,65–9,77	0,047
Hemoglobinas	1,05	1,01–1,09	0,016	1,03	0,99–1,06	0,082
AoLK (≥ 1)	4,60	1,30–16,17	0,017	4,33	1,44–12,98	0,008
Sistolinis KS	1,008	0,98–1,03	0,58	1,01	0,98–1,03	0,427
Diastolinis KS	0,98	0,94–1,03	0,539	0,98	0,94–1,02	0,430
Pulsinis spaudimas	1,01	0,98–1,04	0,28	1,01	0,98–1,04	0,242
Vidutinis KS	0,99	0,95–1,04	0,922	1,01	0,97–1,04	0,756
Centrinis sistolinis KS	1,005	0,97–1,04	0,808	1,01	0,97–1,04	0,615
Galutinis sistolinis KS	1,013	0,98–1,04	0,435	1,01	0,98–1,04	0,413

2 priedas. Su kardiovaskuliniais įvykiais susiję kintamieji: bendroje tiriamųjų populiacijoje ir tarp pacientų, kurie nesulaukė inksto transplantacijos stebėjimo laikotarpiu. Dvinarė ir daugianarė Kokso (Cox) regresinė analizė (*tęsinys*)

	Dializuojami pacientai (n = 81), įvykiai n = 16			Bendra populiacija (n = 101), įvykiai n = 20		
Dvinarė	HR	95 % PI	<i>p</i>	HR	95 % PI	<i>p</i>
mkPBG	1,04	0,91–1,19	0,581	1,04	0,93–1,17	0,442
msPBG	1,16	0,91–1,47	0,229	1,14	0,90–1,45	0,429
PBG santykis	0,69	0,21–2,25	0,543	0,90	0,33–2,41	0,945
Daugianarė regresija su pulsinės bangos greičių santykiu						
5 modelis	1,02	1,0001–18,11	0,062	1,07	1,001–73,79	0,100
6 modelis	1,01	1,009–12,30	0,038	1,05	1,0009–20,23	0,067
7 modelis	1,01	1,008–9,52	0,049	1,07	1,001–47,42	0,081

KMI – kūno masės indeksas, PTH – parathormonas, KS – kraujo spaudimas, mkPBG – miego ir kirkšnies arterijų pulsinės bangos greitis, msPBG – miego ir stipininės arterijų pulsinės bangos greitis, PBG – pulsinės bangos greitis, AoLK – aortos lanko kalcifikacija, HR – rizikos santykis, PI – pasikliautinis intervalas.

5 modelis: PBG santykis pakoreguotas pagal amžių.

6 modelis: PBG santykis pakoreguotas pagal amžių, AoLK.

7 modelis: PBG santykis pakoreguotas pagal amžių, AoLK, lytį.

3 priedas. Mokslinės ir kūrybinės veiklos aprašymas

ASMENS INFORMACIJA

Agnė Laučytė-Cibulskienė

Gimimo data: 1984 m. gegužės 17 d.

Adresas: M. Marcinkevičiaus g. 31-12, Vilnius, Lietuva,
agne.laucyte@gmail.com, mob. tel. +370 610 11 683

DARBINĖ PATIRTIS

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Nefrologijos centras

Gydytoja nefrologė 2013 m. birželis – dabar

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Jaunesnioji asistentė 2017 m. balandis – dabar

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Nefrologijos centras

L. e. p. Dializių skyriaus vedėja 2014 m. spalio – 2015 m. vasaris

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Nefrologijos centras

Gydytoja asistentė 2011 m. gruodis – 2013 m. liepa

Freiburgo universiteto ligoninė, Nefrologijos ir vidaus ligų skyrius

Gydytoja asistentė 2011 m. gegužė – 2011 m. rugpjūtis

IŠSILAVINIMAS

Gydomosios medicinos studijos 2002–2008 m.

Biomedicinos mokslų krypties
doktorantūros studijos 2014–2018 m.

1. Rinkuniene E, Petrulioniene Z, Laucevicius A, **Laucyte A**, Ringailaite E. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Medicina*. 2009, 45(2): 140–4.
2. Rinkuniene E, Dzenkeviciute V, Badariene J, Ringailaite E, **Laucyte A**, Petrulioniene Z, Laucevicius A. Influence of modifiable and non-modifiable cardiovascular risk factors on development of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease. *Medicinos teorija ir praktika*. 2011, 17(2): 168–174.
3. **Laucyte A**, Miglinas M. Diagnostikos iššūkiai: lėtinis nefritinis sindromas ir pancitopenija. *Medicinos teorija ir praktika*. 2012, 18(4.2): 605–609.
4. Rimsevicius L, Chalkovskaja A, Rudminiene I, Anisko S, Mateikaite K, Skebas K, **Laucyte A** et al. Risk factors for urinary tract infection in early period after renal transplantation and its impact on long-term graft and patient survival. *Medicinos teorija ir praktika*. 2012, 18(4.2): 545–549.
5. **Laucyte-Cibulskiene A**, Miglinas M. Clinical approach to noninvasive and invasive blood pressure monitoring in end-stage renal disease patients on dialysis. *Blood Press Monit*. 2014 Dec; 19(6): 370.
6. Vrotniakaite K, Jaceviciute R, Rudminiene I, **Laucyte-Cibulskiene A**, Rainiene T, Jankevicius F, Zelvys A, Miglinas M. Malignancy after renal transplantation: A single-center experience. *Ann Transplant*. 2014 Sep 15; 19: 456–63.
7. **Laucyte-Cibulskiene A**, Miglinas M. Arterijų standumas: sąsajos su lėtine inkstų liga. *Medicinos teorija ir praktika*. 2014, 20(3): 213–16.
8. Gincaite A, Vicka V, Rimsevicius L, Kopustaite I, Miglinas M, **Laucyte-Cibulskiene A**. Bioimpedanso reikšmė hemodializuojamų pacientų mitybos būklei nustatyti. *Medicinos teorija ir praktika*. 2015, 21(4.2): 697–702.
9. Kantauskaite M, **Laucyte-Cibulskiene A**, Miglinas M, Laurinavicius A. Histopathological classification for the prediction of renal outcome in crescentic glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30.

10. Polubenko K, **Laucyte-Cibulskiene A**, Cekauskas A, Miglinas M, Jankevicius F. Autosominė dominantinė policistinė inkstų liga – natyvinio inksto dydžio pokyčiai po transplantacijos ir natyvinių inkstų nefrektomijos įtaka transplantuoto inksto funkcijai, pooperacinėms komplikacijoms ir recipientų išgyvenamumui. *Medicinos teorija ir praktika*. 2015, 21(2.2): 179–186.
11. **Laucyte-Cibulskiene A**, Petravičiute M, Ryliskyte L, Laucevicius A, Miglinas M. Can arterial stiffness predict large artery damage in short term in patients on dialysis? *Journal of Hypertension*: September 2016. doi: 10.1097/01.hjh.0000492397.09036.f2.
12. **Laucyte-Cibulskiene A**, Petravičiute M, Gudynaite M, Gumbys L, Valanciene D, Galiauskiene K, Ryliskyte L, Rimsevicius L, Miglinas M, Strupas K. Mismatch between stiffness in elastic and muscular arteries as a predictor of vascular calcification in dialysis patients. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Jun 28. doi: 10.1007/s40520-017-0787-7.
13. **Laucyte-Cibulskiene A**, Vinikovas A, Zemaite R, Gudynaite M, Petravičiute M, Gumbys L, Teresius N, Valanciene D, Rimsevicius L, Miglinas M, Strupas K. Difference between carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity can indicate the extent of aortic arch calcification in dialysis patients. *Journal of Hypertension*: September 2017. doi: 10.1097/01.hjh.0000523747.80146.f2.
14. **Laucyte-Cibulskiene A**, Boreikaite E, Aucina G, Gudynaite M, Rudminiene I, Anisko S, Vareikiene L, Gumbys L, Valanciene D, Ryliskyte L, Rimsevicius L, Miglinas M, Strupas K. Progression of aortic arch calcification after kidney transplant and its importance in predicting cardiovascular risk: Single-center 2-year follow-up study. *Artery Research*, 2017 Dec, 20: 91–92. doi: 10.1016/j.artres.2017.10.140.
15. Sukackiene D, Rimsevicius L, Kiveryte S, Marcinkeviciene K, Bratchikov M, Zokaityte D, Tyla R, **Laucyte-Cibulskiene A**, Miglinas M. A case of successfully treated relapsing peritoneal dialysis-associated peritonitis caused by *Gordonia bronchialis* in a farmer. *Nephrol Ther*. 2018 Apr;14(2):109–111. doi: 10.1016/j.nephro.2017.09.006. Epub 2017 Nov 29.

16. **Laucyte-Cibulskiene A**, Boreikaite E, Aucina G, Gudynaite M, Rudminiene I, Anisko S, Vareikiene L, Gumbys L, Valanciene D, Rimsevicius L, Miglinas M, Strupas K. Arterijų standumo ir aortos lanko kalcifikacijos vertinimo svarba transplantuojant inkstus. *Laboratorinė medicina*. 2017, t. 19, Nr. 4(76), p. 217–223.
 17. **Laucyte-Cibulskiene A**, Boreikaite E, Aucina G, Gudynaite M, Rudminiene I, Anisko S, Vareikiene L, Gumbys L, Valanciene D, Ryliskyte L, Strupas K, Rimsevicius L, Miglinas M. Usefulness of pretransplant aortic arch calcification evaluation for kidney transplant outcome prediction in one year follow-up. *Ren Fail*. 2018 Nov; 40(1): 201–208. doi: 10.1080/0886022X.2018.1455588.
 18. **Laucyte-Cibulskiene A**. Heart Rate Variability and Pulse Pressure Amplification: Lessons from Diabetic Patients. *Pulse (Basel)*. 2018 Mar; 5(1-4): 125–126. doi: 10.1159/000480035. Epub 2017 Oct 25.
 19. Kantauskaite M, **Laucyte-Cibulskiene A**, Miglinas M. Histopathological Classification – A Prognostic Tool for Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Medicina*. 2018, 54, 17. doi:10.3390/medicina54020017.
 20. **Laucyte-Cibulskiene A**, Rimsevicius L, Gumbys L, Valanciene D, Miglinas M. Two Years of Maintenance Hemodialysis Has Pronounced Effect on Arterial Stiffness Progression. *Aging Clin Exp Res*. Accepted for publication. doi: 10.1007/s40520-018-0971-4.
-

Lietuvių kalbos redaktorė *Dalia Blažinskaitė*

Išleido Vilniaus universiteto leidykla
Universiteto g. 1, LT-01513 Vilnius