

Arterijų sienelės rodiklių ryšys su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika remiantis SCORE vertinimo sistema

Milda Kovaitė^{1,2}, Žaneta Petrulionienė^{1,2}, Ligita Ryliškytė^{1,2}, Jolita Badarienė², Alma Čypienė²,
Vilma Dženkevičiūtė², Aleksandras Laucevičius^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika,

²Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras

Raktažodžiai: širdies ir kraujagyslių ligų rizika, aterosklerozė, arterijų sienelės rodikliai.

Santrauka. Darbo tikslas. Ištirti arterijų sienelės rodiklių (žasto arterijos tėkmės sąlygotos dilatacijos, didėjimo indekso, pulsinės bangos greičio, standumo indekso, miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnių storio) ir širdies bei kraujagyslių ligų rizikos rodiklių tarpusavio ryšį bei ryšį su širdies ir kraujagyslių ligų rizika remiantis SCORE (angl. Systemic Coronary Risk Evaluation) vertinimo sistema.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai. Tyrime dalyvavo 209 (40–65 metų) tiriamieji, neturintys klinikinių širdies ir kraujagyslių ligų požymių, kuriems atlikti arterijų standumo matavimai dviem metodais – aplanacinės tonografijos metodu apskaičiuotas miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greitis ir didėjimo indeksas bei piršto fotopletizmografijos metodu apskaičiuotas standumo indeksas. Taip pat matuota endotelio funkciją atspindinti tėkmės sukelta dilatacija žasto arterijoje bei ultragarsinis miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnių storis.

Rezultatai. Visiems arterijų sienelės rodikliams didelės įtakos turėjo amžius ir II tipo cukrinis diabetas (pastarasis nepateko tarp nepriklausomų rizikos veiksnių tik vertinant didėjimo indeksą). Aortos vidutinis arterinis kraujo spaudimas ir lytis turi įtakos arterijų standumo rodikliams: miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greičiui ir didėjimo indeksui. Tėkmės sukeltai dilatacijai didelės įtakos turėjo žasto arterijos diametras, amžius ir kūno masės indeksas. Logistinės regresijos metodu nustatyta, kad pulsinės bangos greitis ($p=0,014$), vidinio-vidurinio sluoksnių storis ($p=0,004$) ir tėkmės sukelta dilatacija ($p=0,020$) reikšmingi prognozuojant patekimo į padidėjusios (≥ 5 proc.) – mažos (<5 proc.) SCORE rizikos grupes. Ribinės vidinio-vidurinio sluoksnių storio ir pulsinės bangos greičio reikšmės, skiriančios padidėjusios ir mažos širdies bei kraujagyslių ligų rizikos asmenis, atitinkamai yra 0,078 cm ir 8,95 m/s.

Išvados. Arterijų sienelės rodikliai susiję su standartiniais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais: jiems įtakos turi amžius ir II tipo cukrinis diabetas; arterijų standumo rodikliai taip pat susiję su centriniu vidutiniu arteriniu kraujo spaudimu; miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnių storiumi įtakos turi mažo tankio lipoproteinų cholesterolis. Nustatytos miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnių storio ir miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greičio ribinės reikšmės gali padėti atskirti pacientus, priskiriamus padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei remiantis SCORE.

Įvadas

Aterosklerozė – tai progresuojanti liga, kurios sukeliamos komplikacijos, tokios kaip išeminė širdies liga (krūtinės angina, miokardo infarktas ir staigi mirtis), galvos smegenų kraujagyslių ligos (praeinantys smegenų išemijos priepuolis, smegenų infarktas) bei periferinių arterijų liga (protarpinis rašumas ir gangrena) sąlygoja apie 50 proc. visų mirčių išsivysčiusiose šalyse (1). Pasaulinės sveikatos organizacijos

duomenimis, kiekvienais metais pasaulyje nuo širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) miršta apie 17 milijonų žmonių. Lietuvos Respublikos statistikos departamento duomenimis, 2005 m. Lietuvos gyventojų mirtinumo struktūroje didžiausią dalį sudarė būtent širdies ir kraujagyslių ligos – 54,4 proc. Lietuvoje 2005 m. širdies ir kraujagyslių ligos buvo pagrindinė vyresnių nei 65 metų žmonių mirtinumo priežastis. Pažymėtina, kad penktadalis išeminių mirčių įvyksta asme-

nims, anksčiau nesirgusiems išemine širdies liga (IŠL). Naudojant riziką apskaičiuojančias skales, negalima numatyti beveik pusės IŠL įvykių (2). Šių ūminių epizodų numatymas – didžiausias uždavinys. Iki šiol ieškoma kraujagyslių rodiklių, kuriais remiantis būtų galima atskirti padidėjusios rizikos pacientus.

Arterijų aterosklerozė yra lėtas ir daugelį metų besitęsiantis besimptomis procesas, prasidedantis dar vaikystėje, kuris, tik atsiradus didesniems arterijų sienelių morfologiniams pokyčiams, sukelia audinių (širdies raumens, smegenų audinio) išemiją. Moksliniais tyrinėjimais įrodyta, kad lemiamą reikšmę aterosklerozės raidai turi arterijos sienelės funkciniai pokyčiai: vidinio kraujagyslių sienelę išklončiančio ląstelių sluoksnio, t. y. endotelio, funkcijos sutrikimas ir arterijų standumo bei elastingumo pokyčiai; morfologiniai pokyčiai: miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio (VVS) sustorėjimas. Nors stambiųjų arterijų patologija yra svarbiausias veiksnys širdies ir kraujagyslių ligų pasireiškimui, patologinių procesų pradžia ir progresavimas jose ištirtas tik iš dalies. Todėl didėja susidomėjimas ieškant ryšio tarp įprastų rizikos veiksnių ir arterijų funkcinių, elastinių ir struktūrinių pokyčių bei jų reikšmės nustatant širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad endotelio funkcijos sutrikimas dėl sumažėjusio azoto oksido (NO) yra vienas iš anksčiausiai atsirandančių ir svarbiausių aterosklerozės bei širdies ir kraujagyslių ligų patogenezės veiksnių (3). Endotelio funkcijos sutrikimui įtakos turi rūkymas, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, nutukimas, dislipidemija bei teigiama ankstyvos IŠL anamnezė (4–6).

Klinikiniai tyrimai rodo, kad miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storis (7–9) taip pat kaip ir arterijų standumas (10–12) yra reikšmingi numatant sergamumą ir mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų, taip pat abiem neinvaziniais arterijų tyrimo metodais apskaičiuojami arterijų rodikliai, susiję su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika vidutinio ir vyresnio amžiaus žmonių grupėse (7, 13).

2003 m. Europos širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos rekomendacijose (14) pateikiamas naujas bendrosios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos įvertinimo modelis – SCORE sistema (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation*) – tai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos įvertinimo modelis, taikytinas pirminei prevencijai. Jis numato mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų riziką 10-ties metų laikotarpiu priklausomai nuo lyties, amžiaus, sistolinio kraujo spaudimo, bendrojo cholesterolio ir įpročio rūkyti. Iki šiol neatlikta tyrimų, vertinusių arterijų sienelės rodiklių ir

širdies bei kraujagyslių ligų rizikos, įvertintos pagal SCORE, tarpusavio ryšio.

Tyrimo tikslas. Ištirti arterijų sienelės rodiklių (žasto arterijos tėkmės sukeltos dilatacijos, vertinančios endotelio funkciją, arterijų standumo rodiklių (didėjimo indekso, pulsinės bangos greičio, standumo indekso) ir miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storio) ir įprastais tapusių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos rodiklių tarpusavio ryšį bei šių arterijų sienelės rodiklių ryšį su širdies ir kraujagyslių ligų rizika, apskaičiuota remiantis SCORE vertinimo sistema.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Ištirti 209 asmenys 40–65 metų amžiaus (96 vyrai ir 113 moterų). Tyrime dalyvavo asmenys, apsilankę pas šeimos gydytoją, kardiologą ar kitą specialistą išsirtinti dėl įvairių vidaus ligų (pavyzdžiui, sunkiai kontroliuojamos hipertenzijos, cukrinio diabeto). Į tyrimą įtraukimo kriterijus: pacientai nesirgo jokia simptomine aterosklerozės sukelta liga (išemine širdies liga, galvos smegenų infarktu ar praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu, periferinių arterijų liga ir išeminiu kolitu), savanoriškai sutikę dalyvauti tyrime. Pirminė tiriamųjų atranka vyko remiantis anamneze, klinikinių ir neinvazinių instrumentinių tyrimų duomenimis.

Visi tyrime dalyvaujantys pacientai buvo informuoti apie tyrimų eigą ir sutiko dalyvauti tyrime. Buvo gautas bioetikos komiteto leidimas atlikti šį tyrimą.

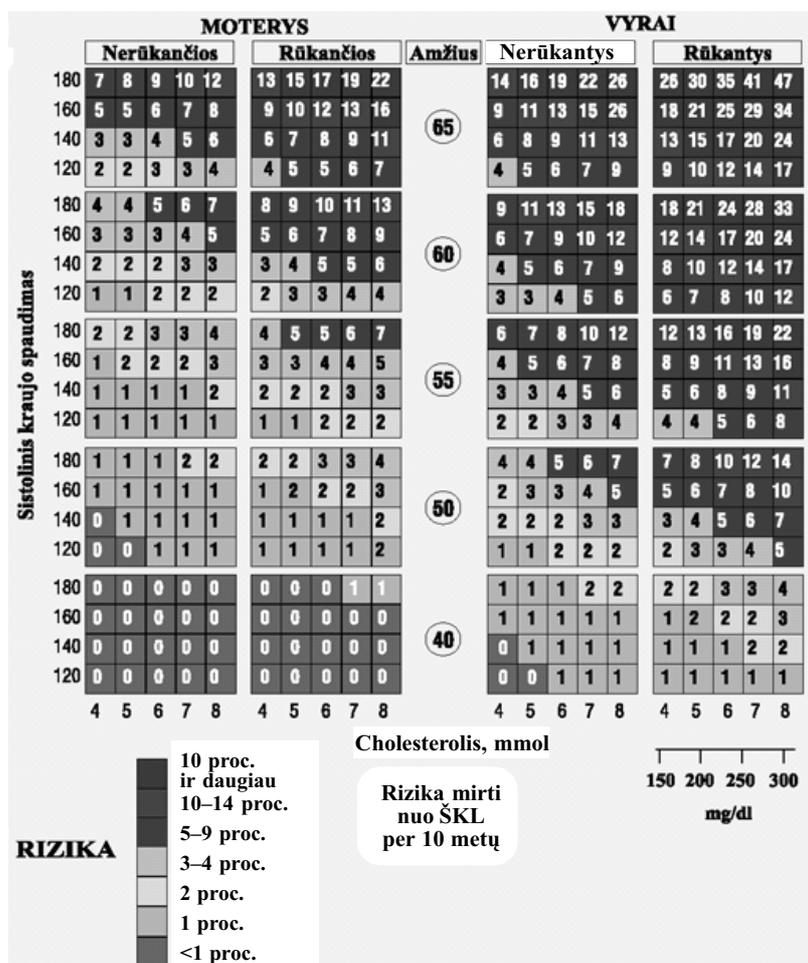
Į tyrimą nebuvo įtraukti asmenys, sergantys sunkia gretutine liga (bet kokia piktybine liga, didelio laipsnio plaučių, kepenų, inkstų funkcijos nepakankamumu), turintys priklausomybę nuo narkotikų arba alkoholio, taip pat sergantys sisteminėmis uždegiminėmis ligomis, skydliaukės ligomis, pasireiškiančiomis jos funkcijos sutrikimais, didelio laipsnio širdies nepakankamumu (III–IV Niujorko širdies asociacijos klasės) ar hemodinamiškai reikšmingomis širdies ydomis bei esant širdies ritmo sutrikimui (prieširdžių virpėjimas ar plazdėjimas, dažnos ekstrasistolės) bei cukriniu diabetu, gydomu tiazolidindionais (insulino jautrumą didinantys vaistai) ir metforminu (endotelio funkciją gerinantys vaistai).

Tyrimo struktūra. Tyrimai buvo atliekami rytą stabilios temperatūros ($25\pm 2^\circ\text{C}$) patalpoje. Bent 12 valandų iki tyrimo pacientas turėjo būti nerūkęs, nevalgęs ir negėręs alkoholio bei kavos. Pacientui buvo rekomenduojama 24 valandas iki tyrimo pradžios nevartoti jokių vazodilatorių vaistų, kurie veikia arterijų sienelės struktūrą ir funkciją (pvz., angiotenzino receptorių inhibitorių, kalcio kanalų blokatorių ir kt.). Visi pacientai mažiausiai tris mėnesius nevartojo jokių

lipidus mažinančių vaistų. Tiriamiesiems buvo pamatuotas ūgis ir svoris, apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI), t. y. svoris kg/ūgio m², taip pat apskaičiuotas dviejų arterinio kraujo spaudimo matavimų, atliktų tiriamajam sėdint, vidurkis. Išmatuota liemens apimtis: matuota vidurinėje linijoje tarp apatinės šonkaulių ribos ir klubakaulio sparno. Visų tyrimė dalyvaujančių pacientų rizika apskaičiuojama remiantis SCORE rizikos vertimo sistema (1 pav.) (14). Atlikti laboratoriniai tyrimai tiriamajam nevalgūs: gliukozės koncentracija plazmoje, lipidograma, kreatinino, C reaktyviojo baltymo (CRB), fibrinogeno koncentracijos kraujo serume. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) koncentracija kraujyje apskaičiuota taikant Friedewald formulę. Rūkymas buvo laikomas rizikos veiksniumi, jei per dieną tiriamasis surūko bent vieną cigaretę.

Žasto arterijos tėkmės sukelta dilatacija (TD). Nuo endotelio priklausoma tėkmės sukelta dilatacija žasto arterijoje buvo atliekama remiantis Celermajer ir kolegų aprašyta tyrimo metodika (15), adaptuota

pagal tarptautines rekomendacijas ir mūsų laboratorijos techninę įrangą (16). TD tyrimo metu arterijos skersmeniui matuoti naudotas didelio tikslumo ultragarsinis prietaisas (*Logiq 700, General Electrics*) su 12 MHz dažnio elektroniniu linijiniu davikliu. Su elektrokardiogramos (EKG) R danteliu sinchronizuoti dvimačiai vaizdai specialiu kompiuteryje įtaisytu vaizdo rinktuvu (*CVI Acquisition*) automatiškai kaupiami kompiuteryje. Tiriamasis paguldomas ant nugaros, dešinė tiriamojo ranka buvo patogiai padedama ant specialiai pritaikyto stalelio. Dešinioji žasto arterija skenuota išilginiame skerspjūvyje 1–8 cm virš alkūnės linkio. Pasirinktas arterijos segmentas, kuriame aiškiai matoma artimos ir tolimos arterijos sienelės vidinio paviršiaus ir spindžio riba, skenuotas dvimačiu pilkos skalės režimu. Parinkus optimalią daviklio vietą, ji išlaikyta viso tyrimo metu naudojant specialų laikiklį. Šlyties jėgoms sukelti dilbio viduriniame trečdalyje buvo užmaunama sfigmomanometro manžetė. Kompiuteryje sukaupus 15–20 vaizdų ir pulsiniu Dopleriu išmatavus vidutinį sistolinį kraujotakos greitį, manžetė



1 pav. Mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizika 10-ties metų laikotarpiu priklausomai nuo lyties, amžiaus, sistolinio kraujo spaudimo, bendrojo cholesterolio ir įpročio rūkyti

dilbio srityje penkioms minutėms buvo pripučiamą 100 mmHg daugiau už sistolinį spaudimą, po to staiga atleidžiama. Arterijos vaizdas išilginiame pjūvyje nepertraukiamai įrašomas į kompiuterinę kaupimo programą tris minutes po manžetės atleidimo. Žasto arterijos skersmuo matuojamas diastolės pabaigoje vaizduose, įrašytuose sinchronizuotai su EKG R dantelio pradžia. Skersmens pokytis analizuotas pusiau automatinė kompiuterinė programa (*Vascular Converter CVI and Brachial Analyzer*), *Medical Imaging Application*, 1998–2003 LLC Iowa City, IA 52246 USA) ir apskaičiuojamas pokyčio procentais nuo arterijos skersmens (D) ramybės (prilyginto 100 procentų):

$$TD\% = \frac{D_{\text{reaktyvioji hiperemija}} - D_{\text{ramybė}}}{D_{\text{ramybė}}} \times 100\%,$$

kur: D – žasto arterijos skersmuo, TD – tėkmės dilatacija.

Nuo endotelio nepriklausomai vazodilatacijai įvertinti atliktas nitroglicerino sukeltos dilatacijos mėginys – tai žasto arterijos plėtimosi vertinimas po nitroglicerino pavartojimo. Kaip ir TD metu žasto arterija skenuota išilginiame skerspjūvyje 1–8 cm virš alkūnės linkio. Kompiuteryje sukaupus 15–20 vaizdų ir pulsiniu Dopleriu išmatavus vidutinį sistolinį kraujotakos greitį, nitroglicerino (25 µg) tirpalo buvo lašinama tiriamajam po liežuviu ir toliau penkias minutes žasto arterijos vaizdai buvo kaupiami kompiuteryje. Apskaičiuotas maksimalios dilatacijos metu ir ramybės diametro pokytis.

Arterijų standumo tyrimai. Arterijų standumas buvo matuojamas dviem tyrimo metodais: pulsinės bangos registravimas naudojant *SphygmoCor* aplacinę tonografiją ir *Pulse Trace* fotopletizmografiją. Pulsinio spaudimo ir pulsinio tūrio kreivės buvo registruojamos vienu metu ant skirtingų rankų: aplacinė tonometrija ant dešinės rankos, o fotopletizmografija – ant kairės.

Aplanacinės tonometrijos metodika. Dominuojančios rankos riešo srityje registruotos stipininės arterijos pulsinės bangos kreivės naudojant didelio tikslumo pjezoelektrinių kristalų mikromanometrą (*Millar SPT 301*, *Millar Instruments*). Remiantis šiais matavimais, „SphygmoCor®“ (*Sphygmocor* (v.7.01) *AtCor Medical Pty. Ltd*) programine įranga (PWA – *pulse wave analysis*) nustatyta kalibruota centrinė (kylančiosios aortos) kraujo spaudimo bangos forma, didėjimo indeksas (AIx) ir širdies susitraukimų dažnis (ŠSD). AIx atspindi sisteminį arterijų standumą. AIx apskaičiuojamas kaip skirtumas tarp antrojo ir pirmojo sistolinio piko ir išreiškiamas kaip pulsinio spaudimo procentas. Išmatuotas AIx buvo normalizuojamas

75 k/min. širdies susitraukimo dažniui (AIx/HR), nes šis rodiklis labai priklauso nuo ŠSD (17). „SphygmoCor®“ programine įranga taip pat apskaičiuotas aortos (centrinis) vidutinis arterinis kraujo spaudimas (VAKS).

Naudojant „SphygmoCor®“ programinę įrangą (angl. PWV – *pulse wave velocity*), taip pat nustatomas pulsinės bangos greitis (PBG). Tam tikslui buvo atliekami matavimai dviejose paviršinėse arterijose – stipininės ir miego arterijose. Tonometras registruoja minėtų arterijų pulsinę bangą, kuri įrašoma kartu su EKG signalu. Matavimai atliekami paeiliui abiejose paviršinėse arterijose. „SphygmoCor®“ programinė įranga apdoroja kiekvienos pulsinės bangos ir EKG bangos duomenis ir apskaičiuoja laiko skirtumą tarp R dantelio ir pulsinės bangos pradžios. Remiantis laiko skirtumu ir atstumu tarp pulsinės bangos registravimo vietų buvo apskaičiuojamas miego-stipininės arterijų pulsinis bangos greitis. Tyrimo metu tiriamajam tris kartus matuotas AIx ir PBG kas 5 minutes ir tolesnei rezultatų analizei paimti matavimų vidurkiai.

Skaitmeninės pulsinės tūrio bangos fotopletizmografijos metodika. Fotopletizmografiškai pulsinis tūris buvo nustatomas naudojant infraraudonuosius spindulius skleidžiantį diodą (940 nm) ir fototranzistorių, kurie buvo fiksuojami prie nedominuojančios rankos rodomojo piršto iš abiejų pusių (*Micro Medical MP2000*, *Pulse Trace UK*). Tyrimo metu infraraudonieji spinduliai praleidžiami per kapiliarų tinklą piršte. Pulsuodamas arterinis kraujas užpildo kapiliarų tinklą ir keičia kraujagyslių tūrį, dėl to pakinta spindulių absorbcija, atsispindėjimas ir išsibarstymas. Pagal neabsorbuotų spindulių kiekį buvo išmatuojamas kraujo tūrio pokytis, apskaičiuojama skaitmeninės pulsinės tūrio bangos kreivė. Iš jos apskaičiuojamas arterijų standumo indeksas – SI (18, 19).

Ultragarsinis miego arterijų tyrimas. Miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storio tyrimas atliktas didelės skiriamosios galios ultragarsiniu aparatu su 12 MHz linijiniu kraujagyslių davikliu (*Logiq 700*, *General Electric*) pagal anksčiau aprašytą metodiką (20, 21). Pacientams tirtos kairės ir dešinės pusės miego arterijos. Apžiūra atlikta dvimačiu režimu (B režimu) išilginiame ir skersiniame ašyse. Tyrimo metu apžiūrėta: nuo miego arterijos ančio 3 cm ilgio bendroji miego arterija (MA) ir 1 cm ilgio vidinė bei išorinė MA. Miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storis matuotas išilginiame kraujagyslės ašyje nuo vidinio kraujagyslės paviršiaus – vidinio paviršiaus iki vidurinio adventicijos paviršiaus. Vidinis-vidurinis sluoksnis vertintas artimojoje ir tolimojoje kraujagyslių sienelėse, sustabdytame ir padidintame vaizde, išsišakojime ir 1 cm nuo išsišakojimo (į vidinę ir bendrąją MA). Apskaičiuotas bendrasis (visų 12 taškų) miego

arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storio vidurkis. Aterosklerozinė plokštelė diagnozuojama, kai miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storis buvo lygus 0,13 cm.

Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas.

Visų tyrime dalyvaujančių pacientų rizika buvo apskaičiuojama taikant SCORE rizikos vertimo sistemą. SCORE sistema – tai naujas širdies ir kraujagyslių ligų bendrosios rizikos vertinimo modelis, paskelbtas 2003 m. Europos širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos nuorodose (1 pav.) (14). Šioje skalėje vertinama paciento lytis, amžius, bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje, sistolinis kraujo spaudimas tyrimo dieną ir rūkymas. Vertinama rizika mirti nuo širdies ir kraujagyslių ligų per artimiausius 10 metų (40–65 metų asmenims). Tiriamojo rizika mirti nuo širdies ir kraujagyslių ligų per 10 metų išreiškiama procentais. Visi tiriamieji buvo suskirstyti pagal riziką į dvi grupes: į mažos (<5 proc.) ir padidėjusios (≥5 proc.) rizikos grupes.

Statistinė duomenų analizė. Duomenys apdoroti naudojant statistinį paketą „SPSS“ (versija 11.5 „Windows“ programai). Aprašomoji statistika pateikiama vidurkių ir standartinių nuokrypių pavidalo. Arterijų sienelės rodiklių ir įprastų rizikos veiksnių priklausomybei tirti taikytas pažingsninis tiesinės regresijos („forward“) metodas. Kintamasis buvo įtraukiamas į regresijos lygtį, jei $p \leq 0,05$. Prieš sudarant nepriklausomų kintamųjų sąrašą, apskaičiuotos pastarųjų tarpusavio koreliacijos. Į tai buvo atsižvelgiama siekiant išvengti tarpusavio priklausomybės įtakos. Padidėjusios (≥5 proc.) ir nedidelės (<5 proc.) SCORE rizikos bei arterijų sienelės rodiklių priklausomybei tirti taikyta logistinė regresija. Kaip ir tiesinės regresijos atveju, taikytas pažingsninis („forward“) metodas. Skaičiuoti galimybių santykiai, ieškota ribinių verčių. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p=0,05$.

Rezultatai

Tirtosios populiacijos charakteristikos

Tiriamųjų pacientų grupę sudarė 209 asmenys, kurių amžius – nuo 40 iki 65 metų. 97 (46,4 proc.) tiriamieji buvo vyrai, 112 (53,6 proc.) – moterų. Rūkantis asmenys sudarė 19,6 proc. (41 tiriamasis) visų tirtųjų, turintys bent vieną aterosklerozinę plokštelę miego arterijose – 28,7 proc. (60 tiriamųjų). Kitos pacientų skaitinės charakteristikos pateikiamos 1 ir 2 lentelėse.

Arterijų sienelės rodiklių ir širdies bei kraujagyslių ligų rizikos veiksnių priklausomumas

Siekiant įvertinti arterijų sienelės rodiklių ir įprastų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių priklausomo-

mumą, kiekvienam tyrimo metodo rodikliui buvo pritaikytas pažingsninis tiesinės regresijos („forward“) metodas. Priklausomi kintamieji buvo arterijų sienelės rodikliai: AIx/HR, SI, PBG, TD ir VVS storis. Nepriklausomi kintamieji: amžius, KMI, mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (MTL-Ch), didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL-Ch), trigliceridai (TG), kreatininas, K^+ , Mg^{2+} , Na^+ , gliukozė, C reaktyvusis baltymas, fibrinogenas, aortos vidutinis arterinis kraujo spaudimas, lytis, rūkymas, cukrinis diabetas. Liepens apimtis nebuvo įtraukta į nepriklausomų kintamųjų sąrašą, nes stipriai koreliavo su KMI ($r=0,850$; $p<0,001$), taip pat nebuvo įtrauktas bendrasis cholesterolis, nes stipriai koreliavo su MTL-Ch ($r=0,867$; $p<0,001$). Tiriant tėkmės sukeltą dilataciją, nepriklausomų kintamųjų sąrašas buvo papildytas žasto arterijos skersmeniu (22). Visiems arterijų sienelės rodikliams (AIx/HR, PBG, SI, TD) statistiškai reikšmingą įtaką turėjo amžius ($p<0,001$). Lytis buvo reikšminga arterijų standumą atspindintiems AIx/HR ir pulsiniams bangos greičiui bei struktūrinius miego arterijų pokyčius atspindinčiam miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storiui ($p<0,001$). Arterijų standumo rodikliams (AIx/HR, PBG, SI) statistiškai reikšmingas buvo aortos (centrinis) VAKS. II tipo cukrinis diabetas statistiškai reikšmingai koreliavo su arterijų standumo indeksu, pulsiniu bangos greičiu, tėkmės sukelta dilatacija ir miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storiu (atitinkamai $p=0,017$, $p=0,044$, $p=0,01$ ir $p<0,001$). AIx/HR buvo statistiškai reikšmingai susijęs su DTL-Ch koncentracija ir rūkymu ($p=0,024$ ir $p=0,003$, atitinkamai). Miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storis buvo statistiškai reikšmingai susijęs su MTL-Ch koncentracija ($p=0,015$). Paskutinio regresijos žingsnio rezultatai pateikiami trečioje lentelėje.

Arterijų sienelės rodiklių ir širdies bei kraujagyslių ligų rizikos pagal SCORE vertinimo sistemą priklausomumas

Siekiant iširti arterijų sienelės rodiklių bei širdies ir kraujagyslių ligų rizikos (pagal SCORE vertinimo sistemą) priklausomumą, pacientai buvo suskirstyti į mažos (SCORE <5 proc.) ir padidėjusios (SCORE ≥5 proc.) širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupes. Tada buvo taikytas logistinės regresijos („logit“) modelis, imant priklausomu kintamuoju SCORE rizikos grupę, o nepriklausomais arterijų sienelės rodiklius: TD, AIx/HR, SI, PBG ir VVS storį. Kaip ir tiesinės regresijos atveju buvo taikomas pažingsninis („forward“) metodas. Vertintas paciento pateikimas į padidėjusios rizikos grupę. Paskutinio žingsnio rezultatai patei-

1 lentelė. Bendros grupės, mažos (<5 proc.) ir padidėjusios (≥5 proc.) širdies ir kraujagyslių ligų rizikos pagal SCORE grupių tiriamųjų charakteristika: antropometriniai ir laboratoriniai rodikliai

Kintamasis	Bendroji grupė	Širdies ir kraujagyslių ligų rizika pagal SCORE		p reikšmė*
		<5 proc.	≥5 proc.	
	vid.±SN	vid.±SN	vid.±SN	
Amžius, metai	50,98±7,32	49,04±6,52	58,25±5,34	<0,001
KMI, kg/m ²	29,12±5,18	28,49±4,99	31,47±5,25	0,001
Liemens apimtis, cm	96,24±13,56	93,63±13,03	105,94±10,96	<0,001
SKS, mmHg	137,62±18,83	134,22±17,97	150,34±16,57	<0,001
DKS, mmHg	87,35±10,58	85,84±10,31	93,05±9,69	<0,001
VAKS, mmHg	106,12±15,96	103,73±16,16	115,07±11,50	<0,001
BCh, mmol/l	5,78±1,22	5,71±1,18	6,07±1,34	0,083
MTL-Ch, mmol/l	3,72±1,09	3,64±1,06	4,01±1,16	0,043
DTL-Ch, mmol/l	1,33±0,41	1,38±0,43	1,15±0,28	<0,001
TG, mmol/l	1,80±2,19	1,67±2,03	2,30±2,70	0,011
Kreatininas, μmol/l	77,09±15,52	15,77±4,27	15,62±4,28	0,006
Gliukozė plazmoje, mmol/l	5,62±1,24	5,55±1,22	5,89±1,27	0,003
CRB, mg/l	2,66±4,59	2,28±3,24	4,13±7,79	0,027
Fibrinogenas, g/l	3,57±0,77	3,56±0,80	4,13±0,64	0,272
SCORE, proc.	2,97±3,74			
Žasto arterijos skersmuo, mm	3,65±0,68	3,54±0,58	4,08±0,83	<0,001

*p reikšmė nurodyta skirtumams tarp mažos ir padidėjusios rizikos grupių pagal SCORE.

Vid. – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, KMI – kūno masės indeksas, SKS – sistolinis kraujo spaudimas, DKS – diastolinis kraujo spaudimas, VAKS – centrinis vidutinis arterinis kraujo spaudimas, BCh – bendrasis cholesterolis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, CRB – C reaktyvusis baltymas.

2 lentelė. Tiriamųjų charakteristika: arterijų sienelės rodikliai

Arterijų sienelės rodiklis	Bendroji grupė	Širdies ir kraujagyslių ligų rizika pagal SCORE		p reikšmė*
		<5 proc.	≥5 proc.	
	vid.±SN	vid.±SN	vid.±SN	
TD, proc.	6,51±3,40	7,09 ±3,39	4,37±2,47	<0,001
NSD, proc.	9,74±4,22	10,33±4,17	7,71±3,76	0,001
AIx/HR, proc.	23,70±9,05	23,10±9,52	25,95±6,62	0,024
SI, m/s	10,09±2,50	9,73±2,39	11,36±2,52	<0,001
PBG, m/s	8,75±1,10	8,60±1,08	9,32±0,96	<0,001
VVS storis, cm	0,07±0,02	0,07±0,02	0,09±0,03	<0,001

*p reikšmė nurodyta skirtumams tarp mažos (<5 proc.) ir padidėjusios (≥5 proc.) širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupių pagal SCORE.

Vid. – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, TD – tėkmės sukelta dilatacija žasto arterijoje, NSD – nitroglicerino sukelta dilatacija žasto arterijoje, AIx/HR – didėjimo indeksas, koreguotas pagal širdies susitraukimo dažnį, SI – standumo indeksas, PBG – pulsinės bangos greitis, VVS – vidinis-vidurinis sluoksnis.

kiami ketvirtoje lentelėje, iš kurios matome, kad rizika, remiantis SCORE sistema, yra susijusi su tėkmės sukelta dilatacija, pulsiniu bangos greičiu ir miego arte-

rijos vidinio-vidurinio sluoksnio storiu: tėkmės sukelta dilatacijai sumažėjus 1 proc., santykinė rizika priklausyti padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų

3 lentelė. Arterijų standumo rodiklių, miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storio ir endotelio funkcijos tyrimo tėkmės sukeltos dilatacijos sąsajos su rizikos veiksniais (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis*	Nepriklausomas kintamasis	Regresijos koeficientas	β	<i>p</i> reikšmė
AIx/HR, proc. ($R^2=0,580$, koreguotas $R^2=0,568$, $P<0,001$)	Lytis**	10,036	0,580	<0,001
	Amžius	0,424	0,364	<0,001
	VAKS	0,210	0,389	<0,001
	Rūkymas	3,300	0,149	0,003
	DTL-Ch	-2,650	-0,128	0,024
SI, m/s ($R^2=0,226$, koreguotas $R^2=0,212$, $P<0,001$)	Amžius	0,126	0,382	<0,001
	VAKS	0,022	0,144	0,042
	CD	1,486	0,167	0,017
PBG, m/s ($R^2=0,295$, koreguotas $R^2=0,279$, $P<0,001$)	Amžius	0,020	0,139	0,032
	VAKS	0,024	0,360	<0,001
	CD	0,551	0,133	0,044
	Lytis**	-0,541	-0,252	<0,001
TD, proc. ($R^2=0,344$, koreguotas $R^2=0,329$, $P<0,001$)	Žasto arterijos skersmuo	-2,668	-0,479	<0,001
	Amžius	-0,123	-0,265	<0,001
	CD	-2,126	-0,166	0,010
	KMI	0,106	0,160	0,016
VVS storis, cm ($R^2=0,291$, koreguotas $R^2=0,269$, $P<0,001$)	Amžius	0,001	0,316	<0,001
	Lytis**	-0,009	-0,221	0,002
	CD	0,020	0,253	<0,001
	MTL-Ch	0,003	0,174	0,015

*Šalia priklausomo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R^2 , koreguotas determinacijos koeficientas R^2 , ir *p* reikšmė; β – tiesinės regresijos koeficientas.

**Kategorinių kintamųjų kodavimas – lytis: 0 – vyras, 1 – moteris; rūkymas: 0 – nerūko, 1 – rūko; CD: 0 – neserga, 1 – serga.

AIx/HR – didėjimo indeksas, koreguotas pagal širdies susitraukimo dažnį, SI – standumo indeksas, PBG – pulsinės bangos greitis, TD – tėkmės sukelta dilatacija žasto arterijoje, VVS – vidinis-vidurinis sluoksnis, VAKS – centrinis vidutinis arterinis kraujo spaudimas, KMI – kūno masės indeksas, CD – cukrinis diabetas, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis;

4 lentelė. Arterijų sienelės rodikliai, susiję su širdies ir kraujagyslių ligų rizika pagal SCORE

Priklausomas kintamasis	Regresijos koeficientas	<i>p</i> reikšmė	Tikimybių santykis (95 proc. PI)
TD, proc.	-0,1949	0,0196	0,823 (0,699; 0,969)
PBG, m/s	0,5051	0,0141	1,657 (1,107; 2,481)
VVS storis, cm	0,2966	0,0037	1,345 (1,101; 1,644)

PI – pasikliautinis intervalas, TD – tėkmės sukelta dilatacija, PBG – pulsinės bangos greitis, VVS – vidinis-vidurinis sluoksnis.

rizikos grupei padidėja 18 proc.; PBG padidėjus 1 m/s, santykinė rizika priklausyti padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei padidėja 1,65 karto (65 proc.); miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storiui padidėjus 0,01 cm, santykinė rizika priklausyti padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei

padidėja 1,3 karto (34 proc.).

Tiems arterijos sienelės rodikliams, kurie pasirodė susiję su padidėjusia rizika pagal SCORE vertinimo sistemą, taikant pažingsninį modelį, taikyta logistinė regresija kiekvienam individualiai, t. y. buvo nagrinėjami dar trys modeliai, kuriuose priklausomu kinta-

muoju vėl buvo imamas patekimas į padidėjusios (SCORE ≥ 5 proc.) ar mažos (SCORE < 5 proc.) rizikos grupę, o nepriklausomu – vienas iš trijų arterijų sienelės rodiklių. Pirmajame modelyje nepriklausomas kintamasis buvo tėkmės sukelta dilatacija (proc.), antrajame – miego arterijos vidinio-vidurinio slauksnio storis (cm), trečiajame – pulsinės bangos greitis (m/s). Šie modeliai buvo taikomi ieškant ribinių verčių, kuriais remiantis būtų galima atskirti padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos pacientus nuo mažos. Analizės rezultatai pateikiami penktoje lentelėje. Pagal šį modelį braižyta miego arterijos vidinio-vidurinio slauksnio storio ROC kreivė (2 pav.).

Taigi radome, kad ribinė miego arterijos vidinio-

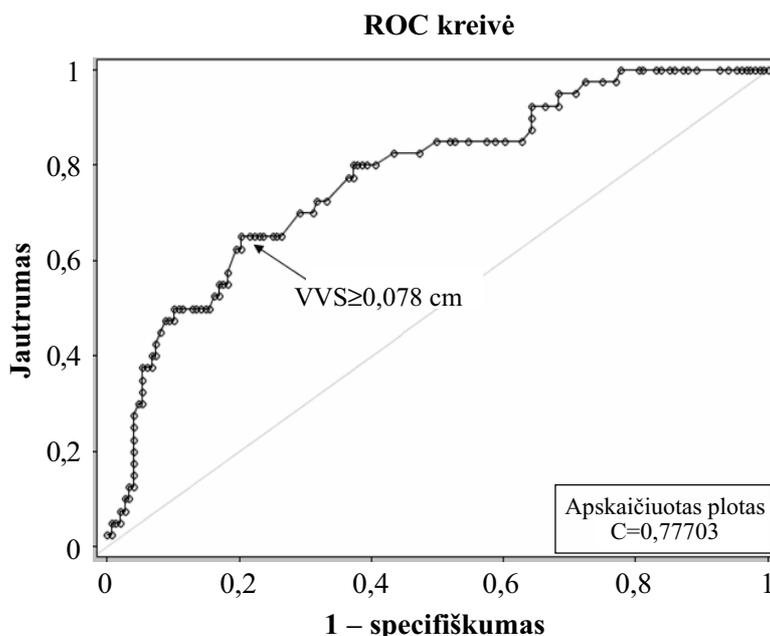
vidurinio slauksnio storio reikšmė, diskriminuojant mažą ir padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų riziką pagal SCORE vertinimo sistemą, yra 0,078 cm, PBG $\geq 8,95$ m/s, TD $\leq 5,613$ proc. Nustatėme, kad tada, kai VVS $\geq 0,078$ cm, padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų riziką galima prognozuoti 65,0 proc. jautrumu ir 77,7 proc. specifiškumu, kai PBG $\geq 8,95$ m/s, padidėjusią riziką galima prognozuoti 65,1 proc. jautrumu ir 61,1 proc. specifiškumu, kai TD $\leq 5,613$ proc. – 72,7 proc. jautrumu ir 63,4 proc. specifiškumu. Logistinės regresijos metodu gauti rezultatai rodo, kad tėkmės sukelta dilatacija (proc.) ir SCORE rizikos grupė – susiję veiksniai, tačiau tirtos SCORE grupės, lyginant mažos rizikos grupės (SCORE < 5 proc.) ir padidėjusios

5 lentelė. Arterijų sienelės rodiklių ribinės reikšmės nustatant širdies ir kraujagyslių ligų riziką pagal SCORE

Priklausomas kintamasis	Regresijos koeficientas	p reikšmė	Tikimybių santykis (95 proc. PI)	Ribinė reikšmė*
TD, proc.	-0,3347	<0,0001	0,716 (0,619; 0,827)	5,613162
PBG, m/s	0,6423	0,0003	1,901 (1,343; 2,690)	8,956834
VVS storis, cm	0,4430	<0,0001	1,557 (1,287; 1,884)	0,078065

*Ribinė reikšmė apskaičiuota iš lygties: $p = \frac{e^{a+bx}}{1 + e^{a+bx}}$ (čia: p žymi „įvykio“ tikimybę) perrenkant skirtingas klasifikavimo tikimybes p nuo 0,1 iki 0,9. Pateikiamos tos ribinės reikšmės, kurios jautrumas ir specifiškumas buvo didžiausias. VVS pateikiami regresijos koeficientai ir tikimybių santykis apskaičiuoti pakeitus dimensiją į centimetrus.

PI – pasikliautinis intervalas, TD – tėkmės sukelta dilatacija, PBG – pulsinės bangos greitis, VVS – vidinis-vidurinis slauksnis.



2 pav. Širdies ir kraujagyslių ligų padidėjusios rizikos ribinė VVS reikšmė pagal SCORE, nustatyta pagal ROC kreivę, $p < 0,0001$

VVS – vidinis-vidurinis slauksnis.

rizikos (SCORE ≥ 5 proc.) tiriamųjų žasto arterijų skersmenis, nustatyta, kad grupės žasto arterijos skersmenų atžvilgiu skiriasi (atitinkamai – 3,539 cm ir 4,080 cm, $p < 0,001$). Taigi koregavus tėkmės sukeltą dilataciją pagal žasto arterijos skersmenį, jo reikšmingumą, nustatant patekimą į SCORE rizikos grupę, reikėtų vertinti atsargiai.

Rezultatų aptarimas

Pirmą kartą pabandyta ištirti arterijų sienelės rodiklių (žasto arterijos tėkmės sukeltos dilatacijos, vertinančios endotelio funkciją, arterijų standumo rodiklių (didėjimo indekso, pulsinės bangos greičio, piršto fotopletizmografijos būdu nustatyto standumo indekso) ir miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storio) ryšį su širdies ir kraujagyslių ligų rizika, apskaičiuota pagal SCORE vertinimo sistemą. Literatūros duomenimis, iki šiol neatlikta panašaus pobūdžio tyrimų, kuriuose arterijų sienelės rodikliai būtų lyginami mažos ir padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos tiriamųjų grupėse vertinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką remiantis SCORE vertinimo sistema. Be to, tai yra pirmasis darbas, kur kompleksiskai nagrinėjami net keli ankstyvosios aterosklerozės tyrimo metodai vienoje populiacijoje.

Mes nustatėme, kad: 1) visiems arterijų sienelės rodikliams didelės įtakos turi amžius ir II tipo cukrinis diabetas (cukrinis diabetas nepateko į nepriklausomų rizikos veiksnių tarpą tik vertinat didėjimo indeksą); 2) centrinis arba aortos vidutinis arterinis kraujo spaudimas ir lytis turi įtakos arterijų standumo rodikliams – miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greičiui ir didėjimo indeksui; 3) žasto arterijos tėkmės sukeltai dilatacijai didelės įtakos turi skersmuo, amžius ir kūno masės indeksas; 4) miego-stipininės arterijų PBG ($p = 0,014$), VVS storis ($p = 0,004$) ir TD ($p = 0,020$) reikšmingi prognozuojant patekimą į padidėjusios (≥ 5 proc.) – mažos (< 5 proc.) SCORE rizikos grupes; 5) ribinė miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storio reikšmė, skirianti padidėjusios (≥ 5 proc.) ir mažos (< 5 proc.) širdies ir kraujagyslių ligų rizikos asmenis, yra 0,078 cm; 6) ribinė miego-stipininės arterijų pulsinio bangos greičio reikšmė, skirianti padidėjusios (< 5 proc.) ir mažos (< 5 proc.) širdies ir kraujagyslių ligų rizikos asmenis, yra 8,95 m/s.

Šio tyrimo metu nustatėme, kad tiek arterijų funkcijos, tiek struktūrinių pokyčių rodikliams įtakos turi amžius. Tai sutampa su daugelio literatūros šaltinių duomenimis. Padidėjęs arterijų standumas yra pagrindinis arterijų senėjimo požymis bei daugelio ligų, tokių kaip cukrinis diabetas ir aterosklerozė požymis. Arterijų standumas didėja sergantiesiems cukriniu diabetu

(23) bei arterine hipertenzija (24).

Amžius ir lytis yra pagrindiniai miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storio rizikos veiksniai. Mes nustatėme, kad ribinė miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storio reikšmė, padedanti atrinkti asmenis į mažos ir padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupes, yra 0,078 cm. Keletas tyrimų įrodė ir patvirtino svarbią prognostinę miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storio reikšmę. Miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storis atspindi aterosklerozinius pokyčius ir gali būti taikomas širdies ir kraujagyslių ligų rizikai numatyti. Pirminės ir antrinės prevencijos tyrimai parodė, kad miego arterijų VVS storis yra svarbus širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijas rodantis duomuo (25). Epidemiologinių tyrimų duomenimis, miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storis, siekiantis 0,1 cm, nepriklausomai nuo paciento amžiaus susijęs su ryškiu miokardo infarkto ir (ar) smegenų kraujagyslių ligų rizikos padidėjimu (7–9). Suomijoje atlikta vidutinio amžiaus vyrų studija (angl. *Kuopio Ischemic Heart Disease*) parodė, kad miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storis, siekiantis 0,1 cm, susijęs su dukart didesne rizika susirgti ūminiu miokardo infarktu per artimiausius trejus metus (26). ARIC (angl. *Atherosclerosis Risk in Communities*) studija, atlikta keliose JAV bendruomenėse, parodė, kad miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storis, lygus 0,1 cm, susijęs su padidėjusia ūminių širdies ir kraujagyslių ligų sindromų rizika per artimiausius 4–7 metus (8). JAV atliktas senyvo amžiaus žmonių širdies ir kraujagyslių tyrimas (angl. *Cardiovascular Health study*) parodė, kad miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio sustorėjimas iki 0,118 cm susijęs su keturis kartus padidėjusia rizika susirgti miokardo infarktu ir insultu per artimiausius metus (7). Roterdamo tyrimas, kuriame dalyvavo senyvo amžiaus Danijos gyventojai, parodė, kad miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storiui padidėjus 0,16 mm, rizika susirgti miokardo infarktu ar insultu per artimiausius trejus metus padidėja 1,4 karto (9). Taigi literatūros duomenimis, miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storis galėtų būti laikomas pakaitiniu rodikliu numatant širdies ir kraujagyslių ligų įvykius. Jau minėtame didelės imties vidutinio amžiaus žmonių (13780) ARIC tyrime (8) pirmą kartą bandyta apskaičiuoti miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storio normą bendrajai populiacijai. ARIC tyrime miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storis vertintas pagal histograminį išsibarstymą sveikų žmonių populiacijoje. Tirtos keturios amžiaus grupės: 45 metų ir jaunesni; nuo 46 iki 55 metų, nuo 56–65 metų ir vyresni nei 65 metų. Miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio sto-

rio sustorėjimu laikyta 75 proc. riba nuo didžiausių išmatuotų reikšmių. Remiantis ARIC tyrimu, miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storis tarp sveikų vyrų nuo 45 iki 65 metų didėja nuo 0,078 iki 0,09 cm, moterų – nuo 0,06 iki 0,08. Pagal 2003 m. Europos hipertenzijos gydymo nuorodas (27) ribinė miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storio reikšmė sergantiems arterine hipertenzija siūloma laikyti $\geq 0,09$ cm. Mūsų tirtos populiacijos amžiaus vidurkis – apie 50 metų, o nustatyta ribinė miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storio reikšmė, padedanti suskirstyti į mažos ir padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupes, neatsižvelgiant į amžių, yra 0,078 cm. Ši riba atitinka ARIC tyrimo duomenis.

Mūsų apskaičiuota ribinė miego-stipininės arterijos pulsinių bangos greičio reikšmė, skirianti padidėjusios (<5 proc.) ir mažos (<5 proc.) širdies ir kraujagyslių ligų rizikos asmenis, yra 8,95 m/s. Literatūros duomenimis, arterijų standumas yra nepriklausomas širdies ir kraujagyslių ligų riziką rodantis veiksnys. Dauguma tyrimų, kuriuose daugiausia tirtas aortos pulsinės bangos greitis, parodė, kad arterijų standumas yra nepriklausomas bendrojo mirtingumo, mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų, mirtinų ir nemirtinų išeminių įvykių bei mirtino insulto rizikos veiksnys tarp sergančiųjų pirmine arterine hipertenzija (10), II tipo cukriniu diabetu (11) ir bendrojoje populiacijoje (12). S. Laurent ir kolegų atliktame tyrime (10) buvo matuojamas aortos (arba miego-šlaunies arterijų) pulsinės bangos greitis arterine hipertenzija sergančių 1980 asmenų, kurių amžiaus vidurkis – 50 metų. Tiriamieji vidutiniškai buvo stebėti 9,3 metų. Iš visų tiriamųjų 1798, prieš patekdami į šį tyrimą, nesirgo jokia širdies ir kraujagyslių liga. Šiai tiriamųjų grupei nustatyta, kad pulsinės bangos greitis rodo bendrąjį mirtingumą: aortos pulsinės bangos greičio padidėjimas 5 m/s. sąlygojo 79 proc. rizikos padidėjimą (GS=1,79 [95 proc. PI 1,45–2,14, $p < 0,001$]). Bendroje grupėje aortos pulsinės bangos greičio padidėjimas 5 m/s. sąlygojo reikšmingą mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų padidėjimą (GS=2,35 [95 proc. PI 1,76–3,14]). Mūsų tyrimas nebuvo perspektyvus. Be to, mes tyrėme ne aortos pulsinės bangos greitį, o žasto arba miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greitį, tačiau nustatėme, kad miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greitis susijęs su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos padidėjimu (remiantis SCORE vertinimo sistema), kuris rodo mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų riziką 10-ties metų laikotarpiu. Mūsų duomenimis, pulsinės bangos greičio padidėjimas 1 m/s santykinę riziką priklausyti padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei didina 1,65 karto (65 proc.).

Arterijų standumas didina mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų per keletą mechanizmų. Padidėjęs arterijų standumas didina sistolinį kraujo spaudimą (SKS) ir pulsinį spaudimą ir taip skatina insultą ir miokardo infarktą. O padidėjęs arterijų standumas sukelia priešlaikinį atspindėtos bangos grįžimą vėlyvoje sistolėje, dėl to didėja centrinis pulsinis spaudimas ir sistolinis kraujo spaudimas. Sistolinis kraujo spaudimas didina krūvį, tenkanti kairiajam skilveliui, ir didina deguonies poreikį. Be to, arterijų standumas susijęs su kairiojo skilvelio hipertrofija (28) – išeminių įvykių veiksmu. Padidėjęs centrinis pulsinis spaudimas ir sumažėjęs diastolinis kraujo spaudimas gali tiesiogiai sukelti subendokardo išemiją. Arterijų sienelės pokyčius jungiantys arterijų standumo matavimai taip pat gali atspindėti ir pažeidimus, esančius vainikinėse arterijose. Taigi aortos standėjimas, amžiaus ir įvairūs aterosklerozės rizikos veiksniai sąlygojami įvairių reiškinų, tarp jų elastino skaidulų trūkinėjimų, kolageno kaupimosi, fibrozės, uždegimo, lygiųjų raumenų ląstelių nekrozės, kalcifikacijos ir makromolekulių difuzijos į arterijos sienelę. Žinoma, kad visi šie reiškiniai būdingi ir vainikinėms arterijoms. Didėjantis arterijų standumas taip pat stipriai koreliuoja su miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storium.

Šio tyrimo duomenimis, centrinis AIx nebuvo susijęs su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos padidėjimu. Tyrimais įrodyta, kad centrinis AIx yra nepriklausomas bendrojo mirtingumo veiksnys sergant negrįžtamosios stadijos inkstų liga (29) pacientams, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (30) ir sergant hipertenzija (CAFE tyrimo duomenimis) (31). Viena iš tyrimų nustatyta, kad AIx susijęs su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos padidėjimu (32). Minėtame straipsnyje AIx buvo tirtas vertinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką naudojant tris rizikos skales: Europos kardiologų draugijos skalę, vertinančią absoliučią (proc.) 10 metų išeminės ligos riziką, SMART skalę, vertinančią bendrąją širdies ir kraujagyslių ligų riziką, EPOZ, vertinančią bendrąjį mirtingumą 11,5 metų laikotarpiu. Mes to patvirtinti negalėjome. Viena iš priežasčių ta, kad labai skyrėsi mūsų ir J. Nunberger ir kolegų (32) tiriamųjų populiacijos, be to, buvo vertintos skirtingos širdies ir kraujagyslių ligų rizikos skalės. Kitas svarbus aspektas yra tai, kad didėjimo indeksas nėra tiesioginis arterijų standumo rodiklis, labai priklausantis nuo pulsinės bangos greičio, atspindėtos bangos amplitudės, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos. Taigi įvairios fiziologinės būklės daugiau turi įtakos AIx nei pulsinės bangos greičiui, be to, jam būdingas didesnis biologinis variabilumas.

Kitas arterijų standumo rodiklis – fotopletizmo-grafijos metu išmatuotas standumo indeksas nebuvo susijęs su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos padidėjimu. Šis arterijų standumo rodiklis mažai tyrinėtas. Literatūroje nepavyko rasti straipsnių, kuriuose būtų aprašomas tirtas jo ryšys su širdies ir kraujagyslių ligų rizika ir prognoze.

Tyrimo trūkumai. Miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storio slenkstinė riba paskaičiuota neatsižvelgiant į lytį. Žinoma, kad lytis turi didelės įtakos miego arterijos vidinio-vidurinio sluoksnio storiui. Kadangi tiriamųjų grupė nebuvo didelė, mes neskirstėme tiriamųjų pagal lytį. Taigi būtini didesnės imties tyrimai ribinėms reikšmėms atskirai vyrams ir moterims apskaičiuoti.

Kitas mūsų tyrimo trūkumas yra tai, kad mes tyrėme ne aortos pulsinės bangos greitį, o miego-stipininės arterijos pulsinės bangos greitį. Daugelis prospektyviųjų tyrimų, kuriuose vertinta prognostinė pulsinės bangos greičio reikšmė, atlikti vertinant aortos pulsinės bangos greitį, o ne miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greitį. Žinoma, kad pulsinės bangos greičio matavimai viršutinėje galūnėje (miego-stipininės arterijų, arba žasto pulsinės bangos greitis) ir apatinėje galūnėje (šlaunies-blauzdos arterijų, arba šlaunies pulsinės bangos greitis) neturi prognostinės reikšmės sergantiems negrįžtamosios stadijos inkstų liga (33). B. Pannier su kolegomis (33) teigia, kad

aortos pulsinės bangos greičio matavimas kliniškai aktualiausias, nes aorta ir jos didžiosios šakos fiziologiškai yra pagrindinis arterijų elastingumo veiksnys. Arterinė sistema yra heterogeniška, o struktūrinis bei funkcinis pokytis labai skiriasi centrinėse elastinėse ir periferinėse vamzdinio tipo arterijose. O jaunesnio amžiaus populiacijoje aortos pulsinės bangos greitis yra mažesnis nei žasto ar šlaunies pulsinės bangos greitis, senėjimo poveikis pulsinės bangos greičiui labiau pasireiškia aortoje, todėl vyresnio amžiaus populiacijoje aortos ir periferinių galūnių PBG tampa beveik vienodi (33).

Išvados

Arterijų sienelės rodikliai susiję su įprastais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais: visiems arterijų sienelės rodikliams įtakos turi amžius ir II tipo cukrinis diabetas; arterijų standumo rodikliai taip pat susiję su centriniu vidutiniu arteriniu kraujo spaudimu; be to, miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storiui įtakos turi mažo tankio lipoproteinų cholesterolis. Nustatytos miego arterijų vidinio-vidurinio sluoksnio storio ir miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greičio ribinės reikšmės papildomai greta įprastų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių gali padėti atskirti padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligos rizikos (pagal SCORE vertinimo sistemą) pacientus, kuriems reikalinga agresyvesnė rizikos veiksnių korekcija.

Relationship of arterial wall parameters to cardiovascular risk factors and cardiovascular risk assessed by SCORE system

Milda Kovaitė^{1,2}, Žaneta Petrulionienė^{1,2}, Ligita Ryliškytė^{1,2}, Jolita Badarienė², Alma Čypienė², Vilma Dženkevičiūtė², Aleksandras Laucevičius^{1,2}

¹Clinic of Cardiovascular Disease, Vilnius University,

²Center of Cardiology and Angiology, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Lithuania

Key words: cardiovascular risk; atherosclerosis; arterial wall parameters.

Summary. Objective. To investigate the relationship of arterial wall parameters (flow-mediated dilatation of the brachial artery, augmentation index, pulse wave velocity, stiffness index, carotid intima-media thickness) to conventional cardiovascular risk factors and cardiovascular risk assessed by SCORE system.

Material and methods. A total of 209 subjects aged 40–65 years without clinically overt cardiovascular disease were examined. Parameters of arterial stiffness were obtained by two methods: augmentation index and carotid-radial pulse wave velocity by applanation tonometry and stiffness index by the means of finger photoplethysmography. Flow-mediated dilatation of the brachial artery, reflecting endothelial function, and carotid intima-media thickness was determined using a high-resolution B-mode ultrasonography.

Results. Age and the presence of diabetes strongly influenced all parameters of the arterial wall (diabetes was not independent predictor when evaluating augmentation index). Mean arterial pressure and gender were independent predictors for arterial stiffness parameters – carotid-radial pulse wave velocity and augmentation index. Flow-mediated dilatation was strongly dependent on the diameter of the brachial artery, age, and body mass index. Using logistic regression, it was found that pulse wave velocity ($P=0.014$), intima-media thickness

($P=0.004$), and flow-mediated dilatation ($P=0.020$) were important parameters dividing subjects to the groups of increased ($\geq 5\%$) and low ($< 5\%$) cardiovascular risk assessed by SCORE system. The cutoff values for intima-media thickness and pulse wave velocity were 0.078 cm and 8.95 m/s, respectively.

Conclusions. Arterial wall parameters are closely associated with conventional risk factors; they are influenced by age and the presence of diabetes. Arterial stiffness parameters are also influenced by mean arterial pressure; high-density lipoprotein cholesterol has influence on carotid intima-media thickness. Cutoff values for carotid intima-media thickness and carotid-radial pulse wave velocity could help to discriminate patients with increased cardiovascular risk.

Correspondence to M. Kovaitė, Center of Cardiology and Angiology, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Santariškių 2, 08661 Vilnius, Lithuania. E-mail: milda.kovaitė@santa.lt

Literatūra

- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
- Shaper AG, Pocock SJ, Philips AN, Walker M. Identifying men at high risk of heart attacks: strategy for use in general practice. *BMJ* 1986;293:474-9.
- Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640-2.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
- Clarkson P, Celermajer DS, Donal DE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *Am Coll Cardiol* 1996;28:573-9.
- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400-4.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
- Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1885-91.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
- Cruckshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-63.
- Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001;19:381-7.
- Conroy RM, Pyöräläb K, Fitzgeralda AP, Sansc S, Menotti A, De Becker G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- Ryliskytė L, Laucevičius L, Petrulionienė Ž. Prediction of cardiovascular risk by non-invasive assessment of endothelial vasomotor function. *Seminars in Cardiology* 2003;9(1):16-23.
- Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;525:363-70.
- Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Analysis of increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Science* 2002;103:371-7.
- Laucevičius A, Ryliskytė L, Petrulionienė Ž, Kovaitė M, Misonis N. Photoplethysmographic assessment of the pulse wave: a blunted response to salbutamol in arterial hypertension and coronary heart disease. *Seminars in Cardiology* 2004;10(2):83-90.
- De Groot E, Joukema WJ, Montauban van Swijndregi AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1561-7.
- Badarienė J, Petrulionienė Ž, Laucevičius A. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių įtaka aterosklerozės progresavimui pacientams, sergantiems vienos vainikinės arterijos liga. (The influence of cardiovascular risk factors on progression of atherosclerosis in patients with single coronary artery disease.) *Kardiologijos seminarai* 2002;8(4):17-9.
- Ryliskytė L, Ghiadoni L, Plantinga Y, Janaviciene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, et al. High-frequency ultrasonographic imaging of the endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) in a brachial artery: normative ranges in a group of low CV risk subjects of different ages. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:67-8.
- Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004;43:176-81.
- O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill; 1982.
- Simon A, Garipey J, Chironi G. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J*

- Hypertens 2002;20:159-69.
26. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
 27. Mancia G, Agabiti Rosei E, Cifkova R, DeBacker G, Erdine S, Fagard R, et al. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
 28. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens* 2004;22:1633-4.
 29. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-8.
 30. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657-63.
 31. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
 32. Nurnberger J, Kefloglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Scafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407-14.
 33. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592-6.

*Straipsnis gautas 2007 04 30, priimtas 2007 06 12
Received 30 April 2007, accepted 12 June 2007*