

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Karolis
AŽUKAITIS

Vaikų, sergančių lėtine inkstų liga,
arterijų standumo padidėjimas:
paplitimas, rizikos veiksniai ir
funkcinės pasekmės

DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2021

Disertacija rengta 2016–2020 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.

Mokslinė vadovė:

prof. dr. Augustina Jankauskienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinis konsultantas:

prof. dr. Franz Schaefer (Heidelbergo universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – **prof. dr. Janina Tutkuvienė** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Rimantė Čerkauskienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Empar Lurbe (Valencijos bendroji ligoninė, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Marius Miglinas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2021 m. vasario 19 d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų didžiojoje auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 7, A101 auditorija, Vilnius, Lietuva, tel. +370 5 250 1888; el. paštas vaikuligonine@santa.lt

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

VILNIUS UNIVERSITY

Karolis
AŽUKAITIS

Arterial Stiffness in Children with Chronic Kidney Disease: Prevalence, Risk Factors and Functional Consequences

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and health sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2021

This dissertation was written between 2016 and 2020 at Faculty of Medicine, Vilnius University.

Academic supervisor:

Prof. Dr. Augustina Jankauskienė (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

Academic consultant:

Prof. Dr. Franz Schaefer (Heidelberg University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – **Prof. Dr. Janina Tutkuvienė** (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001);

Members:

Prof. Dr. Rimantė Čerkauskienė (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001);

Prof. Habil. Dr. Aleksandras Laucevičius (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Empar Lurbe (Valencia General Hospital, Medicine and health sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Marius Miglinas (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 14:00 on 19 February, 2021 in Great Auditorium of Vilnius University Hospital Santaros klinikos.

Address: Santariskiu 7, Auditorium A101, Vilnius, Lithuania

Tel: +37052501888; Email: vaikuligonine@santa.lt

The text of this dissertation can be accessed at the library of Vilnius University as well as on the website of Vilnius University: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

TURINYS

SANTRAUKA	7
1. ĮVADAS.....	7
2. DISERTACIJOS TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	13
3. METODAI	14
4. REZULTATAI.....	24
5. DISKUSIJA.....	47
6. IŠVADOS	54
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	55
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	65
Su disertacijos tema susijusios publikacijos.....	65
Kitos publikacijos.....	66
TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĄ	69

SANTRAUKA

1. ĮVADAS

Lėtinė inkstų liga (LIL) stipriai pažeidžia širdies ir kraujagyslių (ŠK) sistemą. Šis pažeidimas nustatomas net mažiems vaikams, sergantiems LIL, ir jau vaikystėje paskatina ŠK ligų (ŠKL) vystymąsi bei priešlaikinį jų nulemtą mirštamumą. Remiantis naujausiais Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) duomenimis, vaikai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga, turi reikšmingai trumpesnę numatomą gyvenimo trukmę, palyginti su sveikais vaikais. Gyvenimo trukmė sutrumpėja 40–55 m. vaikų, kuriems taikoma dializė, populiacijoje ir 12–20 m. vaikų, kuriems atlikta inkstų transplantacija, populiacijoje. (1) Net trečdalis vaikų, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija (PIT), mirčių įvyksta dėl ŠKL, o bendra mirties nuo ŠKL rizika vaikų, sergančių LIL, grupėje yra iki 1 000 kartų didesnė, palyginti su sveikais vaikais. (2,3) Padidėjusi mirtingumo nuo ŠKL rizika ypač išreikšta tarp jaunų suaugusiųjų, kuriems vaikystėje buvo diagnozuota LIL: net 50 % visų mirčių iki 30 metų amžiaus įvyksta dėl ŠKL. Be to, jauni suaugusieji, sergantys LIL, turi iki penkių kartų didesnę išeminės širdies ligos (IŠL) riziką. (4,5) Dėl šių priežasčių Amerikos širdies asociacija (AŠA) vaikus, sergančius galutinės stadijos inkstų liga, priskiria didžiausios ŠKL rizikos grupei, kartu su tokiomis ligomis ir būklėmis, kaip cukrinis diabetas (CD), šeiminė homozigotinė hipercholesterolemija ir kt. (6)

Šis ypač išreikštas ankstyvas ŠK pažeidimas yra nulemtas daugybės įvairių rizikos veiksnių, susijusių su LIL, kurių neigiamas poveikis didėja blogėjant inkstų funkcijai. ŠK sistemą veikiančius LIL pacientų rizikos veiksnius galima suskirstyti į tradicinius (arterinė hipertenzija (AH), dislipidemija, rūkymas, nutukimas, gliukozės apykaitos sutrikimai) ir ureminius. Pastarųjų poveikis ryškėja progresuojant LIL ir apima perkrovą skysčiais bei sunkią AH, LIL-kaulų mineralų ligą (LIL-KML), oksidacinį stresą, lėtinį uždegimą, ureminių toksinų poveikį ir kt. Veikiant šiems veiksniams,

pažeidžiamos stambiosios arterijos ir kairysis skilvelis (KS). Vystosi ankstyva aterosklerozė ir arteriosklerozė, keičiasi KS geometrija, o ilgainiui ima blogėti jo sistolinė bei diastolinė funkcijos. (3) Šiuos ankstyvus ŠK sistemos pokyčius sergant LIL galima nustatyti dar nesant kliniškai reikšmingų ŠKL išsivystymo. Moksliniai tyrimai atskleidė, kad vaikams, sergantiems LIL, padidėja miego arterijos intimos-medijos storis (mIMS), vystosi KS remodeliacija ir disfunkcija bei padidėja arterijų standumas. (7–10)

Vyraujantis pažeidimo pobūdis (mIMS padidėjimas, arterijų standumo padidėjimas ar KS pokyčiai) priklauso nuo individualų pacientą veikiančių rizikos veiksnių profilio. Dažniausiai skirtingų ŠK sistemos komponentų pažeidimai yra tarpusavyje susiję, tačiau kiekvienam iš jų būdinga savita patogenezė su besiskiriančiais rizikos veiksniais. Arterijų standumo padidėjimas yra tiek stambiųjų kraujagyslių pažeidimo žymuo, tiek savaime veikiantis tolesnio ŠK sistemos pažeidimo vystymosi rizikos veiksnys. (11) Arterijų standumo pokyčiai yra viena esminių ŠKL vystymosi asių sergant LIL, tačiau iki šiol jie mažai tirti vaikų populiacijoje. Kita vertus, LIL sergančių suaugusiųjų tyrimai aiškiai parodė, kad arterijų standumo padidėjimas yra nepriklausomai susijęs ne tik su mirtingumo rizika, bet ir su atskirų organų taikinių pažeidimu. (12)

Arterijų elastingumas yra kritiškai svarbus siekiant užtikrinti stambiųjų kraujagyslių funkcijas. Aorta ir jos didžiosios šakos organizme veikia kaip elastiniai rezervuarai, kurie geba sulaikyti KS išmetimo metu sugeneruotą energiją ir kraujo tūrį tam, kad būtų užtikrinta nenutrūkstama kraujo tėkmė į periferinius audinius diastolės metu. Be to, tokiu būdu taip pat susilpninamas pulsacinis stresas, kurį galėtų patirti ypač pažeidžiama mažo pasipriešinimo mikrokraujotaka periferiniuose audiniuose. (13) Palyginti su suaugusiais asmenimis, vaikų arterijų elastingumas yra žymiai didesnis, nes vaikystėje organizmą ir kraujagysles veikia mažiau rizikos veiksnių. Nepaisant to, elastino sintezė vaikystės periodu palaipsniui mažėja ir sustoja arterijoms pasiekus suaugusiųjų diametrus. (14) Atlikti tyrimai rodo, kad sveikų vaikų arterijų standumas ima didėti apytiksliai šešerių metų

amžiaus, o pasiekus lytinę brandą šis didėjimas tampa spartesnis berniukų populiacijoje. (15) Be to, didesnis arterijų standumas vaikystėje taip pat priklauso ir nuo vaiko kūno dimensijų (didesnio ūgio), prenatalinių rizikos veiksnių (mažas gimimo svoris) ir arterinio kraujo spaudimo (AKS). (16)

Sergant LIL nustatoma reikšmingų arterijų struktūros pokyčių, kuriuos galima apibendrinti kaip arterijų sienelės hipertrofiją, elastino kiekio sumažėjimą ir arterijų kalcifikaciją. (17) Šie arterijų sienelės, ypač viduriniojo jos sluoksnio (lot. *tunica media*), pokyčiai sergant LIL dar vadinami Menkebergo skleroze arba uremine arteriopatija. Vaikų, sergančių LIL, arterijų histologiniai tyrimai parodė, kad jau ankstyvoje vaikystėje arterijų sienelėse nustatoma nenormali kalcio ir hidroksiapatitų depozicija, kurią ypač spartina padidėjusi fosforo koncentracija. Be to, sergant LIL jau vaikystėje prasideda reikšminga kraujagyslių sienelių remodeliacija, kurios vienas iš išskirtinių bruožų – lygiųjų raumenų ląstelių transformacija į osteoblastus ir į kaulinį audinį panašių struktūrų formavimasis. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad vienas svarbiausių šių struktūrinių kraujagyslių sienelės pokyčių rizikos veiksnių – LIL-KML, tačiau šį procesą spartina ir lėtinis uždegimas bei oksidacinis stresas, AH, ureminiai toksinai ir kt. veiksniai. (18,19) Vystantis šiems arterijų sienelės pokyčiams, reikšmingai mažėja stambiujų arterijų elastingumas ir atitinkamai didėja standumas.

Didėjant arterijų standumui sutrikdoma arterijų atliekama hemodinaminio buferio funkcija, kuri nulemia tai, kad ypač pažeidžiamų organų mikrokraujotaką pasiekia ir pažeidžia padidėjęs pulsacinis stresas. (11) Tai itin svarbu inkstų ir smegenų mikrokraujagyslių baseinams, todėl padidėjęs arterijų standumas nulemia greitesnę inkstų funkcijos blogėjimą bei kognityvinių funkcijų sutrikimus. (12,20) Šie neigiami arterijų standumo poveikiai buvo nustatyti ne tik LIL sergančių suaugusiųjų populiacijoje, bet ir suaugusiems žmonėms su normalia inkstų funkcija. (21,22) Be to, aortos standumas yra vienas iš pagrindinių veiksnių, nulemiančių KS pokrūvį, tad jo padidėjimas nulemia KS remodeliaciją ir KS

hipertrofijos (KSH) vystymąsi, o ilgainiui ir KS funkcijos sutrikimus. (23)

Siekiant vertinti arterijų standumą tiek kasdienėje klinikinėje praktikoje, tiek moksliniuose tyrimuose, būtinas patikimas, tikslus ir lengvai atliekamas arterijų standumo matavimo metodas. Arterijų elastines savybes galima vertinti matuojant įvairius parametrus: (i) elastingumo rodiklius (tamprumą, Young elastingą modulį), (ii) pulso bangos analizės (PBA) parametrus (augmentacijos indeksą, centrinį AKS) ir (iii) pulso bangos greitį (PBG). (24) Standumas iš esmės atspindi elastingo objekto pasipriešinimą deformacijai (santykiniam ilgio pokyčiui) veikiant stresui (jėgai į tam tikrą paviršiaus plotą). Arterijų tamprumo parametrai (diametro pokytis pagal atitinkamą spaudimo pokytį) atspindi šią koncepciją, tačiau neatsižvelgiama į kitas kraujagyslės sienelės savybes, tokias kaip sienelės storis. Young elastingo modulio skaičiavimas padeda išspręsti šią problemą, tačiau naudojant jį reikia matuoti vietinį kraujo spaudimą, o vaikams tai daryti yra sudėtingiau. PBA parametrai, nors ir priklauso nuo arterijų standumo, taip pat yra veikiami ir daugybės kitų veiksnių (pvz.: širdies susitraukimų dažnio (ŠSD), todėl tik netiesiogiai atspindi arterijų standumą. (23,24) PBG matavimas šiuo metu rekomenduojamas kaip arterijų standumo matavimo aukso standartas Europos hipertenzijos draugijos (EHD) ir AŠA. (25,26)

Nors PBG ir laikomas aukso standartu arterijų standumui įvertinti tiek suaugusiųjų, tiek vaikų populiacijose, jo matavimas ir teisingas vertinimas vaikų populiacijoje yra sudėtingas. Nedaug rinkoje esančių PBG matavimo prietaisų buvo validuoti kaip tinkami naudoti vaikų populiacijoje pagal aukso standartą (tonometrinį „SphygmoCor“ prietaisą): „PulsePen“, „SphygmoCor Xcel“, „Vicorder“ ir „pOpmetre“. (27–30) Be to, renkantis prietaisą svarbu, kad matavimai būtų atliekami lengvai, o jų rezultatai būtų atkartojami (glaudūs). Tonometrijos principu pagrįsti prietaisai reikalauja didelio vaikų kooperatyvumo, todėl tai gali būti praktiškai neįgyvendinama su mažais vaikais. (31,32) Be to, netgi pasirinkus tinkamą prietaisą svarbu tinkamai pasirinkti pulso bangos kelio matavimą bei

atitinkamas, prietaisui-specifiškas normalias reikšmes. Renkantis normalių reikšmių duomenis svarbu atsižvelgti ir į ūgio arba amžiaus standartizaciją. Sveikų vaikų populiacijoje atlikti tyrimai parodė, kad naudojant amžiui specifiškas normalias reikšmes nustatomos per mažos PBG standartizuotos reikšmės vaikams, žemesniems už bendraamžius. (16) Tai ypač aktualu vaikams, sergantiems LIL, kurie dažnai yra žemo ūgio.

PBG yra labai išsamiai ištirtas suaugusiųjų, sergančių LIL, populiacijoje. Vienas iš didžiausių tyrimų, kuriame buvo perspektyviai nagrinėjami PBG pokyčiai laike >2 500 suaugusiųjų, sergančių LIL, grupėje, parodė, kad PBG greičio didėjimas yra atvirkščiai proporcingas blogėjančiai inkstų funkcijai. (12) Itin greitai PBG didėja pradėjus dializę (ypač hemodializę (HD) ir tai yra susiję su skysčių susilaikymu organizme, tačiau padidėjimas išlieka ir po inkstų transplantacijos, kai jis siejamas su naujų rizikos veiksnių poveikiu. (33,34) Daugelis tyrimų, atliktų su suaugusiais LIL pacientais, parodė, kad PBG yra nepriklausomai susijęs su didesne ŠKL įvykių rizika ir didesne mirtingumo dėl bet kokių priežasčių bei dėl ŠKL rizika. (20,35) Be to, kai kurie tyrimai taip pat parodė nepriklausomą padidėjusio PBG ir greitesnio LIL progresavimo riziką. (20) Galiausiai, padidėjęs PBG taip pat buvo susietas su kognityvine disfunkcija ir net demencijos išsivystymo rizika. (12) Svarbu paminėti, kad dauguma šių asociacijų yra nepriklausomos nuo kitų žinomų rizikos veiksnių, taip pat ir padidėjusio AKS.

Palyginti su suaugusiais pacientais, PBG yra nedaug tirtas vaikų, sergančių LIL, grupėje. Suaugusių pacientų tyrimų rezultatai negali būti tiesiogiai perkeltami vaikams dėl reikšmingų skirtumų, susijusių su LIL priežastimis ir skirtinga vaikų fiziologija. Be to, vaikai dažniausiai neturi kitų gretutinių ligų, nesusijusių su LIL (CD, pirminės AH ir kitų lėtinių ligų), todėl jų tyrimai ypač naudingi siekiant išsiaiškinti „išgrynintą“ LIL poveikį įvairiems organams ir jų sistemoms. Iki šiol vaikų, sergančių LIL, populiacijoje atliktų arterijų standumo tyrimų rezultatai buvo prieštaringi. Du didelės apimties tyrimai, į kuriuos buvo įtraukta vaikų su lengva-vidutine LIL,

neparodė PBG skirtumų, lyginant tiriamuosius su sveikais vaikais. Be to, šių tyrimų metu nustatyta, kad su PBG susiję veiksniai buvo amžius, AKS ir juodaodžių rasė, kurie atitinka sveikų vaikų tyrimų rezultatus. (36,37) Visgi tyrimuose, į kuriuos buvo įtraukta vaikų, sergančių pažengusia LIL, nustatytas PBG padidėjimas. (38–44) Tačiau absoliuti dauguma pastarųjų tyrimų buvo mažos apimties atvejo-kontrolės tyrimai, neleidžiantys patikimai įvertinti skirtingų rizikos veiksnių poveikio ir jų tarpusavio sąsajų.

Nors nė viename iš atliktų tyrimų nenustatytas tiesioginis ryšys tarp inkstų funkcijos ir PBG, tačiau didesnis PBG dažnai buvo susijęs su įvairiomis LIL komplikacijomis. Daugumoje tyrimų nustatytas nepriklausomas ryšys tarp PBG ir padidėjusio AKS bei įvairių LIL-KML rodiklių. (38,41,43,45–51) Be šių rizikos veiksnių, didesnis PBG taip pat susietas ir su ureminių toksinų koncentracija, padidėjusiu ir nepakankamu kūno svoriu, kokybiniais lipidų sutrikimais ir endotelio disfunkcijos žymenimis. (40,48,52,53) PIT poveikis arterijų standumui vaikų populiacijoje išlieka neaiškus. Dializuojamiems vaikams, ypač tiems, kuriems atliekama HD, dažniausiai nustatomas didžiausias PBG. (39,39–42,48,50,54–56) PBG nekinta reikšmingai po inkstų transplantacijos, (57) tačiau palyginti su dializės pradėjimu, inkstų transplantacija be dializės siejama su mažesniu PBG didėjimu. (58) Reikia pastebėti, kad ypač trūksta duomenų apie PBG klinikinę reikšmę vertinant jo ryšį su organų taikinių pažeidimu. PBG ir KS masės indekso (KSMI) ryšys tirtas tik viename mažos apimties vaikų, kuriems taikoma HD, tyrime, (59) o PBG poveikis inkstų funkcijos blogėjimui ar kitiems KS geometrijos parametrams analizuotas nebuvo.

2. DISERTACIJOS TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Disertacijos tikslas:

Nustatyti arterijų standumo padidėjimo, atliekant PBG matavimą, paplitimą, rizikos veiksnius ir funkcines pasekmes KS geometrijai bei LIL progresavimui 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, grupėje.

Disertacijos uždaviniai:

1. Nustatyti padidėjusio PBG paplitimą ir jo kitimą laiko atžvilgiu 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, grupėje.
2. Nustatyti veiksnius, susijusius su padidėjusiu PBG, 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, grupėje.
3. Nustatyti PBG ir KS geometrijos ryšius 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, grupėje.
4. Nustatyti PBG ir LIL progresavimo ryšį 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, grupėje.

Ginamieji teiginiai:

1. Daliai 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, nustatomas padidėjęs PBG.
2. Padidėjęs PBG 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, grupėje yra susijęs su amžiumi, lytimi, kūno matmenimis, pirmine inkstų liga, LIL-KML, dislipidemija ir AKS.
3. PBG 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, populiacijoje yra nepriklausomai susijęs su KS koncentrine remodeliacija.
4. PBG 3–5 stadijos LIL sergančių vaikų, kuriems netaikoma PIT, grupėje nėra susijęs su LIL progresavimu.

3. METODAI

Disertacijos darbo analizė buvo atlikta naudojant duomenis iš „*Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease*“ (4C) tyrimo (ClinicalTrials.gov identifikatorius: NCT01046448).

4C tyrimas yra daugiacentris, prospektyvinis, stebimasis kohortos tipo tyrimas, kuriuo siekiama išsiaiškinti natūralią širdies-kraujagyslių sistemos pažeidimo eigą vaikų, sergančių LIL, populiacijoje. Tyrimo iniciatorius: Heidelbergo universitetas (Vokietija), pagrindinis tyrėjas: prof. Franz Schaefer (Heidelbergo universitetas, Vokietija).

Reikiamus kriterijus atitinkantys pacientai į 4C tyrimą buvo įtraukti 2009–2010 m. 55 vaikų nefrologijos centruose, esančiuose 12 Europos šalių (Austrijoje, Čekijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Italijoje, Lietuvoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Serbijoje, Šveicarijoje, Turkijoje, Jungtinėje Karalystėje). Pacientai buvo stebimi iki pasitraukimo iš tyrimo (pvz.: dėl nutrūkusio stebėjimo, mirties, perėjimo į gydytojų, dirbančių su suaugusiaisiais, priežiūrą ir kt.) arba iki numatytos tyrimo pabaigos 2019 m.

Pacientus į tyrimą įtraukė centrų tyrėjai, vadovaudamiesi toliau nurodytais įtraukimo kriterijais.

Įtraukimo kriterijai:

- Vaikai – nuo 6 iki 17 m.
- Apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) – nuo 10 iki 60 ml/min./1,73 m²
- Netaikoma PIT

Neįtraukimo kriterijai:

- Aktyvus sisteminis vaskulitas
- Inkstų kraujagyslių anomalijos

- Gretutinės ŠK sistemos anomalijos
- Galūnių anomalijos, trukdančios atlikti diagnostinius tyrimus

3.1. Tyrimo organizavimas

Tyrimą koordinavo aštuoni regioniniai koordinatoriai, kurie buvo centralizuotai išmokyti standartizuotų tyrimo vykdymo procedūrų. Disertantas nuo 2014 m. buvo vienas iš regioninių tyrimo koordinatorių, atsakingas už tyrimo koordinavimą Italijos, Prancūzijos, Austrijos, Vokietijos ir Lietuvos tyrimo centruose, kur atlikdavo ir tiriamųjų instrumentinius tyrimus. Disertantas taip pat buvo atsakingas už bendrą viso tyrimo organizacinių procesų koordinavimą bei tarpines duomenų analizes.

Tyrimo dalyviai buvo stebimi kas šešis mėnesius, organizuojant klinikinius vizitus, kurių metu buvo atliekamas klinikinis ir instrumentinis ištyrimas, duomenų rinkimas bei paimami kraujo ir šlapimo mėginiai centralizuotiems tyrimams. Kas 12 mėnesių vykstančių vizitų metu pacientai buvo papildomai ištiriami atliekant išsamius instrumentinius ŠK sistemos tyrimus, kurie apėmė ir PBG matavimą bei širdies ultragarsinį tyrimą. Šiuos tyrimus dalyviams atlikdavo tie patys regioniniai koordinatoriai, vadovaudamiesi griežtai apibrėžtomis standartizuotomis procedūromis.

3.2. Tiriamųjų atranka disertacijos darbui

Į disertacijos darbo analizę buvo įtraukti 4C tyrimo tiriamieji, kuriems buvo atliktas bent vienas PBG matavimas, kai jiems dar nebuvo atliekama PIT, ir kurių aGFG buvo >60 ml/min./1,73 m². Jeigu tiriamasis atitiko įtraukimo į analizę kriterijus ne pirmojo, o vėlesnio tyrimo vizito metu, šioje analizėje pastarasis vizitas buvo laikomas tyrimo pradžios vizitu. Tais atvejais, kai PBG matavimo data nesutapo su reguliaraus tyrimo vizito data, PBG matavimas buvo priskirtas artimiausiam vizitui, įvykusiam per 90 dienų nuo matavimo datos.

3.3. Pirminės ir antrinės tyrimo vertinamosios baigtys

Pirminė šio tyrimo vertinamoji baigtis:

- PBG standartinio nuokrypio balas standartizuotas ūgiui (PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$) (tyrimo pradžioje ir kintantis laike)

Antrinės šio tyrimo vertinamosios baigtys:

- Padidėjęs PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$
- KS geometrija
- LIL progresavimas

3.4. Atitikimas bioetikos reikalavimams

Tyrimą patvirtino Heidelbergo universiteto (Vokietija) etikos komitetas (leidimo numeris: S-032/2009, patvirtinimo data: 2009-05-26) ir kiekvieno tyrimo dalyvaujančio centro vietiniai etikos komitetai. Tyrimo protokolas atitinka Helsinkio deklaracijos principus. Visi tiriamieji ir jų tėvai ar įstatyminiai globėjai sutiko dalyvauti tyrimo ir pasirašė informuotų asmenų sutikimo formas.

3.5. Rinkti duomenys

Tyrimo metu buvo renkami toliau nurodyti duomenys, kurie buvo panaudoti disertacijos darbo analizei:

Tyrimo pradžioje: gimimo data, lytis, pirminė inkstų liga, tautybė, gestacinis amžius ir gimimo svoris, 24,25(OH)-vitamino D ir 25(OH)-vitamino D koncentracija.

Kas 6 mėnesius (taip pat ir pirmojo vizito metu): duomenys apie PIT pradėjimą, antropometriniai duomenys, AKS, kitų laboratorinių tyrimų rezultatai.

Kas 12 mėnesių (taip pat ir pirmojo vizito metu): širdies ultragarsinis tyrimas, PBG matavimas.

Visa tyrimo metu surinkta informacija buvo įvedama į slaptažodžiu apsaugotą internetinę duomenų bazę (www.4c-study.org).

3.6. Duomenų rinkimo procedūros

AKS matavimas

Sistolinio ir diastolinio AKS matavimus gydytojo kabinete atliko vietiniai tyrėjai, naudojant validuotus ir tinkamai kalibruotus oscilometrinius AKS matavimo prietaisus. Analizei buvo naudojamas trijų su vienos minutės pertraukomis atliktų AKS matavimų rezultatų vidurkis.

PBG matavimas

Miego arterijos-šlaunies PBG buvo matuojamas naudojant „Vicorder“ oscilometrinių prietaisą („Skidmore Medical“, Vokietija), kuris nustatydamas pulso bangą naudoja dvi manžetes (miego arterijos ir šlaunies).

Tiriamieji buvo tiriami tylioje aplinkoje, 15 minučių pabuvus ramybėje. Tyrimai buvo atliekami gulimoje padėtyje, pakėlus galvą ir pečius 30° kampu. Tyrimo metu nebuvo leidžiama kalbėti ar judėti. Siekiant apskaičiuoti PB keliavimo atstumą, buvo išmatuoti šie atstumai: nuo virškrūtikaulinės įdubos iki bambos (VK-B), nuo bambos iki šlaunies manžetės vidurio (B-Š) ir nuo kaklo manžetės vidurio (K) iki VK. PB keliavimo atstumas buvo apskaičiuotas pagal šią formulę: $[(VK-B) + (B-Š)] - [VK-K]$. Iš viso buvo atliekami trys matavimai, kurių metu gauta bent 10 geros kokybės PB, o analizei buvo naudotas šių trijų matavimų vidurkis.

Širdies ultragarsinis tyrimas

Transtorakalinis širdies ultragarsinis tyrimas buvo atliekamas vadovaujantis Amerikos echokardiografijos draugijos

rekomendacijomis. (60) KS matmenys: tarpkilvelinės pertvaros (TSP) ir KS užpakalinės sienelės (KSUS) storiai bei KS vidinis diametras (KSVD) buvo matuojami diastolės pabaigoje, ilgojoje parasternalinėje ašyje, naudojant M režimą. Širdies ultragarsinis tyrimas buvo atliekamas naudojant „Acuson P50“ („Siemens Healthcare“) prietaisą, o skaitmeniniai DICOM formato vaizdai buvo analizuoti naudojant „Syngo“ („Syngo US Workplace, Siemens Medical Solutions, USA Inc“) vaizdų analizės programinę įrangą.

Laboratoriniai tyrimai

Kraujo ir šlapimo mėginiai buvo paimami tyrimo vizitų metu ir nedelsiant perkeliama saugoti -80°C temperatūroje. Kreatinino, kalcio, albumino, šlapimo rūgšties, bendrojo cholesterolio, trigliceridų, didelio tankio lipoproteinų (DTL) bei mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio, didelio jautrumo C-reaktyviojo baltymo (CRB), 24,25(OH)-vitamino D ir 25(OH)-vitamino D koncentracija serume bei albumino-kreatinino santykis šlapime (šAKS) buvo tiriami centrinėje validuotoje laboratorijoje.

Hemoglobino, parathormono (PTH), bikarbonatų ir feritino koncentracijos buvo tiriamos tyrimo centrų laboratorijose, o šių tyrimų rezultatus į duomenų bazę suvedavo tyrėjai.

3.7. Duomenų apibrėžimai ir transformacijos

Pirminės inkstų ligos buvo suklasifikuotos į įgimtas inkstų ir šlapimo takų anomalijas (IŠTA), glomerulopatijas, LIL po ūminio inkstų pažeidimo (ŪIP), tubulointersticines ligas ir kitas ligas.

Mažais pagal gestacinį amžių (MGA) tiriamaisiais buvo laikomi tie tiriamieji, kurių gimimo svoris buvo žemiau 10-ojo procentilio.

Apskaičiuojant SNB, ūgis ir kūno masės indeksas (KMI) buvo standartizuoti pagal amžių ir lytį, vadovaujantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) augimo kreivių duomenimis. (61) Apskaičiuojant

KMI SNB buvo naudojamas ūgio-amžius (amžius, atitinkantis tiriamojo ūgiui identiško 50-ojo ūgio procentilio amžių). Vyresnių nei 20 metų pacientų ūgio ir KMI SNB reikšmės buvo apskaičiuojamos naudojant normalių reikšmių duomenis, skirtus 19 metų individams.

Žemas ūgis buvo apibrėžtas kaip ūgio SNB žemiau 3-ojo procentilio (žemiau $-1,88$ SNB). (62) Kūno sandara: nutukimas, antsvoris ir nepakankamas svoris buvo atitinkamai apibrėžti kaip KMI SNB >2 , >1 ir <-2 pagal PSO apibrėžimus. (61)

Sistolinis ir diastolinis AKS buvo standartizuoti pagal amžių, lytį ir ūgį, apskaičiuojant SNB vadovaujantis visuotinai priimtomis vaikų AKS normaliomis reikšmėmis. (63) Vyresnių nei 17 metų pacientų AKS SNB buvo apskaičiuojamas naudojant normalių reikšmių duomenis, skirtus 17 metų amžiaus pacientams. Arterinė hipertenzija buvo apibrėžta pagal Europos kardiologų draugijos rekomendacijas kaip sistolinis ir (arba) diastolinis AKS, aukštesnis nei 95-asis procentilis ($>1,645$ SNB). (64)

Apskaičiuotas GFG buvo skaičiuojamas pagal atnaujintą Schwartz lygtį $aGFG = \frac{K \times \text{ūgis (cm)}}{\text{Kreatinino koncentracija serume } (\frac{mg}{dL})}$ ($K=0,413$). (65) LIL stadijos buvo nustatytos pagal KDIGO rekomendacijas (1 lentelė). (66)

1 lentelė. LIL stadijos pagal aGFG (KDIGO rekomendacijos).

LIL stadija	aGFG (ml/min./1,73 m ²)
1	≥ 90
2	60–89
3	30–59
4	15–29
5	<15

Proteinurija buvo apibrėžta kaip šAKS >30 mg/g, o nefrozinio lygmens proteinurija kaip šAKS >2 200 mg/g.

LIL progresavimas buvo apibrėžtas kaip laikas iki sudėtinio įvykio: aGFG sumažėjimas 50 % ir daugiau, aGFG <10 ml/min./1,73 m² arba PIT pradėjimas, priklausomai nuo to, kuris įvyko anksčiau. Jeigu aGFG sumažėjimas 50 % įvyko tarp dviejų tyrimo vizitų, įvykio laikui nustatyti buvo naudojama paprasta tiesinė interpoliacija.

KS masė (KSM) buvo apskaičiuota naudojant 2D širdies ultragarsinio tyrimo duomenis (TSP, KSUS ir KSVD) pagal Devereux lygtį. (67) KSM indeksas (KSMI) buvo apskaičiuotas naudojant naują, nuo amžiaus nepriklausomą KSMI lygtį: $KSMI = \frac{KSM}{\text{ūgis}^{2,16+0,09}}$. KS hipertrofija (KSH) buvo apibrėžta naudojant vieną, nuo amžiaus nepriklausomą ribinę KSMI reikšmę >45 g/m^{2,16}. (68)

Santykinis sienelės storis (SST) buvo apskaičiuotas pagal šią lygtį: $SST = \frac{TSP+KSUS}{KSVD}$. SST buvo normalizuotas pagal amžių naudojant De Simone et al. pasiūlytą lygtį: *normalizuotas SST* = SST – 0,005 × 10, o normalizuoto rodiklio reikšmės, viršijančios 95-ąjį procentilį (0,38), buvo laikomos KS koncentrinės remodeliacijos požymiu. (69)

Remiantis KSMI ir SST rezultatais, buvo nustatyta KS geometrija (2 lentelė).

2 lentelė. KS geometrijos klasifikacija pagal KSMI ir SST.

KS geometrija	KSMI	SST
Normali	≤45	≤0,38
Koncentrinė remodeliacija	≤45	>0,38
Koncentrinė KSH	>45	>0,38
Ekcentrinė KSH	>45	≤0,38

PBG reikšmės buvo standartizuotos pagal amžių / ūgį ir lytį, apskaičiuojant SNB, vadovaujantis publikuotomis normaliomis reikšmėmis, skirtomis 6–18 metų vaikams, matuojant PBG „Vicorder“ prietaisu. (16) Padidėjęs (nenormalus) PBG buvo apibrėžtas kaip PBG SNB reikšmės, viršijančios 95-ąjį procentilį ($>1,645$ SNB).

Visi laboratorijų tyrimų rezultatai, kurie buvo žemiau nustatymo ribos (NR), buvo išreikšti kaip \sqrt{NR} .

3.8. Statistinė analizė

Visų tolydžiųjų kintamųjų atitikimas normaliajam skirstiniui buvo patikrintas lyginant vidurkius ir medianas, vizualiai vertinant duomenų pasiskirstymą histogramose bei QQ grafikuose. Tolydieji kintamieji buvo aprašomi naudojant vidurkį ir standartinį nuokrypį (\pm SN) arba medianą ir interkvartilinį intervalą (IKI), priklausomai nuo duomenų skirstinio normalumo. Nenormaliai pasiskirstę duomenys buvo transformuoti juos logaritmuojant. Kategoriniai duomenys buvo aprašyti naudojant dažnius. Išskirtys buvo identifikuotos atliekant kraštutinių verčių analizę (duomenys žemiau 0,005 arba aukščiau 0,995 kvintilio).

Ūgio, KMI ir PBG SNB buvo apskaičiuoti taikant LMS metodą (70) pagal publikuotas normalių reikšmių L, M ir S reikšmes. AKS SNB reikšmės buvo apskaičiuotos taikant anksčiau publikuotas regresijos lygtis. (63)

Dviejų nepriklausomų grupių tolydieji kintamieji buvo lyginami taikant parametrinius (dviejų grupių Student T) arba neparametrinius (Mann-Whitney U) kriterijus. Daugiau nei dviejų nepriklausomų grupių tolydieji kintamieji buvo lyginami tarpusavyje taikant parametrinius (ANOVA) arba neparametrinius (Kruskal-Wallis) testus. Dažnių pasiskirstymas tarp dviejų ir daugiau grupių buvo lyginamas taikant χ^2 kriterijų.

Koreliacija tarp dviejų tolydžiųjų kintamųjų buvo vertinta apskaičiuojant Pierson (normalus skirstinys) arba Spearman (nenormalus skirstinys) koeficientus. Kitų kintamųjų įtakai koreguota koreliacija tarp dviejų kintamųjų buvo vertinta apskaičiuojant dalinį koreliacijos koeficientą.

Siekiant nustatyti įvairių kintamųjų ryšį su tolydžiosiomis (PBG SNB_{ūgiui}, SST ir KSMI) ar kategorinėmis (padidėjęs PBG, koncentrinė remodeliacija, KSH) vertinamosiomis baigtimis, buvo atitinkamai sudaryti vieno kintamojo tiesinės ir logistinės regresijos modeliai. Kintamieji, kurių p reikšmė buvo <0,20 vieno kintamojo tiesinėje regresijoje, buvo toliau įtraukti į daugybinių kintamųjų tiesinės regresijos modelių sudarymą. Siekiant nustatyti kintamuosius, kurie tyrimo pradžioje buvo nepriklausomai susiję PBG SNB, SST ir KSMI, sudaryti daugybinių kintamųjų mišraus poveikio tiesinės regresijos modeliai su atsitiktiniu centru efektu. Papildomai buvo sudaryti bendrieji daugybinių kintamųjų tiesinės regresijos modeliai su žingsnine (priekine ir atgaline) kintamųjų atranka, nustatant įtraukimo kriterijų kaip $p < 0,20$, o palikimo modelyje – kaip $p < 0,10$ bei parenkant modelį pagal Akaike informacijos kriterijų (AIK). Siekiant nustatyti kintamuosius, kurie yra nepriklausomai susiję su kategorinėmis vertinamosiomis baigtimis (KSH ir koncentrinė KS remodeliacija), buvo atitinkamai sudaryti daugybinių kintamųjų logistinės regresijos modeliai su žingsnine kintamųjų atranka, naudojant anksčiau aprašytus kriterijus.

Longitudiniai PBG SNB_{ūgiui} pokyčiai tyrimo eigoje buvo pavaizduoti vizualiai sudarant bendrąjį pridėtinį mišrių poveikių modelį (angl. „generalized additive mixed effects model“) su penalizuotu fiksuotu netiesiniu laiko efektu ir tiriamajam specifiniais sankirtos taškais bei nuolydžiais. Siekiant nustatyti įvairių kintamųjų ryšį su PBG (absoliučiomis reikšmėmis ir SNB_{ūgiui}) laiko atžvilgiu, buvo sudaryti daugybinių kintamųjų tiesinės longitudinalinės mišrių poveikių regresijos modeliai su tiriamajam specifiniais sankirtos taškais ir nuolydžiais. Papildomai buvo sudarytas atskiras modelis, kuriame buvo vertinama dviejų kryptų sąveika tarp kintamųjų ir

laiko, siekiant įvertinti, ar kintamųjų ryšys su vertinamosios baigtimis laiko atžvilgiu buvo stabilus ar kintantis. Trūkstami kintamųjų duomenys buvo užpildomi atliekant daugybinį reikšmių įrašymą taikant MICE (angl. „Multivariate Imputation by Chained Equations“) algortimą. Sudarant šiuos longitudinalinius modelius, tiriamųjų duomenų naudojimas buvo sustabdytas tiriamiesiems sulaukus 17 metų, nes šioje amžiaus grupėje nėra nustatyta normalių reikšmių. Kad dėl šio duomenų naudojimo sustabdymo nebūtų prarandama reikšminga informacija ir siekiant patikrinti modelių stabilumą, buvo papildomai sudaryti longitudinaliniai modeliai su absoliučiomis PBG reikšmėmis (koreguoti absoliučiam ūgiui).

PBG SNB_{ūgiui} ryšys su LIL progresavimu buvo įvertintas sudarant Kaplan-Meier išgyvenamumo kreives pagal PBG SNB_{ūgiui} tertiles ir jas palyginant pagal *log-rank* testą. Taip pat buvo sudaryti du Cox proporcinės rizikos regresijos modeliai (su PBG SNB_{ūgiui} ir be jos tyrimo pradžioje), siekiant įvertinti PBG SNB_{ūgiui} ryšį su LIL progresavimu nepriklausomai nuo kitų kintamųjų.

Dviejų krypčių p reikšmė $<0,05$ buvo naudojama statistiškai reikšmingiems rezultatams apibrėžti. Statistinė analizė buvo atlikta naudojant SAS versiją 9.4 (SAS Inc., Cary, NC) arba R versiją 3.2.2.

Visi duomenys buvo validuoti pagal standartizuotą duomenų validavimo planą. Kiekvienais tyrimo metais buvo sukuriamos užklausos apie trūkstamus ar tinkamumo kriterijų neatitinkančius duomenis ir išsiunčiamos visiems tyrime dalyvaujantiems tyrėjams bei regioniniams koordinatoriams. Papildyti ar koreguoti duomenys buvo atnaujinami duomenų bazėje.

4. REZULTATAI

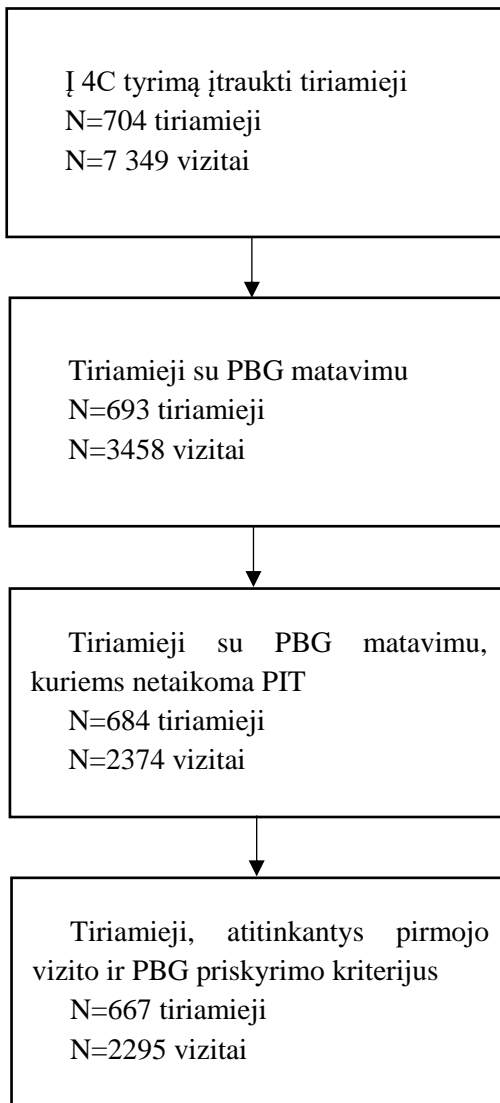
4.1. Tiriamųjų charakteristikos tyrimo pradžioje

Iš 704 į 4C tyrimą įtrauktų pacientų šio disertacijos darbo analizei iš viso buvo pasirinkti 667 pacientai ir 2295 tyrimo vizitai, atitinkantys „Metodų“ skyriuje nurodytus įtraukimo kriterijus. Tiriamųjų ir jų vizitų atrankos schema pavaizduota 1 paveikslėlyje.

Berniukai sudarė 65,5 % tiriamųjų, o vidutinis tiriamųjų amžius tyrimo pradžioje buvo $12,2 \pm 3,35$ metų. Dauguma pacientų buvo kaukazičiai (90,8 %) ir 18,1 % buvo MGA. Daugumos tiriamųjų KMI buvo normalus, o 8,1 %, 18,3 % ir 5,1 % atitinkamai nustatytas nepakankamas svoris, antsvoris ir nutukimas. Vidutinis ūgio SNB buvo $-1,34 \pm 1,35$ ir apytiksliai trečdalis (30,3 %) tiriamųjų buvo žemo ūgio.

Dažniausia pirminė inkstų liga buvo IIŠTA (69,6 %), o likusias sudarė tubulointerstinės ligos (12,3 %), glomerulopatijos (8,6 %), LIL po ŪIP (5,3 %) ir kitos ligos (4,4 %). Vidutinis aGFG tyrimo pradžioje buvo $26,9 \pm 11,6$ ml/min./1,73 m² ir atitinkamai 36,7 %, 47,8 % ir 15,4 % tiriamųjų atitiko LIL 3, 4 ir 5 ir stadijas. Daugumai vaikų nustatyta proteinurija (87,4 %), o 13,2 % visų tiriamųjų proteinurija buvo nefrozinio lygmens. Vidutinis sistolinio ir diastolinio AKS SNB buvo atitinkamai $0,83 \pm 1,35$ ir $0,69 \pm 1,08$; 28,2 % tiriamųjų nustatyta arterinė hipertenzija matuojant AKS gydytojo kabinete.

Tiriamųjų klinikinės ir laboratorinės charakteristikos tyrimo pradžioje bei stebėjimų su netrūkstamais duomenimis skaičius (N steb.) pateikiami 3 lentelėje.



1 paveikslėlis. Tiriamųjų atrankos schema.

3 lentelė. Tiriamųjų charakteristikos tyrimo pradžioje: visa tyrimo imtis ir skirstant pagal LIL stadijas.

	Visi (n=667)	N steb.	LIL 3 (n=245)	LIL 4 (n=319)	LIL 5 (n=103)	p reikšmė
Amžius, metai	12,2 ± 3,35	667	12,2 ± 3,22	12 ± 3,46	12,7 ± 3,31	0,16
Vyriška lytis, %	437 (65,5)	667	152 (62)	219 (68,7)	66 (64,1)	0,25
Etniškumas, %		667				
Kaukaziečiai	599 (90,8)		222 (90,6)	284 (89)	93 (90,3)	0,81
Ne kaukaziečiai	68 (10,2)		23 (9,4)	35 (11)	10 (9,7)	
Mažas gimimo svoris pagal GA, %	104 (18,1)	574	38 (17,9)	52 (18,9)	14 (16,1)	0,83
KMI, kg/m²	18,4 ± 3,84	665	18,6 ± 3,96	18,2 ± 3,74	18,6 ± 3,9	0,40
KMI SNB	0,12 ± 1,27	643	0,08 ± 1,27	0,12 ± 1,3	0,18 ± 1,2	0,79
Nepakankamas svoris, %	54 (8,1)	643	18 (7,4)	31 (9,7)	5 (4,9)	0,25
Atsvoris, %	122 (18,3)	643	49 (20)	51 (16)	22 (21,4)	0,32
Nutukimas, %	34 (5,1)	643	13 (5,3)	16 (5)	5 (4,9)	0,98
Ūgis, cm	141 ± 20,1	667	143 ± 19,2	139 ± 20,9	142 ± 19,3	0,11
Ūgio SNB	-1,34 ± 1,35	667	-1,07 ± 1,24 ^{ab}	-1,45 ± 1,41	-1,6 ± 1,34	0,0004
Žemas ūgis, %	202 (30,3)	667	53 (21,6)	110 (34,5)	39 (37,9)	0,0008
Svoris, kg	38,2 ± 15,8	667	39,5 ± 16	37,1 ± 16,2	38,6 ± 14,1	0,19
Diagnozė, %		667				
ĮŠTA	464 (69,6)		169 (69)	231 (72,4)	64 (62,1)	
Glomerulopatijos	57 (8,6)		18 (7,4)	25 (7,8)	14 (13,6)	0,04
LIL po ŪIP	35 (5,3)		19 (7,8)	12 (3,8)	4 (3,9)	
Tubulointerstinės ligos	82 (12,3)		24 (9,8)	43 (13,5)	15 (14,6)	
Kitos ligos	29 (4,4)		15 (6,1)	8 (2,5)	6 (5,8)	
Sistolinis AKS, mmHg	112 ± 14,9	667	113 ± 14,6	111 ± 15 ^b	117 ± 14	0,002
Sistolinio AKS SNB	0,83 ± 1,35	667	0,86 ± 1,33	0,7 ± 1,38 ^b	1,14 ± 1,29	0,01
Diastolinis AKS, mmHg	69,1 ± 12,3	667	70,1 ± 11,9 ^a	67,4 ± 12,5 ^b	72,2 ± 12,2	0,0007
Diastolinio AKS SNB	0,69 ± 1,08	667	0,76 ± 1,05	0,55 ± 1,09 ^b	0,93 ± 1,09	0,004

Lentelės tęsinys.

	Visi (n=667)	N steb.	LIL 3 (n=245)	LIL 4 (n=319)	LIL 5 (n=103)	p reikšmė
Hipertenzija pagal AKS gydytojo kabinete, %	188 (28,2)		70 (28,6)	79 (24,8)	39 (37,9)	0,04
ŠSD, k./min.	81,9 ± 13,5	657	81,2 ± 13	82,4 ± 13,2	82,3 ± 15,5	0,53
aGFG, ml/min./1,73 m ²	26,9 ± 11,6	667	39,3 ± 7,59 ^{a,b}	22,2 ± 4,53 ^b	12 ± 2,14	<0,0001
šAKS, mg/g	327 (91,1– 1231)	660	177 (55,4– 551) ^{a,b}	436 (106– 1514) ^b	975 (336– 2286)	<0,0001
Proteinurija, %	583 (87,4)		202 (82,5)	284 (89,0)	97 (94,2)	0,005
Nefrozinio lygmens proteinurija, %	88 (13,2)		16 (6,53)	46 (14,4)	26 (25,2)	<0,0001
Hemoglobinas, g/dL	11,7 ± 1,63	650	12,1 ± 1,56 ^{a,b}	11,5 ± 1,52 ^b	11,1 ± 1,82	<0,0001
Bikarbonatai serume, mmol/L	21,2 ± 3,57	646	21,7 ± 3,26 ^b	21,2 ± 3,54	20,3 ± 4,13	0,004
Feritinas, µg/l	67,5 (33– 142)	610	49,7 (25,2– 107) ^{a,b}	73,3 (38– 153)	92,9 (54– 176)	<0,0001
PTH, pmol/L	13,3 (7,53– 24,1)	645	9,54 (5,83– 15,2) ^{a,b}	15,8 (9,06– 26,4)	20,6 (10,1– 35,4)	<0,0001
CRB, mg/L	0,55 (0,23– 2,06)	667	0,52 (0,22– 1,94)	0,55 (0,22– 2,01)	0,69 (0,27– 3,47)	0,27
Cholesterolis, mg/dL	180 ± 51	665	179 ± 52,8	182 ± 48,8	180 ± 53,8	0,75
Trigliceridai, mg/dL	139 ± 76,4	266	128 ± 72,1	144 ± 71	149 ± 95,7	0,22
DTL cholesterolis, mg/dL	47,9 ± 14,3	667	49,3 ± 13,6	47,2 ± 14	46,7 ± 16,8	0,15
MTL cholesterolis, mg/dL	98,5 ± 40,1	663	95,8 ± 38,4	101 ± 40,7	97 ± 42,1	0,29
Šlapimo rūgštis, mg/dL	6,51 ± 1,81	665	6,36 ± 1,77	6,61 ± 1,88	6,53 ± 1,65	0,26
Kalcis serume, mmol/L	2,26 ± 0,18	666	2,27 ± 0,16 ^b	2,26 ± 0,17 ^b	2,21 ± 0,26	0,02
Koreguotas kalcis serume, mmol/L	2,28 ± 0,18	666	2,29 ± 0,18	2,28 ± 0,17	2,25 ± 0,21	0,09
Fosfatai serume, mmol/L	1,56 ± 0,37	667	1,46 ± 0,34 ^{a,b}	1,56 ± 0,33 ^b	1,78 ± 0,48	<0,0001
Albuminas serume, g/L	38,9 ± 5,68	666	38,8 ± 5,34	39,1 ± 5,71	38,6 ± 6,36	0,70
24,25(OH) vitaminas D, ng/mL	0,25 (0,16– 0,38)	526	0,25 (0,17– 0,39)	0,26 (0,16– 0,38)	0,22 (0,12– 0,33)	0,13

Lentelės tęsinys.

	Visi (n=667)	N steb.	LIL 3 (n=245)	LIL 4 (n=319)	LIL 5 (n=103)	p reikšmė
25(OH) vitaminas D, ng/mL	10,7 (6,29– 17,4)	526	12,4 (7,19– 18,2)	10,3 (5,74– 16,3)	10,5 (6,31– 21,5)	0,15
Log-šAKS	5,70 ± 1,81	659	5,07 ± 1,80 ^{a,b}	5,90 ± 1,76 ^b	6,59 ± 1,44	<0,0001
Log-CRB	-0,25 ± 1,60	667	-0,30 ± 1,61	-0,30 ± 1,55	0,02 ± 1,74	0,17
Log-feritinas	4,24 ± 1,05	610	3,99 ± 1,02 ^{a,b}	4,32 ± 1,06	4,57 ± 0,93	<0,0001
Log-PTH	2,58 ± 1,03	645	2,23 ± 0,84 ^{a,b}	2,73 ± 1,06	2,93 ± 1,12	<0,0001
Log-24,25(OH) vitaminas D	-1,43 ± 0,83	526	-1,38 ± 0,73	-1,41 ± 0,88	-1,60 ± 0,88	0,10
Log-25(OH) vitaminas D	2,30 ± 0,89	526	2,36 ± 0,84	2,23 ± 0,90	2,36 ± 0,99	0,29

a) $P < 0,05$, palyginti su LIL 4

b) $P < 0,05$, palyginti su LIL 5

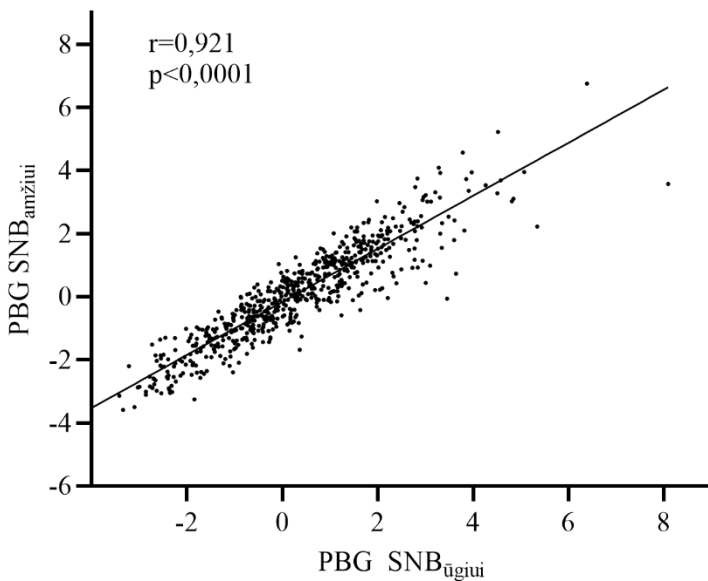
4.2. PBG apibūdinimas tyrimo pradžioje

Vidutinis PBG tyrimo pradžioje buvo $4,9 \pm 0,83$ m/s, o vidutinis PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$ buvo $0,31 \pm 1,65$ (4 lentelė). Iš viso 128 (19,2 %) tiriamieji tyrimo pradžioje turėjo nenormaliai padidėjusį PBG (>95 procentilio pagal ūgį ir lytį).

4 lentelė. PBG apibūdinimas tyrimo pradžioje.

	Vidurkis	SN	Mediana	Min.	Maks.	K1	K3
PBG, m/s	4,9	0,83	4,84	3,04	8,68	4,32	5,36
PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$	0,31	1,65	0,25	4,89	8,09	0,75	1,37
PBG $SNB_{\text{amžiui}}$	0,09	1,51	0,09	4,31	6,76	0,94	1,09

Stebėta reikšminga tiesioginė PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$ ir PBG $SNB_{\text{amžiui}}$ koreliacija ($r=0,921$, $p < 0,0001$; 2 pav.).



2 paveikslėlis. Koreliacija tarp PBG SNB_{ūgiui} ir PBG SNB_{amžiui} tyrimo pradžioje.

PBG SNB_{ūgiui} buvo vidutiniškai $0,21 \pm 0,66$ SNB didesnis už PBG SNB_{amžiui} ir didesnei proporcijai pacientų nustatytas padidėjęs PBG naudojant standartizaciją ūgiui ($n=128$, 19,2 %), palyginti su standartizacija amžiui ($n=95$, 14,2 %) (5 lentelė).

5 lentelė. Nenormaliai padidėjusio PBG SNB dažnių pasiskirstymas taikant standartizaciją amžiui ir ūgiui.

PBG SNB _{amžiui}	PBG SNB _{ūgiui}		
	Normalus	Nenormalus	Iš viso
Normalus	522	50	572 (85,8 %)
Nenormalus	17	78	95 (14,2 %)
Viso	539 (80,8 %)	128 (19,2 %)	$p<0,0001$

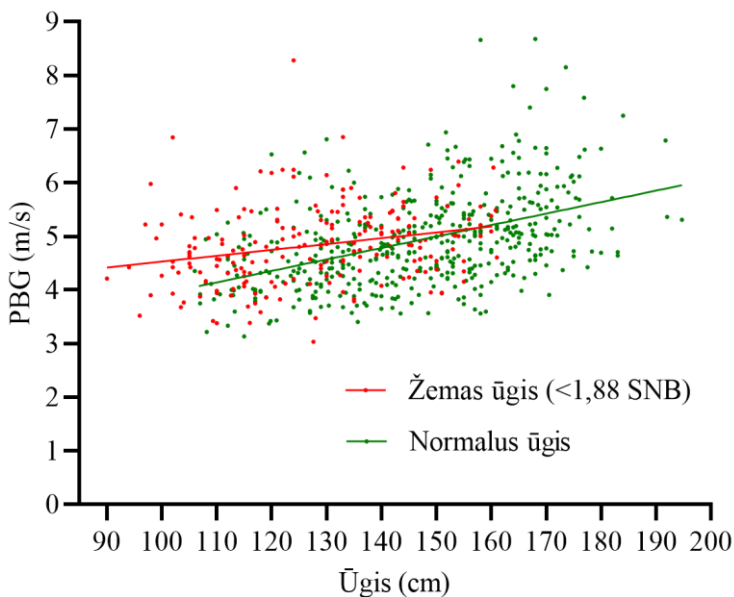
Nustatyta atvirkštinė koreliacija tarp amžiaus ir PBG SNB_{ūgiui} ($r = -0,131$, $p = 0,001$) bei PBG SNB_{amžiui} ($r = -0,093$, $p = 0,02$), taip pat tarp ūgio SNB ir PBG SNB_{ūgiui} ($r = -0,258$, $p < 0,0001$), bet ne PBG SNB_{amžiui} ($r = 0,026$, $p = 0,50$).

Skirtumas tarp PBG SNB_{ūgiui} ir PBG SNB_{amžiui} buvo atvirkščiai susijęs su amžiumi ($r = -0,140$, $p = 0,000$) ir ūgio SNB ($r = -0,771$, $p < 0,0001$), tačiau nesiskyrė tarp berniukų ir mergaičių ($0,21 \pm -0,72$ ir $0,21 \pm 0,52$, $p = 0,97$).

Lyginant žemo ir normalaus ūgio pacientų absoliučias PBG reikšmes pagal absoliutų pacientų ūgį, nustatyta, kad žemo ūgio pacientai turėjo didesnes absoliučias PBG reikšmes (3 pav.). Stratifikavus tiriamųjų imtį pagal ūgio kvintiles, absoliučios PBG reikšmės taip pat buvo didesnės žemo ūgio vaikų grupėje. Šis reikšmingas grupių skirtumas pastebėtas tik žemesnio ūgio intervaluose (didžiausių ūgio reikšmių kvintilė buvo neįtraukta į skaičiavimus todėl, kad toje grupėje nebuvo tiriamųjų, kurie būtų žemo ūgio pagal amžių; 6 lentelė).

6 lentelė. Absoliučių PBG reikšmių palyginimas tarp žemo ir normalaus ūgio tiriamųjų stratifikuojant pagal ūgio kvintiles.

Ūgis (cm)	Normalus ūgis	Žemas ūgis	p reikšmė
≤122	4,31 ± 0,67 (n=50)	4,59 ± 0,70 (n=85)	0,02
122–135	4,61 ± 0,69 (n=90)	4,98 ± 0,94 (n=44)	0,03
135–148	4,69 ± 0,64 (n=88)	5,01 ± 0,46 (n=46)	0,001
148–160	5,04 ± 0,85 (n=111)	4,99 ± 0,70 (n=24)	0,77



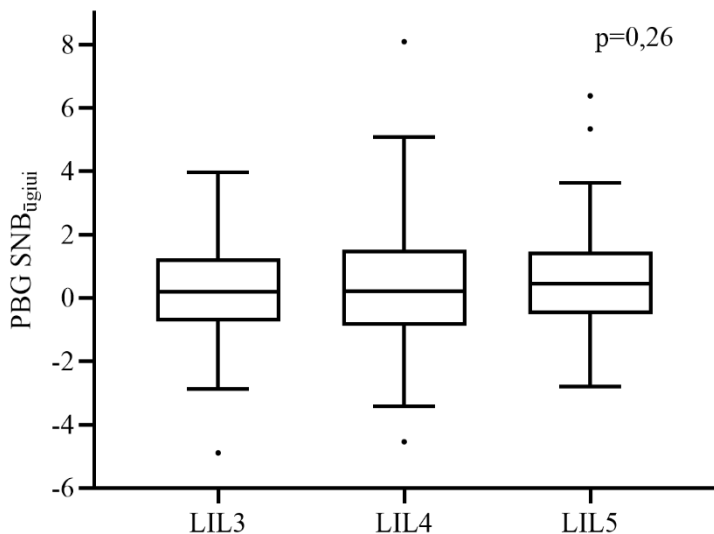
3 paveikslėlis. Absoliučių PBG ir absoliučių ūgio reikšmių koreliacija stratifikuojant tiriamuosius pagal žemą ir normalų ūgį.

4.3. Su PBG tyrimo pradžioje susiję veiksniai

PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$ (4 pav.) reikšmės ir nenormaliai padidėjusio PBG dažniai nesiskyrė tarp skirtingų LIL stadijų (7 lentelė). PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$ taip pat nekoreliavo su aGFG ($r = -0,032$, $p = 0,42$).

7 lentelė. Nenormaliai padidėjusio PBG pasiskirstymas pagal LIL stadijas.

	LIL3 (n=245)	LIL4 (n=319)	LIL5 (n=103)	p reikšmė
Padidėjęs PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$, %	39 (15,9)	71 (22,3)	85 (17,5)	0,15



4 paveikslėlis. PBG SNB_{ūgiui} pagal LIL stadijas.

Atliekant vieno kintamojo tiesinę regresiją, PBG SNB_{ūgiui} buvo reikšmingai tiesiogiai susijęs su jaunesniu amžiumi, mažesniu ūgio SNB, didesniu sistolinio ir diastolinio AKS SNB, didesniu ŠSD, didesne bendrojo cholesterolio ir trigliceridų, mažesne šlapimo rūgšties, didesne fosfatų serume koncentracija, didesniu log-šAKS, mažesniu log-feritinu, didesniu log-PTH ir mažesniu log-25(OH) vitaminu D (8 lentelė).

8 lentelė. PBG SNB_{ūgiui} vieno kintamojo tiesinė regresija su įvairias nepriklausomais kintamaisiais tyrimo pradžioje.

	Tiesinė regresija (PBG SNB_{ūgiui})	
	Įvertis	p reikšmė
Amžius, metai*	-0,064	0,0007
Moteriška lytis*	0,249	0,06
Diagnozė (plg. su IIŠTA)		
Glomerulopatijos	-0,315	0,32
LIL po ŪIP	-0,396	0,29
Tubulointerstininės ligos	-0,456	0,27
Kitos ligos	-0,17	0,63
MGA	0,094	0,60
KMI, SNB	0,006	0,90
Ūgis, SNB*	-0,346	<0,0001
Sistolinis AKS, SNB	0,423	<0,0001
Diastolinis AKS, SNB*	0,560	<0,0001
ŠSD, k./min.*	0,017	0,0005
aGFG, ml/min./1,73 m²*	-0,005	0,42
Hemoglobinas, g/dL	-0,027	0,50
Bikarbonatai serume, mmol/L*	-0,028	0,12
Bendras cholesterolis, mg/dL*	0,003	0,05
MTL-cholesterolis, mg/dL	0,003	0,07
DTL-cholesterolis, mg/dL	-0,003	0,44
Trigliceridai, mg/dL	0,003	0,05
Šlapimo rūgštis serume, mg/dL*	-0,076	0,03
Kalcis serume, mmol/L	-0,37	0,29
Koreguotas kalcis serume, mmol/L	0,182	0,60
Fosfatai serume, mmol/L*	0,337	0,05
Albuminas serume, g/L*	-0,019	0,09
Log-šAKS*	0,162	<0,0001
Log-feritinas*	-0,153	0,02
Log-CRB	0,045	0,25
Log-PTH*	0,158	0,01
Log-24,25(OH) vitaminas D*	-0,115	0,20
Log-25(OH) vitaminas D*	-0,298	0,0003

*Nurodyti kintamieji buvo pasirinkti daugybinių kintamųjų tiesinės regresijos modeliams sudaryti

4.3.1. PBG SNB_{ūgiui} daugybinių kintamųjų tiesinės regresijos modeliai tyrimo pradžioje

Visi kintamieji, kurių p reikšmė vieno kintamojo tiesinėje regresijoje buvo $<0,20$, buvo pasirinkti daugybinių kintamųjų modeliams sudaryti, papildomai į juos įtraukiant aGFG.

Reikšmingo tiesiškumo tarp kintamųjų atveju (sistolinio ir diastolinio AKS SNB ($r=0,651$, $p<0,0001$), bendojo cholesterolio ir MTL cholesterolio ($r=0,892$, $p<0,0001$)) buvo pasirinkti kintamieji su stipresniu poveikiu (vertinant įvertį ir p reikšmes). Trigliceridų koncentracija nebuvo įtraukta į modelius dėl didelio trūkstatų stebėjimų skaičiaus (valgiusių (angl. „non-fasting“) tiriamųjų reikšmės).

Mišrių poveikių daugybinių kintamųjų tiesinės regresijos modelyje su PBG SNB_{ūgiui}, kaip priklausomu kintamuoju ir atsitiktiniu centro poveikiu, jaunesnis amžius, mažesnis ūgio SNB, didesnis diastolinio AKS SNB, mažesnis log-feritinas ir mažesnis log-25(OH)-vitaminas D buvo reikšmingai susijusę su didesniu PBG SNB_{ūgiui} (9 lentelė). Kadangi į modelį įtraukus log-25(OH)-vitamino D reikšmės, reikšmingai sumažėjo imties dydis ($n=475$, dėl trūkstatų reikšmių), papildomai buvo atlikta jautrumo analizė sudarant modelį be šio kintamojo. Naujajame modelyje ($n=595$) buvo nustatytos identiškos asociacijos (duomenys nepateikiami).

Stebėti nepriklausomi kintamųjų ryšiai su PBG SNB_{ūgiui} išliko atlikus daugybinių kintamųjų tiesinę regresiją su žingsnine kintamųjų atranka (10 lentelė).

9 lentelė. PBG SNB_{ūgiui} mišrių poveikių daugybinių kintamųjų tiesinė regresija su atsitiktiniu centro poveikiu (pilnas modelis).

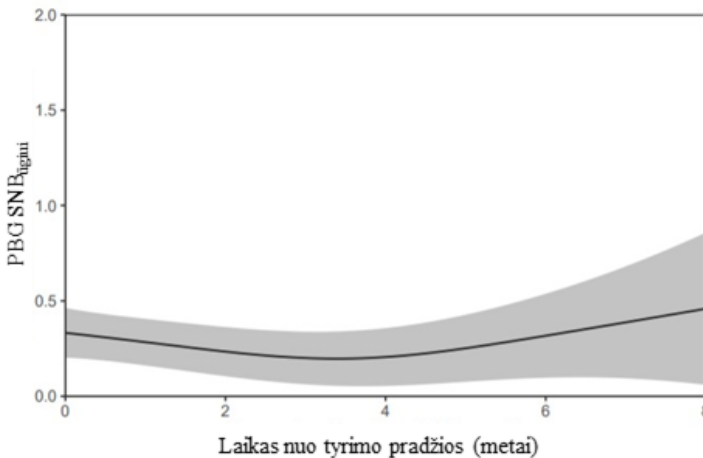
N=475; AIC 1760			
	Įvertis	SP	p reikšmė
Sankirtos taškas	0,607	1,274	0,64
Amžius, metai	-0,081	0,022	0,0002
Moteriška lytis	0,038	0,139	0,78
Ūgis, SNB	-0,292	0,052	<0,0001
Diastolinis AKS, SNB	0,501	0,064	<0,0001
ŠSD, k./min.	0,001	0,006	0,83
aGFG, ml/min./1,73 m²	-0,007	0,007	0,35
Bikarbonatai serume, mmol/L	0,0102	0,021	0,62
Bendras cholesterolis, mg/dL	0,001	0,002	0,44
Šlapimo rūgštis, mg/dL	0,034	0,038	0,38
Fosfatai serume, mmol/L	0,004	0,209	0,99
Albuminas serume, g/L	0,008	0,014	0,59
Log-feritinas	-0,157	0,067	0,02
Log-šAKS	0,017	0,046	0,71
Log-PTH	-0,023	0,074	0,76
Log-24,25(OH) vitaminas D	-0,063	0,089	0,48
Log-25(OH) vitaminas D	-0,179	0,087	0,04

10 lentelė. PBG SNB_{ūgiui} daugybinių kintamųjų tiesinės regresijos modelis tyrimo pradžioje po žingsninės kintamųjų atrankos.

N=475; AIC=848,3; R ² =0,27			
	Įvertis	SP	p reikšmė
Sankirtos taškas	1,810	0,442	<0,0001
Amžius, metai	-0,079	0,021	0,0002
Ūgis, SNB	-0,332	0,050	<0,0001
Diastolinis AKS, SNB	0,478	0,061	<0,0001
Log-feritinas	-0,158	0,065	0,01
Log-25(OH) vitaminas D	-0,287	0,075	0,0001

4.4. PBG SNB_{ūgiui} kitimas laike ir su juo susiję veiksniai

Tiriamųjų stebėjimo trukmės mediana buvo 1,7 metai (0–3,3 metų), o didžiausias stebėjimo laikas buvo 8,7 metai. PBG SNB_{ūgiui} kitimas laiko atžvilgiu buvo netiesiškas: PBG SNB_{ūgiui} iki ketvirtųjų tyrimo metų mažėjo nedaug, o toliau nedaug didėjo (5 pav.).



5 paveikslėlis. PBG SNB_{ūgiui} kitimas laiko atžvilgiu per tam tikrą stebėjimo periodą (pilkas plotas atitinka 95 % PI).

Kintamieji, kurie buvo pasirinkti sudarant longitudinalinius mišrių poveikių modelius, buvo atrinkti remiantis klinikine reikšme ir tyrimo pradžioje sudarytų regresijos modelių rezultatais. Buvo atliktos dvi atskiros longitudinalinės analizės: su PBG $SNB_{\bar{u}giui}$ ir su absoliučiomis PBG reikšmėmis kaip priklausomais kintamaisiais, kadangi PBG $SNB_{\bar{u}giui}$ analizėje stebėjimų pasirinkimas buvo nutrauktas, kai tiriamiesiems suėjo 17 metų.

Longitudiniame modelyje su PBG $SNB_{\bar{u}giui}$, kaip priklausomu kintamuoju, laikas nuo tyrimo pradžios turėjo reikšmingą netiesinį poveikį (5 pav.). Kintamieji, susiję su didesniu PBG $SNB_{\bar{u}giui}$ laiko atžvilgiu, buvo šie: jaunesnis amžius, moteriška lytis, tubulointerstininės ligos, mažesnis ūgio SNB, didesnis diastolinio AKS SNB, didesnė hemoglobino bei MTL cholesterolio koncentracija, didesnis log-šAKS ir mažesnis log-feritinas (11 lentelė).

Į modelį įtraukus kintamųjų sąveiką su laiku, didesnės PBG $SNB_{\bar{u}giui}$ reikšmės buvo susijusios su netiesiniu laiku nuo tyrimo pradžios (0,024, 95 % PI 0,006–0,041), jaunesniu amžiumi tyrimo pradžioje (–0,055, 95 % PI –0,091 – –0,020), kitomis inkstų ligomis (0,571, 95 % PI 0,026–1,117), mažesniu ūgio SNB (–0,329, 95 % PI –0,410 – –0,247), didesniu diastolinio AKS SNB (0,332, 95 % PI 0,249–0,415), didesne MTL cholesterolio koncentracija (0,003, 95 % PI 0,000–0,006), didesniu log-šAKS (0,107, 95 % PI 0,044–0,171), mažesniu log-feritinu (–0,117, 95 % PI –0,209 – –0,024) ir didesne koreguoto kalcio serume koncentracija (0,549, 95 % PI 0,011–1,086). Sąveikos su laiku analizė parodė, kad PBG $SNB_{\bar{u}giui}$ ryšys su moteriška lytimi ir ūgio SNB laiko perspektyvoje stiprėjo (atitinkamai 0,096, 95 % PI 0,014–0,177 ir 0,030, 95 % PI 0,002–0,057), o su kitomis inkstų ligomis – silpnėjo (–0,250, 95 % PI –0,450 – –0,051).

11 lentelė. Longitudinis mišrių poveikių regresijos modelis (PBG SNB_{ūgiui}) be sąveikos su laiku.

	Įvertis	95 % PI	p reikšmė
Laikas nuo tyrimo pradžios, metai	-0,124	-0,210 – -0,039	0,004
Laikas nuo tyrimo pradžios²	0,020	0,005–0,034	0,009
Amžius tyrimo pradžioje, metai	-0,052	-0,084 – -0,020	0,002
Moteriška lytis	0,271	0,068–0,474	0,009
Diagnozė (plg. su IĮŠTA)			
Glomerulopatijos	-0,105	-0,519–0,308	0,62
LIL po ŪIP	-0,010	-0,439–0,419	0,97
Tubulointerstinės ligos	0,322	0,028–0,615	0,03
Kitos ligos	0,301	-0,198–0,780	0,24
KMI, SNB	-0,051	-0,116–0,014	0,12
Ūgis, SNB	-0,295	-0,367 – -0,224	<0,0001
Diastolinis AKS, SNB	0,295	0,230–0,360	<0,0001
aGFG, ml/min./1,73 m²	0,001	-0,008–0,009	0,90
Hemoglobinas, g/dL	0,054	0,003–0,110	0,04
Bikarbonatai serume, mmol/L	0,003	-0,017–0,023	0,78
DTL cholesterolis, mg/dL	-0,004	-0,009–0,002	0,21
MTL cholesterolis, mg/dL	0,003	0,001–0,006	0,004
Koreguotas kalcis serume, mmol/L	0,236	-0,158–0,629	0,24
Albuminas serume, g/L	0,013	-0,006–0,031	0,18
Log-šAKS	0,117	0,065–0,169	<0,0001
Log-feritinas	-0,095	-0,182 – -0,008	0,03
Log-CRB	0,009	-0,031–0,050	0,65
Log-PTH	0,016	-0,054–0,085	0,66

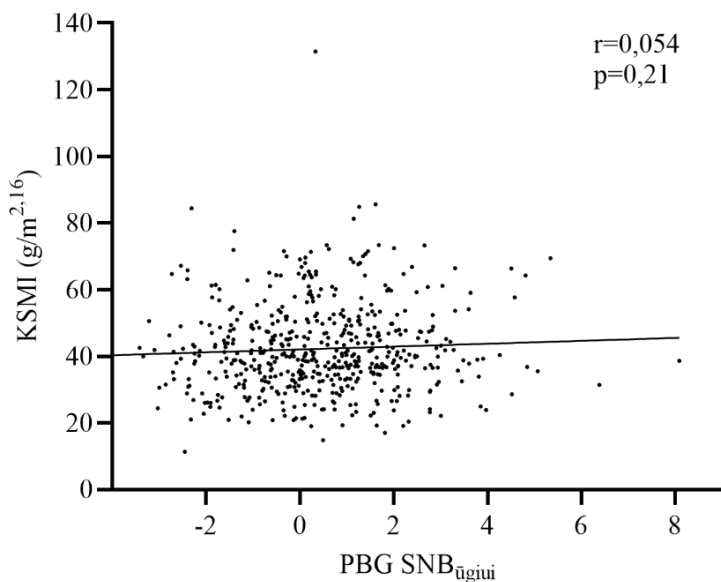
Sudarius longitudinalinį modelį su absoliučiomis PBG reikšmėmis kaip priklausomu kintamuoju, laikas nuo tyrimo pradžios turėjo netiesinį poveikį PBG (0,011, 95 % PI 0,005–0,017). Absoliutus ūgis ir amžius buvo tiesiogiai susiję su didesniu PBG laiko atžvilgiu (atitinkamai 0,070, 95 % PI 0,049–0,091 ir 0,005, 95 % PI 0,001–0,009). Lyginant su PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$ nebuvo nustatyta ryšio su lytimi ir hemoglobinu, tačiau išliko tubulointersticinių ligų (0,163, 95 % PI 0,032–0,295), didesnio diastolinio AKS SNB (0,166, 95 % PI 0,137–0,195), didesnės MTL cholesterolio koncentracijos (0,001, 95 % PI 0,000–0,002), didesnio log-šAKS (0,062, 95 % PI 0,038–0,085) ir mažesnio log-feritino (–0,039, 95 % PI –0,076 – –0,003) poveikis.

4.5. PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$ ir KS geometrija

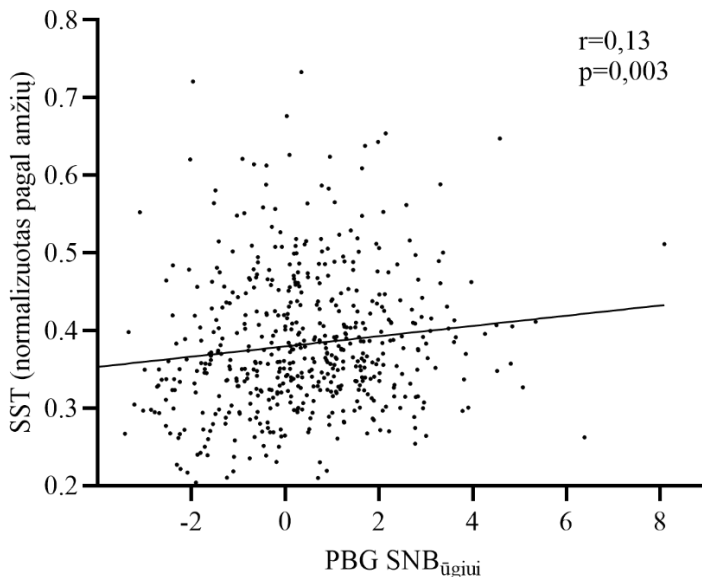
Iš viso 540 tiriamųjų turėjo širdies ultragarsinio tyrimo duomenis apie KS geometriją tyrimo pradžioje. KSMI vidurkis buvo $42,2 \pm 13,3$ g/m², o vidutinis SST (normalizuotas amžiui) tyrimo pradžioje buvo $0,38 \pm 0,09$. Apytiksliai trečdaliui tiriamųjų (n=190, 35,2 %) nustatyta KSH. Vertinant KS geometriją, 228 (42,2 %) tiriamiesiems nustatyta normali KS geometrija, 122 (22,6 %) koncentrinė KS remodeliacija, 117 (21,7 %) koncentrinė KSH, o 73 (13,5 %) – ekcentrinė KSH (12 lentelė). Tiriamieji su koncentrine KS geometrija turėjo didesnes PBG $SNB_{\text{ūgiui}}$ reikšmes (p=0,02, 12 lentelė).

12 lentelė. KS geometrijos pasiskirstymas tyrimo pradžioje ir PBG SNB_{ūgiui} reikšmės tarp tiriamųjų su skirtinga KS geometrija.

SST	KSMI	
	≤45 g/m ²	>45 g/m ²
	Normali geometrija	Ekcentrinė KSH
≤0,38	N=228 (42,2 %)	N=73 (13,5 %)
	PBG SNB _{ūgiui} =0,19 ± 1,67	PBG SNB _{ūgiui} =0,22 ± 1,66
	Koncentrinė remodeliacija	Koncentrinė KSH
>0,38	N=122 (22,6 %)	N=117 (21,7 %)
	PBG SNB _{ūgiui} =0,63 ± 1,78	PBG SNB _{ūgiui} =0,66 ± 1,55



6 paveikslėlis. PBG SNB_{ūgiui} ir KSMI koreliacija.



7 paveikslėlis. PBG SNB_{ūgiui} ir SST koreliacija.

PBG SNB_{ūgiui} nekoreliavo su KSMI ($r=0,054$, $p=0,21$; 6 pav.), tačiau nustatyta silpna reikšminga koreliacija su SST ($r=0,13$, $p=0,003$; 7 pav.). Siekiant nustatyti nepriklausomus kintamuosius, kurie reikšmingai susiję su KSMI, KSH, SST ir koncentrine KS remodeliacija, buvo sudaryti daugybinių kintamųjų tiesinės ir logistinės regresijos modeliai su žingsnine kintamųjų atranka. KSMI buvo nepriklausomai susijęs su vyresniu amžiumi, vyriška lytimi, didesniu KMI SNB, mažesniu ūgio SNB, didesniu sistolinio AKS SNB, mažesniu ŠSD, mažesniu aGFG, mažesne hemoglobino, DTL cholesterolio kalcio serume koncentracija, tačiau ne PBG SNB_{ūgiui} (13 lentelė). SST buvo nepriklausomai susijęs su mažesniu ūgio SNB, didesne fosfatų serume koncentracija ir didesniu PBG SNB_{ūgiui} (14 lentelė). KSH buvo nepriklausomai susijusi su vyresniu amžiumi, vyriška lytimi, didesniu KMI SNB, mažesniu ūgio

SNB, didesniu sistolinio AKS SNB ir mažesne DTL cholesterolio koncentracija (15 lentelė). Vieninteliai kintamieji, nepriklausomai susiję su koncentrine KS remodeliacija, buvo jaunesnis amžius ir didesnis PBG SNB_{ūgiui} (16 lentelė).

13 lentelė. KSMI daugybinių kintamųjų tiesinė regresija su žingsnine kintamųjų atranka.

N=508; R ² =0,18			
	Įvertis	SP	P reikšmė
Sankirtos taškas	71,66	8,985	0,0001
Amžius, metai	0,494	0,175	0,005
Vyriška lytis	3,549	1,164	0,002
KMI, SNB	1,301	0,449	0,004
Ūgis, SNB	-1,214	0,428	0,005
Sistolinis AKS, SNB	1,888	0,414	<0,0001
ŠSD, k./min.	-0,128	0,043	0,003
aGFG, ml/min./1,73 m²	-0,152	0,049	0,002
Hemoglobinas, g/dL	-0,919	0,365	0,01
DTL cholesterolis, mg/dL	-0,066	0,039	0,09
Kalcis serume, mmol/L	-5,744	3,167	0,07

14 lentelė. SST daugybinių kintamųjų tiesinė regresija su žingsnine kintamųjų atranka.

N=508; R ² =0,04			
	Įvertis	SP	p reikšmė
Sankirtos taškas	0,302	0,025	<0,0001
Ūgis, SNB	-0,006	0,003	0,04
Fosfatai serume, mmol/L	0,030	0,010	0,003
PBG, SNB_{ūgiui}	0,005	0,002	0,04

15 lentelė. KSH daugybinių kintamųjų logistinė regresija su žingsnine kintamųjų atranka.

	ŠS (95 % PI)	p reikšmė
Amžius, metai	1,078 (1,015–1,145)	0,01
Vyriška lytis	1,634 (1,082–2,468)	0,02
KMI, SNB	1,261 (1,070–1,486)	0,006
Ūgis, SNB	0,800 (0,689–0,929)	0,003
Sistolinis AKS, SNB	1,209 (1,047–1,396)	0,01
Hemoglobinas, g/dL	0,874 (0,773–0,987)	0,03

16 lentelė. Koncentrinės remodeliacijos daugybinių kintamųjų logistinė regresija su žingsnine kintamųjų atranka.

	ŠS (95 % PI)	p reikšmė
Amžius, metai	0,945 (0,895–0,998)	0,04
PBG, SNB_{ūgiui}	1,155 (1,037–1,286)	0,009

4.6. PBG SNB_{ūgiui} ir LIL progresavimas

Iš viso 389 tiriamieji pasiekė LIL progresavimo sudėtinę vertinamąją baigtį; laiko iki įvykio mediana buvo 2,34 metai (IKI 0,88 – 4,51). Septyniasdešimt penkiems (19,3 %) tiriamiesiems nustatytas aGFG <10 ml/min./1,73 m², 158 (40,6 %) nustatytas aGFG sumažėjimas 50 %, o 156 (40,1 %) tiriamieji pradėjo PIT. Cenzūruojantys įvykiai apibendrinti 17 lentelėje.

17 lentelė. Cenzūruojančių įvykių pasiskirstymas.

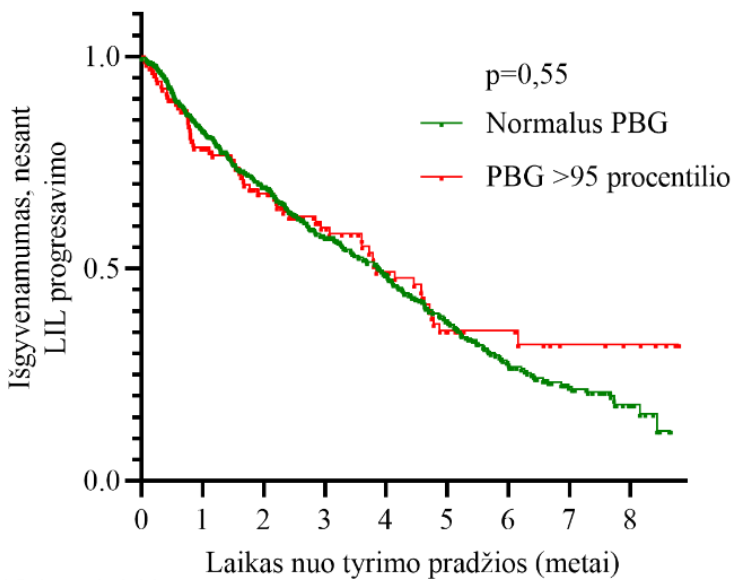
	Dažnis (%)
Tyrimo pabaiga	7 (3,3)
Tiriamąjį pageidavimas	31 (14,6)
Sekimo nutrūkimas	91 (42,9)
Tranzicija į suaugusiųjų centrą	64 (30,2)
Mirtis	2 (0,9)
Kita	17 (8)

Išgyvenamumas, nesant LIL progresavimo, nesiskyrė lyginant tiriamuosius pagal normalų ir nenormalų PBG SNB_{ūgiui} (8 pav.) bei pagal PBG SNB_{ūgiui} tertiles (9 pav.).

PBG SNB_{ūgiui} taip pat nebuvo susijęs su LIL progresavimo rizika, įtraukus jį į Cox proporcinės rizikos regresijos modelį su žinomais LIL progresavimo rizikos veiksniais (RS 0,964, 95 % PI 0,896–1,037) (18 lentelė).

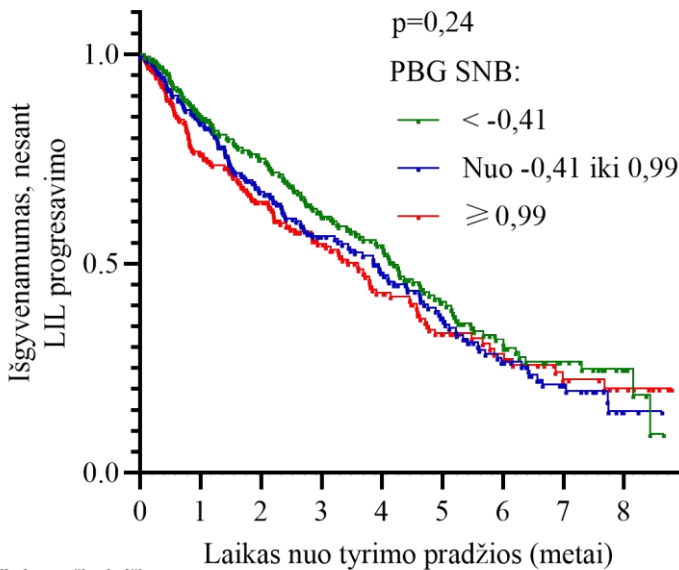
18 lentelė. Cox proporcinės rizikos išgyvenamumo regresijos modelis išgyvenamumui, nesant LIL progresavimo.

	Įvertis	Rizikos santykis (95 % PI)	p reikšmė
Moteriška lytis	-0,114	0,891 (0,707–1,124)	0,33
Amžius, metai	0,043	1,044 (1,011–1,078)	0,009
Diagnozė (plg. su IŠTA)			
Glomerulopatijos	0,412	1,510 (1,022–2,232)	0,04
LIL po ŪIP	0,582	1,790 (1,113–2,879)	0,02
Kitos ligos	0,412	1,510 (0,869–2,625)	0,14
Tubulointerstininės ligos	0,718	2,050 (1,504–2,794)	<0,0001
KMI, SNB	-0,006	0,994 (0,910–1,085)	0,89
Sistolinis AKS, SNB	0,096	1,101 (1,017–1,193)	0,02
aGFG, ml/min/1,73 m²	-0,080	0,923 (0,910–0,936)	<0,0001
Log-šAKS	0,383	1,467 (1,355–1,588)	<0,0001
PBG, SNB_{ūgiui}	-0,037	0,964 (0,896–1,037)	0,33



Rizikoje esančių skaičius									
Normalus PBG	539	394	302	224	173	106	69	39	12
PBG >95 proc.	128	88	64	45	33	20	13	7	5

8 paveikslėlis. Kaplan-Meier išgyvenamumo kreivės, nesant LIL progresavimo, pagal normalų ir padidėjusį PBG SNBūgiui.



Rizikoje esančių skaičius	0	1	2	3	4	5	6	7	8
<math>< -0,41</math>	219	172	141	107	83	48	31	18	7
Nuo -0,41 iki 0,99	222	163	119	87	69	44	28	15	3
$\geq 0,99$	226	147	106	75	54	34	23	13	7

9 paveikslėlis. Kaplan-Meier išgyvenamumo kreivės, nesant LIL progresavimo, pagal PBG SNB_{ūgiui} tertiles.

5. DISKUSIJA

Šis tyrimas yra pirmasis tokios apimties tyrimas, kuriame naudojant validuotą PBG matavimo prietaisą buvo prospektyviai tirtas vaikų, sergančių pažengusia LIL, arterijų standumas. Be to, iki šiol atliktuose tyrimuose nebuvo išsamiai nagrinėtos funkcinės padidėjusio arterijų standumo pasekmės vaikų, sergančių LIL, populiacijoje. Šio tyrimo esminiai rezultatai parodė, kad penktadaliui vaikų, sergančių LIL, nustatomas padidėjęs arterijų standumas, kuris laikui bėgant (blogėjant inkstų funkcijai) mažai kinta. Taip pat tyrimo metu identifikuota nemodifikuojamų rizikos veiksnių (jaunesnis

amžius, moteriška lytis, žemas ūgis, tubulointerstininės inkstų ligos) ir potencialiai modifikuojamų rizikos veiksnių (didesnis AKS, didesnė proteinurija, didesnė MTL-cholesterolio, mažesnė feritino ir 25(OH)-vitamino D koncentracija). Priešingai nei suaugusiųjų populiacijoje, nenustatytas PBG ryšys su LIL progresavimo rizika, tačiau PBG buvo nepriklausomas KS koncentrinės remodeliacijos rizikos veiksnys. Kartu šie radiniai padeda geriau suprasti arterijų standumo vystymosi mechanizmus sergant LIL vaikystėje ir leidžia pagrįsti PBG stebėsenos klinikinėje praktikoje naudą.

Vienas iš aktualiausių klausimų tiriant vaikų arterijų standumą yra tinkamų prietaisų ir metodikų, skirtų PBG matuoti, pasirinkimas. Šiame tyrime naudotas kasdienėje praktikoje pritaikomas oscilometrinis „Vicorder“ prietaisas, validuotas kaip tinkamas naudoti vaikų populiacijoje, su turimais normalių reikšmių duomenimis vaikams. (16,30) Netgi pasirinkus tinkamą prietaisą, labai svarbu tinkamai pasirinkti reikšmių standartizacijas. Atsižvelgiant į turimą informaciją, kad amžiui standartizuotų PBG reikšmių naudojimas gali būti susijęs su per žemų standartizuotų reikšmių nustatymu žemiems vaikams, (16) buvo rekomenduojama PBG standartizacija pagal ūgį. Ši vaikams, sergantiems LIL, svarbi rekomendacija iki šiol buvo grindžiama dviem mažos apimties tyrimais, kuriuose buvo lyginami pažengusia LIL sergantys vaikai su sveikais vaikais. (54,55) Šiame tyrime pirmą kartą palygintas normalaus ir žemo ūgio LIL sergančių vaikų PBG ir nustatyta, kad žemo ūgio vaikai išties turi didesnes PBG reikšmes, palyginti su identiško ūgio normaliai augančiais vaikais.

Nors suaugusiųjų tyrimuose nuosekliai nustatoma, kad LIL sergantys pacientai turi padidėjusį arterijų standumą (PBG), vaikų populiacijos duomenys buvo prieštaringi. (19) Sinha et al. bei Savant et al. atliktuose iki šiol didžiausios apimties tyrimuose nustatyta, kad vaikų, sergančių LIL, PBG nesiskiria nuo sveikų vaikų. (37,45) Tačiau šiuose tyrimuose tirti vaikai su lengva-vidutinio sunkumo LIL, o tiriamųjų aGFG (~63–64 ml/min./1,73 m²) buvo daugiau nei du kartus didesnis už šio disertacijos darbo tiriamųjų grupės (26,8 ml/min./1,73 m²). Lengvam inkstų funkcijos sutrikimui

nebūdingos išreikštos LIL komplikacijos, tokios kaip LIL-KML ar lėtinis uždegimas / oksidacinis stresas. Tikėtina, kad tokių pacientų kraujagyslių pažeidimas bus minimalus ir reikšmingai nesutrikdys elastinių arterijų savybių. Be to, minėtuose tyrimuose su sveikais vaikais lygintos tik vidutinės tiriamosios populiacijos PBG reikšmės, tačiau nenurodytas pacientų su nenormaliai padidėjusiu PBG skaičius. Atsižvelgiant į platų šių tyrimų tiriamųjų aGFG intervalą, tikėtina, kad vidurkio vertinimas galėjo kompensuoti blogesnę inkstų funkciją turinčių tiriamųjų rezultatus.

Iš kitos pusės, šio disertacijos darbo rezultatai atitinka kitų mažos apimties (daugiausiai atvejo-kontrolės) tyrimų, kuriuose tirti vaikai, sergantys pažengusia LIL, rezultatus. Šiuose tyrimuose beveik be išimties nustatytas didesnis LIL sergančių vaikų PBG, palyginti su sveikais tiriamaisiais. (38–44) Tačiau dėl mažos imties ir heterogeniškos tiriamųjų sudėties iki šiol atlikti tyrimai neleido patikimai įvertinti arterijų standumo padidėjimo masto ir pokyčių laiko atžvilgiu vaikams, sergantiems LIL, iki PIT pradžios. Šiame darbe pirmą kartą įvertintas padidėjusio arterijų standumo paplitimas, kuris siekė penktadalį vaikų su pažengusia LIL. Santykinis PBG stabilumas tyrimo eigoje rodo, kad PBG nėra tiesiogiai susijęs su inkstų funkcija. Tai pagrindžia ir nerastas aGFG ryšys su PBG nei tyrimo pradžioje, nei longitudinalinėje analizėje. Remiantis šiais radiniais, galima daryti prielaidą, kad PBG padidėjimas vaikystėje nėra susijęs su inkstų funkcija savaime, o tik su atskiromis LIL komplikacijomis.

Šio tyrimo metu nustatyti keli nemonifikuojami veiksniai, susiję su PBG padidėjimu: jaunesnis amžius, žemas ūgis pagal amžių, tubulointerstininės inkstų ligos ir moteriška lytis. Šių veiksnių identifikavimas gali padėti stratifikuoti riziką ir pasirinkti stebėjimo taktiką, bei suteikti bendrinių įžvalgų apie arterijų elastines savybes ir jų pokyčius vaikystėje. Sveikų vaikų arterijų standumas ir tuo pačiu PBG didėja vaikams augant. Šiame tyrime nustatytas atvirkštinis PBG ryšys su amžiumi. Be to, longitudinalinė analizė parodė, jog jaunesnis amžius tyrimo pradžioje buvo susijęs su didesniu PBG tyrimo eigoje. Remiantis šiais rezultatais, galima daryti prielaidą, kad ankstyvesnis

LIL metu veikiančių veiksnių poveikis nulemia spartesnę ir labiau išreikštą arterijų pažeidimą. PBG ryšys su žemesniu ūgiu nėra lengvai paaiškinamas ir nebuvo nustatytas prieš tai atliktuose tyrimuose. Žemas ūgis – dažna daugiaveiksnė LIL komplikacija – gali būti laikomas integraliu LIL sunkumo rodikliu, kuris taip pat yra glaudžiai susijęs su LIL priežiūros kokybe. Iš kitos pusės, stebimo ryšio atsiradimui įtakos gali turėti ir iškreipiantis statistinės metodikos poveikis dėl taikytos standartizacijos ūgiui.

Šiame darbe taip pat nustatyta, kad mergaičių arterijos buvo standesnės už berniukų, net ir atsižvelgiant į visų kitų veiksnių poveikį ir naudojant lyčiai standartizuotas PBG reikšmes. Bendruoju požiūriu manoma, kad mergaitės, palyginti su berniukais, turi biologinį išgyvenamumo pranašumą. (71) Visgi vertinant paskutinius JAV inkstų registro duomenis matoma, kad mergaičių, kurioms taikoma PIT, mirštamumo rizika yra 36 % didesnė nei berniukų. (72) Šio tyrimo rezultatai atitinka epidemiologinius išgyvenamumo duomenis ir leidžia daryti prielaidą, kad LIL sergančios mergaitės praranda savo biologinį pranašumą prieš berniukus, kuris susijęs ir su ŠK sistemos būklės pokyčių skirtumais. Visgi lyčių skirtumų mechanizmai išlieka nežinomi ir negali būti paaiškinti pagal atlikto disertacijos darbo dizainą. Tikėtina, kad šiems lyčių skirtumams reikšmės turi tiek biologiniai (pvz., hormoniniai veiksniai), tiek išoriniai (paslaugų prieinamumas, priežiūros skirtumai) veiksniai.

AKS yra vienas iš svarbiausių arterijų standumo padidėjimą nulemiančių veiksnių. AH metu kraujagyslių sienelės veikiantis pulsacinis stresas skatina elastino fragmentaciją ir elastinių savybių mažėjimą. AKS buvo susietas su didžiųjų arterijų standumu tiek sveikų, tiek vaikų, sergančių LIL, populiacijoje, nepriklausomai nuo LIL stadijos. (38,43,45–48,73) Šiame darbe AKS padidėjimas taip pat buvo nepriklausomas didesnio arterijų standumo rizikos veiksnys tiek tyrimo pradžioje, tiek tyrimo eigoje. Vienas iš identifikuotų PBG rizikos veiksnių taip pat buvo proteinurija. Proteinurija savaime gali būti laikoma glomerulų mikrokraujagyslių pažeidimo dėl nesušilpninto pulsio spaudimo poveikio žymeniu. (74) Tačiau

nepriklausomas proteinurijos ryšys su PBG buvo matomas tik longitudinalinėje analizėje. Atliekant analizę tyrimo pradžioje proteinurijos ryšys išnyko, į daugybinių kintamųjų analizę įtraukus kitus veiksnius. Dalinės koreliacijos analizė (duomenys santraukoje nepateikiami) parodė, kad proteinurijos poveikis išnyko koregavus analizę įtraukiant vitamino D koncentraciją, kuri savo ruožtu buvo atvirkščiai susijusi su proteinurija. Proteinurijos ryšys su žemesne vitamino D koncentracija jau buvo stebėtas anksčiau atliktų tyrimų metu. (75) Kadangi duomenys apie vitamino D koncentraciją buvo renkami tik tyrimo pradžioje, negalima patikimai įvertinti, ar proteinurijos poveikis longitudinalinėje analizėje keistųsi į ją įtraukus vitamino D koncentraciją.

Vienas iš nustatytų veiksnių, susijusių su didesniu PBG, buvo MTL cholesterolio koncentracija. Šis ryšys stebėtas tik laiko atžvilgiu, tačiau ne tyrimo pradžioje, o tai leidžia manyti, kad padidėjusiam arterijų standumui svarbesnis ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas. Iki šiol atlikti vaikų, sergančių LIL, tyrimai nenustatė ryšio tarp dislipidemijos ir arterijų standumo, (45) tačiau juose atliktos tik vienmomentės analizės, kurios neleidžia įvertinti ilgalaikės ekspozicijos poveikio. Kita vertus, tiesioginis dislipidemijos ir arterijų standumo ryšys buvo nustatytas vaikams su šeimine hipercholesterolemija. (76) Kitas svarbus nepriklausomas padidėjusio arterijų standumo veiksnys šiame tyrime buvo žemesnė vitamino D koncentracija. Nors dėl duomenų trūkumo nebuvo įmanoma įvertinti šio ryšio stabilumo laiko atžvilgiu, nepriklausomas ryšys tarp žemesnės vitamino D koncentracijos ir didesnio arterijų standumo buvo nustatytas didelės apimties suaugusiųjų tyrimuose. Manoma, kad šio ryšio priežastys yra daugiaveiksnės ir galimai apima šiuos veiksnius: padidėjusį kalcio patekimą į kraujagyslių sienelės, endotelio apsauginių savybių sumažėjimą, RAS sistemos aktyvaciją ir spartesnę lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją. (77)

Šiame tyrime taip pat pirmą kartą nustatytas ryšys tarp žemesnės feritino koncentracijos ir didesnio arterijų standumo. Iki šiol atliktuose suaugusių pacientų tyrimuose būdavo nustatomas atvirkštinis krypties

ryšys, kuris buvo aiškinamas tiek potencialiu geležies pertekliaus, tiek lėtinio uždegimo, kurio žymuo yra feritinas, poveikiu. (78–80) Nors šiame darbe gauti rezultatai apie feritino ir PBG ryšį ir prieštarauja iki šiol atliktiems tyrimams, tačiau nustatytas ryšys buvo nepriklausomas nuo kitų veiksnių ir buvo matomas tiek tyrimo pradžioje, tiek longitudinalinėje analizėje. Feritinas pasižymi apsauginiu poveikiu endoteliui ir antiapoptotinėmis, antiproliferacinėmis bei antioksidacinėmis savybėmis. (81) Todėl matomas feritino poveikis galimai rodo apsauginį feritino poveikį kraujagyslių pokyčiams, kurie matomi sergant LIL. Tokią prielaidą sustiprina ir *in vitro* tyrimų rezultatai, kurie parodė jog feritinas slopina lygiųjų raumenų ląstelių kalcifikaciją ir osteoblastinės transformacijos žymenų bei genų ekspresiją. (82) Nors šių *in vitro* tyrimų rezultatų negalima tiesiogiai sugretinti su šio mokslinio darbo radiniais, pastarieji sudaro prielaidas pradėti papildomus tyrimus, skirtus feritino ir arterijų standumo ryšiu paaiškinti vaikų su LIL populiacijoje.

Net ir nustčius, kad vaikų, sergančių LIL, arterijų standumas yra padidėjęs, ir identifikavus rizikos veiksnius, vienu iš svarbiausių klausimų išlieka klinikinis šio padidėjimo reikšmingumas. Siekiant pagrįsti arterijų standumo stebėjimo ir terapinių intervencijų prasmingumą, būtina išsiaiškinti, ar standumo padidėjimas turi poveikį organų taikinių pažeidimui. Suaugusiųjų tyrimuose padidėjęs arterijų standumas buvo nepriklausomai susietas su greitesnio LIL progresavimo rizika. (20) Be to, neigiamas arterijų standumo poveikis inkstų funkcijai buvo nustatytas net ir suaugusiems asmenims, nesergantiems LIL. (21) Šiame moksliniame darbe nebuvo nustatyta ryšio tarp PBG ir greitesnio LIL progresavimo. Tikėtina, kad arterijų standumo padidėjimas vaikystėje yra mažiau išreikštas nei suaugusiųjų amžiuje, kai jį veikia ir kiti rizikos veiksniai bei senėjimo procesas, todėl jo poveikis inkstų funkcijai nėra toks stiprus, kad būtų nustatyti kliniškai reikšmingi rezultatai.

Kitas svarbus padidėjusio arterijų standumo taikyns yra KS, kurį veikia arterijų standumo nulemtas pokrūvio padidėjimas. Suaugusiųjų tyrimuose PBG padidėjimas buvo susietas tiek su KS ir prieširdžio

remodeliacija, miokardo fibroze, tiek su „kietosiomis“ ŠK išeitimis: ūminiais ŠKL įvykiais bei širdies nepakankamumo išsivystymu. (83–85) Iki šiol PBG ryšys su KS struktūra buvo tiriamas tik viename nedidelės apimties tyrime su vaikais, kuriems taikoma hemodializė. (59) Pastarajame tyrime, kaip ir šiame moksliniame darbe, nenustatytas ryšys tarp PBG ir KSMI. Tačiau anksčiau atlikti tiriamųjų su normalia inkstų funkcija tyrimai parodė, kad KS struktūros pokyčių ir arterijų standumo ryšys priklauso nuo naudojamų arterijų standumo žymenų. Nuo spaudimo nepriklausomi metodai labiau susiję su koncentrine remodeliacija, o nuo spaudimo priklausomi – su KSMI ir KSH. Manoma, kad padidėjęs arterijų standumas gali nulemti KS standėjimą, kuris savo ruožtu mažina KS prisipildymą ir nulemia KS koncentrinę remodeliaciją. (86) Šiame darbe pirmą kartą nustatytas PBG ryšys su KS koncentriniais pokyčiais. PBG buvo vienas iš nedaugelio veiksnių, nepriklausomai susijusių tiek su SST (koncentrinės remodeliacijos požymiu), tiek su koncentrine remodeliacija kaip binarine išeitimi. Šis rezultatas ypač svarbus, nes yra ne tik pirmasis įrodymas apie PBG padidėjimo funkcinį poveikį KS geometrijai vaikystėje, bet ir padeda geriau suprasti KS koncentrinės remodeliacijos vystymąsi sergant LIL.

Apibendrinant, šio mokslinio darbo rezultatai patikimai įrodė ryšį tarp padidėjusio arterijų standumo ir pažengusios LIL vaikystėje. Vaikų, sergančių LIL, arterijų standumas nėra tiesiogiai susijęs su inkstų funkcija ar jos pokyčiais laiko atžvilgiu, tačiau yra didesnis jaunesnio amžiaus, moteriškos lyties, tubulointersticinėmis ligomis sergančių ir žemo ūgio pagal amžių pacientų grupėje. Nustatyti rizikos veiksniai, tokie kaip padidėjęs AKS, žema vitamino D koncentracija, proteinurija, didesnė MTL cholesterolio koncentracija bei žemesnė feritino koncentracija, gali būti potencialiai keičiami taikant terapines intervencijas, kurios galėtų sustabdyti ar prislopinti arterijų standėjimą. Į vaikų, sergančių LIL, klinikinių tyrimų (kuriuose tiriamos įvairios intervencijos šiems rizikos veiksniams sumažinti) vertinamąsias baigtis reikėtų įtraukti ir arterijų standumo žymenis. Galiausiai, pirmą kartą įrodytas PBG ryšys su organų taikinių

pažeidimu: KS koncentrine remodeliacija, tačiau ne LIL progresavimu ar KSH. Remiantis disertacijos darbo rezultatais, galima rekomenduoti PBG stebėseną visiems vaikams, sergantiems 3–5 stadijos LIL, stebėsenos dažnį pasirenkant priklausomai nuo individualaus arterijų standumo rizikos veiksnių profilio.

6. IŠVADOS

1. Penktadaliui 3–5 stadijos lėtine inkstų liga sergančių vaikų, kuriems netaikoma pakaitinė inkstų terapija, nustatomas padidėjęs arterijų standumas, atliekant pulso bangos greičio matavimą.
2. Padidėjęs pulso bangos greitis 3–5 stadijos lėtine inkstų liga sergančių vaikų, kuriems netaikoma pakaitinė inkstų terapija, grupėje yra susijęs su jaunesniu amžiumi, moteriška lytimi, žemu ūgiu, tubulointerstinėmis inkstų ligomis, mažesne 25(OH)-vitamino D ir feritino koncentracija, didesne proteinurija, didesne mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija ir didesniu diastoliniu arteriniu kraujospūdžiu.
3. Pulso bangos greitis 3–5 stadijos lėtine inkstų liga sergančių vaikų, kuriems netaikoma pakaitinė inkstų terapija, populiacijoje yra nepriklausomai susijęs su kairiojo skilvelio koncentrine remodeliacija.
4. Pulso bangos greitis 3–5 stadijos lėtine inkstų liga sergančių vaikų, kuriems netaikoma pakaitinė inkstų terapija, grupėje nėra susijęs su lėtinės inkstų ligos progresavimu.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Chapter 7: ESRD among Children, Adolescents, and Young Adults. *Am J Kidney Dis.* 2018 Mar;71(3):S383–416.
2. Chesnaye NC, van Stralen KJ, Bonthuis M, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ. Survival in children requiring chronic renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 2018 Apr;33(4):585–94.
3. Mitsniefes MM. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr;23(4):578–85.
4. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Apr;5(4):229–35.
5. O’Lone E, Kelly PJ, Masson P, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, et al. Incidence of Ischaemic Heart Disease in Men and Women With End-Stage Kidney Disease: A Cohort Study. *Heart Lung Circ.* 2020 Mar;S1443950620300962.
6. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 26 [cited 2020 May 29];139(13). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000618>
7. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, et al. Carotid Intima-Media Thickness in Children with CKD: Results from the CKiD Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):1930–7.
8. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, et al. Left Ventricular Geometry in Children with Mild to Moderate Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan;17(1):218–26.
9. Doyon A, Haas P, Erdem S, Ranchin B, Kassai B, Mencarelli F, et al. Impaired Systolic and Diastolic Left Ventricular Function in Children with Chronic Kidney Disease - Results from the 4C Study. *Sci Rep.* 2019 Dec;9(1):11462.

10. Karava V, Printza N, Dotis J, Demertzi D, Antza C, Kotsis V, et al. Body composition and arterial stiffness in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jul;34(7):1253–60.
11. Chirinos JA. Large Artery Stiffness, Microvascular Function, and Cardiovascular Risk. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 Dec [cited 2020 May 29];9(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.005903>
12. Townsend RR. Arterial stiffness and chronic kidney disease: lessons from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Jan;24(1):47–53.
13. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec 1;25(12):3815–23.
14. Martyn C, Greenwald S. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *The Lancet*. 1997 Sep;350(9082):953–5.
15. Hidvégi EV, Illyés M, Benczúr B, Böcskei RM, Rátgéber L, Lenkey Z, et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years: *J Hypertens*. 2012 Dec;30(12):2314–21.
16. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, et al. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. *Am J Hypertens*. 2015 Dec;28(12):1480–8.
17. Ng K, Hildreth CM, Phillips JK, Avolio AP. Aortic stiffness is associated with vascular calcification and remodeling in a chronic kidney disease rat model. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2011 Jun;300(6):F1431–6.
18. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic Insights into Vascular Calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):179–89.
19. Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci*. 2012 Oct 1;123(7):399–416.
20. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, et al. Association of Pulse Wave

- Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1101–7.
21. Sedaghat S, Mattace-Raso FUS, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2190–7.
 22. Scuteri A, Wang H. Pulse Wave Velocity as a Marker of Cognitive Impairment in the Elderly. de la Torre JC, editor. *J Alzheimers Dis*. 2014 Oct 27;42(s4):S401–10.
 23. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec 1;25(12):3815–23.
 24. Chirinos JA. Arterial Stiffness: Basic Concepts and Measurement Techniques. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012 Jun;5(3):243–55.
 25. 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.
 26. 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;66(3):698–722.
 27. Stabouli S, Printza N, Zervas C, Dotis J, Chrysaidou K, Maliahova O, et al. Comparison of the SphygmoCor XCEL device with applanation tonometry for pulse wave velocity and central blood pressure assessment in youth: *J Hypertens*. 2018 Jun;1.
 28. Bichali S, Bruel A, Boivin M, Roussey G, Romefort B, Rozé J-C, et al. Simplified pulse wave velocity measurement in children: Is the pOpmètre valid? Lombardo M, editor. *PLOS ONE*. 2020 Mar 27;15(3):e0230817.
 29. Kis E, Cseprekál O, Kerti A, Salvi P, Benetos A, Tisler A, et al. Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: a comparative study using three different devices. *Hypertens Res*. 2011 Nov;34(11):1197–202.

30. Kracht D, Shroff R, Baig S, Doyon A, Jacobi C, Zeller R, et al. Validating a New Oscillometric Device for Aortic Pulse Wave Velocity Measurements in Children and Adolescents. *Am J Hypertens*. 2011 Dec 1;24(12):1294–9.
31. Lowenthal A, Evans JMA, Punn R, Nourse SE, Vu CN, Popat RA, et al. Arterial Applanation Tonometry: Feasibility and Reproducibility in Children and Adolescents. *Am J Hypertens*. 2014 Sep 1;27(9):1218–24.
32. Keehn L, Milne L, McNeill K, Chowienczyk P, Sinha MD. Measurement of pulse wave velocity in children: comparison of volumetric and tonometric sensors, brachial-femoral and carotid-femoral pathways. *J Hypertens*. 2014 Jul;32(7):1464–9.
33. Lioufas N, Hawley CM, Cameron JD, Toussaint ND. Chronic Kidney Disease and Pulse Wave Velocity: A Narrative Review. *Int J Hypertens*. 2019 Feb 17;2019:1–11.
34. Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P, Boletis JN. Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Co-morbid Conditions, Evolution, and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2019 May 24;6:67.
35. Karras A, Haymann J-P, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, et al. Large Artery Stiffening and Remodeling Are Independently Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1451–7.
36. Savant JD, Betoko A, Meyers KEC, Mitsnefes M, Flynn JT, Townsend RR, et al. Vascular Stiffness in Children With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2017 May;69(5):863–9.
37. Sinha MD, Keehn L, Milne L, Sofocleous P, Chowienczyk PJ. Decreased Arterial Elasticity in Children With Nondialysis Chronic Kidney Disease Is Related to Blood Pressure and Not to Glomerular Filtration Rate. *Hypertension*. 2015 Oct;66(4):809–15.
38. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, et al. Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):19–28.
39. Karava V, Benzouid C, Kwon T, Macher M-A, Deschênes G, Hogan J. Interdialytic weight gain and vasculopathy in children

- on hemodialysis: a single center study. *Pediatr Nephrol.* 2018 Dec;33(12):2329–36.
40. Karava V, Printza N, Dotis J, Demertzi D, Antza C, Kotsis V, et al. Body composition and arterial stiffness in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jul;34(7):1253–60.
 41. Makulska I, Szczepańska M, Drożdż D, Polak-Jonkisz D, Zwolińska D. The importance of fetuin-A in vascular calcification in children with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2018 Aug 2;28(4):499–505.
 42. Makulska I, Szczepańska M, Drożdż D, Polak-Jonkisz D, Zwolińska D. Skin autofluorescence as a marker of cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jan;28(1):121–8.
 43. Taşdemir M, Eroğlu AG, Canpolat N, Konukoğlu D, Ağbaş A, Sevim MD, et al. Cardiovascular alterations do exist in children with stage-2 chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Dec;20(6):926–33.
 44. Tawadrous H, Kamran H, Saliccioli L, Schoeneman MJ, Lazar J. Evaluation of arterial structure and function in pediatric patients with end-stage renal disease on dialysis and after renal transplantation: Arterial function and renal disease. *Pediatr Transplant.* 2012 Aug;16(5):480–5.
 45. Savant JD, Betoko A, Meyers KEC, Mitsnefes M, Flynn JT, Townsend RR, et al. Vascular Stiffness in Children With Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2017 May;69(5):863–9.
 46. Hsu, Lu, Lo, Lin, Tain. The Association between Nitric Oxide Pathway, Blood Pressure Abnormalities, and Cardiovascular Risk Profile in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 24;20(21):5301.
 47. Düzova A, Karabay Bayazit A, Canpolat N, Niemirska A, Kaplan Bulut I, Azukaitis K, et al. Isolated nocturnal and isolated daytime hypertension associate with altered cardiovascular morphology and function in children with chronic kidney disease: findings from the Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease study. *J Hypertens.* 2019 Nov;37(11):2247–55.
 48. Dursun I, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, Ulger H, Yykylmaz A, Dusunsel R, et al. The relationship between circulating

- endothelial microparticles and arterial stiffness and atherosclerosis in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug 1;24(8):2511–8.
49. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not Matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jun 16;23(10):3263–71.
 50. Kis É, Cseprekál O, Bíró E, Kelen K, Ferenczi D, Kerti A, et al. Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2009 Dec;24(12):2413–20.
 51. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A, Feather S, Milford D, et al. Mineral Metabolism and Vascular Damage in Children on Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;18(11):2996–3003.
 52. Holle J, Querfeld U, Kirchner M, Anninos A, Okun J, Thurn-Valsassina D, et al. Indoxyl sulfate associates with cardiovascular phenotype in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Dec;34(12):2571–82.
 53. Shroff R, Speer T, Colin S, Charakida M, Zewinger S, Staels B, et al. HDL in Children with CKD Promotes Endothelial Dysfunction and an Abnormal Vascular Phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov;25(11):2658–68.
 54. Kis É, Cseprekál O, Horváth Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, et al. Pulse Wave Velocity in End-Stage Renal Disease: Influence of Age and Body Dimensions. *Pediatr Res*. 2008 Jan;63(1):95–8.
 55. Cseprekál O, Kis E, Schaffer P, Othmane TEH, Fekete BCs, Vannay A, et al. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Aug 6;24(1):309–15.
 56. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Brumaru O, Gavrilovici C, Munteanu M, et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar 1;21(3):729–35.
 57. Aoun B, Lorton F, Wannous H, Lévy B, Ulinski T. Aortic stiffness in ESRD children before and after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jul;25(7):1331–6.

58. Schmidt BMW, Sugianto RI, Thurn D, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, et al. Early effects of renal replacement therapy on cardiovascular comorbidity in children with end-stage kidney disease: findings from the 4C-T Study. *Transplantation*. 2017 Sep;1.
59. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Brumaru O, Gavrilovici C, Munteanu M, et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar 1;21(3):729–35.
60. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010 May;23(5):465–95; quiz 576–7.
61. de Onis M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007 Sep 1;85(09):660–7.
62. on behalf of the European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders, Dialysis, and Transplantation Working Groups, Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Sep;15(9):577–89.
63. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2004 Oct;44(4):387–8.
64. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents: *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10):1887–920.
65. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009 Mar;20(3):629–37.

66. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):49–61.
67. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986 Feb 15;57(6):450–8.
68. Chinali M, Emma F, Esposito C, Rinelli G, Franceschini A, Doyon A, et al. Left Ventricular Mass Indexing in Infants, Children, and Adolescents: A Simplified Approach for the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in Clinical Practice. *J Pediatr.* 2016 Mar;170:193–8.
69. Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Roman MJ, Romano C, Chinali M, et al. Evaluation of Concentric Left Ventricular Geometry in Humans: Evidence for Age-Related Systematic Underestimation. *Hypertension.* 2005 Jan;45(1):64–8.
70. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med.* 1992 Jul;11(10):1305–19.
71. Sawyer CC. Child Mortality Estimation: Estimating Sex Differences in Childhood Mortality since the 1970s. Byass P, editor. *PLoS Med.* 2012 Aug 28;9(8):e1001287.
72. Ahearn P, Johansen KL, McCulloch CE, Grimes BA, Ku E. Sex Disparities in Risk of Mortality Among Children With ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2019 Feb;73(2):156–62.
73. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth: Cardiovascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. *J Clin Hypertens.* 2011 May;13(5):332–42.
74. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Anderson C, Appel L, et al. Hemodynamic Correlates of Proteinuria in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2403–10.
75. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, et al. Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol.* 2016 Mar;31(3):465–72.

76. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest.* 2010 Mar;40(3):250–7.
77. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 5;58(2):186–92.
78. Ha JY, Kim MK, Kang S, Nam JS, Ahn CW, Kim KR, et al. Serum ferritin levels are associated with arterial stiffness in healthy Korean adults. *Vasc Med.* 2016 Aug;21(4):325–30.
79. Sciacqua A, Ventura E, Tripepi G, Cassano V, D'Arrigo G, Roumeliotis S, et al. Ferritin modifies the relationship between inflammation and arterial stiffness in hypertensive patients with different glucose tolerance. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Dec;19(1):123.
80. Valenti L, Maloberti A, Signorini S, Milano M, Cesana F, Cappellini F, et al. Iron Stores, Hepcidin, and Aortic Stiffness in Individuals with Hypertension. Pantopoulos K, editor. *PLOS ONE.* 2015 Aug 5;10(8):e0134635.
81. Balla J, Vercellotti GM, Jeney V, Yachie A, Varga Z, Eaton JW, et al. Heme, heme oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury. *Mol Nutr Food Res.* 2005 Nov;49(11):1030–43.
82. Zarjou A, Jeney V, Arosio P, Poli M, Antal-Szalmás P, Agarwal A, et al. Ferritin Prevents Calcification and Osteoblastic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jun;20(6):1254–63.
83. Chirinos JA, Khan A, Bansal N, Dries DL, Feldman HI, Ford V, et al. Arterial Stiffness, Central Pressures, and Incident Hospitalized Heart Failure in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Circ Heart Fail.* 2014 Sep;7(5):709–16.
84. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb;63(7):636–46.
85. Wang M-C, Tsai W-C, Chen J-Y, Cheng M-F, Huang J-J. Arterial stiffness correlated with cardiac remodelling in patients

- with chronic kidney disease. *Nephrol Carlton Vic.* 2007 Dec;12(6):591–7.
86. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Impact of Arterial Stiffening on Left Ventricular Structure. *Hypertension.* 2000 Oct;36(4):489–94.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Su disertacijos tema susijusios publikacijos

1. Azukaitis K, Jankauskiene A, Schaefer F, Shroff R. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2020 Sep 7;
2. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, Niemirska A, Sözeri B, Thurn D, Anarat A, Ranchin B, Litwin M, Caliskan S, Candan C, Baskin E, Yilmaz E, Mir S, Kirchner M, Sander A, Haffner D, Melk A, Wühl E, Shroff R, Querfeld U; 4C Study Consortium. Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):19–28.
3. Schmidt BMW, Sugianto RI, Thurn D, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Eroglu AG, Caliskan S, Doyon A, Duzova A, Karagoz T, Anarat A, Devenci M, Mir S, Ranchin B, Shroff R, Baskin E, Litwin M, Özcakar ZB, Büscher R, Soylemezoglu O, Dusek J, Kemper M, Matteucci MC, Habbig S, Laube G, Wühl E, Querfeld U, Sander A, Schaefer F, Melk A; 4C Study Consortium. Early Effects of Renal Replacement Therapy on Cardiovascular Comorbidity in Children With End-Stage Kidney Disease: Findings From the 4C-T Study. *Transplantation*. 2018 Mar;102(3):484–92.
4. Düzova A, Karabay Bayazit A, Canpolat N, Niemirska A, Kaplan Bulut I, Azukaitis K, Karagoz T, Oguz B, Erdem S, Anarat A, Ranchin B, Shroff R, Djukic M, Harambat J, Yilmaz A, Yildiz N, Ozcakar B, Büscher A, Lugani F, Wygoda S, Tschumi S, Zaloszcyc A, Jankauskiene A, Laube G, Galiano M, Kirchner M, Querfeld U, Melk A, Schaefer F, Wühl E; 4C Study Consortium. Isolated nocturnal and isolated daytime hypertension associate with altered cardiovascular morphology and function in children with chronic kidney disease: findings from the Cardiovascular Comorbidity in

Children with Chronic Kidney Disease study. *J Hypertens*. 2019 Nov;37(11):2247–55.

- Holle J, Querfeld U, Kirchner M, Anninos A, Okun J, Thurn-Valsassina D, Bayazit A, Niemirska A, Canpolat N, Bulut IK, Duzova A, Anarat A, Shroff R, Bilginer Y, Caliskan S, Candan C, Harambat J, Özcağar ZB, Soylemezoglu O, Tschumi S, Habbig S, Yilmaz E, Balat A, Zurowska A, Cakar N, Kranz B, Ertan P, Melk A, Azukaitis K, Schaefer F. Indoxyl sulfate associates with cardiovascular phenotype in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Dec;34(12):2571–82.

Kitos publikacijų

- Jankauskienė A, Azukaitis K. Congenital unilateral facial nerve palsy as an unusual presentation of BOR syndrome. *Eur J Pediatr*. 2013 Feb;172(2):273–5.
- Ažukaitis K, Loirat C, Malina M, Adomaitienė I, Jankauskienė A. Macrovascular involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jul;29(7):1273–7.
- Doyon A, Schmiedchen B, Sander A, Bayazit A, Duzova A, Canpolat N, (Azukaitis K), et al. Genetic, Environmental, and Disease-Associated Correlates of Vitamin D Status in Children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul 7;11(7):1145–53.
- Taylan C, Schlune A, Meissner T, Ažukaitis K, Udink Ten Cate FEA, Weber LT. Disease control via intensified lipoprotein apheresis in three siblings with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016 Dec;10(6):1303–10.
- Azukaitis K, Simkova E, Majid MA, Galiano M, Benz K, Amann K, et al. The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase ϵ . *J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct;28(10):3066–75.
- Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, et al. Metabolic acidosis is common and associates with

- disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017 Dec;92(6):1507–14.
7. Shroff R, Bayazit A, Stefanidis CJ, Askiti V, Azukaitis K, Canpolat N, et al. Effect of haemodiafiltration vs conventional haemodialysis on growth and cardiovascular outcomes in children - the HDF, heart and height (3H) study. *BMC Nephrol.* 2018 Aug 10;19(1):199.
 8. Lerch C, Shroff R, Wan M, Rees L, Aitkenhead H, Kaplan Bulut I, (Azukaitis K), et al. Effects of nutritional vitamin D supplementation on markers of bone and mineral metabolism in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Dec 1;33(12):2208–17.
 9. Shroff R, Smith C, Ranchin B, Bayazit AK, Stefanidis CJ, Askiti V, (Azukaitis K), et al. Effects of Hemodiafiltration versus Conventional Hemodialysis in Children with ESKD: The HDF, Heart and Height Study. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Apr;30(4):678–91.
 10. Snauwaert E, Holvoet E, Van Biesen W, Raes A, Glorieux G, Vande Walle J, (Azukaitis K), et al. Uremic Toxin Concentrations are Related to Residual Kidney Function in the Pediatric Hemodialysis Population. *Toxins (Basel).* 2019 Apr 24;11(4).
 11. Azukaitis K, Ju W, Kirchner M, Nair V, Smith M, Fang Z, et al. Low levels of urinary epidermal growth factor predict chronic kidney disease progression in children. *Kidney Int.* 2019 Jul;96(1):214–21.
 12. Doyon A, Haas P, Erdem S, Ranchin B, Kassai B, Mencarelli F, (Azukaitis K), et al. Impaired Systolic and Diastolic Left Ventricular Function in Children with Chronic Kidney Disease - Results from the 4C Study. *Sci Rep.* 2019 Aug 7;9(1):11462.
 13. Daraskevicius J, Azukaitis K, Dziugeviciute-Tupko J, Peciulyte M, Planciunaite R, Vaitkeviciene G, et al. Phenotypes and Baseline Risk Factors of Acute Kidney Injury in Children After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Pediatr.* 2020;8:499.

14. Holle J, Kirchner M, Okun J, Bayazit AK, Obrycki L, Canpolat N, ([Azukaitis K](#)), et al. Serum indoxyl sulfate concentrations associate with progression of chronic kidney disease in children. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240446.
15. [Azukaitis K](#), Schaefer F. Targeting Tubulointerstitium to Predict Kidney Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2020 Apr;5(4):383–5.
16. Snauwaert E, Van Biesen W, Raes A, Glorieux G, Vande Walle J, Roels S, ([Azukaitis K](#)), et al. Haemodiafiltration does not lower protein-bound uraemic toxin levels compared with haemodialysis in a paediatric population. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Apr 1;35(4):648–56.
17. Carter SA, Gutman T, Logeman C, Cattran D, Lightstone L, Bagga A, ([Azukaitis K](#)), et al. Identifying Outcomes Important to Patients with Glomerular Disease and Their Caregivers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 May 7;15(5):673–84.
18. van den Belt SM, Heerspink HJL, Kirchner M, Gracchi V, Thurn-Valsassina D, Bayazit AK, ([Azukaitis K](#)), et al. Discontinuation of RAAS Inhibition in Children with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 May 7;15(5):625–32.
19. Hanson CS, Craig JC, Logeman C, Sinha A, Dart A, Eddy AA, ([Azukaitis K](#)), et al. Establishing core outcome domains in pediatric kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Children and Adolescents (SONG-KIDS) consensus workshops. *Kidney Int*. 2020 Sep;98(3):553–65.
20. Schön A, Leifheit-Nestler M, Deppe J, Fischer D-C, Bayazit AK, Obrycki L, ([Azukaitis K](#)), et al. Active vitamin D is cardioprotective in experimental uraemia but not in children with CKD Stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Nov 26;

TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĄ

Karolis Ažukaitis 2014 m. baigė vientisąsias medicinos studijas (*Magna Cum Laude*) Vilniaus universiteto Medicinos fakultete (VU MF), 2019 m. užbaigė VU MF vaikų ligų ir vaikų nefrologijos rezidentūros programą. Nuo tada dirba vaikų nefrologu Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose.

Disertantas nuo medicinos studijų metų domėjosi vaikų inkstų ligomis ir LIL poveikiu ŠK sistemai. Nuo 2014 m. tapo ESCAPE („European Study Consortium for Chronic Kidney Disorders Affecting Pediatric Patients“) konsorciumo nariu ir regioniniu 4C („Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease“) tyrimo koordinatoriumi. Taip pat buvo vienu iš 3H („Hemodiafiltration, Heart and Height“) tyrimo tyrėjų, atsakingų už pacientų ištyrimą Italijos ir Prancūzijos centruose.

Stažavosi Gaslini institute (Genuja, Italija), San Paulo universiteto klinikose bei Samaritano ligoninėje (San Paulas, Brazilija) ir inkstų mokslinių tyrimų centre („Center for Kidney Research“, Sidnėjus, Australija). 2018 m. dirbo su „Cochrane Kidney and Transplant“ grupe (Sidnėjus, Australija), ruošiant įrodymų sintezę suaugusiųjų minimalių pakitimų ligos gairėms sudaryti. Nuo 2018 m. SONG („Standardized Outcomes in Nephrology“) grupės koordinacinio komiteto narys. Disertantas taip pat nuo 2017 m. dirba Europos referencijos tinklo „ERKNet“ („European Rare Kidney Disease Reference Network“) sklaidos koordinatoriumi.

Publikavo 25 publikacijas tarptautiniuose recenzuojamuose mokslo leidiniuose, dabartinis H indeksas – 8. 2017 m. buvo apdovanotas VU MF Sophie Maria Ambroza mokslo premija, 2019 m. tapo VU rektoriaus mokslo premijos laureatu jaunųjų mokslininkų kategorijoje.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p.: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 30 egz.