

Laboratorinė medicina.  
2017, t. 19, Nr. 4(76), p. 217–223.

# Arterijų standumo ir aortos lanko kalcifikacijos vertinimo svarba transplantuojant inkstus

**Agnė Laučytė-Cibulskienė<sup>1</sup>**  
**Evelina Boreikaitė<sup>2</sup>**  
**Gediminas Aučina<sup>2</sup>**  
**Miglė Gudynaitė<sup>3</sup>**  
**Ilona Rudminienė<sup>3</sup>**  
**Sigita Anisko<sup>3</sup>**  
**Loreta Vareikienė<sup>3</sup>**  
**Liutauras Gumbys<sup>4</sup>**  
**Dileta Valančienė<sup>4</sup>**  
**Laurynas Rimševičius<sup>1</sup>**  
**Marius Miglinas<sup>1</sup>**  
**Kęstutis Strupas<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika, Vilnius

Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery, Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius  
El. paštas: agne.laucyte@gmail.com

<sup>2</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius

Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius

<sup>3</sup>Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nefrologijos centras, Vilnius  
Centre of Nephrology, Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Vilnius

<sup>4</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, Vilnius

Department of Radiology, Nuclear Medicine and Medical Physics, Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius

## Santrauka

**Įvadas.** Kraujagyslių kalcifikacija ir arterijų standumas yra svarbūs rodikliai vertinant kardiovaskulinių įvykių riziką po inkstų transplantacijos. Mes siekėme: įvertinti aortos lanko kalcifikacijos bei arterijų standumo gradiento matavimo prieš inkstų transplantaciją svarbą vertinant kardiovaskulinę riziką bei donorinio inksto veiklą; nustatyti aortos lanko kalcifikacijos bei arterijų standumo gradiento pokytį praėjus dvejiems metams po inkstų transplantacijos.

**Tyrimo medžiaga ir metodai.** Prospektyviajame kohortiniame tyrime dalyvavo 37 inkstų transplantacijos recipientai, neturintys kardiovaskulinių įvykių istorijos. Pacientai buvo tiriami prieš transplantaciją ir praėjus 2 metams po jos. Miego-šlaunies arterijų ir miego-stipinės arterijų pulsinės bangos greičiai matuoti aplanacinės tonometrijos metodika. Arterijų standumo gradientas apskaičiuotas dalijant miego-šlaunies pulsinės bangos greitį iš miego-stipinės arterijos pulsinės bangos greičio. Aortos lanko kalcifikacija vertinta priekinėse krūtinės ląstos rentgenogramose dvejomis skirtingomis skalėmis.

**Tyrimo rezultatai.** Dvejų metų stebėjimo laikotarpiu 27 pacientams (72,29 %) aortos lanko kalcifikacija nekito, 6 (16,21 %) – sumažėjo, o 4 (10,81 %) – padidėjo. Miego-šlaunies arterijų ( $8,91 \pm 2,11$  m/s vs  $8,00 \pm 1,90$  m/s,  $p=0,113$ ), miego-stipinės arterijų ( $10,13 \pm 1,24$  m/s vs  $9,5 \pm 1,80$  m/s,  $p=0,125$ ) pulsinės bangos greičiai ir arterijų standumo gradientas ( $0,88 \pm 0,27$  vs  $0,84 \pm 0,29$ ,  $p=0,605$ ) statistiškai nereikšmingai sumažėjo. Esant kalcifikacijai transplantuoto inksto veikla buvo blogesnė (glomerulų filtracijos greitis  $61,15$  vs  $47,79$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ) bei penki iš šių pacientų patyrė kardiovaskulinius įvykius po transplantacijos ( $X^2=4,36$ ,  $p=0,036$ ).

**Išvados.** Kalcifikacijos vertinimas prieš transplantaciją gali suteikti papildomos informacijos apie būsimas su kardiovaskuliniais įvykiais susijusias baigtis bei numatyti donorinio inksto funkciją. Arterijų standumo gradiento matavimo reikšmė išlieka miglota, ypač jeigu kalcifikacija po transplantacijos neprogresuoja.

**Reikšminiai žodžiai:** inkstų transplantacija, aortos lanko kalcifikacija, arterijų standumas, inkstų funkcija.

## ĮVADAS

Inkstų transplantacija (IT) – tai efektyviausias galutinės stadijos inkstų ligos (GSIL) gydymo pakaitine terapija

būdas. IT yra susijusi su geresne gyvenimo kokybe ir trukme lyginant su dialize gydomais pacientais [1–2]. Tačiau net ir esant gerai transplantuoto donorinio inksto veiklai pacientai po

IT turi padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) riziką [3]. Pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga (LIL), būdingas spartesnis kraujagyslių senėjimas ir jų struktūros persitvarkymas [4–5], kuriems turi įtakos tiek vadinamieji tradiciniai, tiek netradiciniai ŠKL rizikos veiksniai. Tai gi pacientai jau prieš IT turi tam tikrus LIL nulemtus kraujagyslių pokyčius, kurie po IT gali dar labiau progresuoti dėl papildomų su transplantacija susijusių veiksnių [6] – imunosupresinio gydymo, uždegimo, proteinurijos, homocisteino koncentracijos ir mažakraujystės [7] poveikio.

Ryšys tarp arterijų standumo ir kraujagyslių kalcifikacijos [4, 8–9] pacientams, sergantiems GSIL, įrodytas daugelio studijų, todėl kraujagyslių kalcifikacija įvardijama kaip su LIL susijęs arterijų standėjimo veiksnys. Taip pat yra žinoma, kad kraujagyslių kalcifikacija apima kelis kraujagyslių sienelės sluoksnius: vidinį (lot. *tunica intima*) sluoksnį bei vidurinį (lot. *tunica media*) sluoksnį. Vidinio sluoksnio kalcifikacija yra būdinga aterosklerozinėms plokštelėms. Vidurinio sluoksnio kalcifikacija, literatūroje dar vadinama Monckeberg tipo arterijų skleroze, sąlygoja elastinio arterijų sluoksnio standėjimą [5, 10–11]. Keletas studijų patvirtino kraujagyslių kalcifikacijos ir arterijų standumo ryšį skirtingose pacientų po IT populiacijose [12–14], taip pat įrodydami jų svarbą ŠKL rizikos vertinimui [14].

Tiek arterijų standumo, tiek kraujagyslių kalcifikacijos ištyrimas nereikalauja invazinių procedūrų. Arterijų standumui ištirti dažniausiai naudojamas aplanacinės tonometrijos principu pagrįstas pulsinės bangos greičio matavimas [15]. Europos hipertenzijos ir Kardiologų draugijos (angl. *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*, ESH/ESC) bei Amerikos širdies asociacijos (angl. *American Heart Association*, AHA) gairėse [16–17] minimas miego-šlaunies arterijų pulsinės bangos greičio matavimas (angl. *carotid-femoral pulse wave velocity*), pateikiamas kaip labiausiai atspindintis ŠKL ir susijęs su bendru mirtingumu. Tačiau pastaruoju metu atsiranda įrodymų, kad ir kiti arterijų standumo matavimo būdai yra svarbūs. 2015 m. Fortier ir kt. [18] pirmą kartą aprašė arterijų standumo gradiento (ASG) matavimo reikšmę vertinant GSIL pacientų baigtis. ASG apskaičiuojamas padalijant miego-šlaunies arterijų PBG iš miego-stipininės arterijų PBG. Šis parametras unikalus tuo, kad atspindi tiek elastinių, tiek raumeninių kraujagyslių standumą. Sergant LIL raumeninėse

ir elastinėse arterijose vyksta skirtingi struktūros persitvarkymo procesai, todėl vien gairėse pateikiamo miego-šlaunies arterijų PBG, atspindinčio elastinių kraujagyslių būklę, matavimas nėra pakankamai tikslus. Be to, mūsų dialize gydomų pacientų tyrimas [19] patvirtino ASG ryšį su aortos lanko kalcifikacija (AoLK), matoma priekinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje, bei parodė, kad ASG gali padėti įvertinti AoLK būvimą.

Daugiapjūvės kompiuterinės tomografijos tyrimas pripažintas auksiniu standartu vertinant kraujagyslių kalcifikaciją [11, 20–22], tačiau tyrimo sudėtingumas, paciento gaunama radiacijos dozė [23] yra didesnė bei tyrimas yra brangesnis, palyginti su paprasta priekine krūtinės ląstos rentgenograma. Nemažai tyrėjų patvirtino AoLK vertinimo iš priekinės krūtinės ląstos rentgenogramos svarbą nustatant ŠKL riziką tiek bendroje populiacijoje [24–25], tiek pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu [26] ar LIL ir GSIL [19, 27–28]. Be to, priekinė krūtinės ląstos rentgenograma atliekama kiekvienam recipientui prieš IT ir įprastai kartojama praėjus tam tikram laikui po IT. Mes siekėme nustatyti: AoLK bei ASG matavimo prieš IT svarbą vertinant ŠKL riziką bei donorinio inksto veiklą; AoLK bei ASG pokytį praėjus dviem metams po IT.

## TYRIMO MEDŽIAGA IR METODIKA

### Tyrimo populiacija ir struktūra

Atliktas prospektyvusis kohortinis tyrimas, kuriame dalyvavo 60 mirusių donorų inkstų recipientų, gydytų Vilniaus universiteto Santaros klinikų Nefrologijos centre 2015 m. lapkričio–2016 m. gruodžio mėn. Iš jų į tyrimą įtraukti 37 pacientai: 17 moterų ir 20 vyrų. Įtraukimo kriterijai: pacientai >18 m., neturintys cerebravaskulinių, kardiavaskulinių įvykių ir ligų (išeminio insulto, miokardo infarkto, kliniškai reikšmingos išeminės širdies ligos, prieširdžių virpėjimo), be kliniškai reikšmingos periferinės arterijų ligos (kulšnies-žasto indeksas >0,9). Visi 37 pacientai buvo tirti prieš inksto transplantacijos operaciją ir po 24 mėn. stebėjimo. Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas Nr.158200-14-750-268. Visi pacientai pasirašė bioetikos komiteto patvirtintą sutikimo formą. Taip pat at-

liekant tyrimą buvo atsižvelgta į 1975 m. Helsinkio deklaraciją ir jos vėlesnius pakeitimus.

Ši studija neturėjo įtakos recipientų imunosupresinio gydymo po IT skyrimui. Indukcinis imunosupresinis gydymas buvo pasirenkamas atsižvelgiant į individualią imuninę riziką (maža, vidutinė ar didelė). Visiems pacientams po IT buvo taikomas standartinis sudėtinis imunosupresinis gydymas, kurį sudarė: kalcineurino inhibitoriai (ciklosporinas A arba takrolimas), mikofenolato mofetilis ir metilprednizolonas. Praėjus 6 mėn. po IT visų tiriamųjų būklė išliko stabili.

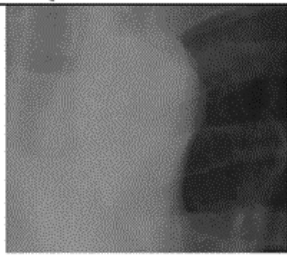
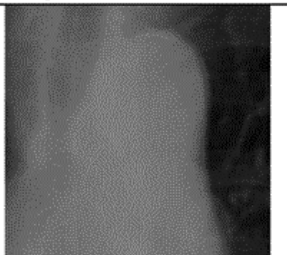
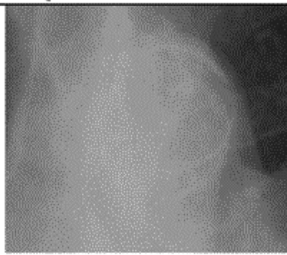
## Demografiniai ir klinikiniai duomenys

Iš medicininės dokumentacijos atrinkti šie duomenys: tiriamųjų amžius, lytis, inkstų nepakankamumo priežastis, hipertenzijos tipas, dializės tipas ir trukmė, donoro ir recipiento citomegalo viruso (CMV) serologija bei antihipertenzinis ir palaikomasis imunosupresinis gydymas. Tiriamųjų kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas pagal ūgį bei svorį, dalijant paciento svorį iš ūgio kvadrato ( $\text{kg/m}^2$ ).

Leukocitų, hemoglobino bei trombocitų kiekis kraujyje buvo nustatytas „SYSMEX XE-5000“ (*Sysmex Corporation*, Japonija) analizatoriumi. Kreatinino, šlapalo, kalcio, jonizuotojo kalcio, fosforo, albumino, bendrojo cholesterolio, šlapimo rūgšties, C reaktyviojo baltymo koncentracijos tyrimai buvo atliekami naudojant „Abbott Architect ci8200 PLIUS“ (*Abbott Laboratories*, JAV) analizatorius. Parathormono koncentracijos tyrimas atliktas „Advia Centaur XP“ (*Siemens Healthcare Diagnostics*, JAV) analizatoriumi. Visi laboratoriniai tyrimai buvo atliekami prieš IT ir praėjus dviem metams po sėkmingos IT. Visi laboratoriniai tyrimai atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Laboratorinės medicinos centre. Glomerulų filtracijos greitis (eGFR) vertintas pagal 24 val. endogeninį kreatinino klirensą bei apskaičiuotas pagal CKD-EPI [29] formulę praėjus dviem metams po IT. Taip pat suskaičiuoti kardiavaskuliniai įvykiai per dvejų metų laikotarpį.

## Kraujagysliniai rodikliai

Tiriamųjų sistolinis ir diastolinis kraujo spaudimas (KS) žastė buvo matuotas tris kartus su 2 minučių pertraukomis, pacientams pailsėjus 15 min. gulimoje padėtyje. Kraujospūdis matuotas rankiniu kraujospūdžio matuokliu (*Riester precisa® N Sphygmomanometer*, Vokietija) ne-

| 0 laipsnio                                                                        | 1 laipsnio                                                                        | 2 laipsnio                                                                         | 3 laipsnio                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |
| nėra stebima kalcifikacija                                                        | <50% lanko apima kalcifikacija                                                    | >50% lanko apima kalcifikacija                                                     | žiedinė kalcifikacija                                                               |

1 pav. Aortos lanko kalcifikacijos laipsniai (tiriamųjų krūtinės ląstos rentgenogramos)

Fig. 1. Aortic arch calcification grades (anterior chest X-ray scans of patients studied)

dominuojančioje rankoje arba rankoje be arterioveninės fistulės, apskaičiuotas trijų matavimų aritmetinis vidurkis. Aplanaciniu tonometru (*SphygmoCor*, *AtCor Medical Pty Ltd*, Sidnėjus, Australija) buvo atlikti centrinio KS, vidutinio arterinio KS, širdies susitraukimų dažnio, pulsino spaudimo, miego-šlaunies arterijų PBG (mšPBG), miego-stipinės arterijų PBG (msPBG) matavimai. Atstumas tarp pulsinės bangos registravimo vietų (miego-šlaunies bei miego-stipinės arterijų) buvo padaugintas iš 0,8. Kiekvienam tiriamajam buvo atlikti bent trys matavimai ir išvestas jų aritmetinis vidurkis. Be to, į analizę įtrauktos tik pulsinės bangos formos su didesniu nei 80 % operatoriaus indeksu, matuojančiu gebėjimą atkurti bangos formą ir jos signalo stiprumą. ASG buvo apskaičiuotas naudojant Fortier ir kt. [18] pasiūlytą formulę:  $ASG = mšPBG / msPBG$ .

## Aortos lanko kalcifikacijos įvertinimas

Du radiologai įvertino AoLK prieš ir po IT priekinėse krūtinės ląstos rentgenogramose remdamiesi dvejomis skirtingomis AoLK vertinimo skalėmis. Remiantis pirmąja vertinimo skale AoLK buvo suskirstyta į keturis laipsnius: 0 laipsnis (nėra matomos kalcifikacijos), 1 laipsnis (kalcifikacija apima mažiau nei 50 % aortos lanko), 2 laipsnis (kalcifikacija apima ne mažiau nei 50 % aortos lanko), 3 laipsnis (matoma žiedinė aortos lanko kalcifikacija) (1 pav.) [24]. Kita vertinimo skalė, kurią aprašė Ogawa ir kt. [27], buvo sudaryta apskritimą suskirsčius į 16 lygių dalių (2 pav.). Ši skalė buvo uždedama ant krūtinės ląstos rentgenogramos ties aortos lanku ir suskaičiuojama, kiek sektorių apima kalcifikacija (įvertinama balais). AoLK rezultatai galima apskaičiuoti taip: sektorių su kalcifikacija skaičius padalijamas iš 16 ir padauginamas iš 100, rezultatai pateikiant procentine išraiška.

ka. Tačiau mes analizei naudojome daugiausia ne procentinę, bet balų išraišką.

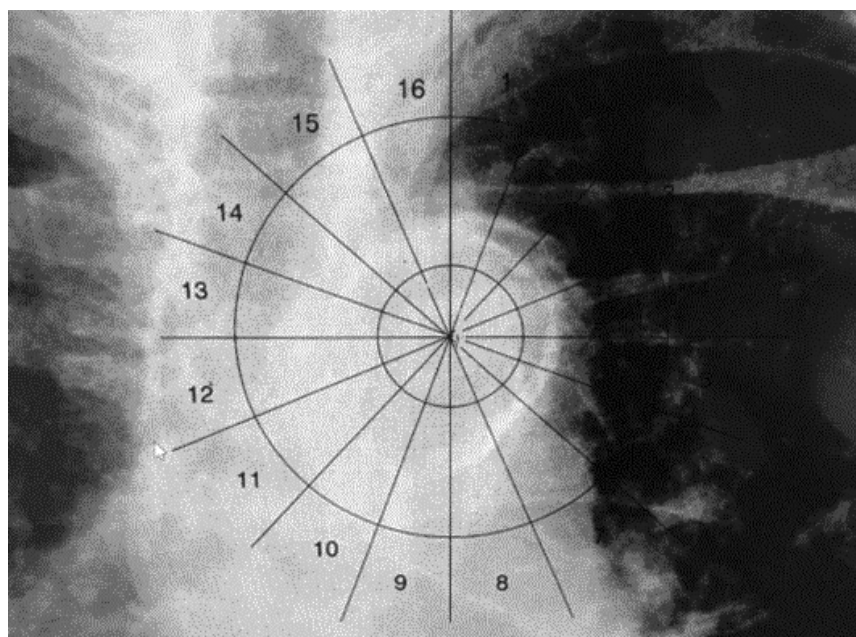
Radiologai pradinį krūtinės ląstos rentgenogramų vertinimą atliko nepriklausomai vienas nuo kito. Po pradinio vertinimo Coheno kapa koeficientas tarp abiejų vertintojų buvo 0,81. Pakartotinai peržiūrėjus AoLK vertinimų neatitikimus, jie įvertinti bendru sutarimu. Pagal abi AoLK vertinimo skales 0 laipsnis arba 0 balų vertė reikšė, jog kalcifikacijos nerasta.

## Statistinė analizė

Tolydūs kintamieji buvo išreikšti vidurkiu su standartiniu nuokrypiu, o diskretūs – mediana. Kategoriniai kintamieji aprašomojoje statistikoje pateikti skaitinėmis vertėmis ir skliaustuose – jų procentine išraiška. Kintamųjų pasiskirstymas pagal normalųjį dėsnį buvo vertintas atliekant Šapiro ir Vilko (Shapiro–Wilk) testą. Prieš taikant Stjudento t testą normaliai pasiskirsčiusiems tolydiems duomenims buvo atliktas F testas, kuriuo siekta įvertinti, ar dviejų populiacijų dispersijos lygios. Duomenims, nepasiskirsčiusiems pagal normalųjį skirstinį, taikytas Vilkoksono (Wilcoxon) suderintų porų testas. Kategoriniams kintamiesiems taikytas Chi ( $\chi^2$ ) kvadratas. Dėl mažo kardiovakulinių įvykių dažnio negalėjome taikyti nei vienalypio, nei daugialypio Kokso (Cox) regresijos modelio. Duomenys laikyti statistiškai patikimais, kai  $p < 0,05$ . Duomenys apdoroti naudojant statistinio paketo *R commander* (Rcmdr) 3.3.2 versiją.

## REZULTATAI

Tyrime dalyvavusių 37 recipientų vidutinis amžius prieš IT buvo  $46,94 \pm 11,95$  metų. 32 pacientams (86,49 %) buvo diagnozuota pirminė arba antrinė arterinė hipertenzija prieš IT, 2 pacientai (11,8 %) sirgo cukriniu diabetu, 7 pacientai (18,92 %) buvo gydomi peritonine dialize, o kiti –



2 pav. Aortos lanko kalcifikacijos vertinimas naudojant Ogawos skalę

Fig. 2. Evaluation of aortic arch calcification by using Ogawa scale

hemodialize prieš IT. Pacientų prieš IT charakteristika pateikiama lentelėje.

Vertinant AoLK prieš IT laipsniais [24], 17 pacientų (45,95 %) buvo priskirti 0 laipsniui, 19 (51,35 %) – 1 laipsniui ir 1 (2,7 %) – 2 laipsniui. Tarp tiriamųjų nebuvo nė vieno paciento, turinčio 3 laipsnio AoLK. Be to, vienintelis 2 laipsnio AoLK atvejis buvo letalus praėjus 1 mėnesiui po IT. Kita vertus, vertinant AoLK balais [27] 0 balų turėjo 17 pacientų (45,95 %), 1 balą – 2 (5,41 %), 2 balus – 4 (10,81 %), 3 balus – 6 (16,22 %), 4 balus – 3 (8,11 %), 5 balus – 1 (2,70 %), 6 ir 7 balus – po 2 pacientus (po 5,41 %). Didesnės nei 7 balų sumos nebuvo nustatyta nei prieš IT, nei po IT.

Lyginant abiejų AoLK vertinimo metodų tikslumą, prieš IT pastebėti 2 atvejai, kurie laipsniavimo sistema buvo įvertinti klaidingai, t. y. kaip atvejai be kalcifikacijos. Praėjus po IT dvejims metams, tiek laipsniavimas, tiek balų sistema vienodai tiksliai įvertino aortos lanko kalcifikacijos buvimą (12 pacientų (32,43 %)) arba nebuvimą (25 pacientai (67,75 %)).

Mes pastebėjome, kad recipientai, prieš IT neturintys AoLK, buvo reikšmingai jaunesni (40,94 *vs* 52,94 metai, *p*=0,001), aukštesnio ūgio (175,15 *vs* 167,18 cm, *p*=0,028), turėjo aukštesnį diastolinį arterinį kraujospūdį (dAKS) (91,11 *vs* 82,68 mmHg, *p*=0,023), aukštesnį periferinį ir centrinių sAKS (110,09 *vs* 101,25 mmHg, *p*=0,029 ir 113,76 *vs* 102,85 mmHg, *p*=0,008 atitinkamai) ir žemesnę ASG reikšmę (0,79 *vs* 1,00, *p*=0,024). Be to, recipientų, turinčių AoLK, hemoglobino vertė prieš IT buvo mažesnė (115,75 *vs* 124,66 g/l, *p*=0,03).

Praėjus dvejims metams po IT, 27 pacientams (72,29 %) AoLK eiga buvo stabili, t. y. kalcifikacija arba neatsirado, arba jau esama neplito. Šešiems pacientams (16,21 %) nustatyta mažėjanti AoLK, o 4 (10,81 %) – didėjanti (3 pav.). Tai ypač buvo pastebima vertinant AoLK balais (4 pav.).

Dvejų metų laikotarpiu po IT buvo dokumentuoti tik penki su širdies ir kraujagyslių sistema susiję įvykiai: trys miokardo infarkto atvejai, viena plaučių arterijos trombinė embolija ir vienas išeminis smegenų infarktas. Dėl tokio nedidelio įvykių dažnio negalėjome atlikti nei vienalypės, nei daugialypės Kokso regresijos analizės.

Buvo pastebėta, kad pacientai, patyrę kardiovaskulinių įvykių, prieš transplantaciją turėjo didesnę C reaktyviojo baltymo vertę (1,00 *vs* 5,25 mg/l, *p*=0,012), rentgenologškai patvirtintą AoLK ( $X^2=4,36$ , *p*=0,036), be to, jiems buvo persodintas vyresnio donoro inkstas (*p*=0,045), tačiau ASG

Lentelė. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

Table 1. Baseline characteristics of the study population

| Kintamasis                                         | Vidurkis ± SN (n=37) |
|----------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Demografiniai duomenys ir gretutinės ligos</b>  |                      |
| Recipientų amžius (metai)                          | 46,95±11,96          |
| Recipientų lytis (vyrai)                           | 20 (54,1 %)          |
| Kūno masės indeksas (kg/m <sup>2</sup> )           | 24,04±4,57           |
| Hipertenzija                                       | 32 (86,5 %)          |
| Cukrinis diabetas                                  | 2 (5,4 %)            |
| Donoro amžius                                      | 46,33±11,26          |
| Donoro lytis (vyrai)                               | 22 (59,4 %)          |
| Inkstų ligos trukmė (metai)                        | 14,49±11,51          |
| <b>Hemodinamikos ir kraujagysliniai parametrai</b> |                      |
| Sistolinis kraujo spaudimas (mmHg)                 | 143,78±16,87         |
| Diastolinis kraujo spaudimas (mmHg)                | 86,43±12,38          |
| Pulsinis spaudimas (mmHg)                          | 57,38±11,23          |
| Širdies susitraukimų dažnis (k/min)                | 72,12±11,47          |
| Centrinis SKS (mmHg)                               | 125,93±15,73         |
| mšPBG (m/s)                                        | 8,92±2,12            |
| msPBG (m/s)                                        | 10,11±1,35           |
| Arterijų standumo gradientas                       | 0,88±0,27            |
| <b>Laboratoriniai rodikliai</b>                    |                      |
| C reaktyvusis baltymas (mg/l)                      | 2,49±2,66            |
| MTL cholesterolis (mmol/l)                         | 4,27±1,71            |
| DTL cholesterolis (mmol/l)                         | 1,24±0,36            |
| Bendras cholesterolis (mmol/l)                     | 5,90±1,21            |
| Albuminas (g/l)                                    | 44,34±3,48           |
| Kalcis (mmol/l)                                    | 2,39±0,15            |
| Jonizuotasis kalcis (mmol/l)                       | 1,14±0,11            |
| Fosforas (mmol/l)                                  | 1,67±0,50            |
| Parathormonas (pmol/l)                             | 71,27±57,54          |
| Kreatininas (mol/l)                                | 830,38±215,31        |
| Šlapalas (mmol/l)                                  | 19,16±7,53           |
| Šlapimo rūgštis (mol/l)                            | 292,74±86,22         |
| Leukocitai (×10 <sup>9</sup> /l)                   | 6,73±2,00            |
| Hemoglobinas (g/l)                                 | 120,79±12,56         |
| Trombocitai (×10 <sup>9</sup> /l)                  | 219,35±53,52         |
| <b>Dializės tipas</b>                              |                      |
| Hemodializė                                        | 30 (81,1 %)          |
| Peritoninė dializė                                 | 7 (18,9 %)           |
| <b>CMV serologija</b>                              |                      |
| CMV serologiškai teigiami donorai                  | 33 (89,2 %)          |
| CMV serologiškai teigiami recipientai              | 30 (81,1 %)          |
| <b>Vartojami vaistai</b>                           |                      |
| Beta adrenoreptorių blokatoriai                    | 24 (70,6 %)          |
| Kalcio kanalų blokatoriai                          | 21 (61,8 %)          |
| Centrinio veikimo antihipertenziniai vaistai       | 21 (61,8 %)          |
| Doksazosinas                                       | 13 (38,2 %)          |
| Diuretikai                                         | 4 (11,8 %)           |
| Angiotenzino receptorių blokatoriai                | 3 (8,8 %)            |
| Takrolimas                                         | 27 (73,0 %)          |
| Ciklosporinas                                      | 10 (27,0 %)          |

SN – standartinis nuokrypis, mšPBG – miego-šlaunies arterijų pulsinis bangos greitis, msPBG – miego-stipinės arterijų pulsinis bangos greitis, MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, CMV – citomegalo viruso infekcija

nebuvo statistiškai reikšmingai didesnės (0,80 *vs* 1,02, *p*=0,352).

Beje, prieš pradėdami šį tyrimą siekėme įvertinti ASG ir praėjus dvejims metams, tačiau 17 pacientų atsisakė

pakartotinio PBG matavimo. Lyginant turimus duomenis prieš IT ir praėjus dvejims metams po IT, mšPBG buvo 8,91±2,11 m/s *vs* 8,00±1,90 m/s, *p*=0,113, msPBG – 10,13±1,24 m/s *vs*

9,5±1,80 m/s,  $p=0,125$ , o ASG – 0,88±0,27 vs 0,84±0,29,  $p=0,605$ .

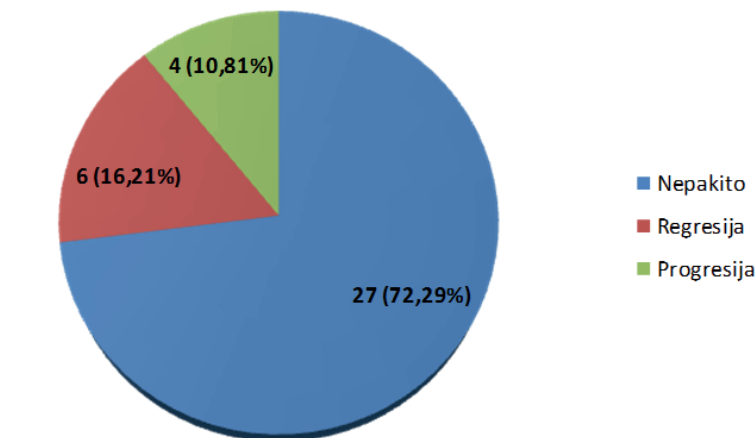
Netikėtas radinys buvo tai, kad pacientai be AoLK turėjo didesnę kreatinino vertę (122,18 vs 96,00 mol/l,  $p=0,042$ ) bei geresnę transplantuoto inksto funkciją pagal apskaičiuotą eGFG (61,15 vs 47,79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ). Taip pat pastebėta, kad pacientų, kurių AoLK po IT išliko nepakitusi, jonizuotojo kalcio vertė buvo reikšmingai mažesnė ( $p=0,026$ ).

## REZULTATŲ APITARIMAS

Tai pirmasis tyrimas Lietuvoje, analizuojantis AoLK pokytį bei ASG reikšmę pacientams, neturintiems su ŠKL susijusių įvykių bei periferinių kraujagyslių ligos prieš inkstų transplantaciją. Kiek mums žinoma, tai vienas iš nedaugelio pasaulyje tyrimų, analizuojančių AoLK įtaką inkstų transplantato veiklos prognozei praėjus dvejiems metams po IT.

Net 54,05 % pacientų, įtrauktų į mūsų tyrimą, turėjo AoLK prieš IT. Šis procentas padidėjo iki 67,57 % po IT. Tai atitinka kitų studijų pateikiamus duomenis, kur kraujagyslių kalcifikacijos pasireiškimas prieš ir po IT įvairuoja nuo 20 % iki 80 % [30–33]. Be to, pastebėta, kad po IT kraujagyslių kalcifikacija arba stabilizuojasi [22], arba daugeliu atvejų progresuoja [9, 33–34].

Neseniai publikuotas Davis ir kt. [35] tyrimas išanalizavo pilvo kompiu-



3 pav. Aortos lanko kalcifikacijos pokytis per dvejus metus po inkstų transplantacijos

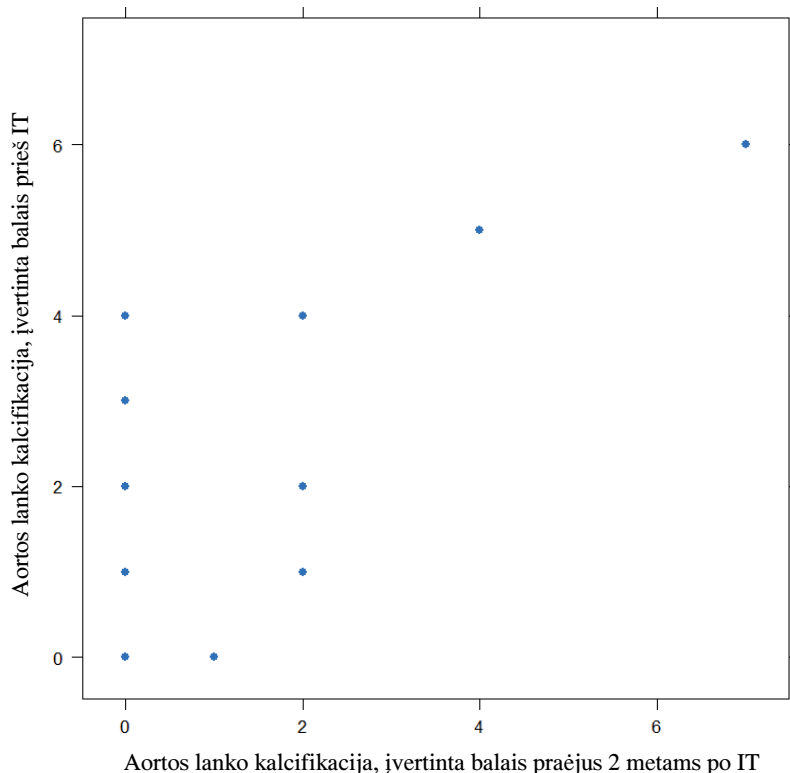
Fig. 3. Change of aortic arch calcification in 2 years after kidney transplant

terinės tomografijos prieš IT ( $n=131$ ) vaizdus ir įvertino klubinės arterijos kalcifikacijos laispnį. Buvo pastebėta, kad tam tikra planuojamos kraujagyslių anastomozės vietoje esanti kalcifikacijos morfologija yra susijusi su transplantacijos operacijos sudėtingumu ir vėluojančia transplantuoto inksto veikla. Tačiau šiame darbe AoLK nebuvo vertinta. Kita studija [33], atlikta Korėjoje ir įtraukusi 258 pacientus, kuriems buvo atlikta IT iš mirusio donoro, AoLK vertinimui naudojo Ogawos ir kt. [27] pasiūlytą skalę. Pastebėta, kad AoLK kartu su amžiumi, ilgesne dializių trukme, cukriniu diabetu prieš IT buvo nepriklausomai susiję su didesne ŠKL rizika ir blogesne

baigtimi. Tačiau sąsajų tarp AoLK ir transplantuoto inksto veiklos nepastebėta. Reikia pažymėti, kad į šį tyrimą buvo įtraukti ir pacientai, sergantys ŠKL (19 % tiriamųjų). Be to, mes nenustatėme kalcifikacijos ryšio su dializių trukme prieš IT. Tai galėjo nulemti santykinai trumpesnis inksto transplantacijos laukimo laikas, t. y. dializių trukmė prieš IT mūsų populiacijoje buvo 987±826 dienos, arba 32,6±27,5 mėn., o pirmiau minėtoje studijoje pacientai be AoLK laukė 34,2±44,0 mėn., o tie, kuriems buvo AoLK, – 67,9±49,2 mėn.

Idomu tai, kad mūsų tiriamųjų grupėje AoLK nebuvimas prieš IT buvo susijęs su geresne transplantato veikla praėjus dvejiems metams po IT. Šis ryšys galėtų būti aiškinamas keliais aspektais. Visų pirma, AoLK prieš IT tikėtinai atspindi kalcifikacijos apimtį visame organizme. Deja, mes nevertinome transplantacijos operacijos metu pastebėtų kraujagyslių radinių bei neturėjome duomenų apie klubinių kraujagyslių kalcifikaciją prieš IT. Antra, pacientams, kuriems AoLK progresavo po IT, nustatytas didesnis jonizuotojo kalcio kiekis, kaip ir Park ir kt. [33] studijoje. Padidėjusi kalcio koncentracija gali daryti netiesioginę įtaką transplantuoto inksto veiklai [36], sukeldama glomerulų kraujagyslių spazmą ir ilgainiui kalcio kristalų kaupimąsi tubulointerstiniame audinyje [37–38]. Be to, kalcio koncentracija kraujyje gali atspindėti liekamąjį hiperparatiroidizmą po IT [39]. Literatūros duomenimis, apie 25–66 % [36, 39] pacientų po IT turi padidėjusią kalcio koncentraciją kraujyje.

Nors kai kurie autoriai [18, 40–41] nurodo, kad ASG vertinimas yra pranašesnis už mšPBG matavimą vertinant GSIL sergančių pacientų baigtis, mūsų ištirtų pacientų populiacijoje to



4 pav. Aortos lanko kalcifikacijos balų pokytis per dvejus stebėsenos metus

nepavyko patvirtinti. Tokių rezultatų neatitikimą galėjo nulemti maža tiriamųjų imtis bei nedidelis ŠKL įvykių skaičius per dvejų metų laikotarpį po IT. Beje, nors matuojant mšPBG ir msPBG praėjus vieneriems metams po IT (duomenys nepublikuoti, pristatyti Europos transplantologų draugijos 2017 m. surengtame organų transplantacijos kongrese) pavyko nustatyti reikšmingą elastinių kraujagyslių standumo sumažėjimą, tačiau pokytis po dvejų metų buvo nereikšmingas. Duomenys apie arterijų standumo pokyčius po IT yra prieštaringi: vieni autoriai nenurodo jokių mšPBG pokyčių po IT vienerių metų laikotarpio [42], o kiti nustato mšPBG sulėtėjimą jau praėjus 3 mėn.–1 m. po IT [43–45]. Taip yra todėl, kad po IT atsiranda kraujagyslių struktūrą ir funkcijas veikiančių tokių papildomų veiksnių kaip imunosupresinis gydymas, transplantuoto inksto veikla, infekcinės komplikacijos, transplantato atmetimo reakcijos ir netgi mitybos būklė [46].

Mūsų tyrimo trūkumai taip pat turi būti įvardyti. Pirmia, maža tiriamųjų imtis, nulemta įtraukimo kriterijų pasirinkimo bei kasmetinio transplantacijų skaičiaus mūsų centre. Antra, nedidelis pacientų grįžtamumas pakartotiniam PBG matavimui riboja ASG pokyčio vertinimą po dvejų metų.

Mūsų studijos pranašumai yra tęstinis tyrimo dizainas ir kruopščiai atrinkta populiacija be išankstinių ŠKL įvykių bei periferinių arterijų ligos, kurie iš esmės yra susiję su didesne pakartotinių ŠKL įvykių rizika. Taip pat mes parodėme, jog paprasčiausias AoLK vertinimas priekinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje gali suteikti papildomos informacijos apie būsimas transplantacijos baigtis. Žinoma, AoLK vertinimas balais pasitelkiant Ogawos ir kt. [27] nurodytą metodiką

yra tikslesnis, labiau atitinkantis KT duomenis [11].

## IŠVADOS

AoLK vertinimas prieš IT priekinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje recipientams, neturintiems kardiovaskulinių įvykių, gali suteikti papildomos informacijos apie būsimas IT baigtis – ŠKL riziką bei donorinio inksto funkciją. ASG matavimo reikšmė šioje tiriamųjų populiacijoje išlieka miglota. Tai gali būti susiję su tuo, kad tik de-

šimtadaliui pacientų buvo nustatytas AoLK progresavimas praėjus dviems metams po IT, o kraujagyslių kalcifikacija pati savaime yra vienas iš arterijų standėjimo rizikos veiksnių. Detalesnė didesnės pacientų po IT imties analizė, įtraukiant ir asmenis, turėjusius kardiovaskulinių įvykių prieš IT, galėtų labiau atspindėti ASG pranašumus ir (ar) trūkumus negu mšPBG matavimas vertinant pacientų baigtis. ♦

Gauta: 2017 11 06  
Priimta spaudai: 2017 12 28

## Summary

### IMPORTANCE OF ARTERIAL STIFFNESS AND AORTIC ARCH CALCIFICATION EVALUATION IN KIDNEY TRANSPLANTATION

**Agnė Laučytė-Cibulskienė, Evelina Boreikaitė, Gediminas Aučina, Miglė Gudynaitė, Ilona Rudminienė, Sigita Anisko, Loreta Vareikienė, Liutauras Gumbys, Dileta Valančienė, Laurynas Rimševičius, Marius Miglinas, Kęstutis Strupas**

**Background.** Vascular calcification and arterial stiffness play an important role in cardiovascular risk assessment after kidney transplant. We aimed to evaluate: 1) the importance of aortic arch calcification and arterial stiffness gradient before transplant for cardiovascular risk assessment and in determining kidney graft function; 2) the change in aortic arch calcification and arterial stiffness gradient after 2 years after transplant.

**Material and methods.** A prospective cohort study was conducted. 37 recipients without previous cardiovascular events were examined before kidney transplant and 2 years later. Applanation tonometry was used to measure carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity. Arterial stiffness gradient was calculated carotid-femoral pulse wave velocity dividing by carotid-radial

pulse wave velocity. Two different aortic arch calcification scales were used for interpreting anterior chest radiographs.

**Results.** Aortic arch calcification unchanged in 27 patients (72.29%), decreased in 6 (16.21%) and increased in 4 (10.81%) patients. Carotid-femoral ( $8.91 \pm 2.11$  m/s vs.  $8.00 \pm 1.90$  m/s,  $p=0.113$ ), carotid-radial pulse wave velocity ( $10.13 \pm 1.24$  m/s vs.  $9.5 \pm 1.80$  m/s,  $p=0.125$ ) and arterial stiffness gradient ( $0.88 \pm 0.27$  vs.  $0.84 \pm 0.29$ ,  $p=0.605$ ) were found to be not significantly decreasing. Patients with calcification had worse kidney graft function (glomerular filtration rate  $61.15$  vs  $47.79$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ) and five of them experienced cardiovascular events ( $\chi^2=4.36$ ,  $p=0.036$ ).

**Conclusions.** Aortic arch calcification assessment might be a useful tool in predicting cardiovascular risk and kidney transplant function. The importance of arterial stiffness gradient remains unclear, especially if the progression of calcification is absent.

**Keywords:** kidney transplantation, aortic arch calcification, arterial stiffness, renal function.

## LITERATŪRA

- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2015; 5(1): 2–7.
- Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients [Internet]. [cited 2017 Oct 22]. Available from: [cjasn.asnjournals.org/content/3/2/491](http://cjasn.asnjournals.org/content/3/2/491)
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12 Suppl): S16–23.
- Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3): 547–52.
- Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(11): 661–70.
- Hernández D, Triñanes J, Armas AM, Ruiz-Esteban P, Alonso-Titos J, Duarte A, et al. Vascular damage and kidney transplant outcomes: an unfriendly and harmful link. *Am J Med Sci* 2017; 354(1): 7–16.
- Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant* 2015; 5(4): 183–95.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38(4): 938–42.
- Cianciolo G, Capelli I, Angelini ML, Valentini C, Baraldi O, Scolari MP, et al. Importance of vascular calcification in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 2014; 39(5): 418–26.
- Couri CE, da Silva GA, Martinez JA, Pereira Fde A, de Paula FJ. Mönckeberg's sclerosis – is the artery the only target of calcification? *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 34.

11. Nitta K, Ogawa T. Vascular calcification in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol* 2015; 185: 156–67.
12. Stróżecki P, Donderski R, Kardymowicz A, Manitius J. Comparison of arterial stiffness in end-stage renal disease patients treated with peritoneal dialysis or hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122(1–2): 33–9.
13. Norby GE, Günther A, Mjøen G, Andersen R, Dolgos S, Hartmann A, et al. Prevalence and risk factors for coronary artery calcification following kidney transplantation for systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl* 2011; 50(9): 1659–64.
14. Claes KJ, Heye S, Bammens B, Kuypers DR, Meijers B, Naesens M, et al. Aortic calcifications and arterial stiffness as predictors of cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Transpl Int* 2013; 26(10): 973–81.
15. Salvi P, Parati G. Methodological aspects in the measurement of pulse wave velocity by means of applanation tonometry. *J Hypertens* 2013; 31(1): 35–8.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281–357.
17. 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; 66(3): 698–722.
18. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension* 2015; 65(2): 378–84.
19. Laucyte-Cibulskiene A, Petravičiute M, Gudynaite M, Gumbys L, Valanciene D, Galiauskiene K, et al. Mismatch between stiffness in elastic and muscular arteries as a predictor of vascular calcification in dialysis patients. *Aging Clin Exp Res* 2017 Jun 28; doi: 10.1007/s40520-017-0787-7. [Epub ahead of print].
20. Taylor AJ, Bindeman J, Le TP, Bauer K, Byrd C, Feuerstein IM, et al. Progression of calcified coronary atherosclerosis: relationship to coronary risk factors and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 339–45.
21. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283(21): 2810–5.
22. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(6): 1152–8.
23. RadiologyInfo.org. Radiation dose in X-Ray and CT exams [Internet]. [cited 2017 Oct 22]. Available from: [www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray](http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray)
24. Symeonidis G, Papanas N, Giannakis I, Mavridis G, Lakasas G, Kyriakidis G, et al. Gravity of aortic arch calcification as evaluated in adult Greek patients. *Int Angiol* 2002; 21(3): 233–6.
25. Iijima K, Hashimoto H, Hashimoto M, Son B-K, Ota H, Ogawa S, et al. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis* 2010; 210(1): 137–44.
26. Watanabe K, Ohara M, Suzuki T, Ouchi M, Suzuki K, Hashimoto M, et al. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray films is associated with plasma diacron-reactive oxygen metabolites in patients with type 2 diabetes but without cardiovascular disease. *J Nippon Med Sch* 2013; 80(6): 410–9.
27. Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, Fujiu A, Matsuda A, Ito K, et al. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2009; 13(3): 301–6.
28. Inoue T, Ogawa T, Ishida H, Ando Y, Nitta K. Aortic arch calcification evaluated on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels* 2012; 27(2): 135–42.
29. CKD-EPI Creatinine Equation (2009) [Internet]. The National Kidney Foundation. 2015 [cited 2017 Oct 30]. Available from: [www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009](http://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009)
30. Nguyen PTH, Henrard S, Coche E, Goffin E, Devuyt O, Jadoul M. Coronary artery calcification: a strong predictor of cardiovascular events in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3773–8.
31. Roe P, Wolfe M, Joffe M, Rosas SE. Inflammation, coronary artery calcification and cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Atherosclerosis* 2010; 212(2): 589–94.
32. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67(5): 2015–20.
33. Park WY, Park SB, Han S. Long-term clinical outcome of aortic arch calcification in kidney transplant recipients. *Transplant* 2017; 49(5): 1027–32.
34. Vipattawat K, Kitiyakara C, Phakdeekitcharoen B, Kantachuesiri S, Sumethkul V, Jirasiritham S, et al. Vascular calcification in long-term kidney transplantation. *Nephrol Carlton Vic* 2014; 19(4): 251–6.
35. Davis B, Marin D, Hurwitz LM, Ronald J, Ellis MJ, Ravindra KV, et al. Application of a novel CT-based iliac artery calcification scoring system for predicting renal transplant outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206(2): 436–41.
36. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Calcium and phosphate changes after renal transplantation. *J Nephrol* 2010; 23(Suppl 16): S175–81.
37. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluoğullari C, Akçay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant* 2006; 38(2): 480–2.
38. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5(8): 1934–41.
39. Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M, Mann V, et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant* 2014; 28(2): 161–5.
40. Covic A, Siritopol D. Pulse wave velocity ratio: the new “gold standard” for measuring arterial stiffness. *Hypertension* 2015; 65(2): 289–90.
41. London GM, Safar ME, Pannier B. Aortic aging in ESRD: structural, hemodynamic, and mortality implications. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6): 1837–46.
42. Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(10): 3386–91.
43. Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation* 2003; 76(11): 1573–7.
44. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 65(5): 1882–9.
45. Birdwell KA, Jaffe G, Bian A, Wu P, Ikizler TA. Assessment of arterial stiffness using pulse wave velocity in tacrolimus users the first year post kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2015; 16: 93.
46. Czyżewski L, Wyzgał J, Czyżewska E, Kurowski A, Sierdzinski J, Truszeński Z, et al. Assessment of arterial stiffness, volume, and nutritional status in stable renal transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(6): e2819.