

**ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С  
РИСКОМ ТРОМБОЗА СОСУДИСТОГО ДОСТУПА, НАХОДЯЩИХСЯ НА  
ГЕМОДИАЛИЗЕ**

Хатамов Эркин Абдуназарович  
к.м.н., свободный сосикатель

Даминов Ботир Тургунпулатович  
д.м.н., профессор

Республиканский научно-практический медицинский центр нефрологии и  
трансплантации почки (Ташкент, Узбекистан)  
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

**Аннотация**

Хроническая болезнь почек – собирательное понятие, характеризующееся поражением почек или снижением функции почек в течение 3 мес и более. Это относительно молодое понятие патологии почек [1,3]. Хроническая почечная недостаточность — необратимый синдром ХБП, который характеризуется клиническими признаками нарушения функции почек, водно-электролитного баланса и азотистого обмена. Основной причиной смерти больных в терминальной стадии хронической болезни почек являются осложнения, возникающими вследствие тромбоэмболической активности, обусловленной нарушениями системы гемостаза, в частности нарушения сосудистого доступа, которые также могут приводить к серьезным сердечно-сосудистым заболеваниям. [6,7]. Гемодиализ позволяет улучшить выживаемость и качество жизни больных ХБП [2,4]. Проведения гемодиализа возможно с использованием катетера, артерио-венозного шунта и артерио-венозной фистулы. По литературным данным тромбоз сосудистого доступа развивается от 0,5 до 80% в год [5,8]. Тромбоз сосудистого доступа ассоциируется с прерыванием программы гемодиализа, увеличением сердечно-сосудистого риска, увеличением частоты госпитализации и смертности больных, потребности в установке временного катетера и ассоциированной бактериемией, а также со значительным увеличением финансовых затрат на лечение [9], связанных с наложением нового доступа, проведением гемодиализа через временный доступ, лечением осложнений, ассоциированных с нарушением функционирования сосудистого доступа и прерыванием программы гемодиализа [3,7]. Замедление кровотока (стаз) может быть связано со стенозом приносящей, средней или афферентной ветви сосуда (кондуита). Также фоном этого процесса являются снижение частоты сердечных сокращений, системная гипотония, гиповолемия и другие кардиологические векторы. Гемодинамические изменения, связанные с наложением АВ фистулы, ассоциируются с острым и хроническим ремоделированием сосудов с увеличением калибра сосуда и утолщением (или артериализацией) венозной стенки [10].

**Ключевые слова:** АВ фистула, гемодиализ, тромбоз, доплерография.

## Introduction

### Цель исследования

изучить гемодинамические изменения у больных на гемодиализе на фоне применения антикоагулянтной терапии.

### Материал и методы исследования.

В исследование вошли больные, получавшие программный гемодиализ на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нефрологии и трансплантации почки. Всем больным гемодиализ проводился с использованием СД в виде артериовенозной фистулы (АВФ), сформированной в хирургическом отделении указанного центра. Разделение больных на группы было осуществлено при использовании шкалы риска развития тромбоза сосудистого доступа (табл.1), разработанной в нашем центре.

Таблица 1. Шкала для идентификации больных ГХБП с высоким риском тромбоза СД

| Высокий риск тромбоза СД определяется как сумма баллов 8 и выше |                                                                     |      |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------|
| №                                                               | Признак                                                             | Балл |
| 1                                                               | Возраст 35 лет и более                                              | 1    |
| 2                                                               | ИМТ 24г/м <sup>2</sup> и выше                                       | 1    |
| 3                                                               | ИР лучевой артерии интактной руки 4,15отн ед и выше                 | 1    |
| 4                                                               | ЭЗВД 3% и менее                                                     | 1    |
| 5                                                               | ВСАД 20мм.рт.ст и более                                             | 1    |
| 6                                                               | Снижение АД во время ГД ниже 100мм.рт.ст (САД) или 60мм.рт.ст (ДАД) | 1    |
| 7                                                               | Концентрация гемоглобина в крови 90г/л и ниже                       | 1    |
| 8                                                               | Применение высоких доз ЭПС                                          | 1    |
| 9                                                               | ФВ ЛЖ 54,5% и менее                                                 | 1    |
| 10                                                              | КДР ЛЖ 57,5мм и более                                               | 1    |
| 11                                                              | ЛП 43мм и более                                                     | 1    |
| 12                                                              | ПЖ 34мм и более                                                     | 1    |
| 13                                                              | Систолическое давление в ЛА 35мм.рт.ст и более                      | 1    |
| 14                                                              | Доля ауторозеток и признакам лизиса 32% и более                     | 1    |
| 15                                                              | Концентрация фосфора 2,1ммоль/л и более                             | 1    |

Обследовано 187 больных с впервые начатым гемодиализом, которые разделены на 2 группы: с высоким риском тромбоза сосудистого доступа (38 больных – 20,32%) и низким риском тромбоза доступа (149 больных – 79,28%). В указанных группах проводилось сравнительное исследование клинической характеристики больных, гемодинамические особенности (АД в процессе диализа и в течение суток, ЭхоКГ, дуплексное сканирование сосудов контралатеральной конечности, пробу с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД)). Больные с высоким риском на протяжении 1 года дополнительно получали аллтромбосепин 200мг/сут. Все полученные данные заносились в сводные таблицы Excell. Достоверность

межгрупповых различий определялась с использованием критерия Стьюдента. Сравнение частоты встречаемости признаков между группами проводилось с использованием табличного критерия хи квадрат и проверкой его достоверности по таблицам в зависимости от количества степеней свободы.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных, включенных во второй этап исследования.

| Показатель                                                                            | Низкий риск<br>тромбоза СД<br>(n=149) | Высокий риск<br>тромбоза СД<br>(n=38) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Возраст, лет                                                                          | 35,85±13,95                           | 42,18±11,22**                         |
| Этиология ХБП#:                                                                       |                                       |                                       |
| Сахарный диабет, АГ, поликистоз почек, метаболические нефропатии (подагра, амилоидоз) | 71                                    | 27                                    |
| Хронический пиелонефрит                                                               | 22                                    | 3                                     |
| ХГН, люпус-нефрит, системные васкулиты                                                | 56                                    | 8                                     |
| Терапия#                                                                              |                                       |                                       |
| Блокаторы кальциевых каналов                                                          | 138                                   | 33                                    |
| Бетаадреноблокаторы                                                                   | 82                                    | 21                                    |
| Альфаадреноблокаторы                                                                  | 43                                    | 11                                    |
| Диуретики                                                                             | 16                                    | 4                                     |
| Нитраты                                                                               | 21                                    | 8                                     |
| Препарат железа                                                                       | 121                                   | 31                                    |
| ЭПС                                                                                   | 97                                    | 23                                    |
| Витамин Д3+кальций                                                                    | 136                                   | 31                                    |
| Бифосфонаты                                                                           | 63                                    | 16                                    |
| Фосфат-биндеры                                                                        | 72                                    | 17                                    |

Примечание: \* - достоверность различия между группами. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака –  $p < 0,01$ , три знака –  $p < 0,001$ . # - указано количество больных.

### Результаты исследования и обсуждение

Больные были обследованы согласно предложенного протокола с использованием шкалы, разработанной на основе ретроспективного исследования. Средний балл, рассчитанный по предложенной шкале, у данных больных составил  $6,11 \pm 2,44$  балла. Таким образом была выделена группа больных с высоким риском тромбоза СД, определяемом как балльная оценка 8 и более, что составило 38 больных - 20,32%. Средний возраст больных составил  $42,64 \pm 3,58$  лет. Также в группе с высоким риском мужчин было 25 человек (65,79%), а женщин 13 (34,21%), в группе же с низким риском было 94 мужчины (63,09%), и 55 женщин (36,91%). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 2.

Уровень среднего суточного САД оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения и не различался между группами больных. Средний уровень ДАД, исходно более высокий у больных с высоким риском тромбоза, снизился в обеих группах больных (на 1,72% во всей когорте больных, включенных в исследование). При этом динамика была более значимой в группе больных, принимавших аллитромбосепин (-3,76%,  $p < 0,05$  с исходными данными) по сравнению с больными с низким риском тромбоза (-1,17%,  $p < 0,05$  с исходными данными). В результате к концу периода наблюдения средний уровень ДАД в обеих группах, стратифицированных по риску

тромбоза сосудистого доступа, практически сравнялся. СИ АД по результатам СМАД был сопоставим в обеих группах больных и не изменялся в ходе наблюдения.

Вариабельность САД у больных с низким риском в течение года наблюдения достоверно увеличилась на 4,27% ( $p < 0,001$  исходными данными), отражая патологическую тенденцию нарушения регуляторных механизмов функционирования сердечно-сосудистой системы, в то время как в группе высокого риска на фоне применения аллтромбосепина значимой динамики ВСАД не отмечалось, наблюдалась недостоверная тенденция к уменьшению показателя (на 3,61%), однако в этой группе больных к концу периода наблюдения ВСАД оставался достоверно выше, чем в группе низкого риска ( $p < 0,001$  достоверность межгруппового различия ВСАД в конце периода наблюдения). ВДАД в обеих группах больных была сопоставима и не изменялась в течение года.

Таблица 3. Результаты суточного мониторингирования у исследованных больных ( $n=187$ ) на фоне терапии

| Показатель                       | Низкий риск тромбоза СД ( $n=149$ ) |               | Высокий риск тромбоза СД ( $n=38$ ) |               |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|
|                                  | До лечения                          | После лечения | До лечения                          | После лечения |
| <u>срСАД</u><br><u>мм.рт.ст.</u> | 149,70±7,85                         | 148,87±7,82   | 150,92±7,09                         | 151,76±7,06   |
| <u>срДАД</u><br><u>мм.рт.ст.</u> | 91,63±2,37                          | 90,56±2,35*   | 99,55±2,82^                         | 95,81±2,84*   |
| <u>СИ, %</u>                     | 3,83±0,22                           | 3,82±0,23     | 3,47±0,29                           | 3,45±0,27     |
| <u>ВСАД</u><br><u>мм.рт.ст.</u>  | 15,66±2,21                          | 16,33±2,19*** | 22,16±1,32^^^                       | 21,36±1,30    |
| <u>ВДАД</u><br><u>мм.рт.ст.</u>  | 11,52±1,61                          | 11,48±1,59    | 12,32±1,31                          | 12,29±1,29    |
| <u>Гипо АД на</u><br><u>ГД</u>   | 64 (42,95%)                         | 68 (45,64%)   | 33 (86,84%)^^^                      | 33 (86,84%)   |
| <u>ЧСС ср</u>                    | 84,25±0,48                          | 83,24±0,46    | 91,35±0,43^^^                       | 88,76±0,41    |
| <u>ЧССд</u>                      | 90,63±0,78                          | 90,58±0,76    | 93,22±0,89^                         | 92,67±0,86    |
| <u>ЧССн</u>                      | 78,58±0,48                          | 78,51±0,46    | 85,29±0,42^^                        | 84,99±0,40    |
| <u>вар ЧССд</u>                  | 11,13±0,16                          | 11,09±0,15    | 11,61±0,17^                         | 11,59±0,16    |
| <u>вар ЧССн</u>                  | 7,12±0,41                           | 7,33±0,39     | 8,81±0,34^^                         | 7,84±0,36     |
| <u>ЦИ ЧСС</u>                    | 1,26±0,02                           | 1,25±0,03     | 1,28±0,04                           | 1,28±0,03     |

Примечание: \*- различия достоверны по сравнению с исходными показателями (\*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$ ), ^- межгрупповое различие (^-  $p < 0,05$ , ^^-  $p < 0,01$ , ^^^-  $p < 0,001$ ).

Количество больных, у которых в процессе гемодиализа развивается артериальная гипотония, в группе больных с высоким риском тромбоза на фоне применения аллтромбосепина не изменилось, в то время как в группе больных с низким риском это осложнение проявлялось к концу периода наблюдения у 68 больных (45,64%) – то есть на 4 больных больше, чем на момент включения больных в исследование (различие с исходной частотой – нд). При этом сохранялось достоверное различие по частоте встречаемости гипотонии на гемодиализе между группами (хи квадрат=20,88,  $p < 0,001$ , достоверность более частого развития осложнения в группе больных с высоким риском тромбоза).

Со стороны показателей частоты сердечных сокращений достоверных изменений в обеих группах не установлено, также как и изменений вариабельности ЧСС. При этом ср ЧСС в группе с высоким риском уменьшился на недостоверно на 2,83%, а в группе с низким риском на 1,20%. Такая же тенденция установлено в показателях вариабельности ЧСС, в особенности ночного, в группе с низким риском установлено некоторое увеличение показателя, что в конечном итоге привело к тому, что данные показатели сравнивались в своих величинах. ЦИ ЧСС в ходе исследования оставался в тех же пределах среди больных обеих групп.

Применение алитромбосепина в течение года способствовало достоверному ( $p < 0,05$  с исходными данными) снижению ИР лучевой артерии контралатеральной конечности на 3,70%, в то время у больных в группе низкого риска тромбоза СД наблюдалось увеличение ИР на 1,55% ( $p < 0,05$  с исходными данными). Однако, несмотря на разнонаправленную динамику, межгрупповое сравнение выявило, что как и исходно, в конце года наблюдения, у больных группы высокого риска тромбоза СД ИР лучевой артерии оставался достоверно более высоким, чем у больных с низким риском тромбоза ( $p < 0,001$  достоверность различия ИР между группами в конце периода наблюдения). Максимальная систолическая скорость кровотока в лучевой артерии не изменилась ни в одной из групп и была сопоставима, независимо от балльной оценки риска тромбоза. Степень эндотелий зависимой вазодилатации в группе больных высокого риска тромбоза сосудистого доступа увеличилась на 57,63% ( $p < 0,05$  с исходными данными), в то время как в группе больных низкого риска этот показатель недостоверно ухудшился (снизился на 3,72%), в результате исходно менее благоприятный уровень ЭЗВД у больных с высоким риском тромбоза к концу периода наблюдения сравнивался с показателем, характерным для больных с низким риском тромбоза. Диаметр цефалической вены был не изменялся в обеих группах больных и остался сопоставимым, независимо от балльной оценки риска тромбоза.

**Таблица 4. Результаты дуплексного сканирования и ЭхоКГ у исследованных больных (n=187) на фоне терапии**

| Показатель           | Низкий риск тромбоза СД (n=149) |               | Высокий риск тромбоза СД (n=38) после терапии |               |
|----------------------|---------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|---------------|
|                      | До лечения                      | После лечения | До лечения                                    | После лечения |
| скор артер. см/сек   | 84,09±5,92                      | 84,08±5,91    | 82,53±4,26                                    | 82,52±4,24    |
| ИР, отн. ед.         | 3,31±0,22                       | 3,36±0,21*    | 4,39±0,21^^                                   | 4,23±0,20*    |
| ЭЗВД, %              | 3,83±0,43                       | 3,69±0,41     | 2,45±0,41^                                    | 3,86±0,40*    |
| Диаметр вены, мм     | 3,14±0,52                       | 3,12±0,50     | 3,08±0,51                                     | 3,09±0,49     |
| ФВ ЛЖ, %             | 55,15±2,80                      | 55,14±2,79    | 53,89±2,70                                    | 55,07±2,67*   |
| КДР ЛЖ, мм           | 53,02±1,22                      | 53,04±1,20    | 58,79±1,97^                                   | 57,37±1,94*   |
| ЛП, мм               | 39,55±1,34                      | 39,56±1,32    | 44,61±1,14^^                                  | 43,14±1,11**  |
| ПЖ, мм               | 30,91±1,32                      | 30,89±1,30    | 34,66±1,03^                                   | 34,67±1,02    |
| сист Р ЛА, мм рт.ст. | 32,00±1,29                      | 32,02±1,28    | 39,68±1,24^^                                  | 39,69±1,24    |
| Р в ПП, мм рт.ст.    | 9,14±0,61                       | 9,11±0,60     | 12,61±0,98^^                                  | 11,99±0,98    |

Примечание: \*- различия достоверны по сравнению с исходными показателями (\*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$ ), ^- межгрупповое различие (^-  $p < 0,05$ , ^^-  $p < 0,01$ , ^^\*-  $p < 0,001$ ).

В ходе наблюдения у больных группы с низкой оценкой риска тромбоза сосудистого доступа не отмечалось значимых изменений ЭхоКГ параметров: размеры ЛЖ, ЛП, ПЖ, ФВ ЛЖ, давление в МКК сохранялись на исходном уровне, несмотря на коррекцию объема циркулирующей крови и, соответственно, преднагрузки. Применение аллтромбосепина у больных в группе с высоким риском тромбоза сосудистого доступа, ассоциировалось с тенденцией к положительным сдвигам ЭхоКГ параметров: ФВ ЛЖ увеличилась на 2,20% ( $p < 0,05$  с исходными данными), КДР ЛЖ уменьшился на 2,42% ( $p < 0,05$ ) и ЛП на 3,30% ( $p < 0,01$ ). Однако параметры, характеризующие гемодинамику МКК: давление в легочной артерии, размер ПЖ и давление в ПП остались без изменений. Несмотря на достоверную динамику показателей гемодинамики левых камер сердца, КДР ЛЖ и размер ЛП, как и характеристики правых камер сердца к концу периода наблюдения в группе больных с высоким риском тромбоза сосудистого доступа оставались достоверно большими, по сравнению с параметрами, характерными для больных с низким риском тромбоза сосудистого доступа ( $p < 0,01$  достоверность межгруппового различия КДР ЛЖ,  $p < 0,001$  достоверность межгруппового различия размера ЛП, ПЖ, систолического давления в ЛА и в ПП).

**Заключение:** таким образом, в ходе применения аллтромбосепина у больных с высоким риском тромбоза сосудистого доступа, находящихся на программном гемодиализе, установлено достоверное улучшение показателей гемодинамики левых и правых отделов сердца. Кроме того, установлено достоверное улучшение показателей артериального давления во время проведения суточного мониторинга, в особенности диастолического, также отмечено некоторое улучшение показателей вариабельности как систолического, так и диастолического артериального давления. Встречаемость гипотонии во время проведения гемодиализа у лиц с высоким риском не изменилось, однако увеличилась среди лиц с низким риском тромбоза, при этом сохранялось достоверное различие по частоте встречаемости гипотонии на гемодиализе между группами (Хи квадрат=20,88,  $p < 0,001$ ).

**Вывод:** У больных ХБПV, получающих программный гемодиализ, тромбоз СД ассоциируется с тенденцией к более высоким ИР лучевой артерии, снижением ЭЗВД, более высоким средне суточным САД и ее вариабельностью, большей частотой эпизодов гипотонии во время гемодиализа, более выраженным патологическим ремоделированием сердца. Применения аллтромбосепина в дозе 200мг/сут в течение 1 года оказывает достоверные положительные сдвиги в гемодинамике у больных с высоким риском тромбоза СД.

### Литература

1. Campos B, Lee T, Roy-Chaudhury P. Arteriovenous fistula failure: is there a role for epigenetic regulation? *Semin Nephrol.* 2013;33:400–406.
2. Di Lullo L, Floccari F, Polito P. Right ventricular diastolic function in dialysis patients could be affected by vascular access. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c257-61.

3. Girerd S, Girerd N, Boffa JJ et al. Arteriovenous fistula thrombosis is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients from the AURORA trial. *Clin Kidney J* 2020; 13: 116–122
4. Inston N, Al Shakarchi J, Khawaja A et al. Maintaining patency of vascular access for haemodialysis. *Cardiovasc Eng Technol* 2017; 8: 240–243
5. Marco Franchin, Marco Tadiello, Luca Guzzetti, Andrea Gattuso, Francesca Mauri, Maria Cristina Cervarolo, Mario Giovanni Gerardo D'Oria, Matteo Tozzi/ Acute problems of hemodialysis access: Thrombosis, aneurysms, symptomatic high-flow fistulas, and complications related to central lines, *Seminars in Vascular Surgery*, Volume 36, Issue 2, 2023, Pages 300-306, ISSN 0895-7967, <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2023.04.008>.
6. Montagnana M, Meschi T, Borghi L, et al. Thrombosis and occlusion of vascular access in hemodialyzed patients. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:946-54.
7. NKF-K/DOQI. Hemodialysis Adequacy Guideline 2: Methods for Measuring and Expressing the Hemodialysis Dose. 2006 [updated 2006; cited];
8. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017;69:A7-8.
9. Zachara BA. Selenium and selenium-dependent antioxidants in chronic kidney disease. *Adv Clin Chem*. 2015;68:131–151.
10. Ulrika Hahn Lundström, Gunilla Welanders, Juan Jesus Carrero, Ulf Hedin, Marie Evans, Surgical versus endovascular intervention for vascular access thrombosis: a nationwide observational cohort study, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 37, Issue 9, September 2022, Pages 1742–1750, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac036>