

**ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗА СОСУДИСТОГО
ДОСТУПА У БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПОЧЕК**

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

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 (ХБП) - нозология, имеющая глубокие социально-экономические последствия, связанные с ее широкой распространенностью в популяции (10–15% населения) [5,7], утратой трудоспособности и смертностью вследствие развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), риск которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз [8]. В большинстве случаев ХБП приводит к летальному исходу, если пациенты не получают заместительную почечную терапию: гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантацию почки. Плановый (хронический) гемодиализ — наиболее распространенный вид заместительной почечной терапии [1,2], заключающийся в экстракорпоральной очистке крови от уремических токсинов с помощью аппарата, получившего название «искусственная почка» [3,9]. Проведения гемодиализа возможно с использованием катетера, артерио-венозного (АВ) шунта и артерио - венозной фистулы. АВ фистула – это хирургически сформированное сообщение между поверхностной веной и артерией, чаще на руке, (75% всех фистул – на предплечье), что приводит к повышению кровотока через вену, что делает ее доступной для пункции с целью проведения ГД [4,6]. Предпочтительное место для формирования АВ фистулы – дистальная часть предплечья с соединением лучевой артерии и цефалической вены. Чаще используется прямое сообщение между артерией и веной единым доступом. Если вена расположена дистально или глубоко, хирург может транспонировать вену более поверхностно [7]. Артериовенозные фистулы были внедрены в практическое здравоохранение более 50 лет и широко используются для проведения программного гемодиализа [10,12]. Они ассоциируются с низким риском инфицирования и других осложнений по сравнению с другими формами сосудистого доступа. Это предпочтительный и наиболее популярный метод доступа для гемодиализа [11, 13]. Однако проблемы, связанные с сосудистым доступом остаются значимыми, особенно в связи с увеличением частоты ХБП, в том числе и ХБП V во всем мире.

Эпидемиологическое исследование недостаточности СД показывает, что частота этого осложнения возрастает с возрастом больных, чаще встречается у женщин, чем у

мужчин, чаще у тех этнических групп, у которых выше частота встречаемости сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Также факторами риска недостаточности СД являются увеличенный индекс массы тела, фоновые сердечно-сосудистые, периферические сосудистые заболевания и сахарный диабет. Следовательно изучение гемореологических особенностей и его влияние на развитие тромбоза сосудистого доступа остается актуальным.

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

Introduction

HEMORHEOLOGICAL RISK FACTORS FOR VASCULAR ACCESS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

Цель исследования

изучить особенности изменений реологии крови, феномена ауторозеткообразования и минерального обмена у больных терминальной ХБП, нуждающихся в гемодиализе.

Материал и методы исследования

Во время исследования изучены 187 больных тХБП, 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. При использовании шкалы риска тромбоза СД (табл.1), разработанной в РСНПЦНиТП больные разделены на 2 группы: с высоким риском тромбоза сосудистого доступа (38 больных – 20,32%) и низким риском тромбоза доступа (149 больных – 79,28%).

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 ² 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 признаками лизиса 32% и более	1
15	Концентрация фосфора 2,1ммоль/л и более	1

Всем пациентам проводилось сравнительное исследование клинической характеристики больных, общий анализ крови с использованием автоматического анализатора, анализировалась концентрация гемоглобина в периферической венозной крови, для изучения состояния минерального обмена в ходе исследования в сыворотке определялась концентрация паратгормона и фосфора. Кроме того, для определения агрегационных и реологических свойств крови изучался феномен ауторозеткообразования (на 2-й день после гемодиализа, натошак, в положение лежа или сидя, в утренние часы (7-8 часов), после 20-минутного отдыха проводился забор капиллярной крови), подсчитывали число ауторозеток и регистрировали долю лизированных ауторозеток.

Больные с высоким риском на протяжении 1 года дополнительно получали алитромбосепин 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 тромбоза СД (n=149)	Высокий риск тромбоза СД (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
Хр 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.

На основе ретроспективного исследования с использованием шкалы, рассчитан средний балл, 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.

Всем больным проведено исследование антропометрических данных, в ходе которого оценивались рост, вес, телосложение, а также индекс массы тела. Средний вес больных по всей когорте составил $77,65 \pm 7,38$ кг. При этом в группе с тромбозами средний вес больных составил $91,15 \pm 8,32$ кг, в группе же без тромбозов – $64,15 \pm 6,45$ кг. ИМТ в среднем по всей когорте больных составил $21,86 \pm 1,59$ кг/м², и был достоверно выше у больных с высоким баллом риска ($p < 0,05$). Так в группе с риском тромбоза средний ИМТ у больных составил $24,31 \pm 2,05$ кг/м², в группе же без тромбозов – $19,41 \pm 1,12$ кг/м². Телосложение больных соответствовало этим данным.

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели исследованных.

Показатель	Низкий риск тромбоза СД (n=149)	Высокий риск тромбоза СД (n=38)	Количество больных с присвоенным баллом ВР/НР	χ^2 (P=0,01, если >3,98)
Пол м/ж, %	63,09/36,91	65,79/34,21		
Возраст, лет	$35,85 \pm 3,95$	$49,43 \pm 3,22^{**}$	30/45	29,95
ИМТ, кг/м ²	$19,41 \pm 1,12$	$24,31 \pm 2,05^*$	24/52	10,02
Гемоглобин, г/л	$104,16 \pm 2,01$	$88,12 \pm 4,13^{***}$	27/61	11,02
Розетки, на 200 лейкоцитов	$20,28 \pm 8,73$	$22,71 \pm 8,91$	23/68	2,69
Лизир розетки, %	$26,63 \pm 1,12$	$32,12 \pm 1,09^{***}$	26/39	23,83
Агрегация тромбоцитов, %	$52,3 \pm 2,57$	$58,3 \pm 2,3$	22/65	2,48
АЧТВ, сек.	$29,2 \pm 1,52$	$24,8 \pm 1,51^*$	23/61	4,69
МНО	$1,32 \pm 0,15$	$1,64 \pm 0,13$	22/63	2,98
Фосфор, ммоль/л	$1,88 \pm 0,08$	$2,17 \pm 0,09^*$	25/76	2,66
Паратгормон, пг/мл	$192,34 \pm 5,73$	$192,34 \pm 5,73$	23/72	1,8
Кальций, ммоль/л	$2,95 \pm 0,13$	$3,13 \pm 0,15$	28/79	5,28

Примечание: *- различия достоверны по сравнению с показателями в группах (* $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

Во время клинического исследования больных проведена оценка жалоб, при этом достоверной разницы между группами с наличием риска тромбоза и без него установлено не было, также не выявлена связь клинических жалоб с наличием риска тромбоза СД у больных на ПГД. Все предъявляемые жалобы касались первичного заболевания больного.

У больных, включенных в исследование была диагностирована анемия (концентрация гемоглобина в среднем по всей когорте больных составила $96,14 \pm 3,07$ г/л), более выраженная в группе высокого риска ($p < 0,001$), и соответствовал в среднем $88,12 \pm 4,13$ г/л, в группе же без риска этот показатель соответствовал $104,16 \pm 2,01$ г/л. Бальный показатель по этому критерию был присвоен 27 больным (71,05%) в группе с высоким риском, против 61 (40,94%) в группе низкого риска (хи квадрат=11,02, $p < 0,01$). Низкий уровень гемоглобина ожидаемо ассоциировался с высокой дозой применяемого для коррекции анемии ЭПС. В группе высокого риска данные препараты применяли у 26 больных, что составило 68,42%, в группе же низкого риска – у 35 больных – 23,49% (хи квадрат=27,81, $p < 0,01$), что было достоверно ниже.

Кроме того, при изучении результатов коагулограммы были получены следующие результаты: достоверно значимым был показатель АЧТВ, который в группе с низким риском составил $29,2 \pm 1,52$ сек, а в группе с высоким риском $24,8 \pm 1,51$ сек ($p < 0,05$), такие показатели как агрегация тромбоцитов и МНО были выше в группе с высоким риском и составили $58,3 \pm 2,3\%$ и $1,64 \pm 0,13$ соответственно. При этом по бальной системе данные показатели не получили достоверных значений. Согласно литературным данным, оценивался показатель структурно-функционального нарушения мембран клеток крови, ауторозеткообразование составил $21,49 \pm 8,82$ розеток на 200 лейкоцитов и не зависел от балльной оценки риска тромбоза СД, показал сопоставимые результаты в группах. Однако доля розеток с признаками лизиса, в среднем составившие $29,37 \pm 1,11\%$, оказалась достоверно больше в группе высокого риска ($p < 0,001$) – $32,12 \pm 1,09\%$, в группе же низкого риска этот показатель был в пределах $26,63 \pm 1,12\%$. Балл по этому критерию шкалы риска был присвоен 26 больным (68,42%) в группе высокого риска и только 39 больным (26,17%) в группе низкого риска (хи квадрат=23,83, $p < 0,01$).

Согласно литературным данным, больные получающие ПГД склонны к развитию нарушений кальций-фосфорного обмена. Что в свою очередь также влияет на повышение риска развития тромбоза сосудистого доступа. Для уточнения данного факта проведено исследование показателей кальций-фосфорного обмена. Концентрация фосфора крови превышала референтные нормативы у 101 больного (54,01%) и в среднем составила $1,94 \pm 0,62$ ммоль/л. Распределение больных в зависимости от степени риска тромбоза выявило менее благоприятную картину у больных группы высокого риска: концентрация фосфора в сыворотке в этой группе больных была достоверно выше ($2,17 \pm 0,09$), чем в группе низкого риска – $1,88 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Однако количество больных, которым был присвоен балл по шкале риска тромбоза по этому критерию было сопоставимым в обеих группах (25 больных – 65,79% в группе высокого риска и 76 больных - 51,01% в группе низкого риска,

частотное различия между группами - нд). Концентрация паратгормона составила в среднем у больных, включенных в исследование, $189,12 \pm 5,54$ пг/мл и была сопоставимой среди больных в группах высокого и низкого риска тромбоза и не имела достоверной разницы, составила соответственно $192,34 \pm 5,73$ пг/мл и $185,90 \pm 5,35$ пг/мл. Показатель кальция составил в среднем у больных, включенных в исследование, $3,04 \pm 0,14$ ммоль/л и был сопоставим среди больных в группах высокого ($3,13 \pm 0,17$ ммоль/л) и низкого риска тромбоза ($2,95 \pm 0,13$) и не имел достоверной разницы. Таким образом, проведенное исследование анамнестических данных установило, что больные с первичными сосудистыми, метаболическими заболеваниями и нарушениями развития почек являются достоверным ($p < 0,01$) ФР тромбоза СД, возраст 35 лет и более явился достоверным ($p < 0,01$) фактором риска тромбоза сосудистого доступа, также из лабораторным показателей, существенным ($p < 0,001$) признаком стали уровень гемоглобина менее 90 г/л и ниже, а также количество лизированных розеток более 32%, параллельно сниженному уровню гемоглобина достоверным прогностическим признаком также считается применение высоких доз ЭПС. Кроме того менее достоверным ($p < 0,05$) стали признаки: ИМТ равной 24 кг/м² и более, и уровень фосфора более 2,05 ммоль/л. Следовательно, эти результаты могут быть использованы для выделения группы риска по тромбозу сосудистого доступа у больных на программном гемодиализе.

Вывод

у больных терминальной ХБП на программном гемодиализе, тромбоз СД ассоциируется с тенденцией к гемолизу ауторозеток, большей концентрацией фосфора в периферической крови, более выраженной анемией и большей частотой применения высоких доз экзогенного ЭПС. При этом добавление в базисную терапию аллтромбосепина в дозе 200мг/сут в течение 1 года оказывает достоверные положительные сдвиги в гемодинамике у больных с высоким риском тромбоза СД.

Литература

1. Almeshmi A, Sheta M, Abaza M, Almeshmi SE, El-Khudari H, Shaikh A. Endovascular Management of Thrombosed Dialysis Vascular Circuits. *Semin Intervent Radiol*. 2022 Feb 18;39(1):14-22. doi: 10.1055/s-0041-1740941. PMID: 35210728; PMCID: PMC8856780.
2. Bittl J A. Dialysis access intervention: techniques for the interventional cardiologist. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:84–88.
3. Campos B, Lee T, Roy-Chaudhury P. Arteriovenous fistula failure: is there a role for epigenetic regulation? *Semin Nephrol*. 2013;33:400–406.
4. Hsieh M Y, Lin L, Chen T Y. Timely thrombectomy can improve patency of hemodialysis arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg*. 2018;67(04):1217–1226.
5. Liang A, Wang Y, Han G, et al. Chronic kidney disease accelerates endothelial barrier dysfunction in a mouse model of an arteriovenous fistula. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304:F1413–F1420

6. Lee T, Misra S. New insights into dialysis vascular access: molecular targets in arteriovenous fistula and arteriovenous graft failure and their potential to improve vascular access outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(08):1504–1512.
7. Montagnana M, Meschi T, Borghi L, et al. Thrombosis and occlusion of vascular access in hemodialyzed patients. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:946-54.
8. National Kidney Foundation Lok C E, Huber T S, Lee T. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update *Am J Kidney Dis* 2020;75(4, Suppl 2):S1–S164.
9. NKF-K/DOQI. 2006 Update Vascular Access. Guideline 3: Cannulation of Fistulae and Grafts. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1 S1):s201-s9.
10. Quencer KB, Kidd J, Kinney T. Preprocedure Evaluation of a Dysfunctional Dialysis Access. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20:20-30.
11. Roy-Chaudhury P, Arend L, Zhang J, et al. Neointimal hyperplasia in early arteriovenous fistula failure. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:782–790.
12. 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.
13. Simone S, Loverre A, Cariello M, et al. Arteriovenous fistula stenosis in hemodialysis patients is characterized by an increased adventitial fibrosis. *J Nephrol*. 2014;27:555–562.
14. Selenium and selenium-dependent antioxidants in chronic kidney disease. *Adv Clin Chem*. 2015;68:131–151.