



## ТРОМБОЗ СОСУДИСТОГО ДОСТУПА И ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Даминов Б.Т., Хатамов Э.А

Ташкентский педиатрический медицинский институт  
Республиканский специализированный научно-практический  
центр нефрологии и трансплантации почки

<https://doi.org/https://doi.org/10.5281/zenodo.11235436>

### ARTICLE INFO

Received: 18<sup>th</sup> April 2024

Accepted: 20<sup>th</sup> May 2024

Published: 21<sup>st</sup> May 2024

### KEYWORDS

### ABSTRACT

*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. АВ фистула отличается длительностью подготовки – временем, которое должно пройти от момента формирования АВ фистулы до возможности ее использования – т.к. «созреванием» фистулы, однако имеет меньший риск инфицирования и тромбоза [5,6].*

*АВ фистула представляет собой прямое сообщение между артериальным сосудом с высоким давлением и веной – сосудом с низким давлением и высокой степенью податливости и дренируемая непосредственно в правое предсердие. Гемодинамика и функционирование фистулы зависит от функционального круга кровообращения: левое сердце-артериальная система-фистула-отводящая вена-правое сердце. в области фистулы происходит резкое падение гидростатического давления, что приводит к возникновению турбуленции потока крови [7,8]. Кровоток через фистулу резко увеличивается непосредственно после формирования фистулы и продолжает увеличиваться в течение нескольких недель, что связано с увеличением сердечного выброса и артериальной дилатации [9]. Если АВ фистула не позволяет проводить ГД она считается нефункционирующей (недостаточность СД). По разным данным она наблюдается от 25 до 80% случаев в год). Клинически причиной недостаточности АВ фистулы служит тромбоз или нарушение созревания (обычно в связи со стенозом).*

**Цель исследования:** изучение и сравнительный анализ эхокардиографических особенностей и показателей вариабельности артериального давления у больных с неосложненным и тромбированным сосудистым доступом.

**Материал и методы исследования.** 60 больных, находящихся на хроническом программном гемодиализе в течение более 1 года, из которых у 30 больных в течение последнего года наблюдался тромбоз сосудистого доступа, а у 30 больных в течение

последнего доступа местных сосудистых осложнений гемодиализа не отмечалось. В указанных группах проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) и суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

В исследование вошли больные, получавшие программный гемодиализ на базе Ташкентского городского центра нефрологии и трансплантации почек. Всем больным гемодиализ проводился с использованием СД в виде артериовенозной фистулы (АВФ), сформированной в хирургическом отделении указанного центра. Время от момента операции до начала гемодиализа (период «созревания» фистулы) составляло от 3 до 6 месяцев.

В исследование были включены 60 больных ХБП V, находящиеся на программном гемодиализе не менее 1 года. Включение больных основывалось на ретроспективных данных: были включены 30 больных, у которых в течение последнего года наблюдался как минимум однократный тромбоз СД и 30 больных без локальных сосудистых осложнений в бассейне СД. Клиническая характеристика больных приведена в таблице 1.

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Без тромбоза СД (n=30)	Тромбоз СД (n=30)
Возраст, лет	32,80±10,48	41,77±10,66**
Этиология ХБП# :		
Сахарный диабет, АГ, поликистоз почек, метаболические нефропатии (подагра, амилоидоз)	12	17
Хр пиелонефрит	4	5
ХГН, люпус-нефрит, системные васкулиты	14	8
Терапия#		
Блокаторы кальциевых каналов	28	27
Бетаадреноблокаторы	16	18
Альфаадреноблокаторы	9	7
Диуретики	4	6
Нитраты	6	7
Препарат железа	24	22
ЭПС	18	17
Витамин Д3+кальций	27	26
Бифосфонаты	13	14
Фосфат-биндеры	16	14

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

**Эхокардиография.** Для оценки особенностей центральной гемодинамики всем больным, включенным в исследование, проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере..., оснащенный секторным датчиком с частотой 4,2МГц. Исследование проводилось на 2-й день после гемодиализа, в утренние часы, в положении лежа на левом боку и лежа на спине, с левой рукой, расположенной под головой больного. В ходе ЭхоКГ использовались стандартные эхокардиографические позиции и проекции. Для определения времени измерения использовалась синхронизация изображения с электрокардиограммой. Регистрировались следующие показатели:

В парастернальной позиции, проекция по длинной оси левого желудочка

- конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ);
- конечный систолический размер ЛЖ;
- передне-задний диаметр левого предсердия (ЛП);
- диаметр правого желудочка (ПЖ).

Рассчитывались конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ (метод Тейхгольца) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ.  $ФВ\ ЛЖ = (\text{конечный диастолический объем ЛЖ} - \text{конечный систолический объем ЛЖ}) / \text{конечный диастолический объем ЛЖ} * 100$ . В случае изменения геометрической формы ЛЖ (сферическая деформация полости, наличие аневризмы или регионарного дискинеза), вертикального расположения сердца или ангуляции ЛЖ, или КДР ЛЖ, превышающем 54мм, объемы ЛЖ для расчета ФВ ЛЖ измерялись методом Симпсона с использованием апикальной 2-х и 4-х камерной эхокардиографической позиции.

- систолическое давление в легочной артерии (систР ЛА) рассчитывалось с использованием трикуспидальной регургитации, которая регистрировалась в парастернальной позиции по короткой оси на уровне аортального клапана с фокусом на трикуспидальный клапан или в апикальной 4-х камерной позиции (использовалось максимально зарегистрированная скорость). После картирования трикуспидальной регургитации методом цветной импульсноволевой доплерографии, регистрация пиковой скорости трикуспидальной регургитации приводилась методом непрерывноволевой доплерографии. По уравнению Бернулли (градиент давления =  $4 * \text{пиковая скорость}^2$ ) рассчитывался пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане. СистР ЛА определялась как сумма пикового систолического градиента давления на трикуспидальном клапане и давления в правом предсердии. Давление в правом предсердии определялась полуколичественным методом с использованием ультразвукового сканирования нижней полой вены с определением ее диаметра при спокойном дыхании и ее коллабироваия при глубоком вдохе (субкостальная позиция, проекция нижней полой вены), а также измерения диаметра правого предсердия (апикальная 4-х камерная позиция) [10].

**Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)** проводилось на второй день после гемодиализа с использованием комплекса СМАД компании ВТЛ (Великобритания). СМАД продолжалась в течение 24 часов, АД измерялось каждые 30 минут в дневное и каждые 60 минут в ночное время. Метод измерения – осциллометрический. В ходе исследования использовались следующие расчетные данные:

- средний суточный уровень систолического артериального давления (САД) – средняя арифметическая величина всех зарегистрированных показателей систолического артериального давления;
- средний суточный уровень диастолического артериального давления (ДАД) – средняя арифметическая величина всех зарегистрированных показателей диастолического артериального давления;
- суточный индекс (СИ) =  $(\text{среднее дневное гемодинамическое артериальное давление} - \text{среднее ночное гемодинамическое артериальное давление}) / \text{среднее гемодинамическое дневное артериальное давление} * 100$ , где среднее гемодинамическое артериальное давление являлось средней арифметической величиной всех показателей гемодинамического артериального давления за соответствующий период времени. Гемодинамическое артериальное давление =  $(САД + 2 * ДАД) / 3$ ;
- вариабельность САД (ВСАД) – стандартное отклонение всех зарегистрированных в течение суток показателей САД;
- вариабельность ДАД (ВДАД) – стандартное отклонение всех зарегистрированных в течение суток показателей ДАД.



Кроме того, в ходе исследования проводилось мониторирование АД во время процедуры гемодиализа и регистрировались эпизоды артериальной гипотонии – снижение САД ниже 100мм.рт.ст. или ДАД ниже 60мм.рт.ст. Измерение АД проводилось по методу Короткова с использованием тонометра Рива-Роччи каждые 20 минут. Все полученные данные заносились в сводные таблицы Excell. После формирования групп все параметры описывались в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения. 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.

**Результаты исследования и обсуждение.** В группе больных с тромбозом СД у 8 больных отмечались рецидивирующие тромбозы (26,67%). Установлено, что больные, у которых произошел тромбоз СД, отличались большим возрастом ( $p<0,01$ ) и большим ИМТ ( $p<0,05$ , табл.2).

СМАД выявил значительное увеличение средних уровней АД, как систолического, так и диастолического, по сравнению с условной нормой, однако между группами эти параметры не различались. СИ АД, отражающий циркадную регуляцию сосудистого тонуса был снижен по сравнению с нормативным в 10-20%, без значимого различия между группами. Выделение различных типов циркадного профиля подтвердило, что среди больных с тромбозами СД было 7 night-peacker'ов (23,33%), 17 – non-depper'ов (56,67%) и 6 – dipper'ов (20%). В группе больных с неосложненным СД: 7 (23,33%), 21 (70%) и 3 (10%) – dipper, с недостоверными различиями между группами. Оценка вариабельности АД выявило достоверные различия: в группе больных с тромбозами СД ВСАД была значительно выше, чем в группе с неосложненным СД ( $p<0,001$ ). Резкие колебания параметров гемодинамики, в частности АД связано с резкими колебаниями волемии, характерном для больных, пролучающих ГД. ХБП в терминальной стадии характеризуется гиперволемией в связи с резким, критическим снижением СКФ. ГД – терапевтическое мероприятие, целью которого является не только гемофильтрация, но и восстановление водного баланса. Однако, поскольку он не является истинно заместительным мероприятием и проводится 2-3 раза в неделю и связан с перемещением крови в диализный контур, он неизбежно ассоциируется с резкими колебаниями объема сосудистого русла. Одним из параметров, касающихся колебаний гемодинамики, было снижение АД во время процедуры ГД ниже 100мм.рт.ст (САД) или 60мм.рт.ст (ДАД). В группе больных с тромбозами СД снижение АД во время ГД отмечалось чаще - у 21 больного (70%), чем в группе больных с неосложненным СД – у 11 больных (36,67%, хи квадрат=6,67,  $p<0,01$ ).

В аспекте гемодинамики, в ходе исследования проводилось сравнение ЭхоКГ показателей. Обнаружено, что больные с тромбозом СД характеризовались значительно более выраженным нарушением структурно-функционального состояния сердца и легочной гемодинамики по сравнению с больными без осложнения СД: дилатацией ЛЖ ( $p<0,01$ ), ЛП ( $p<0,01$ ), ПЖ ( $p<0,001$ ), снижением ФВ ЛЖ ( $p<0,05$ ) и увеличением давления в легочной артерии ( $p<0,001$ ), хотя процессы ремоделирования сердца наблюдались и у больных без тромбоза (что связано с основной патологией – ХБП и запущенными патогенетическими кругами патологического ремоделирования), но в меньшей степени.

Таблица 2.

**Сравнительная оценка клинико-гемодинамических параметров у больных с тромбозом СД и без.**

показатель	T- (n=30)	T+ (n=30)	Медиана и критерий

			риска
Возраст, лет	32,80±10,48	41,77±10,66**	≥35
ИМТ, г/м <sup>2</sup>	21,17±5,88	25,60±7,35*	≥24
1-СД+АГ/2-ХГН+СКВ	1,43±0,50	1,43±0,50	1
срСАД, мм.рт.ст	152,00±19,30	149,17±19,66	146,5
ср ДАД, мм.рт.ст	95,10±10,04	97,10±10,52	95
СИ, %	4,00±6,02	3,77±6,77	6
ВСАД, мм.рт.ст	16,43±4,01	22,10±4,58***	≥20
ВДАД, мм.рт.ст	11,77±3,68	13,03±3,54	13
ФВ ЛЖ, %	55,57±5,73	52,27±5,74*	≤54,5
КДР ЛЖ, мм	54,73±5,28	60,00±6,35**	≥57,5
ЛП, мм	40,60±6,09	45,17±5,66**	≥43
ПЖ, мм	30,60±4,81	35,93±4,27***	≥34
сист Р ЛА, мм.рт.ст	31,97±7,52	41,63±7,73***	≥35
Р в ПП, мм.рт.ст	10,17±6,52	11,83±4,86	10,5

Примечание: достоверность межгрупповых различий - \*. Один знак -  $p < 0,05$ , два знака -  $p < 0,01$ , три знака -  $p < 0,001$ .

Артериовенозные фистулы были внедрены в практическое здравоохранение более 50 лет и широко используются для проведения программного гемодиализа [11]. 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 [12]. Однако проблемы, связанные с сосудистым доступом остаются значимыми, особенно в связи с увеличением частоты ХБП, в том числе и ХБП V во всем мире. По сообщениям в литературе, до 40% фистул остаются функционирующими в течение 12 месяцев [13]. Причинами дисфункции сосудистого доступа могут быть интимальная гиперплазия и стеноз сосудов фистулы. Молекулярные механизмы интимальной гиперплазии включают в себя воспалительные реакции, инфекции, в том числе цитомегаловирусная, уремия, гипоксия, тромбоз, напряжение сдвига на эндотелий. На роль прогностических маркеров тромбоза предлагалось множество факторов. Кроме того, в развитии тромбозов сосудистого доступа значительная роль отводится генетическим особенностям и эпигенетическим факторам [14,15,16].

Структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, обусловленное активацией нейро-гуморальных механизмов, затрагивает не только сосудистую стенку, но и сердце, являющийся «центральным» сосудом, мышечный слой стенки которого – миокарда, является движущей силой кровообращения. Ремоделирование сердца также является отражением активности процессов ремоделирования. Кроме того, структурно-функциональная перестройка миокарда и изменение геометрии полостей сердца, нарушение систолической и диастолической функции сердца, клиническим проявлением которого является хроническая сердечная недостаточности способствует дальнейшему прогрессированию нейро-гуморальных сдвигов, что замыкает патологический круг сердечно-сосудистого ремоделирования и формирует кардио-ренальный континуум и кардиоренальный синдром 4-го типа (поражение почек, влияющее на нарушение структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и повышающее риск сердечно-сосудистых событий).

В настоящем исследовании не только обнаружены доказательства структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы (дилатация полостей сердца, увеличение массы миокарда ЛЖ, легочная гипертензия), но и показано, что у больных с тромбозом СД дилатация камер сердца, легочная

гипертензия и снижение систолической функции ЛЖ выражены достоверно больше, чем у больных с неосложненным СД ( $p < 0,05$  для ФВ ЛЖ,  $p < 0,01$  для КДР ЛЖ и ЛП). Наибольшее различие установлено в отношении давления в легочной артерии. Легочная гипертензия у больных ХБП связана с двумя патогенетическими механизмами: нарушение функционального состояния левых камер сердца: 1) нарушение систолической и диастолической функции миокарда, что приводит к нарушению диастолического опорожнения ЛП, его дилатации и гипертензии, которая передается на венозное звено малого круга кровообращения и 2) структурно-функциональное ремоделирование легочного сосудистого русла, основой которого служат универсальные нейрогуморальные механизмы сосудистого ремоделирования, способствующие гиперплазии и фиброзу интима-медии сосудов малого круга кровообращения [17,18]. Отражением легочной гипертензии в настоящем исследовании послужило не только увеличение систР ЛА, но и дилатация ПЖ ( $p < 0,001$  для обоих показателей) [19].

Еще одной характеристикой гемодинамического статуса является артериальное давление и его стабильность. Эпизоды гипотонии, риск которых повышается во время гемодиализа, способствуют снижению скорости кровотока в СД, что служит триггером тромбоза. В настоящем исследовании подтверждением этого постулата явилась достоверно большая частота встречаемости гипотонии во время гемодиализа в группе больных с тромбозом СД (70% против 36,67%,  $p < 0,01$ ).

Кроме мониторинга АД во время гемодиализа в ходе настоящего исследования было проведено СМАД для оценки суточного профиля АД и его вариабельности, как показателя стабильности гемодинамики. Установлено, что хотя уровни САД, ДАД не отличались в группах больных с тромбозом СД и без тромбоза, однако вариабельность САД была значительно выше в группе больных с тромбозом ( $22,10 \pm 4,58$  мм.рт.ст против  $16,43 \pm 4,01$  мм.рт.ст,  $p < 0,001$ ). СИ был снижен в обеих группах больных и сопоставим, что свидетельствует о нарушении циркадной регуляции сосудистого тонуса и преобладании циркадного профиля «non-dipper».

**Вывод:** У больных ХБПВ, получающих программный гемодиализ, тромбоз СД ассоциируется с более высоким средне суточным САД и ее вариабельностью, большей частотой эпизодов гипотонии во время гемодиализа и более выраженным патологическим ремоделированием сердца.

#### Литература:

1. 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.
2. Zachara BA. Selenium and selenium-dependent antioxidants in chronic kidney disease. *Adv Clin Chem.* 2015;68:131-151.
3. Farrington K, Rao R, Steenkamp R, Ansell D, Feest T. Chapter 4: All Patients Receiving Renal Replacement Therapy in the United Kingdom in 2005. In: Ansell D, Feest T, Tomson C, Williams A, Warwick G, editors. *UK Renal Registry: The Ninth Annual Report 2006*. Bristol: UK Renal Registry; 2006. p. 43-76.
4. NKF-K/DOQI. Hemodialysis Adequacy Guideline 2: Methods for Measuring and Expressing the Hemodialysis Dose. 2006 [updated 2006; cited];
5. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1109-24.
6. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: A Multicentre Prospective Study of Risk Factors for Bacteremia in Chronic Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:869-76.
7. Tordoir J, Cannaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dialysis Transplant.* 2007;22(Sup2):ii88-ii117.

8. Silva MB, Jr., Simonian GT, Hobson RW, 2nd. Increasing use of autogenous fistulas: selection of dialysis access sites by duplex scanning and transposition of forearm veins. *Semin Vasc Surg.* 2000 Mar;13(1):44-8.
9. Owens ML, Bower R. Physiological Consequences of Arteriovenous Fistulas. In: Wilson SE, Owens ML, editors. *Vascular Access Surgery.* Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. p.127-41. 151
10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713; quiz 786-8.
11. Vascular Access Work Group Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*2006;48 Suppl 1:S248-73.
12. Gibson KD, Gillen DL, Caps MT, et al. Vascular access survival and incidence of revisions: a comparison of prosthetic grafts, simple autogenous fistulas, and venous transposition fistulas from the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study. *J Vasc Surg* 2001;34:694-700.
13. Montagnana M, Meschi T, Borghi L, et al. Thrombosis and occlusion of vascular access in hemodialyzed patients. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:946-54.
14. 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.
15. Campos B, Lee T, Roy-Chaudhury P. Arteriovenous fistula failure: is there a role for epigenetic regulation? *Semin Nephrol.* 2013;33:400–406.
16. Yigla M, Banderski R, Azzam ZS, et al. Arterio-venous access in end-stage renal disease patients and pulmonary hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2:49-53.
17. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003;123:1577-82.
18. Paneni F, Gregori M, Ciavarella GM, et al. Right ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2010;32:432-8.
19. 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.

ACADEMY