

На правах рукописи

Егоров Андрей Александрович

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО
СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННЫМ СОСУДИСТЫМ ДОСТУПОМ
ДЛЯ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Рязань – 2020 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Калинин Роман Евгеньевич**.

Официальные оппоненты:

Максимов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, Казанская государственная медицинская академия - филиал ФГБОУ ДПО Российская Медицинская Академия Непрерывного Постдипломного Обучения Минздрава России, кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, доцент кафедры.

Староверов Илья Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет», Институт последипломного образования, Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии, заведующий кафедрой.

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2020 года в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02, созданного на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-клинический институт им М. Ф. Владимирского», по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им Н. И. Пирогова Минздрава России, по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65 и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «___»_____2020 года.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **Матвеев Сергей Анатольевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хроническая болезнь почек представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, которая может затрагивать до 10% населения. Эта проблема сопряжена с высоким уровнем заболеваемости и смертности и требует значительных материальных затрат и ресурсов экономики различных стран [Б. Т. Бибиков и др., 2011]. Хроническую болезнь почек в ее терминальном проявлении (она же - хроническая почечная недостаточность) является неизбежным исходом многих хронических заболеваний почек, сахарного диабета, гипертонической болезни и т.д. Количество пациентов, страдающих, данной патологией постоянно растет. В 2018 г. 2 млн. человек в мире имели терминальную стадию хронической болезни почек, т.е. нуждались в заместительной почечной терапии [О. Н. Сигитова и др., 2008]. За 20 лет это число увеличилось более чем в 4 раза. Увеличение распространенности данного заболевания обусловлено старением населения, повышенной распространенностью таких факторов риска, как сердечно - сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение и, конечно, ранним диагностированием заболевания [А.В. Смирнов и др., 2012]. В соответствии с современной классификацией, которая используется в последние годы, аббревиатура ХПН (хроническая почечная недостаточность) утратила свою значимость и почти не употребляется при постановке диагноза данной клинической группы пациентов. На смену ей пришла новая – хроническая болезнь почек (ХБП). Она делится на 5 стадий, и диализным пациентам присваивается соответственно последняя. Основным видом заместительной почечной терапии во всем мире является программный гемодиализ. Адекватная гемодиализная терапия больного возможна только при наличии адекватного сосудистого доступа и постоянного наблюдения за его функциональным состоянием. Идеальным сосудистым доступом признается такой, который обеспечивает соответствие скорости кровотока назначенной дозе диализа, функционирует долго (многие годы) и не имеет осложнений. В настоящее время ни один из известных вариантов постоянного сосудистого доступа не является идеальным, но в большей степени предъявляемым требованиям соответствует нативная артериовенозная фистула [Я. Г. Мойсюк и др., 2004].

В последние годы, в технологии диализа наблюдается значительный прогресс, но некоторые проблемы, связанные с обеспечением постоянного сосудистого доступа, остаются нерешенными. Многочисленные исследования посвящены вопросам планирования, приоритетности вида постоянного сосудистого доступа, вариантам тактики при развитии осложнений [А. В. Смирнов и др., 2012].

На сегодняшний день очевидным является тот факт, что все пациенты с постоянным сосудистым доступом делятся на две большие группы примерно в равных количественных соотношениях. К первой группе относятся больные с нативными артериовенозными фистулами (АВФ), которые функционируют много лет и осложнений в данной группе не развивается. Вторая группа пациентов выглядит менее оптимистично, и у некоторых пациентов уже в первые 6 месяцев начинают развиваться такие осложнения как стеноз или тромбоз ан а-стомоза, или рабочей зоны (АВФ), что приводит к прекращению функционирования доступа и невозможности проведения заместительной почечной терапии. Достаточно часто, пациентов обеих групп оперирует один и тот же хирург, пункции проводит один и тот же медицинский персонал. В чем же тогда причина? Исключительно анатомией зоны сосудистого доступа и механистическими подходами к анастомозу объяснить успешные и негативные результаты, очевидно, невозможно [А. А. Барышников и др., 2009].

Представляет определенный интерес возможная взаимосвязь функционирования постоянного сосудистого доступа с такими факторами как пол, возраст, заболевание, которое привело к терминальной почечной недостаточности, сопутствующая патология, общие и биохимические показатели крови, генетические факторы, морфологические особенности вен и артерий, функциональное состояние эндотелия.

К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний. Это обусловлено не только участием в регуляции процесса воспаления, но и непосредственным воздействием на сосудистый тонус, гемореологию и тромбообразование, а также участием в защите целостности сосудистой стенки, развитии процесса атерогенеза и многими другими функциями эндотелиоцитов [С. Н. Зоркий и др., 2009].

Гемодиализ, сам по себе является провоцирующим фактором в развитии оксидативного стресса, вследствие периодического контакта крови пациента с синтетической мембраной диализатора (3 раза в неделю по 4 часа пожизненно или до трансплантации) что может индуцировать эндотелиальную дисфункцию. Маркеры эндотелиальной дисфункции, на сегодняшний день достаточно хорошо известны. Изучение основных маркеров у диализных пациентов, на наш взгляд, может иметь большой практический интерес, так как развитие эндотелиальной дисфункции может влиять на продолжительность функционирования сосудистого доступа [А. Н. Иванов и др., 2014].

Возникновение многих патологических состояний уже давно научились прогнозировать и выявлять на ранних этапах с помощью изучения генетического статуса [М. Г. Смирнова и др., 2006]. Определение генетических полимор-

физмов по актуальным генам, у диализных пациентов может помочь в выявлении причин ранних дисфункций постоянного сосудистого доступа и выборе оперативной тактики для формирования оптимального доступа с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Изучение гистологической структуры тромбированных артериовенозных, протезо-артериальных, протезо-венозных анастомозов, аневризматически расширенных фистульных вен, может оказать помощь в понимании процессов, которые происходят в АВФ непосредственно перед образованием в них тромба, а также в момент самого тромбообразования. Как выявлено различными авторами [Alexandru Opera et al., 2017] причиной тромбоза любого сосудистого анастомоза, является, прежде всего, гиперплазия неоинтимы за счет пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Данное обстоятельство ведет к формированию стеноза анастомоза, и как только значения стеноза приобретают гемодинамически значимый характер ($>70\%$), риск развития тромбоза возрастает более чем на 50% [A. Brahmhatt et al., 2014]. Так же доказанным является тот факт, что гиперплазия неоинтимы быстрее развивается в тех анастомозах, где используется синтетический сосудистый протез [L. Li et al., 2007]. Однако сроки развития критических стенозов у пациентов очень переменчивы и колеблются от нескольких месяцев до нескольких лет, не зависимо от того используется ли синтетический сосудистый протез или формируется нативная АВФ [S. Mirsa et al., 2005]. Традиционные показания к определению тактики ведения пациентов, способа хирургического формирования сосудистого доступа не учитывают показатели функционального состояния эндотелия, генетического статуса пациентов. Не используются и не определены прогностические маркеры функционирования постоянного сосудистого доступа.

Перечисленные обстоятельства определили цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, путем оценки функционального состояния эндотелия, генетического статуса пациентов и прогнозирования, эффективности функционирования постоянного сосудистого доступа.

Задачи исследования

1. Изучить причины, приводящие к синдрому диализной рециркуляции, оптимизировать способы их хирургической коррекции.
2. Изучить зависимость между длительностью функционирования постоянного сосудистого доступа (ПВД) и некоторых показателей: пола, возраста, сопутствующих патологий, заболеваний, приведших к терминальной стадии

хронической болезни почек, показателей общего и биохимического анализов крови пациентов.

3. Изучить генетический статус пациентов по актуальным генам на различных сроках функционирования постоянного сосудистого доступа.

4. Изучить влияние процедуры гемодиализа на изменение таких показателей оксидативного стресса как супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид, оксид азота.

5. Оценить функциональное состояние эндотелия у разных групп пациентов с постоянным сосудистым доступом, получающих лечение программным гемодиализом на основании уровня основных биохимических маркеров в сыворотке крови и сравнить их с группой здоровых добровольцев.

6. Изучить динамику изменений основных предикторов эндотелиальной дисфункции в группе первичных пациентов от момента формирования н а-тивной АВФ до 12 месяцев с учетом функционального состояния их постоянного сосудистого доступа.

7. Изучить гистологию тромбированных анастомозов АВФ у различных диализных пациентов и сравнить полученные результаты.

Научная новизна

Проведена оценка функционального состояния эндотелия у диализных пациентов с различными сроками функционирования постоянного сосудистого доступа как с нативными АВФ, так и с артериовенозными синтетическими сосудистыми протезами у пациентов данной группы.

Изучены изменения маркеров эндотелиальной дисфункции в течение года с момента формирования нативной АВФ у группы так называемых «первичных пациентов» получавших лечение программным гемодиализом.

Проанализированы различные факторы, способные повлиять на длительность функционирования постоянного сосудистого доступа.

Проведено изучение генетического статуса пациентов с выявлением полиморфизмов генов ответственных за активность некоторых биохимических систем и функциональное состояние эндотелия у пациентов с терминальной стадией хронической болезнью почек.

Предложен комплекс мер для прогнозирования длительности функционирования постоянного сосудистого доступа в зависимости от показателей маркеров эндотелиальной дисфункции и генетического статуса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты будут использованы в практическом здравоохранении, а именно в хирургии сосудистого доступа, сосудистой хирургии, ангио-

логии, нефрологии; в учебной работе образовательных организаций высшего медицинского образования, подготовке научно-педагогических работников вузов. На основании проведенных исследований опубликовано учебное пособие которое будет использовано в теоретической подготовке врачей-ординаторов.

Результаты исследования:

- окажут влияние на развитие теоретических и практических знаний о формировании, функционировании постоянного сосудистого доступа, а также осложнениях, которые могут возникать в данном хирургическом разделе;
- будут востребованы при лечении пациентов с терминальной стадией хронической болезнью почек;
- могут использоваться для прогнозирования срока функционирования постоянного сосудистого доступа у пациентов с почечной недостаточностью;

Совокупность данных, полученных в результате исследования, поможет определить способы коррекции эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов с целью продления срока функционирования постоянного сосудистого доступа;

Интегральная оценка полученных результатов послужит определению рационального выбора уровня и способа оперативного вмешательства по формированию постоянного сосудистого доступа.

Положения, выносимые на защиту

1. Имеется прямая зависимость между наличием полиморфизма *lys-198 asp* в гене эндотелина 1, полиморфизма *C 60 T* гена каталазы, полиморфизма *T 58 C* гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2, и функциональным состоянием постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов (длительностью его нормального функционирования).
2. Для каждого заболевания, ведущего к терминальной почечной недостаточности, установлена связь с определенной мутацией в том или ином гене.
3. Процедура гемодиализа вызывает в организме пациентов оксидативный стресс, что подтверждается изменением таких маркеров как малоновый диальдегид, и супероксиддисмутазы.
4. Такие факторы, как возраст, пол, заболевание, приведшее к почечной недостаточности, показатели клинического, биохимического анализа крови, коагулограмма, не оказывают достоверного влияния на продолжительность функционирования постоянного сосудистого доступа.
5. Наибольшие значения маркеров эндотелиальной дисфункции были выявлены у пациентов с проблемным сосудистым доступом и у пациентов с синтетическими сосудистыми протезами.

6. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции у группы первичных пациентов установило, что изначально у всех исследуемых пациентов практически не существовало различий в таких показателях как: С-реактивный белок, эндотелин, супероксиддисмутаза и т.д. Однако, по истечению 3 - 6 месяцев выявлены пациенты с проблемами в функционировании постоянного сосудистого доступа (ПСД) у которых имело место и повышение практически всех маркеров дисфункции эндотелия. Последнее обстоятельство может представлять, как теоретический, так и практический интерес в плане прогнозирования и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов на гемодиализе.

7. Гистологическое исследование тромбированных артериовенозных анастомозов (АВА) показало наличие идентичных изменений в них, не зависимо от сроков функционирования сосудистого доступа и вида основного заболевания, которое приводило к терминальной почечной недостаточности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность основных результатов работы подтверждена докладами и обсуждениями на конференциях:

XXX международная конференция А. В. Покровского «Новые направления и отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств в лечении сосудистых больных» 2014 год - Рязань. Ежегодная международная конференция «Сосудистый доступ в гемодиализе» 2016 год – Москва. XXII Всероссийский съезд сердечно сосудистых хирургов ФГБУ НМИЦ ССХ им А. Н. Бакулева 2016 год - Москва. XXI Ежегодная сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева 2017 год - Москва. Ежегодная, международная конференция «Сосудистый доступ в гемодиализе» 2017 год - Санкт-Петербург. Ежегодная международная конференция «Сосудистый доступ в гемодиализе» 2018 год - Самара. XXXV Международная конференция «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» 2019 год – Санкт-Петербург. Ежегодная международная конференция «Сосудистый доступ в гемодиализе» 2019 год - Калининград.

Работа выполнена при изучении более 500 пациентов, получающих лечение программным гемодиализом и здоровых добровольцах. Результаты исследований подвергались современной статистической обработке, анализировались и на основании этого делались окончательные выводы.

По материалам диссертации опубликовано 20 работ, из них 8 - в рецензируемых научных журналах, 7 - входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных (Scopus и WOS). Издано 1 учебно-методическое пособие для врачей ординаторов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебную практику: отделения сосудистой хирургии ГБУ Рязанской области Областной Клинической Больницы; отделения гемодиализа ГБУ Рязанской области Городской Клинической Больницы N 11; отделения сосудистой хирургии ГБУЗ Московской Области Центральной Районной Больницы г. Коломна, а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБУ ВО Рязанского Государственного Медицинского Университета Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 223 страницах печатного текста и состоит из: введения; обзора литературы; материалов и методов исследования; результатов и их обсуждения; заключения; выводов и практических рекомендаций; списка использованной литературы. Иллюстрирована 90 рисунками и диаграммами, 18 таблицами. Список литературы содержит 308 источников: 100 отечественных и 208 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено как открытая работа и разделено на несколько этапов, часть из которых проводилась параллельно, а часть последовательно. Популяция пациентов на гемодиализе, которых оперировал и наблюдал автор, составила 2109 пациентов. Все оперативные вмешательства проводились с целью формирования или реконструкции ПСД. Проведено 2329 операций. Настоящая диссертационная работа основана на результатах лечения 520 пациентов. Одной из задач данной работы является исследование причин возникновения и способы коррекции синдрома диализной рециркуляции (СДР).

По варианту ПСД все пациенты были разделены нами на 4 группы согласно схеме исследования. Всего в исследование вошли 66 пациентов.

1 группа- 39 (59,1%) пациентов, которые имели нативную артериовенозную фистулу на предплечье.

2 группа -12 (18,2%) пациентов с высокой артериовенозной фистулой (плечевая артерия и цефалическая вена).

3 группа - 10 (15,1%) пациентов с высокой артериовенозной фистулой с транспозицией вены (плечевая артерия и базилярная вена после транспозиции).

4 группу - 5 (7,6%) пациентов - синтетический протез (2 на предплечье, 2 на плече, 1 на бедре). Такое разделение было проведено нами для удобства дальнейшей трактовки полученных результатов. Средний возраст составил 34-63 гг, 36 (54%) женщин и 30 (46%) мужчин.

Общая схема исследования соответствует рисунку 1.

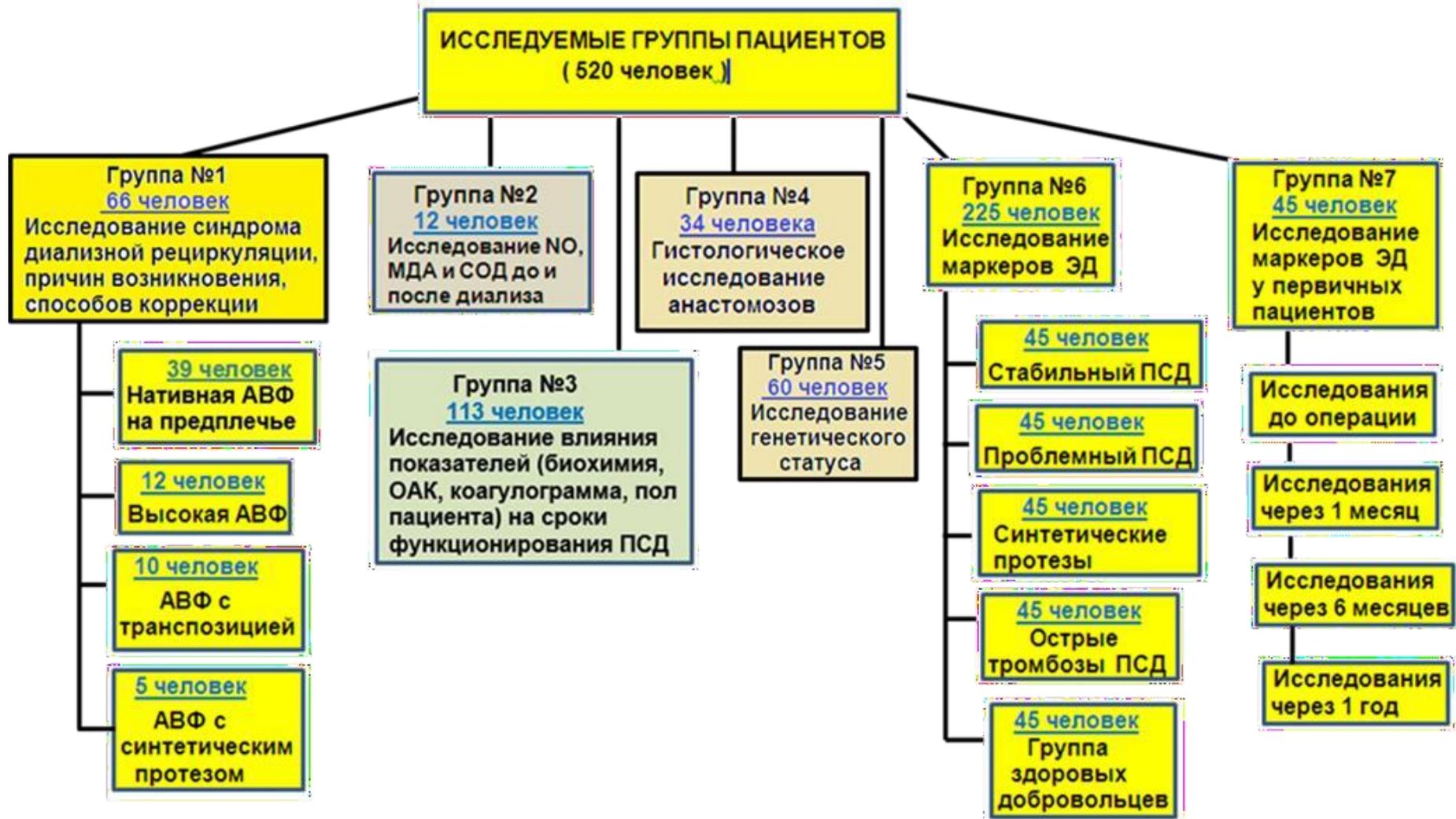


Рисунок 1 - Общая схема исследования

В работе так же проводились исследования группы пациентов из 12 человек с диагнозом ХБП-5 в следствие гломерулонефрита получающих лечение программным гемодиализом по 4 часа 3 раза в неделю. Средние сроки пребывания на диализе 5 лет. В качестве сосудистого доступа у всех пациентов использовалась нативная АВФ. По половой принадлежности пациенты распределялись следующим образом: 8 (67%) женщин и 4 (33%) мужчин. Забор крови проводился до и сразу после диализа, в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса были использованы метаболиты NO, малоновый диальдегид (МДА) и супероксиддисмутаза (СОД).

Активность супероксиддисмутазы определяли по торможению реакции аутоокисления кверцетина на фотоколориметре КФК-3-01 (РФ), концентрацию метаболитов NO (нитритов и нитратов) - по реакции диазотирования и азосочетания после восстановления нитратов хлоридом ванадия (III) на иммуноферментном анализаторе StatFax 3200 (США), концентрацию малонового диальдегида - по реакции с тиобарбитуровой кислотой на спектрофотометре СФ-2000 (РФ). Исследования проводились в соответствии с рисунком 2.



Рисунок 2 - Схема исследования влияния процедуры гемодиализа на пациентов

Далее, для того чтобы выяснить какие факторы могут повлиять на функционирование АВФ, была сформирована группа первичных пациентов в количестве 113 человек в возрасте от 30 до 84 лет, которые были разделены относительно возраста на 2 группы: 30-49 лет и 50-82 года. В том числе пациенты были разделены по половому признаку. Все пациенты изначально и в последующем были оперированы одним хирургом, при наложении нативной фистулы в нижней трети левого или правого предплечья использовалась атравматическая нить диаметром 6.0, 7.0 пролен на колющей игле. Первичные «высокие» АВФ в исследование не включались. Время «созревания» АВФ составляло от 2 недель до 3 месяцев и зависело от индивидуальных особенностей анатомии пациента. Одним пациентам сначала были сформированы АВФ и начат диализ без имплантации центрального венозного катетера. Другим пациентам, вследствие тяжести состояния, сначала был имплантирован катетер, на котором начат диализ, а потом была сформирована АВФ.

В дальнейшем, все пациенты проходили лечение заместительной почечной терапией в одном диализном центре. Их пунктировал и вел один и тот же медперсонал. Тем самым мы исключили зависимость состояния АВФ от человеческого фактора, в лице врачей и медицинских сестер. В течение трех лет, каждые три месяца у пациентов непосредственно перед диализом, осуществлялся забор крови.

Анализ крови: общий; эритроциты; гемоглобин; лейкоциты; тромбоциты; скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Биохимия крови: мочевины; креатинин; общий белок; билирубин; холестерин; аланинаминотрансфераза (АЛТ); аспартатаминотрансфераза (АСТ); лактатдегидрогеназа (ЛДГ); щелочная фосфатаза; креатинфосфокиназа (КФК); мочевая кислота. Коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ); международное нормализованное отношение (МНО); активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ); фибриноген.

Клинические и биохимические анализы крови выполнены с использованием стандартных коммерческих наборов на анализаторах Beckman Coulter AcT diff 5 (США) и AU 680 (США) соответственно.

Исследование системы гемостаза включало в себя: протромбин (%) по Квику; протромбиновое время (сек); МНО-реактив Thromborel S (Simens Германия). Для МНО учитывался Международный индекс чувствительности, который был равен 0,96 при эталоне 1,0. АЧТВ-реактив Patromtin SL (Simens Германия). Фибриноген-реактив Multifibren U (Simens Германия). Все параметры определялись клотинговым методом на автоматическом анализаторе коагулометре Sismex CA-660 (Япония).

В течение трехлетнего периода отслеживалось состояние АВФ, а именно, осуществлялся визуальный контроль, контроль адекватности работы АВФ (удовлетворительные скоростные показатели забора крови, отсутствие рециркуляции, удобство пункции), контроль состояния АВФ с помощью УЗДС на аппарате alokaprooundL 7 и, к концу срока, все пациенты были поделены на две группы:

- «стабильные» - те, которые были сформированы изначально и удовлетворительно работали 3 года - 52 пациента (46%)

- «проблемные» - те, которые перенесли одну и более реконструкции вследствие стеноза (УЗДС - контроль) или тромбоза - 61 пациент (54%). Мы пытались найти взаимосвязь вышеперечисленных факторов и состоянием АВФ. Стенозы и тромбозы на УЗДС выглядели однотипно. В основном это были стенозы анастомоза или непосредственно рабочей зоны, поэтому в результаты исследования виды и описания этих параметров включены не были. Схема исследования изображена на рисунке 3.



Рисунок 3 - Схема трехлетнего исследования в группе 113 пациентов

Нами был изучен генетический статус пациентов с различными заболеваниями, которые привели к терминальной почечной недостаточности, и различным сроком функционирования ПСД. В исследование было включено 60 пациентов в возрасте 37 - 76 лет, в том числе 31 (51,7 %) мужчин и 29 (48,3%) женщин. 30 пациентов (50%) имели в качестве сосудистого доступа нативную первичную АВФ, функционирующую более трех лет, то есть не имели проблем в этом отношении. Другие 30 пациентов (50%) имели в анамнезе одну и более реконструкции вследствие тромбоза фистулы в сроки менее трех лет, то есть имели проблемы с сосудистым доступом. Четверо пациентов «проблемной группы» в качестве сосудистого доступа имели синтетический протез.

Распределение по заболеваниям производилось только исходя из основной патологии, которая привела к терминальной почечной недостаточности. У изучаемых пациентов распределение было следующим: гломерулонефрит - 39 (65%); сахарный диабет-6 (10%); поликистоз - 7 (11,8%); мочекаменная болезнь - 4 (6,6%); гипертоническая болезнь-4 (6,6%). У 100 % пациентов были фоновые и сопутствующие заболевания, но они не учитывались в данном исследовании для удобства.

Генетический статус пациентов, изучался молекулярно-генетическим методом в условиях Центральной Научно-Исследовательской лаборатории Рязанского Государственного Медицинского Университета им. акад. И. П. Павлова. Анализу подвергалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК параллельно проводилось две реакции амплификации с двумя парами аллель специфичных праймеров. Результаты анализа позволили дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота, гомозигота по аллели 2.

Кровь забиралась у пациентов из фистульной вены или протеза непосредственно перед диализом, и доставлялась в лабораторию. Изучались следующие гены и их полиморфизмы.

- Ген Эндотелина-1 (END-1), полиморфизм: lys-198 asp.
- Ген Ангиотензиногена-1 (AGT-1), полиморфизм: Thr174met.
- Ген Ангиотензиногена-2 (AGT-2), полиморфизм: Me+235Thr.
- Ген Ангиотензин - превращающего фермента (ACE), полиморфизм: Aly ins/Del>D.
- Ген Синтазы окиси азота-3(NOS-3), полиморфизм: C 786 T.
- Ген Супероксиддисмутазы-1 (SOD-1), полиморфизм: G 7958 A.
- Ген Митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (SOD-2), полиморфизм-1: T 58 C, полиморфизм- 2: C 60 T, полиморфизм-3: A>G 16 Val.
- Ген Каталазы (CAT), полиморфизм: C 60 T.
- Ген Рецептора 1 типа ангиотензиногена 2 (AGTR1), полиморфизм- A1166c A>C. Исследование генетического статуса проводилось по схеме в соответствии с с рисунком 4.

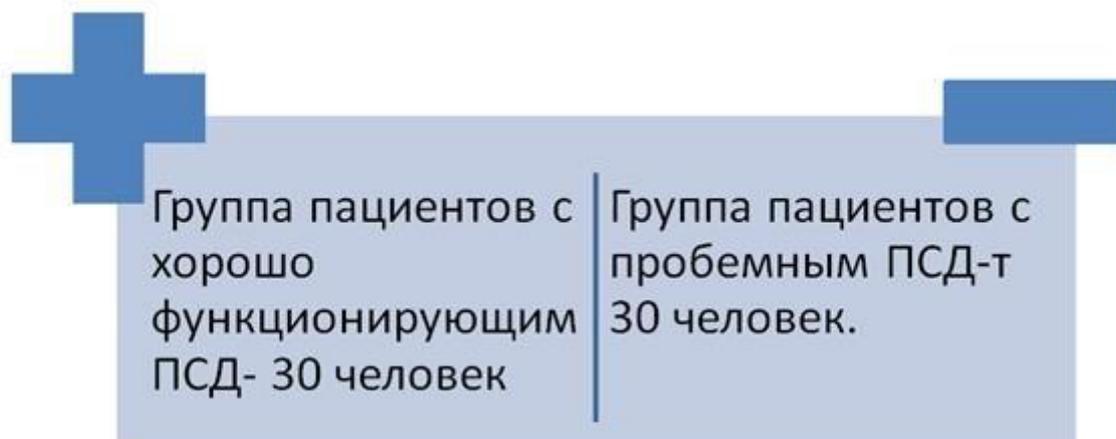


Рисунок 4 - Схема группы пациентов, у которых был исследован генетический статус

С целью изучения маркеров эндотелиальной дисфункции, и ее возможного влияния на длительность функционирования ПСД, нами была выбрана группа пациентов в количестве 225 человек. Всех изучаемых пациентов мы разделили на 5 групп по 45 человек в каждой.

- Пациенты с нативными АВФ, которые функционируют более 3 лет. Для удобства мы назвали их «стабильные».
- Пациенты с периодически возникающими стенозами и тромбозами в зоне АВА или фистульной вены, перенесшие одну или более реконструкции. Такие фистулы мы назвали «проблемные».

– Пациенты, у которых постоянным сосудистым доступом является артериовенозный синтетический протез. В общем, эти пациенты так же могут быть отнесены к группе «проблемных», но сам факт наличия инородного тела в организме, постоянно контактирующего с магистральным артериальным кровотоком, позволил нам сделать из них отдельную группу с целью повышения достоверности результатов.

- Пациенты со «свежими» тромбозами АВФ.
- Здоровые добровольцы.

Возрастной показатель пациентов составлял 19-72 года. Из них: 117 - женщин (52%); 108- мужчин (48%). У 75 (44%) пациентов, первичным диагнозом, который привел к заместительной почечной терапии, являлся гломерулонефрит, 37 (20%) пациента страдали сахарным диабетом, 32 (17%) - гипертонической болезнью, у 29 (15%) был поликистоз почек, и у 12 (4%) пациентов имелись другие заболевания, которые послужили причиной почечной недостаточности. Это 180 пациентов (за исключением 45-и здоровых добровольцев). Фоновые и сопутствующие заболевания здесь нами тоже не учитывались.

В первую группу вошли пациенты, у которых нативная АВФ работала адекватно более двух лет без оперативной коррекции. ПСД у этих пациентов удовлетворял все основные требования – скорость диализа >300 мл/мин, отсутствие рециркуляции, удобность пункции.

Вторую группу составили пациенты, у которых в течении двух лет было одно и более оперативное вмешательство по коррекции ПСД - тромбэктомия, реконструкция, рентгенэндоваскулярная дилатация. То есть, данный ПСД не был пригодным для проведения адекватного гемодиализа из-за стеноза, тромбоза или иных причин.

Из этой группы исключались пациенты, у которых были изначально проблемы с венозной системой верхних конечностей в виде ее рассыпного типа, мелкого калибра и наличием различных добавочных притоков цефалической вены.

Третью группу составили пациенты с проблемным доступом, как и в группе №2. Единственным обстоятельством, что подтолкнуло нас выделить данных пациентов в отдельную группу, было наличие у них синтетического артериовенозного сосудистого протеза, который, являясь инородным телом, мог повлиять на исследуемые показатели.

Четвертую группу составили добровольцы из числа сотрудников и студентов, с отсутствием каких-либо острых и хронических заболеваний.

Пятую группу составили пациенты, которые обращались в клинику с острым досуточным тромбозом ПСД. Они были выделены нами в самостоя-

тельную группу из-за наличия именно острого процесса, который мог повлиять на исследуемые нами показатели, так как «свежий» тромбоз всегда способствует наличию острого воспаления.

Исследовались следующие показатели:

- молекулы межклеточной (Icam);
- ангиотензин;
- молекулы адгезии сосудистого эндотелия (Vcam);
- селектин;
- супероксиддисмутаза (Cu/Zn-SOD);
- АДМА (ассиметричный диметиларгенин);
- АОРР (продукты глубокого окисления белка);
- оксидат;
- эндотелин;
- С-реактивный белок (CRP);
- эндотелин синтаза.

Непосредственно перед диализом, натошак, у каждого пациента (кроме здоровых добровольцев, и пациентов с тромбированными АВФ, у которых кровь бралась просто в утренние часы натошак) забирали кровь из кубитальной вены. Если таковой не находилось, производилась пункция бедренной вены, или забор был из ЦВК. Для отделения плазмы производили центрифугирование, после чего плазму морозили при температуре -33°C и доставляли в лабораторию. Данное исследование проводилось в соответствии с рисунком 5.



Рисунок 5 - Схема исследования группы пациентов разных клинических групп на маркеры эндотелиальной дисфункции

Исследование проводилось иммуноферментным методом с использованием микропланшетного фотометра StatFax 2100 (awarenesstechnologythe USA) и тест-систем для ИФА со стандартными наборами.

Далее мы исследовали группу первичных пациентов численностью 45 человек, начинавших лечение программным гемодиализом, которых наблюдали в течении года. Критерии отбора данного исследования и порядок проведения были следующие.

1. Все пациенты страдали гломерулонефритом, который и стал причиной для начала проведения ПГД.
2. Все пациенты уже получали лечение ПГД в сроки до 1 месяца.
3. Сосудистым доступом у всех пациентов был центральный венозный катетер (ЦВК) в левой яремной вене.
4. Всем пациентам был сформирован ПСД в виде нативной АВФ в нижней трети левого предплечья.
5. Время от момента формирования АВФ до начала работы на ней составляло 2-3 недели.
6. Пациенты не принимали ингибиторы АПФ для достоверности показателей исследуемого ангиотензина-2.

Первый забор крови начинали в день формирования АВФ перед оперативным вмешательством по формированию нативной АВФ строго натошак. Второй забор осуществляли через один месяц, третий через 6, и четвертый через 12 месяцев. Забор всегда проводили вне процедуры гемодиализа или непосредственно перед ней из кубитальной вены в утренние часы. Среди пациентов данной группы было 25 женщин и 20 мужчин. Возраст был от 23 до 72 лет. Непосредственно в день операции по формированию нативной АВФ у пациента брали кровь по схеме, приведенной выше.

Исследовались следующие показатели:

- молекулы межклеточной (Icam);
- ангиотензин;
- молекулы адгезии сосудистого эндотелия (Vcam);
- селектин;
- супероксиддисмутаза (Cu/Zn-SOD);
- АДМА (диметиларгенин);
- АОРР (продукты глубокого окисления белка);
- оксидат;
- эндотелин;
- С-реактивный белок (CRP);
- эндотелин синтаза.

Непосредственно перед операцией проводилось УЗДС артерий и вен верхних конечностей. В послеоперационном периоде исследование данных показателей проводилось через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев. В ходе ис-

следования, уже после первого месяца были выявлены пациенты с проблемным сосудистым доступом (дисфункция, тромбоз) которые подлежали повторному оперативному вмешательству и иногда не единственному.

Причиной данных паталогических состояний в основном была гиперплазия неоинтимы в местах пункций или анастомоза. Данное обстоятельство было подтверждено УЗИ и гистологически. Таких пациентов к концу исследования было 16 (36%), и они составили группу так называемого «не стабильного сосудистого доступа». 7 пациентов были исключены из исследования, так как: в двух случаях причиной тромбоза была интрадиализная дегидратация с гипотонией без других видимых предпосылок (данные УЗИ); у троих причиной дисфункции стал сброс в разработанный приток фистульной вены в нижней трети предплечья с явлениями интрадиализного синдрома рециркуляции; у двоих диаметр сосудов был менее 2 мм, что и послужило по нашему мнению причиной тромбоза. Остальные 29 (64%) пациентов имели хорошо функционирующий доступ и были причислены нами к группе «стабильный доступ». Данное исследование проводилось в соответствии с рисунком 6.



Рисунок 6- Схема исследования группы первичных пациентов в течение 12 месяцев

Помимо генетических и биохимических исследований, группе диализных пациентов проводилось изучение морфологии АВА.

На гистологическое исследование направляли фрагменты удаленных в ходе хирургического вмешательства фрагментов тромбированных фистул, а именно АВА. Объем хирургического вмешательства заключался в реконструкции постоянного сосудистого доступа путем формирования нового анастомоза и иногда дополнялся тромбэктомией из фистульной вены. В связи с этим производить забор материала было безопасно для пациента и удобно для хирурга.

В исследование было включено 35 пациентов с диагнозом ХБП-5 ст., получающих лечение гемодиализом более 1 года. Все пациенты имели проблемный сосудистый доступ, то есть перенесли три и более реконструкции в связи с тромбозом или критическим стенозом АВА. Возрастные рамки составили 34 - 72 гг, 19 (55%) женщин и 16 (45%) мужчин. Заболевания, которые привели к почечной недостаточности, в данной группе были разные и распределялись следующим образом:

- - гломерулонефрит - 15 пациентов (43%);
- - гипертоническая болезнь - 10 пациентов (28%);
- - сахарный диабет 1 тип - 5 пациентов (14%);
- - поликистоз -3 пациент (9%);
- - другие заболевания-2 пациента (6%).

Фиксацию осуществляли в 10% растворе нейтрального формалина не менее 48 часов. После этого материал вырезали таким образом, чтобы гистологические срезы проходили как в поперечном, так и в продольном направлениях. Тканевый материал подвергали стандартной гистологической проводке; кусочки заливали в парафин, изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм. Применяли окрашивание гематоксилином и эозином и по Маллори; последнее – для визуализации соединительнотканых структур в стенке измененного сосуда. Изучение материала проводили под 40 и 100 кратным увеличением с помощью микроскопа «Мик-мед-2» производство Россия, г. Санкт-Петербург.

Статистические методы анализа результатов исследования

Статистический анализ включал в себя применение пакета статистических программ «Statistica 10.0» и «Microsoft Office Excel 2010».

На начальном этапе анализа полученных данных для проверки на принадлежность наблюдаемой выборки данных нормальной генеральной совокупности и с целью выбора методов анализа, обеспечивающих достоверность выводов, был использован критерий Шапиро-Уилка (W-критерий). Результаты представлялись значением медиане (Me), минимальным (min) и максимальным (max), значениями в формате Me [min; max], а сравнение исследуемых групп по этому признаку проводили с применением непараметрических методов статистики. Гипотезу о принадлежности сравниваемых независимых выборок к одной и той же генеральной совокупности или к совокупностям с одинаковыми параметрами проверяли с помощью рангового критерия Манна-Уитни (U-тест). С помощью данного метода оценивалась и статистическая значимость различий независимых выборок данных. Для проверки равенства медиан нескольких выборок использовали критерий Краскела-Уоллиса. Дан-

ный критерий относится к непараметрическим методам и является многомерным обобщением критерия Манна-Уитни, то есть он позволяет выявить наличие статистически значимой разницы между несколькими группами одновременно. Аналогично классическому дисперсионному анализу, тест Краскела-Уоллиса позволяет сделать заключение следующего вида: сравниваемые группы статистически значимо различаются (например, при $p < 0,05$) или статистически значимых различий между группами нет (например, при $p > 0,05$). Для статистической оценки связей между состоянием фистулы и сопутствующими заболеваниями, показателями анализа крови рассчитывали относительные риски (RR) и их 95% доверительные интервалы, статистическая гипотеза о достоверности связей проверялась на основании расчета величины – хи-квадрат (χ^2) по Харди-Вайнбергу. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным - 0,05.

Оценка степени причинно-следственной связи осуществлялась следующим образом:

- нулевая $0 < RR \leq 1$;
- малая $1 < RR \leq 1,5$;
- средняя $1,5 < RR \leq 2$;
- высокая $2 < RR \leq 3,2$;
- очень высокая $3,2 < RR \leq 5$;
- почти полная $RR > 5$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отдельный интерес представляет синдром рециркуляции. Данный синдром наблюдается у пациентов, которые находятся на программном гемодиализе непосредственно в момент проведения процедуры и характеризуется тем, что один и тот же небольшой объем крови пациента в течение всей процедуры циркулирует в диализной системе. Основной объем циркулирующей крови (ОЦК), клеточной и межклеточной жидкости остается в пациенте без контакта с диализирующим раствором, что приводит к невозможности удаления таких токсинов как мочевины, креатинин, средние молекулы и т.д., и самое главное ионов калия, избыток которого может привести к асистолии. Основными причинами данного синдрома являются неправильное расположение пункционных игл “забор-возврат”, либо проблемы с постоянным сосудистым доступом. И если первое обстоятельство легко исправить, обучив медицинский персонал правильной техники пункции фистульных вен, то проблемы с ПСД требуют правильной диагностики и выбора оптимального способа хирургической коррекции. Данный процесс, как правило, является

достаточно сложным, трудоемким и требует опыта, как врача-диагноста, так и хирурга.

Мы изучали причины развития синдрома рециркуляции с целью оптимизировать хирургические способы его коррекции.

Синдром рециркуляции не столь частый у диализных пациентов, и по разным литературным данным составляет 3 - 5% от общего их количества, но установление его причин и коррекция вызывает обычно значительные трудности. Из всех пациентов за вышеупомянутый период синдром рециркуляции наблюдался у 66 (3,1%) пациентов. Значение объема рециркуляции превышали 30% и как следствие, существенно снижало качество проводимой диализной терапии. Данный синдром регистрировался у пациентов показаниями аппаратов «искусственная почка» и фиксировался врачами диализного зала. В последующем проводился поиск причин развития синдрома рециркуляции с помощью УЗДС постоянного сосудистого доступа (100% случаев) и ангиографии по показаниям. По варианту ПСД все пациенты были разделены нами на 4 группы.

Первая группа - 39 (59,1%) пациентов, которые имели нативную артериовенозную фистулу на предплечье.

Вторая группа - 12 (18,2%) пациентов с высокой артериовенозной фистулой (плечевая артерия и цефалическая вена).

Третья группа - 10 (15,1%) пациентов с высокой артериовенозной фистулой с транспозицией вены (плечевая артерия и базилярная вена после транспозиции).

Четвертая группа - 5 (7,6%) пациентов - синтетический протез (2 на предплечье, 2 на плече, 1 на бедре).

Такое распределение было проведено для удобства дальнейшего обобщения и анализа полученных результатов. Распределение всех пациентов по группам в соответствии с имеющимся у них постоянным сосудистым доступом соответствует рисунку 7.

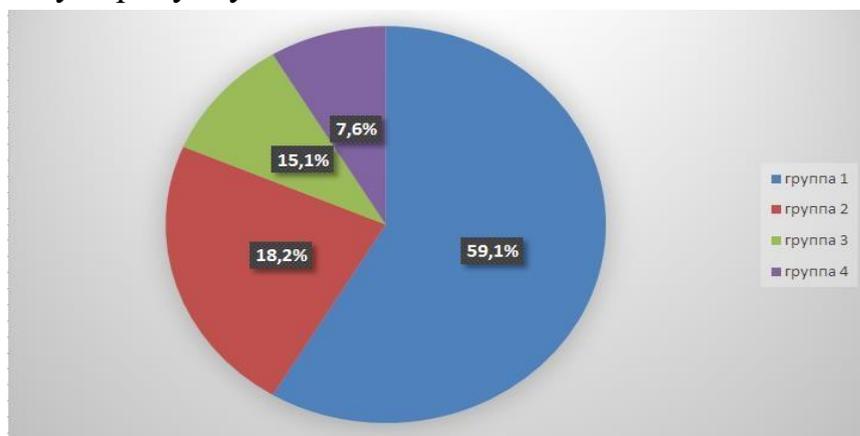


Рисунок 7 - Распределение пациентов по группам

Анализ и оценка проведенных исследований синдрома рециркуляции позволили получить следующие результаты.

Среди пациентов первой группы, у 12 (30,7%) пациентов, причиной развития данного синдрома было наличие крупной ветки в непосредственной близости к артериовенозному анастомозу, куда сбрасывалось значительный объем крови. У 18 (46,2%) пациентов этой же группы данное состояние сочеталось с гемодинамически значимым стенозом анастомоза, что еще больше уменьшало объёмный кровоток до 200 мл/мин. Таким пациентам проводилась коррекция доступа – резекция притоков, и резекция притоков с реконструкцией анастомоза. Клинический успех составил 100%. Новый анастомоз конец вены в бок артерии с резецированной веткой от фистульной вены иллюстрируется рисунком 8.



Рисунок 8 - Реконструкция анастомоза с резекцией притока

Синяя лигатура на колене фистульной вены является местом притока, в который был большой сброс крови и который был резецирован. Данное обстоятельство служило одной из причин развития данного синдрома. У 6 (15,4%) пациентов в данной группе причиной синдрома рециркуляции послужила гипоплазия путей оттока от рабочей зоны фистульной вены (система поверхностных вен плеча). Этим пациентам была произведена операция переключения в систему глубоких вен плеча. Субстратом для оттока послужила плечевая вена, диаметр которой составлял 3 - 4 мм и позволял принять поток из фистульной вены (данные УЗИ и интраоперационная визуализация). Клинический успех составил 84% (у одного пациента развился тромбоз в первые сутки с дальнейшей потерей доступа).

У трех (7,7%) пациентов были выявлены стенозы кубитальной вены, которые удалось исправить рентгенэндоваскулярно путем выполнения ангиопластики стеноза с клиническим успехом 100%.

Во второй группе пациентов основной причиной синдрома рециркуляции был стеноз подключичной вены, по всей видимости, после многочисленных катетеризаций, который выявлен в 7 (58,4%) случаях. Всем пациентам выполнялась рентгенэндоваскулярная ангиопластика стеноза с клиническим успехом 100%. У 2 (16,6%) пациентов диагностировано наличие расширенных притоков подкожных вен, которые были перевязаны, что привело к ликвидации синдрома рециркуляции и клиническому успеху в 100% случаев. У 3 (25%) пациентов был выявлен стеноз цефалической вены верхней трети плеча. Была произведена рентгенэндоваскулярная ангиопластика. У одного пациента осложнением послужил разрыв фистульной вены при ангиопластике с кровотечением в ткани. Была произведена эвакуация гематомы с перевязкой АВФ. Клинический успех составил 66%.

В третьей группе пациентов основной причиной синдрома рециркуляции у 8 (80%) был стеноз базилярной вены в верхней трети плеча (в некоторых случаях не исключено экстравазальное сдавление за счет спаечного процесса). У 5 (50%) пациентов, где стеноз был в местах пункций, проводилась ангиопластика с клиническим успехом 100%. У 3 (30%) пациентов проводились открытые вмешательства, а в одном случае (аллопластика стеноза) с клиническим успехом 100%. У 2 (20%) пациентов имел место стеноз (окклюзия) подключичной вены. Клинический успех здесь составил 50%, так как у одного пациента попытка реканализации протяженной окклюзии успехом не увенчалась.

В четвертой группе у 3 (60%) пациентов причиной послужил стеноз протезовенозного анастомоза. Всем была произведена открытая реконструкция анастомоза с клиническим успехом 100%. У одного (20%) пациента причиной послужил критический стеноз подмышечной вены, предположительно спаечным процессом. Была произведена ангиопластика со стентированием подмышечной вены с хорошим клиническим эффектом. Доступом через сосудистый протез (пункционно) была произведена диагностика, в ходе которой диагноз был подтвержден. Далее были проведены корректирующие мероприятия по ликвидации критического стеноза. После проведенной коррекции ПСД оказался абсолютно состоятельным без проявления синдрома рециркуляции. Еще у одного (20%) пациента причиной данного синдрома послужил посттромбофлебитический синдром бедренной вены, и пришлось имплантировать новый сосудистый

Исходя из накопленного опыта, считаем, что, несмотря на причину возникновения дисфункции ПСД, коррекция данной проблемы может быть только хирургическая (открытая или эндоваскулярная).

На рисунке 9 показано открытое оперативное вмешательство при синдроме рецеркуляции. Это так называемая операция переключения в глубокую венозную систему фистульной вены при окклюзированных поверхностных путях оттока.



Рисунок 9 - Анастомоз между фистульной веной и плечевой веной

Рентгенохирургические методы лечения охватывают все больше разделов в хирургии сосудистого доступа и должны по возможности внедряться во все отделения, где занимаются данной проблемой в принципе. Открытая хирургия, на наш взгляд должна не конкурировать с рентгенхирургией, а составить некий тандем. Особенно это касается тех пациентов, которым возможно проведение гибридных оперативных вмешательств. На рисунках 10, 11, 12 показан рентгенэндоваскулярный этап- дилатация со стентированием стеноза подмышечной вены после проведенной тромбэктомии из синтетического протеза на плече. Именно этот стеноз послужил причиной тромбоза и в результате с помощью гибридного оперативного вмешательства пациентке удалось сохранить прежний постоянный сосудистый доступ.

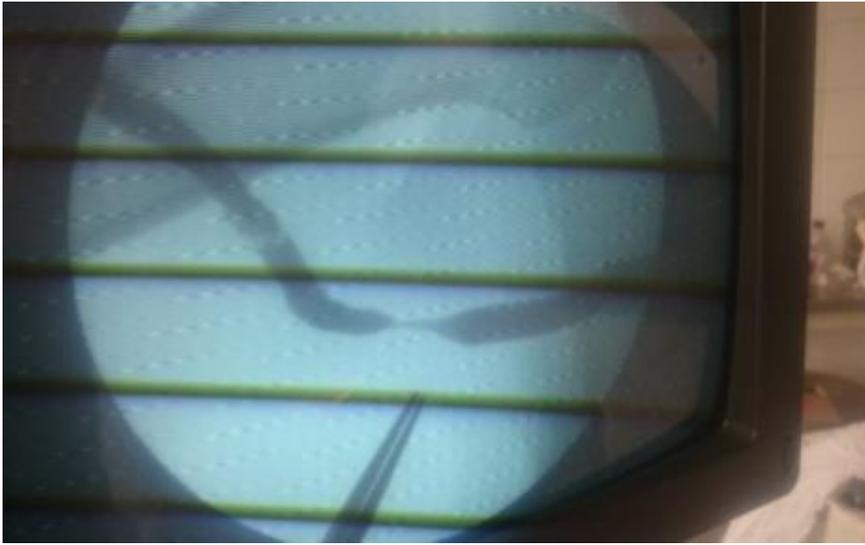


Рисунок 10 - Стеноз подмышечной вены



Рисунок 11 – Ангиопластика

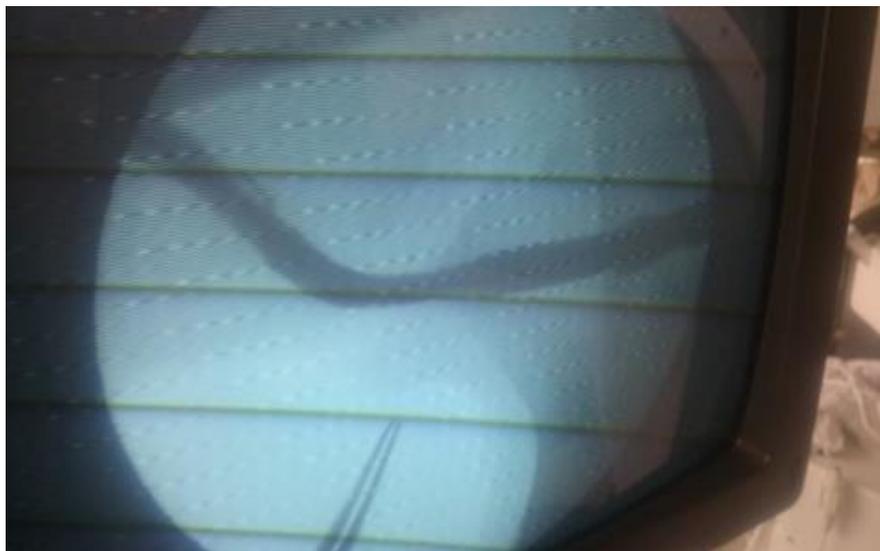


Рисунок 12 - Установлен стент в подмышечную вену

Считаем данную проблему весьма актуальной и значимой, поскольку количество таких пациентов с годами увеличивается, и хирургия сосудистого доступа набирает все больший вес в общей массе других хирургических специальностей.

Попытавшись выяснить, какие показатели могут еще влиять на функционирование ПСД у пациентов на гемодиализе в соответствии с целью и задачами работы, мы провели соответствующее исследование.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что риск влияния сахарного диабета, гломерулонефрита, поликистоза, гипертонической болезни на стабильное и проблемное состояние ПСД не имеет статистически значимых отличий ($p > 0,05$) как у женщин, так и у мужчин. Следовательно, в этих группах состояние ПСД не связано с сопутствующими заболеваниями, что подтверждает статистический анализ связи нарушения здоровья с состоянием ПСД. Были выявлены нулевые связи ($0 < RR \leq 1$) между уровнем эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов как в группе пациентов с хорошими фистулами, так и в группе пациентов с плохими фистулами на уровне тенденции, статистически значимых отличий не отмечено ($p > 0,05$). Это дает основание утверждать отсутствие влияния показателей общего анализа крови у мужчин и женщин на состояние ПСД. На основании полученных результатов можно так же утверждать, что биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, общий белок, билирубин, холестерин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, КФК, мочевая кислота) не оказывают статистически значимого действия на состояние фистулы пациентов мужского и женского пола.

Риск влияния ПТИ, МНО, АЧТВ, уровня фибриногена на стабильное и проблемное состояние ПСД не имеет статистически значимых отличий ($p > 0,05$) у мужчин и женщин.

Исследуя генетический статус нами было установлено, что наиболее часто встречающимися являются полиморфизм lys-198 asn гена эндотелина-1 (END-1), полиморфизм A1166c A>C гена рецептора 1 типа ангиотензиногена 2 (AGTR1), полиморфизм T 58 C, полиморфизм AVal 16 Val гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (SOD-2), полиморфизм G 7958 A гена супероксиддисмутазы-1 (SOD-1), полиморфизм Alys ins/Del>D гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизм C 262 T гена каталазы (CAT) как у мужчин, так у женщин.

Результаты исследования гендерного распределения частоты встречаемости полиморфизмов генов представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Гендерное распределение частоты встречаемости полиморфизмов генов

Исследуемый полиморфизм гена	Полиморфизм	Мужчины	Женщины
Ген эндотелина-1 (END-1), полиморфизм lys-198 asp	Гомозигота (Аллель 1)	63.4 %	57.1 %
	Гетерозигота	33.3 %	42.9 %
	Гомозигота (Аллель 2)	3.3 %	0 %
Ген синтазы окиси азота-3(NOS-3), полиморфизм С 786 Т	Гомозигота (Аллель 1)	40 %	33.3 %
	Гетерозигота	23.3 %	23.8 %
	Гомозигота (Аллель 2)	36.7 %	42.9 %
Ген ангиотензиногена-2 (AGT-2), полиморфизм Me+235Thr	Гомозигота (Аллель 1)	33.3 %	28.6 %
	Гетерозигота	43.4 %	42.8 %
	Гомозигота (Аллель 2)	23.3 %	28.6 %
Ген ангиотензиногена-1 (AGT-1), полиморфизм Thr174met	Гомозигота (Аллель 1)	70 %	95.2 %
	Гетерозигота	10 %	4.8 %
	Гомозигота (Аллель 2)	20 %	0 %
Ген рецептора 1 типа ангиотензиногена 2 (AGTR1), полиморфизм- A1166c A>C	Гомозигота (Аллель 1)	63.4 %	66.7 %
	Гетерозигота	23.3 %	33.3 %
	Гомозигота (Аллель 2)	13.3 %	0 %
Ген митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (SOD-2)			
Полиморфизм-1 T 58 C	Гомозигота (Аллель 1)	86.7 %	80.9 %
	Гетерозигота	13.3 %	19.1 %
	Гомозигота (Аллель 2)	0 %	0 %
Полиморфизм- 2 C 60 T	Гомозигота (Аллель 1)	96.7 %	85.7 %
	Гетерозигота	3.3 %	14.3 %
	Гомозигота (Аллель 2)	0 %	0 %
Полиморфизм-3 AVal 16 Val	Гомозигота (Аллель 1)	65.5 %	47.6 %
	Гетерозигота	20.7 %	38.1 %
	Гомозигота (Аллель 2)	13.8 %	14.3 %
Ген каталазы (CAT), полиморфизм С 262 Т	Гомозигота (Аллель 1)	60.0 %	52.4 %
	Гетерозигота	33.3 %	38.1 %
	Гомозигота (Аллель 2)	6.7 %	9.5 %
Ген супероксиддисмутазы-1 (SOD-1), полиморфизм G 7958 A	Гомозигота (Аллель 1)	86.7 %	76.2 %
	Гетерозигота	13.3 %	23.8 %
	Гомозигота (Аллель 2)	0 %	0 %
Ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизм Alys/ins/Del>D	Гомозигота (Аллель 1)	0%	0 %
	Гетерозигота	73.3 %	57.1 %
	Гомозигота (Аллель 2)	26.7 %	42.9 %

Выявлено, что среди гомозигот по аллели 1 полиморфизма-2 С 60 Т гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (SOD-2) в 100% случаях диагностирована гипертоническая болезнь. Среди гомозигот по аллели 1 гена эндотелина 1 в 71% случаев, гена ангиотензиногена-1 - в 84%, гена митохондриальной супероксиддисмутазы, полиморфизм С 60 Т в 90% и полиморфизм Т 58 С в 84% случаев, гена супероксиддисмутазы-1 в 81% случаев диагностирован гломерулонефрит. Установлено, что среди гомозигот по аллели 1 гена ангиотензиногена-1 в 90% случаев, гена рецептора 1 типа ангиотензиногена 2 - в 80%, гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (полиморфизм С 60 Т) в 100%, гена каталазы в 90%, гена супероксиддисмутазы-1 в 90%, среди гетерозигот гена ангиотензин-превращающего фермента в 70% диагностирован поликистоз. Гомозиготы по аллелю 1 гена эндотелина-1 диагностированы у 71% пациентов, гена рецептора 1 типа ангиотензиногена 2 у 86%, гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2, полиморфизм С 60 Т в 86%. Полиморфизм Т 58 С Т обнаружен в 71%, гена супероксиддисмутазы-1 в 71% случаев. Среди гомозигот по аллели 2 гена ангиотензиногена-2 в 71% случаев диагностирован у пациентов сахарный диабет 1-го типа. Таким образом, для каждого заболевания приведшего к терминальной стадии хронической болезни почек был выявлен свой полиморфизм в том или ином изучаемом гене.

В исследованиях Т. Ю Кузнецова было выявлено, что полиморфизм Lys198Asn гена эндотелина-1 у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, ассоциировался с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. В работе О. А. Смирновой было доказано, что существует связь между полиморфизмами гена каталазы (CAT) и повышенными рисками неблагоприятных исходов у пациентов с острым повреждением почек. Имеются данные о том, что существует связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов, заинтересованных в антиоксидантных процессах, включая ген супероксид дисмутазы 2 (SOD 2), и развитием терминальной стадии почечной недостаточности.

В ходе изучения причинно-следственной связи функционального состояния фистулы с полиморфизмом изученных генов нами были выявлены прямые связи между полиморфизмом lys-198 asn в гене эндотелина 1, полиморфизмами С 60 Т и Т 58 С гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2 и функцией сосудистого доступа. Наличие полиморфизма lys-198 asn гена эндотелина 1 в гомозиготном состоянии (аллель 1) способствовало высокому риску плохого состояния ПСД (Таблица 2).

Таблица 2 - Оценка степени причинно-следственной связи состояния ПСД с полиморфизмом изученных генов

	Относительный риск (OR)	Критерий χ^2	P-уровень	Связь состояния фи-стулы с полиморфизмом аллели
Ген эндотелина-1 (END-1), полиморфизм lys-198 asn				
Аллель 1	2.5 (1.9; 3.8)*	5.42*	0.019*	высокая*
Гетерозигота	0.98 (0.74; 1.25)	0.14	0.42	нулевая
Аллель 2	0.75 (0.63; 1.45)	0.23	0.58	нулевая
Ген синтазы окиси азота-3(NOS-3), полиморфизм С 786 Т				
Аллель 1	1.04 (0.75; 1.5)	0.97	0.65	малая
Гетерозигота	0.87 (0.74; 1.04)	0.93	0.74	нулевая
Аллель 2	0.78 (0.71; 1.47)	1.78	0.53	нулевая
Ген ангиотензиногена-2 (AGT-2), полиморфизм Me+235Thr				
Аллель 1	0.95 (0.82; 1.11)	0.19	0.72	нулевая
Гетерозигота	0.97 (0.77; 1.22)	0.012	0.32	нулевая
Аллель 2	1.18 (0.94; 1.46)	0.23	0.25	малая
Ген ангиотензиногена-1 (AGT-1), полиморфизм Thr174met				
Аллель 1	0.93 (0.65; 1.34)	1.05	0.63	нулевая
Гетерозигота	0.61 (0.45; 0.83)	0.27	0.45	нулевая
Аллель 2	0.95 (0.77; 1.12)	0.32	0.15	нулевая
Ген рецептора 1 типа ангиотензиногена 2 (AGTR1), полиморфизм A1166c A>C				
Аллель 1	0.87 (0.65; 1.18)	0.57	0.54	нулевая
Гетерозигота	1.20 (0.97; 1.47)	0.05	0.28	малая
Аллель 2	1 (0.85; 1.17)	0.27	0.65	малая
Ген митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (SOD-2) полиморфизм-1 Т 58 С				
Аллель 1	1.07 (0.95; 1.87)*	5.15*	0.015*	малая*
Гетерозигота	0.93 (0.73; 1.05)	0.72	0.84	нулевая
Аллель 2	0.87 (0.72; 1.06)	0.61	0.93	нулевая
полиморфизм- 2 С 60 Т				
Аллель 1	1.13 (0.78; 1.39)*	4.85*	0.02*	малая*
Гетерозигота	0.7 (0.31; 1.19)	0.095	0.21	нулевая
Аллель 2	1.13 (0.91; 1.4)	0.01	0.96	малая

полиморфизм-3 AVal 16 Val				
Аллель 1	1.21 (0.82; 1.25)	0.15	0.48	малая
Гетерозигота	1.02 (0.8; 1.3)	0.02	0.54	малая
Аллель 2	0.95 (0.76; 1.15)	2.07	0.27	нулевая
Ген каталазы (CAT), полиморфизм C 262 T				
Аллель 1	0.85 (0.77; 1.03)	0.17	0.65	нулевая
Гетерозигота	0.9 (0.7; 1.12)	0.89	0.56	нулевая
Аллель 2	0.89 (0.72; 1.1)	0.61	0.75	нулевая
Ген супероксиддисмутазы-1 (SOD-1), полиморфизм G 7958 A				
Аллель 1	1.05 (0.74; 1.25)	0.009	0.86	малая
Гетерозигота	0.95 (0.77; 1.18)	0.307	0.25	нулевая
Аллель 2	0.86 (0.73; 1.09)	0.01	0.96	нулевая
Ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизм A1y ins/Del>D				
Аллель 1	0.77 (0.65; 1.03)	0.01	0.96	нулевая
Гетерозигота	1.06 (0.76; 1.48)	0.002	0.78	малая
Аллель 2	0.65 (0.54; 0.97)	0.002	0.65	нулевая

Примечание: * - статистически значимые различия с уровнем значимости $p < 0.05$.

В ходе данной работы установлена прямая зависимость между наличием полиморфизма *lys-198 asp* в гене эндотелина 1, полиморфизмами C 60 T, T 58 C гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2 и функциональным состоянием постоянного сосудистого доступа у пациентов на диализе.

У пациентов после диализа статистически значимо повышались активность СОД ($p < 0,05$) и концентрация МДА ($p < 0,05$), а в содержании метаболитов NO в плазме крови не наблюдалось статистически значимых изменений. Результаты статистических исследований представлены в таблице 3, а также в виде рисунков 13 – 15.

Таблица 3 - Показатели плазмы крови до и после диализа

	Активность СОД, у.е./мл плазмы крови	Концентрация МДА, мкмоль/л	Концентрация метаболитов NO, мкмоль/л
До диализа	49,0 [40,3; 54,1], min=27,5; max=122,2	3,50 [2,38; 4,04], min=1,77; max=7,47	57,4 [56,3; 72,7], min=40,3; max=246,3
После диализа	83,3 [66,6; 141,6], min=44,4; max=246,6	4,18 [2,73; 5,58], min=2,2; max=10,86	61,8 [53,6; 69,5], min=46,5; max=97,4
p	0,010863	0,015157	0,953

Примечание: Результаты таблицы представлены в форме: медиана [первый квартиль; третий квартиль]; минимум; максимум.

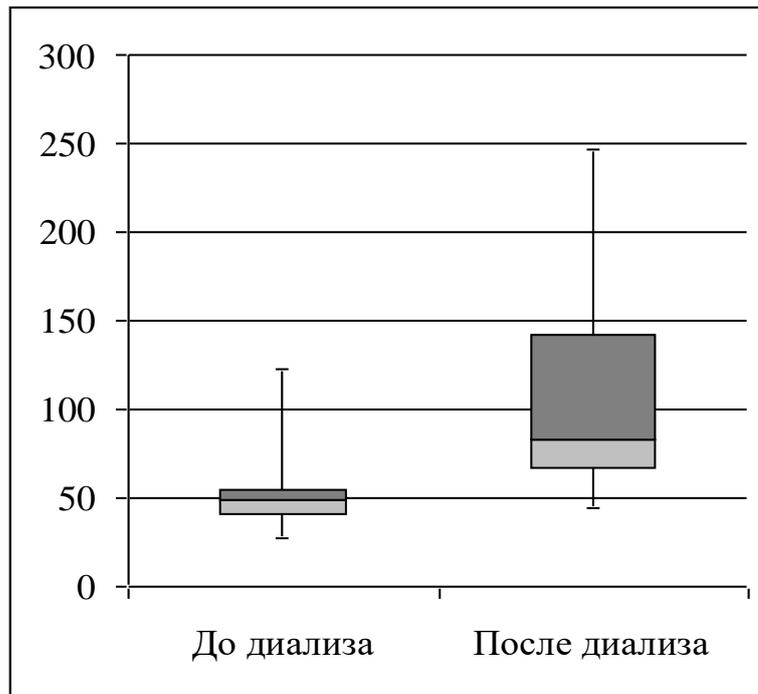


Рисунок 13 - Активность СОД в плазме крови пациентов до и после диализа, у.е./мл

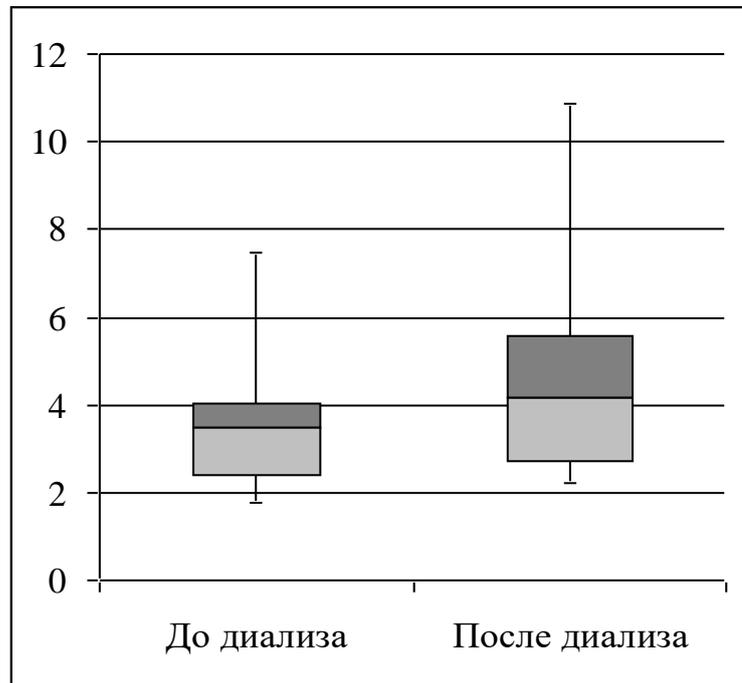


Рисунок 14 - Концентрация МДА в плазме крови пациентов до и после диализа, мкмоль/л

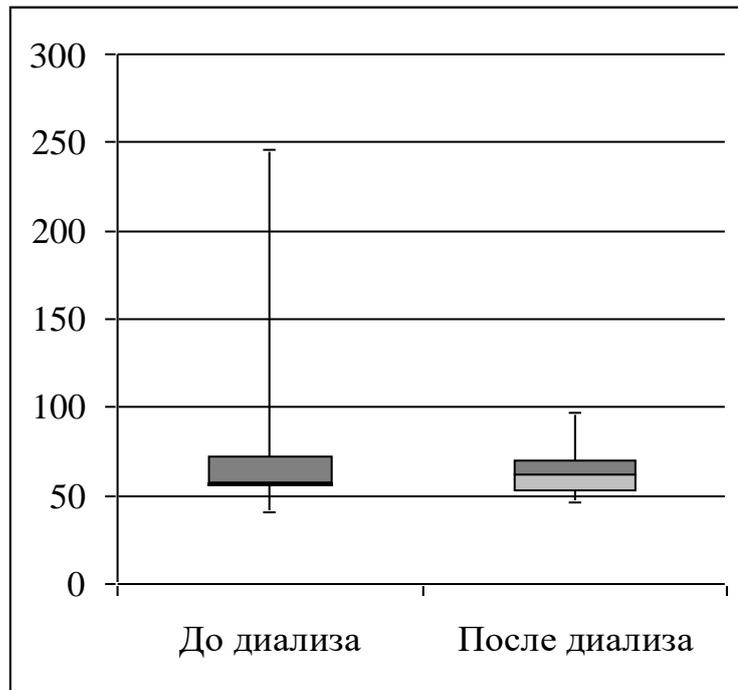


Рисунок 15 - Концентрация метаболитов NO в плазме крови пациентов до и после диализа, мкмоль/л

В патогенезе ХБП важнейшую роль играет дисбаланс между перекисным окислением липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защитой (АОЗ). В данном исследовании повышение активности супероксиддисмутазы (СОД) – одного из ведущих ферментов, участников антиоксидантной системы (АОС) – направлено на подавление оксидативного стресса. Наличие уремических токсинов, таких как мочевина, креатинин и средние молекулы, само по себе вызывает в организме пациента оксидативный стресс и после процедуры гемодиализа концентрация СОД ожидаемо должна снижаться, так как происходит активное вымывание уремических токсинов в диализирующий раствор. Но имеет место повышение СОД, которое может говорить о том, что процедура гемодиализа вызывает в организме пациента оксидативный стресс за счет контакта синтетической мембраны диализатора с кровью пациента 4 часа три раза в неделю постоянно. Повышение МДА является прямым маркером оксидативного стресса. Достоверно не меняющийся NO, оказывает цитопроTECTивное действие и обладает выраженной антиапоптотической и антиоксидантной активностью, что может говорить о положительном эффекте гемодиализа. Из представленного исследования можно сделать вывод, что гемодиализ вызывает оксидативный стресс в регулярном режиме, а это не может не сказаться на функциональном состоянии эндотелия у пациентов данной группы. Последнее обстоятельство особенно интересно с точки зрения изучения процессов, происходящих в фистульных анастомозах, и приводящих к их стенозированию и тромботическим осложнениям. У всех пациентов с

ХБП-5ст. получающих лечение программным гемодиализом в сравнении с группой здоровых добровольцев имеются статистически значимые повышения практически всех исследуемых маркеров, что говорит о наличии ЭД и системного воспаления у всех трех групп пациентов. Особенно это заметно в группах с сосудистыми протезами и не стабильным сосудистым доступом. Достовернее всего возрасали С-реактивный белок, эндотелин и АДМА. Действительно, гемодиализ, провоцирует в организме пациентов хронический оксидативный стресс и способен запускать в организме пациента каскад паталогических процессов, которые могут носить как местный, так и системный характер. Результаты проведенных нами исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Маркеры ЭД у диализных пациентов

	Здоровые паци- енты	Стабильный ПСД	Проблемный ПСД	Сосудистые протезы
селектин	2741 [2340;3181]	3284 [2748;4123]*	4535 [3111;5694]*	5487 [4870;5872] ¹
Cu/Zn-завимая супе- роксидисс-мутаза	93 [61;122]	151 [125;182] ¹	239 [230;295] ¹	321 [290;382] ¹
оксисат	154 [120;192]	219 [200;240] ¹	344 [325;398] ¹	387 [351;482] ¹
эндотелин-синтаза	24,3 [20,2;32,7]	30,6 [28,7;37,4] ¹	52,1 [39,1;58,1] ¹	58,1 [52,1;62,5] ¹
АОРР	217 [191;242]	298 [282;322] ¹	487 [392;498] ¹	518 [490;591] ¹
эндотелин	0,2 [0,1;0,3]	0,8 [0,6;0,9] ¹	1,6 [0,9;1,9] ¹	1,8 [1,4;2,4] ¹
Icam	218 [25,4;271,8]	299 [285,5;312,7] ¹	487 [398,1;489,2] ¹	495 [460,5;531,8] ¹
Vcam	521 [491;623]	721 [694;785] ¹	1123 [968;1382] ¹	985 [232;1256] ¹
ADMA	0,4 [0,1;0,6]	0,8 [0,5;1,3] ¹	1,8 [1,4;1,9] ¹	1,7 [1,2;1,9] ¹
CRP	134 [110;264]	761 [383;917] ¹	1248 [986;2341] ¹	2651 [1517;3216] ¹
ангиотензин 2	5,8 [4,2;7,2]	3,2 [2,1;19,8] ¹ p=0,02	6,8 [1,4;12,2]	4,8 [1,2;16,8]

Примечание: 1 - статистически значимые отличия от группы здоровые пациенты (p≤0,0001)

Нами было выявлено достоверное повышение концентраций всех исследуемых нами маркеров в сыворотке крови пациентов с острым тромбозом ПСД по сравнению с контрольной группой, которую составили пациенты с хорошо работающими АВФ. Данное обстоятельство говорит о развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) и системного воспаления у пациентов с тромбозом. С другой стороны, мы прекрасно понимаем что, такое urgentное состояние, как тромбоз АВФ, могло развиваться на фоне уже имеющейся ЭД и гиперплазии неоинтимы в местах пункций и анастомозе.

Гиперплазия неоинтимы является основной причиной для тромбоза в принципе. Острый тромбоз АВФ на не измененных сосудах встречается гораздо реже, и составляет по данным некоторых авторов 10-15%. Основными причинами таких состояний являются диализная дегидратация, гипертермия, травмы, инфекции. Как правило при наличии такого состояния хирург может ограничиться тромбэктомией без реконструкции анастомоза. Но данное решение порой можно принять только интраоперационно.

Интересные результаты мы получили в группе так называемых первичных пациентов. Первоначально при поступлении, перед оперативным вмешательством не представлялось возможным спрогнозировать, у каких пациентов АВФ будет функционировать нормально, а у каких придется проводить оперативные вмешательства повторно. Всех этих пациентов оперировал один хирург, пункцию вен и проведение сеанса заместительной почечной терапии проводил один и тот же медицинский персонал.

Взаимосвязь клинической картины при поступлении пациентов с дальнейшими результатами прояснялась примерно в течение одного месяца, когда у некоторых пациентов начали появляться симптомы дисфункции ПСД которые далее приводили к тромбозу.

В последующем мы уже достаточно четко разделяли пациентов на проблемных и стабильных, понимали, чем отличались значения исследуемых маркеров при поступлении пациентов и могли их сравнить между собой ретроспективно. По результатам данного исследования мы увидели, что сначала все показатели были примерно одинаковые у всех пациентов. Затем наблюдался прирост почти всех исследуемых показателей в группе пациентов с проблемным сосудистым доступом, как сразу, так и через 6 месяцев. Наибольший прирост имели следующие показатели: АДМА, оксигенат, эндотелин, С-реактивный белок, супероксиддисмутаза. Годовая динамика этих показателей представлена на рисунках 16 - 21.

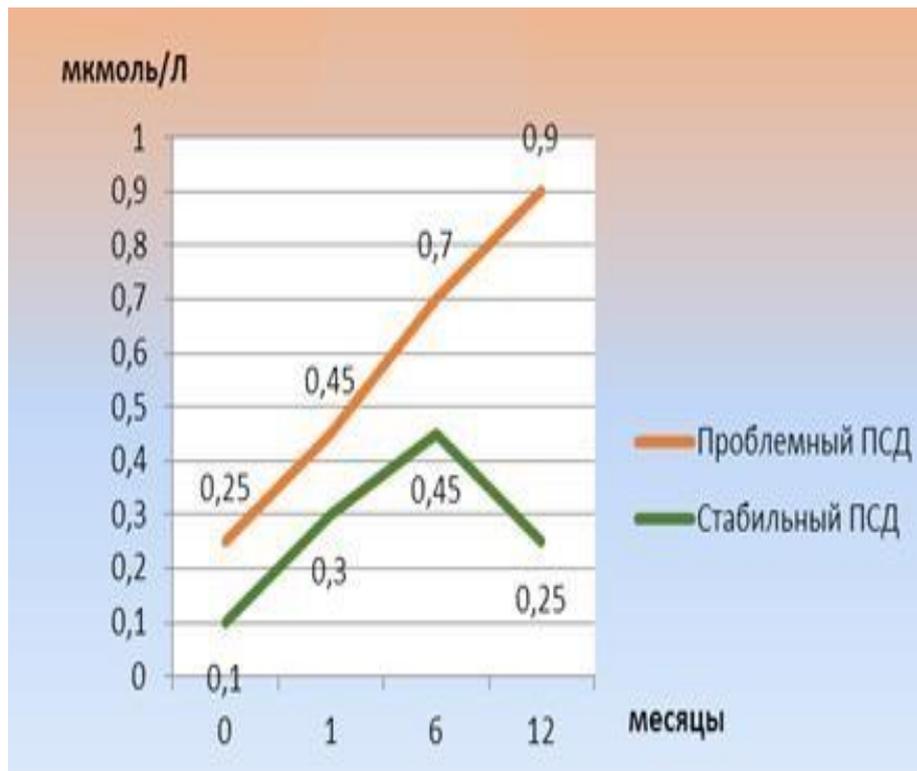


Рисунок 16 - Динамика АДМА

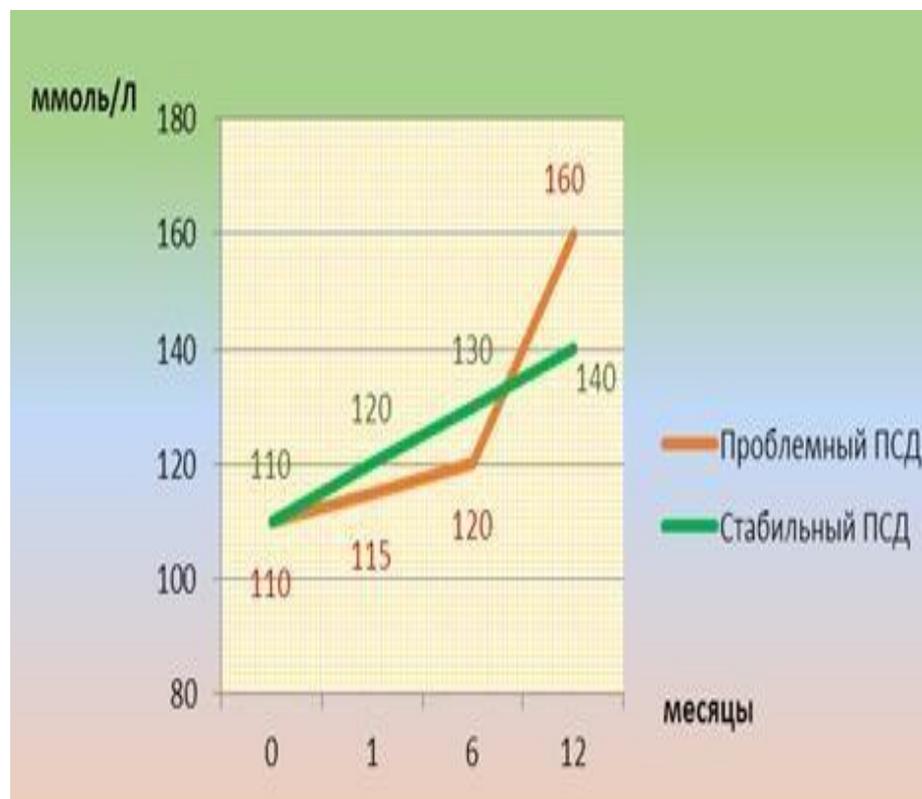


Рисунок 17 - Динамика оксидата

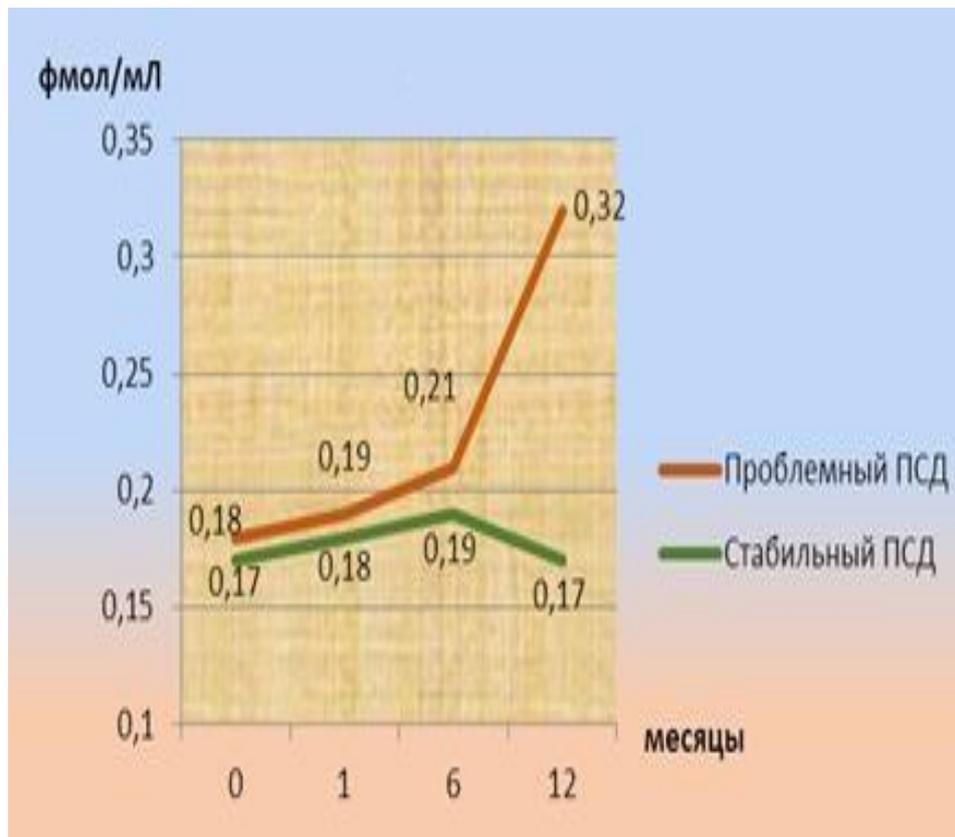


Рисунок 18 -Динамика эндотелина

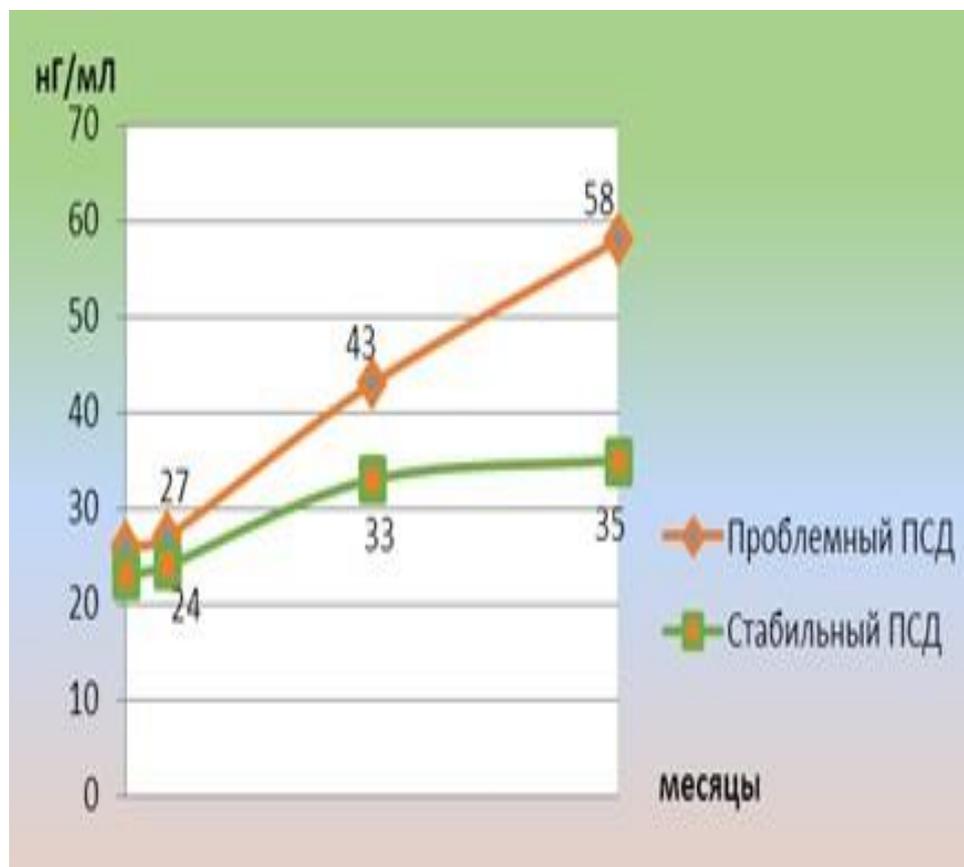


Рисунок 19 - Динамика CRP

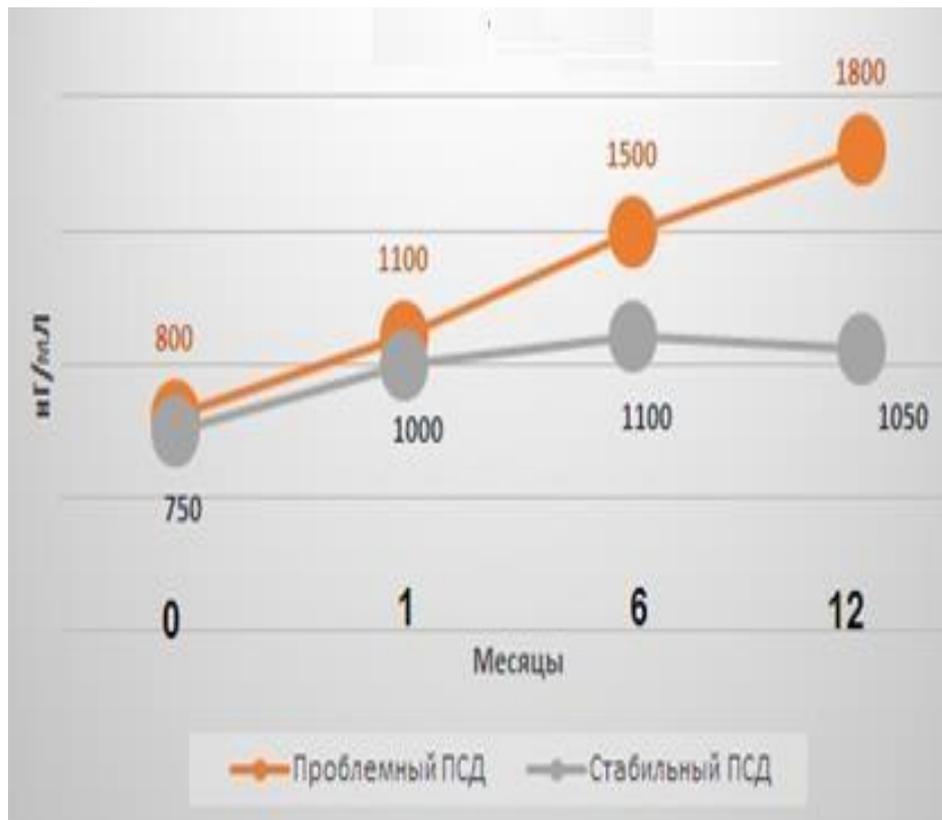


Рисунок 20 - Динамика селектин

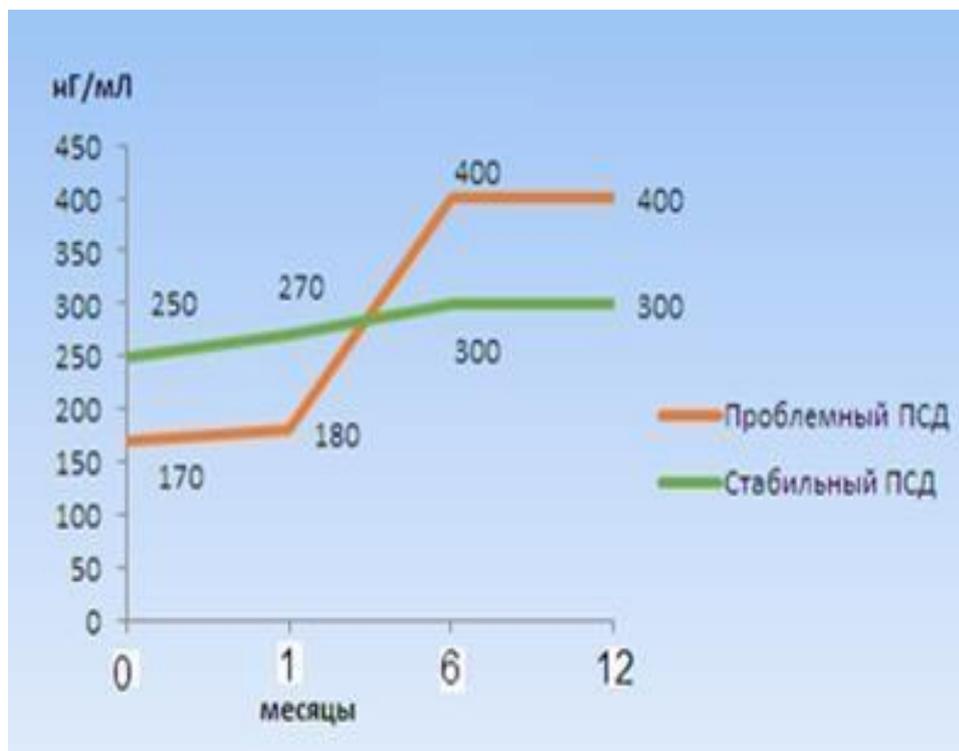


Рисунок 21 - Динамика Cu/Zn

При гистологическом исследовании тромбированных артерио-венозных анастомозов нами установлено, что у всех пациентов были практически одинаковые изменения, которые заключались в разрастании соединительной ткани в стенке интимы, что и могло послужить причиной для тромбоза в АВА. Данная морфологическая картина характерна для всех исследованных пациентов, не зависимо от заболевания, которое послужило причиной развития хронической почечной недостаточности. В некоторых препаратах мы увидели кальцинаты в мышечном слое артерий (медиакальциноз) который существует независимо от формирования неоинтимы и говорит о наличии сахарного диабета либо о нарушении фосфорно-кальциевого обмена, который наблюдается почти у всех диализных пациентов и является следствием основного заболевания. На рисунке 22 показан продольный срез тромбированной АВФ.

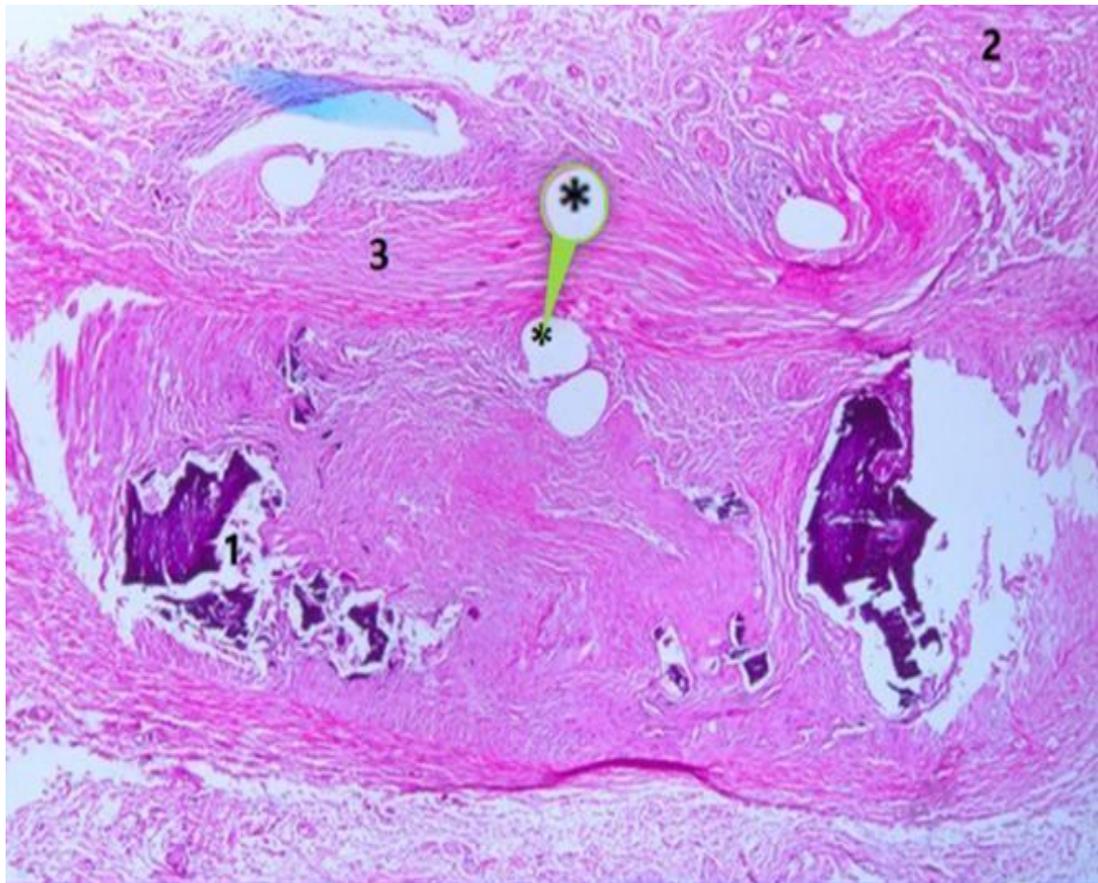


Рисунок 22 – Продольный срез АВФ

На рисунке обозначены: 1 – участки дистрофической минерализации *t. media*; 2 – плотная волокнистая соединительная ткань с ангиоматозом в *t. intima*; 3 – плотная волокнистая соединительная (рубцовая) ткань в *t. media*; * - отверстия от нитей шовного материала. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 100$.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами возникновения синдрома рециркуляции являются разработанные притоки в непосредственной близости от артериовенозного анастомоза, стенозы анастомозов, стенозы и окклюзии путей оттока (плечевая, подмышечная и подключичная вены) а так же сочетание этих причин. Выявляется он с помощью аппарата «искусственная почка» непосредственно в ходе процедуры. Для установления причин данного синдрома необходимо ультразвуковое исследование в 100% случаев и ангиографическое исследование по показаниям. Лечение данного синдрома должно быть только хирургическое: открытое или эндоваскулярное и зависит от причин, приведших к данному синдрому.

2. На функциональное состояние ПСД не влияют такие показатели как: пол; возраст; основное заболевание, приведшее к терминальной ХБП; эритроциты; гемоглобин; лейкоциты; тромбоциты; скорость оседания эритроцитов (СОЭ); мочевины; креатинин; общий белок; билирубин; холестерин; аланинаминотрансфераза (АЛТ); аспартатаминотрансфераза (АСТ); лактатдегидрогеназа (ЛДГ); щелочная фосфатаза; креатинфосфокиназа (КФК); мочевины; протромбиновое время (ПТИ); международное нормализованное отношение (МНО); активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ); фибриноген.

3. Есть прямая зависимость между наличием полиморфизма lys-198 asn в гене эндотелина 1, полиморфизмами С 60 Т, Т 58 С гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2 и функциональным состоянием постоянного сосудистого доступа у пациентов на диализе.

4. Установлено, что процедура гемодиализа вызывает в организме пациентов оксидативный стресс. Об этом свидетельствует повышение СОД и МДА. Контакт синтетической мембраны диализатора с кровью пациента провоцирует данный паталогический процесс.

5. Для пациентов с ХБП-5, получающих лечение программным гемодиализом, в сравнении с группой здоровых добровольцев получены статистически значимые повышения всех исследуемых маркеров ЭД и системного воспаления. Наибольшие значения данных маркеров получены в группах острого тромбоза, проблемного ПСД и синтетических протезов. Наибольшие значения С-реактивного белка получены в группе синтетических протезов.

6. У всех первичных пациентов до проведения операции по формированию нативной АВФ исследуемые показатели не имели статистически значимых отличий. Однако, начиная с первого месяца и до шестого у пациентов, имеющих проблемы с АВФ в виде дисфункции или тромбоза, обнаружены

статистически значимые повышения исследуемых показателей, интенсивно проявляющиеся к 6 месяцам. Пациенты, не имеющие проблем с АВФ, не имеют и статистически значимых увеличений исследуемых маркеров.

7. Морфологические исследования тромбированных анастомозов АВФ пациентов выявили эквивалентные изменения в разрастании соединительной ткани в стенке интимы, приводящей к стенозу, что служит субстратом тромбоза в ПСД. Установленная морфологическая картина, характерна для всех пациентов, независимо от заболевания, которое послужило причиной развития ХПН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При прогнозировании функционирования ПСД у пациентов на гемодиализе мы рекомендуем проводить анализ генов эндотелина 1, и митохондриальной супероксиддисмутазы-2, что в свою очередь поможет выбрать оптимальную тактику в его формировании.

2. С учетом того, что гемодиализ способствует увеличению концентрации СОД и МДА в конце процедуры, вызывая тем самым хронический оксидативный стресс, мы рекомендуем разработать комплекс медикаментозных мероприятий, направленных на коррекцию данного паталогического состояния которое способствует развитию ЭД и стенозу АВФ за счет гиперплазии неоинтимы.

3. При выявлении начальных признаков синдрома рециркуляции (20% и более) мы рекомендуем проведение УЗИ (100%) и ангиографии (по показаниям) с целью установления причин развития и выбора оптимальной хирургической тактики для устранения данного паталогического состояния.

4. Мы рекомендуем проводить исследование крови пациентов на предмет обнаружения маркеров ЭД: АДМА, ЭНДОТЕЛИН, СРР в динамическом сравнении: до операции; через месяц; через 6 месяцев; через 12 месяцев. Это поможет выявить пациентов с риском раннего развития дисфункции ПСД, усилить УЗИ контроль и своевременно проводить хирургическую коррекцию, в том числе эндоваскулярную, не дожидаясь тромбозов постоянного сосудистого доступа ПСД.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации
в рецензируемых научных журналах:**

1. Егоров А.А. Сосудистый доступ для гемодиализа - вчера, сегодня, предстоящие перспективы /Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д.// Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. Том 11. №1. -С.120-125.
2. Егоров А.А. Случай нестандартной реконструкции артериовенозной фистулы для проведения гемодиализа / Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. // Вестник Авиценны. – 2016. - №2. - С. 53-55.
3. Егоров А.А. Примеры нестандартных реконструкций постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов / Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А.// Новости хирургии. – 2017. - Т. 25, №1. -С.87-92.
4. Егоров А.А. Плече-яремное шунтирование - постоянный сосудистый доступ при окклюзии подключичных вен /Егоров А.А., Калинин Р. Е., Сучков И. А., Никифоров А.А.// Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2017. - Т.5, №3. - С. 338-351.
5. Егоров А.А. Возможности рентгенэндоваскулярной и гибридной коррекции постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов / Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). -2018. Т.6, №4. -С. 561-568.
6. Егоров А.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов на программном гемодиализе / Егоров А.А. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. –Т. 25, №1. -С. 40-44.
7. Егоров А.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов на программном гемодиализе / Егоров А.А. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никулина Н.Н., Никифоров А.А. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2019. - Т.7, №1. -С. 79-85.
8. Егоров А.А. Морфологические изменения в зоне артериовенозного анастомоза при формировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа / Егоров А.А. Калинин Р.Е., Сучков И.А. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). -2019. - Т. 7, №3. - С. 383-390.
9. Егоров А.А. Маркеры эндотелиальной дисфункции у первичных диализных пациентов / Егоров А.А., Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Никифоров, Н.Д. Мжаванадзе // Новости хирургии. – 2019. –Т. 27, №5. - С.505-514.
10. Егоров А.А. Показатели системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, находящихся на гемодиализе, с острым тромбозом артериовенозных фистул / Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А.// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. -2019. – Т. 14, №2. - С. 23-25.

11. Егоров А.А. Причины синдрома рециркуляции при программном гемодиализе / Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А. // Хирургия. – 2019. - №11. - С. 24-28.
12. Егоров А.А. Показатели функции эндотелия у пациентов на программном гемодиализе /Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. –Т. 19, №1. – С.17–21.
13. Egorov A.A. Iliocaval Fistula - A rare Option for Permanent Vascular Access/ Egorov A.A., Roman E. Kalinin; Igor A. Suchkov; Nina D. Mzhavanadze; Vladimir A. Yudin; Andrey V. Budnevsky; Aleksandr I. Zhdanov; Sergey A. Kovalev; Dmitry V. Griaznov, Aleksandr N. Kinshov // International Journal of Biomedicine. – 2020. Vol.10. P. 79-81.
14. Егоров А.А. Тромбоз артериовенозной фистулы: тромбэктомия или реконструкция? / Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А.// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. -Т.15, №1.- С. 32-34.
15. Егоров А.А. Биохимический статус пациентов с различными видами постоянного сосудистого доступа /Егоров А.А. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А., Исаков С.А. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – Т.15, № 2. – С. 266 – 267.

в других научных изданиях:

16. Егоров А.А. Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с постоянным сосудистым доступом на гемодиализе /Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А. //Ангиология и сосудистая хирургия, Приложение. Материалы XXXIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. – 2017. –Т. 23, №2, С.171-173.
17. Егоров А.А. Исследование уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов на гемодиализе / Егоров А. А., Калинин Р. Е., Сучков И. А., Никифоров А. А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Тезисы докладов 23 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, - 2017. Т. 18, №6. - С. 108.
18. Егоров А.А. Предикторы эндотелиальной дисфункции у пациентов на гемодиализе с разными видами сосудистого доступа /Егоров А. А., Калинин Р. Е., Сучков И. А., Никифоров А. А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Тезисы докладов 23 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва. - 2017. Т. 18, №6. - С. 108.
19. Егоров А.А. Синдром рециркуляции у пациентов на программном гемодиализе / Егоров А.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А. //Ангиология и сосудистая

хирургия. Приложение. Материалы XXXV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. - 2019. –Т. 25, №2. - С.195-197.

20. Егоров А.А. Уровень показателей функции эндотелия у пациентов с острым тромбозом артериовенозной фистулы / Егоров А.А. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифоров А.А. //Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. Материалы XXXV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. -2019. – Т. 25, №2. - С.197-198.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВА** - артериовенозный анастомоз
АВФ – артериовенозная фистула
АД - артериальное давление
АДМА - ассиметричный диметиларгинин
АОЗ - антиоксидантная защита
АОС - антиоксидантная система
АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
АФА - активная форма азота
АФК - активная форма кислорода
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
ГМСК - гладкомышечные сосудистые клетки
ГН - гиперплазия неоинтимы
ГП - глутатионпероксидаза
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МДА - малоновый диальдегид
МНО - международное нормализованное отношение
НПВ - нижняя полая вена
НСС - напряжение сосудистой стенки
ОС - оксидативный стресс
ОНП - однонуклеотидный полиморфизм
ОПВ - общая подвздошная вена
ОЦК - объем циркулирующей крови
ПГД - программный гемодиализ
ПМЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты
ПО - перекисное окисление
ПОЛ - перекисное окисление липидов
ПСД - постоянный сосудистый доступ
ПТГ - паратиреоидный гормон

ПТИ - протромбиновый индекс
ПТФС - посттромбофлебитический синдром
ПТФЭ - политетрофторэтилен
РТК - рецепторные тирозинкиназы
СД - сахарный диабет
СДР – синдром диализной рециркуляции
СОД – супероксиддисмутаза
ССП - синтетический сосудистый протез
УЗДС - ультразвуковое дуплексное сканирование
ХБП - хроническая болезнь почек
ХПН - хроническая почечная недостаточность
цГМФ - циклический глутатионмонофосфат
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭД - эндотелиальная дисфункция
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭКП - эндотелиальные клетки-предшественники
МТНFR – метилентетрогидрофалатредуктаза