

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Калинин Роман Евгеньевич

Рязань – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Проблемы сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе	13
1.2 Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление и оксидативный стресс	27
1.2.1 Современные представления о механизмах формирования эндотелиальной дисфункции	27
1.2.2 Воспаление	31
1.2.3 Современные представления о механизмах и путях формирования оксидативного стресса	32
1.2.4 Характеристика маркеров повреждения эндотелия, воспаления и оксидативного стресса	34
1.3 Генетический статус диализных пациентов	42
1.4 Гистоморфологические аспекты дисфункции постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов	49
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	77
3.1 Анализ результатов хирургического лечения и частоты осложнений при формировании постоянного сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе	77
3.2 Синдром диализной рециркуляции	130
3.3 Зависимость между длительностью функционирования постоянного сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе и различными показателями.	135
3.4 Исследование генетического статуса у диализных пациентов с различными видами постоянного сосудистого доступа	144
3.5 Функциональное состояние эндотелия у пациентов на гемодиализе, с постоянным сосудистым доступом	149

3.5.1 Изменение маркеров оксидативного стресса после процедуры гемодиализа	149
3.5.2 Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов с разными видами постоянного сосудистого доступа	153
3.5.3 Изучение эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым тромбозом постоянного сосудистого доступа	156
3.5.4 Изучение показателей эндотелиальной дисфункции у первичных пациентов на гемодиализе в течение 12 месяцев	159
3.6 Изучение морфологии артерио-венозного анастомоза у диализных пациентов	171
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	177
ВЫВОДЫ	184
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	187
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	189

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 [10, 12]. 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 [12]. За 20 лет это число увеличилось более чем в 4 раза. Количество больных с начальной стадией хронической болезни почек превышает число больных с ее последней стадией более чем в 50 раз. В настоящее время количество пациентов с данным заболеванием увеличивается ежегодно на 10-12%. Установлено, что 9% взрослого населения страдают хронической болезнью почек той или иной степени тяжести, у 6,83% всего населения имеется 3-5 стадии. 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 [13, 80]. 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 [12, 78]. 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 [58]. Идеальным сосудистым доступом признается такой, который обеспечивает соответствие скорости кровотока назначенной дозе диализа, функционирует долго (многие годы) и не имеет осложнений [59]. В настоящее время ни один из известных вариантов постоянного сосудистого доступа не является идеальным, но в большей степени предъявляемым требованиям соответствует нативная артериовенозная фистула [58, 59].

В последние годы, в технологии диализа наблюдается значительный прогресс, 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 [10, 13].

Степень разработанности темы исследования

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 артерио-венозными 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 анастомоза 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 [58, 59, 80].

В данной работе мы попытались установить 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 [70, 72, 73].

Сегодня эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение продукции эндотелиальных факторов, при котором эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем [81].

Гемодиализ, сам по себе является провоцирующим фактором в развитии некоторых патологических состояний, 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 [1, 3, 8].

Возникновение многих патологических состояний уже давно научились прогнозировать и выявлять на ранних этапах с помощью изучения генетического статуса [60, 62, 85]. Определение генетических полиморфизмов 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 [105, 131] 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% [145]. Так же доказанным является тот факт, что гиперплазия неоинтимы быстрее развивается в тех анастомозах, где используется синтетический сосудистый протез [157, 159]. 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 [249]. 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.

Цели 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 некоторыми показателями: 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 нативной 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 артерио-венозными 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, ангиологии, нефрологии; в учебной работе образовательных организаций высшего медицинского образования, подготовке научно-педагогических работников вузов.

Результаты исследования:

- окажут влияние на развитие теоретических и практических знаний о формировании, функционировании постоянного сосудистого доступа, а так же 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 Iys-198 asp в гене эндотелина 1, полиморфизма С 60 Т гена каталазы, полиморфизма Т 58 С 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 супероксиддисмутаза.

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 артерио-венозных 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 основана на 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 журналах, рекомендованных ВАК, и 7 - в входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных (Scopus и WOS). Издано 1 научное пособие.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебную практику: отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ г. Рязань; отделения гемодиализа ГБУ РО ГКБ г. Рязань; отделения сосудистой хирургии МУЗ «Первая городская больница г. Орехово-Зуево»; отделения сосудистой хирургии ГБУЗ МО ЦРБ г. Коломна, а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБУ ВО РязГМУ 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. Диссертация иллюстрирована 90 рисунками и диаграммами, 18 таблицами. Список литературы содержит 308 источников: 100 отечественных и 208 зарубежных авторов.

Конфликт интересов

Финансовых и других конфликтов интересов, получения вознаграждения ни в какой форме от фирм-производителей лабораторного, диагностического, лечебного оборудования и материалов нет.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблемы сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе

Несмотря на успехи последних лет в области изучения и поисков эффективных путей лечения, ХБП по-прежнему остается одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний [59; 64; 65; 78; 87; 88; 89; 90; 91; 147; 255]. Так, ежегодно отмечается неуклонный рост числа лиц с ХБП, который приобрел в последние десятилетия характер эпидемии [13; 64; 87; 89]. По данным некоторых зарубежных исследований ожидается, что к 2030 году более 2 миллионов человек в США будут нуждаться в диализе и трансплантации почек [200; 293]. За четыре десятилетия своего существования гемодиализ практически стал вполне самостоятельным медицинским направлением, которому способствовало развитие значительной отрасли медицинской промышленности. За этот период накоплен и проанализирован большой опыт длительного замещения утраченной функции почек у сотен тысяч пациентов [65]. Проблема «очистки крови» занимала медицинскую науку ещё с античных времен. Интерес к ней то вспыхивал, то угасал. На качественно новый уровень проблема гемодиализа вышла в начале XIX века, когда с развитием биохимии стали понятны многие процессы, которые легли в основу заместительной почечной терапии. Физические основы гемодиализа заложил в 1854 году шотландский ученый Томас Грэхэм, опубликовав свой труд «Осмотическая сила». В этой работе он впервые описал способ изготовления полупроницаемых мембран из специально обработанного пергамента. С помощью данного метода стало возможно осуществлять разделение коллоидных и кристаллоидных растворов. В своей работе он экспериментально доказал классические в настоящее время законы диффузии и осмоса. Процесс диффузии кристаллоидных растворов через пергаментную бумагу был назван им «диализом». В своей работе он также доказал связь размеров молекулы и скорости диффузии. Чем молекула больше, тем меньше скорость диффузии [64; 177].

Спустя 50 лет Джон Джекоб Абель создал первый аппарат для удаления растворённых в крови веществ. Исследования проводились на собаках с удаленными почками. В ходе опытов была доказана возможность эффективного удаления из крови не связанных с белками азотистых соединений. Малая площадь фильтрующей мембраны у аппарата не позволяла эффективно применять его для очистки крови у людей. В качестве средства, предотвращающего свёртывание крови при прохождении через аппарат, использовался гирудин — антикоагулянт, получаемый из пиявок. В связи с низкой эффективностью препарата, серьёзную проблему представляли тромбоэмболические осложнения [80].

Первый гемодиализ человеку (пациенту, страдающему уремией) был проведен в Германии врачом Георгом Хаасом в октябре 1924 года. В качестве антикоагулянта использовался очищенный гирудин, антигенные свойства которого не позволяли проводить диализ более 30—60 минут [197]. В 1927 году впервые при гемодиализе в качестве антикоагулянта был применён гепарин. Таким образом, Хаас был первым, кто свёл вместе все составляющие, необходимые для успешного гемодиализа. Он применил эффективный и безопасный антикоагулянт, создал аппарат с мембраной большой площади, обеспечил эффективную подачу крови на фильтрующую мембрану [147].

Первый случай успешного выведения человека из уремиической комы с помощью гемодиализа произошёл 3 сентября 1945 года [177]. Голландский медик Виллем Кольф, внедряя в клиническую практику гемодиализ, усовершенствовал аппарат, разработанный Георгом Хаасом. Основной целью, с которой применялся гемодиализ, была борьба с уремией. В результате очистки крови с помощью гемодиализа удалось снизить концентрацию мочевины в крови и вывести больную из комы. В результате проведённого лечения, 11 сентября 1945 года было достигнуто значительное улучшение состояния пациентки, устранена угроза жизни. Впервые на практике была однозначно доказана клиническая эффективность данного метода [80]. В 1946 году Вильям Кольф издал первое в мире руководство по лечению больных уремией с помощью гемодиализа [64].

В 1960 год Белдингу Скрибнеру и Вейну Квинтону удалось решить проблему долгосрочного сосудистого доступа [58; 107, 119, 197]. 10 апреля 1960 в Чикаго было объявлено о новом устройстве: долговременный сосудистый доступ обеспечивался путем имплантации в лучевую артерию и подкожную вену двух тонкостенных тефлоновых трубок [274, 303]. Наружные концы шунта соединялись изогнутой тефлоновой трубкой, которая на время проведения гемодиализа удалялась, а к шунтам подключалась магистраль и гемодиализатор. Эта методика, в подавляющем большинстве случаев, требовала перевязки этих сосудов в конце процедуры и приводила к быстрому истощению сосудистого ресурса. Катетеризация сосудов по методике Seldinger S. применена Shaldon S. [148, 269, 278]. Предложенная катетеризация бедренных вен была сопряжена с высоким риском инфекционных, геморрагических и тромбэмболических осложнений с учетом не совершенных материалов из которых изготавливали катетеры [297]. В дальнейшем была применена и внедрена в широкую клиническую практику другая методика катетеризации подключичных и яремных вен [128]. Следует отметить, что с усовершенствованием материалов и внедрением, так называемых перманентных катетеров, длительность пребывания их *in vivo* значительно увеличилась (до нескольких лет), и последнее время их можно рассматривать в качестве постоянного сосудистого доступа [191]. У данной методики все же много недостатков, так что применение она находит у больных с истощенным сосудистым ресурсом, соматически тяжелых, и в качестве промежуточного этапа между формированиями постоянного доступа [134]. Приоритет в месте пункций на сегодняшний день выглядит следующим образом: яремная вена; бедренная вена; подключичная вена [120].

Установленным является тот факт, что после нахождения диализного катетера в подключичной вене более недели, риск развития стеноза последней составляет более 50% [202]. Это в свою очередь приводит к синдрому венозной гипертензии верхней конечности, развитию острых венозных тромботических осложнений, последующего посттромбофлебитического синдрома и

невозможности формирования постоянного сосудистого доступа, путем АВФ или сосудистого протеза [128; 146; 171].

Принципиальный прорыв, в области обеспечения постоянного сосудистого доступа был совершен при создании АВФ Brescia M. J. и Cimino J. E. [7; 9; 58]. Было предложено формировать сосудистый анастомоз между а. radialis и в. cephalica в области нижней трети предплечья по типу «бок вены в бок артерии». С течением времени вена артериализовывалась и была доступна для многочисленных пункций с целью проведения программного гемодиализа [102, 217, 222]. В дальнейшем, было предложено более 100 различных модификаций АВФ, в основе которых лежит принцип формирования анастомоза между артерией и веной. Большинство из этих методов не находят широкого применения в практической медицине и в настоящее время представляют сугубо исторический интерес. В частности, отдельного упоминания заслуживает такой широко распространенный метод в недавнем прошлом как «ретроградная» АВФ [209]. Несмотря на хорошие показатели длительности функционирования, относительную простоту хирургического формирования и последующих пункций, большинство специализированных сосудистых центров отказались от ее использования. Для ретроградных фистул характерны такие осложнения как отек конечности, болевой синдром, трофические изменения, что делает такой постоянный сосудистый доступ далеко не идеальным [137; 192; 199; 229]. В настоящее время приоритетом является метод наложения анастомоза по принципу конец вены в бок артерии, реже конец вены в конец артерии [182]. Причем если ресурс поверхностных вен исчерпан, то анастомоз можно накладывать с глубокими венами верхних конечностей (например, плечевой веной), и после «созревания» производить транспозицию этих вен в подкожную клетчатку или делать это сразу, одним этапом [154]. Данная методика, в последние годы хорошо зарекомендовала себя и находит широкое применение в качестве постоянного сосудистого доступа у пациентов с ограниченным сосудистым ресурсом.

Нативные АВФ до сих пор остаются «золотым стандартом» ПСД. Как и любая хирургическая манипуляция, они имеют как ранние, так и поздние

послеоперационные осложнения [8; 58; 136]. Эти осложнения, связанные с ПСД, являются основной причиной госпитализации и удорожания лечения больных на программном гемодиализе (ПГД) [10; 221]. Процедуры, связанные с сосудистым доступом, требуют госпитализации от 14 до 45% гемодиализных пациентов, расходы составляют 10% бюджета, выделенного на лечение больных с хронической болезнью почек (ХБП)-5, а общие расходы вследствие этого в США оцениваются более чем в 1 миллиард долларов ежегодно [150]. Основные виды осложнений ПСД и их процентное соотношение по частоте выявления представлены в соответствии с рисунком 1.

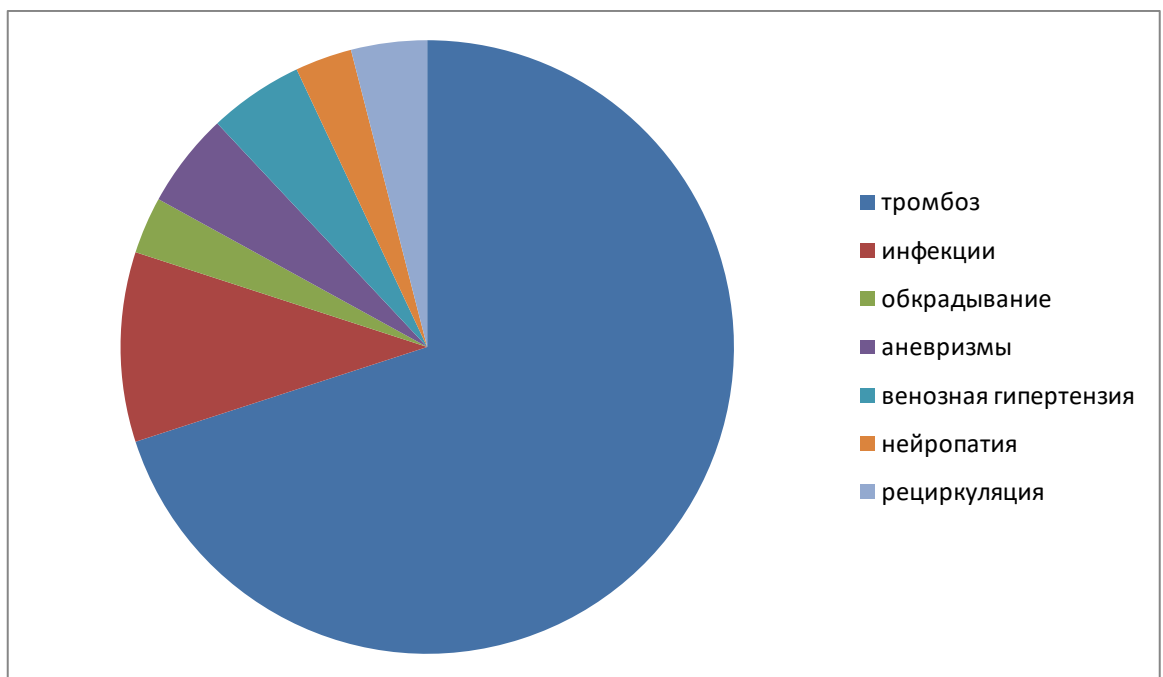


Рисунок 1 - Виды основных осложнений постоянного сосудистого доступа

Как видно из рисунка 1 основным и наиболее часто встречающимся осложнением является тромбоз-70% от всех паталогических состояний. На втором месте по частоте находятся инфекционные осложнения-10%. Синдрому венозной гипертензии отводится 5%, аневризматические расширения фистульных вен наблюдаются в 5% случаев. Синдром диализной рециркуляции встречается в 4%. Нейропатии и синдрому обкрадывания с перегрузкой правых отделов сердца отводится по 3%.

В России, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2007 году различные виды заместительной почечной терапии получали более 20 000

человек, ежегодный прирост числа этих больных в среднем составляет 10,5% [13; 88; 89]. В нашей стране средний возраст больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения [12]. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии заместительной почечной терапии в России в течение последних 10 лет, обеспеченность населения РФ этими видами лечения остается в 2,5 – 7 раз ниже, чем в странах Евросоюза, в 12 раз ниже, чем в США [13; 293]. В России на лечение одного диализного больного в течение года расходуется не менее 1 - 1,5 млн. руб., что более чем в 100 раз выше подушевого норматива Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [10; 89].

Получающие заместительную почечную терапию больные - лишь «верхушка айсберга» ХБП, привлекающая наибольшее внимание организаторов здравоохранения, провайдеров медицинских услуг и врачебного сообщества. Между тем уже умеренное снижение функции почек приводит к существенному снижению ожидаемой продолжительности жизни, ухудшению других показателей здоровья и повышению расходов на лечение [147].

В то же время, возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на заместительную почечную терапию используются неэффективно. Таким образом, быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия [12; 88; 241; 256].

Улучшение качества ПГД и соответственно увеличение выживаемости пациентов наряду с дефицитом почечных трансплантатов ведет к увеличению сроков нахождения пациентов на ПГД [135]. Вследствие этого возрастают требования к более продолжительному функционированию сосудистых доступов. С другой стороны, среди пациентов, нуждающихся в формировании первичного ПСД, растет доля пожилых, страдающих сахарным диабетом и сердечно -

сосудистыми заболеваниями, что ведет к увеличению, как интенсивности сосудистых вмешательств, так и технических трудностей при формировании ПСД [74; 122; 180; 253; 269].

В отношении периода создания ПСД, в настоящее время, существует единая точка зрения. Оптимальной признается ситуация, когда имеется возможность формирования ПСД как минимум за несколько месяцев (5-9) до предполагаемого начала ПГД [58; 150; 208; 216; 278]. Большинство авторов считает, что такой момент наступает при показателях клубочковой фильтрации 15-25 мл/мин [8; 88; 90]. Преимущества такого подхода очевидны: запас времени для "созревания" АВФ и заживления послеоперационной раны, достижение адекватного кровотока по АВФ, отсутствие необходимости во временном сосудистом доступе с сопутствующими ему осложнениями (инфицирование, стеноз магистральной вены, повреждение артерии), возможность дополнительной хирургической коррекции при возникновении каких-либо осложнений. Тем не менее, проблема остается актуальной в связи с тем, что доля пациентов, которым ПСД сформирован заблаговременно остается недостаточной и составляет, по данным различных авторов, от 32 до 50% [112; 120; 138; 139; 158; 185; 189; 210] в соответствии с рисунком 2.

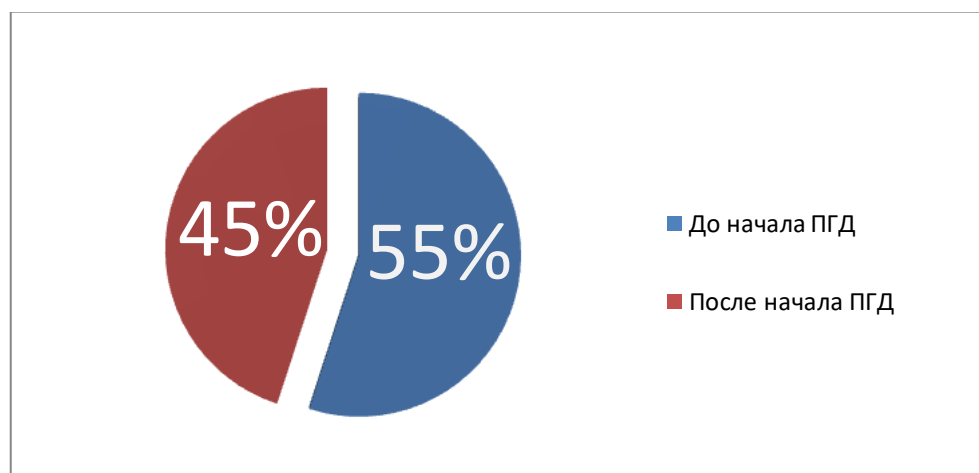


Рисунок 2 - Период формирования первичного ПСД

Опубликованные данные свидетельствуют, что у 20% больных на определенном этапе лечения гемодиализом приходится прибегать к имплантации сосудистых протезов в качестве альтернативы нативной АВФ, поскольку

возможности собственных сосудов у пациентов полностью исчерпаны. [102; 150; 165; 304]. Основными показаниями для применения сосудистых протезов являются особенности анатомического строения периферических сосудов (недостаточный диаметр - меньше 2 мм как вены так и артерии, рассыпной тип строения), их патологические изменения (тромбозы, стенозы, флебиты, аневризмы), а так же предшествующие оперативные вмешательства [120; 121; 138; 269]. Прогресс в этой области шел по двум направлениям.

Первое - создание сосудистого протеза со свойствами "идеального" (длительное функционирование при минимальной частоте осложнений, устойчивость к инфекции и биодegradации, высоко тромборезистентная внутренняя поверхность, эластичная стенка, инертность, гемостатичность и т. д.).

Второе - расширение области хирургического доступа к собственным магистральным сосудам (использование подмышечных, подключичных, сонных, подвздошных артерий и сопутствующих им вен) [121; 152; 165; 193; 198; 207; 238; 240; 250].

Многочисленные разновидности сосудистых протезов составляют три основные группы:

- биологические (аутовена, ксенотрансплантаты);
- полубиологические (протез из вены пуповины человека и другие);
- синтетические (дакрон, политетрафторэтилен и другие) [32; 215].

Использование аутовены в качестве сосудистого заменителя было определено относительно легкой доступностью, простотой методики имплантации, достаточной эластичностью, отсутствием антигенных свойств, тромборезистентностью и устойчивостью к инфекции [104; 141].

Впервые VSM для создания ПСД, была предложена May Y. et al. (1969), в виде петли на предплечье. Дальнейшая разработка различных модификаций метода и результаты его использования нашли отражение в работах отечественных и зарубежных исследователей [58; 59; 177].

Однако высокая частота тромбозов и окклюзии в отдаленном послеоперационном периоде вследствие быстро прогрессирующей биодegradации

венозного трансплантата, травматичность и длительность оперативного вмешательства препятствовали широкому использованию ауто трансплантатов [195]. Данные оперативные вмешательства не следует путать с транспозициями вен различной локализации. Последняя группа имеет хорошие результаты, частое применение и обнадеживающие перспективы [152; 168; 198; 238; 250].

Использование алло - и ксенотрансплантатов сосудов от трупов или живых доноров не получило широкого распространения по причине непродолжительного функционирования таких сосудистых доступов и крайне высокой частоты тромботических осложнений, в том числе и вследствие реакции иммунного ответа на работы в этом направлении ведутся [32; 127; 141].

Применение полубиологических протезов вены пуповины человека в клинической практике оказалось более успешным, чем применение ксенотрансплантатов [278]. Постоянный диаметр, большая длина, отсутствие клапанов и притоков, низкая иммуногенность характеризовали вену пуповины человека как перспективный сосудистый протез. Биопротез представлял собой скелетированную вену пуповины новорожденного, обработанную глутаровым альдегидом с целью лишения тканей антигенных свойств и повышения тромборезистентности и армированную снаружи лавсановой сеткой. Наружная сетка была предназначена для укрепления стенки протеза и способствовала прочной фиксации в окружающих тканях. Однако, в течение года сохраняли удовлетворительную функцию лишь 50-60% таких АВФ что являлось не совсем хорошим показателем, и требовало поиска новых решений [32].

Наилучшие результаты в области применения сосудистых протезов были достигнуты при использовании для их изготовления синтетических материалов (дакрон, лавсан, велюр, мандрил, политетрафторэтилен, полиуретан) [217]. Многочисленные клинические исследования показали абсолютные преимущества синтетических сосудистых протезов (ССП) из политетрафторэтилена (ПТФЭ). Микропористая структура ПТФЭ позволяет прорасти соединительной ткани и сосудам внутрь протеза, способствует формированию неоинтимы и

соединительнотканной капсулы, придавая ему свойства полубиологического заменителя [183; 217; 272].

Следует подчеркнуть, что первоначальные попытки тотального применения ССП показали, что данный метод не имеет существенных преимуществ перед нативной АВФ, а по ряду показателей значительно уступает ей [165; 286].

В последние годы отмечена выраженная тенденция как к ограничению показаний для применения ССП в качестве первичного сосудистого доступа, так и увеличению доли операций с применением сосудистых протезов при выполнении повторных доступов и реконструктивных вмешательств [170; 206]. Это объясняется, с одной стороны, статистически достоверно меньшей длительностью функционирования ССП и большим количеством необходимых корригирующих процедур (тромбэктомия и ангиопластика) в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с нативными АВФ [176; 194; 204]. ССП являются серьезным фактором риска в отношении возможных инфекционных осложнений. ССП является частой причиной бактериемии и связанной с ней заболеваемостью у гемодиализных пациентов [103; 141; 151; 175]. С другой стороны, улучшение качества гемодиализа ведет к увеличению, как продолжительности жизни пациентов, так и доли пожилых и с сопутствующими заболеваниями. Это, соответственно, требует увеличения длительности функционирования ПСД. В этой ситуации сосудистые протезы являются незаменимым элементом при выполнении множественных повторных хирургических вмешательств по поводу формирования новых и реконструкции имеющихся сосудистых доступов.

Применение манжеточных силиконовых внутривенных катетеров, является оправданным, а во многих случаях единственно приемлемым для проведения хронического гемодиализа при невозможности или нецелесообразности формирования ПСД у определенной категории пациентов (пациенты после исчерпания ресурса нативных сосудов для создания ПСД, маленькие дети, больные сахарным диабетом с тяжелым поражением сосудов, пациенты с кардиомиопатией) [134; 224].

Однако только около 30% манжеточных катетеров остаются функционально пригодными через один год, кроме этого, частота развития инфекционных осложнений и смертность существенно превышает таковую при формировании АВФ и имплантации ССП [103; 128; 283; 297]. Все это не позволяет в полной мере отнести данный вид сосудистого доступа к категории постоянного. Кандидатами для постановки манжеточных внутривенных катетеров могут рассматриваться только пациенты, у которых невозможно сформировать ПСД или проводить заместительную терапию методом перитонеального диализа [205].

В последние годы для клинического применения предложен принципиально новый вариант сосудистого доступа с идеей сочетания преимуществ внутривенного катетера (достаточный кровоток в магистральной вене, минимальное влияние на сердечный выброс, простота установки) и подкожных пункций (профилактика инфекционных осложнений) - устройства «BiolinkCorp» и «Vasca^Tnc». Система состоит из порта для множественных пункций, имплантируемого подкожно в подключичной области и соединенного с двумя силиконовыми катетерами, установленными через яремную вену в правое предсердие или верхнюю полую вену. Предполагается, что предлагаемые системы должны стать альтернативой внутривенным катетерам (в том числе и манжеточным) и обеспечить безопасный временный сосудистый доступ на период формирования и "созревания" постоянного [191]. С учетом небольшого на сегодняшний день мирового опыта применения метода не представляется возможным оценить в полной мере его эффективность.

Стратегическим направлением, обеспечивающим улучшение сохранности функции ПСД, большинством гемодиализных центров предлагается не формирование нового сосудистого доступа, а обеспечение максимально продолжительной функции имеющегося путем своевременной диагностики осложнений, чрескожной интервенции и ангиопластики, стентирования, хирургической реконструкции [133; 173; 203; 228]. После обобщения всех доступных данных, специально созданная рабочая группа по проблемам сосудистого доступа пришла к выводу, что качество жизни гемодиализных

больных и общие результаты лечения могут быть заметно повышены, если возрастет количество сформированных нативных АВФ, и дисфункция доступа будет распознаваться до его тромбоза [255].

С этой целью значительное место уделено исследованиям характеристик кровотока ПСД методами ангиографии, ультразвукового исследования, определения венозного сопротивления и рециркуляции [132; 203; 258; 266]. Доказано, что проспективный контроль ПСД и коррекция гемодинамически значимого стеноза способствует улучшению его функции и снижению числа осложнений, в первую очередь – тромбозов [119; 239; 301].

Ведутся различные исследования, как за рубежом, так и в России, направленные на увеличение срока службы ПСД и прогнозирования возможных осложнений [113]. Проанализированы морфофункциональные характеристики подкожных вен предплечья у пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии. При формировании артериовенозной фистулы (АВФ) пациентам оперативное пособие дополняли интраоперационным приемом «гидравлического бужирования». При морфологическом исследовании сегментов подкожных вен в случае дисфункции АВФ в сосудистой стенке определялась структурная дезорганизация и замещение участками склероза. На основе полученных данных разработан алгоритм оптимизации хирургического пособия по формированию АВФ [105; 160; 213].

В отечественной литературе, так же, имеются данные о группе из 87 пациентов, которым формировали АВФ микрохирургическим путем на базе отделения микрохирургии МУ городской клинической больницы №21 г. Уфа. Для профилактики тромбоза АВФ у данной группы применялся фраксипарин в дозе 40 мг до операции, в послеоперационном периоде болюсно в течение 7 дней подкожно. АВФ фистулы у пациентов основной группы были подвергнуты атромбогенной обработке: после выполнения основного этапа операции паравазальную клетчатку и сосуд снаружи орошали 1% раствором метиленовой сини, затем через 2 минуты стандартным раствором аспизоля. Данный метод

увеличивал сроки функционирования АВФ по сравнению с контрольной группой, которой оперативное вмешательство выполнялось по обычной методике [37].

Таким образом, в современную эпоху практический врач обладает солидным набором методов и средств, для создания функционально пригодного постоянного сосудистого доступа. Выбор наиболее оптимального из них в конкретной клинической ситуации особенно важен, так как позволяет своевременно и эффективно обеспечить ПСД для адекватного гемодиализа и максимально сохранить ресурсы сосудов, пригодных для создания нового ПСД.

Несмотря на обширный арсенал методов формирования постоянного сосудистого доступа, которым на сегодняшний день владеют хирурги, не решенных проблем остается очень много. Основной, пожалуй, является стенозирование и как следствие тромбоз анастомоза и «рабочей зоны», то есть фистульной вены, куда производят пункции, за счет формирования неоинтимы [146; 171; 218; 232; 235]. Постоянные пункции диализных вен и сосудистых протезов толстыми иглами вызывают защитные процессы воспаления, локального пристеночного тромбообразования [146; 148; 272]. В случае окончания процедуры гемодиализа этот процесс имеет благоприятные последствия, способствуя закрытию пункционных отверстий и препятствуя кровотечению.

Безусловно, всегда найдется группа пациентов, где тромбозы возникают в условиях, не измененных сосудов, то есть сосудов без стенозов. Это коагулопатии различного генеза, критические гипотонии в следствии постдиализной дегидратации, эмболии, инфекции, гипертермия. Но по данным различных авторов, эта группа достаточно мала и на ее долю приходится менее 15% [103; 126; 142; 225; 235]. Соответственно основной причиной для тромбозов у пациентов с ПСД является стеноз за счет гиперплазии неоинтимы [109; 270; 288].

Как показывают наблюдения некоторых авторов, особенно часто это происходит в протезо-венозных анастомозах, и даже создание синтетических сосудистых протезов с наличием специальных «лапок» в виде каркасного утолщения для наложения расширенного анастомоза с веной не решает данной проблемы [102; 115; 143; 146; 161; 165; 170; 183].

Следует отметить, что хирургия сосудистого доступа является одним из разделов сосудистой хирургии [49; 51; 58]. Оперативные вмешательства по формированию и реконструкции постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов схожи по технике с повседневными сосудистыми операциями, которые в основном проводятся у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий различной локализации [76]. Соответственно ближайшие и отдаленные результаты, а также факторы, влияющие на них тоже идентичны. Это обстоятельство касается как открытых, так и эндоваскулярных сосудистых вмешательств [39; 173]. Везде, где имеется травматизация сосудистого эндотелия, вследствие наложения сосудистого шва, либо различных анастомозов, постоянных пункций, ангиопластик и имплантаций стентов, можно наблюдать гиперплазию неоинтимы, которая, в конечном счете, приводит к образованию гемодинамически значимых стенозов и как следствие, тромбозов.

Ведущая роль в этих процессах, по данным множества авторов отводится эндотелиальной дисфункции - патологическому состоянию, в котором нарушаются равновесия между медиаторами, которые в норме поддерживают функционирование сложной системы. Существует множество работ, авторы которых различными путями пытались влиять на процессы образования неоинтимы и на эндотелий с целью коррекции патологических процессов, которые ведут к его дисфункции [139; 187]. Профилактика рестеноза это практически самая злободневная тема сосудистой хирургии как в рентгенэндоваскулярном, так и в открытом ее виде. К сожалению, арсенал лекарственных препаратов, которые имеются у врача на сегодняшний день, не могут полностью решить данную проблему. Поиски новых путей решения данной сложной проблемы активно продолжаются, о чем свидетельствуют все новые и новые работы.

1.2 Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление и оксидативный стресс

1.2.1 Современные представления о механизмах формирования эндотелиальной дисфункции

Термин «эндотелий» предложен в 1865 году, в настоящее время данный термин используется только для обозначения внутренней клеточной выстилки сосудистого русла. Эндотелий, по современным представлениям – это самый большой в организме человека активный эндокринный орган, диффузно расположенный во всех органах и тканях [44; 79; 96; 174; 243].

Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, при помощи синтезируемых ими факторов выполняют ряд важных регуляторных функций, к которым относятся:

- транспортная – диффузия веществ между кровью и тканями, а также везикулярный транспорт (с возможным метаболическим превращением транспортируемых молекул);

- вазомоторная – участие в регуляции сосудистого тонуса за счет выделения вазоконстрикторных (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂, реактивные формы кислорода) и вазодилатирующих (оксид азота – NO, простациклин, простагландин, эндотелиальный гиперполярирующий фактор, C-тип натрийуретического пептида, брадикинин, адреномедулин) факторов;

- гемостатическая – участие в процессах гемостаза за счет выработки антикоагулянтов (NO, простациклин, тканевый активатор плазминогена, антитромбин III, протеины C и S) и протромбогенных факторов (эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда), а также способности к элиминации активированных факторов свёртывания и их метаболитов. В норме эндотелий препятствует тромбообразованию и обладает высокой тромборезистентностью;

- пролиферативная – стимуляция ангиогенеза (эндотелин-1, ангиотензин II,

эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и другие) и подавление неангиогенеза (NO, простаглицлин, брадикинин) [1; 22; 31; 40; 44; 174; 279].

В современных источниках эндотелиальную дисфункцию (ЭД) рассматривают как многогранный процесс, основными проявлениями которого являются: нарушение биодоступности NO, подавление эндотелиальной NO синтазы (NOS) и снижение образования NO [22; 44; 47; 174; 236; 271]. В основе патогенеза ЭД являющимся начальным этапом в развитии многих паталогических состояний, лежит подавление свободных радикалов продукцией оксида азота, который образуется под действием NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина [14; 28; 40; 46; 97]. Кроме того, дисфункция эндотелия может быть результатом его способности синтезировать, освобождать и инактивировать NO [44; 47; 280].

Практическое значение эндотелиальной дисфункции (ЭД) заключается в нарушении равновесия между сосудопротективными факторами и факторами повреждения сосудов [96; 98; 174]. Так при длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к паталогическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушение реологии крови [22; 99; 294].

В физиологических условиях между вазоконстрикторами, секретлируемыми эндотелием, и вазодилататорами существует равновесие, при нарушении которого происходит спазм, повышение тонуса сосуда, истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия [2; 174]. ЭД является преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток, на обычные стимулы, становится вазоконстрикция [26; 243].

В настоящее время механизм развития эндотелиальной дисфункции активно дискутируется и до конца не изучен. На внешние воздействия эндотелий реагирует продукцией и выделением различного рода медиаторов [21; 47; 99].

Эндотелин (англ. endothelin) — сосудосуживающий пептид, являющийся бисиклическим полипептидом, состоящим из 21 аминокислотного остатка с двумя бисульфидными связями. Имеется большое сходство между структурой эндотелинов и некоторыми нейротоксическими пептидами [15; 44]. Эндотелин является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов, в 10 раз более активен, чем ангиотензин II, и занимающий ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов [277].

Эндотелий секретирует «большой» эндотелин (проэндотелин, содержащий 38 аминокислотных остатков). Под влиянием эндотелинпревращающего фермента, находящегося внутри и на поверхности эндотелия, из большого эндотелина образуются три изомера эндотелинов. Наиболее активен изомер - эндотелин-1. Он образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глие, мезенгиальных клетках почек, печени и других органах. Полупериод жизни: 10 - 20 мин., в плазме крови: 4 - 7 мин [99; 174; 277]. Эндотелин-1 причастен к ряду патологических процессов (инфаркту миокарда, нарушению ритма сердца, легочной и системной гипертензии, атеросклерозу и др.) [15; 29; 30; 92].

Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает реализацию таких патофизиологических процессов как, стимуляция всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, а также сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра — вазоконстрикции [4; 277].

Синтез эндотелинов усиливают тромбин (активизирующий эндотелинпревращающий фермент) и тромбоциты. Эндотелины, в свою очередь, вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов [22; 40]. Данные паталогические процессы соответствуют рисунку 3.



Рисунок 3 - Патофизиологические эффекты эндотелина-1

Эффекты эндотелинов неоднозначны и определяются рядом причин и взаимодействий с другими активными метаболитами [15; 47; 243].

Существует 3 изоформы пептида, которые отличаются по спектру экспрессирующих их тканей, и 2 рецептора пептида ЕТА и ЕТВ [44]. ЕТА рецептор находится в гладкомышечной ткани и при связывании с ним эндотелина вызывает сужение сосудов и задержку натрия, что повышает кровяное давление [277]. ЕТВ рецептор находится на клетках эндотелия. Когда эндотелин связывается с ЕТВ, это увеличивает вывод натрия и диурез (мочевыведение), а также приводит к повышению синтеза NO (или англ. endothelium-derived relaxing factor), обладающего сосудорасширяющими свойствами. Всё это снижает кровяное давление [22; 40; 71].

Конечный эффект эндотелина зависит от его концентрации [95]. При низкой концентрации больше проявляется его сосудорасширяющий эффект благодаря связыванию с ЕТВ рецепторами на эндотелии. Однако, при более высокой концентрации он начинает связываться с ЕТА рецепторами на гладкомышечных

клетках и проявляет свою основную активность, вызывая значительное сужение сосудов [71].

В норме существует баланс между сосудосуживающими (эндотелин, кальцитонин и др.) и сосудорасширяющими (NO, простаглицлин и др.) агентами [44]. Такой баланс поддерживает и регулирует кровяное давление.

Непосредственно же эндотелий участвует как в инициации, так и в завершении процесса воспаления за счет белковых рецепторов (межклеточная молекула адгезии-1 – ICAM-1, сосудистая молекула адгезии-1 – VCAM-1, эндотелиальная лейкоцитарная молекула адгезии-1 – ELAM-1) и цитокинов, выделяемых в просвет сосудов (модифицированные липопротеины, воспалительные цитокины, вазоактивные пептиды, нейропептиды P- и E-селектины). Активаторы молекул адгезии лейкоцитов, такие как E-селектин, P-селектин, ICAM-1 и молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) позволяют лейкоцитам прикрепляться к эндотелию и затем перемещаться в ткани, тем самым увеличивая местный воспалительный ответ [1].

Таким образом, повреждение эндотелия приводит к дисбалансу между вазоконстрикцией и вазодилатацией, увеличению проницаемости эндотелия, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и высвобождению цитокинов, а воспаление является одним из нескольких факторов, которые могут внести изменения в работу эндотелиальных клеток, что в свою очередь может привести к повреждению эндотелиального слоя.

1.2.2 Воспаление

Воспаление – это основная защитная реакция организма на внедрение чужеродного агента, введение антигена или физическое повреждение тканей. Кровь диализных пациентов достаточно часто (3 раза в неделю по 4 и > часа) контактирует с полупроницаемой мембраной диализатора, материал которой, совершенствуется с каждым годом, становясь все более биосовместимым. Но это все равно не может полностью защитить организм пациента от развития различных негативных реакций. Высвобождающиеся медиаторы воспаления

стимулируют синтез эндотелиальными клетками молекул адгезии, в частности Р-селектина [17; 83]. Взаимодействием этих молекул с их лигандами на лейкоцитах, обеспечивается адгезией лейкоцитов к сосудистой стенке, перекачивание по ней, проникновение через сосудистую стенку и движение по хемотаксическому градиенту к очагу воспаления [1; 38; 188].

Цитокины IL-1 и TNF индуцируют синтез эндотелиальными клетками молекулы адгезии ICAM-1. Связывание ICAM-1 с рецепторами полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), приводит к «остановке» этих клеток. Макрофаги и тучные клетки, присутствующие в тканях, где возникло воспаление, активируются и высвобождают разнообразные медиаторы, цитокины и хемокины [1; 3]. Эндотелиальные клетки также способны секретировать цитокины и хемокины. Ключевая роль в реализации воспалительной реакции и, в целом реакций первой линии иммунной защиты, принадлежит IL-1 (α и β формам), IL-6 и TNF α [2; 48]. Цитокины, такие как TGF β и IL-10, и эндогенные глюкокортикоиды служат эффективными ингибиторами воспаления. Если организм не способен элиминировать воспалительный агент, развивается хронический воспалительный процесс, основную роль в котором играют макрофаги. В ряде работ можно встретить достаточно четкую зависимость между наличием воспалительной реакции в сосудистой стенке и непосредственное влияние данного аспекта на результаты различных артериальных реконструкций, в том числе по формированию ПСД [17; 26; 43; 46; 61; 63; 83; 109; 172; 232; 270; 272]. К сожалению, радикально повлиять на данный процесс медикаментозно, пока не совсем удастся, но в некоторых работах все же можно встретить достаточно не плохие результаты такой противовоспалительной терапии, различными лекарственными препаратами [4; 14; 31; 43; 46; 72; 92; 98].

1.2.3 Современные представления о механизмах и путях формирования оксидативного стресса

В основе повреждающих факторов у диализных пациентов и не только, лежит еще одно ключевое явление – повреждение клеточных структур в

результате оксидативного (окислительного) стресса [53; 72]. Под оксидативным стрессом (ОС) принято понимать процесс повреждения клетки в результате реакций окисления [85]. Понятие «оксидативный стресс» подразумевает нарушение процессов обмена веществ и энергии, в результате повреждающего воздействия активных форм кислорода/азота (АФК/АФА)), что инициирует развитие различных патологических состояний [52; 81]. У человека ОС является причиной или важной составляющей серьезных заболеваний, таких как атеросклероз и болезнь Альцгеймера, а также старения. В некоторых случаях, однако, оксидативный стресс используется организмом как защитный механизм [53]. Иммунная система человека использует оксидативный стресс для борьбы с патологическими агентами, а некоторые реактивные формы кислорода могут служить медиаторами в клеточных сигнальных путях [34; 301].

Внутриклеточные и внеклеточные свободные радикалы различных видов могут повреждать живые клетки. Внутриклеточные свободные радикалы продуцируются в результате нормального метаболизма, внеклеточные формы продуцируются в результате ультрафиолетового излучения или ионизирующей радиации. К другим факторам относят избыток кислорода (особенно при гипербарической оксигенации и реперфузии), курение, витамин D, большие дозы витамина А и некоторые ксенобиотики [55]. Наиболее опасная составляющая оксидативного стресса – это образование активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) [44; 140]. ROS включают высокоактивный гидроксильный радикал (OH^\bullet), супероксидный радикал ($\text{O}_2^{\bullet-}$), ион гипохлорита (OCl^\bullet) и перекись водорода (H_2O_2). Нуклеиновые кислоты, липиды и белки клеток являются мишенями окислительного повреждения АФК/АФА. Каждый свободный радикал, образовавшийся в организме, может инициировать серию цепных реакций, которые идут до тех пор, пока не будут удалены свободные радикалы [140]. Клетки обладают различными механизмами защиты, чтобы справляться с окислительными повреждениями, вызванными ROS и другими свободными радикалами. Простейший механизм защиты клеточных биомолекул от повреждения представляет собой захват свободных радикалов витаминами С и Е

[69]. В комплексных механизмах защиты принимают участие такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, и глутатионтрансфераза, которые выделяются для снижения уровней АФК/АФА, а также белки теплового шока, такие как Hsp32, известные также как гемоксигеназы [85]. Таким образом, имеется система защиты против действия активных кислородных радикалов, которая заключается в поддержании равновесия между продукцией свободных радикалов и антиоксидантов. При дисбалансе данной системы возникает высокая вероятность развития ОС [54].

Низкий фоновый уровень повреждений имеет место даже в нормальных клетках. АФК/АФА, образующиеся в качестве побочных продуктов нормального клеточного метаболизма (в основном из-за небольшой утечки электронов в дыхательной цепи митохондрий, а также других реакций в цитоплазме), не вызывают повреждения клетки [41]. Однако уровень свободных радикалов, превышающий защитные возможности клетки, вызывает серьезные клеточные нарушения (например, истощение АТФ (аденозинтрифосфорная кислота)) и как результат разрушение клетки [140]. В зависимости от силы стресса клетки могут погибнуть в результате апоптоза, когда внутреннее содержимое клетки успевает деградировать до нетоксичных продуктов, или в результате некроза, когда сила оксидативного стресса слишком велика [172].

1.2.4 Характеристика маркеров повреждения эндотелия, воспаления и оксидативного стресса

В настоящее время маркеры повреждения эндотелия привлекают активное внимание исследователей [19; 22; 30; 31; 38; 140; 174; 243].

Вырабатываемый в эндотелии релаксационный фактор - оксид азота, обеспечивает унифицированный механизм действия факторов риска развития многих паталогических состояний [43; 56; 70; 71; 95; 247; 251]. Оксид азота представляет собой газ, размер молекулы которого подобен молекулярному кислороду. У человека один из механизмов действия NO является формирование сигнала межклеточного переносчика – циклического глутатионмонофосфата

(цГМФ), что тем самым приводит к способности формировать клеточные ответы, например, релаксацию гладкой мускулатуры сосудов [44; 71]. NO образуется из аминокислоты L- аргинина под действием семейства ферментов – ситнтаз оксида азота – находящихся в эндотелиальной, нейральной и индуцибельной изоформах [28; 43; 100]. Оксид азота способствует нормализации многих процессов, поддерживает общее здоровье, стимулирует мозг, обладает бактерицидным действием и т.д. [247; 251].

Из объявления о присуждении в 1998 году Нобелевской Премией по физиологии и медицине Роберту Фрэнсису Ферчготту (Robert Francis Furchgott), Луису Игнарро (Louis J. Ignarro) и Фериду Мураду (Ferid Murad): «NO работает как сигнальная молекула в нервной системе, как оружие для борьбы с инфекциями, как регулятор кровяного давления и препятствует истечению крови из различных органов» [251]. В основе понимания многих паталогических состояний лежит знание механизма образования и действия ассиметричного диметиларгинина (АДМА) - эндогенного ингибитора NOS [36]. Эндотелиальная функция зависит от тонко устроенных путей регуляции выработки NO. Эта регуляция основана на двух процессах.

Первый из них - это образование NO под действием изоформ супероксиддисмутазы (СОД). Терапевтическое применение нитроглицерина и введение L-аргинина – это способы прямой стимуляции увеличения продукции NO [28; 56; 100]. Усиленное потребление фолиевой кислоты способствует активности СОД. Физические нагрузки стимулируют образование СОД, что связано с другим давно признанным способом изменения образа жизни, улучшающим здоровье сердечно-сосудистой системы [34; 52; 72].

Второй контролирующей процесс – это скорость образования ингибитора NOS – АДМА. Фермент, осуществляющий образование АДМА стимулируется высоким содержанием жиров в пище и высокими концентрациями метионина в плазме. Следовательно, антиоксидантная защита влияет на функцию и уровень содержания АДМА [36]. Изучение влияние антиоксидантов проводится с использованием очищенных витаминов Е, С и диетической пищи, богатой

антиоксидантами. Значительного снижения заболеваемости и смертности можно достичь, снижая концентрацию АДМА у пациентов с высоким содержанием этого ингибитора выработки оксида азота в клетках [69; 140].

По данным литературы для оценки состояния антиоксидантной системы принято определять общую антиоксидантную активность, что позволяет выявить лиц с повышенным риском развития новообразований, заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, ретинопатии, а также проводить мониторинг за течением заболевания и эффективностью применяемой терапии [69; 72]. К тому же, оценка состояния антиоксидантной системы позволяет обосновывать применение в комплексном лечении больного антиоксидантов, оценивать эффективность лечебного диетического, парентерального и зондового питания. Уровни антиоксидантов и обеспечение хорошей защиты со стороны антиоксидантных систем очень важны для профилактики оксидативного стресса или снижения его интенсивности. С точки зрения патофизиологии, антиоксидантные механизмы могут быть энзиматическими (практически всегда внутриклеточные) и неэнзиматические (как внутриклеточные, так и внеклеточные). С позиции биохимии, выделяют жирорастворимые антиоксиданты (например, витамин Е) и водорастворимые (мочевая кислота, витамин С, билирубин, тиолы и глутатион) [11; 50; 55; 307].

Во многих работах доказано, что при артериотомии и в том числе при формировании ПСД происходит увеличение образования активных форм кислорода [6; 85]. Учитывая, что эффекты АФК проявляются в пролиферации ГМК, экспрессии молекул адгезии, окислении липидов, активации матриксных металлопротеиназ возможно их влияние на развитие рестеноза после реконструктивных вмешательств на сосудах. Активность ферментов, ответственных за разрушение и инактивацию активных форм кислорода определяет повреждающее действие компонентов ПОЛ (перекисное окисление липидов) на клетку [27]. Такими ферментами являются супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, которые чаще всего используются различными специалистами для оценки антиоксидантного статуса [34].

Супероксиддисмутаза (SOD) являются уникальным семейством металлопротеинов, катализирующих реакцию дисмутации – взаимодействия двух супероксидных радикалов (O_2^-) друг с другом, превращая токсичный O_2 в менее токсичную перекись водорода (H_2O_2) и кислород (O_2): $O_2^- + O_2^- + 2H^+ = > H_2O_2 + O_2$ [44].

SOD – фермент, вовлеченный в метаболизм кислорода в клетках и защищающий эти клетки от прямого и непрямого повреждения свободными радикалами, опосредованного реакциями превращения кислорода. Различают четыре типа SOD по металлам-кофакторам и их локализации. Марганец-зависимая SOD (MnSOD), преимущественно локализуется в матриксе митохондрий всех аэробов, медь/цинк-зависимая SOD (Cu/ZnSOD), в основном присутствует в цитоплазме эукариотических клеток, железо-зависимая SOD (FeSOD) преобладает в цитозоле, хлоропластах или митохондриях прокариотов и экстрацеллюлярная SOD (ECSOD), найденная в экстрацеллюлярных жидкостях или в составе мембран у млекопитающих [33].

Экспрессия гена Cu/ZnSOD вызывается медиаторами оксидативного стресса, также как и продукция сульфгидрильных антиоксидантов, интерлейкином-1, фактором некроза опухоли. Экспрессия Cu/ZnSOD mRNA наиболее сильно выражена в делящихся клетках. Высокие концентрации Cu/ZnSOD в биологических жидкостях организма связаны с различными заболеваниями, в том числе и при ранней диагностики нефропатии. При заболеваниях почек уровень Cu/ZnSOD возрастает в ответ на усиленное образование свободных радикалов. После гемодиализа активность Cu/ZnSOD нормализуется или снижается относительно нормы, вследствие развития дефицита микроэлементов. Кроме того, в современной литературе приводятся данные об использовании определения активности Cu/ZnSOD в качестве мониторинга терапии хронического воспаления, например, ревматоидного артрита или ишемического миокардита в стадии реперфузии [55].

Глутатионпероксидаза (ГП) превращает перекись водорода и липидные пероксиды в неактивные молекулы до того, как они образуют свободные

радикалы. Селен, являющийся составной частью глутатионпероксидазы, ослабляет негативное действие свободных радикалов и многих вредных веществ (кадмия, свинца и т. д.). Сам фермент активизирует иммунную защиту, влияет на образование антител, предотвращает возникновение ряда злокачественных опухолей [34]. Определение активности ГП используют у больных, страдающих заболеваниями, связанными с недостаточностью данного фермента и селена, а именно: в старческом возрасте, при плохом питании, курении, алкоголизме, стрессе, почечной недостаточности, болезни Крона, муковисцидозе, аутоиммунных заболеваниях, особенно при ревматоидном артрите, химиотерапии; для определения антиоксидантного потенциала в целях оценки эффективности лечения [140]. Ряд авторов указывают на взаимосвязь низкой активности ГП, низкого уровня селена с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Иванов и соавторами (2014 г) приводят данные, показывающие, что снижение активности ГП значительно повышает риск возникновения новообразований [68].

АОС (антиоксидантная система) является физиологическим противовесом, контролером системы перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ – неотъемлемая часть многих жизненно важных процессов, таких, как постоянное обновление липидного состава клеточных мембран и поддержание активности липид-зависимых и связанных с мембраной рецепторов, синтез предшественников простагландинов, окислительное фосфорилирование в митохондриях, фагоцитоз и др. [54]. Однако избыточное образование продуктов ПОЛ ведет к накоплению токсичных продуктов процесса. Перекисные радикалы вступают во взаимодействие с молекулами жирных кислот, образуя высокотоксичные гидроперекиси и новый свободный радикал [19]. Этот процесс, протекая лавинообразно, может привести к быстрому разрушению клеточных структур. Именно поэтому, в патогенезе многих заболеваний лежит нарушение равновесия между процессами образования и нейтрализации продуктов ПОЛ. В протекании процессов ПОЛ выделяют 3 последовательные фазы развития:

«процесс зарождения цепей», «процессы развития цепных реакций» и «обрыв цепей» [16; 19].

Оксистат-тест (OxyStat-тест)-это количественное определение перекисей в биологических жидкостях колориметрическим методом. При получении высоких результатов: >400 мкмоль/л OxyStat-теста, необходимо установить причины возможные причины активации ПОЛ. В качестве возможных причин можно отметить избыток ксенобиотиков или токсинов, нарушение активности системы цитохрома P450. К другим возможным источникам формирования свободных радикалов необходимо отнести воспаление, инфекционные процессы, дисбиоз кишечника, травмы, радиацию, ишемию, а также дисбаланс в системе антиоксиданты/прооксиданты [16].

Продукты окисления белков (AOPP, advanced oxidation protein products) отражает окислительное повреждение белков, наблюдаемое у пациентов при оксидативном стрессе [41; 259]. При каждой процедуре гемодиализа у пациентов наблюдается массивное образование ROS в сочетании с хронической недостаточностью основных антиоксидантных систем. Измерение параметра AOPP может быть использовано как надежный маркер для оценки степени окислительного повреждения белков у пациентов с уремией и для прогноза возможной эффективности различных терапевтических стратегий, направленных на снижение оксидативного стресса [188].

Показания к использованию данного теста:

- мониторинг оксидативного стресса (например, у пациентов, регулярно проходящих гемодиализ);
- воспалительные процессы.

Модифицированные липиды и белки удаляются в ходе нормального метаболизма. Однако модифицированная ДНК не может быть синтезирована *de novo* и должна быть восстановлена. При различных патологических состояниях множество механизмов репарации ДНК привлекают внимание исследователей. Удаление повреждения ДНК и восстановление непрерывности ее двухцепочечной структуры, активация сигналов (check points) о повреждениях ДНК, которые

останавливают клеточный цикл и предотвращают перенос поврежденных хромосом, изменения транскрипционного ответа клетки и апоптоз – вот некоторые важные ответные реакции на повреждения ДНК [140; 259].

В этом аспекте интерес вызывает 8-гидрокси-2-деоксигуанозин (8-OHdG) – модифицированный нуклеозид и наиболее часто изучаемый продукт повреждения ДНК, который экскретируется с мочой. Уровни 8-OHdG и его аналогов, 8-гидроксигуанозина и 8-гидроксигуанина в моче, связаны со многими дегенеративными заболеваниями. Использование 8-OHdG как биомаркера оксидативного стресса было описано при многих заболеваниях, включая рак мочевого пузыря и предстательной железы, муковисцидоз, атопический дерматит и ревматоидный артрит [259].

К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний [188]. Это обусловлено не только участием в регуляции процесса воспаления, но и непосредственным воздействием на сосудистый тонус, реологические свойства крови, участием в защите целостности сосудистой стенки, развитии процесса атерогенеза и многими другими функциями эндотелиоцитов. В настоящее время эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение продукции эндотелиальных факторов, при котором эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем [44]. Ряд авторов приводят интересные данные о содержании оксида азота у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом [66]. Уровни оксида азота были повышены у некоторых пациентов с ХБП на гемодиализе.

Это было связано как с самой процедурой гемодиализа, что приводило к стимуляции цитокин-индуцированной NO-синтазы, а также стимуляции выработки оксида азота тромбоцитами на фоне уремии. При высокой концентрации, оксид азота представляет собой цитотоксичные молекулы, приводящие к осложнениям диализа вследствие нитрозативного стресса. Так как

выработка оксида азота коррелировала с концентрациями креатинина и мочевины, более активная выработка оксида азота, возможно, означает недостаточную степень очищения крови.

Следовательно, изменения функции почек, которые отражаются в колебаниях концентрации креатинина, будут сопровождаться изменениями в уровне оксида азота. Таким образом, определение уровня оксида азота в периферической крови может быть полезным в оценке эффективности гемодиализа, а также может быть использовано для определения прогноза течения заболевания у данных пациентов [66; 83].

Уремический синдром, сам по себе, сопровождается накоплением в организме больного большого количества различного рода соединений, которые у здоровых людей экскретируются с мочой. Эти вещества принято называть уремическими токсинами [35; 188].

Накапливается все большее количество информации о повреждающем эффекте на сердечно-сосудистую систему и другие органы больного с ХБП, связанных с белком уремических токсинов. Лабораторные и клинические данные показывают, что имеется взаимосвязь между концентрацией этих веществ, клиническим течением и исходом заболевания [90; 178; 257].

Удаление этих соединений из организма больного сильно ограничено при применении стандартного гемодиализа, но может быть оптимизировано при применении конвекционных методов их выведения [91; 177; 255].

Уже установлен тот факт, что гемодиализ так же вызывает повышение концентрации моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, фактора роста гепатоцитов и пентаксина-3 [83; 85]. Также зафиксировано снижение уровня асимметричного диметиларгинина и нитрата/нитритов. Сыворотка, полученная после гемодиализа, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток. Индуцированное гемодиализом и уремией внутрисосудистое воспаление изменяет функцию эндотелиальных клеток, что может приводить к образованию неинтимы [66; 272]. Этот процесс приводит к непроходимости 60% АВФ и

сосудистых протезов в течение 2х лет и является серьезной проблемой требующей самого пристального изучения [37; 158; 235].

1.3 Генетический статус диализных пациентов

Значение эндотелиальной дисфункции как критерия развития риска тромбоза ПСД обсуждается. Актуальным является поиск возможных генетических предпосылок развития эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов [24; 45; 57; 123; 190; 212; 248; 284; 287; 298]. Ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS-3) признается многими авторами, важным в развитии ЭД [40; 82; 130; 226]. NOS-3 участвует в синтезе NO эндотелием, который обладает выраженным вазодилатирующим эффектом [18; 42]. В ряде экспериментальных работ подтверждена связь полиморфизма гена NO-синтазы 3 типа с развитием гиперплазии неоинтимы и прогрессированием атеросклеротического поражения артерий [226].

По данным Т.А. Дегаева (2011), патологический генотип сердечно-сосудистого промотора гена NOS-3 у больных артериальной гипертонией выявляется чаще, чем в здоровой популяции, однако авторами признано, что пока генетическое тестирование мало влияет на стратегию лечения [82].

Другие авторы [130, 248] указывают, что полиморфизм T786C связан с системой оценки критериев риска Duke - прогностическим индексом, который учитывает не только количество стенозированных сосудов, но и процент сужения, анатомическую локализацию стенозов. На основании результатов исследования этой связи, было сделано предположение о влиянии мутации на процесс ремоделирования сосудов при атеросклерозе путем изменения продукции NO, что, в свою очередь, может влиять на миграцию и пролиферацию ГМК [5].

По данным Л. В. Ефремовой с соавт., фрагменты внеклеточной ДНК постоянно поступают в кровоток в результате апоптоза клеток организма и могут влиять на синтез NO. Выявлено, что образцы внеклеточной ДНК больных гипертонией и атеросклерозом снижали количество NO в клетках и среде по

сравнению с контролем в 1,3-26 раз, причем величина эффекта коррелировала с содержанием CG-богатых последовательностей [20].

На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что генотипирование по полиморфизму E298D гена eNOS и полиморфизмам L55M HQ192R гена параоксоназы может применяться для стратификации риска развития рестеноза после стентирования артерий и вен различной локализации [5].

В исследовании Р. Е. Калинина (2008) доказано, что изменения в сосудистом эндотелии при рентгенэндоваскулярных и открытых реконструктивных операциях носят схожий характер [42]. Пациенты на гемодиализе так же подвергаются подобным вмешательствам по формированию и реконструкции ПСД, поэтому результаты данных исследований пациентов с атеросклерозом могут быть в определенной степени экстраполированы на пациентов, получающих лечение заместительной почечной терапией, и имеющих ПСД. Представленные данные говорят о влиянии полиморфизма гена eNOS на течение различных сердечно-сосудистых событий, поэтому считаем перспективным изучение роли полиморфизма этого гена не только в прогрессировании атеросклероза, но и в развитии гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны реконструкции у пациентов с ПСД [60; 84].

По данным литературы, помимо гена eNOS, большой интерес представляет полиморфные варианты гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), а так же Lys 198 (эндотелин 1), C60T, T58CT [116; 186; 263; 285; 307]. Известно, что патофизиологический механизм гипергомоцистеинемии приводит к угнетению синтеза окиси азота, нарушению вазоконстрикции, возникновению тромбов и формированию бляшек [290; 302]. На сегодняшний день выделено около 20 мутаций в гене MTHFR, связанных с нарушением функционирования указанного фермента. Одна из этих мутаций - замена цитозина на тимин в положении 677 - приводит к нарушению термолабильности фермента и накоплению гомоцистеина. Отмечено, что

полиморфизм MTHFR (677T/T) оказывает выраженное активизирующее влияние на морфофункциональные характеристики тромбоцитов [186].

В работе О. А. Смирновой с соавт., выявлено, что генотип 677T/T встречался в подгруппе пациентов с гипергомоцистеинемией в 7 раз чаще, чем у пациентов, имевших нормальный уровень гомоцистеина (22,8% против 3,3%) [25].

По данным Р. Е. Калинина (2008), до 58% пациентов, у которых после реконструктивной или эндоваскулярной операции была выявлена гиперплазия интимы, имели гетерозиготность по термолабильному варианту A222F (677C->T) гена метилентетрагидрофолатредуктазы [42].

По имеющимся данным, ген рецептора (тип 1) ангиотензина II (AGTR1) также может влиять на развитие послеоперационных стенозов [62; 129]. Через указанные рецепторы реализуется не только вазоконстрикторное действие ангиотензина II, но и экспрессия факторов роста и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [86; 93; 211; 244; 266].

В ряде работ, есть данные о том, что однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs1466535 SNP в гене LRP1 (ген рецептора липопротеинов низкой плотности) в значительной степени связан с нарушением проходимости АВФ [144]. В 2011 году данный ОНП был идентифицирован в одном из исследований, посвященных аневризмам брюшной аорты, тогда же было выявлено, что этот однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) мог играть функциональную роль в экспрессии LRP1 [144]. У пациентов с вариантом А аллеля отмечался более высокий риск развития осложнений со стороны АВФ. По-видимому, ген LRP1 играет роль в сосудистом ремоделировании и «созревании» АВФ. Также в исследовании было показано, что фактор Лейдена V был ассоциирован с 2.54 кратным ($p=0.002$) увеличением риска развития осложнений со стороны АВФ [114].

Однако в исследовании, проведенном турецкими авторами, не было найдено какой-либо взаимосвязи между мутациями в гене, кодирующем фактор Лейдена, и развитием тромбозов АВФ у больных на гемодиализе. В то же время у

носителей генотипа 4G/5G в гене PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена – 1) определялся повышенный риск развития тромбоза. Авторы утверждают, что указанный полиморфизм PAI-1 требует дальнейшего изучения в контексте развития тромбозов [179].

Наличие аллеля TNF-alpha -308 A в гене фактора некроза опухоли альфа ассоциируется с более высокими рисками развития тромбозов и непроходимости протезов, используемых для создания АВФ у пациентов на гемодиализе [281]. Полиморфизм гена фетуина fetuin-A Thr256Ser, в особенности, генотипы Thr/Ser и Ser/Ser могут представлять собой дополнительные факторы риска кальцификации сосудов у пациентов на гемодиализе [124].

Специфические генотипы металлопротеиназ MMP-1, MMP-3 и MMP-9 с более низкой транскрипционной активностью ассоциируются с более высокой частотой развития осложнений со стороны АВФ, а пациентов на гемодиализе, что может быть связано с накоплением внеклеточного матрикса, приводящего к развитию стеноза АВФ [166]. Авторы изучали полиморфизмы генов, связанных с ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в контексте нарушения функции АВФ у больных на диализе [94; 149; 223; 242; 254]. В заключении исследователи продемонстрировали, что однонуклеотидный полиморфизм rs1492099 в гене AGTR1 может являться потенциальным генетическим фактором риска развития нарушения функции АВФ [196; 231; 306]. Авторы сообщают, что нарушение функции АВФ у больных на диализе могут быть связаны с наличием разнообразных генетических полиморфизмов, в частности, полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), гемоксигеназы 1, фактора свертываемости V, трансформирующего фактора 1 и клото (klotho) [118]. Одно из исследований полиморфизмов гена MTHFR в контексте развития осложнений со стороны АВФ показало, что у пациентов со стенозами фистул чаще отмечался генотип TT против CC [186].

В ряде исследований было показано, что мутации в гене клото (G-395A) связаны с развитием эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и тромбоза [117; 252]. Оценивались (G-395A) в гене клото у 126 пациентов в

контексте трех генотипов (GG, GA и AA). У пациентов с А аллелем значительно более часто требовалось проведение ранних вмешательств в связи с развитием тромботических осложнений по сравнению с пациентами, у которых отсутствовал А аллель [219].

Синтез трансформирующего фактора бета 1 (TGF- β 1) варьирует в зависимости от полиморфизмов в генетической последовательности, кодирующей последовательность сигнальных путей цитокина [125]. Комбинации однонуклеотидных полиморфизмов, локализующихся в позициях +869 и +915, приводят к синтезу различных количеств TGF- β 1. В исследовании 120 пациентов, кому выполнялась операция по созданию АВФ для начала диализа, проходимость АВФ составила 62.4% против 81.2% спустя 12 месяцев у пациентов со средним и высоким уровнем синтеза TGF- β 1, соответственно [262]. Различия в полиморфизме гена трансформирующего фактора бета, TGF- β , могут быть ассоциированы с дисфункцией АВФ, а именно, проходимостью фистул у больных на гемодиализе [201]. Полиморфизмы гена фактора некроза опухоли альфа, а именно, промотера 308 G>A могут быть связаны с повышенными рисками развития тромбоза АВФ у больных на диализе [275].

Полиморфизм гена сосудистого эндотелиального фактора роста, в частности, генотип VEGF-936C/C, ассоциировался с более чем 5.54-кратным повышением риска развития тромбоза АВФ [67]. Данный полиморфизм также оказывает влияние на уровень циркулирующего VEGF, концентрация которого у пациентов с полиморфизмом VEGF-936 C/C была ниже [153; 296]. Было показано, что однонуклеотидный полиморфизм rs6019 гена фактора V может являться важным протромботическим компонентом и независимым фактором риска, ассоциированным с развитием тромбоза АВФ. Данный полиморфизм повышает время полужизни фактора Лейдена V, повышая резистентность к протеину С [114]. В артериовенозных фистулах полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа TNF- α (G на A, позиция 308) ассоциируется с повышенным риском развития тромбоза синтетических АВФ [264].

Исследование Sung S.A. et al, имело целью изучение полиморфизма гена интерлейкина-10 (G на A, позиция 1082) и TNF- α (G и A, позиция 308) у 75 больных на гемодиализе с нативными и синтетическими АВФ. У пациентов с генотипом (GG>AG>AA) отмечались высокие уровни интерлейкина-10, но не отмечалось существенной разницы в прогнозах по функционированию АВФ [282]. Оксид азота II (NO) является важнейшим регулятором функции сосудистого эндотелия. В одном из исследований было показано, что у пациентов с синтетическими АВФ отмечалась связь между изменениями в интроне 4 гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и развитием тромбоза АВФ [130]. У 55 пациентов на диализе через синтетическую АВФ исследовалась кровь на генотипы (aa, bb, ab) полиморфизма VNTR интрона 4 e-NOS. У пациентов с генотипом aa отмечались существенно более низкие показатели проходимости АВФ по сравнению с генотипами bb и ab [130].

Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, ответственные за синтез оксида азота (DDAH-1, DDAH-2, eNOS и PRMT1), изучались у пациентов на гемодиализе с функционирующими и дисфункциональными АВФ. В результате исследователи пришли к выводу, что однонуклеотидный полиморфизм rs10415880 (IVS9-193 A/G) в гене PRMT1 (белковой аргинин метилтрансферазы 1) был в значительной степени связан с нарушением функции АВФ и, таким образом, может представлять собой новый генетический маркер, ассоциированный с развитием дисфункции АВФ у пациентов мужского пола на гемодиализе [226].

В исследованиях было показано, что наличие однонуклеотидного полиморфизма rs699947 в гене сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) имело однозначную связь с повышенной смертностью у пациентов с АВФ на гемодиализе ($p = 0.003$) [287].

Тромбоз является полиэтиологичным состоянием, вызванным различными генетическими и приобретенными факторами. Спонтанные тромбозы достаточно редки. Большая часть тромбозов связана с нахождением катетеров в связи с травматизацией сосудистой стенки [75; 123].

Склонность к гиперкоагуляции может быть наследственной, это гипергомоцистеинемия, гиперлипидемия, аномалии факторов свертывания, мутации FV Leiden, протромбин 20210A, MTHFR [227; 291]. Мутации FV Лейден и протромбин G20210A являются широко распространенными факторами риска тромбозов [5; 114; 179; 267]. В Турции гетерозиготное состояние по мутации FV Лейден было обнаружено у 7.1% здоровых лиц, и мутация протромбина G20210A – у 2.2% [179].

Тромбоз AV фистулы обычно ассоциирован с наличием одного и более участков стеноза. Стенозы обычно располагаются венозного анастомоза или же венозной части фистулы [108; 292]. Гистологически в области стеноза выявляется гиперплазия интимы [106]. Наличие стеноза приводит к сужению просвета сосуда, и, как следствие, росту сопротивления, градиента давления в области стеноза и снижению скорости кровотока [23; 292]. У пациента с тромбофилией эти условия повышают вероятность тромбозов, в том числе и повторных [291]. В клинической практике невозможно предотвратить формирование гиперплазии интимы. Таким образом, для уменьшения частоты тромбозов AV фистулы представляется обоснованным выявление пациентов с повышенным риском тромбозов и профилактическое назначение им антикоагулянтов.

На сегодняшний день накоплено достаточное количество хирургических и эндоваскулярных методов коррекции и поддержания проходимости постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов. Ведутся разработки по усовершенствованию материалов для сосудистых протезов, поиски нового, идеального сосудистого доступа. Продолжительное время таким доступом является нативная АВФ. Однако представляется целесообразным, вести дальнейший поиск по нескольким направлениям. С одной стороны, это поиск причин, ведущих к дисфункции ПСД. С другой стороны, способы медикаментозной коррекции и профилактики, направленной на «продление жизни» уже имеющегося на сегодняшний день идеального сосудистого доступа.

1.4 Гистоморфологические аспекты дисфункции постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов

Гиперплазия интимы и стеноз часто упоминаются как причины недостаточности созревания и функционирования артериовенозной фистулы, но точные доказательства этого на сегодняшний день отсутствуют [106; 108; 292]. Рядом авторов исследована зависимость между ранее имевшейся гиперплазией интимы, стенозом венозной части фистулы после создания, и невозможностью клинического созревания. В исследовании созревания фистулы для гемодиализа осуществлялось проспективное наблюдение за 602 мужчинами и женщинами во время операции по созданию артериовенозной фистулы, а также в послеоперационном периоде. Участок вены использованной для создания фистулы отбирали во время операции для гистоморфометрического исследования. Проводился УЗИ контроль созревания нативной АВФ, а также клиническое созревание АВФ, то есть пригодность ее к проведению гемодиализа. Стеноз венозной части фистулы через 6 недель был ассоциирован с невозможностью созревания после учета множества факторов, диализного статуса и расположения фистулы [106].

Исходные гистологические характеристики вен в момент создания фистулы, которые могут приводить к ее ранней дисфункции их связь с основными факторами состояния пациента, в полной мере не охарактеризованы. Зарубежными авторами проведен гистологический анализ использованных для формирования анастомоза участков вен, полученных при создании АВФ у 554 из 602 участников в многоцентровом когортном исследовании [160]. Проводилось количественное измерение площади интимы и медиа, длины внутреннего и наружного эластичного слоя с помощью морфометрии, а также анализ клеток венозной стенки методом иммуногистохимии, внеклеточного матрикса методом окрашивания по Movat, и отложений кальция методом окрашивания ализариновым красным.

Также изучена репрезентативная подгруппа вен в отношении маркеров содержания моноцитов/макрофагов, пролиферации клеток, апоптоза и

неоангиогенеза. Неинтимой закрыто 20% просвета, у 57% образцов полностью закольцованных вен, а в отношении гиперплазии неоинтимы наблюдалась положительная связь с возрастом и отрицательная связь с афроамериканской расой. Обычно наблюдалось неравномерное утолщение интимы, иногда концентрическое и содержащее клетки гладкомышечного или миофибробластного происхождения, экспрессирующие α -гладкомышечный актин. Протеогликаны в сочетании с небольшим количеством коллагена составляли основной матрикс в неоинтимах. В 82% образцов вен медиа стенок сосудов содержала большие скопления коллагена. В меньшем числе вен наблюдалась экспрессия маркеров воспаления, пролиферации клеток, клеточной смерти, кальциноза или неоангиогенеза. В финале наблюдалась уже имеющаяся патология, включая гиперплазию неоинтимы и выраженное накопление внеклеточного матрикса в венах, которые использовались для создания АВФ у значительной части данной когорты [160].

По данным некоторых авторов основу неоинтимы вен, используемых для фистул, в дооперационном периоде, составляет, преимущественно внеклеточный матрикс в сочетании с гладкомышечными клетками, миофибробластами или "миофибробластоподобными" клетками; она гистологически схожа с неоинтимой, которая формируется в артериях после ангиопластики или аналогичного травмирующего фактора. Внеклеточный матрикс включает коллаген и протеогликаны в виде разрозненных очагов без развитой интимы, либо в виде очагов отдаленных от остальных частей неоинтимы. Неизвестно, могут ли эти микро очаги, ранее не описанные в неоинтимах патологических вен и артерий в других условиях, играть роль в развитии неоинтимы [77; 160].

Представленная в исследованиях гистологическая характеристика состава неоинтимы сама по себе не позволяет нам проводить различие между двумя альтернативными этиологиями повреждения: формированием неоинтимы в ответ на удаленное повреждение, такое как венепункция, или в результате патологического метаболизма или воздействия уремических токсинов при ХБП. Однако, чрезмерных повреждений неоинтимы в более поверхностных АВФ при

использовании плечевой части латеральной подкожной вены руки, по сравнению с АВФ при использовании плечевой части медиальной подкожно вены руки или плечевой вены, которые находятся более глубоко и в целом менее доступны для стандартной венепункции, не наблюдалось [105]. Это свидетельствует о первичной роли обусловленного уремией оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции или воспаления в патогенезе повреждений, а не травмы от повторной венепункции, которой в наибольшей степени подвержены более доступные поверхностно расположенные вены.

При создании АВФ поток крови создает напряжение сосудистой стенки (НСС), побуждая эндотелиальные клетки к выработке оксида азота (NO). Надлежащее функционирование эндотелиальных клеток является крайне важным для созревания АВФ [233; 246]. Имеются многочисленные сообщения о неправильном функционировании эндотелиальных клеток и выработке NO вследствие терминальной стадии болезни почек [105]. В последние годы патогистологическое исследование АВФ продемонстрировало ключевую роль агрессивной гиперплазии неоинтимы (ГН), начинающейся с эндотелизации, в качестве причины стеноза вен.

Традиционно считалось, что ГН является следствием пролиферации и миграции клеток гладких мышц сосудов с формированием внеклеточного матрикса [233]. Механизм ГН запускается, когда эндотелиальные клетки, выстилающие вену, подвергаются воздействию повышенной скорости потока и давлению артериальной крови. Надлежащее функционирование эндотелиальных клеток зависит от выработки эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) и их миграции к месту травматизации [246].

ЭКП представляют собой циркулирующие клетки, выделяемые из костного мозга, которые созревают в эндотелиальные клетки и экспрессируют маркеры и гемопоэтических, и эндотелиальных клеток. ЭКП экспрессируют CD34, CD133, рецептор с доменом, содержащим киназу (KDR) и CD309 фактор роста эндотелия сосудов-2 (VEGFR-2). CD34 и CD133 являются маркерами гемопоэтических клеток, которые способствуют процессу ангиогенеза и эндотелизации [268].

Антитело CD309 распознает антиген CD309 трансмембранную тирозинкиназу, и известно под названием VEGFR-2 и KDR. Недавно на повреждении артерий было показано, что ЭКП играют чрезвычайно важную роль в процессе восстановления сосудов. Инфузия ЭКП после хирургического вмешательства или ангиопластики сосудов увеличивает эндотелизацию и уменьшает ГН.

У находящихся на гемодиализе пациентов имеется тяжелое основное заболевание сосудов с дополнительным отягощением в виде установки АВФ. Клинические исследования указали на значимость ЭКП для надлежащего созревания АВФ и риска развития тромбоза. Roan с соавт. изучили уровень циркулирующих ЭКП в дооперационном периоде и в качестве маркера для прогнозирования успешной установки АВФ. CD133 + KDR + клетки, идентифицированные как ЭКП, определялись методом поточной цитометрии и сопоставлялись с параметрами гемодинамики, включая расчетное НСС через 3 дня и затем через 30 дней после создания АВФ. Авторы выявили положительную линейную взаимосвязь между количеством ЭКП и НСС, которая была более значима через 30 дней.

Кроме того, послеоперационная активация ЭКП была значительно выше у пациентов, у которых развивался стеноз АВФ, по сравнению с пациентами, у которых стеноз не наблюдался [268]. Eroglu с соавт. проверили связь маркеров ЭКП с созреванием АВФ. Поверхностные маркеры, которые подверглись оценке, включали CD34, CD309 и CD133; было выявлено, что CD309 экспрессия моноцитов положительно ассоциировалась с созреванием АВФ [181].

Совсем недавно, Chen с соавт. описали связь ЭКП и тромбоза АВФ. Изучаемые клеточные маркеры включали CD34, KDR и CD133, была выявлена обратная связь между тромбозом АВФ и количеством CD34 + KDR + клетки на исходном уровне [162]. Область исследования в сфере ЭКП относительно новая для АВФ. Клинические исследования на данном этапе являются дескриптивными, но показывают, что число ЭКП изменяется при созревании АВФ, стенозе или тромбозе вен.

Оценку результатов этих исследований необходимо проводить с осторожностью, поскольку может наблюдаться неправильная интерпретация вследствие того, что клеточные маркеры, которые используются для определения ЭКП, не являются общепринятыми. Например, применение CD34 в качестве отдельного маркера ЭКП, является нецелесообразным и требует поиска дополнительных потенциально уникальных маркеров для отличия всех других клеточных линий от оцениваемых ЭКП. Известно, что CD34 и CD133 экспрессируются на гемопоэтических стволовых клетках, и их количество снижается во время дифференцировки гемопоэтических клеток [162; 181]. KDR. Рецептор для VEGFR, также экспрессируется на клетках крови, эндотелия и кардиомиоцитах и, следовательно, не способен выполнять роль дискриминатора среди клеток, экспрессирующих CD34 [268].

Рядом авторов проведена оценка патогистологических характеристик вен до создания артериовенозной фистулы (АВФ) и их сопоставление с данными, полученными при создании АВФ и первичной проходимостью у пациентов с терминальной стадией болезни почек (ТСБП) [105; 111; 131; 245]. В данном наблюдательном, проспективном, одноцентровом исследовании в Румынии принимали участие пациенты с артериями и венами с диаметром ≥ 2 мм и $\geq 2,5$ мм, соответственно. Был осуществлен сбор образцов вен при создании АВФ и проведена оценка с помощью окрашивания гематоксилином и эозином, набора для окрашивания Трихром Массона и окрашивания орсеином, в отношении гиперплазии интимы, отложения эластичных волокон, гипертрофии меди, а также дезорганизации гладкомышечных клеток и фиброза (от легкой до тяжелой степени). Проводилась оценка диаметра вен и кровотока через один/два месяца после создания АВФ, созревания АВФ при начале диализа, двухгодичной первичной проходимости. Часто регистрировалась гиперплазия интимы (ГИ). Не менее редко авторами выявлялась гипертрофия меди вены. Исследования некоторых авторов позволяют предположить отсутствие связи патогистологических изменений у пациентов с ХБП-5 с возрастом, полом,

сопутствующей патологией, уровнем холестерина, статусом курения, локализацией АВФ, и созданием АВФ до или после начала диализа [131].

Созревание АВФ является динамическим процессом со стороны сосудов, при участии многочисленных факторов, способствующих развитию гиперплазии неоинтимы (ГНИ) [233]. Сюда относятся конфигурация вены, гемодинамический стресс, воспаление, и уже имеющиеся заболевания, такие как сахарный диабет и почечная недостаточность. Вышеуказанные состояния индуцируют *de novo* накопление факторов роста, таких как VEGF, фактор роста тромбоцитов, фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста, и их рецепторных тирозинкиназ в отводящей вене, которое в конечном итоге увеличивает пролиферацию, миграцию и выживание клеток неоинтимы и обуславливает последующее утолщение стенки сосуда [184].

В последнее время сообщалось об экспрессии фактора роста стволовых клеток (SCF) и его рецепторной *c-Kit* в сосудах при гиперплазии неоинтимы в АВ фистуле [276]. Например, *c-Kit* представляет собой разновидность рецепторной тирозинкиназы (РТК), которая регулирует рост и дифференцировку раковых и стволовых клеток [300]. Интересно заметить, что Wang С.Н. с соавт. продемонстрировали, что *c-Kit* и другие тирокиназы уменьшали апоптоз гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) и ускоряли развитие посттравматической ГНИ в артериях мышей. Однако, по-прежнему неизвестно, играет ли сигнальный путь *c-Kit* решающую роль в адаптивном ответе отводящей вены АВ фистулы на артериальный кровоток [299].

В исследованиях Skartsis N (2014 г.) была проведена оценка роли рецепторной тирозинкиназы *c-Kit* в образовании неоинтимы АВ фистулы. Изначально *c-Kit* была выявлена в неоинтимае и адвентициальной оболочке брахиобазиллярных фистул (фистулы из плечевой артерии и медиальной подкожной вены руки), при том, что она с трудом обнаруживалась в контрольных венах, отобранных при создании доступа. Авторами использовалась крысиная модель АВ фистулы для изучения ремоделирования венозных сосудов, проведен анализ пространственной и временной картины экспрессии *c-Kit* в стенке

фистулы. Интересно, что иммунореактивность c-Kit увеличивалась со временем после создания анастомоза, что совпадало с накоплением клеток в интима вен. Кроме того, наблюдалось положительное изменение экспрессии c-Kit в АВФ в условиях хронической почечной недостаточности.

Эти результаты свидетельствуют, что целенаправленное воздействие на сигнальный путь c-Kit может быть эффективным подходом к предотвращению развития послеоперационной гиперплазии неоинтимы в АВФ. Одним из самых интересных результатов этого исследования было наличие c-Kit в адвентициальных клетках АВФ уже через 6 часов после хирургического вмешательства. Экспрессия этого рецептора усиливалась параллельно с увеличением толщины неоинтимы до достижения гиперплазии неоинтимы ее максимального значения на 30-й день, что свидетельствует об участии c-Kit-положительных клеток в патологическом развитии стенки фистулы. Наличие c-Kit может отражать активность клеток-предшественников в сосудистой стенке, поскольку данная РТК считается маркером идентификации стволовых клеток [276].

Наличие стволовых клеток в стенке фистулы недавно предположили Carlice с соавт., которые описали данный тип клеток в качестве компонента микрососудов адвентиция в АВ фистуле крысы [155]. В ряде исследований было высказано предположение о клетках-предшественниках костного мозга, как об источнике клеток неоинтимы в стенозированных кровеносных сосудах после повреждения артерии, но их вклад кажется менее значимым в случае венозной гиперплазии, что четко продемонстрировано в трех независимых исследованиях [162; 181; 268]. Следовательно, определение происхождения ГМКС/миофибробластов неоинтимы при ГНИ АВФ является важным фактором, который необходимо учитывать при разработке перспективных вариантов лечения.

В эксперименте на мышцах для отслеживания клеточных поколений гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), Myh11-Cre/ERT2-mTmG, была использована для отслеживания зрелых ГМКС в клинически значимой мышцей

модели АВФ, созданной посредством анастомоза "конец ветви яремной вены в бок сонной артерии". Перед операцией по формированию АВФ дифференцированный средний слой ГМКС был помечен мембранным зеленым флуоресцентным белком (GFP) с последующим введением тамоксифена. Через четыре недели после хирургического создания АВФ, наблюдалось утолщение среднего слоя ГМКС в среднем сегменте ветви артериализованной вены. Этот утолщенный средний слой ГМКС состоял только из дифференцированных ГМКС, которые являлись GFP+/ MYH11+/Ki67. Экстенсивная гиперплазия неоинтимы развилась в сегменте АВФ, проксимальном к участку анастомоза. Дифференцированные ГМКС (GFP+/MYH11) были главным клеточным компонентом неоинтимы. Исследование образцов несостоятельных АВФ человека выявило, что процессы фенотипической изменчивости ГМКС и гиперплазии интимы, наряду с утолщением среднего слоя ГМКС также развивались в АВФ человека [213].

В некоторых крупных исследованиях было представлено непосредственное доказательство, того что вклад в созревание венозной части фистулы и образование неоинтимы распространяется на АВФ человека. Авторы наблюдали утолщение среднего слоя ГМКС в образцах несостоятельных АВФ при ревизии. Увеличенное число ГМКС в утолщенном среднем слое АВФ человека при ревизии отражало эквивалентные уровни сократительных белков (MYH11, CNN1 и ACTA2) по сравнению с таковыми образцами вен в месте установки. Также выявлено, что клетки неоинтимы в ревизионных венах продемонстрировали некоторую экспрессию сократительных белков, но при сниженных уровнях по сравнению с ГМКС среднего слоя. Это позволяет предположить, что фенотипическое изменение ГМКС также действительно для формирования неоинтимы в АВФ человека. Стимуляция дифференцировки ГМКС после создания АВФ может подобным образом стимулировать благоприятное созревание венозной части фистулы и препятствовать развитию отрицательной реакции в виде гиперплазии неоинтимы [101; 271].

В дополнение к пожилому возрасту, сахарному диабету (СД), и сосудам малого диаметра, предсуществующие атеросклеротические изменения на участках анастомоза АВФ, так же могут нарушать созревание АВФ [230]. Атеросклероз лучевой артерии у пациентов с терминальной стадией болезни ТСБП, подвергшихся формированию АВФ, преимущественно сочетается с гиперплазией интимы, утолщением комплекса интима-медиа, и медиакальцинозом.

Частота случаев гиперплазии интимы лучевой артерии варьирует. Согласно Allon с соавт, среди 50 пациентов с ТСБП, ни в одной артерии, полученной при создании АВФ, гиперплазия интимы не наблюдалась [110]. Однако, по информации других авторов, наблюдались значения от 56% до 100% [289]. Не совсем ясно, почему частота случаев гиперплазии интимы варьирует по результатам исследований. По данным Chitalia с соавт. толщина интимы была увеличена в 10 плечевых и семи лучевых артериях у пациентов до диализа и при диализе в сравнении с контролем [167].

Для изучения толщины интимы применяли ультразвуковое исследование с высоким разрешением у пациентов с ХБП-5 и здоровых добровольцев. Интима и медиа у пациентов с ХБП-5 были на 39% и 18%, соответственно, толще, чем у здоровых людей. Частота случаев гиперплазии интимы составляла от 76,3% до 94% у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и ишемической болезнью сердца [214]. Другие факторы риска гиперплазии интимы: пожилой возраст, СД, гипертония, и сердечно-сосудистые заболевания [233]. Поскольку у большинства пациентов с ХБП-5 имеются данные факторы риска, у них часто выявляют гиперплазию интимы лучевой артерии. Влияние гиперплазии интимы лучевой артерии на проходимость АВФ. Имеется только 2 исследования о взаимосвязи между проходимостью АВФ и гиперплазией интимы лучевой артерии [220; 230]. При гистологическом исследовании установлена степень гиперплазии интимы лучевой артерии у 59 пациентов с ХБП-5, подвергшихся операции по формированию радиоцефальной АВФ. Пациентов наблюдали в течение года в отношении проходимости АВФ. Несостоятельность

АВФ определялась как полная обструкция АВФ или недостаточный кровоток для поддержания скорости диализа ≥ 200 мл/мин. Частота несостоятельности АВФ в течение одного года у пациентов с гиперплазией интимы была выше, чем у пациентов без гиперплазии интимы. Интима в группе с несостоятельной АВФ была толще, чем в группе с проходимой АВФ. [220].

Таким образом, есть основания предполагать, что демографические особенности, такие как расовая принадлежность, возраст, пол, первичная патология, и различия в диаметре лучевой артерии, приводят к противоречивым результатам с точки зрения степени тяжести и частоты случаев гиперплазии интимы. По данным Chowdhury и соавт. частота гиперплазии интимы выше в радиальных артериях малого диаметра [169]. Согласно результатам исследования, Tripathi и соавт. средняя толщина интимы лучевой артерии составила 49,9 мм у 32 пациентов-индийцев, что близко к результатам других исследований [289].

Существует мнение, что неповрежденная периферическая артериальная стенка не может быть получена в ходе проведения операции по созданию АВФ [110]. Гиперплазия интимы равномерно распределяется по всей стенке лучевой артерии как показало исследование, в котором были изучены образцы периферических артерий. В дополнение к гиперплазии интимы важны патологические изменения в венах, поскольку стеноз венозной части связан с проходимостью АВФ. Сосудистые осложнения возникают у пациентов с уреимией и при отсутствии клинически значимого атеросклеротического заболевания с повреждением магистральных артерий [167; 257]. Повышенное содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови и дисбаланс кальция (Ca) и фосфора (P) влекут за собой сосудистые повреждения у пациентов с ХБП-5, но патогистологических исследований недостаточно.

Стеноз венозной части является самым распространенным повреждением, наблюдаемым при ангиографии и при неспособности АВФ к созреванию, и при дисфункции АВФ ССП [292]. В то время, как внешнее ремоделирование АВФ играет важнейшую роль в созревании АВФ и последующему развитию ранней

несостоятельности, несостоятельность ССП чаще всего является результатом развития стеноза венозной части, вторичного по отношению к агрессивному формированию гиперплазии неоинтимы [101; 246].

В фундаментальной работе в этой сфере Roy-Chaudhury с соавт. [273] продемонстрировали, что гиперплазия неоинтимы является самым частым гистологическим изменением, наблюдаемым при неспособности АВФ к созреванию и дисфункции ССП. Несколько публикаций продемонстрировали, что гиперплазия неоинтимы связана с активацией эндотелиальных клеток, активацией и инфильтрацией циркулирующих воспалительных клеток наряду с производством хемокинов и факторами роста, которые регулируют миграцию гладкомышечных клеток и миофибробластов в интиму сосуда [233]. Более того, была проведена оценка некоторых применяемых периваскулярно антипролиферативных препаратов в ССП, но ни одно из этих исследований не продвинулось дальше ранних фаз клинических наблюдений.

Следовательно, будущие терапевтические цели могут включать виды лечения, которые подавляют активацию, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток и фибробластов. Клинические исследования продемонстрировали, что коррекция угла анастомозов при создании артериовенозного доступа может способствовать положительным изменениям НС и параметров гемодинамики [156]. Более того, недавно разработанное устройство для анастомотического соединения, которое позволяет контролировать угол АВ анастомоза до 30° – 45° и, возможно, обеспечивает более благоприятный профиль, продемонстрировало перспективные результаты в отношении улучшения проходимости АВФ [265].

В ряде работ было высказано предположение о нескольких разных источниках клеток, которые вызывают гиперплазию неоинтимы в АВФ и ССП [145; 157; 159; 163; 164; 237; 249; 273; 305]. Сюда относятся клетки, которые находятся в стенке сосудов, в адвентиции и меди, клетки, проникающие из артерии и циркулирующие клетки, выделяемые костным мозгом, или клетки воспаления, в частности моноциты.

Эксперименты в отношении несостоятельности сосудистого доступа для гемодиализа, проводимые на животных моделях, выполнялись для определения потенциального происхождения клеток, способствующих образованию неоинтимы. В 2005 г. на свиной модели ССП Misra с соавт. продемонстрировали, что первые клетки, обуславливающие развитие стеноза венозной части после установки ССП, происходят из адвентиции и меди [249].

Эти результаты подтвердились Cheung с соавт., которые продемонстрировали на свиной модели ССП, что фибробласты адвентиция начинают дифференцироваться в миофибробласты и способствуют развитию клеток неоинтимы [164]. Roy-Chaudhury с соавт. также продемонстрировали на свиной модели АВФ, что миофибробласты способствуют развитию стеноза венозной части фистулы [273]. В исследовании Liang M. et al. было высказано предположение, что клетки, способствующие развитию неоинтимы, могут происходить из близлежащего артериального кровотока [237]. В исследовании Cheng с соавт. на мышинной модели АВФ (анастомоз по типу "конец-в-конец" сонной артерии в яремную вену). Гладкомышечные клетки в сонных артериях, но не в яремных венах, были помечены зеленым флуоресцентным белком с целью определения источника гладкомышечных клеток, которые способствуют развитию стеноза вены. Приблизительно в половине клеток в неоинтима определялся зеленый флуоресцентный белок, что свидетельствует о миграции гладкомышечных клеток из сонной артерии в яремную вену в АВФ, созданных у этих мышей [163].

Однако, другое недавно проведенное исследование продемонстрировало противоречивые результаты и свидетельствует, что клетки неоинтимы происходят из местных резидентных клеток в венозной части АВФ [234]. Также изучался вопрос относительно клеток, происходящих из костного мозга. Castier с соавт. продемонстрировали, что у химерных мышей, получивших костный мозг от трансгенных мышей, экспрессирующих LacZ ген в гладкомышечных клетках (SM-LacZ), клетки костного мозга не участвуют в развитии гиперплазии

неоинтимы в артериальной части АВФ [157]. Роль других циркулирующих клеток, таких как макрофаги и моноциты, остается невыясненной [145].

В лаборатории Misra на мышинной модели АВФ была выполнена системная деплеция моноцитов с применением клодроната. Данная процедура была связана с усовершенствованием ремоделирования АВФ и уменьшением количества циркулирующих моноцитов [LубС (1)], что означает, что эти клетки могут также способствовать развитию стеноза [305]. Vazquez-Padron с соавт., в своем фундаментальном исследовании АВФ, продемонстрировали на грызунах, что рецепторная киназа c-Kit играет важную роль при развитии гиперплазии неоинтимы [276]. Наличие c-Kit может отражать активность клеток-предшественников в сосудистой стенке, поскольку данная рецепторная тирозинкиназа считается маркером идентификации стволовых клеток.

Наличие стволовых клеток в стенке АФВ также предполагалось Nath с соавт., которые описали данный тип клеток в качестве компонента микрососудов адвентиция на моделях АВФ грызунов [155]. Более того, блокада c-Kit с помощью иматиниба мезилата (Гливек, Новартис, Базель, Швейцария) и подавление выработки фактора роста стволовых клеток с помощью специфической короткой шпилечной РНК предотвращало гиперплазию неоинтимы венозной части в отводящей вене у данной модели АВФ грызунов АВФ, по данным Vazquez-Padron с соавт. [276]. Следовательно, подавление c-kit может служить в качестве потенциальной мишени для лекарственного лечения.

В более широком контексте, нативные АВФ и сосудистые протезы могут быть идеальной клинической моделью для проверки будущих новых методов лечения гиперплазии неоинтимы и ремоделирования сосудов при других сосудистых заболеваниях. Например, при стенокардии и шунтировании, заболевании периферических артерий и рестенозе после ангиопластики. Это обусловлено поверхностным расположением сосудов, частотой доступа к сосудам, степенью серьезности сосудистых поражений, а также фактом отсутствия выбора для пациентов, находящихся на гемодиализе, из-за необходимости проводить им процедуры диализа три раза в неделю.

Наконец, несмотря на то, что у новых методов лечения в конечном итоге может иметься потенциал для обеспечения более эффективного сосудистого доступа к пациенту, их следует внедрять в будущем совместно с надлежащим процессом лечения и «ориентированным на пациента» подходом к выбору и размещению сосудистого доступа.

Стеноз артериовенозных фистул, всегда вторичный по отношению к гиперплазии неоинтимы. Он затрудняет проведение диализа, что в свою очередь ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает расходы на медицинские услуги, связанные с поддержанием сосудистых доступов. Данная тема заслуживает самого пристального внимания, так численность пациентов получающих лечение гемодиализом постоянно растет.

ГЛАВА 2 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.

Для установления СДР использовались показания аппарата «искусственная почка» непосредственно во время сеанса гемодиализа. Для выявления причин СДР использовались ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) в 100% случаев и ангиографическое исследование (по показаниям). Все пациенты данной группы были оперированы с целью устранения данного синдрома.

Общая схема исследования соответствует рисунку 4.

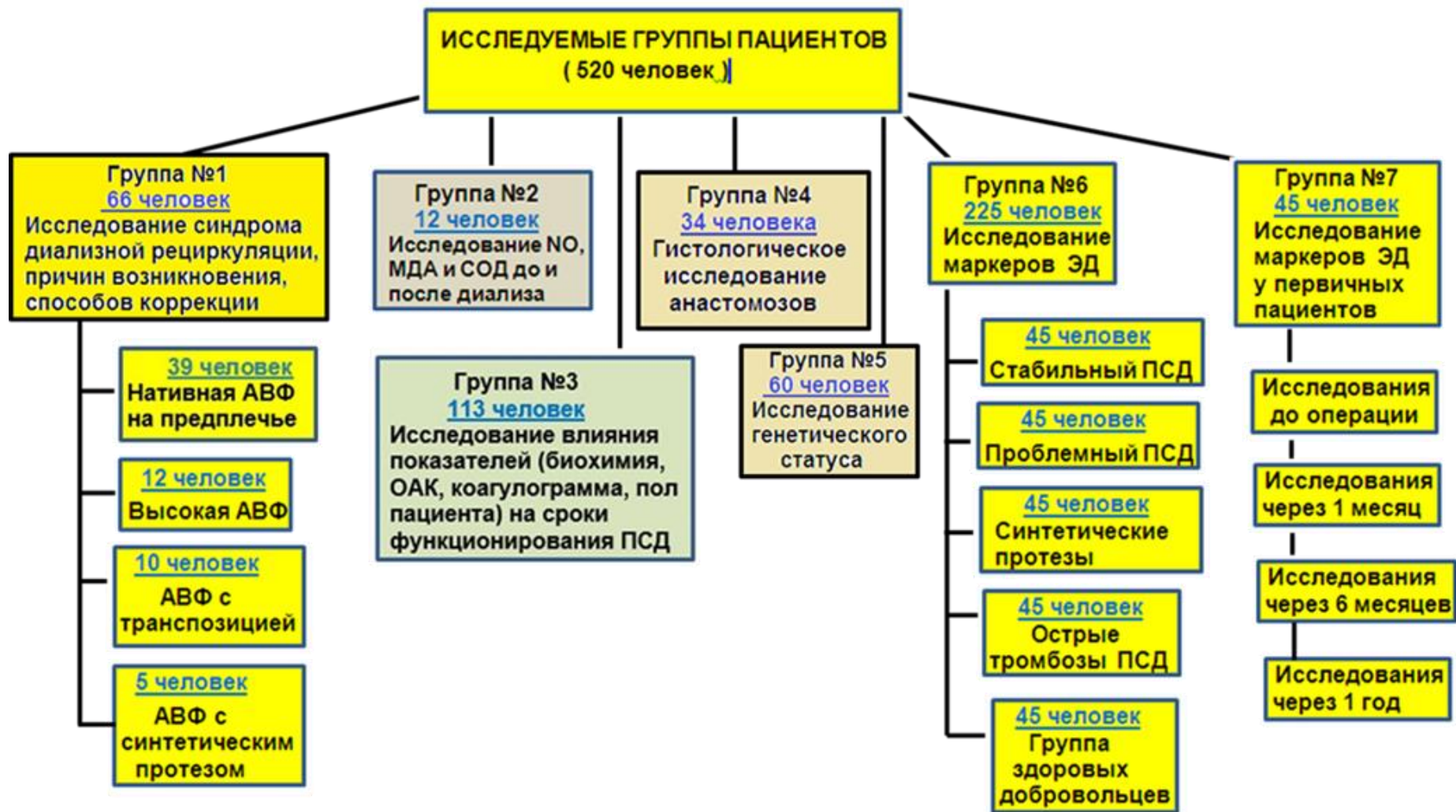


Рисунок 4 - Общая схема исследования

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 5.

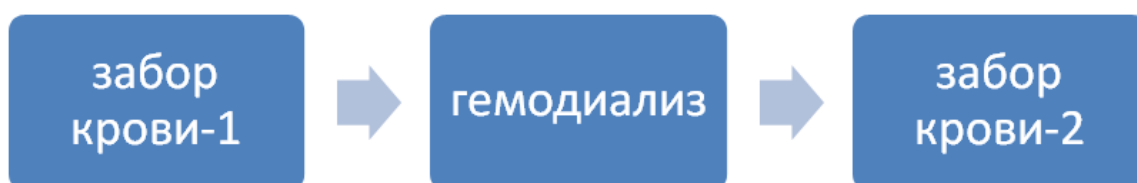


Рисунок 5 - Схема исследования влияния процедуры гемодиализа на пациентов

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); аспаратаминотрансфераза (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 (Siemens Германия). Для МНО учитывался Международный индекс чувствительности, который был равен 0,96 при эталоне 1,0. АЧТВ-реактив Patromtin SL (Siemens Германия). Фибриноген-реактив Multifibren U (Siemens Германия). Все параметры определялись клотинговым методом на автоматическом анализаторе коагулометре Sismex SA-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 6.

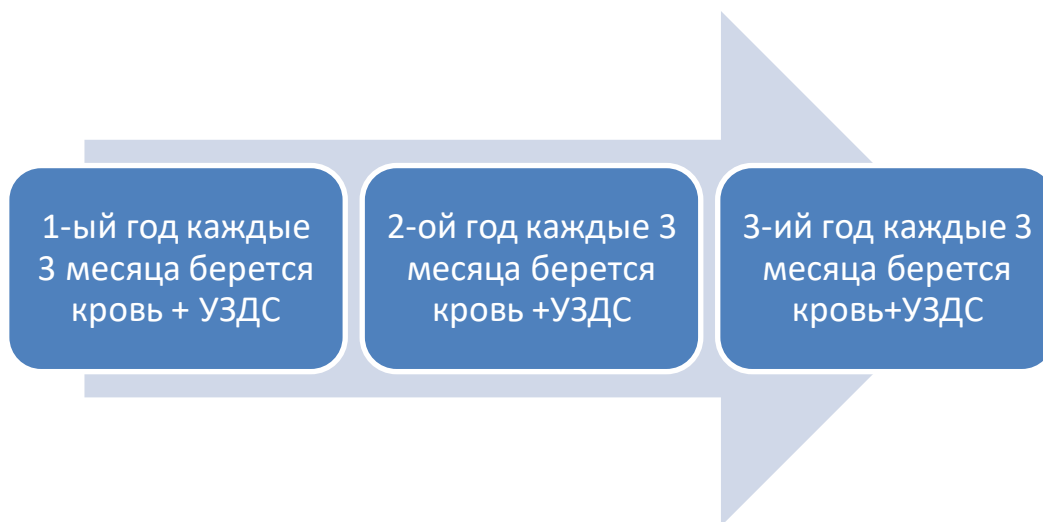


Рисунок 6 - Схема трехлетнего исследования в группе 113 пациентов

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 asn.
- Ген Ангиотензиногена-1 (AGT-1), полиморфизм: Thr174met.
- Ген Ангиотензиногена-2 (AGT-2), полиморфизм: Met+235Thr.
- Ген Ангиотензин - превращающего фермента (ACE), полиморфизм: Ayl 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: Т 58 С, полиморфизм- 2: С 60 Т, полиморфизм-3: АВа 16 Val.
- Ген Каталазы (CAT), полиморфизм: С 60 Т.
- Ген Рецептора 1 типа ангиотензиногена 2 (AGTR1), полиморфизм- А1166с А>С. Исследование генетического статуса проводилось по схеме в соответствии с с рисунком 7.

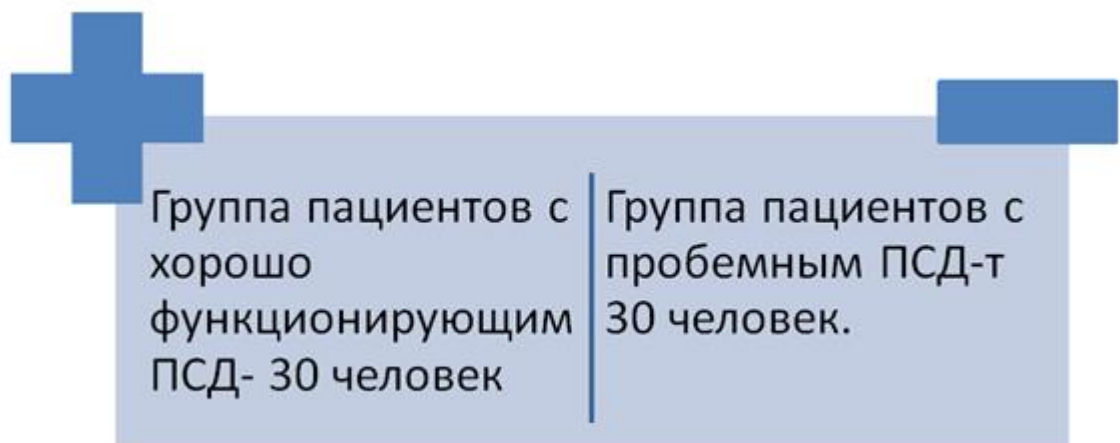


Рисунок 7- Схема группы пациентов, у которых был исследован генетический статус

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 артерио-венозный 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

артерио-венозного 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 самостоятельную 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);
- оксистат;
- 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 8.



Рисунок 8 - Схема исследования группы пациентов разных клинических групп на маркеры эндотелиальной дисфункции

Исследование проводилось иммуноферментным методом с использованием микропланшетного фотометра StatFax 2100 (awarenesstechnolodgythe 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);
- оксистат;
- 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 исследования, 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 9.

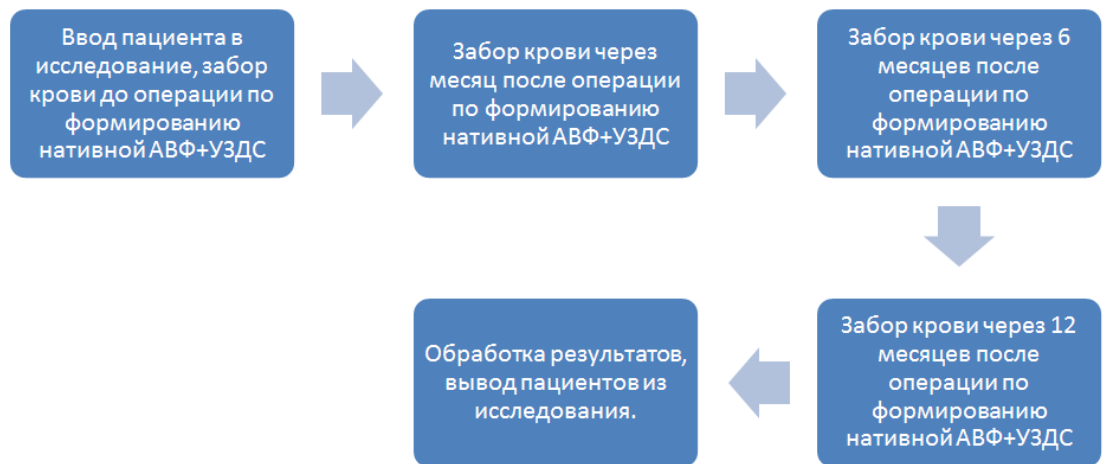


Рисунок 9 - Схема исследования группы первичных пациентов в течении 12 месяцев

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. Данный 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 $RR > 5$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Анализ результатов хирургического лечения и частоты осложнений при формировании постоянного сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе

К настоящему времени в технологии диализа отмечается значительный прогресс. Однако отдельные проблемы, связанные с обеспечением постоянного сосудистого доступа (ПСД), остаются нерешенными. Поэтому, многочисленные проводимые исследования посвящены вопросам планирования, приоритетности вида ПСД, вариантам тактики хирургического лечения при развитии осложнений.

Представляется целесообразным поделиться личным многолетним опытом работы в разделе хирургия сосудистого доступа. За период работы 1998-2018 гг (20 лет) произведено 2329 операций у 2109 пациентов по формированию и восстановлению ПСД одним хирургом. Данные оперативные вмешательства выполнялись в следующих лечебных учреждениях: ГБУ РО ГКБ № 11 г. Рязань; ГБУ РО ОКБ г. Рязань; ГБУ РО ОДКБ г. Рязань; ГБУЗ МО КЦРБ г. Коломна; ГБУ РО ОККД г. Рязань.

Все пациенты были с хронической болезнью почек терминальной стадии (ХБП-5) и различными заболеваниями, которые привели к данному состоянию. Возрастной разброс пациентов составил от 9 до 82 лет. 1113(47%) пациента были женского пола, 1216 (53%) мужского пола.

Среди вышеупомянутых заболеваний распределение по частоте в общей популяции данной группы пациентов следующее: гломерулонефрит - 850 (40,3%); гипертоническая болезнь - 600 (28,4%); сахарный диабет - 350 (16,6%); поликистоз почек - 188 (8,9%); урологическая патология - 58 (2,9%); коллагенозы - 18 (0,9%); пиелонефрит - 17 (0,8%); врожденные аномалии - 15 (0,7%); острая почечная недостаточность - 13 (0,5%).

Оперированные нами пациенты так же делились на две большие группы.

1. До диализные пациенты - 1130 (48%).
2. Пациенты, находящиеся на диализе - 1199 (52%).

У второй группы пациентов, в качестве сосудистого доступа, использовался центральный венозный катетер (ЦВК), установленный в одну из магистральных вен (яремную, подключичную, бедренную).

Все проведенные нами оперативные вмешательства за данный период можно классифицировать следующим образом:

- нативные АВФ - 1280 (55%);
- тромбэктомии - 99 (4,2%);
- рентгенэндоваскулярные вмешательства - 29 (1,2%);
- операции при аневризмах (резекции, аневризморафии) - 12 (0,5%);
- реконструкции АВФ – 842 (36,8%);
- транспозиции-170 (7,3%);
- реконструкции анастомозов - 577 (25,1%);
- пластики - 80 (3,4%);
- операции при синдроме обкрадывания - 15 (0,6%);
- имплантации сосудистых протезов - 67 (2,9%).

Среди ранних послеоперационных осложнений имели место:

- тромбоз - 175 (7,5%);
- кровотечение - 23 (1%);
- нагноение - 19 (0,9%);
- эмболия в магистральные артерии - 4 (0,2%);
- летальные исходы, в том числе интраоперационные - 19 (0,8%).

Следует отметить, что причиной летальных исходов была, в основном, тяжелая сопутствующая патология, а не само оперативное вмешательство. Лишь в одном случае причиной смерти послужило профузное кровотечение из сформированного АВА в первые сутки после вмешательства. Трое скончались интраоперационно от острой сердечной недостаточности, остальные в сроки до 7 дней в стационаре.

Маршрутизация оперированных пациентов выполнялась в следующих вариантах.

1 вариант – пациент находился на нефрологических койках круглосуточного стационара, и хирург приезжая оперировал их в условиях данного многопрофильного лечебного учреждения. После операции пациент продолжал находиться в нефрологическом отделении под наблюдением.

2 вариант - пациент машиной скорой помощи из нефрологического отделения доставлялся в хирургический стационар другого лечебного учреждения, ему производилось оперативное вмешательство, затем пациент наблюдался в течение 2 часов и скорой помощью доставлялся назад в нефрологическое отделение для дальнейшего лечения, в том числе заместительной почечной терапией.

3 вариант – пациент поступал в хирургическое отделение, оперировался на базе отделения сосудистой хирургии, выписывался на амбулаторное лечение.

4 вариант - пациент переводился из нефрологического стационара на койки отделения сосудистой хирургии, оперировался и через несколько дней переводился назад в нефрологию.

Средняя продолжительность госпитализации составляла 4 дня для хирургического стационара и 9 - для нефрологического.

Из опыта применения перечисленных вариантов маршрутизации следует, что два последних способа наиболее эффективны. Третий вариант подходит для соматически не отягощенных до диализных пациентов. Четвертый вариант предпочтителен для, пациентов уже получающих лечение гемодиализом на ЦВК. Первый вариант можно рассматривать для соматически отягощенных пациентов нуждающихся в оперативном лечении. Второй вариант не удобен из-за зависимости от машин СМП для транспортировки пациентов.

Предоперационное обследование пациентов было стандартным и включало в себя следующие исследования: электрокардиограмма (ЭКГ), рентгенограмма легких, фиброгастроскопия, общий анализ крови, определение резус фактора, анализ на СПИД, анализ на сифилис, анализ на гепатиты, анализ мочи (при наличии).

Из специальных методов исследования применялись жгутовая проба, которая включала в себя наложение венозного жгута на плечо с визуальным картированием поверхностных вен предплечий обеих верхних конечностей, УЗДС, ангиография. Всем первичным пациентам проводилась жгутовая проба, при ее не информативности УЗДС. Пациентам, идущим на повторные вмешательства, в 100% случаев проводилось УЗДС, и ангиография по показаниям.

Следует отметить, что УЗДС является «золотым стандартом» как в пред-, так и в послеоперационной диагностике пациентов. С помощью данного метода можно не только судить о диаметре сосудов, но и узнать их ход, глубину залегания, измерить скорость кровотока, судить о наличии или отсутствии стеноза и о его гемодинамической значимости. Рисунок 10 соответствует результату УЗДС артерии предплечья.

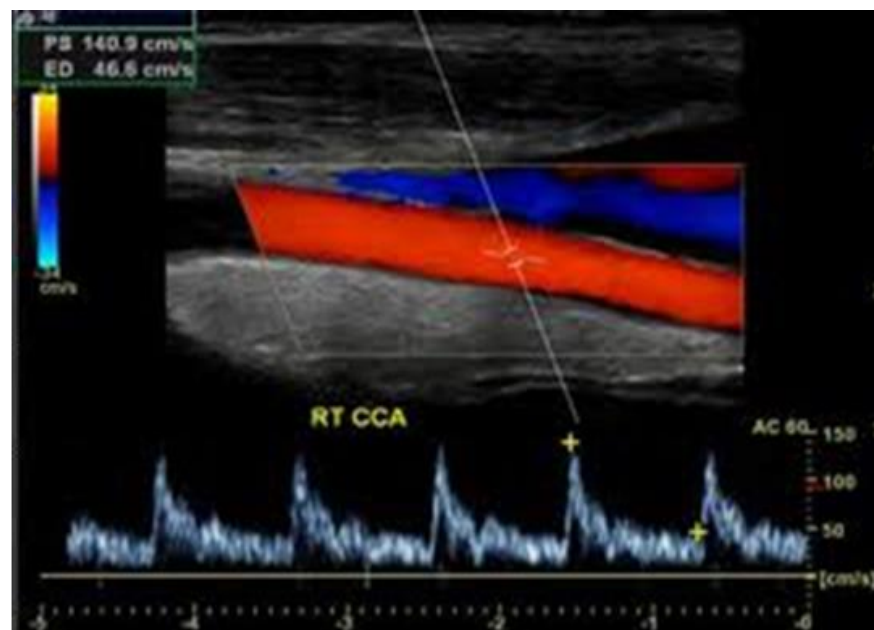


Рисунок 10 - УЗДС артерия и вена предплечья до операции

Результату УЗДС функционирующей АВФ нижней трети предплечья соответствует рисунок 11.

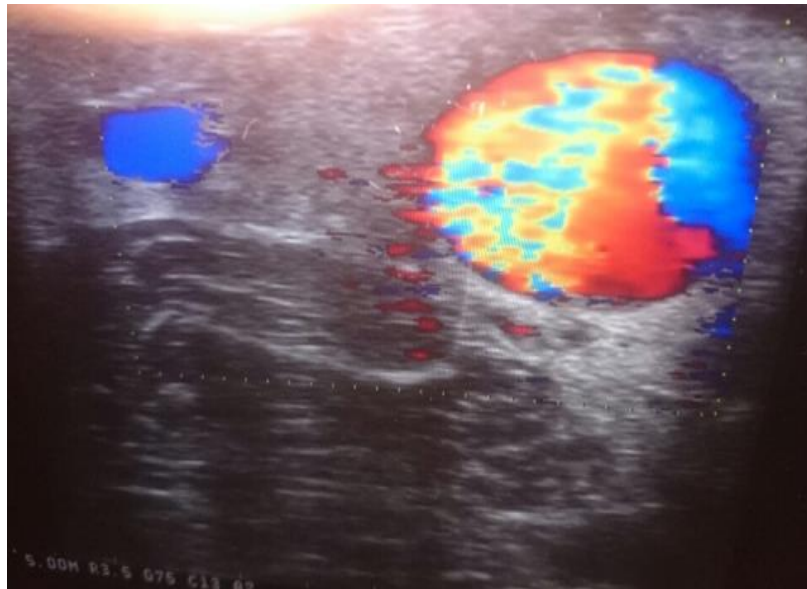


Рисунок 11 - Фистульная вена с кровотоком

Данные исследования необходимы для измерения диаметров артерии и вены, а так же для визуализации притоков и картирования системы поверхностных вен, отсутствия тромбоза поверхностных и глубоких вен верхних конечностей. В настоящее время считается, что минимально пригодным значением диаметра для формирования АВФ является 2 мм.

Сроки формирования ПСД у до диализных пациентов устанавливались индивидуально с учетом показателей клубочковой фильтрации (>15 мл/мин) и предполагаемого выхода их на заместительную почечную терапию и в среднем составляли 6 - 9 месяцев. Такие сроки обусловлены не столько созреванием фистулы, что происходит гораздо раньше, сколько вероятностью тромбоза в ближайшем послеоперационном периоде и возможными повторными реконструкциями. Эти пациенты наблюдались нами ежемесячно с УЗИ контролем по показаниям.

Если сосудистый доступ формировался диализным пациентам с ЦВК, то сроки начала работы на фистуле полностью зависели от скорости ее созревания и иногда составляли 7 дней у худых пациентов с хорошо выраженной системой поверхностных вен и артерий верхних конечностей. Максимальное время составляло 3 месяца, если по окончании этого срока не удавалось провести диализ адекватно, доступ считался не состоятельным и подлежал реконструкции.

Средние сроки формирования ПСД, то есть возможность проводить на нем диализ, были следующие, в зависимости от вида ПСД:

- нативная АВФ - 2 недели;
- сосудистый протез - 1 месяц;
- вена после транспозиции - 1 месяц;
- реконструкция анастомоза с сохраненной фистульной веной - 1 день;
- РЭД фистульной вены - 1 день.

Первые пункции ПСД выполнялись только опытными сотрудниками и проводили низкоскоростной вводный сеанс гемодиализа начиная с 250 мл/мин, прибавляя скорость индивидуально, смотря на показатели давления в артериальной и венозной магистрали аппарата «искусственная почка».

Если пациента диализировали на ЦВК, и ему формировали ПСД, то ЦВК удаляли только после трех адекватно проведенных сеансов гемодиализа.

На начальном этапе хирургии ПСД анастомоз накладывался бок лучевой артерии в бок цефалической вены в соответствии с рисунком 12. С тех пор данный вид ПСД претерпел множество модификаций, но нативная АВФ на сегодняшний день остается золотым стандартом в хирургии сосудистого доступа.

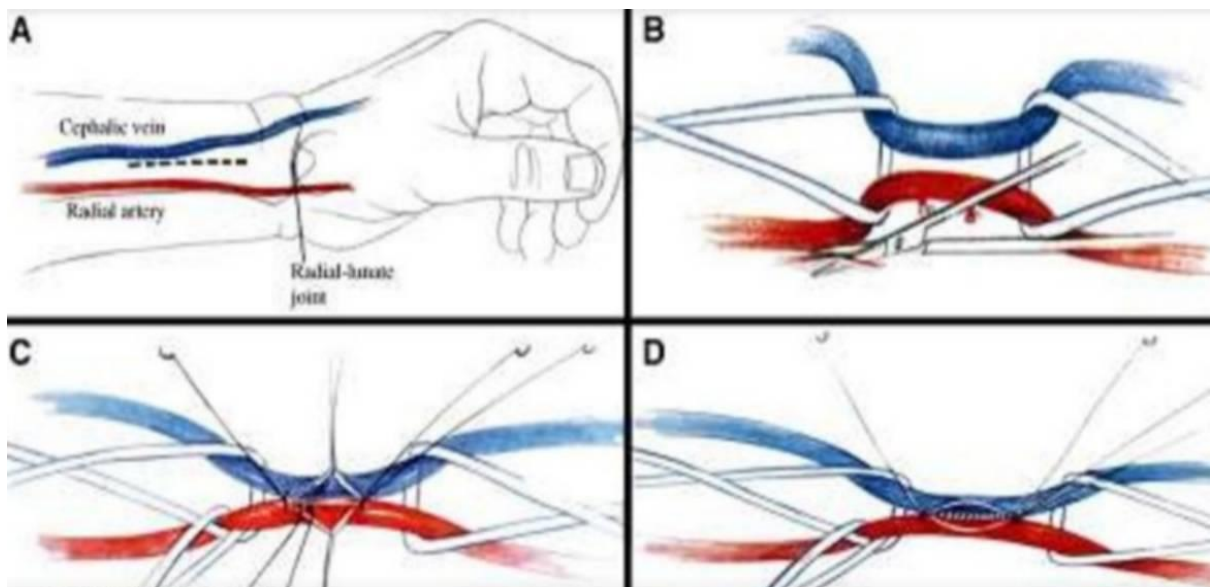


Рисунок 12- Нативная АВФ «бок в бок». H Scholz -2019. Сосудистый доступ в гемодиализе

За указанный период было выполнено 1280 наитивных АВФ, что составило 55% от общего количества оперативных вмешательств. Существует четыре основных разновидности анастомозов при данных оперативных вмешательствах.

1. Конец артерии в конец вены.
2. Конец вены в бок артерии.
3. Конец артерии в бок вены.
4. Бок артерии в бок вены.

Два последних варианта нами не использовались. Они, на наш взгляд, в современной хирургии сосудистого доступа представляют только исторический интерес.

Свою хирургическую деятельность в данной области мы начинали с пяти операций в год. Естественно, говорить о каком то опыте на тот момент не приходилось, да и общероссийская тенденция в хирургии сосудистого доступа тогда заметно отличалась от сегодняшней.

Увеличение количества операций ежегодно было связано с ростом диализных мест и увеличением продолжительности жизни пациентов на диализе. Динамике количества оперативных вмешательств соответствует рисунок 13.

Количество вмешательств

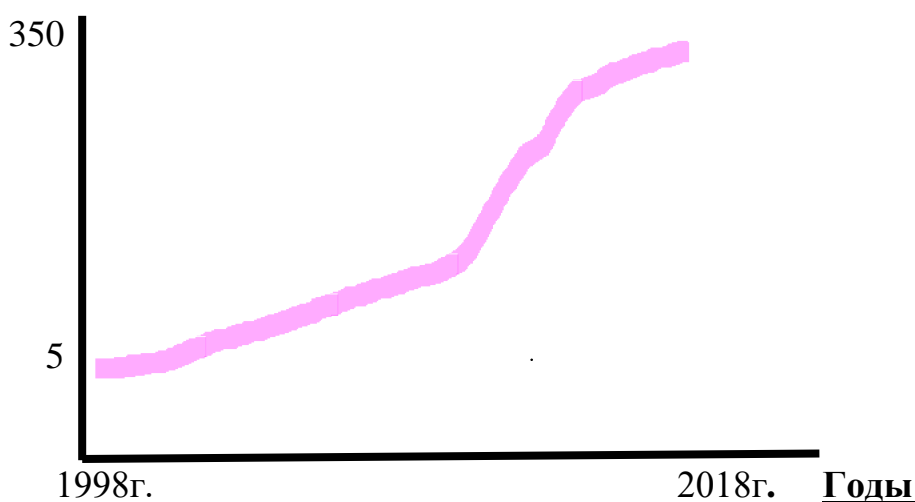


Рисунок 13 - Оперативная активность по годам

Как видно из рисунка, сначала имел место умеренный рост, затем, с открытием сначала районных, городских диализных центров и увеличения количества диализных мест с 42 до 330, количество операций резко возросло.

После 2016 года произошла незначительная стабилизация, которая сохраняется в настоящее время, но прирост количества проводимых вмешательств остается.

Достаточно интересно соотношение нативных АВФ к реконструкциям в соответствии с годами. Например, в 1998 году оно соответствует рисунку 14.

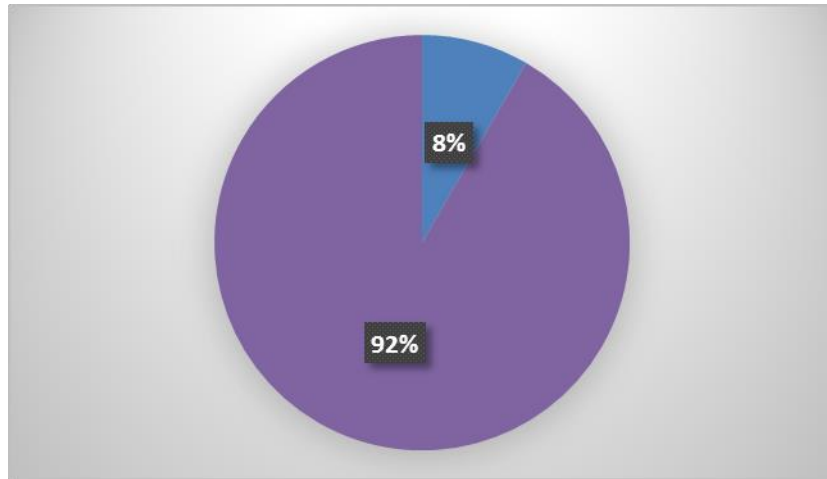


Рисунок 14 - Соотношение операций (1998 год)

Здесь 92% составляют нативные фистулы, а 8% - реконструкции.

В 2019 году, это соотношение изменилось и, как следует из рисунка 15, составило: нативных фистул - 35%, а реконструкций - 65%.

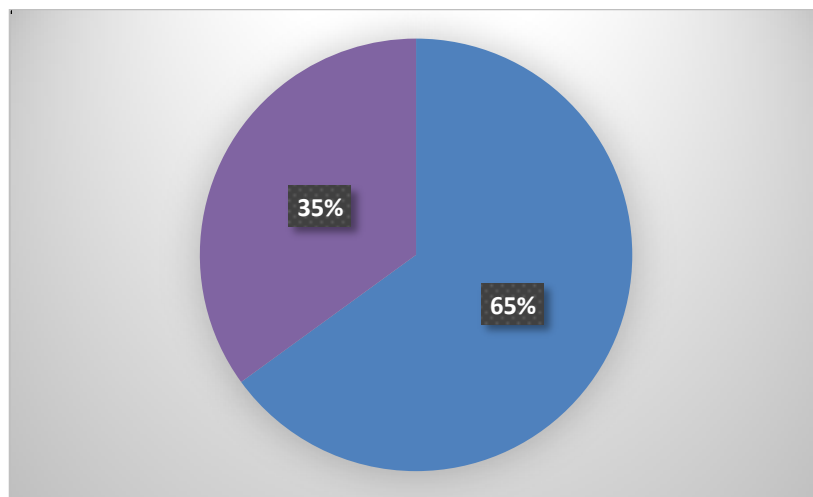


Рисунок 15 - Соотношение операций (2019 год)

Такое увеличение количества реконструктивных вмешательств является не следствием снижения качества выполнения нативных АВФ, а приростом общего

числа пациентов и удлинением сроков их пребывания на диализе. Тенденция эта не только общероссийская, но и мировая.

На начальном этапе хирургической деятельности (до 2002 года) все нативные АВФ производились нами с техникой наложения анастомоза конец вены в конец артерии. Данное обстоятельство обусловлено малым количеством оперативных вмешательств (5 - 7 в год) и, как следствие, отсутствием необходимого опыта и знаний в данной области.

В дальнейшем эта позиция была пересмотрена, и по настоящее время все первичные оперативные вмешательства по формированию АВФ выполняются нами наложением анастомоза конец вены в бок артерии. Как и многие хирурги, занимающиеся обсуждаемой проблемой, мы считаем такой тип анастомоза наиболее оправданным, поскольку скоростные показатели в нем значительно превышают таковые в других типах анастомозов. Объемный кровоток в таких анастомозах может достигать 1200 - 1500 мл/мин.

Данное обстоятельство обусловлено тем, что кровоток в фистульной вене формируется не только за счет проксимального отдела лучевой артерии - центрального кровотока, но и за счет ретроградного кровотока из дистального отдела лучевой артерии, который, как правило, носит пульсирующий характер при наличии замкнутой ладонной дуги.

Следует отметить, что в некоторых клиниках до сих пор приоритетным является способ формирования анастомоза конец вены в конец артерии. Мы не видим в этом ничего плохого, поскольку сроки созревания и работы, а также функциональные возможности (проведение адекватного гемодиализа), примерно сопоставимы с анастомозом конец вены в бок артерии.

В некоторых работах указывается на более ранние сроки созревания фистул сформированных с помощью анастомозов конец вены в бок артерии за счет более высоких скоростных показателей (23). Мы не проводили таких наблюдений, и считаем, что время созревания АВФ зависит не только от скорости кровотока, но еще и от таких факторов как глубина залегания вен предплечья, характер их строения (рассыпной или стволовой тип), системное артериальное давление,

наличие или отсутствие аритмий, сопутствующей патологии, сердечная фракция выброса.

Анастомозы конец в конец мы продолжаем накладывать при повторных реконструкциях, когда сопоставить артерию с веной адекватно не удастся и приходится выделять лучевую артерию на протяжении, резецировать и формировать данный анастомоз.

За весь указанный выше период при формировании нативных АВФ нами произведено 1199 оперативных вмешательств, при помощи формирования анастомоза конец вены в бок артерии, и 658 оперативных вмешательств, при помощи формирования анастомоза конец вены в конец артерии. Анастомозы выполнялись, по возможности, на не доминантной руке с учетом венозной и артериальной анатомии. Если тип строения и диаметр вен, а так же состояние лучевой артерии был гораздо предпочтительнее на доминантной руке, то для формирования АВФ использовалась эта конечность.

Перед операцией обязательно проводились жгутовая проба, пальпация пульса на лучевой, локтевой и плечевой артериях обеих верхних конечностей. Так же измерялось и сравнивалось системное артериальное давление на обеих верхних конечностях. УЗИ проводилось пациентам с повышенным индексом массы тела, с отсутствием четкой визуализации вен при жгутовых пробах, при сомнительном пульсе на лучевой артерии и у большинства пациентов с сахарным диабетом. Основными критериями ультразвуковой адекватности были указанные выше минимальные диаметры артерии и вены, а так же объемный кровоток по лучевой артерии >300 мл/мин.

Оперативное вмешательство проводилось в нижней трети предплечья как можно ближе к кисти. Рисунок 16 соответствует анастомозу «конец в конец», который использовался при формировании ПСД.



Рисунок 16 - Анастомоз «конец в конец»

Анастомозу «конец в бок» который в основном использовался нами, соответствует рисунок 17.



Рисунок 17 - Анастомоз «конец в бок»

После формирования анастомоза вена всегда визуализировалась максимально в проксимальном направлении, освобождалась от прилежащих тканей, имеющиеся притоки резецировались, оценивалось наличие или отсутствие перекручивания. Выявлялось наличие или отсутствие систолического шума/дрожания на фистульной вене.

При идеальных условиях шум можно было ощутить через кожные покровы в проекции фистульной вены. Отсутствие шума обычно говорит о наличии какого-либо препятствия по ходу фистульной вены. Это либо перекручивание

вены, либо сдавление окружающими тканями, либо не диагностированный тромбофлебит. Методы устранения данной проблемы зависят от ее непосредственных причин.

Достаточно часто в нижней трети предплечья цефалическая вена, точнее ее основной ствол, получается из слияния двух равнозначных притоков. В таких случаях, особенно у возрастных пациентов, мы формировали анастомоз в нижнесредней трети предплечья в соответствии с рисунками 18 - 21.

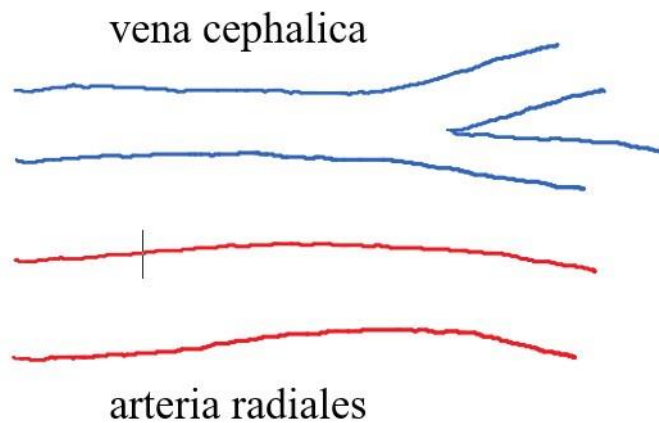


Рисунок 18 - Лучевая артерия и головная вена

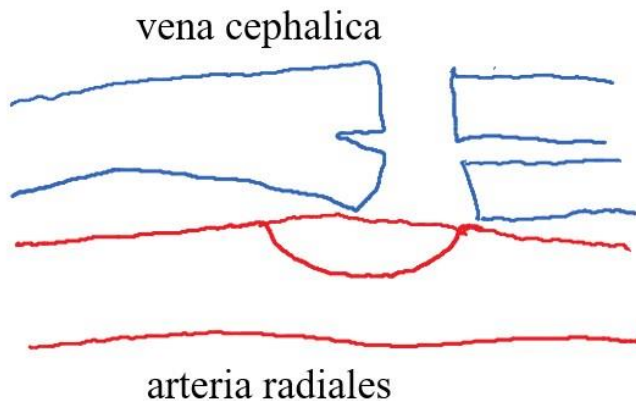


Рисунок 19 - Резекция вены, артериотомия

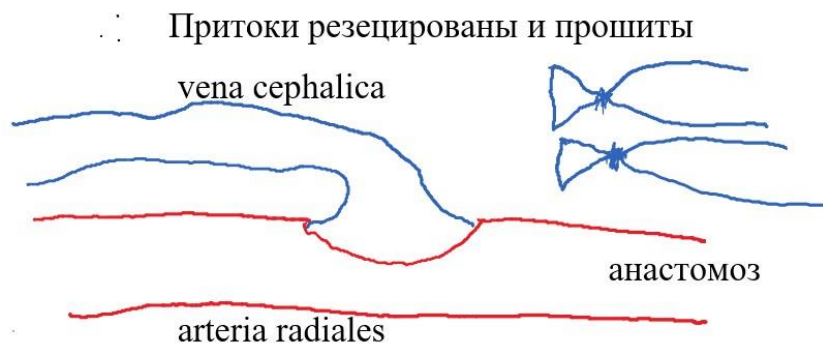


Рисунок 20 - Схема окончательного вида операции



Рисунок 21 - Фото анастомоза - окончательный вид

С помощью данной техники формируется широкая площадка на конце вены с воронкообразным расширением, это в свою очередь дает расширение вены непосредственно у анастомоза, что служит профилактикой стенозов в данной зоне. На этом же принципе основано строение некоторых синтетических сосудистых протезов, в том числе используемых и у диализных пациентов, и имеющих так называемую «лапку» то есть расширение, для профилактики стенозов при формировании дистальных анастомозов.

Основным недостатком данного метода является укорочение венозной зоны пригодной для пункций, так как не редко приходится формировать такой анастомоз практически в средней трети предплечья. Исходя из этого, данный метод больше пригоден для возрастных пациентов.

При наложении анастомоза конец вены в бок артерии непосредственно у кисти использовалось два варианта его формирования в соответствии с рисунками 22 - 25.

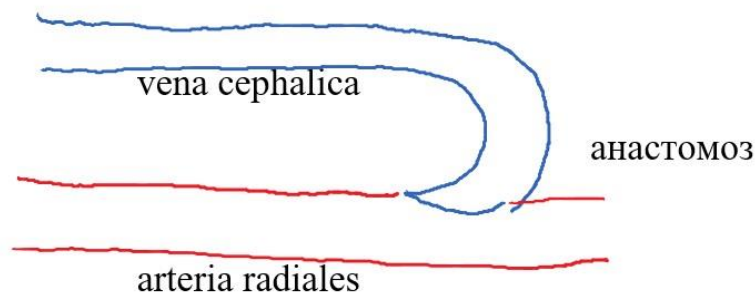


Рисунок 22 – Схема анастомоза с петлей



Рисунок 23 - Фото анастомоза с петлей

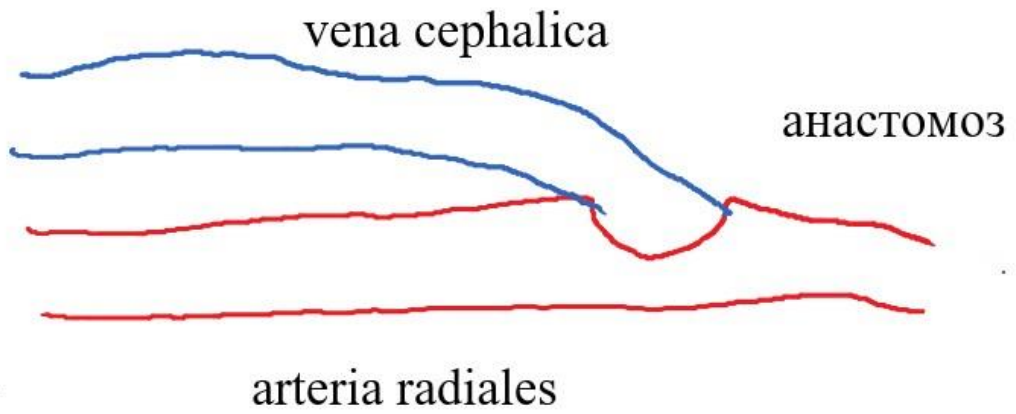


Рисунок 24 – Схема линейного анастомоза



Рисунок 25 - Фото линейного анастомоза

При сравнении гемодинамических характеристик, сроков созревания, адекватности гемодиализа и длительности эксплуатации нами не были обнаружены различия между этими вариантами анастомозов. Единственным достоинством первого варианта мы считаем тот факт, что при формировании стенозов фистульных вен, мог использоваться достаточно удобный доступ через пункцию плечевой артерии для проведения диагностической ангиографии и ангиопластики стенозов. При втором варианте анастомоза через данный доступ возможно проведение только диагностической ангиографии.

Мы не считаем целесообразным наложение АВФ в анатомической табакерке. С каждым годом повышаются требования к скоростным показателям проведения гемодиализа, и в настоящее время данный показатель составляет в среднем 300-400 мл/мин. При таких режимах данный вид АВФ, как правило, не способен соответствовать предъявляемым требованиям. У нас имеется опыт формирования таких фистул у 14 пациентов. В скором времени (в сроки до года) 11-и пациентам пришлось переключать анастомоз в нижнюю треть предплечья по указанным выше причинам, причем во всех случаях фистулы хорошо функционировали. И лишь у 3-х пациентов в течение 4-5 лет проводился адекватный гемодиализ. Мы считаем, что для данной операции нужен очень тщательный отбор пациентов с практически идеальными сосудами. Все анастомозы накладывались по типу конец вены в бок артерии.

У некоторых пациентов нативную АВФ приходилось накладывать в средней и верхней трети предплечья. Причины для этого были следующие:

- гипотония;
- неудовлетворительный диаметр артерий и вен;
- рассыпной тип венозной системы;
- сахарный диабет (диабетическая ангиопатия);

На рисунке 26 показан этап формирования нативной АВФ в области локтевого сгиба.



Рисунок 26 - «Высокая» фистула

При формировании таких фистул мы выделяли плечевую артерию и кубитальную вену. Кубитальная вена, обычно отдает перфорант в систему глубоких вен предплечья и затем делится на цефалическую и базилярную вены плеча. Базилярная вена уходит под фасцию, поэтому для пункции пригоден лишь начальный ее сегмент на протяжении примерно 3 см.

Обычно мы резецировали перфорант и накладывали анастомоз конец кубитальной вены в бок плечевой артерии. Делалось это для ликвидации артериального сброса в систему глубоких вен предплечья и перераспределение его в систему поверхностных вен - базилярной и цефалической. Это способствует более быстрому созреванию АВФ и в последующем дает возможность проведение ПГД на высоких скоростях. При наличии адекватной цефалической вены, на ней можно работать спустя 7-10 дней после оперативного вмешательства.

Операция по формированию «высокой» фистулы выполняется по схемам в соответствии с рисунком 27 и рисунком 28.

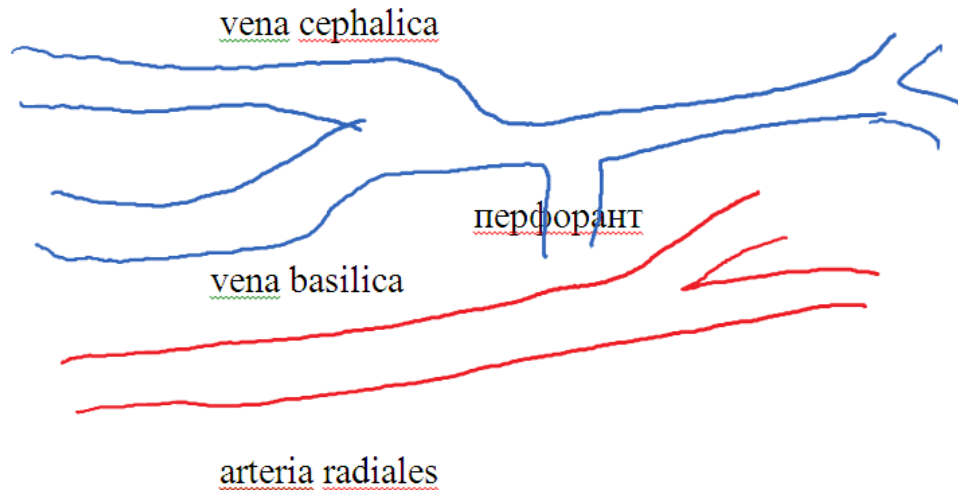


Рисунок 27 – Схема сосудов предплечья.

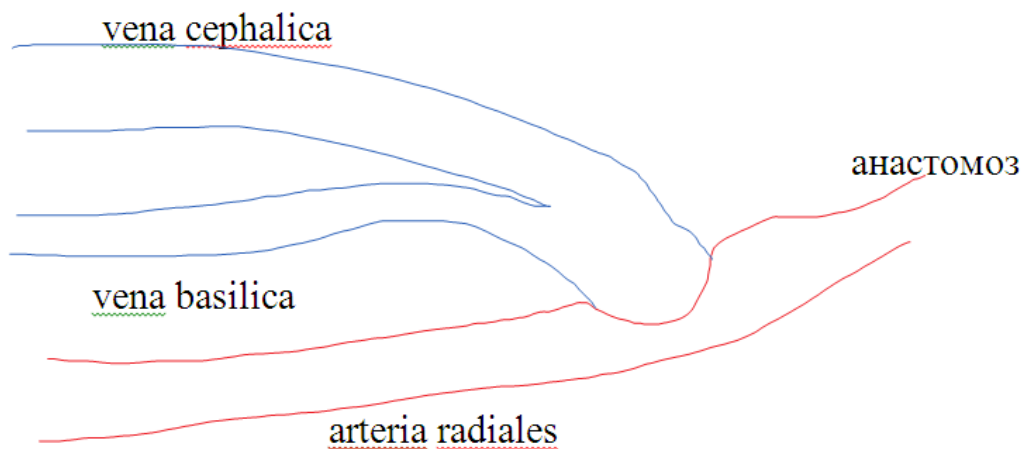


Рисунок 28 – Схема «высокой» фистулы

Еще одной разновидностью нативной АВФ является формирование ее с использованием локтевой артерии и базилярной вены в нижней трети предплечья. Это производится в тех случаях, когда нет возможности для создания классического варианта АВФ.

Чисто технически данный метод мало чем отличается от формирования обычной радиальной фистулы. Разрезом в нижней трети предплечья выделяются локтевая артерия и базилярная вена, и накладывается анастомоз конец вены в бок артерии. Недостатком метода является тот факт, что в последующем имеются определенные неудобства при пункции базилярной вены, которая проходит по задней поверхности предплечья, и выполняется в соответствии с рисунком 29.



Рисунок 29 - Пункция базилярной фистулы

Мы произвели всего 11 таких вмешательств, но считаем данный вариант вполне приемлемым при наличии определенных условий.

Все вмешательства по формированию нативных АВФ мы проводили под местной анестезией 0,5% раствором новокаина при отсутствии аллергии. В тех случаях, когда имелась аллергия на новокаин, в любом ее проявлении, использовался лидокаин 1% или наропин. Исключение послужили три ребенка в возрасте 9, 11 и 16 лет, которым потребовался внутривенный наркоз в связи с эмоционально-лабильным статусом.

Стандартно, при всех оперативных вмешательствах по формированию или реконструкции ПСД пациент находился в положении лежа на спине с отведенной под 90 градусов рукой. Хирург и ассистент (при наличии) проводили вмешательство сидя. В ходе операции использовался стандартный микрососудистый набор инструментов, моно- и биполярная диатермокоагуляция. Анастомоз формировался нитью пролен 6.0 или 7.0. Оптика нами не использовалась.

Повторные вмешательства переносят подавляющее большинство пациентов, которые получают лечение заместительной почечной терапией. Некоторые за

свою «диализную жизнь» подвергаются различным реконструкциям более 15 раз. Показаниями для них являются дисфункция либо полное прекращение функционирования ПСД. Причиной последнего обстоятельства является тромбоз АВФ. Из нашего опыта следует, что показания для проведение такого оперативного вмешательства, как изолированная тромбэктомия из АВФ, очень ограничены. Оно будет, скорее всего, эффективным в тех случаях, когда причиной тромбоза послужили следующие обстоятельства:

- гипертермия;
- дегидратация;
- механическое воздействие (сдавление);
- гиперкоагуляция.

Если причиной тромбоза является стеноз, то тромбэктомия будет не эффективна, так как в данном случае не устраняется основная причина тромбоза. Наиболее частой локализацией стенозов являются:

- анастомозы;
- места пункций;
- подключичные вены после длительного пребывания в них диализных катетеров.

Стеноз образуется за счет гиперплазии неоинтимы и когда он становится гемодинамически значимым (70 и более процентов) риск тромбоза ПСД резко возрастает. Вот почему так важно обращать внимание на жалобы врачей диализных центров, когда только начинают появляться такие предвестники дисфункции ПСД как синдром рециркуляции, повышенное венозное сопротивление, не адекватный забор крови, невозможность проведения сеанса на прежней скорости. Если диагностировать вовремя это паталогическое состояние, то есть возможность проведения коррекции ПСД до возникновения тромбоза. Золотым стандартом в диагностике данной патологии является УЗИ.

Приоритетным направлением в хирургии таких проблем в настоящее время являются рентгенэндоваскулярные методы - ангиопластика и стентирование. Ангиопластика производится баллонами высокого давления типа «кон-квест»,

способных создавать давление внутри баллона порядка 30 атмосфер. Диаметр и длина баллона подбираются индивидуально, в зависимости от диаметра вены и протяженности стеноза. Стентированию подлежат в основном стенозы и окклюзии подключичных вен после реканализации и ангиопластики. Ближайшие результаты особенно после ангиопластики фистульных вен, а именно их стенозов в местах пункций, достаточно хорошие. Гораздо сложнее обстоит дело со стенозами зоны анастомозов. Здесь часто бывает проще и надежнее сформировать новый анастомоз из небольшого разреза на 2-3 см выше.

Рентгенэндоваскулярный метод уже занял свою нишу в хирургии сосудистого доступа и показания для его проведения продолжают расширяться. Вот одно из наших клинических наблюдений.

Пациент С. 64 лет диагноз хроническая болезнь почек 5 ст. в следствии гломерулонефрита, на гемодиализе 6 лет, в анамнезе 4 операции по формированию постоянного сосудистого доступа на левой верхней конечности, последнее оперативное вмешательство выполнено 2 года назад в объеме транспозиции базилярной вены левого плеча. Был направлен врачами диализного центра, поводом для консультации послужила диализная рециркуляция более 50%. При ультразвуковом исследовании был выявлен гемодинамически значимый стеноз средней трети фистульной вены. Пациент был госпитализирован в отделение сосудистой хирургии, где ему была произведена ангиография с подтверждением результатов УЗИ, после чего имела место успешная ангиопластика.

Ангиопластика стеноза базилярной фистульной вены в месте пункций области плеча проводится в соответствии с рисунками 30 – 32.



Рисунок 30 - Стеноз базилярной фистульной вены



Рисунок 31 - Баллонная ангиопластика



Рисунок 32 - Результат ангиопластики

В настоящее время данный пациент продолжает получать лечение программным гемодиализом с рециркуляцией менее 7%. Сочетание эндоваскулярного и открытого вмешательств у одного пациента в ходе одной операции носит название гибридного оперативного вмешательства. Это очень выгодный тандем, как для хирурга, так и для пациента.

То, что нельзя исправить каким-то одним способом, можно исправить с помощью их сочетаний. Поэтому данное направление в хирургии сосудистого доступа, безусловно, должно быть приоритетным. Приведем собственный пример такого сочетанного хирургического лечения одного из пациентов.

Пациентка Л. 38 лет на диализе 6 лет, диагноз ХБП - 5 ст. в следствии поликистоза, в анамнезе 7 оперативных вмешательств по поводу формирования и реконструкции постоянного сосудистого доступа. Последняя операция 6 месяцев назад в объеме имплантации сосудистого протеза на правое плечо. Пациентка направлена в отделение сосудистой хирургии по экстренным показаниям. Поводом послужил тромбоз сосудистого протеза.

Пациентка госпитализирована, в качестве сосудистого доступа ей был имплантирован центральный венозный катетер в яремную вену справа. Проведен сеанс заместительной почечной терапии. Далее оперативное вмешательство - тромбэктомия из протеза катетером Фогарти.

При проведении данной манипуляции сразу насторожил не совсем удовлетворительный ретроградный венозный кровоток, и то обстоятельство, что физиологический раствор с гепарином вводился в проксимальном направлении с определенным усилием. Сложившаяся ситуация давала основания предположить возможность наличия препятствия проксимальнее протеза, то есть возможность стеноза одной из центральных вен. Тромбэктомия из ССП с визуализацией тромботических масс проводилась в соответствии с рисунком 33 и рисунком 34.



Рисунок 33 - Выделен сосудистый протез



Рисунок 34 - Проведена тромбэктомия

После наложения сосудистого шва и включения кровотока протеза была проведена пункция протеза, установлен интродьюсер и проведено ангиографическое исследование. Выявлен стеноз подмышечной вены. Баллоном высокого давления «конквест» была произведена ангиопластика на давлении 35 атмосфер с довольно большим остаточным стенозом более 50%. Данные этапы оперативного вмешательства проводились на С-дуге в соответствии с рисунками 35 - 37.

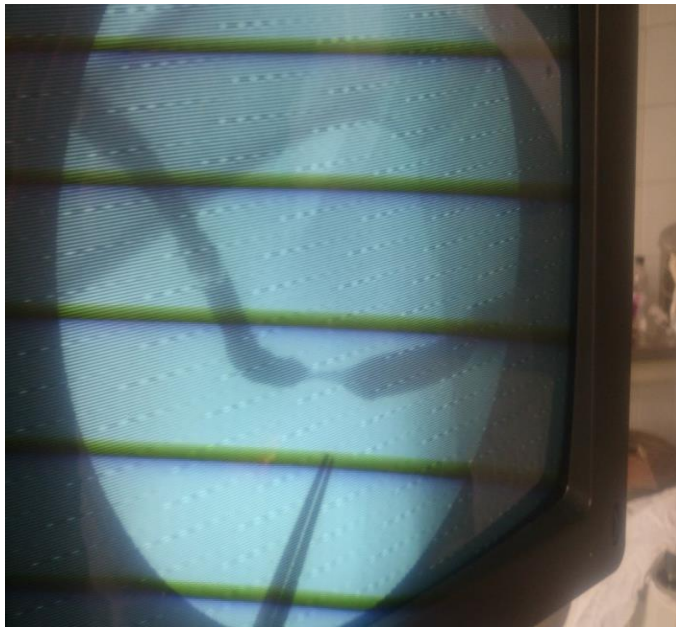


Рисунок 35 - Стеноз подмышечной вены



Рисунок 36 - Ангиопластика подмышечной вены



Рисунок 37 - Остаточный стеноз

Было принято решение о стентировании подмышечной вены самораскрывающимся стентом, с последующей дилатацией тем же баллоном. Данная манипуляция проводилась в соответствии с рисунком 38 и рисунком 39.

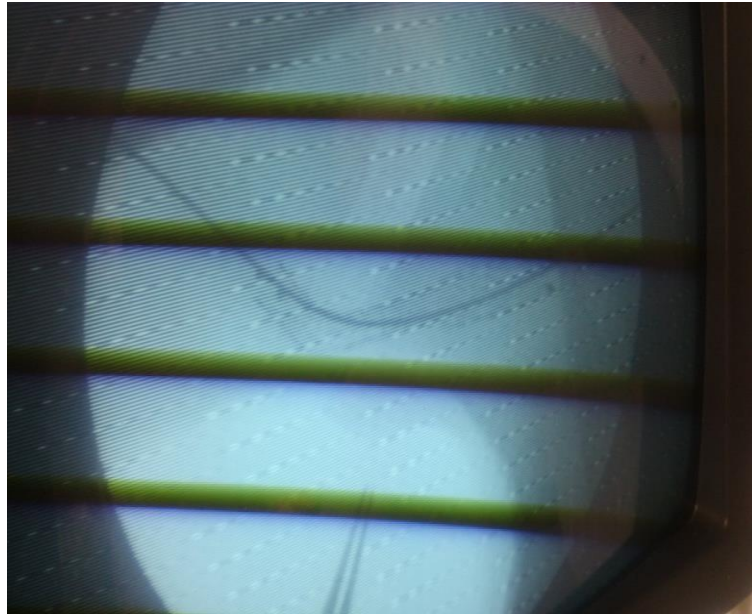


Рисунок 38 - Установка стента в подмышечную вену



Рисунок 39 - Конечный результат

Через 5 суток от момента операции пациентке был начат гемодиализ на сосудистом протезе, и после трех успешных сеансов центральный венозный катетер был удален.

Когда эндоваскулярное или гибридное вмешательство выполнить невозможно по каким-либо причинам, проводятся открытые хирургические

операции. Они могут проводиться как с использованием различных синтетических материалов (протезы, заплаты), так и без них. Мы считаем, что прежде чем перейти к использованию синтетических сосудистых протезов необходимо исчерпать весь ресурс собственных сосудов пациента, так как свои ткани всегда приоритетнее инородного тела, и выживаемость нативных фистул выше, чем синтетических сосудистых протезов. Наличие инородного тела в организме пациента постоянно контактирующего с кровотоком и внешней средой создает идеальные условия для развития гнойно-септических осложнений.

Для удобства все повторные вмешательства мы разделили на следующие группы в зависимости от причин их выполнения.

1. Операции при тромбозах и стенозах:

- реконструкции анастомозов (формирование новых);
- транспозиции вен;
- пластики сосудов;
- тромбэктомии;
- имплантация сосудистого протеза ¹;
- другая реконструкция ²;
- ангиопластики и стентирования.

2. Операции при синдроме обкрадывания:

- дозированные сужения;
- перевязки сосудов;
- обходные реконструкции.

3. Операции при аневризмах:

- перевязка;
- резекция аневризмы;
- Аневризморафии.

4. Операции при нагноениях:

- закрытие ПСД с формированием нового;
- дренирование с выжидательной тактикой.

5. Операции при кровотечениях (ургентная хирургия):

- ушивание дефекта;
- закрытие ПСД;
- другая реконструкция.

6. Операции при синдроме рециркуляции:

- открытые операции;
- эндоваскулярные вмешательства.

Примечания

1 - Имплантация сосудистого протеза может проходить и как первичная операция, но все-таки в подавляющем большинстве случаев она производится как повторная из-за исчерпания ресурса собственных тканей.

2 - Под термином «другая реконструкция» подразумевается операция, которая выполняется только у данного конкретного пациента в зависимости от имеющихся обстоятельств и не может быть отнесена к стандартным вмешательствам, приведенным в нашей классификации. Приводим один из примеров.

Пациент, 52 года, обратился с жалобами на неадекватную диализную терапию. Объективно это проявлялось в синдроме диализной рециркуляции 70%, поэтому постоянно имели место гиперкалиемия и гиперазотемия. Данные показатели иногда достигали критических значений, и высокоскоростной диализ до 450 мл/мин не мог решить данной проблемы. При УЗДС было выявлено следующее: анастомоз в нижней трети предплечья состоятелен, далее в 3 см от анастомоза фистульная вена принимала крупный приток. После этого притока фистульная вена аневризматически расширялась. Фактически это был «слепой мешок», который функционировал только благодаря разработанному притоку на предплечье.

Для того чтобы данный сосудистый доступ был пригоден для проведения адекватной заместительной почечной терапии, необходимо было обеспечить хороший отток. Для этого была произведена операция переключения фистульной вены в систему глубоких вен плеча. Под местной анестезией разрезом в области

локтевого сгиба была выделена плечевая вена диаметром 5 мм. Выделен также конечный отдел фистульной вены, где диаметр ее составлял еще 7 мм. Сосуды резецированы, и наложен анастомоз «конец в конец» диализной вены с плечевой веной, в соответствии с рисунком 40.



Рисунок 40 - Анастомоз плечевой вены с фистульной

Из дополнительного разреза в нижней трети предплечья резецирован крупный приток диаметром 5 мм. На следующий день гемодиализ был проведен на реконструированной фистуле с рециркуляцией 7% и нормальными показателями калия, мочевины и креатинина в конце сеанса заместительной почечной терапии. В отдаленном периоде (до 6 мес.) фистула функционирует, осложнений не отмечено.

Наиболее простым повторным реконструктивным вмешательством является формирование нового анастомоза, вследствие его стеноза или тромбоза. Обычно делается разрез на 2-3 см выше предыдущего и формируется новый анастомоз конец артерии в бок вены, либо конец артерии в конец вены. Если ретроградного кровотока из лучевой артерии нет и получить его не удастся, то артерия резецируется и формируется анастомоз конец в конец. При наличии продолженного тромба в фистульной вене производится тромбэктомия с помощью катера Фогарти либо простого выдавливания. Используется местная анестезия, как и при формировании нативной АВФ. На рисунке 41 показан один из таких случаев.



Рисунок 41- Реконструкция анастомоза

Транспозиции вен производятся в тех случаях, когда они расположены слишком глубоко, и не доступны для пункций. Предпосылкой для транспозиции вен, является либо их нормальное глубокое анатомическое расположение (плечевая вена, базилярная вена), либо особенности телосложения пациента. Иногда такая вена, как *сerhalica*, не доступна для пункции из-за выраженного слоя подкожной жировой клетчатки.

Смысл данных вмешательств один - сделать вену доступной для пункции. Принципы выполнения данных вмешательств похожи, и заключают в себя выделение вены на протяжении, резекция всех притоков, гидравлическая препаровка вены, укладывание ее на новое место и формирование АВА, если оперативное вмешательство проходит в один этап. Производятся они как на плече, так и на предплечье. Анестезия здесь может быть разная, должны учитываться многие факторы, в том числе желание пациента. На наш взгляд приоритет выстраивается следующим образом:

1. Анестезия плечевого сплетения;
2. Внутривенный или эндотрахеальный наркоз;
3. Местная анестезия.

Если есть возможность, то начинать надо с вен предплечья используя их ресурс максимально. То есть последовательность выполнения оперативных вмешательств должна проходить по принципу снизу вверх, как и при формировании обычных АВФ. На рисунке 42 показана транспозиция v.сerhalica на предплечье.

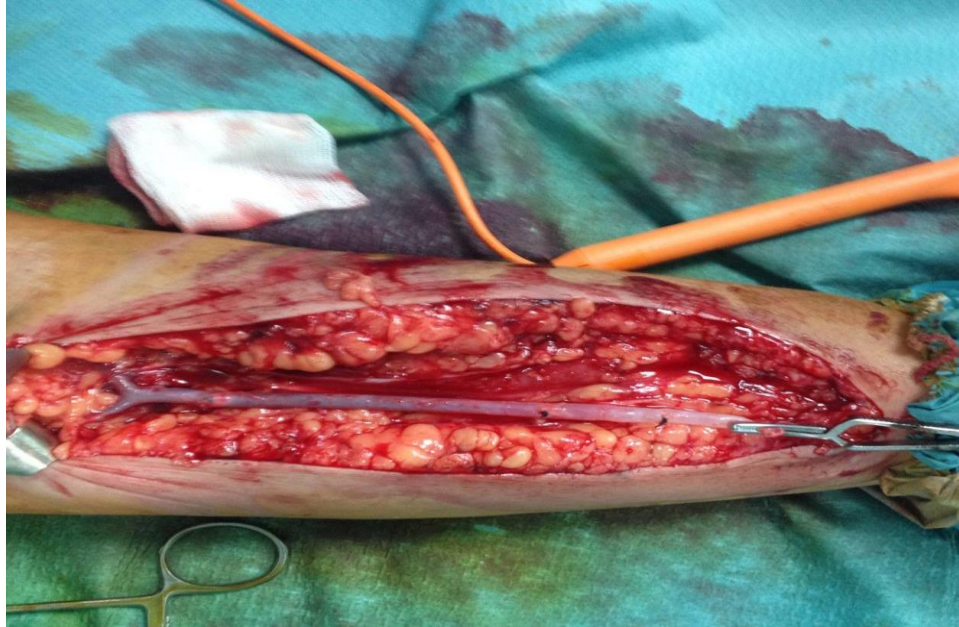


Рисунок 42 - Транспозиция вены предплечья

Анастомоз в данной ситуации можно накладывать как с лучевой артерией, тогда вена будет иметь прямолинейный ход, так и с плечевой артерией в соответствии с рисунком 43. В этом случае вена примет ход петли под кожей.



Рисунок 43 - Транспозиция вены петлей

После того как ресурс вен предплечья будет исчерпан следует переходить к венам на плече.

На рисунке 44 показана выделенная и подготовленная к транспозиции базилярная вена правого плеча.

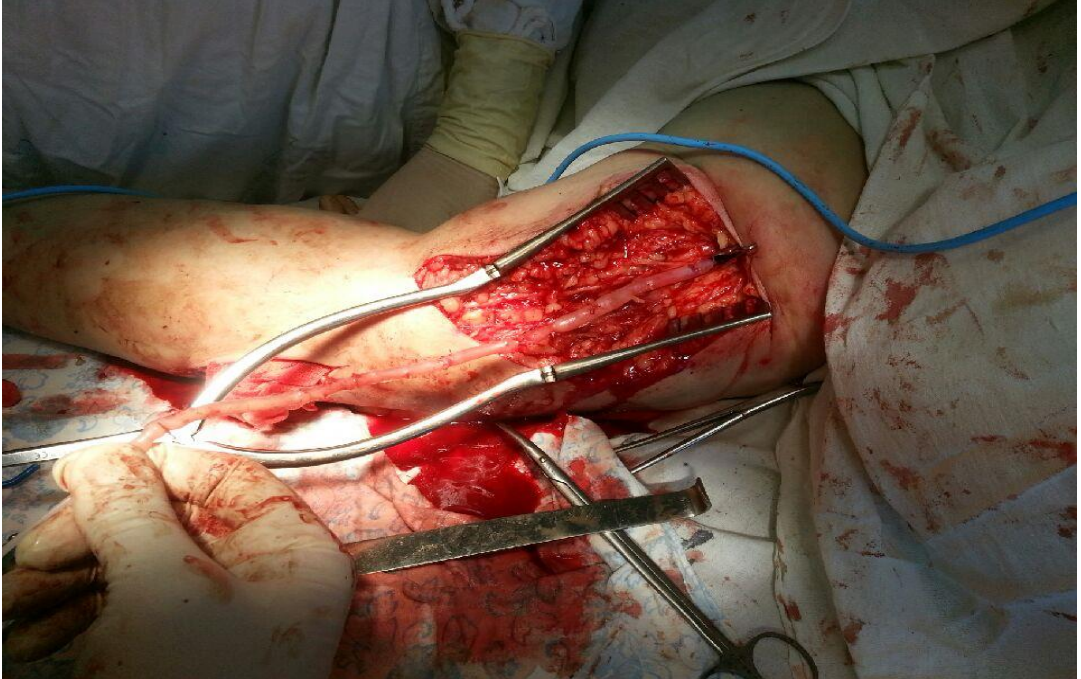


Рисунок 44 - Транспозиция базилярной вены

При отсутствии пригодных для формирования ПСД поверхностных вен, можно использовать глубокие вены плеча. На рисунке 45 показана транспозиция плечевой вены после ее «созревания».



Рисунок 45 - Транспозиция плечевой вены

Результату операции соответствует рисунок 46.



Рисунок 46 - Вид после операции

Открытые пластики сосудов производят тогда, когда нет возможности выполнить рентгенэндоваскулярное вмешательство, направленное на удаление стеноза. Такие операции обычно проводят в тех случаях, когда стеноз сформирован в местах пункций фистульной вены. В качестве пластического материала используется либо аутовена, либо заплатка из синтетического материала. Цель таких вмешательств - ликвидация гемодинамически значимых стенозов фистульных вен. В связи с бурным развитием рентгенхирургии данный вид операций скоро может стать историческим фактом. Рисунок 47 соответствует аллопластике фистульной вены в месте стеноза.



Рисунок 47 - Аллопластика фистульной вены

Имплантация сосудистого протеза всегда крайний шаг. Как первичный, в виде исключения, ПСД может быть применен у пожилых людей с тучной конституцией или тяжелой сопутствующей патологией, такой как сахарный диабет. В основном данный вид вмешательств, производится пациентам после неоднократных реконструкций с уже исчерпанным резервом собственных сосудов. Мы считаем, если есть возможность, начинать нужно всегда с предплечья.

Вначале формируется венозный анастомоз либо с кубитальной веной, либо с плечевой. Приоритетом является первый вариант с кубитальной веной поскольку в результате артериальная кровь начинает попадать в цефалическую и базилярную вены плеча и во время эксплуатации сосудистого протеза происходит артериализация данных вен. Впоследствии, когда протез становится не пригодным, из этих вен может быть сформирован новый адекватный ПСД с уже готовыми для пункции венами. Рисунок 48 и рисунок 49 соответствуют классическому варианту формирования ПСД с помощью синтетического протеза на предплечье.

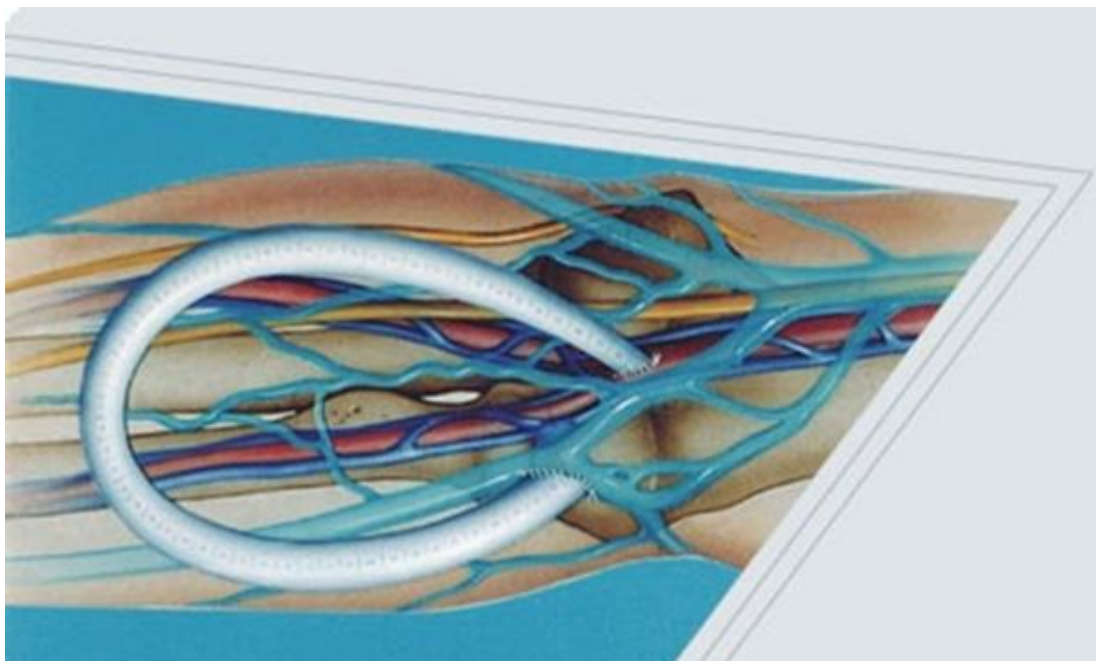


Рисунок 48 – Схема протеза на предплечье



Рисунок 49 - Фото протеза на предплечье

Если венозный анастомоз формируется с кубитальной веней, то анастомоз лучше накладывать непосредственно над перфорантом который соединяет кубитальную вену с системой глубоких вен предплечья. Данное обстоятельство улучшает отток и снижает венозное сопротивление, увеличивая тем самым срок службы ПСД. Исходя из опыта, можно сказать, что срок жизни протезов не зависимо от их позиции составляет 3 года. Самый большой срок составил 7 лет, самый маленький 5 месяцев.

При отсутствии возможности формирования протеза на предплечье используется плечо. Здесь также формируется петля в виде так называемой «чемоданной ручки». Сначала формируется венозный анастомоз в верхней трети плеча ближе к подмышечной впадине с плечевой веней, либо базилярной. Мы предпочитаем анастомоз конец протеза в конец вены.

Резекция вены не приводит к отеку конечности, а дистальная артериализация венозного кровотока при анастомозе конец протеза в бок вены может как раз негативно сказаться на кровообращении верхней конечности в послеоперационном периоде.

Далее формируется петля и анастомоз конец протеза в бок плечевой артерии в нижней трети плеча. Если имеются проблемы в виде стенозов и окклюзий подключичных вен, которые не удастся решить эндоваскулярно,

венозный анастомоз сосудистого протеза можно наложить с яремной веней по типу «конец в конец».

Рисунки 50 и 51 соответствуют схемам основных возможных вариантов расположения сосудистого протеза на плече.

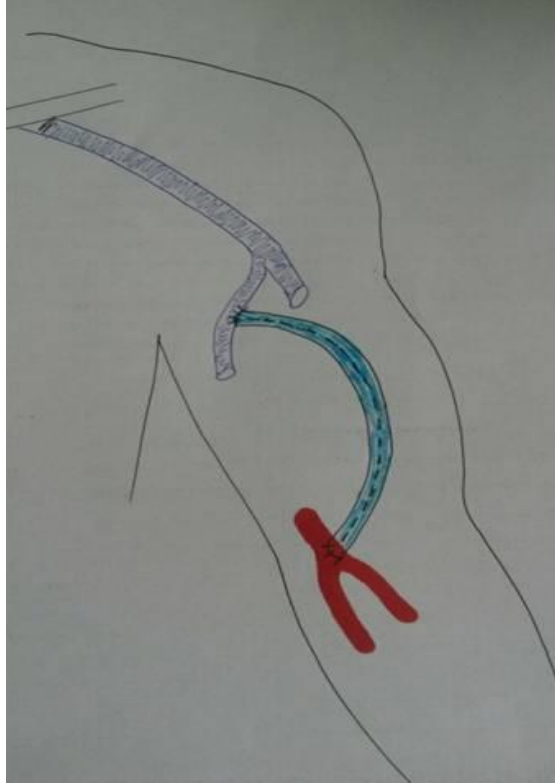


Рисунок 50 - Схема наложения протеза - базилярного анастомоза

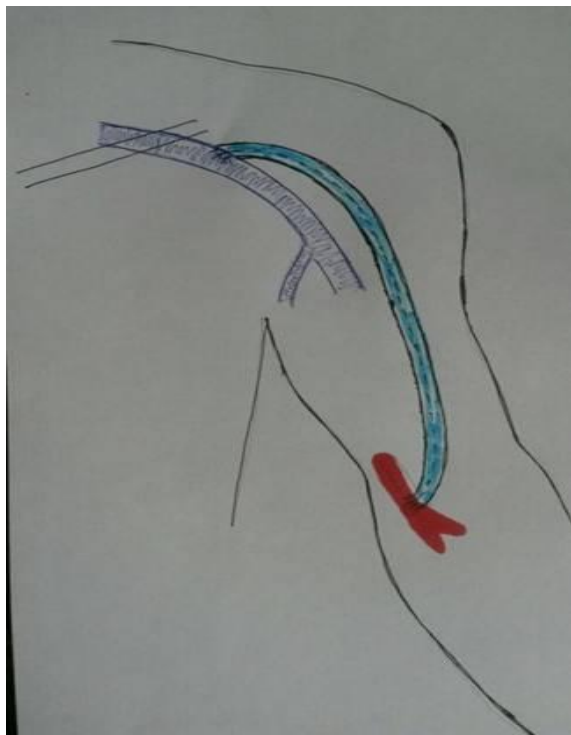


Рисунок 51 - Схема наложения протеза - плечевого анастомоз

При имплантации протеза на верхние конечности применялась проводниковая анестезия, внутривенный наркоз, местная анестезия. При протезо-ярмном анастомозе это был только эндотрахеальный наркоз. Протезо-ярмный анастомоз мы накладывали в случае окклюзионного поражения подключичных вен после безуспешных попыток их реканализации.

Приводим клинический пример одного из таких пациентов. Больная Н. 64 лет, получает лечение ГД 10 лет по поводу хронического гломерулонефрита, приведшего к терминальной хронической почечной недостаточности. В анамнезе имеются следующие операции по формированию ПСД. Левая верхняя конечность: нативная АВФ, три реконструкции, имплантация протеза на плече. Правая верхняя конечность: нативная АВФ, две реконструкции, имплантация двух протезов на предплечье и плечо. Правая нижняя конечность: имплантация сосудистого протеза на бедро. Левая нижняя конечность: имплантация сосудистого протеза на бедро. При поступлении доступом являлся перманентный катетер в правой ярмной вене. Все остальные ПСД не функционировали по причине тромбоза.

Пациентке произведено ультразвуковое дуплексное сканирование вен верхних и нижних конечностей, на котором выявлено следующее: окклюзия подключичных вен с обеих сторон, постфлебитический синдром бедренных вен с обеих сторон, полное отсутствие пригодных поверхностных и глубоких вен на предплечьях и плечах обеих верхних конечностей. В анамнезе так же безуспешная попытка реканализации и стентирования подключичных вен в одной из центральных клиник. Учитывая все вышеизложенные факты, нами было принято решение о проведении данной пациентке оперативного вмешательства в объеме плече – ярмного шунтирования слева.

Под эндотрахеальным наркозом, разрезом по медиальной поверхности левого плеча в средней трети выделена плечевая артерия. Разрезом по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы слева выделена внутренняя ярмная вена. Вена резецирована, дистальный конец прошит. Взят протез «VENAFLO» 6 мм в диаметре и длиной 50 см и наложен анастомоз конец протеза

в конец вены. Из 4 дополнительных разрезов сформирована петля, и протез проведен под кожей к плечевой артерии, где наложен анастомоз конец протеза в бок плечевой артерии. Гемостаз, дренажи, послойные швы, повязки. Ближайший послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 17 сутки, через 2 месяца проведен первый сеанс гемодиализа без осложнений. Рисунки 52 и 53 соответствуют этапам данной операции.

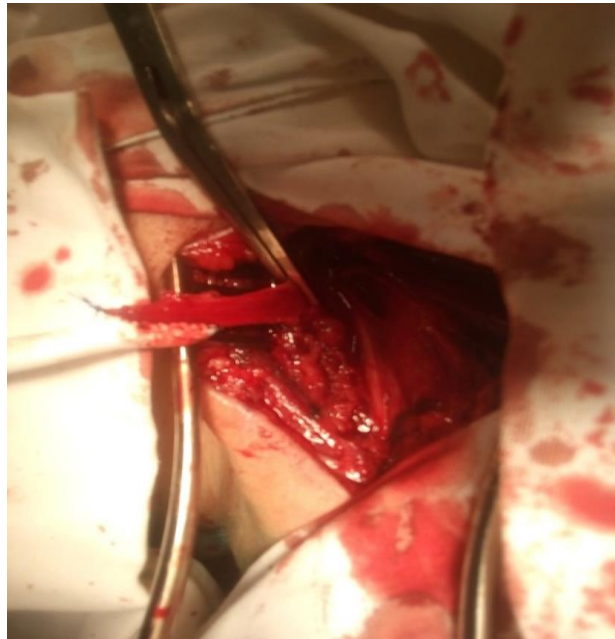


Рисунок 52 - Сформирован анастомоз конец протеза в конец яремной вены

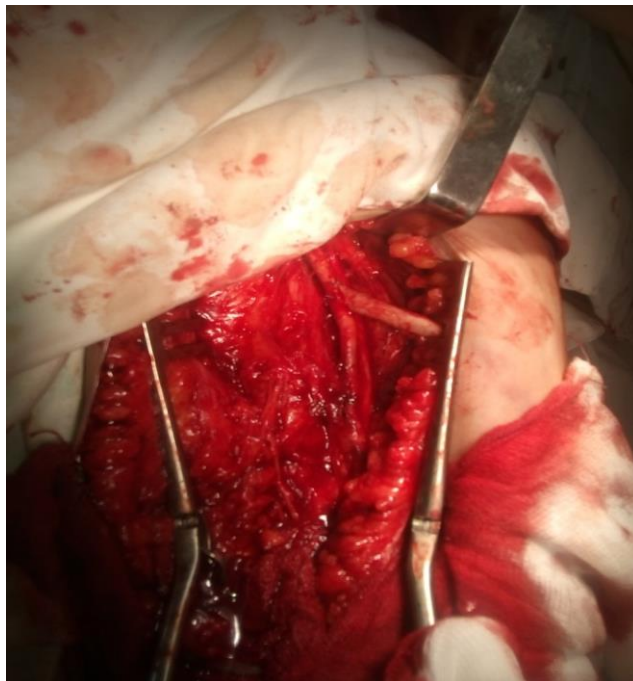


Рисунок 53 - Сформирован анастомоз конец протеза в бок плечевой артерии

Когда нет технической возможности сформировать ПСД на верхних конечностях, переходят на нижние конечности. Это всегда тяжелый психологически шаг не только для пациента, но и для хирурга. Но по мере адаптации все становится на свои места и обычно такие ПСД функционируют не хуже. Технические аспекты данного вмешательства аналогичны таковым на верхних конечностях, только вместо плеча - передняя поверхность бедра, а вместо плечевого сосудистого пучка - бедренный.

Мы формировали венозный анастомоз непосредственно с сафено-фemorальным соустьем, то есть получается конец протеза в конец большой подкожной вены непосредственно у места впадения ее в общую бедренную вену, либо конец в конец с поверхностной бедренной веной. Схема данного вмешательства соответствует рисунку 54.

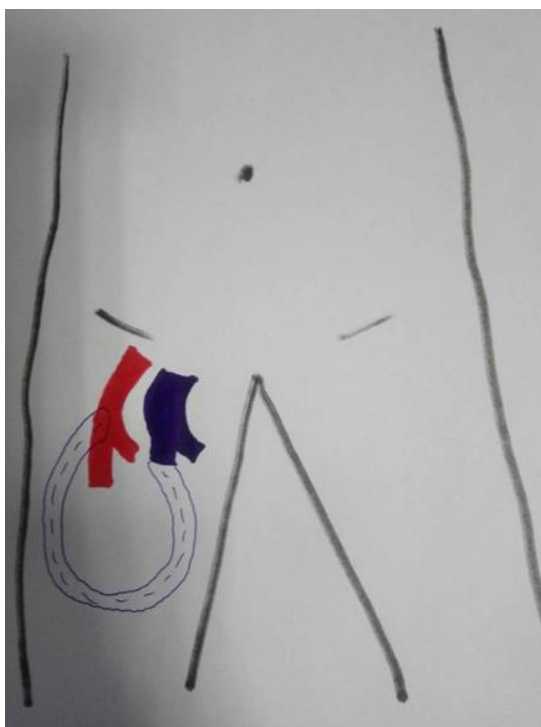


Рисунок 54 - Схема имплантация сосудистого протеза на бедро

Такие вмешательства проводились только под спинномозговой анестезией.

Существуют и другие способы имплантации сосудистого протеза: плече-подключичный, подключично-подключичный, аорто-кавальный и т. д. Мы не применяли на практике данные вмешательства. Считаю, что они носят сугубо исторический характер. В нашей практике был опыт наложения подвздошно-

кавального анастомоза у пациента с полным отсутствием глубоких и поверхностных вен на нижних и верхних конечностях.

Пациент М. 38 лет, в прошлом наркозависимый, в течение двух лет находился на постоянном перитонеальном диализе (ППД). Данный вид заместительной почечной терапии был выбран в связи с полным отсутствием пригодных глубоких и поверхностных вен для формирования постоянного сосудистого доступа (ПСД) как на верхних, так и на нижних конечностях. Данное обстоятельство было связано с особенностями анамнестических данных. В последние 12 месяцев у пациента отмечались перитониты с преобладанием в посевах *St aureus* и *E. Coli*. Проводилась антибактериальная терапия с учетом микрофлоры. В результате резорбционные возможности брюшины понизились до критических значений, и ППД стал не адекватный. Обычно это является показанием для перевода пациента на ГД. Встал вопрос о формировании ПСД и, естественно, мы столкнулись с определенными проблемами.

При УЗДС был выявлен тотальный посттромбофлебитический синдром смешанной формы глубоких и поверхностных вен как верхних, так и нижних конечностей, а также подвздошных вен, подключичных и яремных вен. Везде была представлена обширная сеть коллатералей максимальным диаметром 3 мм, но они были абсолютно не пригодны для формирования ПСД. Имплантировать перманентный центральный венозный катетер так же не представлялось возможным. При УЗДС была выявлена интактная общая подвздошная вена слева и нижняя полая вена пригодная как для пункции, так и для оперативного вмешательства. Было принято решение о формировании ПСД по средствам синтетического сосудистого протеза «Venaflo» 6 мм в диаметре и длиной 50 см.

Непосредственно перед оперативным вмешательством был слит диализирующий раствор из брюшной полости.

Под перидуральной анестезией косым разрезом в левой паховой области забрюшинно с техническими трудностями вследствие воспалительного процесса была выделена общая подвздошная вена (ОПВ). Длина ее составляла 3 см. Этого было не достаточно для пережатия и имплантации венозной «лапки» ССП.

Мобилизованы подвздошные артерии, терминальный отдел аорты и нижняя полая вена (НПВ). Наложен анастомоз конец ССП в бок НПВ с заходом на левую ОПВ. Сформирована петля под кожей передней поверхности левого бедра и наложен анастомоз конец ССП в бок левой наружной подвздошной артерии. Для интраоперационного введения растворов и седативных препаратов использовался кубитальный катетер, установленный в одну из коллатералей передней поверхности правого предплечья. Этапам данного оперативного вмешательства соответствуют рисунки 55 - 57.



Рисунок 55 - Выделена нижняя полая вена для формирования протезо-
венозного анастомоза



Рисунок 56 - Проведение сосудистого протеза



Рисунок 57 - Окончательный вид

Спустя два часа после оперативного вмешательства была произведена заливка 2-х литров диализирующего раствора. При последующих заменах раствора было выявлено, что сливается раствора, в среднем, на 300-500 мл меньше чем заливается. То есть, ситуация свидетельствовала о наличии дефекта в брюшине, который мог произойти интраоперационно. Данный факт был подтвержден УЗИ (наличие жидкости в забрюшинном пространстве) и вытеканием этого раствора непосредственно из послеоперационной раны. В результате заливки пришлось прекратить, и возникла необходимость экстренного перевода пациента на гемодиализ. Поскольку работать на ССП было еще очень рано (рекомендуемый срок созревания 2-3 недели) а доступа к центральным венам у пациента не было, диализный двухпросветный катетер был имплантирован пациенту в правую поверхностную бедренную артерию.

В рентгеноперационной под местной анестезией из мини доступа по линии Кена была выделена артерия. Имплантация проводилась с рентген-контролем. В катетер был введен омнипак 10 мл. С помощью этого удалось убедиться, что катетер находится в артерии и последняя не травмирована. Спустя три часа после процедуры пациенту был проведен первый сеанс гемодиализа.

Процедуре проведения гемодиализа через двухпросветный катетер, установленный в бедренной артерии соответствует рисунок 58.



Рисунок 58 - Первый сеанс гемодиализа

Время 3 часа, ультрафильтрация 2 000 мл. На следующий день диализ был так же в формате трех часов с ультрафильтрацией 2 500 мл и геотрансфузией эритроцитарной массы в объеме 400 мл. Пациент получал антибактериальную и противовоспалительную терапию и гемодиализ через день в течение двух недель. Затем было проведено три успешных сеанса ПГД на ССП и пациенту было проведено оперативное вмешательство по одномоментному удалению катетеров из бедренной артерии и брюшной полости.

На 17-е сутки пациент был выписан на амбулаторное лечение программным гемодиализом. Данный случай демонстрирует сложность возникшей ситуации и применения на наш взгляд оптимальной тактике в формировании ПСД у пациента с полным отсутствием периферических и центральных вен на верхних и нижних конечностях. Проведение рентгенэндоваскулярных вмешательств в данном случае не представлялось возможным.

Достаточно интересной патологией является аневризматическое расширение фистульных вен. Случается это далеко не у всех и основной причиной служит слабость венозной стенки и не способность ее воспринимать артериализацию и постоянные пункции. Вообще, какой диаметр фистульной вены

называть аневризмой, а какой нет вопрос очень спорный. Умеренная ее дилатация наоборот является удобством в плане проведения пункций.

Рисунок 59 соответствует постоянному сосудистому доступу с дилатированной фистульной веной.



Рисунок 59 - Дилатация фистульной вены

В классификации аневризм брюшного отдела аорты существуют четкие критерии.

1. 2-3 см - нормальный диаметр аорты.
2. 3-5 см в диаметре – малая аневризма-в оперативном лечении не нуждается, подлежит динамическому наблюдению.
3. Больше 5 см в диаметре – аневризма, подлежащая оперативному лечению.

В хирургии сосудистого доступа таких критериев нет. Показания для хирургической коррекции выставляются индивидуально и основными из них по нашему мнению являются:

- истончение стенки с угрозой кровотечения;
- синдром обкрадывания;
- косметические показания.

В остальных случаях, при наличии дилатации фистульных вен мы рекомендуем постоянную эластическую компрессию специальным нарукавником или эластичным бинтом и динамическое наблюдение.

Основными оперативными вмешательствами, применяемыми при данной патологии, являются перевязка или резекция аневризмы с формированием нового ПСД и частичная или полная аневризмарафия. Рисунки 60 - 63 соответствуют основным этапам операции аневризмарафии.



Рисунок 60 - Внешний вид до операции



Рисунок 61 - Выделение аневризмы



Рисунок 62 - Аневризма мобилизована



Рисунок 63 - Ушивание аневризмы

Выбор метода анестезии определяется объемом оперативного вмешательства. При простой перевязке это, как правило, местная анестезия, при аневризмарафии - анестезия плечевого сплетения или эндотрахеальный наркоз. Выполнение операции аневризмарафии возможно при наличии технических возможностей - отсутствие тромбоза, отсутствие гемодинамически значимых стенозов, относительно прямолинейный ход фистульной вены, отсутствие противопоказаний со стороны общесоматического статуса.

Смысл данного оперативного вмешательства заключается в том, что выделяется аневризматически расширенная фистульная вена, иссекается лишняя ткань по диаметру и на зонде диаметром 8 мм непрерывным швом нитью пролен

5.0 формируется новый сосуд пригодный для дальнейших пункций. Основным преимуществом данного метода является сохранение старого сосудистого доступа для дальнейшей работы.

Кровотечение в хирургии сосудистого доступа как в любом другом виде хирургической деятельности является самым грозным осложнением часто приводящем к летальному исходу. Это всегда ургентное состояние, требующее экстренной помощи. Кровотечения делятся на две большие группы - раннего послеоперационного периода и поздние. Причиной послеоперационных кровотечений в основном являются технические погрешности в формировании анастомоза и как следствие - прорезывание швов с образованием дефекта и нарушением герметичности АВФ.

К поздним кровотечениям приводят следующие причины:

- нагноение;
- аневризма;
- истончение и некроз сосуда в местах пункций.

Первоочередной задачей оперативного вмешательства по поводу кровотечения любого генеза является его остановка. Если при этом есть возможность в сохранении ПСД, то это непременно нужно сделать. Поэтому тактика и объем оперативного вмешательства сугубо индивидуальны и полностью зависят от причин, которые привели к кровотечению. От простого ушивания сосудистого дефекта до сложной реконструкции.

Приведем интересное клиническое наблюдение. В отделение сосудистой хирургии поступил пациент К. 47 лет. При осмотре: общее состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, сухие. Тона сердца приглушены, ритм правильный. АД (артериальное давление) - 110/70 мм рт ст. частота сердечных сокращений (ЧСС) - 110 ударов в минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД - 22. Живот мягкий, безболезненный. В нижней трети левого плеча имеется пульсирующее образование 1x2 см с кожным дефектом, из которого выделяется алая кровь.

Диагноз: ХБП-5, программный гемодиализ, состояние после имплантации сосудистого протеза на левое предплечье (2011 год), ложная протезо-артериальная аневризма, аррозивное кровотечение.

По экстренным показаниям, после наложения давящей повязки, больной был взят в операционную.

Протокол операции: Под эндотрахеальным наркозом разрезом по медиальной поверхности нижней трети плеча выделена плечевая артерия, сосудистый протез, анастомоз. Стенки артерии воспалены, анастомоз не состоятелен. Имеется ложная аневризма проксимального анастомоза. Плечевая артерия пережата выше и ниже анастомоза. Сосудистый протез резецирован.

В связи с выраженным воспалительным процессом в плечевой артерии и высоким риском повторного кровотечения, было принято решение о протезировании последней. Разрезом в верхней трети правого бедра была выделена большая подкожная вена и резецирована на протяжении 7 см. Плечевая артерия выделена и резецирована в пределах здоровых тканей, на протяжении 5 см. Участок большой подкожной вены дилатирован, реверсирован, и произведено аутовенозное протезирование плечевой артерии.

Включен кровоток. Из дополнительного разреза по латеральной поверхности нижней трети плеча выделен протезо-венозный анастомоз и резецирован. V. Cephalica, диаметром 10 мм., выделена на протяжении 10 см, проведена под кожей на медиальную поверхность плеча. Наложена анастомоз конец вены в бок плечевой артерии на 1 см выше аутовенозной вставки. Гемостаз, дренаж, швы на раны, асептическая повязка.

Рисунок 64 соответствует заключительному этапу операции аутовенозного протезирования плечевой артерии, с наложенным выше вставки анастомозом плечевой артерии и v. Cephalica, по типу «конец - в бок».



Рисунок 64 – Реконструкция, окончательный вид

В ближайшем послеоперационном периоде пациент находился в отделении реанимации, где проводилась гемотрансфузия и симптоматическая терапия. Спустя сутки, он был переведен в отделение, произведена перевязка с удалением дренажа, и сеанс гемодиализа на вновь сформированной фистуле. После трехдневного наблюдения, больной был переведен назад, в терапевтическое отделение.

В нашем случае удалось сохранить нормальное кровоснабжение верхней конечности, выключить из кровообращения сосудистый протез который был уже не пригоден для пункций, и сохранить сосудистый доступ, для проведения адекватного гемодиализа, избежав тем самым необходимость катетеризировать центральные вены. Последнее обстоятельство считаем крайне важным, так как любая катетеризация особенно подключичных вен, приводит к негативным последствиям в виде их стенозов. При установке диагноза кровотечение из ПСД, выжидательной тактики быть не может!

Нагноение - всегда грозное осложнение, в хирургии сосудистого доступа, исходом его в подавляющем большинстве случаев является аррозивное кровотечение. Особенно неблагоприятным считается прогноз в тех случаях, когда ПСД сформирован с использованием синтетического протеза.

Синтетический протез является инородным телом, которое постоянно контактирует с кровью и провоцирует возникновение нагноения.

Раньше использовалась достаточно агрессивная тактика при установлении диагноза нагноения ПСД: последний закрывался, если был протез, он удалялся, рана широко дренировалась, и назначались сначала антибиотики широкого спектра действия, затем антибиотики с учетом выращенной микрофлоры. Пациенту имплантировали ЦВК и в дальнейшем формировали новый ПСД.

В последнее время мы изменили тактику, и абсолютным показанием для закрытия ПСД является лишь эпизод аррозивного кровотечения. В остальных случаях мы придерживаемся консервативно - выжидательной тактики, которая часто помогает сохранить старый ПСД для дальнейшего использования. При установлении диагноза нагноения мы немного раскрываем и дренируем рану. Берем посев отделяемого и крови, назначаем антибактериальную и противовоспалительную терапию, производим ежедневные перевязки. Такие пациенты находятся под круглосуточным наблюдением медицинского персонала в отделении гнойной либо сосудистой хирургии. Особенно не благоприятными будут прогнозы в тех случаях, когда из раневого отделяемого и особенно из крови пациента выделяется золотистый стафилококк резистентный почти ко всем препаратам.

Как правило, это внутрибольничная инфекция, которая крайне тяжело поддается лечению. В таких случаях сохранить ПСД, к сожалению, не удастся. Играют большую роль и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет. При его наличии прогноз также становится менее благоприятным. Здесь огромное значение должно предаваться профилактическим мерам, потому всегда проще и дешевле предотвратить гнойный процесс, чем потом его вылечить.

Еще одним не приятным осложнением является синдром обкрадывания. Он начинается постепенно и если ничего не предпринимать может привести к серьезным трофическим изменениям. Фактически это недокровоток к тканям конечностей который возникает вследствие выраженного сброса артериальной

крови в фистульную вену и часто носит характер формирующейся гангрены. Данному случаю соответствует рисунок 65.



Рисунок 65 - Синдром обкрадывания

Кровоток в фистулах может достигать 3000-4000 мл/мин и особенно часто это возникает в так называемых «высоких» фистулах, когда имеется анастомоз с плечевой артерией. «Высокие» фистулы негативно сказываются и на центральной гемодинамике, вызывая перегрузку правых отделов сердца. Кроме того, у пациентов присутствует одышка. АВФ вообще никогда не помогает в работе сердцу. Сердце либо справляется с дополнительным фистульным притоком либо нет. К сожалению, такие фистулы зачастую полностью удовлетворяют основным требованиям врачей-нефрологов и абсолютно подходят для проведения адекватной заместительной почечной терапии. Но с учетом негативных симптомов эти фистулы подлежат хирургической коррекции, которая направлена на уменьшение объемного кровотока по анастомозу.

Это всегда не легкий шаг для пациента и хирурга, но показания к операции, как правило, являются абсолютными, так как речь идет либо о жизнеспособности конечности, либо о кардиальном статусе пациента, либо и о том и о другом сразу. Если есть возможность провести хирургическую коррекцию, сохранив ПСД, то это является методом выбора. В других случаях производится закрытие такого ПСД и формирование нового.

Если речь идет о дистальных АВФ, то здесь оперативное вмешательство ограничивается перевязкой или резекцией лучевой артерии дистальнее анастомоза в соответствии с рисунком 66.

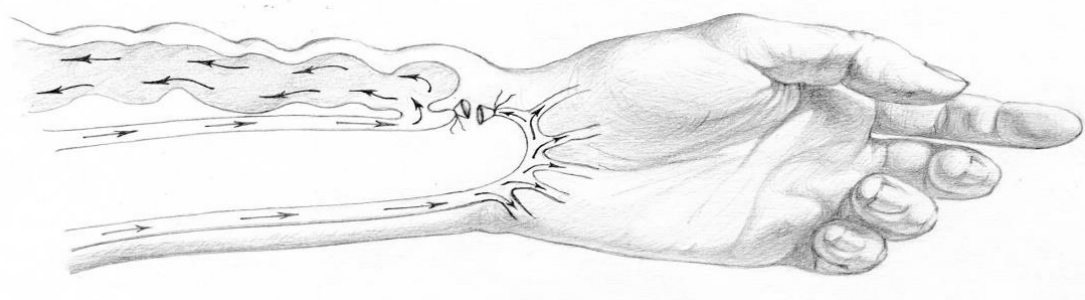


Рисунок 66 – Схема резекции лучевой артерии. Н Scholz -2019. Сосудистый доступ в гемодиализе

Так называемые «высокие фистулы, то есть те, в которых задействована плечевая артерия, нуждаются в более сложных реконструкциях. Как правило, эффективным является оперативное лечение, направленное на дозированное сужение участка фистульной вены непосредственно у анастомоза. Обычно это достигается имплантацией участка синтетического протеза диаметром 6 мм и длиной 1.5 - 2 см. При том кровоток в АВФ снижается почти в два раза и уменьшается сброс. При этом увеличивается объемный кровоток по артериям и симптомы ишемии кисти купируются.

Схема такого вмешательства соответствует рисунку 67.

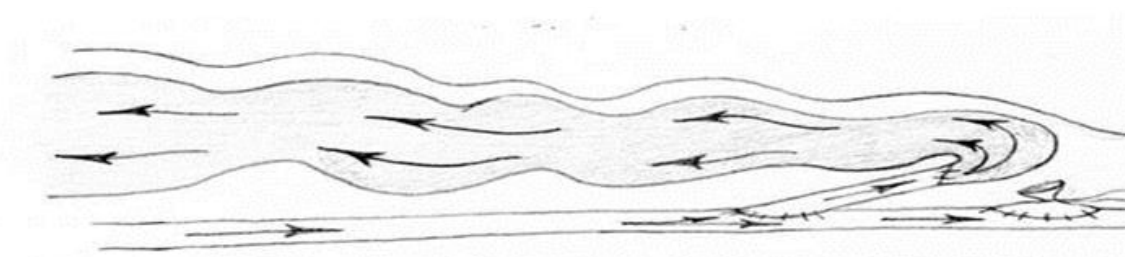


Рисунок 67 - Протезная вставка между артерией и веной. Н Scholz -2019.

Сосудистый доступ в гемодиализе

Еще одной разновидностью оперативных вмешательств, при данной патологии, является наложение обходного шунта с резекцией артерии дистальнее АВА. Смысл данного вмешательства в частичном перераспределении

артериального кровотока из фистульной вены в артерию. Схеме наложение обходного шунта соответствует рисунок 68.

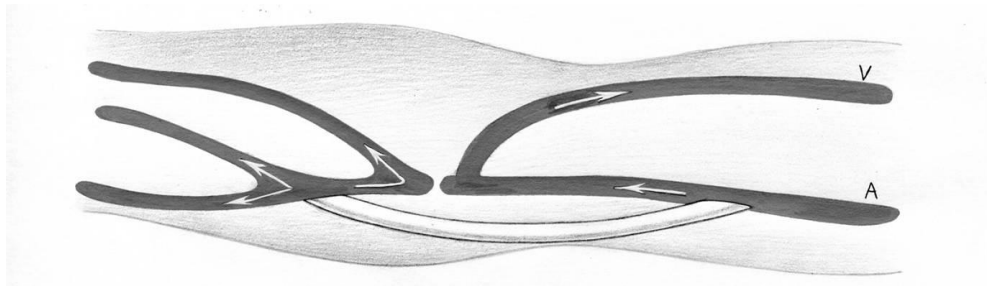


Рисунок 68 - Обходное шунтирование. Н Scholz -2019. Сосудистый доступ в гемодиализе

В ряде случаев подобные вмешательства не эффективны. Тогда приходится закрывать имеющуюся АВФ и формировать новую.

Еще одной интересной патологией является стенозы и окклюзионные поражения подключичных вен. Происходит это в подавляющем большинстве из-за пункции и катетеризации подключичных вен для установки ЦВК. Как следствие, возникает воспаление венозной стенки и гиперплазия неоинтимы, что приводит, в конечном счете, к данному паталогическому процессу. Клинически - проявляется отеком конечности и дисфункцией ПСД с синдромом венозной гипертензии и диализной рециркуляции. Внешний вид такого пациента соответствует рисунку 69.



Рисунок 69 - Окклюзия левой подключичной вены

Лечение данной патологии представляет собой достаточно сложную задачу. С внедрением в практику эндоваскулярных методов диагностики и лечения эта проблема стала решаться с помощью реканализации ангиопластики и стентирования. Технически это не всегда возможно выполнить, но если данное вмешательство удастся клинический эффект превосходит все ожидания. Приводим пример успешной реканализации и РЭД подключичной вены. Этапы оперативного вмешательства проводились в соответствии с рисунком 70 и рисунком 71.

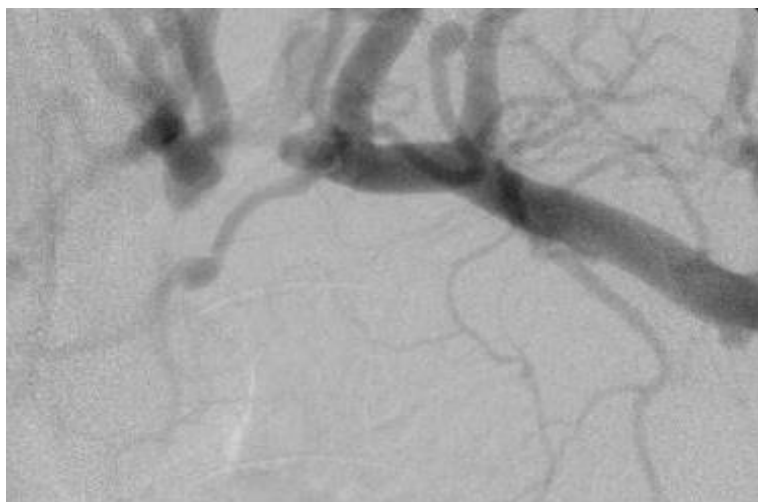


Рисунок 70 - Окклюзия подключичной артерии

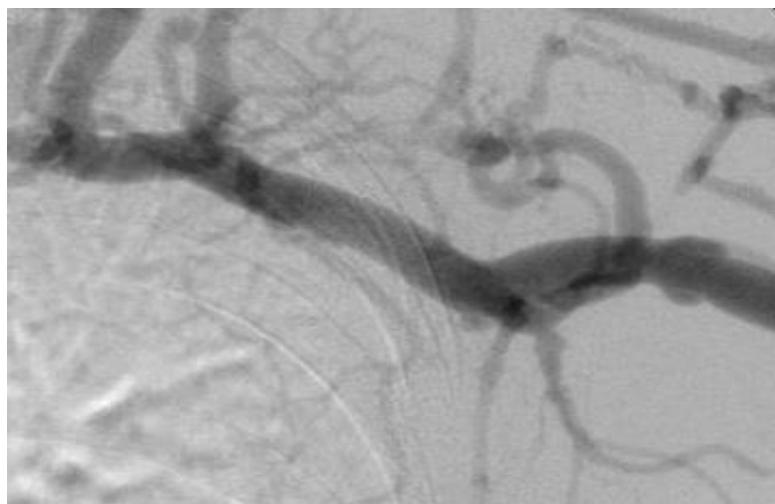


Рисунок 71 - После ангиопластики

Открытая хирургия тоже приемлема для решения данной проблемы. Здесь используются в основном плече-яремное и плече-подключичное шунтирование. Смысл данного вмешательства в обходе окклюзии подключичной артерии и

восстановлении адекватного оттока от верхней конечности, в соответствии с рисунком 72.

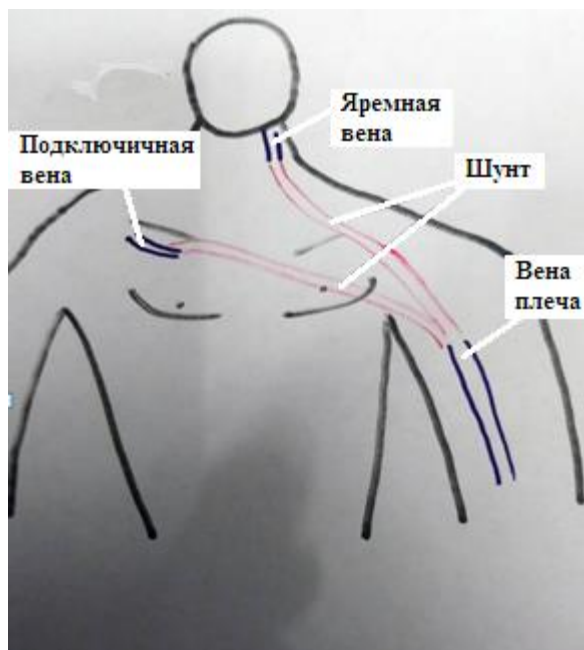


Рисунок 72 – Плече-яремный и плече-подключичный шунт (схема)

3.2 Синдром диализной рециркуляции

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 мочевина, 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 73.

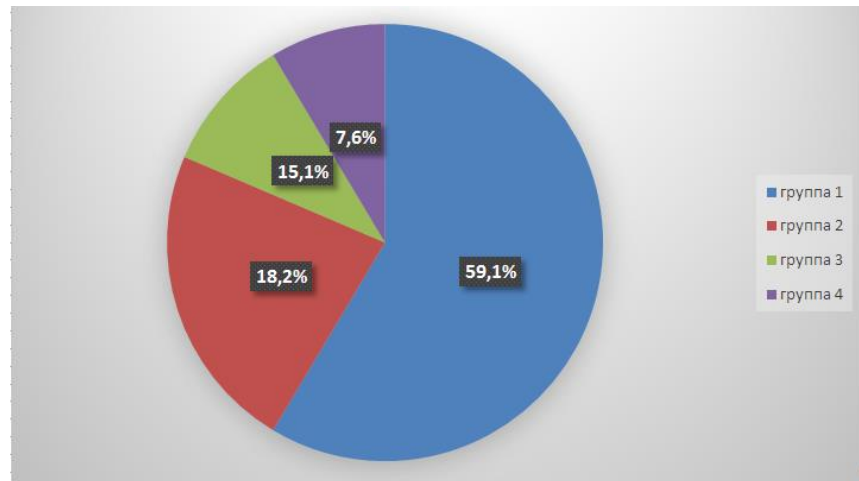


Рисунок 73 - Распределение пациентов по группам

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 74.



Рисунок 74 - 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 интродвигационная 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 протез на контралатеральное бедро с ликвидацией порочного ПСД.

Основные причины развития синдрома диализной рециркуляции связаны с нарушением нормального функционирования постоянного сосудистого доступа. Причины, приводящие к дисфункции постоянного сосудистого доступа и, как следствие, к синдрому диализной рециркуляции удается установить с помощью УЗИ. Иногда требуется ангиографическое исследование. Эффективное лечение данной проблемы может быть решено только путем хирургической коррекции постоянного сосудистого доступа, как открытым, так и рентгенэндоваскулярным методом. Отсутствие своевременной хирургической помощи при данной патологии приводит не только к неадекватной диализной терапии, но и возможной потере постоянного сосудистого доступа.

На представленном многолетнем опыте работы с диализными пациентами мы попытались поделиться личными познаниями и наработками в

маршрутизации, наблюдении и хирургической помощи тем, кто годами находится на заместительной почечной терапии программном гемодиализе. Исходя из накопленного опыта, считаем что, несмотря на причину возникновения дисфункции ПСД, коррекция данной проблемы может быть только хирургическая (открытая или эндоваскулярная). 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 тондем особенно это касается тех пациентов, которым возможно проведение гибридных оперативных вмешательств. 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.

3.3 Зависимость между длительностью функционирования постоянного сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе и различными показателями

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. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Оценка причинно-следственных связей между состоянием ПСД и сопутствующими заболеваниями

	Стабильный ПСД (n=52)		Проблемный ПСД (n=61)	
	Женщины (n=24)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=35)	Мужчины (n=26)
Риск влияния сахарного диабета				
Относительный риск (RR)	0,3 [0,1; 0,6]	0,25 [0,12; 0,58]	0,4 [0,2; 0,57]	0,39 [0,24; 0,63]
Критерий χ^2	0,9	0,88	1,1	0,95
P-уровень	0,95	0,95	1,25	1,15
Связь между состоянием ПСД и заболеванием	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Риск влияния гломерулонефрита				
Относительный риск (RR)	0,75 [0,62; 94]	0,81 [0,59; 1,04]	0,69 [0,58; 0,89]	0,72 [0,51; 0,93]
Критерий χ^2	0,64	0,58	0,72	0,69
P-уровень	0,78	0,86	0,56	0,65
Связь состояния ПСД и заболеванием	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Риск влияния поликистоза				
Относительный риск (RR)	0,8 [0,5; 1,17]	0,78 [0,52; 0,97]	0,92 [0,61; 1,11]	0,85 [0,53; 0,96]
Критерий χ^2	0,56	0,61	0,52	0,46
P-уровень	0,75	0,85	0,62	0,77
Связь между состоянием ПСД и заболеванием	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Риск влияния гипертонической болезни				
Относительный риск (RR)	0,8 [0,65; 1,45]	0,82 [0,73; 1,25]	0,75 [0,53; 1,97]	0,81 [0,49; 1,38]
Критерий χ^2	0,65	0,5	0,72	0,86
P-уровень	0,98	0,78	0,85	0,5
Связь между состоянием ПСД и заболеванием	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая

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. Результаты исследования приведены в таблице 2

Таблица 2 - Оценка причинно - следственных связей между состоянием ПСД и показателями общего анализа крови

	Стабильный ПСД (n=52)		Проблемный ПСД (n=61)	
	Женщины (n=24)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=35)	Мужчины (n=26)
Риск влияния уровня эритроцитов				
Относительный риск (RR)	0,25 [0,12; 0,56]	0,28 [0,17; 0,66]	0,19 [0,09; 0,57]	0,23 [0,06; 0,63]
Критерий χ^2	1,9	1,25	1,4	13,4
P-уровень	0,25	0,34	0,25	0,5
Связь между состоянием ПСД и показателем общего анализа крови	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Риск влияния уровня гемоглобина				
Относительный риск (RR)	0,86 [0,52; 0,97]	0,78 [0,49; 1,01]	0,77 [0,48; 1,12]	0,69 [0,59; 0,95]
Критерий χ^2	0,45	0,54	0,56	0,6
P-уровень	0,2	0,32	0,45	0,8
Связь между состоянием ПСД и показателем общего анализа крови	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Риск влияния уровня лейкоцитов				
Относительный риск (RR)	0,43 [0,38; 0,87]	0,49 [0,27; 0,92]	0,52 [0,41; 0,79]	0,61 [0,39; 0,81]
Критерий χ^2	0,86	0,63	0,72	0,5
P-уровень	0,25	0,15	0,45	0,3
Связь между состоянием ПСД и показателем общего анализа крови	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая

Продолжение таблицы 2

Риск влияния уровня тромбоцитов				
Относительный риск (RR)	0,64 [0,52; 0,95]	0,57 [0,39; 0,87]	0,58 [0,43; 1,12]	0,63 [0,39; 0,92]
Критерий χ^2	0,52	0,49	0,62	0,58
P-уровень	1,25	1,02	1,15	0,95
Связь между состоянием ПСД и показателем общего анализа крови	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая

На основании полученных результатов можно 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. Следовательно, в этих группах состояние ПСД мужчин и женщин не связано с показателями коагулограммы, что подтверждает статистический расчет связи показателей коагулограммы с состоянием ПСД (таблица 5). Таким образом, на основании полученных результатов можно утверждать о доказанном отсутствии причинно-следственных связей между состоянием ПСД и заболеваниями, показателями общего анализа крови, биохимическими показателями крови, показателями коагулограммы, важно отметить, что полученные результаты не связаны с гендерными различиями пациентов.

Нами были исследованы и оценены биохимические показатели крови у 54 пациентов мужского пола и 59 пациентов женского пола. Результатам анализа и статистической оценки степени причинно-следственных связей между состоянием ПСД и биохимическими показателями крови у мужчин (количество пациентов $n = 54$) соответствует таблица 3.

Таблица 3 - Оценка степени причинно-следственных связей между состоянием ПСД и биохимическими показателями крови у мужчин

Биохимический показатель крови	Состояние ПСД: стабильный (n=28); проблемный (n=26)	Относительный риск (RR)	Критерий χ^2	P-уровень	Связь между состоянием ПСД и биохимическим показателем крови
Мочевина	Стабильный	0,56 [0,32; 1,19]	0,85	0,31	нулевая
	Проблемный	0,48 [0,28; 1,15]	0,91	0,35	нулевая
Креатинин	Стабильный	0,78 [0,62; 1,45]	0,65	0,45	нулевая
	Проблемный	0,81 [0,52; 1,95]	0,71	0,56	нулевая
Общий белок	Стабильный	0,94 [0,82; 1,85]	0,23	0,67	нулевая
	Проблемный	0,88 [0,73; 1,25]	0,31	0,71	нулевая
Билирубин	Стабильный	0,34 [0,12; 0,65]	0,56	0,25	нулевая
	Проблемный	0,46 [0,18; 0,75]	0,62	0,19	нулевая
Холестерин	Стабильный	0,24 [0,12; 0,58]	0,78	0,08	нулевая
	Проблемный	0,31 [0,22; 0,65]	0,69	0,1	нулевая
АЛТ	Стабильный	0,47 [0,32; 0,85]	0,88	0,11	нулевая
	Проблемный	0,51 [0,22; 0,95]	0,82	0,15	нулевая
АСТ	Стабильный	0,34 [0,12; 0,75]	0,67	0,35	нулевая
	Проблемный	0,41 [0,21; 0,65]	0,59	0,45	нулевая
ЛДГ	стабильный	0,23 [0,17; 0,75]	0,86	0,09	нулевая
	Проблемный	0,34 [0,22; 0,89]	0,79	0,11	нулевая
Щелочная фосфатаза	Стабильный	0,24 [0,19; 0,63]	0,82	0,46	нулевая
	Проблемный	0,18 [0,23; 0,45]	0,87	0,52	нулевая
КФК	Стабильный	0,48 [0,21; 0,87]	0,3	0,75	нулевая
	Проблемный	0,34 [0,27; 0,88]	0,29	0,95	нулевая
Мочевая кислота	Стабильный	0,25 [0,12; 0,55]	0,65	0,1	нулевая
	Проблемный	0,19 [0,11; 0,45]	0,72	0,25	нулевая

Как следует из таблицы 3, у мужчин доверительные интервалы значений относительных рисков расположены вне интервалов статистических значимостей.

Аналогичная тенденция выявлена и для женщин. Результатам исследования группы пациентов этой категории (n = 59) соответствует Таблица 4.

Таблица 4 - Оценка степени причинно-следственных связей между состоянием ПСД и биохимическими показателями крови у женщин

Биохимический показатель крови	Состояние ПСД: стабильный (n=24); проблемный (n=35)	Относительный риск (RR)	Критерий χ^2	P-уровень	Связь между состоянием ПСД и биохимическим показателем крови
Мочевина	Стабильный	0,63 [0,37; 1,22]	0,89	0,28	нулевая
	Проблемный	0,45 [0,18; 1,05]	0,93	0,52	нулевая
Креатинин	Стабильный	0,67 [0,23; 1,05]	0,73	0,45	нулевая
	Проблемный	0,69 [0,39; 1,25]	0,69	0,45	нулевая
Общий белок	Стабильный	0,87 [0,52; 1,48]	0,21	0,67	нулевая
	Проблемный	0,91 [0,63; 1,15]	0,29	0,09	нулевая
Билирубин	Стабильный	0,39 [0,2; 0,79]	0,61	0,15	нулевая
	Проблемный	0,41 [0,13; 0,86]	0,59	0,25	нулевая
Холестерин	Стабильный	0,19 [0,1; 0,69]	0,77	0,12	нулевая
	Проблемный	0,25 [0,12; 0,73]	0,69	0,095	нулевая
АЛТ	Стабильный	0,52 [0,25; 0,93]	0,91	0,08	нулевая
	Проблемный	0,56 [0,31; 0,89]	0,89	0,12	нулевая
АСТ	Стабильный	0,29 [0,12; 0,89]	0,59	0,25	нулевая
	Проблемный	0,47 [0,29; 0,79]	0,63	0,56	нулевая
ЛДГ	Стабильный	0,29 [0,19; 0,86]	0,91	0,11	нулевая
	Проблемный	0,35 [0,29; 0,91]	0,89	0,09	нулевая
Щелочная фосфатаза	Стабильный	0,29 [0,11; 0,73]	0,85	0,52	нулевая
	Проблемный	0,21 [0,12; 0,59]	0,82	0,45	нулевая
КФК	Стабильный	0,41 [0,13; 0,79]	0,41	0,86	нулевая
	Проблемный	0,39 [0,2; 0,98]	0,39	0,95	нулевая
Мочевая кислота	Стабильный	0,19 [0,1; 0,75]	0,69	0,23	нулевая
	Проблемный	0,11 [0,09; 0,59]	0,71	0,35	нулевая

Исследования и оценка степени причинно-следственных связей между состоянием ПСД и показателями коагулограмм для пациентов мужского и женского пола проводились в четырех группах характеризующихся стабильными и проблемными ПСД. Результатам исследования соответствует таблица 5.

Таблица 5 - Оценка степени причинно-следственных связей между состоянием ПСД и показателями коагулограмм

	Стабильный ПСД (n=52)		Проблемный ПСД (n=61)	
	Женщины (n=24)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=35)	Мужчины (n=26)
Риск влияния ПТИ				
Относительный риск (RR)	0,52 [0,32; 0,76]	0,49 [0,25; 0,86]	0,43 [0,29; 0,87]	0,59 [0,32; 1,07]
Критерий χ^2	0,9	0,76	0,84	0,97
Р-уровень	0,35	0,15	0,45	0,38
Связь между состоянием ПСД и показателем коагулограммы	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Риск влияния МНО				
Относительный риск (RR)	0,76 [0,32; 1,19]	0,82 [0,29; 1,15]	0,84 [0,52; 1,25]	0,79 [0,49; 0,95]
Критерий χ^2	0,65	0,76	0,58	0,8
Р-уровень	0,15	0,98	0,35	0,51
Связь между состоянием ПСД и показателем коагулограммы	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Риск влияния АЧТВ				
Относительный риск (RR)	0,15 [0,08; 0,47]	0,23 [0,1; 0,59]	0,22 [0,18; 0,69]	0,32 [0,16; 0,79]
Критерий χ^2	0,32	0,24	0,28	0,33
Р-уровень	0,095	0,15	0,15	0,17
Связь между состоянием ПСД и показателем коагулограммы	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Риск влияния уровня фибриногена				
Относительный риск (RR)	0,45 [0,22; 0,75]	0,39 [0,12; 0,85]	0,38 [0,23; 0,95]	0,42 [0,28; 0,86]
Критерий χ^2	0,63	0,79	0,58	0,64
Р-уровень	1,05	0,95	0,95	0,85
Связь между состоянием ПСД и показателем коагулограммы	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая

Примечание

n – Количество пациентов в исследуемой группе.

Как следует из таблицы 5, корреляция между процессом функционирования ПСД и показателями коагулограмм не прослеживается.

Проведенные исследования показали отсутствие причинно-следственных связей между наличием или отсутствием в анамнезе пациентов ЦВК и функциональным состоянием ПСД. Данные об этом представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Оценка степени причинно-следственных связей между состоянием ПСД и наличием/отсутствием катетера

	Стабильный ПСД (n=52)		Проблемный ПСД (n=61)	
	Женщины (n=24)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=35)	Мужчины (n=26)
Наличие катетера (n=43)				
Относительный риск (RR)	0,45 [0,2; 0,83]	0,52 [0,28; 0,89]	0,39 [0,12;0,77]	0,41 [0,21; 0,83]
Критерий χ^2	0,45	0,88	0,91	0,59
Р-уровень	0,09	0,12	0,25	0,51
Связь между состоянием ПСД и заболеванием	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая
Отсутствие катетера(n=70)				
Относительный риск (RR)	0,51 [0,31; 0,86]	0,63 [0,32; 0,94]	0,61 [0,38;0,84]	0,69 [0,32; 0,85]
Критерий χ^2	0,72	0,81	0,61	0,79
Р-уровень	1,15	0,95	1,25	1,51
Связь состояния ПСД и заболеванием	нулевая	нулевая	нулевая	нулевая

Результаты таблицы 6 демонстрируют отсутствие причинно-следственных связей между состоянием фистулы и использованием катетера у мужчин и женщин.

Наше исследование так же не подтвердило наличие связей между возрастом, полом и функциональным состоянием ПСД. Эти данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Оценка степени причинно-следственных связей между состоянием ПСД и возрастом пациентов мужского (n=54) и женского пола (n=59)

Пол/возраст пациентов	Состояние ПСД: стабильный (n=52); проблемный (n=61)	Риск (RR)	Критерий χ^2	P-уровень	Связь между состоянием ПСД и возрастом пациентов мужского и женского пола
Женщины 30-49 лет n=27	Стабильный n=12	0,25 [0,12; 0,79]	0,55	0,12	нулевая
	Проблемный n=15	0,31 [0,27; 0,95]	0,41	0,15	нулевая
Женщины 50-82 лет n=32	Стабильный n=12	0,18 [0,11; 0,65]	0,35	0,25	нулевая
	Проблемный n=20	0,20 [0,19; 0,93]	0,51	0,16	нулевая
Мужчины 30-49 лет n=28	Стабильный n=14	0,45 [0,28; 0,85]	0,63	0,47	нулевая
	Проблемный n=14	0,38 [0,23; 0,97]	0,71	0,51	нулевая
Мужчины 50-82 лет n=26	Стабильный n=14	0,51 [0,29; 1,05]	0,58	0,35	нулевая
	Проблемный n=12	0,46 [0,15; 0,98]	0,69	0,19	нулевая

Полученные данные могут быть подтверждением того, что заболевание, приведшее пациента к ХБП-5 ст., не влияет на продолжительность функционирования ПСД. Показатели клинического и биохимического анализов крови, а также коагулограмма не влияют на продолжительность функционирования ПСД. Не было обнаружено зависимости между половой принадлежностью пациентов и состоянием ПСД. Катетеризация центральных вен в нашем исследовании не повлияла на продолжительность функционирования ПСД, но здесь нужно внести некоторые уточнения. Вообще следует отметить, и этот факт не оспорим, что длительные (более трех недель) и повторные катетеризации подключичных вен ведут к их стенозу, что не может не отразиться пагубно на состоянии ПСД. В нашем случае все катетеризации проводились через яремные вены, и этим (анатомическая дальность бассейнов), на наш взгляд,

можно объяснить отсутствие зависимости между катетеризацией и состоянием ПСД в течение первых трех лет. Возрастная принадлежность пациентов никак не повлияла в нашем исследовании на продолжительность работы ПСД.

Актуальной остается проблема пациентов на гемодиализе, ПСД которые имеют тенденцию к стенозам и тромбозам. Длительность лечения данных пациентов влияет на состояние ПСД. В нашем исследовании 28 пациентов в течение первого года после оперативного лечения имели проблемы с ПСД без видимых на то причин, что составило 24%. Отсутствие влияния всех вышеперечисленных факторов на продолжительность функционирования ПСД, диктует необходимость поиска новых маркеров, которые могли бы повлиять на данное обстоятельство.

3.4 Исследование генетического статуса у диализных пациентов с различными видами постоянного сосудистого доступа

В данном исследовании нами 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 Aly ins/Del>D гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизм C 262 T гена каталазы (CAT) как у мужчин, так у женщин.

При этом важно отметить, что большинство из пациентов имели полиморфизм гена в гомозиготном состоянии по аллели 1. Нами выявлено, что у женщин не встречались полиморфизм lys-198 asn, полиморфизм Thr174met гена ангиотензиногена-1 (AGT-1), полиморфизм A1166c A>C гена рецептора 1 типа ангиотензиногена 2 (AGTR1) в гомозиготном состоянии по аллели 2. Важно отметить, что полиморфизмы C 60 T и T 58 C гена митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (SOD-2), полиморфизм G 7958 A гена супероксиддисмутазы-1 (SOD-1) по аллели 2, полиморфизм Aly ins/Del>D гена

ангиотензин-превращающего фермента по аллели 1 не встречался у мужчин и женщин. Результаты исследования гендерного распределения частоты встречаемости полиморфизмов генов представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Гендерное распределение частоты встречаемости полиморфизмов генов

Изучаемый полиморфизм гена	Полиморфизм	Мужчины	Женщины
Ген эндотелина-1 (END-1), полиморфизм lys-198 asn	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 Т 58 С	Гомозигота (Аллель 1)	86.7 %	80.9 %
	Гетерозигота	13.3 %	19.1 %
	Гомозигота (Аллель 2)	0 %	0 %
Полиморфизм- 2 С 60 Т	Гомозигота (Аллель 1)	96.7 %	85.7 %
	Гетерозигота	3.3 %	14.3 %
	Гомозигота (Аллель 2)	0 %	0 %
Полиморфизм-3 АВа 16 Val	Гомозигота (Аллель 1)	65.5 %	47.6 %
	Гетерозигота	20.7 %	38.1 %
	Гомозигота (Аллель 2)	13.8 %	14.3 %
Ген каталазы (САТ), 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 А	Гомозигота (Аллель 1)	86.7 %	76.2 %
	Гетерозигота	13.3 %	23.8 %
	Гомозигота (Аллель 2)	0 %	0 %

Продолжение Таблицы 8

Ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизм $Alu\ ins/Del>D$	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.

В ходе изучения причинно-следственной связи функционального состояния фистулы с полиморфизмом изученных генов 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 9).

Таблица 9 - Оценка степени причинно-следственной связи состояния ПСД с полиморфизмом изученных генов

	Относительный риск (OR)	Критерий χ^2	P-уровень	Связь состояния фистулы 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

Продолжение Таблицы 9

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 АВa 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 (САТ), полиморфизм С 262 Т				
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 А				
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 (АСЕ), полиморфизм Аly 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 $p < 0.05$.

Литературные данные показывают [18, 20], 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. Рядом авторов было доказано, что существует связь между полиморфизмами гена каталазы (САТ) 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 [25, 86].

Таким образом, выявленные нами ассоциации между указанными выше полиморфизмами изученных генов и осложненным функциональным состоянием постоянного сосудистого доступа у пациентов на диализе зависят от наличия генетических изменений. В ходе данной работы для каждого заболевания, ведущего к терминальной почечной недостаточности, включая гломерулонефрит, поликистоз почек, гипертоническую болезнь и сахарный диабет, выявлена связь с определенной мутацией в том или ином гене, а также установлены причинно-следственной связи функционального состояния фистулы с полиморфизмами генов эндотелина 1 (END-1) и митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (SOD 2).

Таким образом, имеется 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. Изучение генетического статуса у пациентов в начале проведения заместительной почечной терапии может помочь в прогнозировании функционирования постоянного сосудистого доступа и оптимизации тактики оперативного вмешательств.

3.5 Функциональное состояние эндотелия у пациентов на гемодиализе, с постоянным сосудистым доступом

Данный раздел посвящен анализу результатов исследования функционального состояния эндотелия у пациентов на гемодиализе, с разными вариантами и сроками функционирования ПСД. Здесь представлены результаты исследования, первичных пациентов, и динамическое наблюдение за длительностью функционирования ПСД и показателями маркеров эндотелиальной дисфункции в течение года.

3.5.1 Изменение маркеров оксидативного стресса после процедуры гемодиализа

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, участием в защите целостности сосудистой стенки, развитии процесса атерогенеза и многими другими функциями. Здесь представлены материалы исследования группы пациентов из 12 человек с диагнозом ХБП-5 ст. 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.

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 10, а также в виде рисунков 75 – 77.

Таблица 10 - 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.

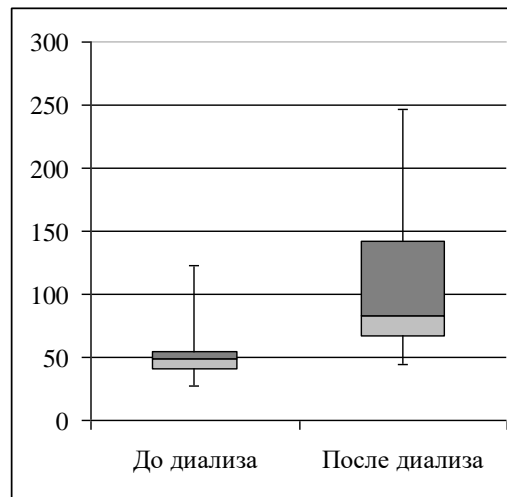


Рисунок 75 - Активность СОД в плазме крови пациентов до и после диализа, у.е./мл

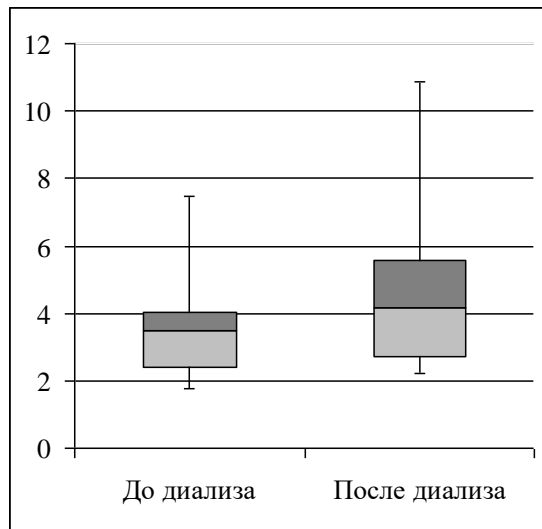


Рисунок 76 - Концентрация МДА в плазме крови пациентов до и после диализа, мкмоль/л

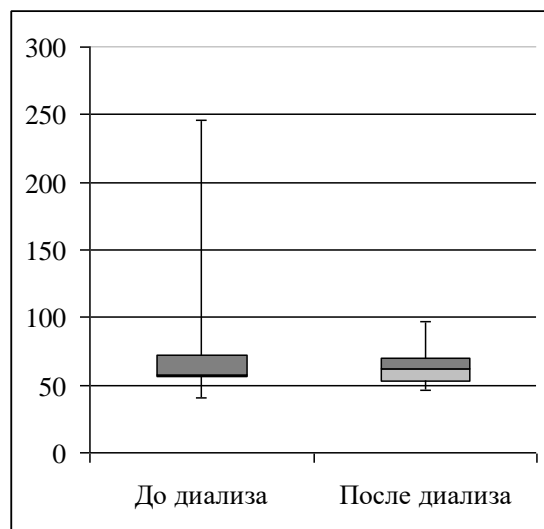


Рисунок 77 - Концентрация метаболитов NO в плазме крови пациентов до и после диализа, мкмоль/л

В патогенезе ХБП важнейшую роль играет дисбаланс между перекисным окислением липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защитой (АОЗ). Причиной ПОЛ в органах и тканях может быть как усиление генерации активных кислородных метаболитов нейтрофилами, так и недостаточная эффективность антиоксидантов. В данном исследовании повышение активности супероксиддисиутаза (СОД) – одного из ведущих ферментов, участников антиоксидантной системы (АОС) – направлено на подавление оксидативного стресса. Наличие уремических токсинов, таких как мочевины, 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 цитопротективное действие и обладает выраженной антиапоптотической и антиоксидантной активностью, что может говорить о положительном эффекте гемодиализа.

Являясь жизненно необходимой процедурой, выводящей уремические токсины, гемодиализ является предиктором эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь приводит к различным патологическим состояниям (атеросклероз коронарных, мозговых и периферических артерий, нарушение гемостаза, гиперплазия неоинтимы в АВА).

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.

3.5.2 Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов с разными видами постоянного сосудистого доступа

Результаты проведенных нами исследований представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Маркеры ЭД у диализных пациентов

	Здоровые пациенты	Стабильный ПСД	Проблемный ПСД	Сосудистые протезы
селектин	2741 [2340;3181]	3284 [2748;4123]*	4535 [3111;5694]*	5487 [4870;5872] ¹
Cu/Zn-зависимая супероксиддисмутаза	93 [61;122]	151 [125;182] ¹	239 [230;295] ¹	321 [290;382] ¹
оксислат	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
AOPP	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 ($p \leq 0,0001$)

В сыворотке крови пациентов со стабильным и нестабильным доступом, протезами общая концентрация супероксиддимуазы возрастает, так как уровень оксигената статистически значимо повышается в данных экспериментальных группах по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует об образовании активных форм кислорода. Повышение данного показателя наблюдалось в группах ССП и нестабильного доступа в сравнении с группой нормально функционирующих фистул.

Суммарный уровень продуктов глубокого окисления белка (АОРР) в сыворотке крови пациентов со стабильным и нестабильным доступом, протезами статистически значимо возрастает относительно значений здоровых пациентов, что свидетельствует о развитии окислительного стресса.

В связи с этим наблюдается активация антиоксидантных ферментов, например, Cu/Zn-SOD. Концентрация медь/цинк-зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD) сыворотки крови пациентов со стабильным и нестабильным доступом, протезами статистически значимо возрастает относительно значений здоровых пациентов. При этом данные показатели (уровень оксигенат, АОРР, Cu/Zn-SOD) статистически значимо возрастают в группе пациентов с ССП и нестабильным доступом относительно пациентов со стабильным доступом.

Сравнительный анализ полученных результатов демонстрирует увеличение уровня эндотелина и эндотелинсинтазы в сыворотке крови пациентов со стабильным и нестабильным доступом, протезами, что свидетельствует о нарушении сосудистого тонуса, адгезии и агрегации тромбоцитов. Данный показатель также статистически значимо возрастает в группе пациентов с протезами и нестабильным доступом относительно пациентов со стабильным доступом. У данных пациентов происходит адгезия лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному эндотелию с последующей их миграцией в очаг воспаления, о чем свидетельствует увеличение концентрации молекул межклеточной адгезии (Icam) относительно показателей здоровых доноров.

Молекулы адгезии сосудистого эндотелия (Vcam) экспериментальных групп статистически значимо возрастают относительно показателей здоровых пациентов. Icam и Vcam статистически значимо возрастает в группе пациентов с ССП и нестабильным доступом (особенно в группе протезов) относительно пациентов со стабильным доступом.

Полученные результаты демонстрируют статистически значимое увеличение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) у пациентов со стабильным и нестабильным доступом, и ССП относительно значений здоровых доноров. АДМА является информативным маркером дисфункции эндотелия и позволяет утверждать о локальном нарушении в сосудистом русле у пациентов, кроме этого накопление конкурентного эндогенного ингибитора NO (АДМА) может спровоцировать эндотелиальную дисфункцию эндотелия. Уровень АДМА несколько выше в группе с ССП по сравнению с группой не стабильного доступа, что может говорить о наличии системной реакции организма на материал протеза.

Концентрация С-реактивного белка (CRP) статистически значимо выше у пациентов со стабильным и нестабильным доступом, ССП относительно здоровых доноров, что свидетельствует о воспалительном процессе. Особенно ярко выражено повышение этого показателя в группе протезов, что так же свидетельствует о присутствии в организме инородного тела.

Сравнительный анализ полученных результатов демонстрирует увеличение уровня селектина у пациентов со стабильным и нестабильным доступом, ССП относительно здоровых доноров, что свидетельствует об активации процесса адгезии лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток. Самый высокий уровень получился в группах с синтетическими протезами, что объясняется наличием инородного тела в организме.

Что касается ангиотензина-2, то его показатели нельзя назвать достоверными, так как многие из пациентов получали ингибиторы АПФ вследствие гипертонической болезни, что послужило снижением показателей данного маркера у них и затруднило интерпретацию результатов исследования. В

последующих исследованиях у группы первичных пациентов мы учли это, и не включали таких в исследование.

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. 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.

Интересным явился так же тот факт, что при сравнении пациентов со стабильным ПСД исследуемые показатели были статистически ниже, чем у групп с ССП и не стабильным ПСД. Данное обстоятельство может свидетельствовать об истощении или просто более низком компенсаторно-защитном ресурсе организма данных пациентов. Последнее обстоятельство может служить причиной быстро прогрессирующей гиперплазии неоинтимы в зоне пункций и анастомозов и как следствие более ранней «гибели» ПСД. Исследование данных маркеров у пациентов в начале диализного лечения смогут выявить тех, кто предрасположен в большей степени к негативным влияниям гемодиализа в плане развития ЭД. Своевременная медикаментозная коррекция может снизить у таких пациентов образования неоинтимы и продлить сроки функционирования ПСД.

3.5.3 Изучение эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым тромбозом постоянного сосудистого доступа

Полученные нами результаты демонстрируют статистически значимое увеличение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) у пациентов тромбозом по сравнению с контрольной группой. Суммарный уровень продуктов глубокого окисления белка (АОРР) в сыворотке крови пациентов с тромбозом статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы, что свидетельствует о развитии окислительного стресса и его усугублении.

В сыворотке крови пациентов с тромбозом общая концентрация перекиси возрастает, так как уровень оксистата статистически значимо повышается в данной группе по сравнению с хорошо функционирующими АВФ.

Сравнительный анализ полученных результатов демонстрирует увеличение уровня эндотелина в сыворотке крови пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами, что свидетельствует о нарушении сосудистого тонуса, адгезии и агрегации тромбоцитов.

Концентрация С-реактивного белка (CRP) статистически значимо выше у пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами, что свидетельствует о выраженном системном воспалительном процессе.

У пациентов с тромбозом происходит адгезия лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному эндотелию с последующей их миграцией в очаг воспаления, о чем свидетельствует увеличение концентрации молекул межклеточной адгезии (Icam) относительно показателей пациентов с работающими фистулами.

Сравнительный анализ полученных результатов демонстрирует увеличение уровня селектина в сыворотке крови пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами, что свидетельствует об активации процесса адгезии лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток.

Концентрация медь/цинк - зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD) сыворотки крови пациентов с тромбозом статистически значимо выше относительно значений пациентов с работающими фистулами.

У пациентов с тромбозом статистически значимо выше концентрация ангиотензина относительно показателей пациентов с работающими фистулами. Эти пациенты уже не получали ингибиторы АПФ, поэтому данные результаты можно считать достоверными в соответствии с таблицей 12.

Таблица 12 - Сравнение изучаемых показателей

	Работающие фистулы	Острый тромбоз
селектин	1787 [1600;1987]	2543 [1988;3122]*
Cu/Zn	376 [322;500]	641 [318;872]*
оксидат	187,76875	647[328;837]*
ангиотензин	0,19 [0,09;0,74]	1,98 [1,69;2,84]*
Эндотелин-синтаза	87,2 [82;94]	216 [155;365]*
AOPP	76,3 [71,2;89,7]	199 [120;319]*
СРБ	730 [621;933]	1631 [959;3523]*
Icam	382 [319;4297]	843 [732;969]*
Vcam	1127 [17,82;1971]	2324 [643;3214]*
АДМА	0,715 [0,53;0,84]	1,585 [1,28;1,95]*
эндотелин	0,555 [0,41;0,75]	1,73 [1,01;2,16]*

Примечание:

* - статистически значимые отличия группы «Острый тромбоз» относительно ($p \leq 0,0001$).

Таким образом, 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, мог 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.

3.5.4 Изучение показателей эндотелиальной дисфункции у первичных пациентов на гемодиализе в течение 12 месяцев

Первоначально при поступлении пациентов, перед оперативным вмешательством не представлялось возможным спрогнозировать, у каких пациентов АВФ будет функционировать нормально, а у каких придется проводить оперативные вмешательства повторно. Взаимосвязь клинической картины при поступлении пациентов с дальнейшими результатами прояснялась примерно в течение одного месяца. 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.

Полученные нами результаты демонстрируют статистически значимое увеличение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) у пациентов с тромбозом при поступлении, через месяц, 6 месяцев и год относительно значений группы с работающими фистулами. Результаты представлены в таблицах 13-18.

Таблица 13 – Показатели у пациентов с тромбозами и с работающими фистулами при поступлении

	Работающие фистулы	Тромбоз
АДМА	0,32 [0,21;0,56]	0,59 [0,32;0,78]* p=0,00003
АОРР	74,6 [58,7;88,7]	62,4 [54,7;74,6]* p=0,007
оксидат	125 [122;138]	1170 [74;195]
эндотелин	0,24 [0,14;0,84]	0,35 [0,25;0,8]* p=0,02
СРБ	32,9 [27,8;48,7]	38,5 [32,4;43,8]
Vcam	1257 [1128;1346]	973 [826;1116]* p=0,00001
Icam	631,5 [371;648,1]	875,7 [647,4;895,4]* p=0,00001
селектин	1212 [118;1328]	1135 [1119;1506]
Cu/Zn	435 [348;487]	366 [286;469]* p=0,005
Ангиотензин-2	0,21 [0,15;0,8]	0,13 [0,1;0,25]* p=0,00015

Примечание:

* - Статистически значимые отличия в группе «работающие фистулы» относительно группы «тромбоз» с достоверностью превышающей заданную ($p < 0,05$).

У пациентов двух групп: с работающими фистулами и с тромбозами, через месяц проводилось сравнительное исследование биохимических показателей.

Полученные результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты исследования через месяц

	Работающие фистулы	Тромбоз
АДМА	0,3 [0,18;0,48]	1,18 [0,63;1,26]* p=0,00001
АОРР	72,8 [54,6;89,6]	75,8 [58,9;119]
оксидат	125 [116;156]	119 [83,7;195]
эндотелин	0,32 [0,25;0,74]	0,47 [0,35;0,49]* p=0,022
СРБ	34,2[28,1;58,6]	54,6 [48,1;59,2]* p=0,00002
Vcam	1139 [1128;1257]	983 [926;1139]* p=0,00002
Icam	548,1 [236,4;748,4]	934 [748,5;964,7]* p=0,00002
селектин	1364 [1135;1432]	1755 [1255;1807]* p=0,00001
Cu/Zn	435 [341;585]	438 [354;568]
Ангиотензин-2	0,33 [0,18;0,74]	0,44 [0,18;0,82]

Примечание: * – статистически значимые отличия в группе «тромбоз» относительно группы «работающие фистулы» с достоверностью превышающей заданную ($p < 0,05$).

Величины биохимических показателей, полученные в результате исследования проведенного для тех же групп пациентов через 6 месяцев, соответствует таблице 15.

Таблица 15 – Результаты исследования через 6 месяцев

	Работающие фистулы	Тромбоз
АДМА	0,48 [0,18;0,79]	1,28 [0,78;1,88]* p=0,00007
АОРР	76,5 [54,6;83,4]	88,7 [59,7;126]
оксидат	139 [119;169]	124 [98,4;342]
эндотелин	0,18 [0,11;0,58]	0,74 [0,49;0,78]* p=0,00002

Продолжение Таблицы 15

СРБ	38 [28,4;58,6]	139 [68,4;157]* p=0,000001
Vcam	1286 [1027;1435]	1128 [1123;1382]
Icam	513 [281;565]	1118 [988;1287]* p=0,00001
селектин	1188 [1012;1735]	1680 [1358;2323]* p=0,00001
Cu/Zn	536 [239;782]	538 [389;598]
Ангиотензин-2	0,19 [0,14;0,81]	0,96 [0,74;1,21]* p=0,000001

Примечание: * – статистически значимые отличия в группе «тромбоз» относительно группы «работающие фистулы» (p<0,05)

Через год, в этих же группах пациентов, в третий раз было выполнено исследование биохимических показателей. Результаты исследования соответствуют таблице 16.

Таблица 16 – Результаты исследования проведенного через год

	Работающие фистулы	Тромбоз
АДМА	0,21 [0,13;0,64]	1,11 [0,17;1,92]* p=0,0001
АОРР	62,4 [58,4;82,5]	118 [78,5;180]* p=0,00007
оксиген	138 [98,5;149]	158 [128;622]* p=0,0007
эндотелин	0,31 [0,12;0,74]	0,87 [0,57;1,85]* p=0,000005
СРБ	42,8 [22,4;53,5]	314 [77,3;325]* p=0,000005
Vcam	1257 [921;1274]	1257 [1247;2568]
Icam	484 [318;634]	1364,7 [1118;1567,5]* p=0,00001
селектин	1274 [1018;1486]	1874 [1194;2758]* p=0,000001
Cu/Zn	467 [287;744]	624 [564;834]* p=0,0001
Ангиотензин-2	0,41 [0,16;0,9]	1,58 [1,18;2,18]* p=0,000001

Примечание * – статистически значимые отличия в группе «тромбоз» относительно группы «работающие фистулы» (p<0,05).

Относительные оценки соответствующих исследований биохимических показателей пациентов с тромбозами приведены в таблице 17.

Таблица 17 - Анализ биохимических показателей пациентов с тромбозом

	Тромбоз 1	Тромбоз 2	Тромбоз 3	Тромбоз 4
АДМА	0,59 [0,32;0,78]	1,18 [0,63;1,26]* $p_{1-2}=0,0002$	1,28 [0,78;1,88]* $p_{1-3}=0,000005$ $P_{2-3}=0,04$	1,11 [0,17;1,92]* $p_{1-4}=0,03$
АОРР	62,4 [54,7;74,6]	75,8 [58,9;118]* $p_{1-2}=0,03$	88,7 [59,7;126]* $p_{1-3}=0,004$	118 [78,5;180]* $p_{1-4}=0,000003$ $P_{2-4}=0,003$
оксигенат	169 [73,5;195,1]	118 [83,7;194,5]	124 [98,4;342]* $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,04$	158 [128;621]* $p_{1-4}=0,04$ $p_{2-4}=0,002$
эндотелин	0,35 [0,25;0,8]	0,47 [0,35;0,49]	0,74 [0,49;0,78]* $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,000007$	0,87 [0,57;1,85]* $p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,0007$
СРБ	38,5 [32,4;43,8]	54,6 [48,1;59,2]* $p_{1-2}=0,000003$	138 [68,4;157,4]* $p_{1-3}=0,000003$ $p_{2-3}=0,000003$	314 [77,3;325,7]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,0009$
Vcam	973 [825;1115]	983 [926;1138]* $p_{1-2}=0,04$	1128 [1122;1381]* $p_{1-3}=0,000003$ $p_{2-3}=0,0002$	1256,7 [1247;2568]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,02$
Icam	875 [647;895]	934 [748;964]* $p_{1-2}=0,01$	1115 [987;1287]* $p_{1-3}=0,000003$ $p_{2-3}=0,000003$	1364 [1118;1567]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,00004$

Продолжение Таблицы 17

селектин	1134 [1118;1506]	1755 [1255;1807]* $p_{1-2}=0,0004$	1679 [1357;2323]* $p_{1-3}=0,00005$	1874 [1194;2758]* $p_{1-4}=0,00001$ $p_{2-4}=0,0001$
Cu/Zn	366 [286;468]	438 [354;568] * $p_{1-2}=0,004$	538 [389;598]* $p_{1-3}=0,00003$ $p_{2-3}=0,02$	624 [564;834]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,00006$ $p_{3-4}=0,0004$
Ангиотенз ин-2	0,13 [0,1;0,25]	0,44 [0,18;0,82] * $p_{1-2}=0,00003$	0,96 [0,74;1,21]* $p_{1-3}=0,000003$ $p_{2-3}=0,000009$	1,58 [1,18;2,18]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,000006$

Примечания:

- 1 – «тромбоз 1» – пациенты при поступлении;
 2 – «тромбоз 2» – пациенты через месяц;
 3 – «тромбоз 3» – пациенты через 6 месяцев;
 4 – «тромбоз 4» – пациенты через год»;
 5 - * – статистически значимые величины с достоверностью превышающей ($p<0,05$);
 2 - p_{1-2} – статистически значимые отличия в группе пациентов через месяц относительно пациентов при поступлении;
 3 - p_{1-3} – статистически значимые отличия в группе пациентов через 6 месяцев относительно пациентов при поступлении;
 4 - p_{1-4} – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно пациентов при поступлении;
 5 - p_{2-3} – статистически значимые отличия в группе пациентов через 6 месяцев относительно тех же пациентов через месяц;
 6 - p_{2-4} – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно тех же пациентов через месяц.
 7 - p_{3-4} – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно тех же пациентов через 6 месяцев;

Относительные оценки соответствующих исследований биохимических показателей пациентов с фистулами приведены в таблице 18.

Таблица 18 - Анализ показателей пациентов с работающими фистулами

	Фистула 1	Фистула 2	Фистула 3	Фистула 4
АДМА	0,32 [0,21;0,56]	0,3 [0,18;0,48]	0,48 [0,18;0,79]* p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,00009	0,21 [0,13;0,64]* p ₁₋₄ =0,0004 p ₂₋₄ =0,008 p ₃₋₄ =0,00001
АОРР	74,6 [58,7;88,7]	72,8 [54,6;88,6]	76,5 [54,6;83,4]	62,4 [58,4;82,5]
оксигенат	124,8 [121;138]	124,7 [115;156]	138,5 [119;168]	137,8 [98,5;148]* p ₁₋₄ =0,01
эндотелин	0,24 [0,14;0,84]	0,32 [0,25;0,74]	0,18 [0,11;0,58]* p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,0003	0,31 [0,12;0,74]* p ₂₋₄ =0,04
СРБ	32,9 [27,8;48,7]	34,2 [28,1;58,6]	38 [28,4;58,6]	42,8 [22,4;53,5]
Vcam	1257 [1128;1346]	1138 [1127;1257]* p ₁₋₂ =0,00001	1286 [1026;1434]* p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,00002	1257 [921;1274]* p ₃₋₄ =0,0003
Icam	631 [371;648]	548 [236;748]	513 [281;564]* p ₁₋₃ =0,000007 p ₂₋₃ =0,01	484 [318;634]* p ₁₋₄ =0,0001
селектин	1212 [118;1328]	1364 [1134;1432]* p ₁₋₂ =0,0002	1188 [1012;1735]	1274 [1018;1486]
Cu/Zn	434,7 [348;486]	435 [341,2;584]	5361 [238;782]* p ₁₋₃ =0,00001 p ₂₋₃ =0,0002	467 [287;744]* p ₃₋₄ =0,005
Ангиотензин -2	0,21 [0,15;0,8]	0,33 [0,18;0,74]* p ₁₋₂ =0,02	0,19 [0,14;0,81]* p ₂₋₃ =0,0006	0,41 [0,16;0,9]* p ₃₋₄ =0,02

Примечания:

1 – «фистула 1» – пациенты при поступлении;

2 – «фистула 2» – пациенты через месяц;

3 – «фистула 3» – пациенты через 6 месяцев;

4 – «фистула 4» – пациенты через год»;

5 - * – статистически значимые величины с достоверностью превышающей (p<0,05);

2 - p₁₋₂ – статистически значимые отличия в группе пациентов через месяц относительно пациентов при поступлении;

3 - p_{1-3} – статистически значимые отличия в группе пациентов через 6 месяцев относительно пациентов при поступлении;

4 - p_{1-4} – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно пациентов при поступлении;

5 - p_{2-3} – статистически значимые отличия в группе пациентов через 6 месяцев относительно тех же пациентов через месяц;

6 - p_{2-4} – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно тех же пациентов через месяц.

7 - p_{3-4} – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно тех же пациентов через 6 месяцев;

АДМА является информативным маркером дисфункции эндотелия и позволяет утверждать о локальном нарушении в сосудистом русле у пациентов с дисфункцией ПСД. Накопление конкурентного эндогенного ингибитора NO (АДМА) может спровоцировать эндотелиальную дисфункцию эндотелия у пациентов с тромбозом. Проведенные нами наблюдения и исследования среди больных в течение послеоперационного года позволяют сделать следующие выводы.

Уровень АДМА пациентов с тромбозом через 1 месяц, 6 месяцев и год статистически значимо возрастает относительно значений показателя при поступлении. Максимальное значение достигается в основном через 6 месяцев. Уровень АДМА возрастает в группе пациентов с работающими фистулами через 6 месяцев и снижается через год относительно пациентов при поступлении, что соответствует результатам, представленным на рисунке 78.

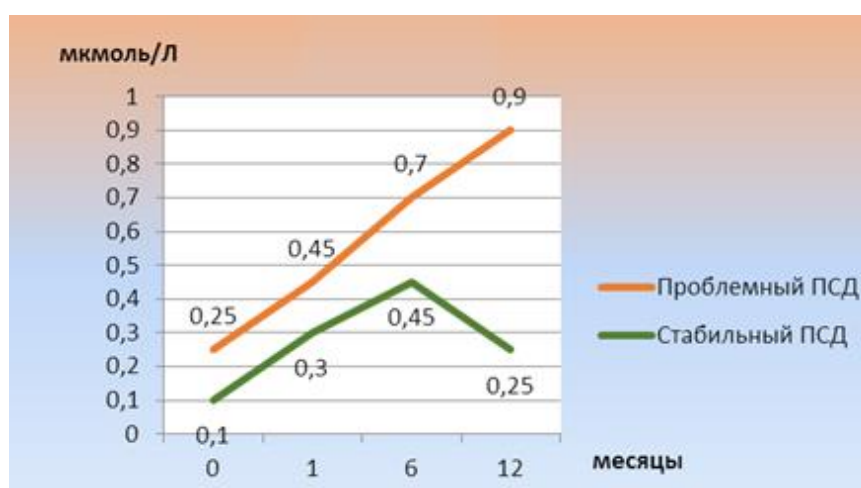


Рисунок 78 - Динамика АДМА

Суммарный уровень продуктов глубокого окисления белка (АОРР) в сыворотке крови пациентов с тромбозом статистически значимо снижается от

значения пациентов с работающими фистулами при поступлении, и статистически значимо возрастает в дальнейшем.

АОРР статистически значимо нарастает в группе пациентов с тромбозом через месяц, 6 месяцев и год, что свидетельствует о развитии окислительного стресса и его усугублении. Данный процесс соответствует рисунку 79.

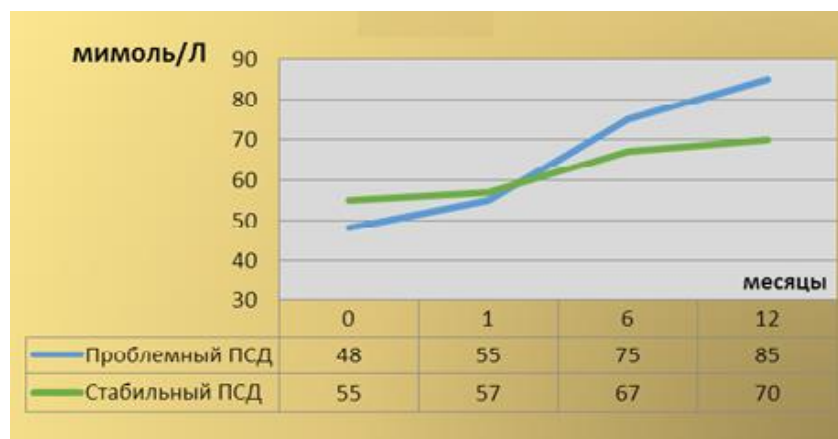


Рисунок 79 - Динамика изменения АОРР

В сыворотке крови пациентов с тромбозом общая концентрация супероксиддисмутазы возрастает через год, так как уровень оксистата статистически значимо повышается в данной экспериментальной группе, что может свидетельствовать о развитии окислительного стресса. В сыворотке крови пациентов с тромбозом данный показатель статистически значимо возрастает через 6 месяцев и нарастает через год и становится статистически значимо выше, чем в группе работающих фистул. Общая концентрация оксистата возрастает через год в группе пациентов с работающими фистулами относительно показателей пациентов при поступлении. Данный вывод подтверждается результатами, которые отображается на рисунке 80.

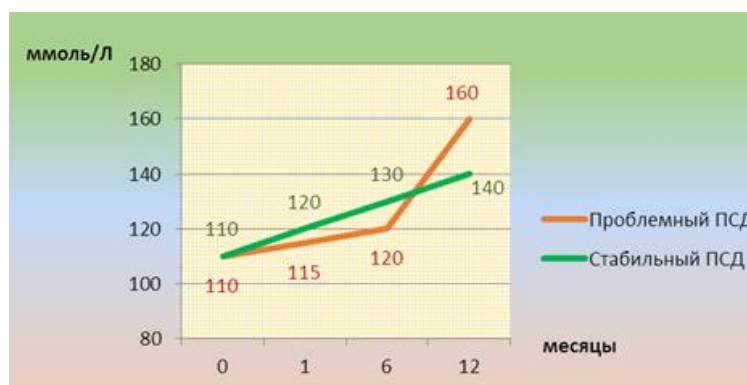


Рисунок 80 - Динамика изменения оксистата

Сравнительный анализ результатов приведенных в таблицах 13-18 позволяет сделать вывод об увеличении уровня эндотелина в сыворотке крови пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами, и свидетельствует о нарушении сосудистого тонуса, адгезии и агрегации тромбоцитов. Данный показатель возрастает через 6 месяцев в группе пациентов с тромбозом через 12 месяцев. Уровень эндотелина снижается через 6 месяцев в группе пациентов с работающими фистулами, относительно показателей пациентов при поступлении. Данное заключение подтверждается в соответствии с рисунком 81.

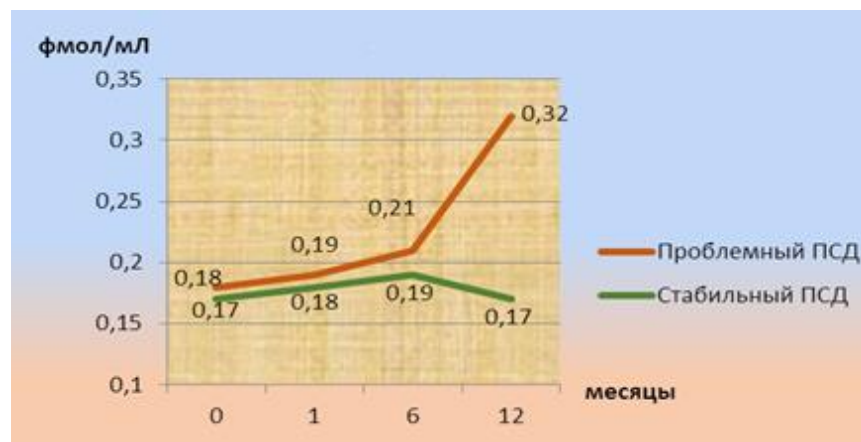


Рисунок 81 - Динамика изменений эндотелина

Концентрация С-реактивного белка (CRP) статистически значимо выше у пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами через месяц, 6 месяцев и год. Важно отметить, что уровень С-реактивного белка статистически значимо нарастает через месяц и постепенно нарастает на всем периоде наблюдения, что свидетельствует о наличии выраженного воспалительного процесса. Динамика изменения CRP у наблюдавшихся пациентов показана на рисунке 82.

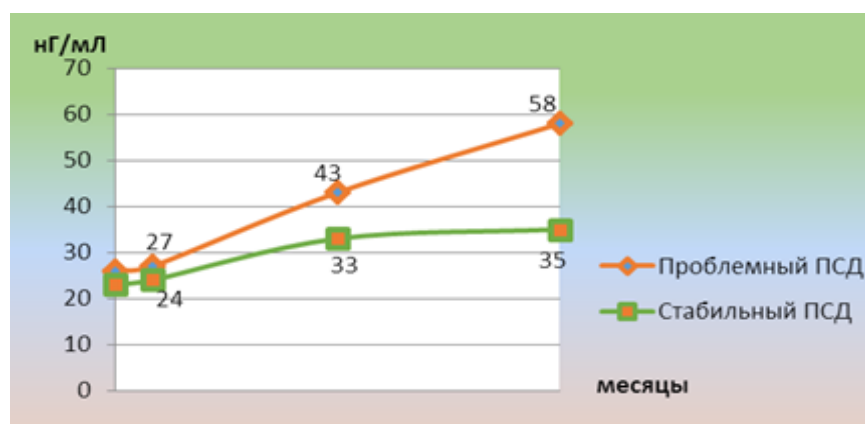


Рисунок 82 - Динамика изменения CRP

У пациентов с тромбозом происходит адгезия лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному эндотелию с последующей их миграцией в очаг воспаления. Об этом свидетельствует увеличение концентрации молекул межклеточной адгезии (Icam) относительно показателей пациентов с работающими фистулами, при этом молекулы адгезии сосудистого эндотелия (Vcam) относительно показателей статистически значимо ниже при поступлении и через месяц, а через 6 месяцев и год не отличается. В группе пациентов с работающими фистулами Icam снижается через 6 месяцев и через год относительно пациентов при поступлении. Vcam повышается через месяц и снижается через 6 месяцев относительно показателей пациентов при поступлении. В итоге данное обстоятельство указывает на снижение иммунитета и начало развития ЭД и системного воспаления у пациентов, начавших получать лечение гемодиализом и относительное его восстановление спустя 6 и особенно 12 месяцев. Данное обстоятельство иллюстрируется рисунком 83.

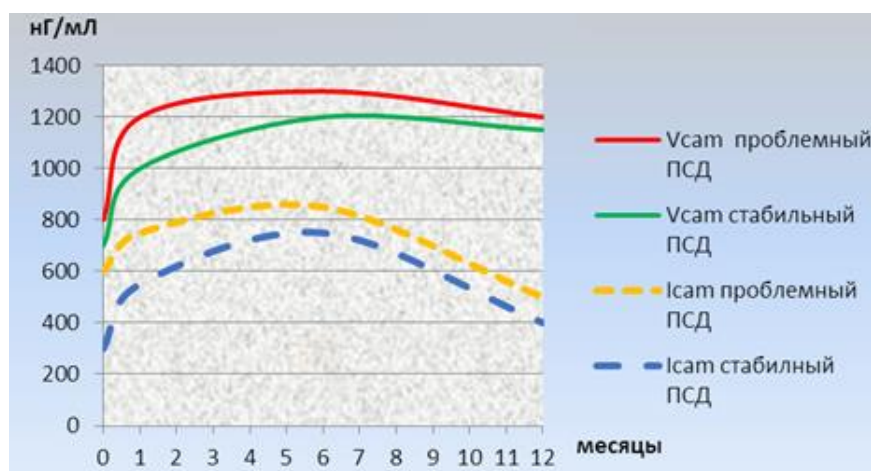


Рисунок 83 - Динамика изменений Vcam и Icam

Сравнительный анализ полученных результатов демонстрирует увеличение уровня селектина через месяц, 6 месяцев и через год в сыворотке крови пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами, что свидетельствует об активации процесса адгезии лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток.

В группе пациентов с тромбозом отмечается активное межклеточное взаимодействие через месяц, 6 месяцев и через год, о чем свидетельствует статистически значимое повышение уровня селектина. Уровень селектина в группе пациентов с работающими фистулами возрастает через месяц относительно показателей при поступлении, что подтверждается результатами, приведенными на рисунке 84.



Рисунок 84 - Динамика изменений селектина

Концентрация медь/цинк - зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD) сыворотки крови пациентов с тромбозом статистически значимо ниже при поступлении и нарастает через год и становится больше относительно значений пациентов с работающими фистулами в соответствии с результатами исследований приведенных в таблицах 13-18. При этом, данный показатель статистически значимо возрастает в группе пациентов с тромбозом через месяц, 6 месяцев и через год относительно показателей при поступлении. Концентрация медь/цинк-зависимой супероксиддисмутазы в группе пациентов с работающими фистулами возрастает через 6 месяцев относительно показателей при поступлении пациентов, в соответствии с рисунком 85.

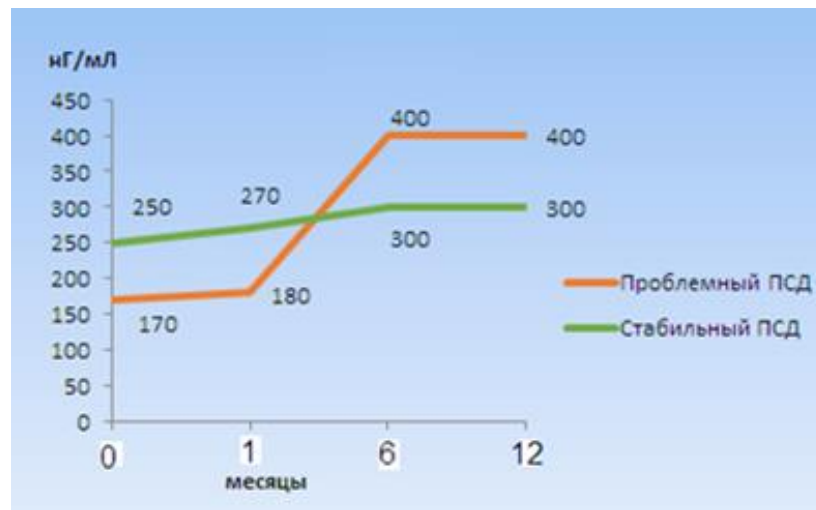


Рисунок 85 - Динамика изменения Cu/Zn

У пациентов с тромбозом статистически значимо ниже ангиотензин-2 относительно показателей пациентов с работающими фистулами при поступлении и резко возрастает через 6 месяцев и держится на более высоких значениях до 12 месяцев (таблицы 13-18). В группе пациентов с работающими фистулами уровень ангиотензина-2 достоверно ниже, чем у группы с тромбозом после 5 месяцев

Динамика ангиотензина-2 у первичных пациентов с проблемным и стабильным доступом иллюстрируется рисунком 86.



Рисунок 86 - Динамика ангиотензина-2.

Результаты сравнительного анализа биохимических показателей группы пациентов с работающими фистулами и группы пациентов с тромбозами при поступлении приведены в таблице 13.

В данное исследование уже не входили пациенты, получавшие ингибиторы АПФ.

В результате проведенного исследования мы обнаружили, что изначально все пациенты имели примерно одинаковые показатели маркеров ЭД, различия не явились статистически значимыми. Затем произошло повышение всех маркеров функционального состояния эндотелия, свидетельствующего о наличии ЭД, которое развивается в различные сроки, но особенно резко прослеживается у пациентов с проблемными ПСД после одного и шести месяцев. Данное обстоятельство может объяснить причину возникновения дисфункции ПСД в данной группе пациентов.

3.6 Изучение морфологии артерио-венозного анастомоза у диализных пациентов

В большей части удаленных в связи с развившимся тромбозом сосудистых фистул, независимо от заболевания приведшего пациентов к ХПН, обнаружены, стереотипные изменения, которые заключаются в десквамации эндотелиальной выстилки, гиперплазии t.intima за счет разрастания соединительной ткани. Ее структура наиболее соответствует неоформленной плотной волокнистой соединительной ткани. Отмеченная особенность в большинстве случаев не позволяет проследить четкую границу между внутренним слоем сосуда и t.media.

В связи с десквамацией эндотелия, внутренняя поверхность сосуда становится плацдармом для пристеночного тромбообразования. О длительном периоде роста тромба свидетельствуют слоистые напластования тромботических масс, пропитанные фибрином и находящиеся в разных стадиях организации – в толще тромба при специальном методе окрашивания визуализируются как участки рыхлой волокнистой соединительной ткани, так и зоны с плотно расположенными разнонаправленными пучками коллагена. В большей части организованных тромбов имеются каналы, фрагментарно выстланные эндотелием, что свидетельствует о протекающих процессах реканализации фистулы. Однако их «пропускной способности» недостаточно для компенсации

кровотока по сосуду. Структура средней оболочки также видоизменена. Отмечен отек, дисконфлексация гладкомышечного компонента за счет врастания между лейомиоцитами элементов рыхлой волокнистой соединительной ткани.

Наружная оболочка представлена волокнистой соединительной тканью разной степени упорядоченности. Отмечены *v.vasorum*.

Пример №1. АВФ пациента X, 68 лет. Основное заболевание - мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит. Сопутствующее заболевание - гипертоническая болезнь. Срок функционирования фистулы - 14 месяцев. На программном гемодиализе - 7 лет. За это время больная перенесла 6 оперативных вмешательств по формированию ПСД.

Гистологически просвет сосуда обтурирован тромбом, состоящим из эозинофильных при окраске гематоксилином и эозином нитей и комплексов фибриновых масс частично гемолизированных эритроцитов. В тромбе отмечаются каналы, сформированные вследствие контракции тромба. Тромб тесно связан с сосудистой стенкой. Эндотелий сосуда отсутствует. Со стороны сосудистой стенки в толщу тромба отмечается прорастание фибробластов и элементов внеклеточного матрикса. Субинтимальный слой гипертрофирован и представлен уплотненной волокнистой соединительной тканью. В циркулярном слое мышечной оболочки и адвентиции имеются очаги роста грануляционной ткани, что свидетельствует о продолжении повреждения сосудистой стенки и реактивной ее перестройки. Часть лейомиоцитов находятся в состоянии реактивных изменений и гибели. Рассматриваемому случаю соответствует рисунок 87.

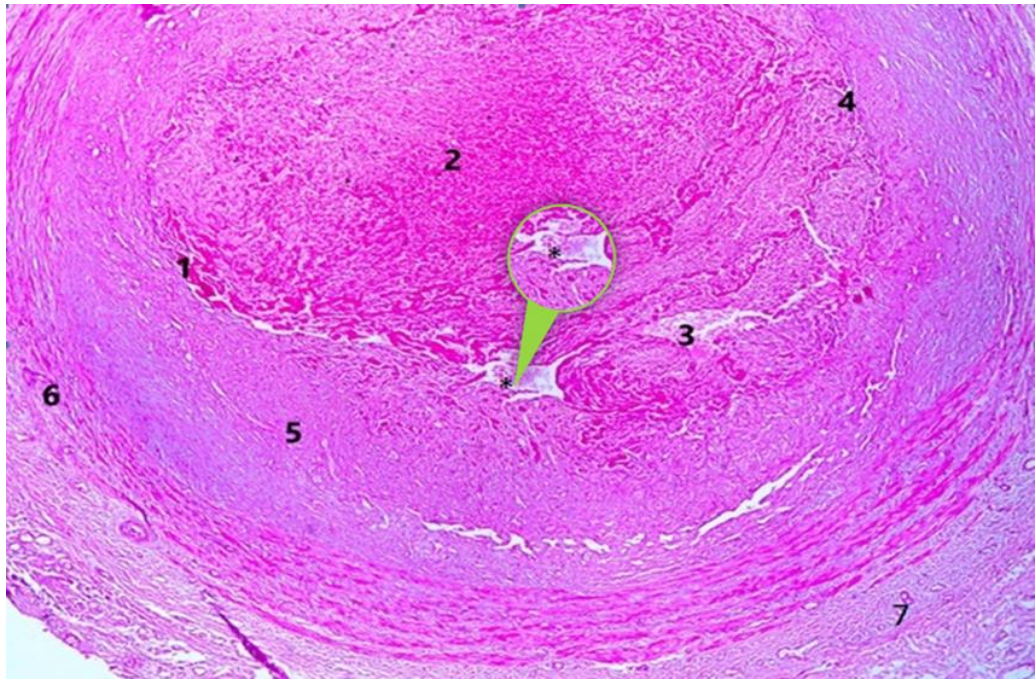


Рисунок 87 - Гистология АВФ пациента X

На рисунке 87 представлен поперечный срез, где: * - сохранившийся просвет, лишенный эндотелиальной выстилки; 1 – фибриновые массы; 2 - гемолизированные эритроциты; 3 – эритроциты в просвете; 4, 5 – уплотненная волокнистая соединительная ткань в *t. intima*; 6 – слой циркулярно расположенных разобщенных гладко-мышечных клеток; 7 – *t. externa*. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

При окраске участка фистулы в продольном и поперечном срезе по методу Маллори в толще тромба более явно визуализируется слоистое, смешанное строение. Его объем состоит из эритроцитов, фибрина.

На рисунке 88 представлен поперечный срез анастомоза и отмечены участки роста коллагеновых волокон.

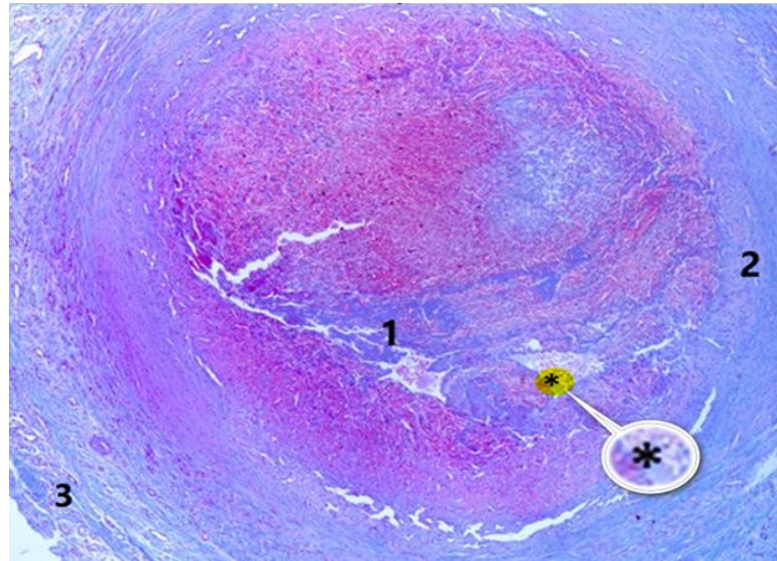


Рисунок 88 - АВФ пациента X

На рисунке обозначены: * - сохранившийся просвет, лишенный эндотелиальной выстилки; 1 – фибриновые массы и соединительнотканые волокна; 2 - уплотненная волокнистая соединительная ткань на границе *t. intima* и *t. media*; 3 – *v. vasorum* в *t. externa*. Окраска: по Маллори. Увеличение $\times 40$

Срок функционирования ПСД 14 месяцев свидетельствует о его продолжающейся организации и рубцевании сосудистой стенки в целом, как это показано на рисунке 89.

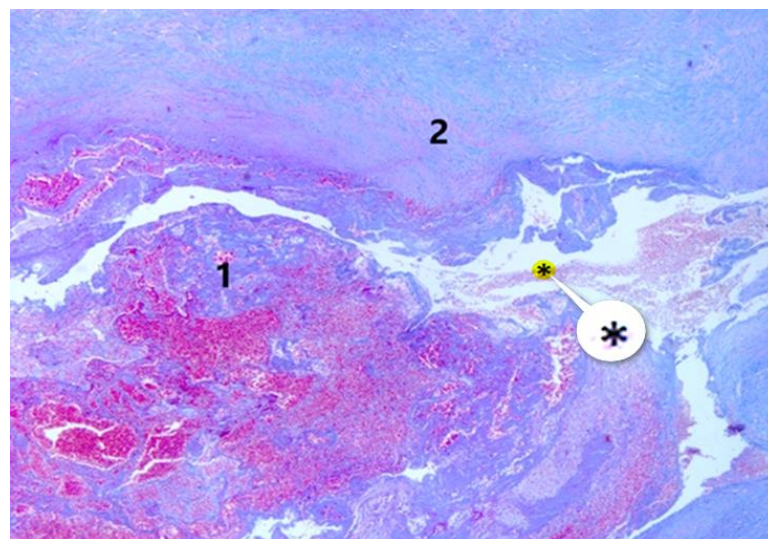


Рисунок 89 – Поперечный срез АВФ пациента X

На рисунке 89 поперечного среза обозначены: * - сохранившийся просвет, лишенный эндотелиальной выстилки; 1 – фибриновые массы и поля, занятые эритроцитами; 2 – уплотненная неоформленная волокнистая соединительная (рубцовая) ткань *t. intima*. Окраска: по Маллори. Увеличение $\times 100$.

Пример №2. АВФ пациентки К., 37 лет. Основное заболевание: сахарный диабет I типа; сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь. Срок функционирования фистулы 11 месяцев, на программном гемодиализе 2,5 года.

Состояние тканевых изменений в основном соответствует описанному примеру. Вместе с тем в *t. media* отмечены участки кальцификации, которые являются зонами дистрофического обызвествления измененной за счет ангиопатии в связи с длительным стажем гипергликемии средней оболочкой сосуда.

Продольный срез АВФ представлен на рисунке 90.

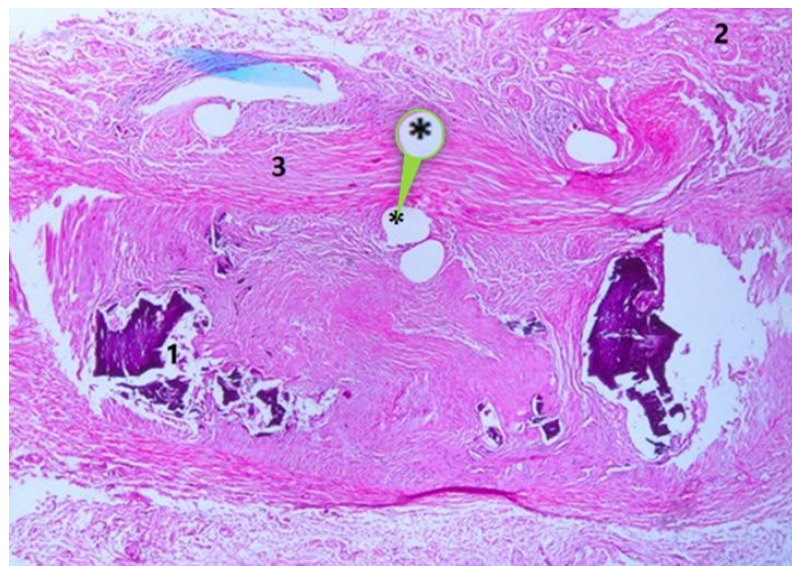


Рисунок 90 – Продольный срез АВФ пациентки К

На рисунке 90 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 $\times 100$.

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, независимо 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 неинтимы и говорит о наличии сахарного диабета либо о нарушении фосфорно-кальциевого обмена который наблюдается почти у всех диализных пациентов и является следствием основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе систематизирована хирургическая помощь пациентам с различными видами дисфункции ПСД, а так же первичным пациентам, которым мы формировали нативные АВФ в различных интерпретациях.

К дисфункции или полному прекращению функционирования ПСД ведут многие причины. Нам удалось установить, что их основу составляет гиперплазия неоинтимы в области аотерио-венозных анастомозов и мест пункций.

Согласно цели и задачам настоящего исследования, работа основана на проведении комплексного биохимического, генетического и гистологического анализа показателей у диализных пациентов с различными видами ПСД. Общее количество составило 520 человек.

Группа из 45 человек составили здоровые добровольцы. Остальные пациенты в количестве 475 человек, получали лечение программным гемодиализом. Все пациенты находились на лечении в ГБУ РО ГКБ N 11 г. Рязань, ГБУ РО ОКБ г. Рязань и ГБУЗ МО КЦРБ г. Коломна. Всего было сформировано 7 исследуемых групп по различным биохимическим, генетическим и гистологическим показателям.

Первая группа состояла из 66 пациентов находящихся на лечении программным гемодиализом. В данной группе изучались причины синдрома диализной рециркуляции и систематизированы методы хирургического лечения данного патологического состояния. Для удобства все пациенты в этом исследовании были разделены на 4 подгруппы в зависимости от вида ПСД.

1. Нативная АВФ на предплечье.
2. Высокая АВФ.
3. АВФ с транспозицией.
4. АВФ с синтетическим протезом.

Вторая группа состояла из 113 аналогичных пациентов. В данной группе изучались возможные влияния возраста, пола, и некоторых клинических и биохимических показателей крови на длительность функционирования ПСД.

В третью группу вошли 12 пациентов. У них были исследованы оксид азота, супероксиддисмутаза и малоновой диальдегид до и после процедуры гемодиализа.

В четвертую группу вошли 60 пациентов, у которых исследовался генетический статус и влияние некоторых генетических полиморфизмов на длительность функционирования ПСД.

В пятую группу вошли 225 человек, которые были разделены в свою очередь на 5 подгрупп по 45 человек.

1. пациенты со стабильным ПСД.
2. пациенты с проблемным сосудистым доступом.
3. пациенты с использованием синтетического диализного протеза (ССП).
4. пациенты с острым тромбозом ПСД.
5. здоровые добровольцы.

В этой группе были исследованы некоторые маркеры ЭД и хронического воспаления, а также: молекулы межклеточной (Icam); ангиотензин; молекулы адгезии сосудистого эндотелия (Vcam); селектин; супероксиддисмутаза (Cu/Zn-SOD); АДМА (диметиларгенин); AOPP (продукты глубокого окисления белка); оксидат; эндотелин; С-реактивный белок (CRP); эндотелин синтаза.

Полученные результаты сравнивались между данными подгруппами.

В шестую группу вошли 45 первичных пациентов, у которых исследовались те же маркеры ЭД, до операции по формированию нативной АВФ, затем через месяц, через 6 месяцев и через 12 месяцев. Результаты сравнивались внутри данной группы в зависимости от функционального состояния ПСД.

Седьмую группу составили 35 пациентов, у которых произошел тромбоз ПСД. При оперативном вмешательстве по поводу реконструкции ПСД у них резецировался тромбированный анастомоз и проводились гистологические исследования.

Группу здоровых добровольцев мы сравнивали с проблемным доступом, стабильным доступом и группой синтетических протезов.

Синдром диализной рециркуляции встречается не часто и среди всех пациентов данной популяции составляет от 3 до 5 % по данным различных авторов. Вследствие того, что данный синдром регистрируется аппаратом «искусственная почка» непосредственно на процедуре гемодиализа, в первую очередь о нем узнают врачи-нефрологи. Хирургам, особенно начинающим, зачастую очень трудно понять, что от них хотят, потому что в 100% случаях такая АВФ функционирует и над ней выслушивается отчетливый систолический шум. Но данный вид дисфункции ПСД очень негативно влияет на степени очистки организма пациента.

Нам удалось выявить наиболее частые причины возникновения данного синдрома в зависимости от вида ПСД и систематизировать диагностические и лечебные (хирургические) мероприятия, направленные на коррекцию данного состояния в зависимости от причин. Иногда в данной ситуации приходится производить реконструкцию, на первый взгляд, хорошо функционирующего ПСД. Снижение фильтрующей способности аппарата «искусственная почка» из-за наличия синдрома рециркуляции крайне негативно отражается на общем состоянии пациента, так как влечет за собой накопление в организме уремических токсинов и гиперкалиемию.

Влияние различных показателей на функциональное состояние ПСД в настоящее время остается спорным по данным различных авторов. Нами была поставлена задача исследовать возможное влияние на ПСД некоторых из них. Однако, мы не получили убедительных доказательств того, что ряд показателей таких как возраст, пол, основное заболевание приведшее к терминальной стадии ХБП, основные показатели общего, биохимического анализа крови и коагулограммы способны повлиять на длительность функционирования ПСД. Например, считается, что СД влияет на состояние сосудистой стенки и ухудшает прогнозы в длительности функционирования ПСД. Действительно нам приходилось сталкиваться с трудностями при формировании ПСД у пациентов с СД. Медиакальциноз и мелкий калибр дистальных артерий предплечья вынуждал нас иногда накладывать более проксимальные АВФ. Но в последующей

«эксплуатации» таких ПСД мы не обнаружили статистически значимых отличий от пациентов с отсутствием СД.

В поисках того, что еще может повлиять на функциональное состояние ПСД, мы исследовали, как процедура гемодиализа влияет на организм пациента. Выяснилось, что помимо положительного эффекта, который заключается в выведении уремических токсинов и нормализации водно-электролитного баланса, гемодиализ вызывает у пациентов оксидативный стресс в хроническом варианте.

Постоянный (по 4 часа 3 раза в неделю) контакт крови пациента с синтетической мембраной диализатора не может протекать асимптомно и вызывает травматизацию форменных элементов крови, что в свою очередь запускает каскад паталогических процессов в организме, таких как хроническое воспаления, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция.

Последнее обстоятельство оказывает влияние на функциональном состоянии ПСД. Как известно, примерно в 90% случаев причиной тромбоза или дисфункции ПСД является гиперплазия неоинтимы, которая является следствием ЭД. Оградить пациентов от контакта крови с мембраной диализатора не возможно. Постоянные попытки производителей расходных материалов улучшить качество последних, благоприятно влияют на данное обстоятельство, но полностью не решают данной проблемы.

Генетический статус и его изменения играют ключевую роль во многих заболеваниях. Генная инженерия все глубже проникает в нашу жизнь, пытаясь решить проблемы многих паталогических состояний. Поэтому мы предприняли попытку изучить генетический статус пациентов с различными видами и функциональным состоянием ПСД, и обнаружили, что выявленные нами ассоциации между указанными выше полиморфизмами изученных генов и осложненным функциональным состоянием ПСД у пациентов на диализе напрямую зависят от наличия генетических изменений.

В результате проведенных исследований для каждого заболевания, ведущего к терминальной почечной недостаточности (гломерулонефрит, поликистоз почек, гипертоническую болезнь, сахарный диабет), нами выявлена

связь с наличием определенного генетического полиморфизма. Также установлены причинно-следственные связи функционального состояния постоянного сосудистого доступа с полиморфизмами генов эндотелина 1 (END-1) и митохондриальной супероксиддисмутазы-2 (SOD 2).

Проведенное исследование маркеров ЭД у пациентов с различным функциональным состоянием ПСД дало возможность понять, что чем проблемнее доступ из-за часто возникающих дисфункций или тромбозов, тем выше значения исследуемых маркеров.

За основу при проведении сравнительного анализа нами были взяты показатели, полученные из группы 45 здоровых добровольцев, с которыми сравнивались остальные 4 группы пациентов. Помимо этого сравнительный анализ проводился и между пациентами каждой группы. Самые низкие показатели всех исследованных маркеров были в группе здоровых добровольцев. Затем шла группа стабильного доступа. Наиболее высокие показатели были в трех оставшихся группах: проблемный доступ, острый тромбоз, синтетические протезы. Группа с острыми тромбозами нами была выделена отдельно из-за urgencyности состояния и сравнивалась только с группой стабильного ПСД.

Таким образом, в полученных результатах нам удалось установить наиболее высокий уровень развития ЭД у пациентов трех вышеуказанных групп. Мы сравнивали пациентов групп не только с группой здоровых добровольцев, но и между собой. Полученные результаты в трех проблемных группах оказались примерно сопоставимы. Аналогичные выводы можно сделать относительно группы с синтетическими протезами, поскольку операции по их имплантации проводят пациентам, у которых уже были нативные АВФ и множественные реконструкции, а собственный сосудистый резерв у них исчерпан.

Не исключены ситуации, когда синтетический протез имплантируется хирургами уже на первой операции по формированию ПСД. Основными показаниями для такой тактики является ожирение пациента и маленький диаметр сосудов. Однако это крайне редкие ситуации, по крайней мере, в нашей практике. Использовать ресурс собственных тканей можно почти всегда. Для этого хирург и

врач УЗИ-диагност должны приложить определенные усилия по поиску собственного материала.

Достоверно установлено, что самый высокий уровень С-реактивного белка присутствовал в группе пациентов с синтетическими протезами. Данный факт свидетельствует о наличии хронического воспаления вследствие присутствия в организме пациентов данной группы инородного тела.

Результаты влияния динамики ангиотензина-2 на функциональное состояние ПСД в данном исследовании можно считать не достоверными, так как часть пациентов получала ингибиторы АПФ вследствие ГБ. Мы учли этот факт, и в следующем исследовании у первичных пациентов это было критерием исключения.

Группа первичных пациентов изучалась нами на протяжении одного года. Изначально до операции по формированию АВФ на вводном диализе все исследуемые показатели у данной группы пациентов были примерно сопоставимы. Спустя один месяц после формирования АВФ часть показателей у некоторых пациентов из данной группы возрастала и в дальнейшем они имели проблемы с АВФ в качестве дисфункции или тромбоза. К 6 месяцам мы уже имели группу пациентов с проблемным сосудистым доступом и ярко выраженной ЭД по всем исследуемым показателям. К концу года картина, не менялась и пациенты с хорошо функционирующими АВФ имели наименьшие показатели исследуемых маркеров, а проблемные пациенты имели наибольшие показатели тех же маркеров.

Мы исследовали гистологическую картину артерио-венозных, протезо-венозных и протезо-артериальных тромбированных анастомозов, которые забирали у пациентов в процессе оперативного вмешательства по реконструкции ПСД. В гистологических препаратах мы выявили идентичную картину у всех исследуемых пациентов не зависимо от заболевания, приведшего к терминальной стадии ХБП, которая заключалась в разрастании соединительной ткани стенки интимы (гиперплазия эндотелия), что и могло послужить причиной для тромбоза в АВА.

Исключение составили пациенты с сахарным диабетом, где мы обнаружили кальцинаты в мышечном слое артерий (медиакальциноз) который существует независимо от формирования неинтимы. Данное состояние может развиться из-за нарушения фосфорно-кальциевого обмена вследствие гиперпаратиреоза, характерного для диализных пациентов.

Наличие СД достоверно не влияет на функциональное состояние ПСД в целом. Гистологически просвет сосуда, как правило, был обтурирован тромбом, состоящим из эозинофильных при окраске гематоксилином и эозином нитей и комплексов фибриновых масс, частично гемолизированных эритроцитов. В тромбе отмечались каналы, сформированные вследствие контракции тромба. Тромб чаще всего был тесно связан с сосудистой стенкой. Эндотелий сосуда отсутствовал. Со стороны сосудистой стенки в толщу тромба происходило прорастание фибробластов и элементов внеклеточного матрикса. Субинтимальный слой гипертрофирован и представлен уплотненной волокнистой соединительной тканью. В циркулярном слое мышечной оболочки и адвентиции были обнаружены очаги роста грануляционной ткани, что свидетельствует о продолжении повреждения сосудистой стенки и реактивной ее перестройки. Часть лейомиоцитов находятся в состоянии реактивных изменений и гибели.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами возникновения синдрома рециркуляции являются разработанные притоки в непосредственной близости от артерио-венозного 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); мочевая кислота; протромбиновое время (ПТИ); международное нормализованное отношение (МНО); активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ); фибриноген.

3. Есть прямая зависимость между наличием полиморфизма lys-198 asp в гене эндотелина 1, полиморфизмами С 60 Т, Т 58 С гена митохондриальной супероксиддисмутаза-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.

*($p < 0,05$ для статистически обработанных результатов)

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 СОКРАЩЕНИЙ

АВА - артерио-венозный анастомоз

АВФ – артерио-венозная фистула

АД - артериальное давление

АДМА - асимметричный 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 - политетрафторэтилен
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
MTHFR – метилентетрагидрофалатредуктаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки [Текст] / А.Н. Иванов [и др.] // Успехи физиол. наук. – 2014. – Т. 45, № 4. – С. 34-49.
2. Арзамасцев Д.Д. Чрезкожная ангиопластика, провоспалительные факторы и эндотелиальная дисфункция в эффективности реваскуляризации нижних конечностей: дис. канд. мед.наук / Д.Д. Арзамасцев. - 2012.
3. Арзамасцев, Д.Д. Воспаление сосудистой стенки и гипергомоцистеинемия у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] / Д. Д. Арзамасцев, А.А. Карпенко, Г.И. Костюченко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 27-30.
4. Артюшкова Е.Б. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции препаратами с различными механизмами действия, (экспериментальное исследование): автореф. дис. д-ра биол. наук / Е.Б. Артюшкова. - 2009.
5. Ассоциация полиморфизма генов ферментов антиокислительной системы с процессом рестенозирования после коронарного стентирования / Ю.А. Шувалова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - №5. - С. 36-42.
6. Бабараш Л.С. Метаболические и хирургические предикторы рестенозов и тромбозов биопротезов в инфраингвинальной позиции / Л.С. Бабараш // Ангиология и сосудистой хирургии, - 2011, - Т. 17, № 1, - С. 29-34.
7. Барышников А.А. Выбор тактики формирования постоянного сосудистого доступа у больных, подвергающихся программному гемодиализу на основании дуплексного сканирования // Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии: сб. науч. работ / под ред. А.А. Фокина. – Челябинск, 2009. – №5. – С. 98.
8. Беляев А.Ю. Современные тенденции в создании сосудистого доступа для гемодиализа. Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, №4. - С.386-391.

9. Беляев А.Ю. Формирование артериовенозных фистул для гемодиализа у пациентов с сахарным диабетом. Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, №3. – С.234-235.
10. Беляев А.Ю., Кудрявцева Е.С. Роль врачей нефрологических и гемодиализных отделений в обеспечении постоянного сосудистого доступа для гемодиализа. Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 224-227.
11. Бизунок, Н.А. Фармакодинамические взаимодействия редокс-модулирующих аминокислот L-аргинина и таурина с плейотропными антиоксидантами [Текст] / Н.А. Бизунок // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. -2015. - № 4. - С. 68-84.
12. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Распространенность и структура хронической болезни почек в Москве по данным Московского городского регистра. Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 361-363.
13. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 152-250.
14. Вартанова О.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее коррекции периндоприлом / О.А. Вартанова, Н.В. Михайлова, Т.Е. Морозова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 3. - С. 40-45.
15. Визир В.А. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в плазме крови с процессами ремоделирования сердца и артерий у больных с артериальной гипертензией / В.А. Визир, Березин А.Е., Демиденко А.В // Укр. терапевт, журн. 2002. - Т. 4, № 2. - с. 25-30.
16. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы [Текст] / Ю.А. Владимиров // Вестн. Рос. АМН. – 1998. – №7. – С.43-51.
17. Влияние активности воспаления сосудистой стенки на отдаленные результаты реконструктивных операций у пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом / А.А. Полянцев [и др.] // МеѐНпе.ги. - 2011. - Т. 12. - С. 343 - 351.

18. Влияние полиморфизма GLU298ASPгена эндотелиальной NOсинтазы на развитие поражений органов-мишеней при установлении артериальной гипертензии в молодом возрасте / Т.Ю. Кузнецова [и др.] // Сиб. мед. журн., - 2010. - Т. 25, № 2 (вып. 1). - С. 33-38.

19. Влияние эндотелиальной дисфункции и перекисного окисления липидов на течение заболевания после интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией / М.В. Казак [и др.] // Вести, новых мед.технологий. - 2011. - Т. 18, № 3. - С. 55-59.

20. Внеклеточная ДНК влияет на количество NO в эндотелиальных клетках человека / Л.В. Ефремова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2010. – Т. 149, N 2. - С. 156-160.

21. Волков В.С. Состояние микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертонией / В.С. Волков, Е.В. Руденко // Клинич. Медицина. - 2008. - Т. 86, № 3. - С. 41-44.

22. Воробьева Е.Н. Дисфункция эндотелия - ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева // Рос.кардиолг. журн. - 2010, - № 2, - С. 84-91.

23. Ганеева А.Т. Влияние объемной скорости кровотока по артерио-венозной фистуле на Эхо-кардиографические размеры правого желудочка сердца у больных на программном гемодиализе // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 283–95.

24. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова [и др.] // Сиб. мед.обозрение, - 2010. - № 4. - С. 26-29.

25. Гипергомоцистеинемия и аллельный полиморфизм генов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.А. Смирнова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2008. - N2. - С. 48-52.

26. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей / П.Г. Швальб [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2007. - Т. 13, № 4. – С. 144-146.
27. Глебов, А.Н. Роль кислородосвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом [Текст] / А.Н. Глебов, Е.В. Шульга, В.В. Зинчук. – Гродно, 2011. – 216 с.
28. Граник, В.Г. Метаболизм L-аргинина (обзор) [Текст] / В.Г. Граник // Хим.- фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 3–20.
29. Де Сильва, Н.М. Дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой [Текст] / Н.М. де Сильва, В.И. Немцов, В.И. Трофимов // Российский аллергологический журнал. - 2015. - № 2. - С. 15-18.
30. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме [Текст] / Н.Н. Петрищев [и др.] // Клиническая больница. - 2015. - № 1 (11). - С. 41-45.
31. Дисфункция эндотелия: причины, механизм, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищевой. - СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. - 184 с.
32. Доброва Н.Б., Кохан Е.П., Веретин В.А. и др. Сосудистые трансплантаты. История вопроса и перспективы развития. М.: 4ТЕ Арт., 1990. - 90 с.
33. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты [Текст] / Е.Е. Дубинина.- СПб.: Издательство «Медицинская пресса», 2006. – 400 с.
34. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса [Текст] / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.
35. Жидкова, Т.Ю. К характеристике эндотелиальной дисфункции и структурно–функционального состояния левых камер сердца у пациентов с

артериальной гипертензией и хроническим пиелонефритом [Текст] :дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Т.Ю. Жидкова. – Екатеринбург, 2010. – 120 с.

36. Жлоба А. А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции / А. А. Жлоба // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. - №3 (23). - С.4-15.

37. Закиева И.В., Тимербулатов М.В., Галимов Т.Р., Туйсин С.Р. Формирование артериовенозной фистулы у пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии. Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 3. – С. 298-302.

38. Замечник Т.В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) /Т.В. Замечник, Л.Н. Рогова // Вести, новых мед.технологий. - 2012. - Т. 19, № 2. - С. 393-394.

39. Затевахин И.И., Говорунов Г.В., Сухарев И.И. Реконструктивная хирургия поздней реокклюзии аорты и периферических артерий. М.: Медицина, 1993. - 157 с.

40. Значение некоторых биохимических показателей в оценке эндотелиальной дисфункции у больных оперированных по поводу облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: материалы временных коллективов / Р. Е. Калинин [и др.] // Материалы ежегодной научной конференции университета / Ряз. гос. мед.ун-т им. И.П. Павлова. - Рязань: РязГМУ, 2011. - С. 61-63.

41. Ильичева А.С. Характеристика продуктов окислительного повреждения белков миокарда на фоне гипергомоцистеинемии [Текст] / А. С. Ильичева, М. А. Фомина, Д. В. Медведев // Наука молодых. – 2014. – №4. – С. 37-43.

42. Калинин Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних

конечностей при различных методах оперативного лечения: дис. д-ра мед.наук / Р.Е. Калинин, - Рязань, 2008, - 250 с.

43. Калинин Р.Е. Методы стимуляции секреции оксида азота у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции коррекции эндотелиальной дисфункции / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников // Вести. Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, - 2011, - Т.6, №3, - С. 12-15.

44. Калинин Р.Е. Эндотелиальная дисфункция: роль в хирургии атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин.- Saarbrucken (Deutschland): Lambert Acad. Publ., 2011. - 241 с.

45. Камышева Е.С., Кутырина И.М., Носиков В.В., Швецов М.Ю. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер.архив. — 2005. — 6. — С. 16-20.

46. Кательницкий И.И. Эндотелиальная дисфункция и её коррекция при хирургическом лечении окклюзионных поражений артерий нижних конечностей / И.И. Кательницкий, В.Г. Айдинов // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. акад. А.Н. Бакулева РАМН. - 2003, - Т. 4, № 6. - С.272.

47. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева, - Саратов: Изд-во Саратовского мед.ун-та, 2008, - 129 с.

48. Кирпиченок Л.Н. Значение компонентов системы протеолиза в регуляции воспалительных реакций [Текст] / Л.Н. Кирпиченок // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2010. – №2 (4). – С. 15-23.

49. Клиническая ангиология: Руководство. Под ред. А.В. Покровского. В двух томах. - М.: Медицина. - 2004. - 1400 с.

50. Копелевич В.М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил - L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению [Текст] / В.М. Копелевич // Украинский биохимический журнал. – 2005. – Т. 77, № 4. – С. 25-45.

51. Кохан Е.П., Заварина И.К. Избранные лекции по ангиологии. - М.: Наука. -2000. - 382 с.
52. Кравченко Ю.В. Исследование системы антиокислительной защиты в условиях алиментарно индуцированного окислительного стресса [Текст] / Ю.В. Кравченко, Г.Ю. Мальцев, А.В. Васильев // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 50, № 5. – С. 477-483.
53. Куликов В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор) [Электронный ресурс] [Текст] / В.Ю. Куликов // Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал. – 2009. – № 4. – Режимдоступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=363
54. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболевании сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология, - 2000, - № 7, - С. 48-61.
55. Луцак В.И. окислительный стресс и механизмы защиты от него [Текст] / В.И. Луцак // Биохимия. - 2001. - Т. 66, № 5. - С. 592-609.
56. Малкоч А.В. Физиологическая роль оксида азота (Часть 1) / А.В. Малкоч, В.Г. Майданник, Э.Г. Курбатова // Нефрология и гемодиализ. - 2000, - Т. 2, № 1-2, - С. 27-30.
57. Мировой опыт и тенденции генотерапии ишемических заболеваний / Р.В. Деев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия, - 2011. - Т. 17, № 2, - С. 145-154.
58. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. – Тверь: ООО "Издательство "Триада". - 2004. – 152 с.
59. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю., Иноземцев А.С., Шило В.Ю., Денисов А.Ю., Шаршаткин А.В., Кудрявцева Е.С., Слесаренко Д.А. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные тенденции. Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 14-24.
60. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов метилентетрагидрофолатредуктазы, эндотелиальной синтазы окиси азота и

ангиотензин-превращающего фермента у женщин с осложненным протеканием беременности / М.Г. Спиридонова [и др.] // Сиб. мед. жури, - 2006. - Т.21, № 5. - С. 17-19.

61. Морфологические изменения в артериальной стенке при рестенозе после реконструктивно-восстановительных и эндоваскулярных вмешательств / П.Г. Швальб [и др.] // Арх. патологии, - 2008. - №1. - С. 42-44.

62. Мустафина О.Е., Тхаркахова З.Н., Бикмеева А.М. и соавт. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и риск мультифакториальных заболеваний. Мед генетика. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 212-220.

63. Некоторые аспекты стеноза сосудистых анастомозов после реконструктивных вмешательств на аорте и артериях нижних конечностей / В.А. Лазаренко [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. акад. А.Н. Бакулева РАМН, - 2006, - Т. 7, № 5, - С. 130. - (Содерж. журн.: Тез. XII Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2006).

64. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - 720с.

65. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шилова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2007. - 688 с.

66. Низямова А. Р., Курпанова М. В., Ромашева Е. П. Роль состояния эндотелия у больных ХПН на программном гемодиализе. Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. - № 1-2. – С. 66.

67. Новые плазмидные конструкции, предназначенные для терапевтического ангиогенеза и несущие гены ангиогенных факторов роста VEGF, HGF и ангиопоэтина - 1 / П.И. Макаревич [и др.] // Клеточная трансплантология, - 2010, - Т. 5, № 1, - С.47-52.

68. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз в жировой ткани [Текст] / В.В. Иванов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2014. - Т. 13, № 3. - С. 32-39.

69. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты [Текст] / Е.Б. Меньщикова [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 553 с.
70. Оксид азота, как показатель эндотелиальной дисфункции при варикоцеле / С.Н Зоркий [и др.] // Андрология и генитальная хирургия, - 2009. - № 2. - С. 144. - (Содерж. журн.: Материалы Международного Конгресса по андрологии (Сочи , 28-31 мая 2009 (ОК "Дагомыс" УД Президента РФ).
71. Оксид азота, эндотелии-1, агрегация тромбоцитов как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим алкоголизмом 2 стадии / А.М. Корякин [и др.] // Наркология, - 2010. - №8. - С. 76-80.
72. Оксидативный стресс и старение: возможности коррекции [Текст] / Т. Титова [и др.] // Врач. - 2015. - № 6. - С. 6-10.
73. Основные методические приёмы изучения эндотелиальной функции в эксперименте / И.Н. Тюренков [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, - 2008, - Т. 9, № 6, - С. 156. - (Содерж. журн.: Тез.докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008).
74. Петров С. В. Общая хирургия / Петров С. В. – СПб.: Питер, 2004. –768 с.
75. Полиморфизм генов факторов свертывания крови у пациентов гемодиализа с рецидивирующими тромбозами артерио-венозных фистул. Гумилевская О. П., Вахания К. П. Вестник ВолгГМУ. – 2013. – Т. 48, № 4. – С. 36-38.
76. Прогнозирование ранних тромбогеморрагических осложнений после реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей / А.А. Полянцев [и др.] // Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета. - 2004. - № 11. - С.68- 72.
77. Прогнозирование стеноза артериальных анастомозов после реконструктивных сосудистых вмешательств / Б.В. Болдин [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2008, - Т. 9,

№ 6, - С. 157. - (Содерж. журн.: Тез.докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва,2008).

78. Пути совершенствования организации заместительной почечной терапии в Российской Федерации // Федеральный справочник "Здравоохранение России". – 2011. - №3.

79. Пшенников А.С. Эндотелиотропная терапия в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: автореф. дис. канд. мед.наук / А.С. Пшенников, - 2011.

80. Пытель А.Я., Голигорский С.Д., Джавад-Заде М.Д., Лопаткин Н.А. Искусственная почка и ее клиническое применение (под редакцией и с предисловием проф. А. Я. Пытеля). Москва, Медгиз, 1961, 292.

81. Роль оксидативного стресса в становлении и прогрессировании гипертонической болезни [Текст] / О.Н. Ковалёв [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2015.- Т. 29, № 4 (201). - С. 5-10.

82. Роль полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 (NOS-3) у здоровых людей и больных артериальной гипертензией у коренного населения Республики Мордовия / Т.А. Дегаева [и др.] // От профилактики к высоким технологиям: материалы съезда (10-й Юбилейный съезд кардиологов и терапевтов Центр. Федер. округа России (Рязань, 19-20 мая 2011). - Рязань: Узорочье, 2011. - С. 249-252.

83. Ромашева Е.П. Оценка состояния эндотелия у пациентов хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом / П. Ромашева, А.Р. Третьякова, М.В. Курапова, И.Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Том 16. – №5 (4). – С. 1312–1316.

84. Рыбачков В.В. Оценка генетических маркеров при окклюзионных заболеваниях артерий нижних конечностей / В.В. Рыбачков, Е.Н. Кабанов, Е.Н. Четверикова // Ангиология и сосудистая хирургия, - 2013. - Т.19,№2, - С. 338-

340,- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).

85. Саенко Ю.В. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек (Сообщение II. Клинические аспекты оксидативного стресса) [Текст] / Ю.В. Саенко, А.М. Шутов // Нефрология и диализ. – 2004. – Т.6, №2. – С.138-144.

86. Сивоус Г.К., Горашко Н.М., Носиков В.В., Касаткина Э.П. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 у молодых больных с диабетической нефропатией. Молекулярная медицина. — 2004. — №1. — С. 42-47.

87. Сигитова О.Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике. Вестник современной клинической медицины. – 2008. - № 1. – С. 87.

88. Смирнов А.В. и соавт. Национальные рекомендации "Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Журнал "Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89-115.

89. Состояние нефрологической помощи и заместительной почечной терапии в Российской Федерации по данным российского диализного общества. Федеральный справочник "Здравоохранение России". – 2011. - №3.

90. Стюарт Г., Джардин А.Г., Бригс Дж. Д. Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3. – № 3. – С. 325–328.

91. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов В.Т., Ким И.Г. Нефрология и диализ. – 2003. Т. 5. – №1. – С.15–24.

92. Филиппов Е.В. Возможности фармакологической коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией: исследование никомах [Текст] / Е.В. Филиппов, С.С. Якушин // Кардиология. - 2015. - Т. 55, № 11. – С.138-144.

93. Шадрина М.М., Сломинский П.А., Милосердова О.В., Перова Н.В., Лимборская С.А. Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца в московской популяции // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 4. — С. 540-544.
94. Шарнова Ж.П., Тихомиров Е.Е., Цыгин А.Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефротическом синдроме у детей // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т. 3, № 4. — С. 10-17.
95. Швальб П.Г. Возможные пути стимуляции выработки оксида азота, как основного индуктора эндотелиальной дисфункции, кардиотропными лекарственными средствами у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников // Рос.медико-биол. вести, им. акад. И.П. Павлова. - 2011. - №2. - С. 52-58.
96. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе венозной трансформации / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия, - 2008, - Т. 14, № 1, - С. 15-21.
97. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А. А. Попова [и др.] // Сиб. мед. обозрение, - 2010. - № 4. - С. 7-11.
98. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции [Текст] / А. И. Федин [и др.] // Лечащий врач. — 2015. — №5. — Электрон.дан.- Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/>
99. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) // Хирургия: приложение к журналу Consilium Medicum. - М.: Медиа Медика, 2008. - №1. - С. 3-11.
100. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота [Текст] / М.В. Покровский [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. — 2008. — Т. 71, № 2. — С. 29–31.
101. A mathematical model of venous neointimal hyperplasia formation / P. Budu-Grajdeanu [et al.] // Theor. Biol. Med. Model. — 2008. - Vol.5.- P.2.

102. Akoh J. A. Prosthetic arteriovenous grafts for hemodialysis. *J Vasc Access.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – C. 137-147.
103. Akoh J. A. Vascular access infections: epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep.* – 2011. – Vol. 13, № 4. – C. 324-332.
104. Akoh J. A., Patel N. Infection of hemodialysis arteriovenous grafts. *JVascAccess.* – 2010. – Vol. 11, № 2. – C. 155-158.
105. Alexandru Oprea, Adrian Molnar, Svetlana Encică et al. Effect of the veins histopathological characteristics and preexisting medical conditions on arteriovenous fistula maturation and primary patency in patients with end-stage renal disease: an observational, prospective study. *RomJMorpholEmbryol.* – 2017. – Vol. 58, № 3. – P. 871–880.
106. Alfred K. Cheung, Peter B. Imrey, Charles E. Alpers et al. Intimal Hyperplasia, Stenosis, and Arteriovenous Fistula Maturation Failure in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – Vol. 28, № 10. – P. 3005–3013.
107. Alfano G., Fontana F., Iannaccone M., Noussan P., Cappelli G. Preoperative management of arteriovenous fistula (AVF) for hemodialysis. *J Vasc Access.* – 2017. Vol.18, №6. P. 451–463.
108. Alik Farber, Peter B. Imrey, Thomas S. Huber et al. Multiple preoperative and intraoperative factors predict early fistula thrombosis in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Vasc Surg.* – 2016. – Vol. 63, № 1. – P. 163-170.
109. Allon M., Litovsky S., Young C.J., Deierhoi M.H., Goodman J., Hanaway M., Lockhart M.E., Robbin M.L. Medial Fibrosis, Vascular Calcification, Intimal Hyperplasia, and Arteriovenous Fistula Maturation. *Am J Kidney Dis.* – 2011. – Vol.58, № 3. – P. 437–43.
110. Allon M., Litovsky S., Young C.J., Deierhoi M.H., Goodman J., Hanaway M., Lockhart M.E., Robbin M.L. Medial fibrosis, vascular calcification, intimal hyperplasia, and arteriovenous maturation. *Am J Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, №3. – P. 437-43.

111. Allon M., Lockhart M. E., Lilly R. Z., Gallichio M. H., Young C. J., Barker J., Deierhoi M. H., Robbin M. L. Effect of preoperative sonographic mapping on vascular access outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60, № 5. – C. 2013-2020.
112. Allon M., Litovsky S.H., Tey J.C.S., et al. Abnormalities of vascular histology and collagen fiber configuration in patients with advanced chronic kidney disease. *J Vasc Access.* – 2019. Vol. 20, №1.-P. 31–40.
113. Allon M., Robbin M. L. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, № 4. – C. 1109-1124.
114. Allon M., Zhang L., Maya I.D., et al. Association of factor V Leiden gene polymorphism with arteriovenous graft failure. *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59, № 5. – P. 682–688.
115. Almonacid P.J., Pallares E.C., Rodriguez A.Q., Valdes J.S., Rueda Orgaz J.A., Polo J.R. Comparative study of use of Diastat versus standard wall PTFE grafts in upper arm hemodialysis access. *Ann Vasc Surg.* – 2000. – Vol.14, №6. – P. 659–62.
116. Annapareddy S.N., Elumalai R., Lakkakula B.V. et al. Endothelin 1 gene is not a major modifier of chronic kidney disease advancement among the autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *J Nephroarmacol.* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 13-18.
117. Arking D.E., Atzmon G., Arking A. et al. Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke, and longevity. *Circ Res.* – 2005. – Vol. 96, № 4. – P. 412–418.
118. Arking D.E., Becker D.M., Yanek L.R. et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* – 2003. – Vol. 72, № 5. – P. 1154–1161.
119. Arnold W.P. Improvement in hemodialysis vascular access outcomes in a dedicated access center. *Semin Dial.* – 2000. – Vol.13, №6. – P. 359-63.
120. Ascher E., Gade P., Hingorani A., Mazzariol F., Gunduz Y., Fodera M., Yorkovich W. Changes in the practice of angioaccess surgery: impact of dialysis

outcome and quality initiative recommendations. *J Vasc.Surg.* – 2000. – Vol. 31, № 1. – C. 84-92.

121. Ascher E., Hingoran A., Gunduz Y., Yorkovich Y., Ward M., Miranda J., Tsemekhin B., Kleiner M., Greenberg S. The value and limitations of the arm cephalic and basilic vein for arteriovenous access. *Ann Vasc Surg.*– 2001.– Vol.15, № 1. – P. 89–97.

122. Astor B.C., Coresh J., Powe N.R., Eustace J.A., Klag M.J. Relation between gender and vascular access complications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol.36, №6. – P. 1126–34.

123. Ataç B., Yakupoğlu U., Ozbek N., Ozdemir F.N., Bilgin N. Role of genetic mutations in vascular access thrombosis among hemodialysis patients waiting for renal transplantation. *Transplant Proc.* – 2002. – Vol. 34, № 6. – P. 2030-32.

124. Atila Altuntaş, Ayşe Yiğit, Efkan Uz, Salih İnal, Veysel Kidir, Bünyamin Aydın, Hasan Basri Savaş, Mehmet Sert, Mehmet Tuğrul Sezer. The relationship between serum fetuin A levels and fetuin gene polymorphism in hemodialysis patients. *Biomedical Research.* – 2017. – Vol. 28, № 2.

125. Awad M.R., El-Gamel A., Hasleton P. et al. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation.* – 1998. – Vol. 66, № 8. – P. 1014–1020.

126. Ayus J.C., Sheikh-Hamad D. Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol.* – 1998. – Vol.9, №7. – P. 1314–7.

127. Bachleda P., Kalinova L., Utikal P., Kolar M., Hricova K., Stosova T. Infected prosthetic dialysis arteriovenous grafts: a single dialysis center study. *SurgInfect(Larchmt).* – 2012. – Vol. 13, № 6. – C. 366-370.

128. Bambauer R., Inniger R., Pirrung K. J., Schiel R., Dahlem R. Complications and side effects associated with large-bore catheters in the subclavian and internal jugular veins // *Artif.Organs.* – 1994. – Vol. 18, № 4. – C. 318-321.

129. Barley J., Blackwood A., Miller M. et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D-polymorphism, blood pressure and the reninangiotensin system in Caucasian

and Afro-Caribbean peoples. *J Hum Hypertens.* — 1996. — Vol. 10, № 1. — P. 31-35.

130. Basaran O., Atac F.B., Karakayali F. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 (VNTR) polymorphism and vascular access graft thrombosis. *J Invest Surg.* — 2007. — Vol.20, № 1. — P. 49–53.

131. Bashar K., Clarke-Moloney M., Burke P.E., Kavanagh E.G., Walsh S.R. The role of venous diameter in predicting arteriovenous fistula maturation: when not to expect an AVF to mature according to pre-operative vein diameter measurements? *IntJSurg.* — 2015. — Vol. 15. — P. 95-9.

132. Bashar K., Conlon P.J., Kheirelseid E.A., Aherne T., Walsh S.R., Leahy A. Arteriovenous fistula in dialysis patients: Factors implicated in early and late AVF maturation failure. *Surgeon.* — 2016 . -Vol 14, №5. — P. 294–300.

133. Beathard G. A. Percutaneous transvenous angioplasty in the treatment of vascular access stenosis. *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 42, № 6. — C. 1390-1397.

134. Beaussart H., Decaudin B., Resibois J. P., Odou P., Azar R. Tunneled hemodialysis catheters complications: a retrospective and monocentric comparative study of two devices. *Nephrol Ther.* — 2012. — Vol. 8, № 2. — C. 101-105.

135. Becker B.N., Breiterman-White R., Nylander W., Van Buren D., Fotiadis C., Richie R.E., Schulman G. Care pathway reduces hospitalizations and cost for hemodialysis vascular access surgery. *Am J Kidney Dis.* — 1997. — Vol.30, №4. — P. 525–31.

136. Berardinelli L., Vegeto A. Lessons from 494 permanent accesses in 348 haemodialysis patients older than 65 years of age: 29 years of experience. *Nephrol Dial Transplant.* — 1998. — Vol. 13, № 7. — P. 73–7.

137. Berman S.S., Gentile A.T., Glickman M.H., Mills J.L., Hurwitz R.L., Westerband A., Marek J.M., Hunter G.C., McEnroe C.S., Fogle M.A., Stokes G.K. Distal revascularization-interval ligation for limb salvage and maintenance of dialysis access in ischemic steal syndrome. *J Vasc Surg.* — 1997. — Vol. 26, № 3. — P. 393–402.

138. Besarab A., Adams M., Amatucci S., Bowe D., Deane J., Ketchen K., Reynolds K., Tello A. Unraveling the realities of vascular access: the Network 11 experience. *Adv Ren Replace Ther.* – 2000. – Vol.7, № 4. – P. 65–70.
139. Besarab A., Lubkowski T., Frinak S., Ramanathan S., Escobar F. Detecting vascular access dysfunction. *ASAIO J.* – 1997. – Vol.43, №5. – P. 539-43.
140. Biomarkers of oxidative damage in human disease [Text] / I. Dalle-Donne [et al.] // *Clin Chem.* – 2006. – Vol. 32. – P. 601–623.
141. Bishop M.C. Infections associated with dialysis and transplantation. *Curr Opin Urol.* – 2001. – Vol.11, №1. – P. 67–73.
142. Bonomo R.A., Rice D., Whalen C., Linn D., Eckstein E., Shlaes D.M. Risk factors associated with permanent access-site infections in chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 1997. – Vol.18, №11. – P. 757–61.
143. Bosman P.J., Blankestijn P.J., van der Graaf Y., Heintjes R.J., Koomans H.A., Eikelboom B.C. A comparison between PTFE and denatured homologous vein grafts for haemodialysis access: a prospective randomised multicentre trial. The SMASH Study Group. *Study of Graft Materials in Access for Haemodialysis. Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 1998. – Vol.16, № 2. – P. 126–32.
144. Bown M.J., Jones G.T., Harrison S.C., et al. Abdominal aortic aneurysm is associated with a variant in low-density lipoprotein receptor-related protein 1. *Am J Hum Genet.* – 2011. – Vol. 89, №5. – P. 619–627.
145. Brahmhatt A., Nieves Torres E., Yang B., Edwards W.D., Roy Chaudhury P., Lee M.K., Kong H., Mukhopadhyay D., Kumar R., Misra S. The role of Iex-1 in the pathogenesis of venous neointimal hyperplasia associated with hemodialysis arteriovenous fistula. *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. 102542.
146. Brattich M. Vascular access thrombosis: etiology and prevention. *ANNA J.* – 1999. – Vol.26, № 5. – P. 537–40.
147. Brenner and Rector's *The Kidney*. 9-th edition, 2-volume set / by Maarten W. – 2011. – 3064 c.

148. Brescia M.J., Cimino J.E., Appel K. et al. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med.* – 1966. – Vol.275, № 20. – P. 1089-92.
149. Buraczynka M., Grzebalska A.M., Spasiewicz D., Orłowska G. Książek A. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system of interstitial nephritis // *Ann Univ Mariae Curie Sclodowska (Med).* — 2002. — Vol. 57, № 2. — P. 330-336.
150. Burkhart H.M., Cikrit D.F. Arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Semin Vasc Surg.*– 1997. – Vol.10, № 3. – P. 162–5.
151. Butterly D.W., Schwab S.J. Dialysis access infections. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2000. – Vol. 9, № 6. – P. 631–5.
152. Butterworth P.C., Doughman T.M., Wheatley T.J., Nicholson M.L. Arteriovenous fistula using transposed basilic vein. *Br J Surg.*– 1998. – Vol.85, № 5. – P. 653–4.
153. Candan F., Yildiz G., Kayatas M. Role of the VEGF 936 gene polymorphism and VEGF-A levels in the late-term arteriovenous fistula thrombosis in patients undergoing hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* – 2014. – Vol. 46, № 9. – P. 1815–1823.
154. Cante P., Bottet P., Ryckelynck J.P., Le Roch B., Levaltier B., Lobbedez T., Bensadoun H. Distal vascular access for chronic hemodialysis in patients over 65 years of age. Surgical results [article in French]. *Prog Urol.* – 1998. – Vol.8, №1. – P. 83–8.
155. Caplice N.M., Wang S., Tracz M., Croatt A.J., Grande J.P., Katusic Z.S., Nath K.A. Neoangiogenesis and the presence of progenitor cells in the venous limb of an arteriovenous fistula in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 2. – P. 470-5.
156. Carroll J., Varcoe R.L., Barber T., Simmons A. Reduction in anastomotic flow disturbance within a modified end-to-side arteriovenous fistula configuration: Results of a computational flow dynamic model. *Nephrology (Carlton).* – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 245-251.

157. Castier Y., Lehoux S., Hu Y., Foteinos G., Tedgui A., Xu Q. Characterization of neointima lesions associated with arteriovenous fistulas in a mouse model. *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, № 2. – P. 315-20.
158. Cavallaro G., Taranto F., Cavallaro E., Quatra F. Vascular complications of native arteriovenous fistulas for hemodialysis: role of microsurgery. *Microsurgery.* – 2000. – Vol.20, №5. – P. 252–4.
159. Cellular and morphological changes during neointimal hyperplasia development in a porcine arteriovenous graft model / L. Li [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. - Vol. 22, № 11. - P. 3139-3146.
160. Charles E. Alpers, Peter B. Imrey, Kelly L. Hudkins et al. Histopathology of Veins Obtained at Hemodialysis Arteriovenous Fistula Creation Surgery. *JAmSocNephrol.* – 2017. – Vol. 28, № 10. – P. 3076–3088.
161. Cheng Q., Zhao Y.J. The reasons for the failure of the primary arteriovenous fistula surgery in patients with end-stage renal disease [published correction appears in *J Vasc Access.* -2016. Vol. 17, Suppl 10: S74–S77.
162. Chen T.Y., Lin T.T., Hsieh M.Y., Lin L., Yang C.W., Chuang S.Y., Huang P.H., Wu C.C. Circulating Progenitor Cells Affect Thrombosis of Dialysis Arteriovenous Fistulas. *Am J Nephrol.* – 2016. – Vol. 44, № 6. – P. 428-438.
163. Cheng J., Wang Y., Liang A., Jia L., Du J. FSP-1 silencing in bone marrow cells suppresses neointima formation in vein graft. *Circ Res.* – 2012. – Vol. 110, № 2. – P. 230-40.
164. Cheung A.K., Terry C., Li L. Pathogenesis and local drug delivery for prevention of vascular access stenosis. *J Ren Nutr.* – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 140-5.
165. Chia K.H., Ong H.S., Teoh M.K., Lim T.T., Tan S.G. Chronic haemodialysis with PTFE arterio-venous grafts. *Singapore Med J.* – 1999. – Vol. 40, № 11. – P. 685–90.
166. Chih-Ching Lin, Wu-Chang Yang, Ming-Yi Chung et al. Functional Polymorphisms in Matrix Metalloproteinases-1, -3, -9 are Associated with Arteriovenous Fistula Patency in Hemodialysis Patients. *CJASN.*– 2010. – Vol. 5, № 10. – P. 1805-1814.

167. Chitalia N., Ross L., Krishnamoorthy M., Kapustin A., Shanahan C.M., Kaski J.C., Roy-Chaudhury P., Chemla E., Banerjee D. Neointimal hyperplasia and calcification in medium sized arteries in adult patients with chronic kidney disease. *Semin Dial.* – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 35-40.

168. Chiti E., Ercolini L., Mancini G., Terreni A., Dorigo W., Bandini S., Pratesi C., Salvadori M. Arteriovenous fistulas for hemodialysis: transposition of the cephalic veins, a personal experience. *Minerva Urol Nefrol.* – 1999. – Vol.51, №4. – P. 211–5.

169. Chowdhury U.K., Airan B., Mishra P.K., Kothari S.S., Subramaniam G.K., Ray R., Singh R., Venugopal P. Histopathology and morphometry of radial artery conduits: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 78, №5. – P. 1614-21.

170. Cinat M.E., Hopkins J., Wilson S.E. A prospective evaluation of PTFE graft patency and surveillance techniques in hemodialysis access. *Ann Vasc Surg.* – 1999. – Vol.13, №2. – P. 191–8.

171. Cull D.L., Taylor S.M., Russell H.E., Langan E.M., Snyder B.A., Sullivan T.M. The impact of a community-wide vascular access program on the management of graft thromboses in a dialysis population of 495 patients. *Am J Surg.*– 1999. – Vol.178, № 2. – P. 113–6.

172. Cytotoxic effects of crotonaldehyde mediated through lysosomal membrane permeabilization [Text] / M.A. Hayashi [et al.] // *Toxicol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 508–517.

173. Davidson I. Vascular access. Surgical and radiologic procedures. R.G. Landes Company, Austin, USA, 1996; 150.

174. Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation.* – 2007. - Vol. 115, № 10. - P.1285-1295.

175. Deneuille M. Infection of PTFE grafts used to create arteriovenous fistulas for hemodialysis access. *Ann Vasc Surg.* – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 473–9.

176. Ding X., Chen J., Wu C., et al. Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Protein 3 Deficiency in Vascular Smooth Muscle Cells Prevents Arteriovenous Fistula Failure Despite Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* – 2019.- Vol. 8, №1:e011211.

177. Effect of L carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients [Text] / S. Nikolaos [et al.] // *Ren Fail.* – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 73–80.

178. Elif F.E., Cetin S., Aydin U. et al. Prothrombin, Factor-V Leiden, and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Gene Polymorphisms in Hemodialysis Patients with/without Arteriovenous Fistula Thrombosis. *Int J Nephrol Urol.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 314-319.

179. Engelberts I., Tordoir J.H., Boon E.S., Scheij G. High-output cardiac failure due to excessive shunting in a hemodialysis access fistula: an easily overlooked diagnosis. *Am J Nephrol.* – 1995. – № 15. –P. 323–326.

180. Eroglu E., Kocyigit I., Saraymen B., Tuncay A., Mavili E., Unal A., Avcilar H., Koker M.Y., Oymak O. The association of endothelial progenitor cell markers with arteriovenous fistula maturation in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* – 2016.– Vol. 48, № 6. – P. 891-9.

181. Ezzahiri R., Lemson M.S., Kitslaar P.J., Leunissen K.M., Tordoir J.H. Haemodialysis vascular access and fistula surveillance methods in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* – 1999. – Vol. 14, № 9. – P. 2110–5.

182. Faull R., Rao N., Worthley M. Do arteriovenous fistulas increase cardiac risk? *Semin Dial.* – 2018. –Vol. 31, №4. –P. 357–361.

183. Franzoni M., Cattaneo I., Longaretti L., Figliuzzi M., Ene-Iordache B., Remuzzi A. Endothelial cell activation by hemodynamic shear stress derived from arteriovenous fistula for hemodialysis access. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2016. – Vol. 310, № 1. – P. 49 –59.

184. Friedman A.L., Walworth C., Meehan C., Wander H., Shemin D., DeSoi W., Kitsen J., Hill C., Lambert C., Mesler D. First hemodialysis access selection varies with patient acuity. *Adv Ren Replace Ther.*– 2000. – Vol.7, № 4. – P. 4–10.

185. Fukasawa M., Matsushita K., Kamiyama M. et al. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T point mutation is a risk factor for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 637–642.
186. Gallego Beuter J.J., Hernandez Lezana A., Herrero Calvo J., Moreno Carriles R. Early detection and treatment of hemodialysis access dysfunction. *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2000. – Vol.23, №1. – P. 40–6.
187. García-Jérez A., Luengo A., Carracedo J., Ramírez-Chamond R., Rodriguez-Puyol D., Rodriguez-Puyol M., Calleros L. Effect of uraemia on endothelial cell damage is mediated by the integrin linked kinase pathway. *J Physiol.* – 2015. – Vol.593, № 3. – P. 601-18.
188. Geenen I.L., Kolk F.F., Molin D.G., et al. Nitric Oxide Resistance Reduces Arteriovenous Fistula Maturation in Chronic Kidney Disease in Rats. *PLoS One.* – 2016. –Vol. 11, №1:e0146212.
189. Girndt M., Heine G. H. et al. Gene polymorphism association studies in dialysis: vascular access. *Semin Dial.* — 2007. — Vol.20, №1. — P. 63—67.
190. Glickman M. H. HeRO Vascular Access Device. *Semin Vasc Surg.* – 2011. – Vol. 24. – P. 108-112.
191. Goff C.D., Sato D.T., Bloch P.H., DeMasi R.J., Gregory R.T., Gayle R.G., Parent F.N., Meier G.H., Wheeler J.R. Steal syndrome complicating hemodialysis access procedures: can it be predicted? *Ann Vasc Surg.*– 2000. – Vol.14, № 2. – P. 138–44.
192. Golledge J., Smith C.J., Emery J., Farrington K., Thompson H.H. Outcome of primary radiocephalic fistula for haemodialysis. *Br J Surg.* – 1999. – Vol.86, №2. – P. 211–6.
193. Goodwin S.C., Arora L.C., Razavi M.K., Sayre J., McNamara T.O., Yoon C. Dialysis access graft thrombolysis: randomized study of pulse-spray versus continuous urokinase infusion. *Cardiovasc Intervent Radiol.*– 1998. – Vol.21, № 2. – P. 135–7.

194. Gradman W.S., Cohen W., Haji-Aghai M. Arteriovenous fistula construction in the thigh with transposed superficial femoral vein: our initial experience. *J Vasc Surg.* – 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 968–75.
195. Gumprecht J., Zychma M.J., Grzeszczak W., Zukowska-Szzechowska E. and the End-Stage Renal Disease Study Group. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T-polymorphisms: Risk of chronic renal failure // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58. — P. 513-519.
196. Haimov M. (ed.) *Vascular access. A practical guide.* Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisko, New York, USA 1987; 184.
197. Hakaim A.G., Nalbandian M., Scott T. Superior maturation and patency of primary brachiocephalic and transposed basilic vein arteriovenous fistulae in patients with diabetes. *J Vasc Surg.*– 1998. – Vol.27, № 1. – P. 154–7.
198. Hammes M. When Is the Right Time for Arteriovenous Fistula Placement in Patients with End-Stage Renal Disease?. *Am J Nephrol.* – 2017. Vol. 45, №4. –P. 353–355.
199. Heikkinen M., Salenius J.P., Auvinen O. Projected workload for a vascular service in 2020. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2000. – Vol.19, №4. – P. 351–5.
200. Heine G.H., Ulrich C., Sester U., et al. Transforming growth factor beta1 genotype polymorphisms determine AV fistula patency in hemodialysis patients. *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64, № 3. – P. 1101–1107.
201. Hernandez D., Diaz F., Rufino M., Lorenzo V., Perez T., Rodriguez A., De Bonis E., Losada M., Gonzalez-Posada J.M., Torres A. Subclavian vascular access stenosis in dialysis patients: natural history and risk factors. *J Am Soc Nephrol.*– 1998. – Vol.9, № 8. – P. 1507–10.
202. Higuchi T., Okuda N., Aoki K., Ishii Y., Matsumoto H., Ohnishi Y., Hagi C., Kikuchi F., Okada K., Kuno T., Honye J., Saito S., Nagura Y., Takahashi S., Kanmatsuse K. Intravascular ultrasound imaging before and after angioplasty for stenosis of arteriovenous fistulae in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 151–5.

203. Hingorani A., Ascher E., Kallakuri S., Greenberg S., Khanimov Y. Impact of reintervention for failing upper-extremity arteriovenous autogenous access for hemodialysis. *J Vasc Surg.* – 2001. – Vol.34, № 6. – P. 1004–9.
204. Hirsch D.J., Jindal K.K., Schaubel D.E., Fenton S.S. Peritoneal dialysis reduces the use of non native fistula access in dialysis programs. *Adv Perit Dial.* – 1999. – №15. – P. 121–4.
205. Hodges T.C., Fillinger M.F., Zwolak R.M., Walsh D.B., Bech F., Cronenwett J.L. Longitudinal comparison of dialysis access methods: risk factors for failure. *J Vasc Surg.* – 1997. – Vol.26, №6. – P. 1009–19.
206. Humphries A.L. Jr., Colborn G.L., Wynn J.J. Elevated basilic vein arteriovenous fistula. *Am J Surg.*– 1999. – Vol.177, № 6. – P. 489–91.
207. Ifudu O., Macey L.J., Homel P., Hyppolite J.C., Hong J., Sumrani N., Distant D., Sommer B.G., Friedman E.A. Determinants of type of initial hemodialysis vascular access. *Am J Nephrol.*– 1997. – Vol.17, № 5. – P. 425–7.
208. Ionel Alexandru, Checheriță Liliana, Ana Tuță, Cristiana David, Ileana Peride. An overview of permanent vascular access in hemodialyzed patients. *Rom J Morphol Embryol.* – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 27–31.
209. Jackson J.W., Lewis J.L., Brouillette J.R., Brantley R.R. Jr. Initial experience of a nephrologist-operated vascular access center. *Semin Dial.* – 2000. – Vol.13, №6. – P. 354–8.
210. Jacobsen P., Tarnow L., Carstensen B., Hovind P., Poirier O., Parving H. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Progression of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* — 2005. — Vol. 14. — P. 2843-2850.
211. Jingnan Wang, Lianyong Liu, Junhua Ma et al. Common Variants on Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 Polymorphisms Contributes to Type 1 Diabetes Susceptibility: Evidence Based on 58 Studies. *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 1. e85982.
212. Jinjing Zhao, Frances L. Jourd'heuil, Min Xue et al. Dual Function for Mature Vascular Smooth Muscle Cells During Arteriovenous Fistula Remodeling. *JAmHeartAssoc.* – 2017. – Vol. 6, № 4. e004891.

213. Johansson M., Myredal A., Friberg P., Gan L.M. Ultrasound showing increased intima and media thickness of the radial artery in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211, № 1. – P. 159-63.
214. Jr Silva. A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg*. – 1998. – № 27. – P. 302–307.
215. Kalman P.G., Pope M., Bhola C., Richardson R., Sniderman K.W. A practical approach to vascular access for hemodialysis and predictors of success. *J Vasc Surg*. – 1999. – Vol.30, №4. – P. 727–33.
216. Kamyar M.M., Saeed Modaghegh M.H., Kazemzadeh G. Limb complaints after autogenous arteriovenous fistula creation in chronic hemodialysis patients. *Semin Vasc Surg*. – 2016. Vol. 29, №4. – P. 172–177.
217. Kawecka A., Prajs J., Lipinski J., Bialko M. Thrombotic complications of arterio-venous fistulas in chronically hemodialysed patients [article in Polish]. *Wiad Lek*. – 1997. – Vol.50, № 2. – P. 60–4.
218. Kim Y., Jeong S.J., Lee H.S. et al. Polymorphism in the promoter region of the klotho gene (G-395A) is associated with early dysfunction in vascular access in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med*. – 2008. – Vol.23, № 4. – P. 201–207.
219. Kim Y.O., Song H.C., Yoon S.A., Yang C.W., Kim N.I., Choi Y.J., Lee E.J., Kim W.Y., Chang Y.S., Bang B.K. Preexisting intimal hyperplasia of radial artery is associated with early failure of radiocephalic arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 422-8.
220. Konner K. Increasing the proportion of diabetics with AV fistulas. *Semin Dial*. – 2001. – Vol.14, № 1. – P. 1–4.
221. Konner K. Primary vascular access in diabetic patients: an audit. *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15, №9. – P. 1317–25.
222. Krege J., John S., Langenbach L. et al. Male-female differences in fertility and blood pressure in ACE-deficient mice // *Nature*. — 1995. — Vol. 375. — P. 146-148.

223. Krysl J., Kumpe D.A. Failing and failed hemodialysis access sites: management with percutaneous catheter methods. *Semin Vasc Surg.* – 1997. – Vol.10, №3. – P. 175–83.
224. Kudva A., Hye R.J. Management of infectious and cutaneous complications in vascular access. *Semin Vasc Surg.* – 1997. – Vol.10, №3. – P. 184–90.
225. Kuo-Hua Lee, Wen-Jung Tsai, Yu-Wei Chen et al. Genotype polymorphisms of genes regulating nitric oxide synthesis determine long-term arteriovenous fistula patency in male hemodialysis patients. – 2016. – Vol. 2, № 38. – P. 228-237.
226. Lalathaksha Kumbar, Jian Li, Hafeez Alsmaan et al. Novel Therapeutic Paradigms to Treat Hemodialysis Access Dysfunction. *The Open Urology & Nephrology Journal.* ISSN: 1874-303X — Volume 10, 2017.
227. Lay J.P., Ashleigh R.J., Tranconi L., Ackrill P., Al-Khaffaf H. Result of angioplasty of Brescia–Cimino haemodialysis fistulae: medium-term follow-up. *Clin Radiol.* – 1998. – Vol.53, №8. – P. 608–11.
228. Lazarides M.K., Stamos D.N., Panagopoulos G.N., Tzilalis V.D., Eleftheriou G.J., Dayantas J.N., Staamos D.N. Indications for surgical treatment of angioaccess-induced arterial «steal». *J Am Coll Surg.*– 1998. – Vol.187, № 4. – P. 422–6.
229. Lee J.Y., Kim Y.O. Pre-existing arterial pathologic changes affecting arteriovenous fistula patency and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *KoreanJInternMed.* – 2017. – Vol. 32, № 5. – P. 790-797.
230. Lee K.B., Kim U.K. Angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: effect on hypertension and ESRD // *Yonsei Med. J.* — 2003. — Vol. 44, № 4. — P. 641-647.
231. Lee T., Chauhan V., Krishnamoorthy M., Wang Y., Arend L. Severe venous neointimal hyperplasia prior to dialysis access surgery. *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2264–70.

232. Lee T., Misra S. New Insights into Dialysis Vascular Access: Molecular Targets in Arteriovenous Fistula and Arteriovenous Graft Failure and Their Potential to Improve Vascular Access Outcomes. *ClinJAmSocNephrol.* – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. 1504-12.
233. Lee T., Thamer M., Zhang Q., Zhang Y., Allon M. Vascular Access Type and Clinical Outcomes among Elderly Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* -2017. Vol. 12, №11. - P. 1823–1830.
234. LeSar C.J., Merrick H.W., Smith M.R. Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic hemodialysis vascular access. *J Am Coll Surg.*– 1999. – Vol.189, № 1. – P. 73–9.
235. Li H. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease / H. Li, U. Forstermann // *Curr Opin Pharmacol.* - 2013. - Vol. 13, № 2. - P. 161-167.
236. Liang M., Guo Q., Huang F., Han G., Song K., Luo J., Cheng H., Hu H., Peden E.K., Chen C., Mitch W.E., Du J., Fu X., Truong L., Cheng J. Notch signaling in bone marrow-derived FSP-1 cells initiates neointima formation in arteriovenous fistulas. *Kidney Int.* – 2019. – Vol. 95, № 6. – P. 1347-1358.
237. Lindner J. Transposition of the basilic vein in the arm for vascular access in hemodialysis [article in Czech]. *RozhlChir.* – 1997. – Vol. 76, № 3. – P. 126–8.
238. Lindsay R.M., Leypoldt J.K. Monitoring vascular access flow. *Adv Ren Replace Ther.* – 1999. – Vol. 6, № 3. – P. 273–7.
239. Lockhart M.E. Preoperative sonographic radial artery evaluation and correlation with subsequent radiocephalic fistula outcome. *JUltras Med.* – 2004. – Vol. 23. – P. 161–68.
240. Loscalzo J., London G.M. Cardiovascular disease in End-stage Renal Failure. – Oxford, 2000.
241. Lovati E., Richard A., Frey B.M., Frey F.J., Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in endstage renal disease // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60. — P. 46-54.

242. Luscher T.F. Endothelial dysfunction as a therapeutic target. The ENCORE trials / T.F. Luscher // *European Heart J (Suppl.)*. – 2000. - Vol. 2 (Suppl. D).- P.D20-25.
243. Luther Y., Bantis C., Ivens K., Kolb-Bachhofen V., Heering P. Effects of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Blood Press Res.* — 2003. — Vol. 26, № 5–6. — P. 333-337.
244. Malovrh M. Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl.* – 1998. – № 13. – P. 125–29.
245. Mary Hammes. Importance of the Endothelium in Arteriovenous Fistula Outcomes. *AmJNephrol.* – 2016. – Vol. 44, № 6. – P. 426–427.
246. Mechanism of Purinergic Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Endothelial Cells / Cleide Gonfalves da Silva [et ah] // *Circulation.* - 2009. - Vol. 119. -P. 871-879.
247. Misra Maneesh Kumar, Kapoor Rakesh, Pandey Shashi Kant et al. Association of CTLA-4 Gene Polymorphism with End-Stage Renal Disease and Renal Allograft Outcome. *Journal of Interferon & Cytokine Research.* – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 148-161.
248. Misra S., Doherty M.G., Woodrum D., Homburger J., Mandrekar J.N., Elkouri S., Sabater E.A., Bjarnason H., Fu A.A., Glockner J.F., Greene E.L., Mukhopadhyay D. Adventitial remodeling with increased matrix metalloproteinase-2 activity in a porcine arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts. *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, № 6. – P. 2890-900.
249. Misra S., Doherty M.G., Woodrum D., Homburger J., Mandrekar J.N., Elkouri S., Sabater E.A., Bjarnason H., Fu A.A., Glockner J.F., Greene E.L., Mukhopadhyay D. Adventitial remodeling with increased matrix metalloproteinase-2 activity in a porcine arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts. *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, № 6. – P. 2890-900.

250. Murray J. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide): a review/J. Murray //Keio J. Med. - 1994. - Vol. 43. - P.15-26.

251. Nagai R., Saito Y., Ohyama Y. et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. Cell Mol Life Sci. – 2000. – Vol.57, № 5. – P. 738–746.

252. Nassar G.M., Ayus J.C. Infectious complications of the hemodialysis access. Kidney Int.– 2001. – Vol.60, № 1. – P. 1-13.

253. Navis G., Van Der Kleij F.G., De Zeeuw D., De Jong P.E. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 2933-2942.

254. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis. – 1997. – Vol.30, № 4. – P. 150-91.

255. Ojo A.O., Nanson J.A., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Agodoa L.Y., Port F.K. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int. – 2000. – № 57. – P. 307–313.

256. Oleśkowska-Florek W., Połubinska A., Baum E., Matecka M., Pyda M., Pawlaczyk K., Bręborowicz A. Hemodialysis-induced changes in the blood composition affect function of the endothelium. Hemodial Int. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 650-6.

257. Omrani H., Golshani S., Sharifi V., Almasi A., Sadeghi M. The Relationship Between Hemodialysis and the Echocardiographic Findings in Patients with Chronic Kidney Disease. Med Arch. – 2016. Vol. 70, №5. –P. 328–331.

258. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. [Text] /S.B. Wall [et al.]// Frontiers in Physiology. - 2012. - Vol. 3. - Article 69.

259. Oxidative stress alters global histone modification and DNA methylation [Text] / Y. Niu [et al.] // Free Radic Biol Med.- 2015. - Vol.82. – P. 22-8.

260. Paun M., Beach K., Ahmad S. et al. New ultrasound approaches to dialysis access monitoring. *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol.35, №3. – P. 477-81.
261. Perrey C., Pravica V., Sinnott P.J. et al. Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor-beta 1 and tumour necrosis factor-alpha genes: a technical report. *Transpl Immunol.* – 1998. – Vol. 6, № 3. – P. 193–197.
262. Popov A.F., Schulz E.G., Hinz J. et al. Impact of endothelin-1 Lys198Asn polymorphism on coronary artery disease and endorgan damage in hypertensives. *Coronary Artery Disease.* – 2008. – Vol. 19, №7. – P.429-434.
263. Ram S., Bass K., Abreo K. et al. Tumor necrosis factor-alpha -308 gene polymorphism is associated with synthetic hemodialysis graft failure. *J Investig Med.* – 2003. – Vol. 51, № 1. – P. 19–26.
264. Rezapour M., Sepehri M.M., Khavanin Zadeh M., Alborzi M. A new method to determine anastomosis angle configuration for arteriovenous fistula maturation. *Med J Islam Repub Iran.* – 2018. – Vol. 32. e62.
265. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An I/D-polymorphism in the ACE-gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* — 1990. — Vol. 86, № 4. — P. 1343-1346.
266. Rios D. R., Fernandes A. P. et al. Hemodialysis vascular access thrombosis: The role of factor V Leiden, prothrombin gene mutation and ABO blood groups. *Clin Chim Acta.* — 2011. – Vol. 412, №5-6. – P. 425—429.
267. Roan J.N., Luo C.Y., Tsai M.D., Wu I.S., Chang S.W., Huang C.C., Tsai Y.S., Lam C.F. Mobilization of Endothelial Progenitor Cells Following Creation of Arteriovenous Access in Patients with End-Stage Renal Disease. *Acta Cardiol Sin.* – 2015. – Vol. 31, № 1. – P. 24-32.
268. Rodriguez J.A., Armadans L., Ferer E. et al. The function of permanent vascular access. *Nephrol Dial Transplant.*– 2000. – Vol.15, № 3. – P. 402-8.
269. Rothuizen T.C., Chun Yu Wong, Quax P.H.A., van Zonneveld A.J., Rabelin T.J., Rotmans J.I. Arteriovenous access failure: more than just intimal hyperplasia? *Nephrol Dial Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1085–92.

270. Rotmans J.I., Bezhaeva T. The battlefield at arteriovenous crossroads: invading arterial smooth muscle cells occupy the outflow tract of fistulas. *Kidney Int.* – 2015.– Vol.88, № 3. – P. 431-3.

271. Roy-Chaudhury P., Kelly B.S., Miller M.A. et al. Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int.* – 2001. – Vol.59, № 6. – P. 2325-34.

272. Roy-Chaudhury P., Khan R., Campos B., Wang Y., Kurian M., Lee T., Arend L., Munda R. Pathogenetic role for early focal macrophage infiltration in a pig model of arteriovenous fistula (AVF) stenosis. *J Vasc Access.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 25-8.

273. Ryu Y.G., Lee D.K., Baek M.J., Kim H. Clinical Value of Intraoperative Transit-Time Flow Measurement for Autogenous Radiocephalic Arteriovenous Fistula in Patients with Chronic Kidney Disease. *Ann Vasc Surg.* -2016. Vol. 35. –P. 53–59.

274. Sener E.F., Taheri S., Korkmaz K., et al. Association of TNF- α -308 G >A and ACE I/D gene polymorphisms in hemodialysis patients with arteriovenous fistula thrombosis. *Int Urol Nephrol.* – 2014. – Vol. 46. – P. 1419–1425.

275. Skartsis N., Martinez L., Duque J.C., Tabbara M., Velazquez O.C., Asif A., Andreopoulos F., Salman L.H., Vazquez-Padron R.I. c-Kit signaling determines neointimal hyperplasia in arteriovenous fistulae. *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2014. – Vol. 307, № 9. – P. 1095-104.

276. Skartsis N., Martinez L., Duque J.C., Tabbara M., Velazquez O.C., Asif A., Andreopoulos F., Salman L.H., Vazquez-Padron R.I. c-Kit signaling determines neointimal hyperplasia in arteriovenous fistulae. *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2014. – Vol. 307, № 9. – P. 1095-104. Sequeira A., Naljayan M., Vachharajani T.J. Vascular Access Guidelines: Summary, Rationale, and Controversies. *Tech Vasc Interv Radiol.* -2017. Vol. 20, №1.- P. 2–8.

277. Stingo A.J., Clavell A.L., Heublein D.M. et al. Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells, and plasma.// *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 1318-1321.

278. Stroes ES, Koomans HA, de Bmin TWA, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346. – P. 467-471.

279. Sunanda Ram, Kristen Bass, Ken Abreo et al. Tumor Necrosis Factor- α -308 Gene Polymorphism Is Associated with Synthetic Hemodialysis Graft Failure. *Journal of Investigative Medicine*. – 2003. – Vol. 51, № 1. – P. 19-26.

280. Sung S.A., Ko G.J., Jo S.K. et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in vascular access failure in patients on hemodialysis: preliminary data in Korea. *J Korean Med Sci*. – 2008. – Vol. 23, №1. – P. 89–93.

281. Sung S.A., Ko G.J., Jo S.K. et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in vascular access failure in patients on hemodialysis: preliminary data in Korea. *J Korean Med Sci*. – 2008. – Vol. 23, №1. – P. 89–93.

282. Sung S. A., Ko G. J., Jo S. A., et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in vascular access failure in patients on hemodialysis: preliminary data in Korea. *J Korean Med Sci*.-2008-Vol. 23, №1.-P.89-93.

283. Timmy Lee, Davinder Wadehra. Genetic Causation of Neointimal Hyperplasia in Hemodialysis Vascular Access Dysfunction. *Semin Dial*. – 2012.– Vol.25, № 1. – P. 65–73.

284. Tiret L., Poirier O., Hallet V. et al. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 1169-74.

285. Tokars J.I., Light P., Anderson J. et al. A prospective study of vascular access infections at seven outpatient hemodialysis centers. *Am J Kidney Dis*. – 2001. – Vol.37, №6. – P. 1232-40.

286. Tonia C. Rothuizen, Gurbey Ocak , Jeffrey J. W. Verschuren et al. Candidate Gene Analysis of Mortality in Dialysis Patients. *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. e014307.

287. Tordoir J.H., Rooyens P., Dammers R. Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. – 2003. – Vol. 18. – P. 378–83.

288. Tripathi V., Bansal S., Alok S., Ravi B., Devra A.K. Histopathological changes of radial artery wall in patients of chronic kidney disease stage 5 undergoing AV fistula formation and their correlation with serum iPTH levels. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2015. – Vol. 26, № 5. – P. 884-9.

289. Tripodi A., Chantarangkul V., Lombardi R. et al. Multicenter study of homocysteine measurement - performance characteristics of different methods, influence of standards on interlaboratory agreement of results. *Thromb Haemost.* – 2001. – Vol. 85, №2. – P. 291-295.

290. Tripodi A., Mannucci P.M. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem.* – 2001. – Vol. 47, № 9. – P. 1597-1606.

291. Tüysüz M.E., Dedemoğlu M. Calcium phosphate product level as a predictor for arteriovenous fistula re-operations in patients with chronic renal failure. *Vascular.* -2019. –Vol. 27, №3. –P. 284–290.

292. United States Renal Data System. *USRDS 2007 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States.* / Bethesda M. – National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. - 2007. - сайт <http://www.usrds.org/atlas07.aspx>.

293. Van Duijnhoven E.C., Cheriex E.C., Todoir J.H., Kooman J.P., Van Hoof J.P. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – № 16. – P. 368–372.

294. Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., Argilés A., Baurmeister U., Brunet P., Clark W., Cohen G., De Deyn P.P., Deppisch R., Descamps-Latscha B., Henle T., Jörres A., Lemke H.D., Massy Z.A., Passlick-Deetjen J., Rodriguez M., Stegmayr B., tenwinkel P., Tetta C., Wanner C., Zidek W. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* – 2003. – Vol.63, №5. – P. 1934-43.

295. VEGF–A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension [Text] / R. Palmirotta, P. Ferroni, G. Ludovici [et al.] // *ClinBiochem.* – 2010. –Vol. 43, №13–14. – P. 1090–1095.

296. Verghese S., Padmaja P., Sudha P. et al. Central venous catheter related infections. *J Commun Dis.* – 1999. – Vol.31, № 1. – P. 1-4.
297. Verschuren J.J.W., Ocak G., Dekker F.W., Rabelink T.J., Jukema J.W., Rotmans J.I. Candidate Gene Analysis of Arteriovenous Fistula Failure in Hemodialysis Patients. *CJASN.* – 2013. – Vol. 8, №8. – P. 1358-1366.
298. Wang C.H., Verma S., Hsieh I.C., Hung A., Cheng T.T., Wang S.Y., Liu Y.C., Stanford W.L., Weisel R.D., Li R.K., Cherng W.J. Stem cell factor attenuates vascular smooth muscle apoptosis and increases intimal hyperplasia after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol.27, № 3. – P. 540-7.
299. Wang H., Boussouar A., Mazelin L., Tauszig-Delamasure S., Sun Y., Goldschneider D., Paradisi A., Mehlen P. The Proto-oncogene c-Kit Inhibits Tumor Growth by Behaving as a Dependence Receptor. *Mol Cell.* – 2018. – Vol.72, № 3. – P. 413-425.
300. Wang Y., Liang A., Luo J., Liang M., Han G., Mitch W.E., Cheng J. Blocking Notch in endothelial cells prevents arteriovenous fistula failure despite CKD. *J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol.25, №4. – P. 773-83.
301. Welch G. Homocysteine and atherosclerosis / G. Welch, J. Loscolzo // *N Engl J Med.* - 1998. - Vol. 338, № 15. - P. 1042-1050.
302. Wolowczyk L., Williams A.J., Donovan K.L., Gibbons C.P. The snuffbox arteriovenous fistula for vascular access. *Eur J Vase Endovasc Surg.* – 2000. – Vol.19, №1. – P. 70-6.
303. Wong V. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. *EurJVasc Endovasc Surg.* – 1996. – Vol. 12, № 2. – P. 207–13.
304. Yang B., Brahmhatt A., Nieves Torres E., Thielen B., McCall D.L., Engel S., Bansal A., Pandey M.K., Dietz A.B., Leof E.B., DeGrado T.R., Mukhopadhyay D., Misra S. Tracking and Therapeutic Value of Human Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Reducing Venous Neointimal Hyperplasia Associated with Arteriovenous Fistula. *Radiology.* – 2016. – Vol. 279, № 2. – P. 513-22.

305. Yu-Wei Chen, Yu-Te Wu, Jhin-Shyaun Lin et al. Association of Genetic Polymorphisms of Renin–Angiotensin–Aldosterone System-Related Genes with Arterio-Venous Fistula Malfunction in Hemodialysis Patients. *Int J Mol Sci.*– 2016. – Vol.17, № 6. – P. 833.

306. Zanatta C.M., Crispim D., Sortica D.A. et al. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.*– 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 103.

307. Zhang L., Wu J.H., Otto J.C., et al. Interleukin-9 mediates chronic kidney disease-dependent vein graft disease: a role for mast cells. *Cardiovasc Res.* -2017. Vol. 113, №13. P. 1551–1559.