

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

**«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

НОЩЕНКО Никита Сергеевич

**СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ТРОМБОЗА ПОСТОЯННОГО
СОСУДИСТОГО ДОСТУПА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА
ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

14.01.26 – «Сердечно-сосудистая хирургия»

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
Доктор медицинских наук,
Доцент Илья Николаевич
Староверов

Ярославль – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Состояние проблемы обеспечения программного гемодиализа...	15
1.2 Постоянный сосудистый доступ: использование, осложнения реконструкции.....	17
1.2.1 Современные тенденции увеличения продолжительности функционирования сосудистого доступа.....	20
1.3 Факторы, влияющие на проходимость АВФ.....	22
1.4 Применение компьютерного моделирования для прогнозирования в хирургии.....	25
1.5 Резюме.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	29
2.1 Характеристика клинических наблюдений.....	29
2.2 Общая характеристика пациентов.....	30
2.3 Методики обследования пациентов.....	32
2.4 Формирование постоянного сосудистого доступа и его использование.....	34
2.5 Принципы формирования базы данных и статистическая обработка.....	35
2.6 Резюме.....	40
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ.....	42
3.1 Изменения в лабораторных показателях диализного пациента в срок до 1 года.....	42
3.2 Характер различий лабораторных показателей у пациентов с тромбозом постоянного сосудистого доступа и без него.....	49

3.3 Резюме.....	53
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА РИСКА ТРОМБОЗА ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА.....	55
4.1 Оценка особенностей различных по длительности функционирования артериовенозных фистул.....	55
4.2 Связь продолжительности функционирования постоянного сосудистого доступа с факторами риска тромбоза.....	57
4.3 Факторы риска тромбоза ПСД и вероятности их реализации у пациентов на программном гемодиализе.....	71
4.4 Резюме.....	79
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРОМБОЗА ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА.....	82
5.1 Многомерное моделирование оценки возможности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа.....	82
5.1.1 Определение факторов с наибольшей степенью влияния на возникновение тромбоза во временные промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года.....	82
5.1.2 Создание вероятностной многомерной модели для оценки возможности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев.....	84
5.1.3 Создание вероятностной многомерной модели для оценки возможности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года.....	91
5.2 Способ прогнозирования риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.....	98
5.3 Способ прогнозирования риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.....	106

5.4 Оценка эффективности разработанного метода.....	115
5.5 Резюме.....	117
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	121
АЛГОРИТМ ВЫБОРА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОСТОЯННЫМ СОСУДИСТЫМ ДОСТУПОМ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации ежегодный прирост числа больных, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), соответствует общемировым тенденциям [65]. Заболеваемость почечной недостаточностью на 100 000 населения увеличилась с 61,9 до 66,4 среди всего населения и с 113,8 до 124,1 среди населения старше трудоспособного возраста в 2016-2017 годах. [75]. В 2001 году количество диализных больных составляло 7148 человек, в 2008 году - 21 357, а к 2015 году составило уже 44136 пациентов. Число больных, обеспеченных в целом заместительной почечной терапией (ЗПТ), ежегодно увеличивалось в среднем на 9,9%. В 2015 году темп прироста больных по отношению к 2014 году составил 11,6%, что опережает среднемировой тренд. [38]. На 31.12.2018 г. в России ЗПТ получали 54953 больных с терминальной ХПН. Темп прироста больных в 2018 г. по отношению к предыдущему году несколько снизился в сравнении с предыдущим периодом и составил 6,4% [3].

Для сравнения, в США диализ получают более 430 000 пациентов, средний возраст которых составляет 70 лет. Распространённость хронической болезни почек, требующей проведения регулярных процедур гемодиализа, возросла на 15,8% [157].

Для проведения программного гемодиализа одним из важнейших компонентов является наличие постоянного сосудистого доступа (ПСД) [83, 88,96, 133]. За истекшие 50 лет было предложено более 100 модификаций ПСД и накоплен большой опыт в их формировании [67,70]. В России и Европе формирование аутологического артериовенозного шунта является методом выбора при регулярном проведении процедур гемодиализа [26,133].

Остается до конца неразрешенным вопрос причин осложнений ПСД у пациентов с технически верным исполнением оперативного вмешательства. При формировании нативной артериовенозной фистулы (АВФ)

продолжительность её работы составляет в среднем 3-5 лет и уменьшается в связи с развитием осложнений (тромбоз, стеноз, аневризма фистульной вены). Самым частым осложнением со стороны постоянного сосудистого доступа, от 60% до 90% случаев, является тромбоз артериовенозной фистулы.

Высокая частота рецидивов тромбоза требует многократных оперативных вмешательств, нестандартных подходов к формированию сосудистого доступа, как следствие увеличения количества госпитализаций в стационар и удорожания лечения. В конечном итоге, когда использованы все варианты формирования доступов, пациенты переходят на программный гемодиализ через туннелированный катетер, что увеличивает риск септических осложнений и снижает качество жизни.

В настоящее время разработан ряд правил использования ПСД, направленных на предотвращение таких осложнений, как тромбоз, кровотечение, инфекция, развитие аневризм фистульной вены. Однако, не разработано методов обнаружения изменений в фистульной вене, снижающих качество гемодиализа, до возникновения клинических проявлений, требующих, иногда экстренной, хирургической коррекции. Также остаются не до конца изученными причины и механизм возникновения осложнений постоянного сосудистого доступа, факторы, влияющие на частоту осложнений. Разработка алгоритма выбора метода ведения пациента и возможность прогнозирования формирования тромбоза на основе результатов хирургического лечения на дооперационном этапе, несомненно, является актуальной для современной хирургии постоянного сосудистого доступа [44,100].

Цель исследования:

– выработать хирургическую тактику, направленную на обеспечение оптимального функционирования постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, с учетом факторов риска тромбоза.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Выявить критические периоды функционирования постоянного сосудистого доступа;
2. Выявить факторы, влияющие на проходимость постоянного сосудистого доступа, для каждого критического периода;
3. Разработать модель прогнозирования тромбоза постоянного сосудистого доступа;
4. На основании разработанной прогностической модели оптимизировать алгоритм лечения пациентов, находящихся на программном гемодиализе;
5. Оценить эффективность разработанного алгоритма на вновь набранной группе пациентов.

Научная новизна

Впервые создан и успешно апробирован оригинальный способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (получен патент РФ на изобретение № 2711995) и способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (заявка на изобретение № 2020106342), позволяющий у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) на дооперационном этапе высокоэффективно и своевременно спрогнозировать эффективность ПСД с учетом лабораторных, физикальных и инструментальных данных.

На основе способов прогнозирования тромбоза созданы программы для электронных вычислительных машин «Программа определения степени риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 6 месяцев у пациентов, находящихся на гемодиализе» и «Программа определения степени риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок от 6

месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на гемодиализе, на которые получены свидетельства о государственной регистрации № 2019614898 и № 2019615734 соответственно.

Разработан и внедрен в практику оригинальный «Алгоритм ведения пациента с постоянным сосудистым доступом», позволяющий на основании степени риска определить объем оперативного вмешательства и последовательность действий в профилактике тромбоза артериовенозной фистулы.

Теоретическая и практическая значимость

Адресный подход к оказанию лечебного пособия, лежащий в основе современной медицины, реализован в данном исследовании за счет выработки последовательности принятия решений для каждого конкретного случая лечения.

Установлена взаимосвязь рутинных лабораторных и физикальных параметров с риском формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа, которые отражены в многомерной математической модели.

Разработанные оригинальные способы прогнозирования на основе многомерного математического моделирования позволяют на дооперационном периоде повысить надежность и объективность принятия решения о варианте оперативного вмешательства.

Сформированный «Алгоритм ведения пациента с постоянным сосудистым доступом» помогает выстроить последовательность действий послеоперационного ведения и минимизировать риск возникновения тромбоза.

Предложенные алгоритм и способы прогнозирования позволяют выбрать оптимальный вариант лечения пациента тем самым увеличить продолжительность функционирования постоянного сосудистого доступа.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявленные факторы отдельно друг от друга не оказывают достаточного влияния для возникновения тромбоза, только сочетание выявленных в исследовании факторов может стать причиной тромбоза.
2. В первый год использования постоянного сосудистого доступа в периоды до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года риск тромбоза различен и имеет различные факторы тромбоза, что позволяет считать их критическими периодами.
3. Разработанные способы прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа позволяют на дооперационном этапе уменьшить риск субъективного выбора уровня формирования анастомоза.
4. Алгоритм, разработанный на основе прогностических моделей, позволяет сердечно-сосудистому хирургу выбрать оптимальный способ лечения и снизить риски тромбоза постоянного сосудистого доступа.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные в ходе исследования методы диагностики и лечения пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) внедрены в работу отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница».

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре хирургии ИПДО Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведенное диссертационное исследование одобрено локальным Этическим комитетом Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – протокол № 26 от 11 октября 2018 года.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании ученого совета Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – протокол № 3 от 29 ноября 2018 года.

Комиссия по проверке первичной документации по диссертационной работе констатировала четкость оформления и регистрацию всех исследований в установленном порядке. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации. Объем клинического материала, использованные методы, убедительность изложения, наглядность презентации позволяют считать выводы и научные положения автора достоверными.

Апробация диссертации проводилась на межкафедральном совещании Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 133 от 09.05 2020 года.

Основные положения диссертационной работы доложены на XXXIV международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (г. Ярославль, 2018); XLIV ежегодной научно-практической конференции ординаторов (г. Ярославль, 2017); XLV ежегодной научно-практической конференции ординаторов (г. Ярославль, 2018); 72-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы

медицинской науки» (г. Ярославль, 2018); конференции «Сосудистый доступ в гемодиализе» (г. Самара, 2018); 73-ей Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Ярославль, 2019); конференции «Сосудистый доступ в гемодиализе» (г. Калининград, 2019).

Опубликованность результатов

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 работ из них 2 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Зарегистрирована 1 база данных, 2 программы для ЭВМ, 2 патента на изобретение (1 из них в форме заявки).

Личный вклад автора

Автором лично определены цели и задачи исследования, научно обоснован протокол исследования, подготовлен обзор литературы, проведен выбор методик, отвечающих целям и задачам работы, статистическая обработка полученных данных. Соискатель принимал личное участие в организации клинических и лабораторных обследований пациентов, участвовал в качестве оператора при выполнении хирургического пособия пациентам, осуществлял ведение пациентов в послеоперационном периоде. Автором разработана электронная база данных, в которую внесена информация по каждому пациенту, участвовавшему в диссертационном исследовании. Самостоятельно выполнен анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций для дальнейшего практического использования и внедрения их образовательную и диагностическую деятельность. По выполненной работе лично подготовлены публикации в научных журналах, в том числе включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ, тезисах докладов научно-практических конференций и сборниках научных трудов. Также автором получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

и свидетельство о государственной регистрации базы данных пациентов, участвовавших в исследовании, и получены патенты на изобретение.

Обоснование соответствия диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.26 – «Сердечно-сосудистая хирургия» (медицинские науки), охватывающая «разработку и усовершенствование диагностических методик в сердечно-сосудистой хирургии», а также «теоретическую, экспериментальную и клиническую разработку хирургических, в том числе альтернативных, методов лечения патологии сердца и сосудов». В диссертационном исследовании разработаны теоретические и практические положения, имеющие значение для развития хирургии постоянного сосудистого доступа для гемодиализа, а именно: на основании собственных исследований научно обоснованы особенности лабораторных и физикальных изменений у пациентов, находящихся на гемодиализе, связанные с функционированием артериовенозной фистулы. Помимо этого, полученные данные позволили разработать оригинальные способы диагностики: «Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев у пациентов, находящихся на программном гемодиализе» и «Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на программном гемодиализе». Данные способы позволяют увеличить точность и объективность прогноза формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа на основе многомерного статистического моделирования для объективного выбора ряда анамнестических, физикальных и лабораторных данных.

На основе полученных результатов был сформирован «Алгоритм ведения пациента с постоянным сосудистым доступом», позволяющий врачу сердечно-сосудистому хирургу определить максимально эффективный вид

операции, а врачу гемодиализа и врачу нефрологу сделать оптимальный выбор в тактике лечения и обследования каждого конкретного пациента.

Работа соответствует пунктам 1 и 2 области исследований: «разработка и усовершенствование диагностических методик в сердечно-сосудистой хирургии» и «теоретическая, экспериментальная и клиническая разработка хирургических, в том числе альтернативных, методов лечения патологии сердца и сосудов» специальности 14.01.26. – «Сердечно-сосудистая хирургия» (медицинские науки).

Получено положительное решение о выдаче патента на изобретение: «Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 6 месяцев у пациентов, находящихся на гемодиализе» (Патент РФ № 2711995) и «Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на гемодиализе» (заявка № 2020106342).

Поучены свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019614898 «Программа определения степени риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 6 месяцев у пациентов, находящихся на гемодиализе» и №2019615734 «Программа определения степени риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на гемодиализе».

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2018621969 «База данных пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница» (ГБУЗ ЯО ОКБ)».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 страницах, состоит из введения и 5 глав, которые включают обзор литературы, характеристику

использованных материалов и методов, результатов собственных исследований, выводов и практических рекомендаций; содержит 21 таблицу и 40 рисунков. Библиографический указатель включает 159 источников (98 отечественных и 61 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Состояние проблемы обеспечения программного гемодиализа

В Российской Федерации ежегодное увеличение количества пациентов, страдающих ХПН, соотносится с общемировыми тенденциями [38]. По данным Минздрава России от 03.10.2017г, заболеваемость ХБП на 100 000 населения увеличилась с 98,3 среди населения старше трудоспособного возраста в 2015 году до 115,0 в 2016 году; среди взрослого населения с 63,8 в 2015 году до 74,2 в 2016 году [74,75,76]. Эту статистику подтверждают данные диализного общества России за период 1999-2003 гг., в отчете которого отмечено что число больных, которым стало доступны лечение ЗПТ, среднем увеличивалось на 9,9%ежегодно. Количество пациентов РФ на диализе составляло 7148 человек в 2001 году в, а к 2008 году составило - 21 357 [38]. К концу 2018 года, согласно регистру заместительной почечной терапии (ЗПТ), в России ЗПТ получали 54953 больных с терминальной ХПН.

По последним данным хроническую болезнь почек (ХБП) имеют 10–11% населения Земли. При этом распространенность стойкого снижения почечной функции (скорость клубочковой фильтрации в диапазоне 15–59 мл/мин) составляет в общей популяции не менее 3,8% [71]. Всемирная организация здравоохранения признала ХБП пятой «болезнью-убийцей» после рака, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней легких и сахарного диабета [71].

А.Ю. Беляев подтверждает данные статистики в своей статье – достижения в технологии гемодиализа в конце прошлого и начале нынешнего века еще раз подтвердили мнение о приоритетном значении качества сосудистого доступа для обеспечения адекватного и безопасного программного гемодиализа (ПГД) [12]. В России дополнительный вклад в

повышение актуальности вопроса вносит и значимый прогресс в диагностике заболеваний, ведущих к развитию ТХПН. Следствием этого является значительное ежегодное увеличение числа пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии, эти показатели в России превышают среднемировые темпы [12].

Х. Штольц и соавторы отмечают, что из-за изменения демографического статуса, а также прогресса медицины число пациентов с терминальной почечной недостаточностью неуклонно растет [97]. Увеличивающаяся продолжительность жизни пациентов с диализом означает, что хирургам и отделениям диализов придется столкнуться со все более сложными ситуациями, которые требуют экстренной помощи. Все это представляет собой сложную задачу, которая требует глубоких знаний для поиска лучшего и долговременного решения при сохранении существующего сосудистого доступа для проведения гемодиализа. Х. Штольц и соавторы подтверждают статистику Российской Федерации и общемировые тенденции на примере наблюдений в Германии [97].

Также подтверждают острую необходимость в развитии программного гемодиализа Б. Тумурбаар и соавторы [90]. Авторы отмечают, что адекватная гемодиализная терапия больного страдающего ТХПН, требует постоянного внимания к сосудистому доступу. Улучшения качества гемодиализа и, соответственно, увеличение выживаемости пациентов наряду с дефицитом почечных трансплантатов ведут к увеличению сроков нахождения на ПГД. Вследствие этого возрастают требования к более продолжительному функционированию сосудистых доступов [90].

Последние достижения в области техники гемодиализа стимулировали дополнительный интерес к проблеме формирования постоянного сосудистого доступа для обеспечения заместительной почечной терапии. На сегодняшний день наибольший успех в этой области может быть достигнут при тесном взаимодействии специалистов нефрологического, гемодиализного и хирургического отделений [14].

1.2 Постоянный сосудистый доступ: использование, осложнения реконструкции

Основным условием успешности проведения программного гемодиализа является адекватно функционирующий ПСД [9,86,90]. Обеспечение непрерывности функционирования ПСД осуществляется на стыке нефрологии и сосудистой хирургии [10,21,67]. В настоящее время имеется несколько основных способов обеспечения постоянного сосудистого доступа – артериовенозная фистула (АВФ), синтетический сосудистый протез (ССП) и центральный венозный катетер (ЦВК) [45,69,135,138]. ПСД подразделяются на временные и постоянные. К временным сосудистым доступам относятся артериовенозный шунт Скибнера, двухходовой диализный катетер, двухходовой манжеточный катетер, различные подкожные устройства с внутривенным стоянием – порты [71]. Каждый из способов имеет свои преимущества и недостатки. ЦВК удобен в качестве экстренного сосудистого доступа, прост в использовании, однако имеет ограничения по времени использования ввиду возможности развития паракатетерной инфекции. По мнению большинства современных авторов АВФ максимально эффективна – имеет длительный период использования, низкий процент инфицирования, более косметична [12,68,72]. Недостатками АВФ являются: длительный период «созревания» для использования в гемодиализе (ГД), по сравнению с ЦВК и СПП, большой объем травмы тканей при реконструкции АВФ. СПП занимает промежуточное положение ввиду меньшего периода ожидания для использования в ГД по сравнению с АВФ и меньшим числом инфицирований по сравнению с ЦВК. При этом у всех из них есть общее осложнение – тромбоз.

Наименьшее количество тромбозов в результате использования в качестве ПСД у нативной АВФ [68,106,141], именно она является «золотым стандартом» [68,88].

Каждый случай дисфункции АВФ по мнению большинства современных авторов требует реконструкции [59,61,89]. В части случаев возможно проведение простой тромбэктомии [18,98,115], но в своем большинстве реконструкция требует нестандартных подходов. Benedetto F. и соавторы [102] проводили исследование проходимости комбинированных трансплантатов состоящих из участка синтетического протеза из РТФЕ усиленного в области анастомоза с аутовеной нитиномом и в ходе исследования выяснили, что 49% пациентов требуют реинтервенции, а применение комбинированных графтов и использование более крупных сосудов снижают риск дисфункции. В другом анализе Norton de Matos A., и соавторы [136] пришли к выводу, что транспозиция поверхностных и глубоких вен верхней конечности значительно увеличивает длительность использования фистулы после реконструкции. В отечественной литературе Беляев А.Ю. [9], проводя анализ реконструктивных вмешательств на АВФ у пациентов с СД, пришел к выводу, что нативная АВФ в нижней трети предплечья в сочетании с корректирующими вмешательствами в виде тромбэктомии и реконструкции зоны анастомоза в большинстве случаев обеспечивает адекватный сосудистый доступ. Исследование Ганеева Т.С., Ганеевой А.Т. [20] подтверждают, что транспозиция поверхностных вен предплечья является оптимальным методом выбора при реконструкции нативной АВФ и обеспечивает длительное функционирование. Калинин Р.Е., Сучков И.А., в своих работах [41,43] приводят примеры нестандартных вариантов реконструкций ПСД в условиях ургентной и плановой помощи. В некоторых ситуациях, когда пластический материал на верхних конечностях исчерпан, прибегают к формированию АВФ с использованием ССП, полностью заменяющего венозный участок. Так Попов А.Н., и соавторы приводят данные о формировании плече-подключичных фистул как варианта сосудистого доступа у проблемных пациентов с длительным анамнезом тромбозов ПСД. При невозможности сформировать АВФ на верхней конечности прибегают к использованию сосудов нижних конечностей, в

исключительных случаях используя подвздошные сосуды [79]. Григорьев Э.Н., Карсакбаев У.Г. приводят данные таких операций в условиях отсутствия субстрата для реконструкций и гиперкоагуляции [21]. Однако четких алгоритмов и рекомендаций по этому вопросу нет.

Современные представления о причинах тромбоза рассматриваются с нескольких позиций. Внимание уделяется состоянию собственного русла как на основе клинического осмотра [15], так и данных ультразвуковых методов, ориентированных на оценку диаметра и состояния стенки используемых сосудов, характеристик кровотока [26,34,56,120,122].

Особое значение отдается стенозам фистульных вен [123,144], так как именно наличие стеноза в большинстве случаев приводит к формированию тромбоза ПСД. Причины стеноза фистульной вены во многом зависят от первичного состояния сосудистого русла [66,144], а также от изменений в стенке сосудов на фоне проводимого диализа. Большинство авторов считает, что чаще всего такие изменения проявляются в утолщении стенки в результате гиперплазии, обусловленной изменением реологии крови, хронической травмой сосудистой стенки и как следствие перерождением мышечных волокон и гиперплазией интимы [42,64,94,154]. Так Xiaoyong T., и соавторы [154] приводят данные о изменении гладких мышечных волокон в стенке фистульной вены под действием изменения концентрации оксида азота, что неблагоприятно влияет на созревание АВФ. Отечественные авторы Калинин Р.Е., Сучков И.А., [42] пришли к похожему выводу на основе увеличения концентрации малонового диальдегида и супероксиддисмутазы после проведенного ГД, однако в их работе статистически значимого изменения оксида азота не было выявлено.

1.2.1 Современные тенденции увеличения продолжительности функционирования сосудистого доступа

Одной из главных тенденций в обеспечении продолжительности функционирования АВФ в настоящее время является эндоваскулярная коррекция кровотока ПСД [4,40,45,101,105,131,145]. Большие ожидания возложены на эндоваскулярную технику, как на менее травматичный и достаточно эффективный способ коррекции тромбоза ПСД. So Y.H. и соавторы, [145] оценивали проходимость АВФ после эндоваскулярной реканализации. Технический и клинический успех данной методики в раннем послеоперационном периоде был 93%, высокий уровень проходимости после интервенции сохранялся на протяжении до 1 года на уровне 87%. Chan N. и соавторы [105] придерживаются более традиционных методов коррекции, утверждая, что тромбэктомия посредством открытых методик имеет больший процент проходимости и эффективности в длительной перспективе. Однако, не отрицают, что при дальнейшем развитии эндоваскулярной помощи возможно достижение схожих результатов как открытых, так и внутрисосудистых методик. Manou-Stathopoulou S. с соавторами [130] при проведении ретроспективного исследования также подтвердили успешность рентгенэндоваскулярного метода коррекции в восстановлении проходимости АВФ, однако давность тромбоза и его протяжённость были факторами при которых клинический эффект труднодостижим. Тем самым ограничивая сферу применения данной методики. Abreo K. и Sequeira A. [99], рассматривая стеноз как основную причину тромбоза АВФ и использование в качестве метода коррекции голометаллические стенты и стент-графты, пришли к выводу, что стентирование уменьшает количество вмешательств на ПСД для поддержания проходимости, но не увеличивают общее время функционирования доступа. Исходя из этих данных также можно заключить, что применение стентов для коррекции стеноза прогрессивно уменьшает эффективную площадь пункции фистульной вены пригодную к ГД.

Российские авторы также отмечают успехи эндоваскулярного способа коррекции стенозов фистульных вен, а Калинин Р.Е. и Сучков И.А. отмечают данный способ дополнительной поддержки открытого вмешательства [40]. Таким образом, мнения зарубежных и отечественных авторов совпадают в использовании рентгенэндоваскулярных методик как вспомогательных. Вопрос стентирования фистульных вен остается дискуссионным, единственным на данный момент показанием для стентирования фистульной вены являются стенозы дистальных её отделов.

Учитывая эти данные, мы не использовали в своем исследовании эндоваскулярные методики.

Всё большую популярность приобретает коррекция функционирования ПСД методом тромболитика [101,125,142,146,155] так же дополненный эндоваскулярными методиками. Катетеруправляемый, либо системный тромболитик чаще используется как метод ранней реканализации при ТЭЛА и тромбозах магистральных вен, угрожающих тромбоэмболическими осложнениями [32,52,54,87]. Однако, с накоплением информации и с появлением возможности проведения управляемого тромболитика данный метод может стать методом первой линии в спасении функции как временного, так и постоянного сосудистого доступа. В литературе описаны успешные случаи реканализации тромбированных ЦВК [100] достигающих клинического эффекта в 91,3% случаев и позволяющего продолжить лечение без формирования нового доступа. В случае с тромбозом нативной АВФ катетеруправляемый тромболитик показал себя более эффективным (технический успех открытой операции и тромболитика 60% против 73% $p > 0,18$) и безопасным (отсутствие больших осложнений в течение 30 дней после процедуры, а также снижение риска ретромбоза) [125]. При всех положительных позициях данного метода остаются не изученными способы введения тромболитиков, времени тромболитической терапии [142], а также оптимальный выбор лекарственного вещества [148,155].

Таким образом всё большую значимость приобретают малоинвазивные методики, позволяющие увеличить срок функционирования АВФ. Для оптимизации результатов исследования вышеперечисленные малоинвазивные методики не использовались. Анализ подверглись пациенты с традиционным открытым методом коррекции функционирования фистул.

1.3 Факторы, влияющие на проходимость АВФ

С учетом развития технологий гемодиализа и улучшения качества и продолжительности жизни пациентов [16,28] перед врачами встают задачи решения редких и труднокорректируемых осложнений, таких как сердечная недостаточность [29,36,95] и синдром обкрадывания как следствие увеличения длительности функционирования АВФ [31,49,58,85,159].

Так же большую нишу занимают исследования изменений коагуляции у пациентов с ТХПН как фактора тромбоза ПСД. Это позволяет корректировать сопутствующую терапию для снижения риска наступления тромботических осложнений. Большая часть исследований этого вопроса направлена на исследование полиморфизма или мутации генов, отвечающих за каскад тромбообразования [7,19,30,39,57,70,93,111,118,133,149]. Тем самым подтверждается большая роль изменений коагуляции на фоне проводимого ГД. Однако, единого мнения по коррекции данных состояний нет. А с учетом неоднозначности данных по длительной и объёму антиагрегантной и антикоагулянтной терапии после хирургической коррекции тромбоза АВФ данный вопрос остается нерешенным.

В настоящее время единственным научно обоснованными способами лабораторной диагностики позволяющим косвенно судить о возможном риске тромбоза ПСД является измерение рециркуляции доступа по концентрации мочевины и с использованием методов разведения [106]. Эти методики позволяют косвенно заподозрить наличие значимого стеноза

фистульной вены и инициировать более точное исследование посредством ультразвуковой диагностики или флебографии. Данные лабораторные методики выполняются в отделениях гемодиализа и служат критериями эффективности гемодиализа [48,106].

Многие проблемы начала хирургии ПСД такие как тромбоз нативной фистулы, стеноз анастомоза, транспозиция вены, комбинация синтетического и аутоканного участка вены решены и кажутся обыденными [108,113,117,128,131,147], какие-то (не тромботические осложнения [27], повторные реконструкции «тяжелых» пациентов [84], гиперплазия интимы [141]) остаются не до конца изученными, а какие-то (реконструкции при аневризмах фистульных вен [150], применение гибридных вмешательств [2,145], связь дисфункции ПСД с заболеваниями сердца [29,122,124]) находятся в стадии накопления данных.

Так, не вызывают сомнений способы канюляции фистульной вены [15], направленные на улучшение проведения процедуры гемодиализа, а также варианты формирования первичной артериовенозной фистулы и вариантов её реконструкции в зависимости от состояния сосудистого русла верхних конечностей [97].

Остаются открытыми вопросы интраоперационной оценки кровотока по артериовенозной фистуле. Так применение катетеров для дилатации фистульной вены при формировании анастомоза доказало свободу от стенотических изменений на дилатированном участке [140]. Гринев К.М. и соавторы [28] на основании данных клинического наблюдения за 778 пациентами с ХБП 5ст. в течение 9 лет проводили интраоперационную оценку состояния кровотока по АВФ, а также систематический УЗ-контроль после операции исключали проявление дисфункции ПСД вследствие тромбоза за счет раннего выявления осложнений.

В отдельную группу сложных вопросов можно отнести проблему рецидивирующего тромбоза АВФ как признак кардиального риска смерти.

Kim H.J. и соавторы, проведя исследование 766 пациентов с 2009 по 2014 год и выявили, что 10,1 % (213 обследованных) находились в группе риска рецидивирующей дисфункции АВФ и 21,6% из них имели сосудистые кардиальные осложнения, 14,1% умерли, а отсутствие работы ПСД было в 6,6% [122]. Многоцентровое исследование VIVALDI, изучая течение гемодиализа у 626 пациентов с фибрилляцией предсердий, пришло к выводу, что 9,7% исследуемых имели ВТЭ на фоне проводимого гемодиализа. Данные этих наблюдений оставляют открытым вопрос рецидивирующего тромбоза АВФ и связанным с ним рисков и осложнений [124]. Из чего можно сделать вывод что пациенты, находящиеся на ПГД, имеют большие риски кардиальных осложнений по сравнению с популяцией.

Дегенерации сосудистой стенки приносящей артерии и как следствие развившейся аневризмы также являются предпосылками тромботических осложнений. Soares T. и соавторы, приводят случай развития истинной аневризмы плечевой артерии с высоким риском разрыва на фоне функционирующей АВФ [146]. Подтверждением данного случая является исследование Teixeira S. и соавторов, которые провели ретроспективный анализ пациентов, лечившихся по поводу аневризм артерий, связанных с АВФ [150]. Авторы пришли к выводу, что наличие аневризм у пациентов на ПГД не является редким событием, так как чаще всего аневризмы образуются в месте анастомоза. Однако, возникновение истинных аневризм приносящих артерий довольно редкий случай. Факторами её развития в данном исследовании послужили тромбоз фистулы, её лигирование, иммуносупрессивная терапия и увеличение объемного кровотока по артерии.

Таким образом, тромбоз фистулы и изменение гемодинамических свойств в бассейне приносящей артерии могут быть предикторами более грозного осложнения – аневризмы артерии, угрожающей разрывом.

Данные, полученные в ходе многих исследований, позволяющие оценивать изменения, связанные с функционированием ПСД в динамике, послужили основой для формирования протоколов лечения пациентов

[22,49,60,63,104,134]. Единственным закрепленным алгоритмом обладают клинические рекомендации по ведению пациентов с ХБП [48,106,134], которые отражают основные способы и методы обследования, лечение. В настоящий момент в Российской Федерации национальные рекомендации по лечению пациентов методами гемодиализа относятся к сфере нефрологии и диализа. С позиции сосудистой хирургии разработан ряд правил и алгоритмов, обеспечивающих функционирование ПСД на основе многолетнего опыта отечественных хирургов с использованием опыта зарубежных коллег, у которых данные алгоритмы закреплены на уровне национальных рекомендаций [106,132]. Однако единого алгоритма работы сосудистого хирурга, занимающегося проблемой ПСД, который был бы единым для всех клиник, на сегодняшний день нет. Так же, как и нет единого протокола ведения пациентов с АВФ с позиции сосудистой хирургии, нефрологии и гемодиализа. Все существующие методы оценки и контроля относятся к отдельным нозологическим единицам осложнений функции ПСД, что требует более детального изучения этого вопроса.

1.4 Применение компьютерного моделирования для прогнозирования в хирургии

Развитие компьютерного анализа позволяет просчитывать сотни и тысячи вариантов исходов по заданным параметрам, повышая точность исследований и улучшая прогнозы лечения каждого конкретно пациента, обеспечивая адресность терапии. Уже сейчас есть немало исследований, посвященных этому вопросу, поднимающих тему как отдельных факторов, повышающих шанс возникновения осложнения, так и определению их групп как более весомого аргумента к действию [24,35,121,126,137]. Однако, во всех указанных исследованиях анализ проводился по отдельным признакам и определению их влияния на исходзависимый фактор, что не позволяет получить комплексную оценку обнаруженных изменений.

Прогнозирование исходов на основе многомерного моделирования во многом позволяет сделать выбор между консервативным лечением и активной хирургической тактикой. Так Балныков С.И. и соавторы [6] применяют прогнозирование исходов панкреонекроза на основании степени изменения показателей крови, которые позволяют сделать выбор в пользу более агрессивной консервативной тактики и применения методов малой хирургии в отношении пациентов с прогностически легким течением панкреонекроза позволяют минимизировать вероятность летального исхода. Применение одномерного и многомерного анализа на основе исследуемых показателей у пациентов с деструктивным панкреатитом позволили определить вероятность летального исхода и определить наиболее оптимальный лечебный механизм [77].

В литературе раздела сосудистой хирургии регрессионный анализ и математическое моделирование применяется в оценке риска тромбоза коронарных стентов. Плечев В.В. и соавторы на основании анализа данных 2610 пациентов пришли к выводу что на основании отдельных показателей коагулограммы, а именно: протромбинового индекса, креатинфосфокиназы крови, активированного времени рекальцинации, можно сделать прогноз о возникновении тромбоза стента с точностью до 99,1% [73]. Так же прогнозирование риска развития тромбоза на основании математической модели применено Бурковым Н.Н. и соавторами в отношении проходимости биопротезов «КемАнгиопротез». При анализе результатов лечения 111 пациентов авторы пришли к заключению что на основании данных о возрасте пациента, индексе атерогенности, гипо- и гиперагрегации тромбоцитов возможно рассчитать вероятность осложнений на постгоспитальном этапе, таким образом оптимизировать тактику диспансерного наблюдения и обследования [14].

Таким образом, использование многомерного анализа позволяет объединить множество отдельно выявленных факторов, сформировать группы риска и определить операционный прогноз, основываясь не только на

личном опыте хирурга. Применение в хирургической науке подхода к риску как деятельности, направленной на преодоление неопределенности в ситуации неизбежного выбора в том случае, когда имеется возможность количественно и качественно оценить вероятность достижения предполагаемого результата, а также неудачи и отклонения от цели, позволило охарактеризовать ситуацию операционного риска [53].

К сожалению, современной литературе, посвященной сосудистому доступу, нет упоминания об использовании логистической регрессии и многофакторного анализа, как способа прогноза осложнений.

1.5 Резюме

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что в современном мире важность значения хронической болезни почек увеличивается. Растет количество пациентов с ТХПН, как следствие растет и потребность в обеспечении их гемодиализом как за счет прироста за счет «новых» пациентов, так и за счет сохранения «старых».

Обеспечение качественного и длительного диализа по-прежнему зависит от состояния постоянного сосудистого доступа. «Золотым стандартом» на момент современного развития медицины является артериовенозная фистула, которая обеспечивает оптимальное соотношение качества, долговечности и частоты осложнений со стороны постоянного доступа для гемодиализа.

Самым частым осложнением со стороны сосудистого доступа по-прежнему остаётся тромбоз. В настоящее время разработаны методики по восстановлению кровотока по тромбированному сосудистому доступу посредством: тромбэктомии, реконструкции анастомоза, транспозиции принимающей вены, применения эндоваскулярных методик и тромболизиса. Однако, с учетом специфики лечения пациентов заключающаяся в зависимости от правильного мультидисциплинарного подхода многие

факторы остаются вне поля зрения специалистов, занимающихся данной проблемой.

С учетом малого количества данных о прогнозировании тромбоза постоянного сосудистого доступа для гемодиализа именно попытка решения данной проблемы и стала поводом к написанию этого исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика клинических наблюдений

Отсутствие надежных подходов к выбору тактики лечения и профилактики осложнений постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов формирует необходимость врача сердечно-сосудистого хирурга искать новые методы, позволяющие оптимизировать лечение в попытке достижения максимальной адресности. Высокая частота тромбоза диализных фистул подвигла для разработки алгоритма наиболее адекватных методов лечения и профилактики, а также прогнозирования их успеха. В результате был обозначен следующие этапы исследования.

1. Этап сбора и представление первичного материала:
 - Выбор методик обследования
 - Формирование базы данных по клиническим случаям формирования постоянного сосудистого доступа, используя критерии включения и исключения;
 - Наблюдение в течение 1 года за результатами оперативного лечения и процессов программного гемодиализу у пациентов, включенных в исследование;
 - Формирование групп исследования.
2. Этап статистического анализа и многомерного моделирования:
 - Базовые описательные статистики, сравнения групповых различий;
 - Расширенные статистические методы, включающие элементы многомерной статистики;
 - Анализ характеристических кривых (Receiver Operator Characteristic – ROC-анализ) с расчетом операционных характеристик тестов.

3. Апробация результатов исследования на вновь набранной группе пациентов.

2.2 Общая характеристика пациентов

Данное исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ) (ректор – д.м.н., профессор Павлов А. В.) на кафедре хирургии ИПДО (заведующий кафедрой – д.м.н., доцент Староверов И. Н.), на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница» (ГБУЗ ЯО ОКБ) (главный врач – Корнилов А. А.).

Утверждение диссертационного исследования этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ состоялось 26.10.2018 г., протокол №26.

С целью объективного формирования выборки пациентов с хронической болезнью почек разработаны критерии включения пациентов в исследование и исключения из него.

Критерии включения были следующие:

1. Стадия ХБП – 5, подтвержденная СКФ <15 мл/мин/1,73м²;
2. Планируемый ввод в гемодиализ или нахождение в программном гемодиализе на момент формирования доступа;
3. Согласие пациента на формирование постоянного сосудистого доступа.

Критерием исключения пациентов из исследования был один – отказ от формирования постоянного сосудистого доступа.

Для определения стадии хронической болезни почек пользовались международной классификацией согласно скорости клубочковой фильтрации [47,133], представленной в таблице 1.

Таблица 1 – Международная классификация хронической болезни почек (Лондон, 2009г.)

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73м ²
1	Признаки нефропатии, нормальная СКФ	> 90
2	Признаки нефропатии, легкое снижение СКФ	60 – 89
3А	Умеренное снижение СКФ	45 – 59
3Б	Выраженное снижение СКФ	30 – 44
4	Тяжелое снижение СКФ	15 – 29
5	Терминальная хроническая почечная недостаточность	< 15

В соответствии с целью и задачами исследования предметом изучения явились пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии, находящиеся на гемодиализе. Всего в исследование включено 168 пациентов. Они лечились в отделении сосудистой хирургии, отделении нефрологии и отделении гемодиализа Ярославской областной клинической больницы за период с 2016 по 2017 год. Мужчины составили 95 (57%), женщины 73 (43%). Средний возраст 56 лет. Преобладали пациенты трудоспособного возраста (16-60 лет) – 90 наблюдений (53,6%), что указывает на высокую социальную значимость лечения больных с хронической болезнью почек 5 стадии. Возрастная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Возрастная характеристика больных

Возраст	Количество больных	Процент (%)
до 25 лет	1	<1
от 25 до 60 лет	89	53
более 60 лет	78	46,4
всего	168	100

Все пациенты, участвующие в исследовании, были занесены в сформированную оригинальную базу «База данных пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся

на гемодиализе в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница» (ГБУЗ ЯО ОКБ)», на которую получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2018621969.

2.3 Методики обследования пациентов

Каждый из включенных в исследование пациентов был направлен на формирование постоянного сосудистого доступа для гемодиализа по результату диализной комиссии ГБУЗ ЯО ОКБ. В состав диализной комиссии ГБУЗ ЯО ОКБ входят: главный внештатный специалист нефролог департамента здравоохранения Ярославской области, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующий отделением нефрологии, заведующий отделением гемодиализа. Диализная комиссия на основании предоставленных данных о течении заболевания пациента принимает решение о наличии показаний к лечению методами гемодиализа, согласно протоколу ведения пациентов с хронической болезнью почек [48].

Каждому пациенту проводилось предоперационное обследование для определения уровня формирования доступа в зависимости от состояния артериального и венозного русла в объеме ультразвукового исследование универсальной ультразвуковой системой в модификации для кардиологии EnVisor, модификации для кардиологии EnVisor C HD, Koninklijke Philips N.V. (Нидерланды). Использовали УЗ датчик L12-3 (линейный датчик с апертурой 35 мм для исследования малых органов, поверхностных сосудов, молочной железы и опорно-двигательного аппарата, с диапазоном частоты 12–3 МГц, с трапециевидным расширением до 15 градусов в обе стороны. Он поддерживает режимы 2D, 3D, M, спектральный, цветовой и энергетический доплер, тканевая гармоника, панорамное изображение). Во время исследования проводили жгутовые пробы. Техника проведения жгутовой пробы представляет собой 3 этапа: первый заключается в УЗ определении диаметра поверхностных вен предплечья в исходном состоянии (до

наложения жгута). Второй – наложение жгута в верхней трети предплечья на 3 см ниже локтевого сгиба в течение 15 секунд, во время наложения жгута пациент совершает сгибательные и разгибательные движения пальцами кисти, рука пациента опущена вниз. Третий – измерение диаметра поверхностных вен предплечья после снятия жгута. Характеристиками пригодности артериального и венозного русла для формирования ПСД являются: отсутствие грубого кальциноза артерии в участке предполагаемого места формирования доступа, замкнутость ладонной артериальной дуги и реакция вен в форме увеличения диаметра (характерный признак отсутствия перенесенного флебита). В свою очередь замкнутость ладонной артериальной дуги подтверждалась проведением пробы Аллена с доплерографическим контролем [143].

Всем пациентам проводился контроль лабораторных показателей. Данные показатели выбирались согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов методами ЗПТ [79]. В протокол исследования включены данные о показателях: степени снижения мочевины (URR), мочевины до и после диализа, гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), ферритина, использовании и дозировке эритропоэтина (ЭПО), железосодержащих препаратов (Fe) и холекальциферола (D3), уровнях натрия (Na), калия (K), альбумина, паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы, кальция (Ca), фосфора (P), глюкозы, сухого веса пациента после сеанса гемодиализа, индекса массы тела (ИМ2), объема ультрафильтрата (УФ), артериального давления (АД) до, во время и после сеанса гемодиализа как основные параметры контроля эффективности ЗПТ.

В дальнейшем в течение всего периода наблюдения ежемесячно проводился контроль показателей, установленных протоколом [79] исследования.

2.4 Формирование постоянного сосудистого доступа и его использование

Всем пациентам, включенным в исследование, формирование постоянного сосудистого доступа было произведено по технике, предложенной M.J. Brescia и J.E. Cimino в 1966 [103] в варианте формирования по типу «конец в бок»: в нижней трети предплечья не доминантой верхней конечности под местной анестезией из поперечного доступа с формированием анастомоза по типу конец головной вены в бок лучевой артерии с использованием микрохирургической техники общехирургическим и микрососудистым набором инструментов. У всех пациентов в послеоперационном периоде отмечалось отчётливое систолодиастолическое дрожание анастомозированной вены как один из основных критериев оценки успешности формирования ПСД [134].

В дальнейшем, после «созревания» фистулы, всем пациентам проводилась заместительная почечная терапия на аппаратах для гемодиализа (экстракорпоральной детоксикации) для продолжительной заместительной почечной терапии в комплекте: Dialog+, B.Braun Avitum AG (Германия), DBB-05NIKKISOCO., LTD (Япония) с использованием диализатора капиллярного Leocseed, исполнение: Leocseed -18N, NxStage Medical Inc. (США). Под термином «созревание» в данном исследовании принимались следующие параметры: кровоток в фистуле не менее 600 мл/мин, расположение фистульной вены не глубже 6 мм в подкожно-жировой клетчатке, диаметр фистульной вены не менее 6 мм, достаточная протяженность и доступность для пункции, позволяющая обеспечивать достаточную смену точек пункций, что способствует длительности работы ПСД.

Для процедуры диализа применялся концентрат сухой бикарбонатный кислотный БК-1СГ (Са-1,25)(Россия) для приготовления концентрированных гемодиализирующих растворов, (бикарбонатный, часть А на 100 литров

раствора 1:1,225:32,775)(Na⁺ 138,0 ммоль/л, K⁺ 3,0 ммоль/л, Mg⁺ 0,5ммоль/л, Ca⁺⁺ 1,25ммоль/л, глюкоза 1,0 г/л).

Для пункции нативной фистулы после её артериализации при проведении ГД использовались иглы размером 17G (внутренний размер 1,5 мм).

2.5 Принципы формирования базы данных и статистическая обработка

У всех пациентов значения исследуемых параметров вносились в табличную базу данных на компьютере с помощью программы Microsoft®Excel® 2016MSO(16.0.4312.10000). В строках перечислялись отдельные объекты исследования (пациенты), в столбцах – значения изучаемых показателей. Каждый из факторов в базе данных был соответствующим образом закодирован для дальнейшей статистической обработки. В ряде случаев исследуемые признаки отсутствовали, что было обусловлено не зависящими от авторов условиями. Данные были скорректированы в ходе анализа данных путем соответствующих поправок, либо исключением объектов из проводимого анализа. Статистическую обработку исследования произвели на IBMPC совместимом компьютере с помощью программ StatSoft, Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system), version 12. www.statsoft.com., MedCalc® версия 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) в среде WINDOWS.

По результатам наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты, у которых в течение 1 года гемодиализа не возникло тромбоза артериовенозной фистулы (126 пациентов), 2 группа – пациенты, у которых в течение первого года произошла дисфункция постоянного сосудистого доступа вследствие тромбоза (42 пациентов).

Первым этапом произведена первичная статистическая обработка посредством вычисления среднего значения, доверительных интервалов (ДИ) $\pm 95\%$, минимума и максимума каждого из исследуемых параметров в двух

группах наблюдений. Среди параметров качественными были – возраст, пол, причина ХБП, наличие в анамнезе ГБ, СД, гипотензия, атеросклероз, ИБС, ОНМК, пульсация лучевой артерии в области запястья, контурирование подкожных вен, наличие аневризм, тромбоз ПСД, инфекция в зоне операции, сепсис, повторные операции, причина повторных операций, применение антиагрегантов и/или антикоагулянтов после операции, применение антибиотикотерапии, коррекция терапии антиагрегантами и/или антикоагулянтами, причины этой коррекции; количественными – диаметр лучевой артерии и поверхностных вен предплечья, длительность функционирования фистулы в днях, количество повторных операций, длительность терапии антиагрегантами и/или антикоагулянтами в днях после операции, данные общего и биохимического анализов крови как исходные так и после оперативного лечения, а так же данные полученные в ходе контроля ЗПТ, описанные выше.

При сравнении выборки пациентов по методу Манн-Уитни (Mann-Whitney) в начале исследования группы были сопоставимы по исследуемым параметрам, а к концу наблюдения получены статистически достоверно значимые различия в ряде изучаемых величин. Для выявления зависимости выявленных факторов провели оценку данного параметра методом корреляции τ -Кендала (Kendall Tau). Данный метод позволил определить основные параметры лабораторных изменений, позволяющих судить о возможном влиянии на факт возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа.

Вторым этапом проведен анализ изменений на разных временных отрезках, что позволило определить критические точки возникновения тромбоза артериовенозной фистулы. С учетом увеличения количества осложнений (тромбоза) статистически значимые различия в группах исследования зафиксированы на промежутке до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. Для подтверждения данной гипотезы был проведен статистический анализ посредством определения относительного риска и отношения шансов

реализации в выявленные периоды и так же подтверждена статистическая достоверность различий. Именно это позволило считать данные точки критическими.

Следующим этапом оценено распределение частот в таблицах сопряженности с тромбозом ПСД по всем показателям, учитываемых во временные промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. При этом факторы учитывались сразу в двух группах исследования. Этот способ анализа позволил определить характерные изменения исследуемых параметров не только в связи с наличием осложнения, но и осуществить привязку этих параметров к временному отрезку наблюдения.

Вместе с тем, наличие факта существования различий в исследуемых группах в критические промежутки времени не позволяет судить о степени влияния и «весовой» характеристике выявленных факторов. С целью выявления этих связей была осуществлена процедура оценки факторов на предмет релятивистских рисков.

Определение понятия «риск» включает в себя вероятность того, что событие произойдет, то есть оценивается вероятность того или иного благоприятного или неблагоприятного исхода, в данном исследовании – тромбоза.

Интерпретация значения относительного риска производилось следующим образом: показатель относительного риска сравнивается с 1 (единицей), для того, чтобы определить характер связи фактора и исхода и если относительный риск равен 1, можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода; при значениях более 1 делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь); при значениях менее 1 – о снижении вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

В свою очередь каждый из статистически значимых в реализации рисков был проанализирован посредством определения отношения шансов.

Интерпретация значений отношения шансов заключалась в следующем: если отношение шансов превышает 1, то это означает, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием осложнения; отношение шансов, имеющее значение меньше 1, свидетельствует о том, что шансы обнаружить фактор риска развития осложнения больше во второй группе. То есть фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления осложнения; при отношении шансов, равном единице, шансы обнаружить фактор риска развития осложнения в сравниваемых группах одинакова. Соответственно, фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность развития осложнения.

Таким образом, проведенные процедуры вычисления факторов риска и шансов их реализации в двух критических периодах, позволили определить набор учитываемых параметров, влияющих на возникновение тромбоза постоянного сосудистого доступа с высоким шансом своей реализации.

На основе выявленных факторов риска, их степени и направленности влияния разработана шкала риска возникновения осложнений, связанных с использованием постоянного сосудистого доступа. Данная шкала позволяет судить о степени риска не только по наличию или отсутствию фактора на момент формирования фистулы, но также на критических промежутках времени до 1 года. Однако, данная шкала не позволяла точно определить уровень риска из-за своего эмпирического характера.

С целью более детального рассмотрения вероятности возникновения тромбоза в разные промежутки времени нами обоснована целесообразность применения многомерного математического моделирования с просчетом и оценкой кумулятивного влияния предполагаемых предикторов на факт возникновения тромбоза ПСД.

Направленность влияния каждого из предикторов на изучаемое явление оценивалось по знаку коэффициента (плюс или минус): «+» отражал прямую направленность изменений между предиктором и прогнозируемым явлением;

«-» обозначал обратную зависимость влияния фактора на исход прогнозируемого явления (т.е. уменьшение значения фактора увеличивало частоту прогнозируемого исхода).

Для построения модели использовался метод прямого пошагового исключения.

Закономерности влияния факторов на прогноз исследуемого явления, описывались с помощью регрессионного уравнения.

$$Y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_p \times X_p \quad (1)$$

Где Y – значение ассоциированного критерия; a – constanta из регрессионной модели; b – коэффициент исследуемого фактора регрессионной модели; X – значение исследуемого фактора.

Результатом уравнения множественной логистической регрессии являлось числовое значение ассоциированного критерия.

Числовое значение ассоциированного критерия анализировалось в ROC-анализе для определения прогноза по оцениваемой многомерной модели.

Модель прогноза изучаемого явления по значениям исследуемых параметров формировали с помощью ROC-анализа. Он отражал взаимоотношение чувствительности и специфичности при различных значениях исследуемых факторов в виде характеристической кривой [112].

Чувствительность определяли, как долю истинно положительных случаев определения тромбоза в общем объеме положительных результатов. Специфичность определяли, как долю истинно отрицательных результатов (отсутствие тромбоза) в общем объеме отрицательных показателей.

Значимость прогноза определяли по площади под характеристической кривой AUC (Area Under Curve). Эту площадь оценивали в пределах от 0,5 («бесполезный» тест) до 1,0 («идеальный» тест). Качество полученного

прогноза характеризовали по экспертной шкале значений AUC [82] представленной в таблице 17.

На основании выявленных факторов риска тромбоза постоянного сосудистого доступа разработаны прогностические модели для расчета риска тромбоза в критические промежутки времени, а также программы для электронных вычислительных машин «Программа определения степени риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 6 месяцев у пациентов, находящихся на гемодиализе» и «Программа определения степени риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на гемодиализе, на которые получены свидетельства о государственной регистрации № 2019614898 и №2019615734 соответственно. Данные программы при внесении в них соответствующих параметров определяют вероятность наступления тромбоза АВФ.

В свою очередь на основании данных программ сформированы алгоритмы принятия решения о тактике лечения и профилактике осложнений сосудистого доступа, а именно изменение модели ведения пациентов на основании рассчитанной вероятности тромбоза. Данные алгоритмы защищены авторским правом патентом РФ №2711995 «Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 6 месяцев у пациентов, находящихся на гемодиализе» и заявкой № 2020 106 342 «Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на гемодиализе».

2.6 Резюме

Сформированная выборка из генеральной совокупности отражает закономерности и особенности исследуемого контингента больных. Количества наблюдений достаточно для проверки существующих гипотез в

рамках сформированных цели и задач исследования. Применяемые методы диагностики и лечения являются современными и адекватными решаемым задачам.

Помимо этого, в нашей работе применены оригинальные методы статистической обработки, направленные с одной стороны, на объективизацию принятия решений, касающихся дальнейшего ведения конкретного пациента, с другой стороны – на улучшение результатов оперативного лечения пациентов с ХБП 5 стадии, в частности при формировании и использовании постоянного сосудистого доступа, за счет применения стратегии минимизации рисков развития осложнений.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

3.1 Изменения в лабораторных показателях диализного пациента

Пациентам в течение всего периода наблюдения ежемесячно проводился контроль показателей, установленный протоколом ведения пациента, получающего заместительную почечную терапию. Данные лабораторных измерений пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Лабораторные измерения пациентов в течение 1 года

Показатель	Среднее значение	ДИ -95%	ДИ 95%	Минимум	Максимум	Стандартная ошибка
URR	63,7	62,9	64,6	24,9	81,5	0,4
мочевина до	26,2	25,5	27,0	9,6	50,6	0,4
мочевина после	9,5	9,1	9,9	3,2	24,4	0,2
Нб	103,2	101,2	105,2	51,0	142,0	1,0
Нт	31,9	31,3	32,5	16,8	42,0	0,3
Ферритин	173,3	130,7	215,9	13,0	1081,0	21,3
ЭПО	4654,7	4248,5	5060,9	15,0	12000,0	205,5
Fe	105,1	97,9	112,4	100,0	200,0	3,6
Na	137,8	136,8	138,7	13,9	146,6	0,5
K	5,5	5,4	5,6	3,2	7,7	0,0
Альб.	39,0	37,4	40,6	25,2	48,0	0,8
ПТГ	531,1	371,9	690,4	6,3	3450,0	79,3
Щел. Фос	143,1	122,7	163,4	44,0	310,0	10,1
Ca	2,0	2,0	2,1	0,3	2,9	0,0
P	2,1	2,0	2,2	0,5	6,3	0,0
Глюкоза	4,4	4,1	4,6	0,6	12,6	0,1
D3	2,5	1,7	3,3	1,5	3,0	0,3
Сухой вес	80,8	78,2	83,4	47,0	117,0	1,3
ИМ2	1,6	1,5	1,7	0,9	6,4	0,1
УФ	2342,9	2147,1	2538,7	10,0	4700,0	99,3
АД до	127,1	124,9	129,2	90,0	170,0	1,1
АД ГД	125,5	123,1	127,9	90,0	180,0	1,2
АД после	125,0	122,1	127,8	90,0	180,0	1,4

Эти данные позволили соотнести модель «усредненного» пациента со среднестатистическими и тем самым исключить возможность исследования отдельной категории пациентов, что могло привести к некорректным данным при экстраполяции результатов.

Так же проанализированы группы параметров пациентов с развитием и без развития тромбоза ПСД в течение всего периода наблюдения. Данные лабораторных измерений представлены в таблице 4 и 5.

Таблица 4 – Лабораторные измерения пациентов без тромбоза в течение 1 года

Показатель	Среднее значение	ДИ -95,000%	ДИ 95,000%	Минимум	Максимум	Стандартная ошибка
URR	63,7	61,8	65,5	29,2	75,1	0,9
мочевина до	23,4	22,1	24,7	10,8	33,7	0,7
мочевина после	8,4	7,7	9,1	3,3	23,8	0,3
Нь	102,7	98,8	106,5	60,0	135,0	1,9
Нт	31,9	30,8	32,9	19,0	40,0	0,5
Ферритин	202,5	96,5	308,6	20,0	1081,0	50,9
ЭПО	5106,5	4326,9	5886,1	15,0	12000,0	389,3
Fe	115,4	92,7	138,1	100,0	200,0	10,4
Na	138,5	137,9	139,1	133,0	145,0	0,3
K	5,4	5,3	5,6	3,8	6,8	0,1
Альб.	37,5	35,1	39,8	25,2	42,4	1,1
ПТГ	377,4	221,0	533,7	47,3	801,0	71,7
Щел. Фос	97,3	66,0	128,6	56,0	226,0	14,2
Ca	2,1	2,0	2,1	1,5	2,7	0,0
P	1,8	1,7	1,8	1,0	2,7	0,0
Глюкоза	3,6	3,5	3,8	2,2	6,1	0,1
D3	3,0			3,0	3,0	0,0
Сухой вес	75,5	71,3	79,6	54,0	117,0	2,1
ИМ2	1,9	1,7	2,2	0,9	6,4	0,1
УФ	2138,9	1807,8	2469,9	10,0	4500,0	166,3
АД до	125,6	121,7	129,4	90,0	170,0	1,9
АД ГД	123,4	119,3	127,5	90,0	170,0	2,1
АД после	124,2	119,6	128,7	90,0	180,0	2,3

Таблица 5 – Лабораторные измерения пациентов с тромбозом в течение 1 года

Показатель	Среднее значение	ДИ -95,000%	ДИ 95,000%	Минимум	Максимум	Стандартная ошибка
URR	63,8	62,9	64,7	24,9	81,5	0,5
мочевина до	27,3	26,5	28,2	9,6	50,6	0,4
мочевина после	9,9	9,5	10,4	3,8	24,4	0,2
креатинин	979,2	904,3	1054,0	107,0	1566,0	37,2
Нь	103,5	101,0	105,8	51,0	142,0	1,2
Нт	31,9	31,2	32,6	16,8	42,0	0,3
Ферритин	157,5	120,8	194,3	13,0	512,0	18,2
ЭПО	4360,2	3919,0	4801,4	30,0	12000,0	222,0
Fe	100,0			100,0	100,0	0,0
Na	137,4	136,2	138,8	13,9	146,6	0,65
К	5,5	5,4	5,6	3,2	7,7	0,1
Альб.	40,3	38,1	42,6	30,6	48,0	1,1
ПТГ	583,7	375,7	791,7	6,3	3450,0	102,6
Щел. Фос	159,2	135,6	182,8	44,0	310,0	11,6
Са	2,0	2,0	2,1	0,3	2,9	0,0
Р	2,2	2,1	2,3	0,5	6,3	0,0
Глюкоза	4,9	4,5	5,2	0,6	12,6	0,2
D3	1,5			1,5	1,5	0,0
Сухой вес	84,6	81,3	87,8	47,0	113,0	1,6
ИМ2	1,3	1,3	1,4	1,0	2,4	0,0
УФ	2486,0	2246,3	2725,7	10,0	4700,0	121,0
АД до	128,1	125,5	130,7	110,0	170,0	1,3
АД ГД	127,0	124,0	129,9	100,0	180,0	1,5
АД после	125,5	121,9	129,2	90,0	180,0	1,8

Эти данные позволили соотнести пациентов групп между собой. При сравнении выборки пациентов по методу Манна-Уитни получены статистически достоверно значимые различия групп ($p < 0,05$) с тромбозом и без него по следующим параметрам:

- уровень мочевины до диализа
- уровень мочевины после диализа
- применение эритропоэтина для стимуляции образования красных клеток крови
- применение препаратов железа для увеличения уровня гемоглобина крови
- уровень щелочной фосфатазы

- уровень фосфора
- уровень глюкозы крови
- показатель сухого веса
- показатель индекса массы тела

Графически результаты сравнения представлены на рисунке 1 и 2.

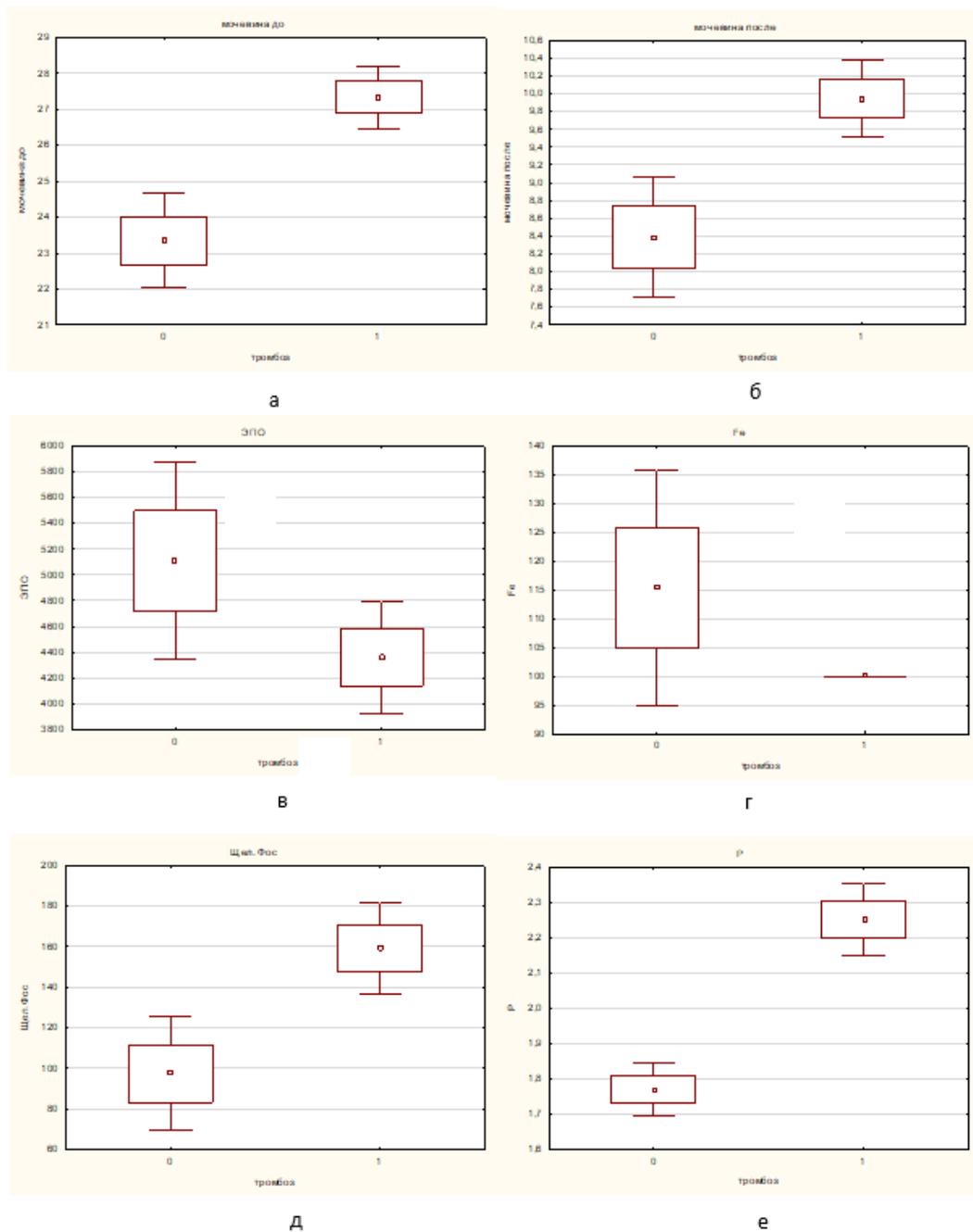


Рисунок 1. Результаты сравнения групп пациентов в группах с тромбозом и без по показателям (0 – группа без тромбоза, 1– группа с тромбозом): а – мочевина до диализа, б – мочевина после диализа, в – применение эритропоэтина, г – применение препаратов железа, д – щелочная фосфатаза, е – фосфор.

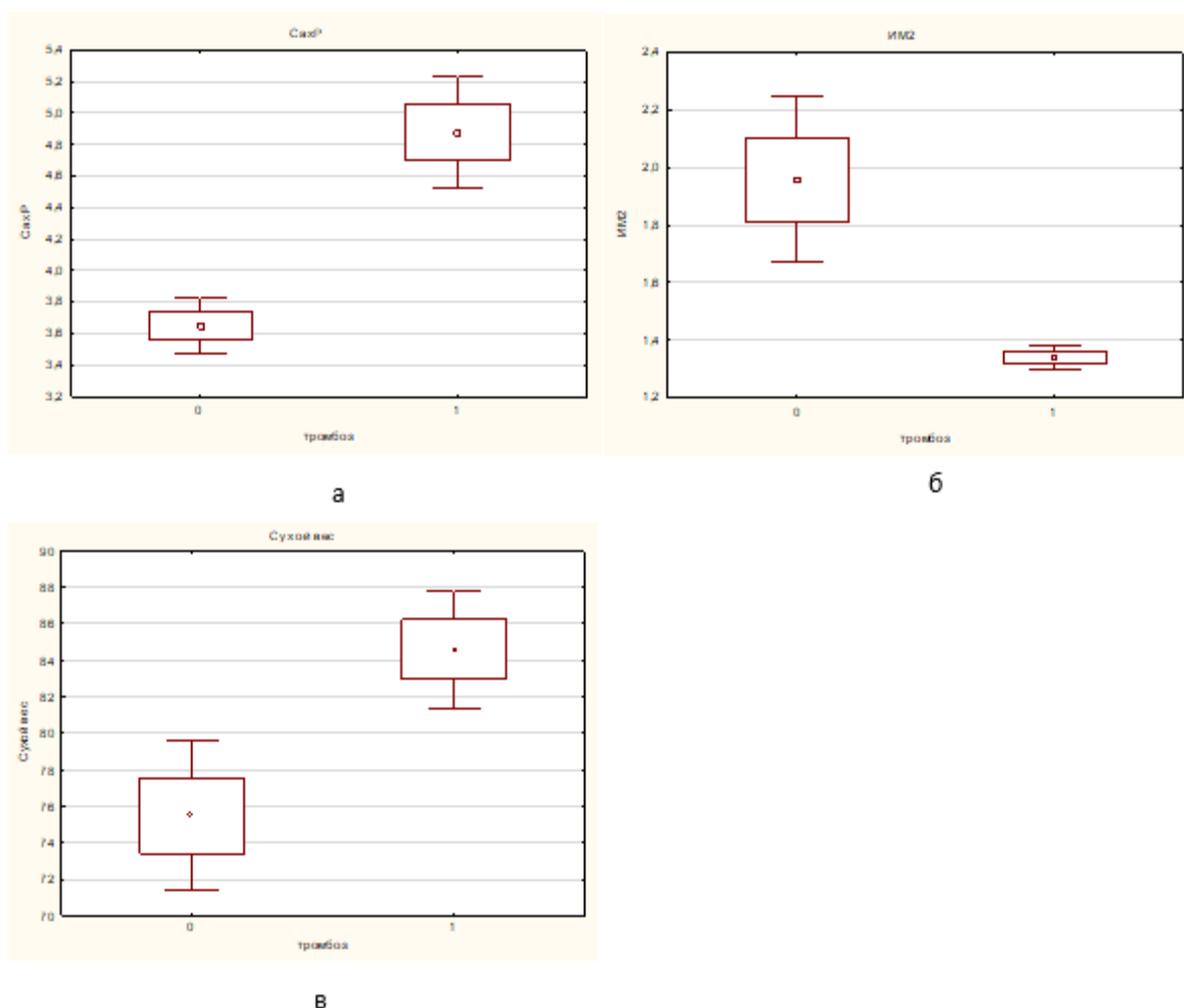


Рисунок 2. Результаты сравнения групп пациентов в группах с тромбозом и без по показателям (продолжение): а – глюкоза крови, б – индекс массы тела диализа, в – сухой вес пациента после диализа; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Для исключения разнородности полученных групп вначале исследования произведен анализ исходных параметров по методу Манна-Уитни, статистически достоверные различия показателей получены только по двум параметрам – фосфор и уровень АД после сеанса гемодиализа ($p < 0,05$). По другим показателям различий обнаружено не было. Из чего можно сделать вывод о том, что выборка пациентов на входе в исследование была однородна. Графически результаты представлены на рисунке 3.

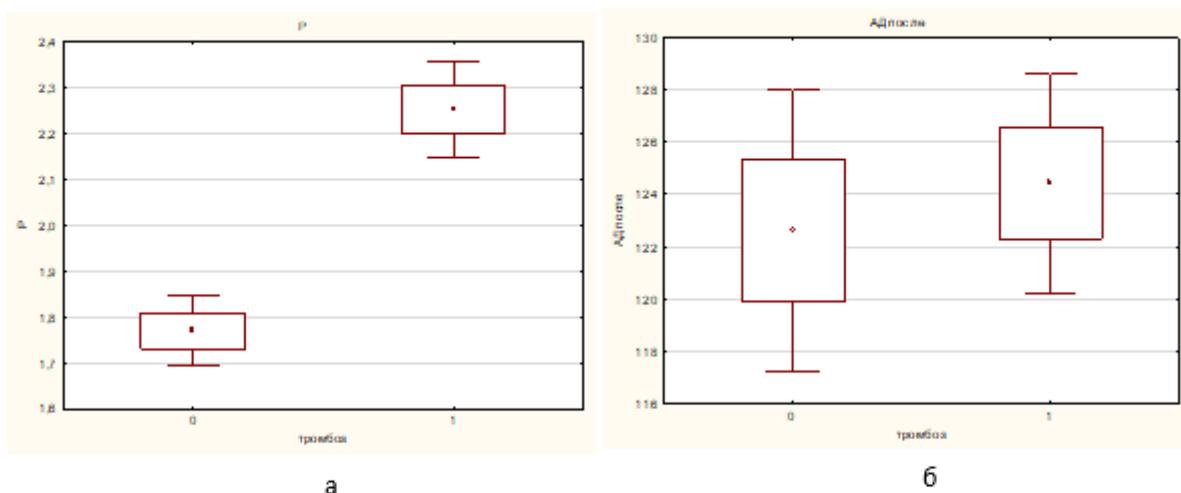
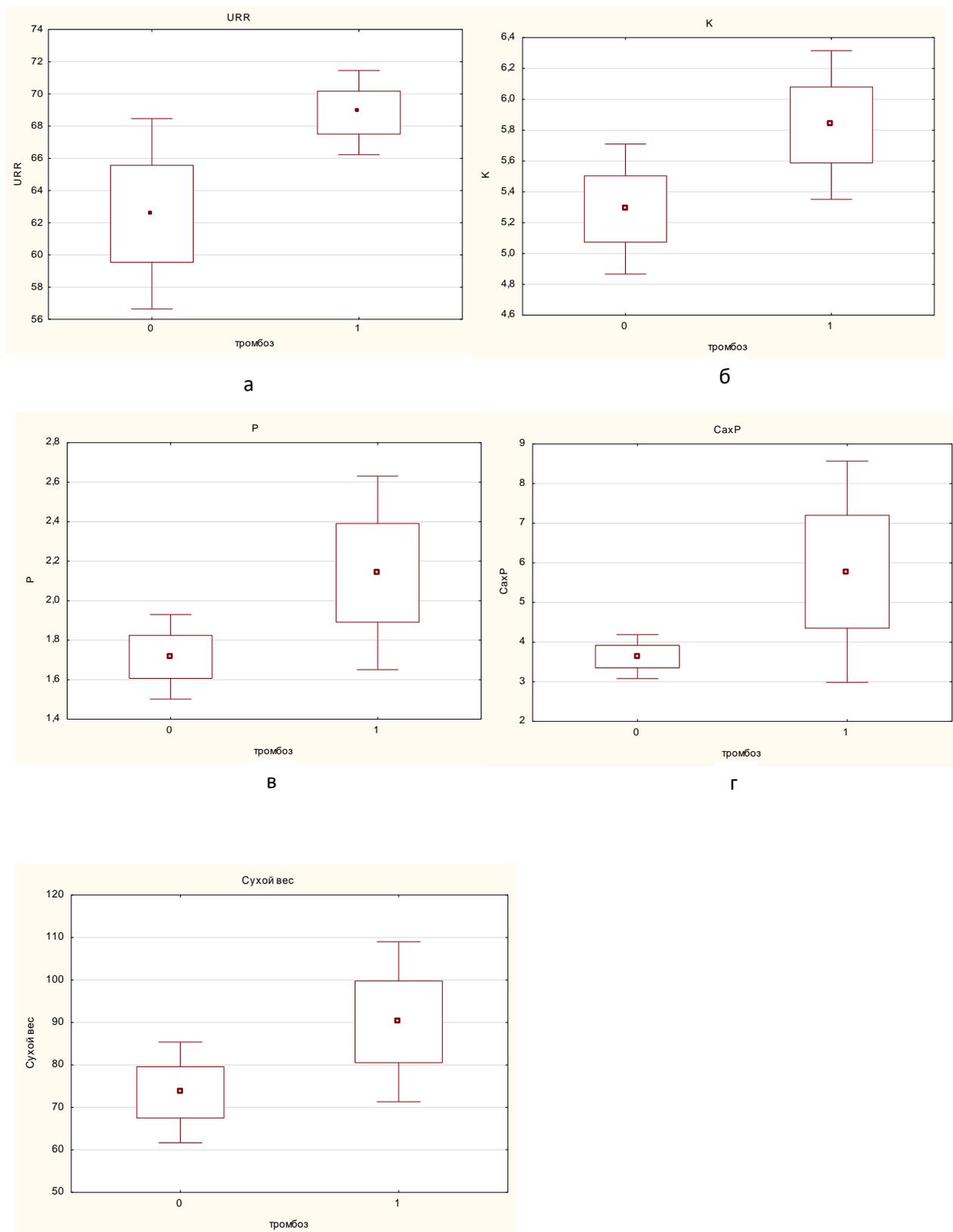


Рисунок 3. Результаты сравнения входных данных пациентов групп с тромбозом и без тромбоза (0 – группа без тромбоза, 1– группа с тромбозом): а – фосфор, б – артериальное давление после процедуры гемодиализа.

Также были проанализированы конечные значения показателей. У пациентов в группе тромбозом ПСД за конечные данные приняты результаты лабораторного контроля, предшествующего тромбозу, а в группе без тромбоза – данные последнего контроля при истечении временного промежутка в 1 год.

При анализе конечных параметров двух групп по методу Манна-Уитни, получены статистически достоверно различные следующие показатели: величина снижения показателя мочевины (URR), калий, фосфор, глюкозы крови и сухой вес пациента ($p < 0,05$). Из чего сделан вывод, что данные группы показателей могут являться модулируемыми факторами риска. Графически результаты представлены на рисунке 4.



Д

Рисунок 4. Результаты сравнения конечных данных пациентов групп с тромбозом и без тромбоза: а – уровень снижения мочевины крови, б – калий, в – фосфор, г – глюкоза крови, сухой вес пациента после процедуры гемодиализа; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

3.2 Характер различий лабораторных показателей у пациентов без тромбоза и с тромбозом постоянного сосудистого доступа

При анализе зависимостей по методу Кендала, было определено 10 параметров, которые статистически достоверно влияют на факт возникновения тромбоза.

Таблица 6 – Расчет зависимости исследуемых параметров с фактом развития тромбоза постоянного сосудистого доступа.

Пары переменных	Корреляция Кендала, $p < 0,05$		
	τ	Z	p
мочевина до & тромбоз	0,20721	5,20578	0,000000
мочевина после & тромбоз	0,21177	5,31103	0,000000
ЭПО & тромбоз	-0,15765	-2,83343	0,004605
Fe & тромбоз	-0,32880	-2,94727	0,003206
Альб. & тромбоз	0,23184	1,98946	0,046651
Щел. Фос & тромбоз	0,36814	3,60764	0,000309
P & тромбоз	0,30424	7,62985	0,000000
СахР & тромбоз	0,29850	6,14820	0,000000
Сухой вес & тромбоз	0,20917	4,33103	0,000015
ИМ2 & тромбоз	-0,13152	-2,72319	0,006465

1. Мочевина до диализа

Этот параметр находится в прямой зависимости от факта наступления тромбоза ПСД, а именно – чем выше уровень мочевины до диализа, тем выше шанс наступления тромбоза. Данная зависимость может свидетельствовать о накоплении продуктов обмена клеток и распада белков и как следствие увеличение интоксикации организма. Частая интоксикация организма на фоне проводимого гемодиализа может отражаться повреждением неоинтимы постоянного сосудистого доступа и как следствие его стенозом.

2. Мочевина после диализа

Этот параметр находится в прямой слабой зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше уровень мочевины после диализа, тем выше шанс наступления тромбоза. Это может свидетельствовать о недостаточной очистке крови во время сеанса гемодиализа, что так же приводит к увеличению накопления продуктов распада белков и обмена клеток к следующему сеансу гемодиализа. Что так же увеличивает шанс наступления тромбоза.

Вышеописанные два параметра при систематическом повышении своих значений образуют порочный круг, тем самым увеличивая шансы наступления тромбоза постоянного сосудистого доступа у пациентов.

3. Применение эритропоэтина

Этот параметр находится в обратной слабой зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше дозировка эритропоэтина при коррекции анемии пациентов, тем ниже шанс наступления тромбоза. Это может свидетельствовать о благоприятном влиянии эритропоэтина за счет стимуляции красного костного мозга и увеличении количества эритроцитов. На фоне лечения эритропоэтином увеличивается стойкость мембраны эритроцитов и как следствие - продолжительность их циркуляции в крови на фоне гемодиализа, что приводит к уменьшению накопления продуктов распада [5]. Как следствие, уменьшается интоксикация и сеансы гемодиализа проходят эффективней за счет уменьшенной нагрузки на организм продуктами распада до очередного сеанса диализа.

4. Применение препаратов железа

Этот параметр находится в обратной слабой зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше дозировка препаратов железа при коррекции анемии у пациента, тем ниже шанс наступления тромбоза. Железодефицитная анемия у пациентов на программном гемодиализе развивается на фоне постоянного распада эритроцитов из-за их разрушения при множественном прохождении через диализатор и потерей свободного железа. При увеличенной нагрузке на красный костный мозг при

недостатке железа молодые эритроциты не в полном объеме выполняют свою транспортную функцию по отношению к кислороду, обуславливая этим гипоксию тканей [47]. Все вышеперечисленные условия приводят к увеличенному накоплению метаболитов и как следствие повышают нагрузку на организм и снижают эффективность диализа при следующем сеансе.

5. Альбумин

Этот параметр находится в прямой слабой зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше показатели альбумина крови, тем выше шанс наступления тромбоза. Высокие показатели альбумина крови у пациентов могут свидетельствовать о нарастающей интоксикации, повышенной нагрузке на дезинтоксикационную функцию печени и как следствие накопления альбумин связанных продуктов распада [81]. Это закономерно увеличивает нагрузку метаболитами перед сеансом гемодиализа и снижает его эффективность.

6. Щелочная фосфатаза

Этот параметр находится в прямой, средней силы зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше уровень щелочной фосфатазы, тем выше шанс наступления тромбоза. Щелочная фосфатаза является компонентом клеточных мембран печеночной и костной ткани. Что может свидетельствовать о повышенной нагрузке на печень и на нарушения кальциево-фосфорного обмена. Повышенная нагрузка на печень, по-видимому, связана с интоксикацией организма, в то время как нарушение обмена кальция и фосфора может говорить о повышенном распаде костной ткани и циркуляции большого количества свободного фосфора, который вступает во взаимодействие с основным своим переносчиком – кальцием, и фиксируется в стенках кровеносных сосудов [17]. Данный механизм объясняет высокую степень кальцинирования сосудов у пациентов с длительным анамнезом гемодиализа, и уменьшение их эластичности.

7. Фосфор

Этот параметр находится в прямой слабой зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше уровень фосфора, тем выше шанс наступления тромбоза. Эта взаимосвязь уже частично освещена в предыдущем пункте. Следует также отметить, что именно гиперфосфатемия при почечной недостаточности является одним из главных факторов развития почечной остеодистрофии. Избыток фосфата возникает при неадекватном гемодиализе или чрезмерном потреблении продуктов с повышенным содержанием фосфата. Гиперфосфатемия стимулирует выработку ПТГ, который способствует развитию остеопороза.

8. Глюкоза крови

Этот параметр находится в прямой слабой зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше уровень глюкозы крови, тем выше шанс тромбоза постоянного сосудистого доступа. Повышение уровня глюкозы может зависеть не только от наличия сахарного диабета, но и от типа применяемого диализирующего раствора. В нашем случае применяется раствор, содержащий глюкозу. В силу особенностей проведения программного гемодиализа происходит всасывание глюкозы, достигающее по данным авторов от 100 до 150 г/сутки [80]. Данная зависимость определяет нарушение вязкости крови на фоне высокого содержания глюкозы в общем объеме циркулирующей крови [151].

9. Сухой вес пациента

Этот параметр находится в прямой слабой зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше сухой вес пациента, тем выше шанс наступления тромбоза. Сухой вес – это определение оптимальной массы тела без учета лишней жидкости. Другими словами, сухой вес – это то, что должно остаться после процедуры диализа. Данный показатель направлен на снижение вероятности возникновения побочных эффектов, в том числе перепадов артериального давления или нарушения работы сердца.[56,79]. Необходимо с осторожностью относиться к пациентам с пониженным гидробалансом и стремиться увеличить количество свободной

жидкости в организме пациента для исключения риска тромбоза. Однако в случае программного гемодиализа «высушивание» пациента является благоприятным фактором.

10. Индекс массы тела

Этот параметр находится обратной слабой зависимости от факта наступления тромбоза, следовательно, чем выше показатель индекса массы тела пациента, тем ниже шанс наступления тромбоза. Данные по этому вопросу противоречивы, но в последние годы все больше авторов склоняются к мнению, что повышенный индекс массы тела является прогностически благоприятным фактором [87,91].

3.3 Резюме

Выявленные особенности лабораторных показателей у пациентов, находящихся на гемодиализе, могут быть прогностически значимыми факторами риска тромбоза постоянного сосудистого доступа. Об этом свидетельствуют следующие результаты, полученные в ходе исследования:

- Выборка пациентов в начале исследования была однородна ($p < 0,05$).
- В конце исследования группы различались по степени снижения мочевины, калию, фосфору, глюкозе крови и сухому весу пациента ($p < 0,05$). Данные показатели являются основными моделируемыми факторами риска тромбоза постоянного сосудистого доступа.
- При сравнении показателей пациентов в двух группах получены статистически достоверно значимые различия групп с тромбозом и без него по показателям: мочевины до диализа, после диализа, эритропоэтина, препаратов железа, щелочной фосфатазы, фосфора, глюкозы крови, сухого веса, индекса массы тела ($p < 0,05$).
- При анализе корреляций показателей с фактом возникновения тромбоза выявлена зависимость с дополнительным фактором – уровнем альбумина ($p < 0,05$).

- При контролируемом снижении показателей мочевины до диализа, после диализа, альбумина, щелочной фосфатазы, фосфора, глюкозы крови, сухого веса пациента достигается благоприятный прогноз длительности функционирования постоянного сосудистого доступа ($p < 0,05$).

- При контролируемом повышении дозировки препаратов эритропоэтина и железа достигается благоприятный прогноз длительности функционирования постоянного сосудистого доступа ($p < 0,05$).

Таким образом, систематическая коррекция данных показателей у пациентов, получающих заместительную почечную терапию посредством программного гемодиализа, может снизить процент тромбоза постоянного сосудистого доступа.

ГЛАВА 4. РИСКИ ТРОМБОЗА ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА

4.1 Оценка особенностей различных по длительности функционирования артериовенозных фистул

В исследование включены параметры исходного состояния пациентов до оперативного вмешательства: возраст, пол, основной диагноз приведший к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, наличия гипертонической болезни, сахарного диабета, гипотензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, характеристик лучевой артерии и головной вены. В пред- и послеоперационном периоде отслеживались результаты общего анализа крови, биохимического анализа крови, образования аневризмы фистульной вены входе её использования, скоростные характеристики кровотока в фистуле, инфекции сосудистого доступа, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в послеоперационном периоде, антибиотикотерапии. Всего в исследование включены 63 параметра, все они выбраны на основании стандартных протоколов обследования пациента, подлежащего оперативному вмешательству и ведению больных, получающих ЗПТ.

В результате анализа полученных данных прослеживалось увеличение количества осложнений в зависимости от времени функционирования постоянного сосудистого доступа, в связи с чем были проанализированы данные пациентов в разные временные промежутки. Результаты наблюдений были распределены на группы в зависимости от времени наступления тромбоза и соответственно увеличения количества наблюдений с данным осложнением. В результате распределения образовалось 4 группы: 0-3 месяца, 3-6 месяцев, 6-9 месяцев и 9-12 месяцев. Полученные группы

пациентов сравнивались между собой как по отдельности, так и когортами. Отмечалось увеличение количества тромбозов среди наблюдаемых пациентов в промежутке до 6 месяцев функционирования и от 6 месяцев до 1 года, тогда как в группах с промежуточным значением времени функционирования (3 и 9 месяцев) увеличение количества наблюдений было недостаточным для достижения статистически значимых различий в группах. Исходя из вышеизложенного, пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наступления тромбоза по времени функционирования до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. Для подтверждения гипотезы результаты наблюдения пациентов были подвергнуты статистическому анализу посредством определения относительного риска и отношения шансов реализации тромбоза при определении критической точки 6 месяцев функционирования. Результаты представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Относительный риск и отношение шансов возникновения тромбоза при определении критической точки 6 месяцев функционирования

	Значение	ДИ -95%	ДИ +95%	Уровень значимости, р
Относительный риск	4,7500	2,0634	10,9348	0,0002
Отношение шансов	5,7727	2,3518	14,1697	0,0001

Таблица 8 – Относительный риск и отношение шансов возникновения тромбоза при определении критической точки 1 год функционирования

	Значение	ДИ -95%	ДИ +95%	Уровень значимости, р
Относительный риск	1,2	0,2446	5,8863	0,008
Отношение шансов	1,627	1,2173	2,1746	0,007

Таким образом, определена разнородность групп по времени возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа и выделены два критических периода: функционирование артериовенозной фистулы до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года.

4.2 Связь времени работы постоянного сосудистого доступа с факторами риска тромбоза

Первым этапом исследования стала оценка распределения частот в таблицах сопряженности по всем показателям, учитываемых во временной промежуток до 6 месяцев функционирования артериовенозной фистулы. При этом учитывались взаимоподобные величины сразу в двух группах исследования. Для удобства оценок данные были представлены в виде, как круговых диаграмм, так и в виде сводной таблицы.

Так, частотное распределение в двух группах по наличию атеросклероза было следующим и представлено на рисунке 5. Статистически достоверных различий в группах не выявлено.

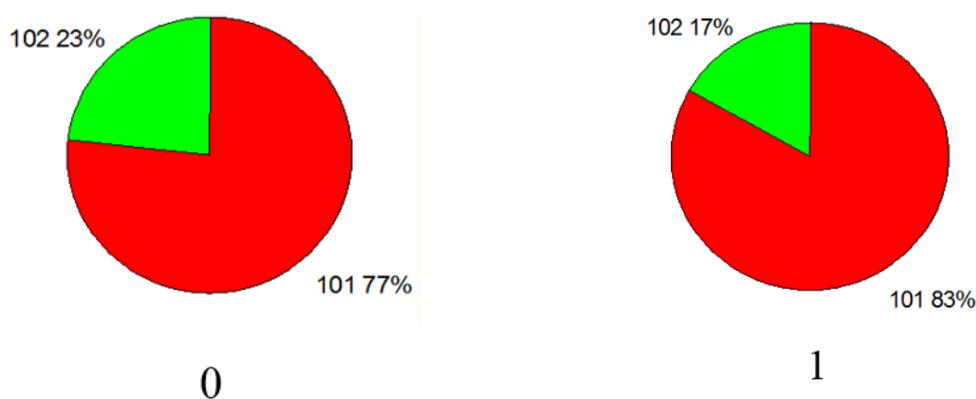


Рисунок 5. Наличие атеросклероза: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Рассчитанные показатели частотного распределения по уровню мочевины до операции, пациентов двух групп, представлено на рисунке 6. Статистически достоверных различий в группах не выявлено.

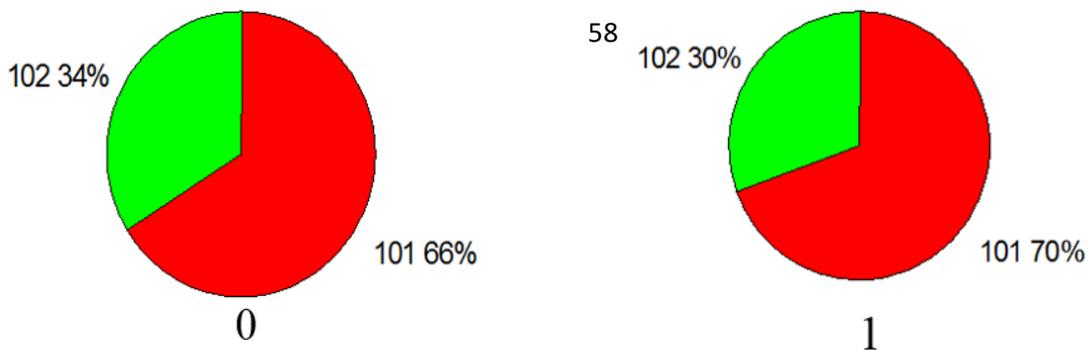


Рисунок 6. Уровень мочевины до операции: 101 – менее 30 ммоль/л, 102 – более 30 ммоль/л; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Процентные значения по распределению в двух группах по скорости кровотока по фистуле отражены на рисунке 7. Статистически достоверные различия в группах подтверждены, $p=0,059$

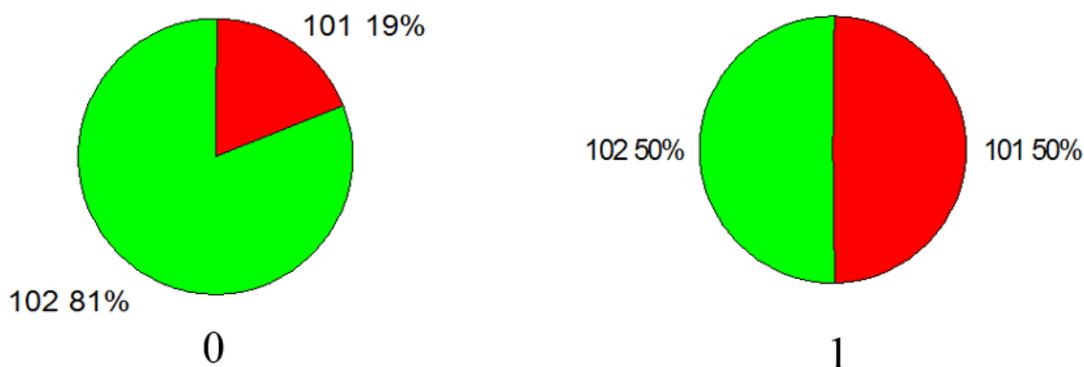


Рисунок 7. Скорость кровотока по фистуле: 101 – менее 150 см/с, 102 – от 150 до 200 см/с; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Частотное распределение стенозов фистулы, наличия сепсиса, повторные операции, количество и причины повторных операций у пациентов исследуемых групп, в виде диаграмм представлены на рисунках 8-12. Среди всех этих параметров, за исключением сепсиса, так же подтверждены статистически достоверные различия, $p<0,0001$.

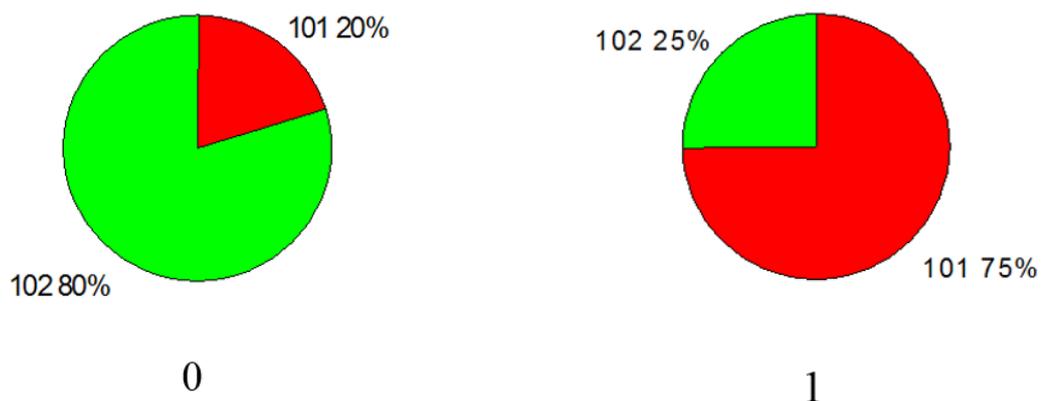


Рисунок 8. Стенозы фистулы: 101 – экстравазальные, 102 – внутрисосудистые; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

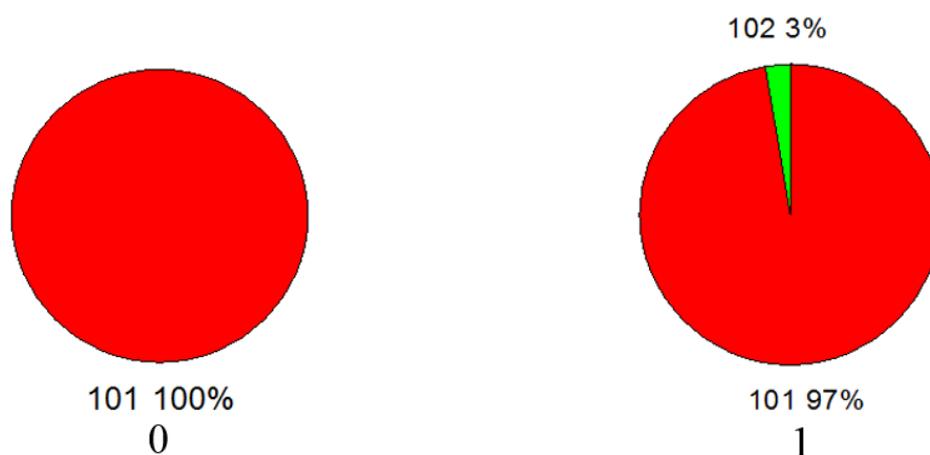


Рисунок 9. Наличие сепсиса: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

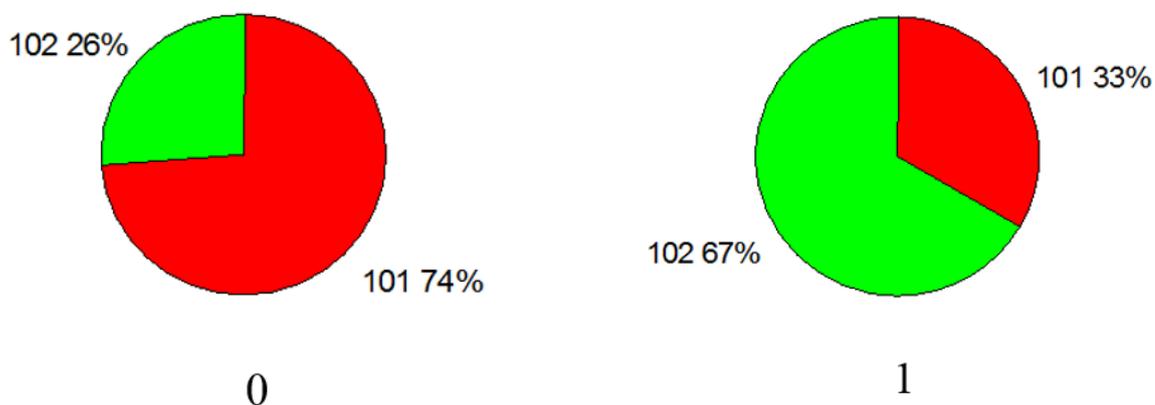


Рисунок 10. Повторные операции: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

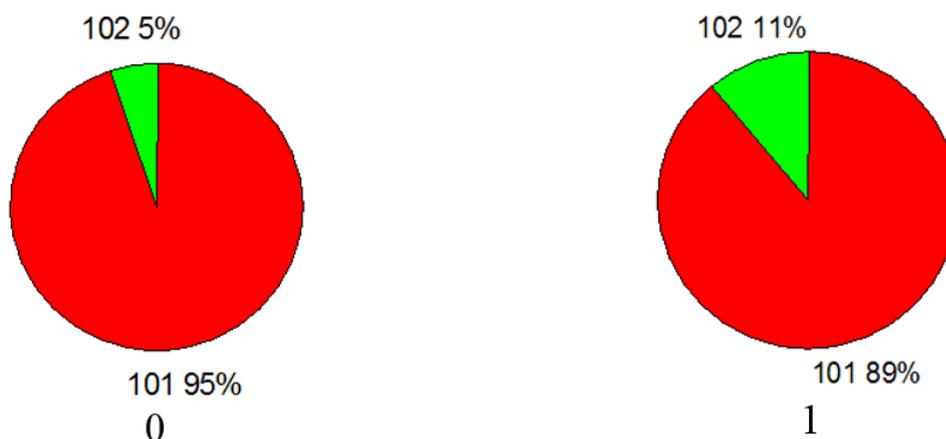


Рисунок 11. Количество повторных операций: 101 – 0-3, 102 – 4 и более; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

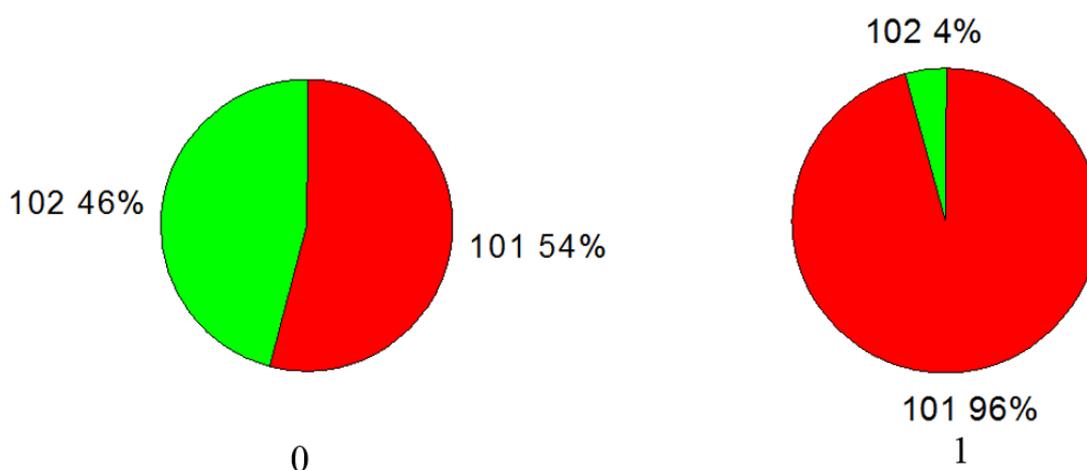


Рисунок 12. Причины повторных операций: 101 – тромбоз, сдавление, стеноз, 102 – аневризма, высокообъемный кровоток, инфекция; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Также рассчитаны частоты в зависимости длительности терапии антикоагулянтами, антибиотикотерапии, коррекция дозы антикоагулянтов и уровень мочевины после операции. Данные представлены на рисунках 13-16. Среди этих показателей статистически достоверно значимые различия подтвердились в группах: длительности антикоагулянтной терапии, а также её коррекции и антибиотикотерапии, $p < 0,0001$.

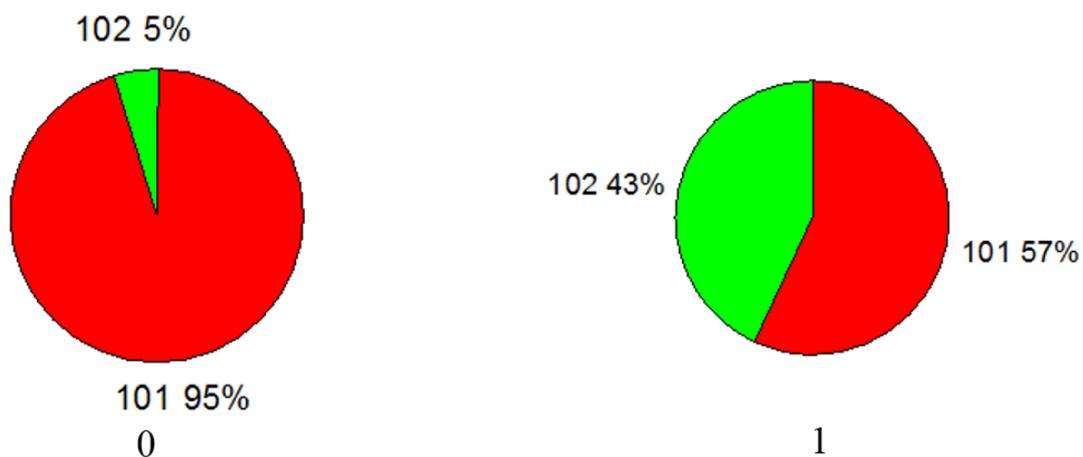


Рисунок 13. Длительность терапии антикоагулянтами: 101 – до 10 дней, 102 – более 10 дней; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

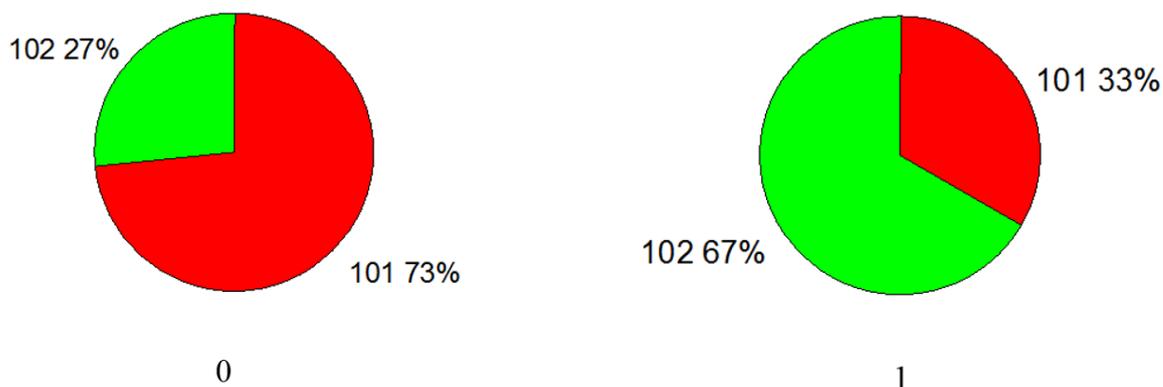


Рисунок 14. Антибиотикотерапия: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

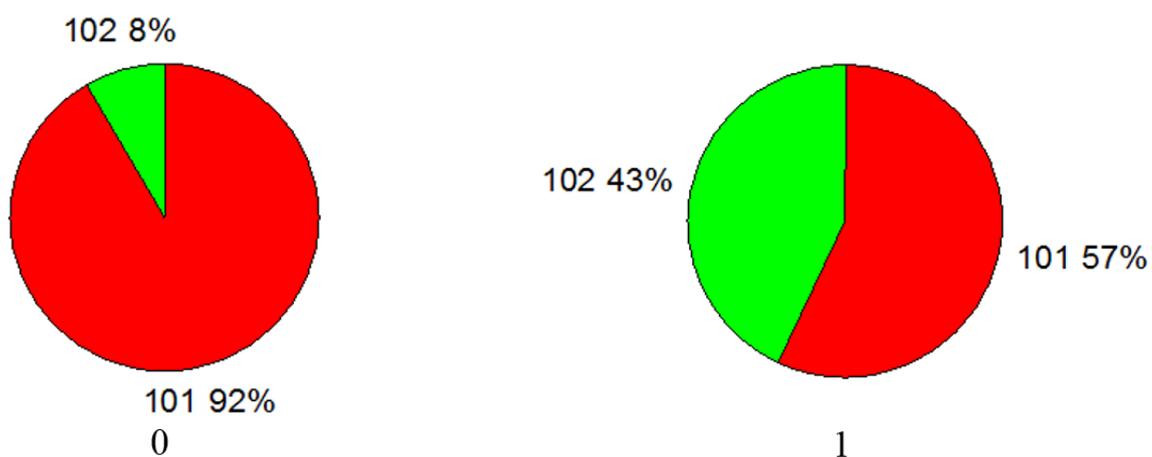


Рисунок 15. Коррекция дозы антикоагулянтов: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

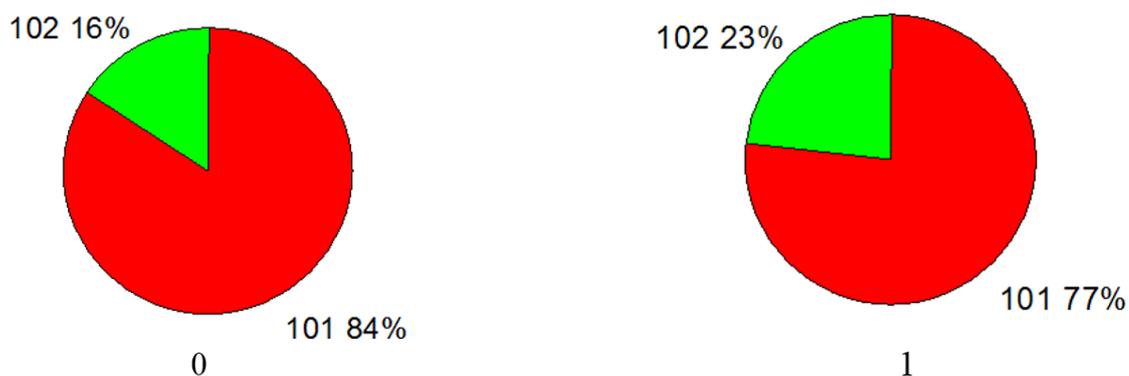


Рисунок 16. Уровень мочевины после операции: 101 – менее 30 ммоль/л, 102 – более 30 ммоль/л; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Таким образом, проведенный частотный анализ по выделенным пред-, интра – послеоперационным факторам риска оказывающих влияние на время функционирование артериовенозной фистулы в двух группах в промежутке до 6 месяцев, показал наличие связи по таким показателям как: скорость кровотока по фистуле, стенозы фистулы, причины повторных операций и их количество, длительность терапии антикоагулянтами и ее коррекция, а также наличие антибиотикотерапии. По таким выделенным факторам как наличие атеросклероза, уровень мочевины до операции и наличие сепсиса, достоверных различий выявлено не было.

Вторым этапом исследования стала оценка частотного распределение выделенных показателей в исследуемых группах во временной промежуток от 6 месяцев до 1 года по аналогичному дизайну.

Таким образом, вычислялась частота распределения по наличию фоновой гипотензии, наличию атеросклероза, а также диаметр фистульной вены при формировании анастомоза между исследуемыми группами. Данные представлены на рисунках 17-19. Все эти параметры в группах статистически достоверно различались, $p < 0,0001$.



Рисунок 17. Наличие фоновой гипотензии: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.



Рисунок 18. Наличие атеросклероза: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

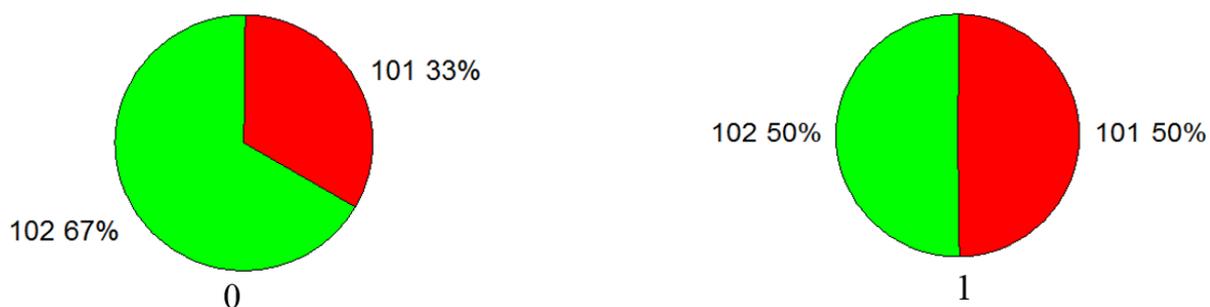


Рисунок 19. Диаметр фистульной вены при формировании анастомоза: 101 – менее 2 мм, 102 – 2,1 мм и более; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Как и в периоде до 6 месяцев, вычислялись частоты по распределению таких показателей как: уровень мочевины до операции, наличие повторных операций, а также их количество и причины (см. рисунки 20-23).

Статистически достоверные различия не получены только с показателем уровня мочевины, $p < 0,0001$.

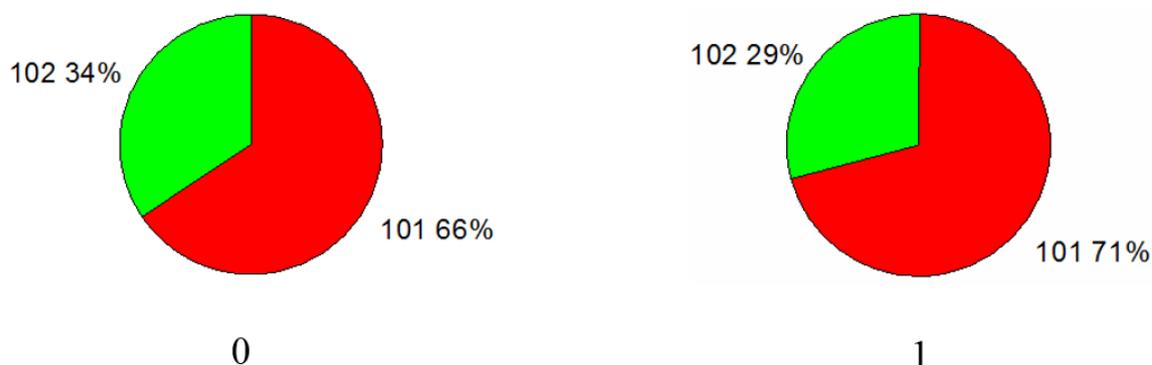


Рисунок 20. Показатель мочевины до операции: 101 – менее 30 ммоль/л, 102 – более 30 ммоль/л; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

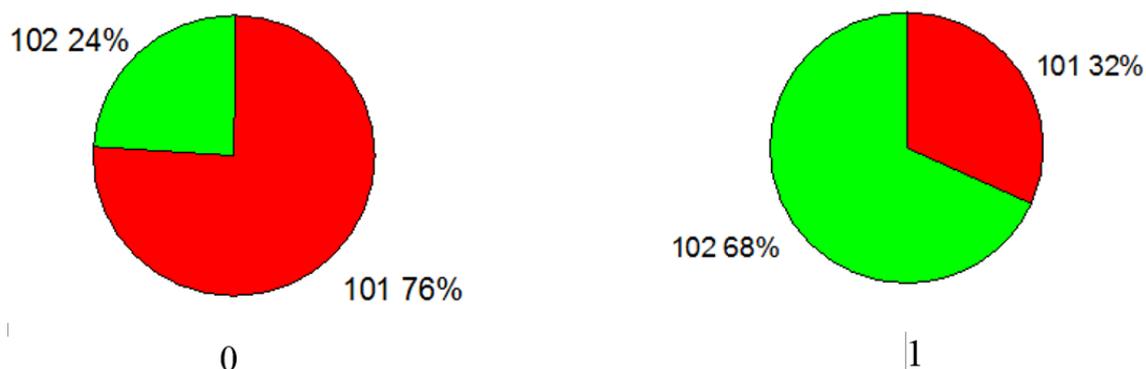


Рисунок 21. Повторные операции: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

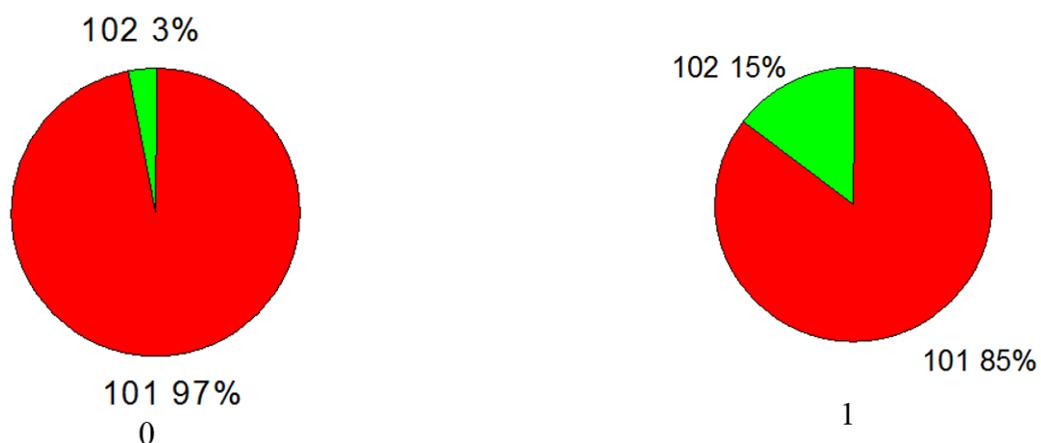


Рисунок 22. Количество повторных операций: 101 – 0-3, 102 – 4 и более; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

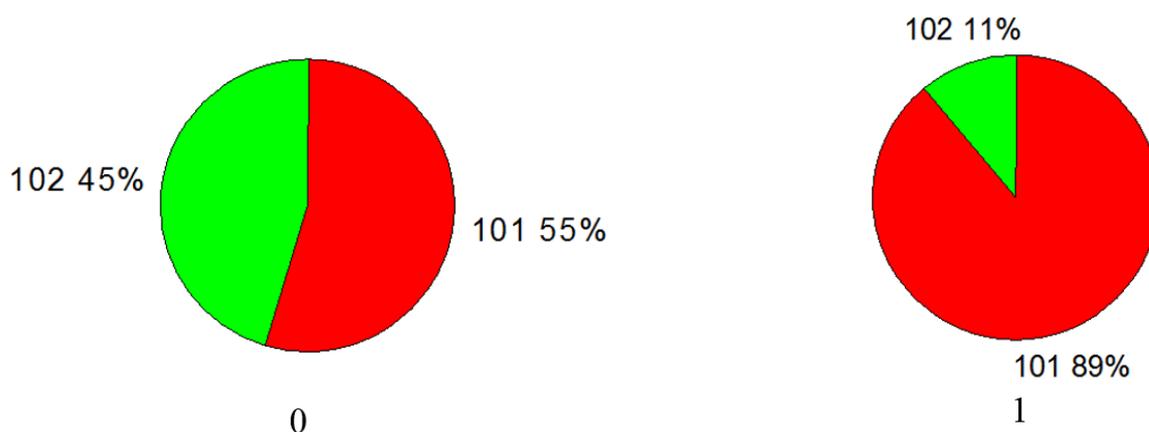


Рисунок 23. Причины повторных операций: 101 – тромбоз сдавление, стеноз, 102 – аневризма, высокий отток, инфекция; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Значимым стала оценка частотного распределения по применению антиагрегантов и антикоагулянтов в исследуемых группах (см. рисунки 24-25). В данных показателях различий между группами выявлено не было.



Рисунок 24. Применение антиагрегантов: 101 –нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

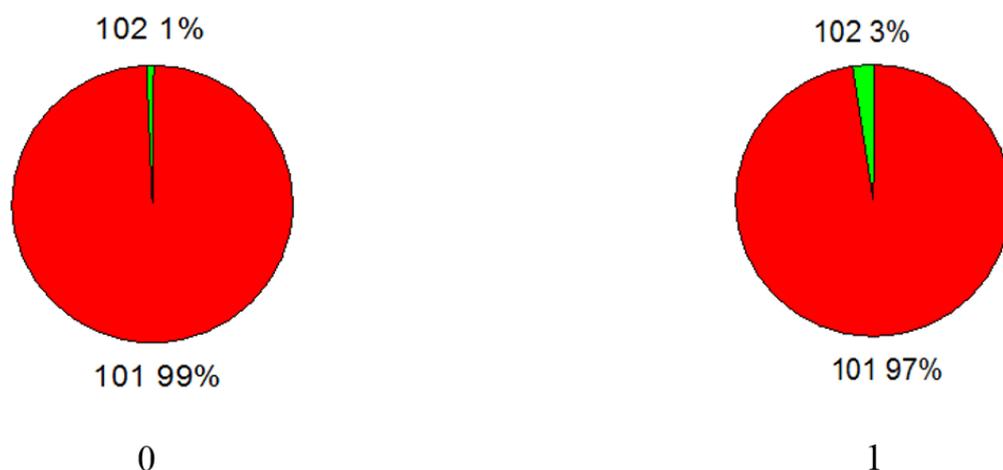


Рисунок 25. Применение антикоагулянтов: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

Частотное распределение по длительности терапии антикоагулянтами, наличия антибиотикотерапии, коррекции дозы антикоагулянтов и уровня мочевины после операции в исследуемых группах представлено на рисунках 26-29. Среди этой группы параметров достоверно различными были все, кроме уровня мочевины после диализа, $p < 0,0001$.

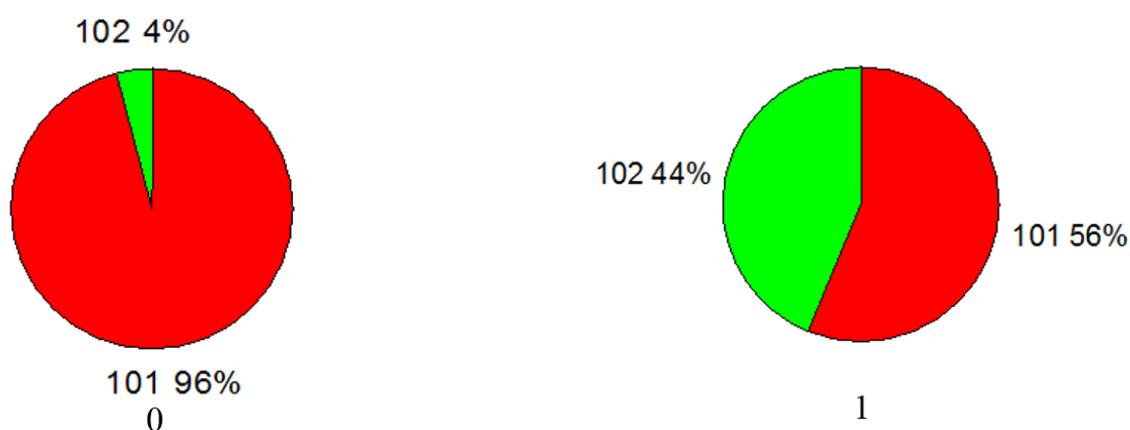


Рисунок 26. Длительность терапии антикоагулянтами: 101 – менее 10 дней, 102 – более 10 дней; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.



Рисунок 27. Антибиотикотерапия: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

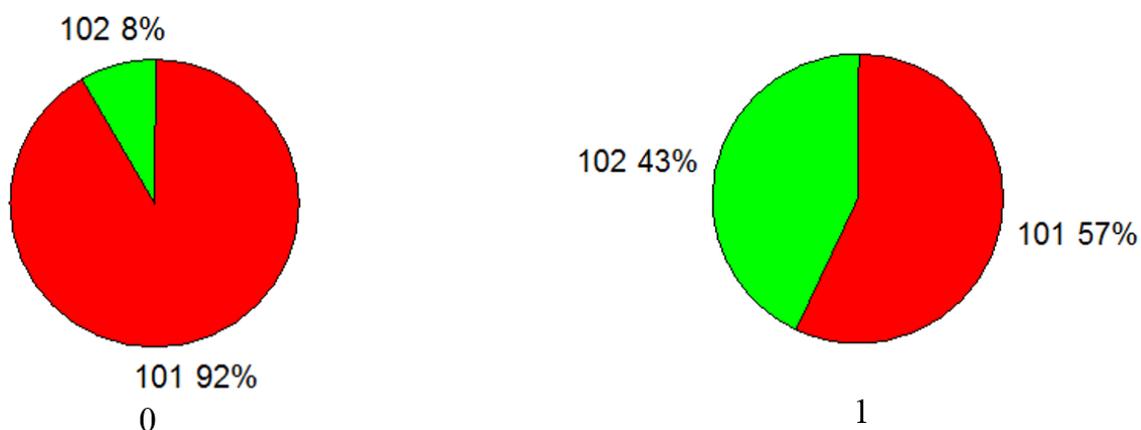


Рисунок 28. Коррекция дозы антикоагулянтов: 101 – нет, 102 – да; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

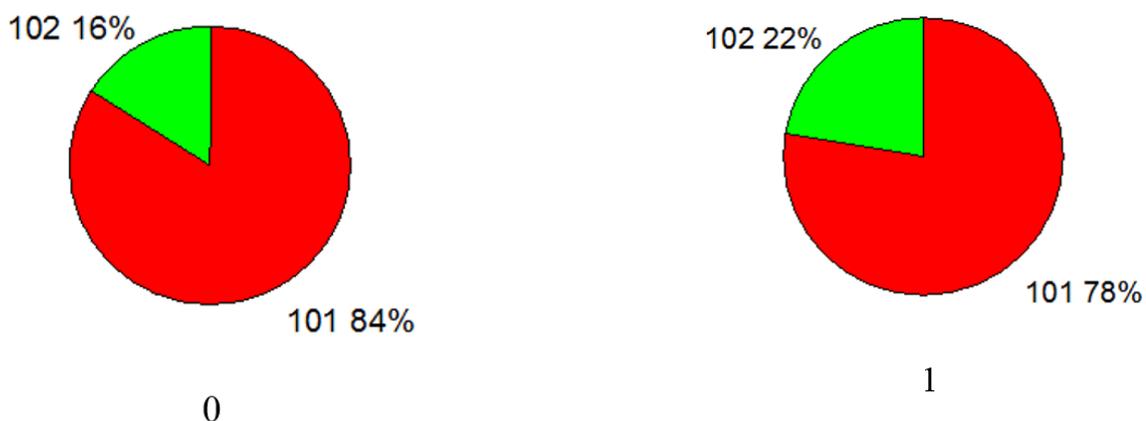


Рисунок 29. Показатель мочевины после операции: 101 – менее 30 ммоль/л, 102 – более 30 ммоль/л; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

В итоге, полученная информация позволяет предположить наличие существенных различий в эти два временных промежутка. Так, достоверные

различия получены по непересекающимся с первым этапом в промежутке до полугода. А именно, такие показатели, как наличие фоновой гипотензии, атеросклероза, различия в диаметре фистульной вены при формировании анастомоза, количество и причины повторных операций, наличия антибиотикотерапии, а также длительность антикоагулянтной терапии с коррекцией ее дозы. При этом такие показатели, как уровень мочевины до и после операции, применение антикоагулянтов и антиагрегантов достоверно не различались. см. таблицы 9 – 10

Таблица 9 – Различия показателей в исследуемых группах во временной промежуток до 6 месяцев, ($p < 0,05$)

Показатель	Группа без тромбоза			Группа с тромбозом		
	Категория	Абсолютное количество	%	Категория	Абсолютное количество	%
1	101	121	92,4	101	30	83,3
	102	10	7,6	102	6	16,7
2	101	79	66,4	101	23	69,7
	102	40	33,64	102	10	30,3
3	101	3	18,7	101	3	50,0
	102	13	81,3	102	3	50,0
4	101	1	20,0	101	3	75,0
	102	4	80,0	102	1	25,0
5	101	132	100,0	101	35	97,2
	102	–	–	102	1	2,8
6	101	97	74,1	101	12	33,3
	102	34	25,9	102	24	66,7
7	101	125	94,7	101	32	88,9
	102	7	5,3	102	4	11,1
8	101	19	54,3	101	22	95,7
	102	16	45,7	102	1	4,3
9	101	117	95,1	101	20	57,1
	102	6	4,9	102	15	42,9
10	101	97	73,5	101	12	33,3
	102	35	26,5	102	24	66,7
11	101	119	91,5	101	20	57,1
	102	11	8,5	102	15	42,9
12	101	59	84,3	101	20	76,9
	102	11	15,7	102	6	23,1

Где: 1 – Наличие атеросклероза: 101 – нет, 102 – да;

2 – Уровень мочевины до операции: 101 – менее 30 ммоль/л, 102 – более 30 ммоль/л;

3 – Скорость кровотока по фистуле: 101 – менее 150 см/с, 102 – от 150 до 200 см/с;

4 – Стенозы фистулы: 101 – экстраосудистые, 102 – интрасосудистые;

5 – Наличие сепсиса: 101 – нет, 102 – да;

6 – Повторные операции: 101 – нет, 102 – да;

7 – Количество повторных операций: 101 – 0-3, 102 – 4 и более;

8 – Причины повторных операций: 101 – тромбоз сдавление, стеноз, 102 – аневризма, высокий отток, инфекция;

9 – Длительность терапии антикоагулянтами: 101 – до 10 дней, 102 – более 10 дней;

10 – Антибиотикотерапия: 101 – нет, 102 – да;

11 – Коррекция дозы антикоагулянтов: 101 – нет, 102 – да;

12 – Уровень мочевины после операции: 101 – менее 30 ммоль/л, 102 – более 30 ммоль/л.

Таблица 10 – Различия показателей в исследуемых группах во временной промежуток от 6 месяцев до 1 года, ($p < 0,05$)

Показатель	Группа без тромбоза			Группа с тромбозом		
	Категория	Абсолютное количество	%	Категория	Абсолютное количество	%
1	101	125	99,2	101	39	92,9
	102	1	0,8	102	3	7,1
2	101	118	93,7	101	33	80,5
	102	8	6,3	102	8	19,5
3	101	42	33,3	101	21	50,0
	102	84	66,7	102	21	50,0
4	101	75	65,8	101	27	71,1
	102	39	34,2	102	11	28,9
5	101	96	76,2	101	13	31,7
	102	30	23,8	102	28	68,3
6	101	122	96,8	101	35	85,4
	102	4	3,2	102	6	14,6
7	101	17	54,8	101	24	88,9
	102	14	45,2	102	3	11,1
8	101	112	88,9	101	36	85,7
	102	14	11,1	102	6	14,3
9	101	118	99,2	101	38	97,4
	102	1	0,8	102	1	2,6
10	101	114	95,8	101	22	56,4
	102	5	4,2	102	17	43,6
11	101	95	75,4	101	14	33,3
	102	31	24,6	102	28	66,7
12	101	116	92,8	101	23	57,5
	102	9	7,2	102	17	42,5
13	101	58	84,1	101	21	77,8
	102	11	15,9	102	6	22,2

Где: 1 – Наличие фоновой гипотензии: 101 – нет, 102 – да;

2 – Наличие атеросклероза: 101 – нет, 102 – да;

3 – Диаметр фистульной вены при формировании анастомоза: 101 – менее 2 мм, 102 – 2,1 мм и более;

4 – Показатель мочевины до операции: 101 – менее 30 ммоль/л, 102 – более 30 ммоль/л;

5 – Повторные операции: 101 – нет, 102 – да;

6 – Количество повторных операций: 101 – 0-3, 102 – 4 и более;

7 – Причины повторных операций: 101 – тромбоз сдавление, стеноз, 102 – аневризма, высокий отток, инфекция;

8 – Применение антиагрегантов: 101 – нет, 102 – да;

9 – Применение антикоагулянтов: 101 – нет, 102 – да;

10 – Длительность терапии антикоагулянтами: 101 – менее 10 дней, 102 – более 10 дней;

11 – Антибиотикотерапия: 101 – нет, 102 – да;

12 – Коррекция дозы антикоагулянтов: 101 – нет, 102 – да;

13 – Показатель мочевины после операции: 101 – менее 30 ммоль/л, 102 – более 30 ммоль/л.

Вместе с тем, наличие факта существования различий между исследуемыми группами в разные временные промежутки возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа, не позволяют судить о степени воздействия и «весовой» характеристики оцениваемых переменных. При всем разнообразии последних четкого понимания степени их значимости в возникновении тромбоза постоянного сосудистого доступа на этом этапе получить не представляется возможным. С целью устранения возникших несоответствий была осуществлена процедура оценки этих переменных на предмет релятивистских рисков (RR).

4.3 Факторы риска и вероятности их реализации у пациентов на программном гемодиализе.

Для оценки риска возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа в исследуемых группах, была выполнена процедура вычисления относительных рисков в различные критические промежутки, а именно до 6 и после 6 месяцев.

Интерпретация значения относительного риска производилось следующим образом:

Для того чтобы определить характер связи фактора и исхода, показатель относительного риска сравнивается с 1 (единицей),

- если RR равен 1, можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом);
- при значениях более 1 делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь);
- при значениях менее 1 – о снижении вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

Кроме этого, оценивались значения границ 95% доверительного интервала. Если оба значения – и нижней, и верхней границы – находятся по одну сторону от 1, или, другими словами, доверительный интервал не включает 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$.

Таким образом, сначала произведено вычисление относительных рисков учтенных факторов риска возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев, а именно: атеросклероз – наличие или его отсутствие; уровень мочевины до операции; скорость кровотока по фистуле; стенозы фистульной вены; наличие/отсутствие сепсиса; были ли повторные операции; количество повторных операций; причина повторной операции; длительность антикоагулянтной терапии; коррекция антикоагулянтной терапии; наличие/отсутствие антибиотикотерапии, а также уровень мочевины после операции в двух группах сравнения: группа случаев имеющих тромбоз, с группой лечения не имеющих тромбозы. (см. таблицу 11).

Таблица 11 – Относительные риски возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев.

Фактор	Относительный риск	ДИ -95%	ДИ +95%	Уровень значимости, p
Атеросклероз	2,1833	0,8507	5,6035	0,10
Уровень мочевины до операции	0,9015	0,5069	1,6033	0,72
Скорость кровотока по фистуле	0,6154	0,2672	1,417	0,25
Стенозы фистульной вены	3,7500	0,5943	23,6622	0,16
Сепсис	10,5000	0,4365	252,5659	0,15
Повторные операции	2,5686	1,774	3,7193	< 0,0001
Количество повторных операций	0,2431	0,09013	0,6554	0,005
Причина повторной операции	0,1823	0,02697	1,2322	0,08
Длительность антикоагулянтной терапии	8,7857	3,684	20,9524	< 0,0001
Коррекция антикоагулянтной терапии	5,0649	2,5592	10,0242	< 0,0001
Антибиотикотерапия	2,5143	1,7435	3,6258	< 0,0001
Уровень мочевины после операции	1,4685	0,6048	3,5656	0,40

Графически полученные данные представлены на Форест-диаграмме (см. рисунок 30).

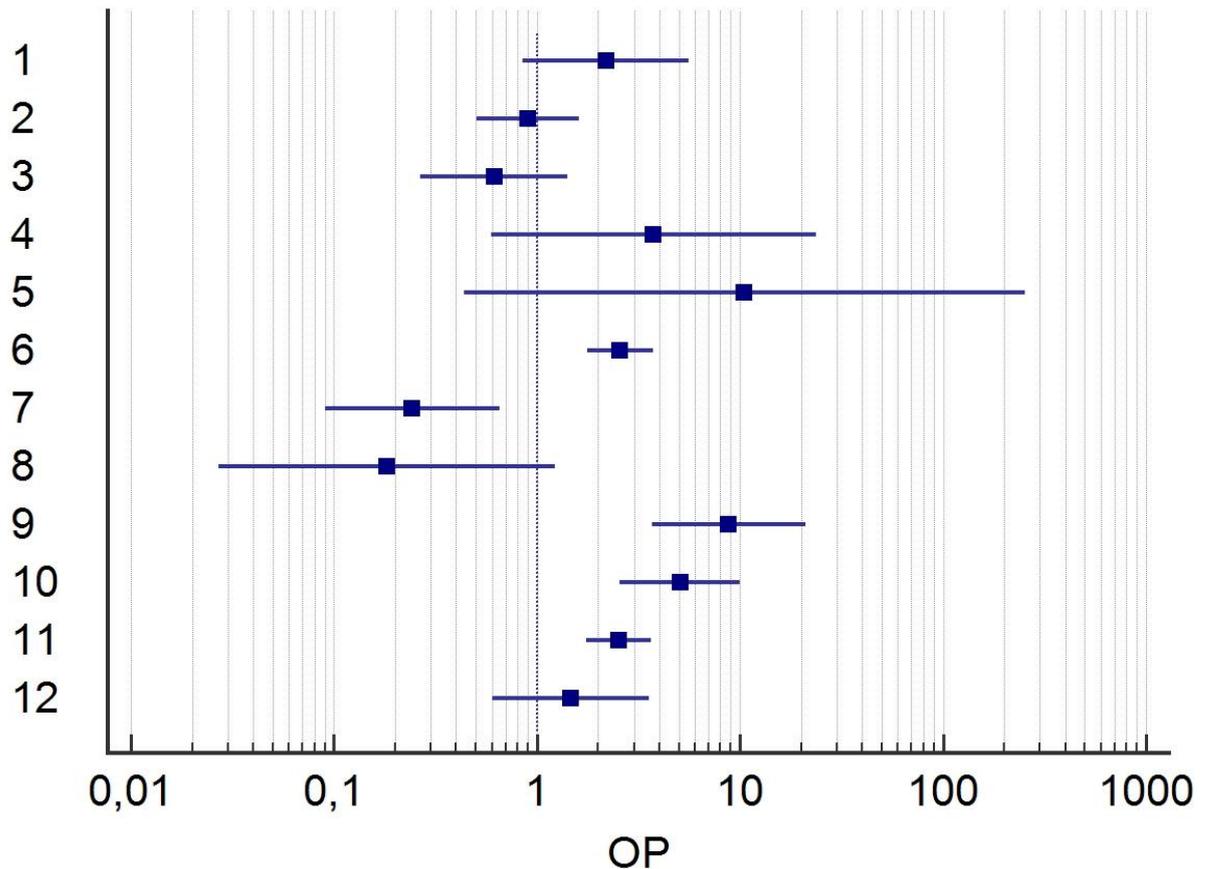


Рисунок 30. Относительные риски возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев: 1 – атеросклероз, 2 – уровень мочевины до операции, 3 – скорость кровотока по фистуле, 4 – стенозы фистульной вены, 5 – сепсис, 6 – повторные операции, 7 – количество повторных операций, 8 – причина повторной операции, 9 – длительность антикоагулянтной терапии, 10 – коррекция антикоагулянтной терапии, 11 – антибиотикотерапия, 12 – уровень мочевины после операции.

Далее выполнили вычисление относительных рисков учтенных факторов риска возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа от 6 месяцев до 1 года, а именно: наличие гипотензии; атеросклероз – наличие или его отсутствие; значение диаметра фистульной вены; уровень мочевины до операции; были ли повторные операции; количество повторных операций; причина повторной операции; антиагрегантная терапия; антикоагулянтная терапия; длительность антикоагулянтной терапии; коррекция антикоагулянтной терапии; наличие/ отсутствие антибиотикотерапии; уровень мочевины после операции в двух группах сравнения: группа случаев имеющих тромбоз, с группой пациентов тромбозов не имеющих (см. таблицу 12).

Таблица 12 – относительные риск возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа от 6 месяцев до 1 года.

Фактор	Относительный риск	ДИ -95%	ДИ +95%	Уровень значимости, р
Гипотензия	9,0000	0,9619	84,2116	0,0541
Атеросклероз	3,0732	1,2315	7,6688	0,0161
Диаметр фистульной вены	1,5000	1,0151	2,2164	0,0418
Уровень мочевины до операции	0,8462	0,4836	1,4805	0,5583
Повторные операции	2,8683	1,9702	4,1758	< 0,0001
Количество повторных операций	4,6098	1,3676	15,5379	0,0137
Причина повторной операции	0,2460	0,07906	0,7656	0,0155
Антиагрегантная терапия	1,3878	0,569	3,3848	0,4713
Антикоагулянтная терапия	2,9487	0,1889	46,0318	0,4405
Длительность антикоагулянтной терапии	10,3744	4,0963	26,2743	< 0,0001
Коррекция антикоагулянтной терапии	5,9028	2,858	12,1912	< 0,0001
Антибиотикотерапия	0,4421	0,285	0,6859	0,0003
Уровень мочевины после операции	1,3939	0,5726	3,3934	0,4644

Графическое распределение относительных рисков учитываемых факторов возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа от 6 месяцев до 1 года представлено на рисунке 31.

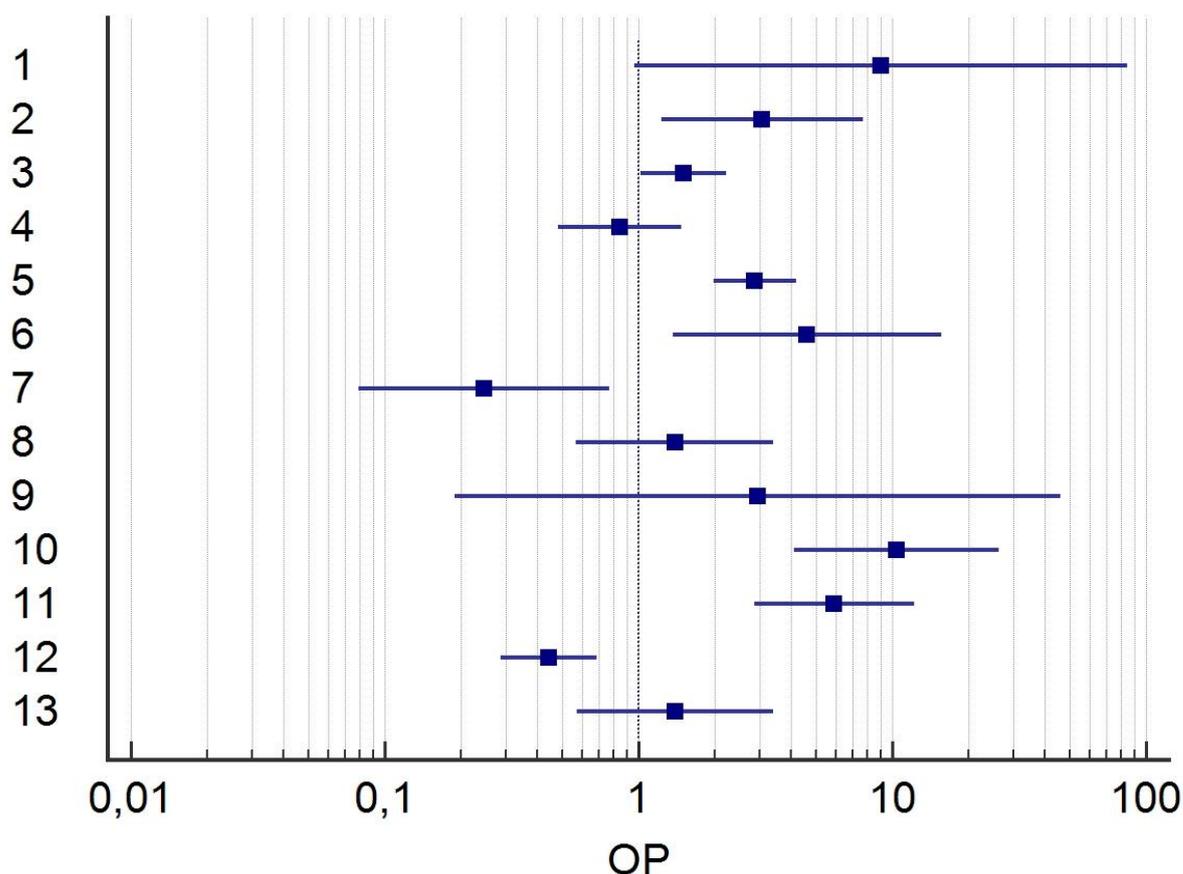


Рисунок 31. Относительный риск возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа от 6 месяцев до 1 года: 1 – гипотензия, 2 – атеросклероз, 3 – диаметр фистульной вены, 4 – уровень мочевины до операции, 5 – повторные операции, 6 – количество повторных операций, 7 – причина повторной операции, 8 – антиагрегантная терапия, 9 – антикоагулянтная терапия, 10 – длительность антикоагулянтной терапии, 11 – коррекция антикоагулянтной терапии, 12 – антибиотикотерапия, 13 – уровень мочевины после операции.

С учетом вышеописанного алгоритма оценки факторами риска тромбоза постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев стали такие показатели как: повторные операции; длительность антикоагулянтной терапии; коррекция антикоагулянтной терапии; антибиотикотерапия. А от 6 месяцев до 1 года стали: атеросклероз; диаметр фистульной вены; повторные операции; количество повторных операций; причина повторной операции; длительность антикоагулянтной терапии; коррекция антикоагулянтной терапии; антибиотикотерапия.

Также для выявления статистической значимости связи между исследуемым фактором (фактор риска) и исходом (возникновение тромбоза

постоянного сосудистого доступа) в исследуемых группах применялось вычисление отношения шансов, которое позволит определить статистическую значимость связи между фактором и исходом и ее количественную оценку.

Процедура вычисления применялась только по тем факторам риска возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа, которые были статистически значимыми ($p \leq 0,05$).

Интерпретация значений отношения шансов заключалась в следующем:

- если отношение шансов превышает 1, то это означает, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием осложнения. То есть фактор риска имеет прямую связь с вероятностью наступления осложнения;
- отношение шансов, имеющее значение меньше 1, свидетельствует о том, что шансы обнаружить фактор риска развития осложнения больше во второй группе. То есть фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления осложнения;
- при отношении шансов, равном единице, шансы обнаружить фактор риска развития осложнения в сравниваемых группах одинакова. Соответственно, фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность развития осложнения.

Так же, как и при относительном риске, дополнительно в каждом случае обязательно оценивалась статистическая значимость отношения шансов развития осложнения из значений 95% доверительного интервала, а именно:

- если доверительный интервал не включает 1, то есть оба значения границ или выше, или ниже 1, делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска и возникновением осложнения при уровне значимости $p \leq 0,05$;
- если доверительный интервал включает 1, то есть его верхняя граница больше 1, а нижняя – меньше 1, делается вывод об отсутствии

статистической значимости связи между фактором риска и возникновением осложнения при уровне значимости $p > 0,05$;

- величина доверительного интервала обратно пропорциональна уровню значимости связи между фактором риска и возникновением осложнения, то есть чем меньше 95% ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость.

Сводная таблица и сводная диаграмма вычисленного отношения шансов для критического промежутка до 6 месяцев представлена ниже (см. таблицу 13 и рисунок 32).

Таблица 13 – Отношение шансов тромбоза постоянного сосудистого доступа от выявленных факторов в промежутке до 6 месяцев.

Фактор	Отношение шансов	ДИ -95%	ДИ +95%	Уровень значимости, p
Повторные операции	5,7059	2,5754	12,6414	< 0,0001
Количество повторных операций	2,2321	0,6154	8,096	0,22
Длительность антикоагулянтной терапии	0,06838	0,02372	0,1971	< 0,0001
Коррекция антикоагулянтной терапии	8,1136	3,2631	20,1747	< 0,0001
Антибиотикотерапия	5,5429	2,5069	12,2553	< 0,0001

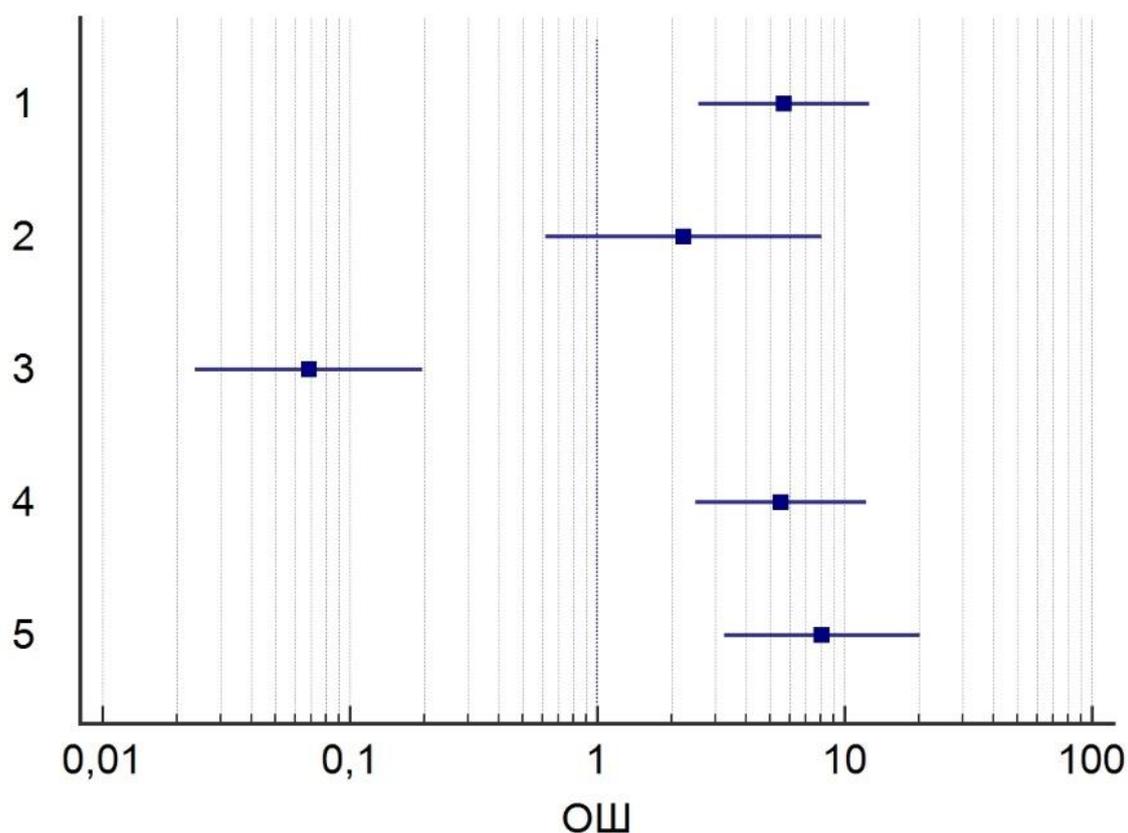


Рисунок 32. Отношение шансов тромбоза постоянного сосудистого доступа от выявленных факторов в промежутке до 6 месяцев: 1 – повторные операции, 2 – количество повторных операций, 3 – длительность антикоагулянтной терапии, 4 – коррекция антикоагулянтной терапии, 5 – антибиотикотерапия.

По тому же принципу вычислены отношение шансов и построена сводная Форест-диаграмма для второго критического периода от 6 месяцев до 1 года (см. таблицу 14 и рисунок 33).

Таблица 14 – Отношение шансов тромбоза постоянного сосудистого доступа от выявленных факторов в промежутке от 6 месяцев до 1 года.

Фактор	Отношение шансов	ДИ -95%	ДИ +95%	Уровень значимости, р
Атеросклероз	3,5758	1,2472	10,2517	0,02
Диаметр фистульной вены	2,0000	0,984	4,065	0,05
Повторные операции	6,8923	3,175	14,9619	< 0,0001
Количество повторных операций	5,2286	1,397	19,5692	0,01
Причина повторной операции	0,1518	0,03769	0,6113	0,008

Длительность антикоагулянтной терапии	0,05676	0,01896	0,1699	< 0,0001
Коррекция антикоагулянтной терапии	9,6087	3,8162	24,1933	< 0,0001
Антибиотикотерапия	0,1632	0,07639	0,3485	< 0,0001

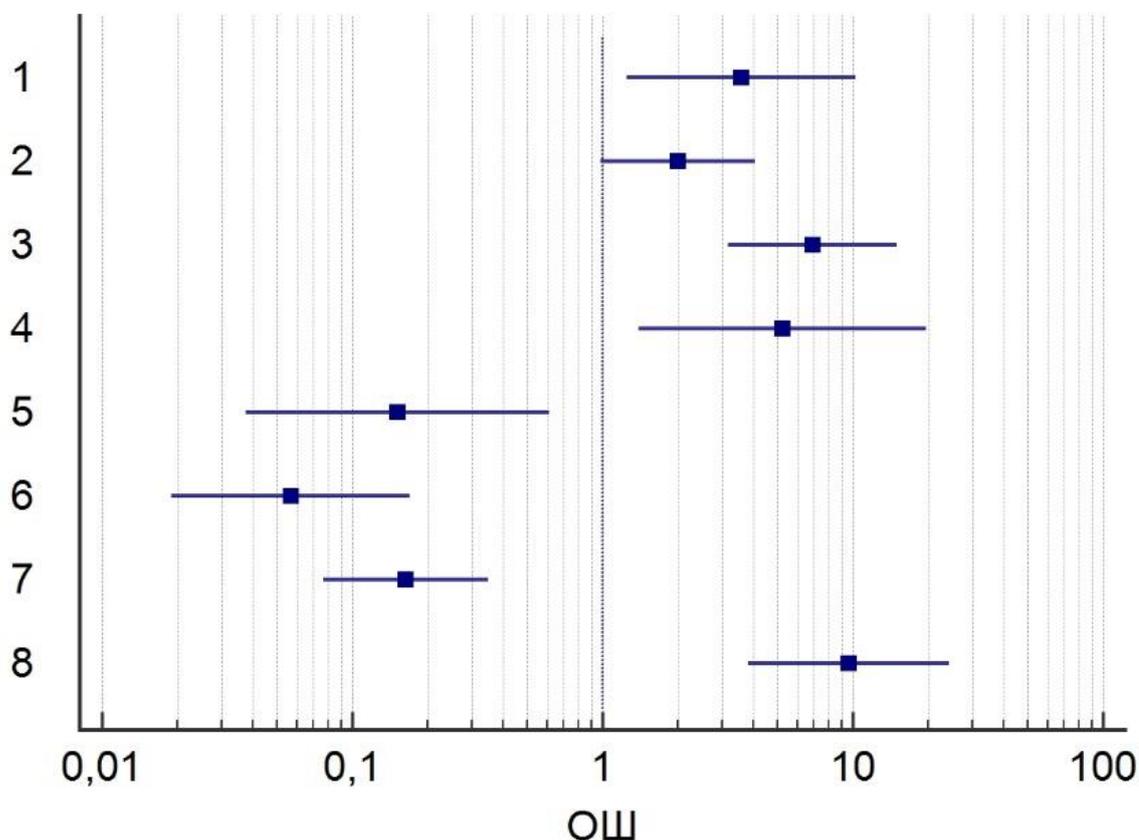


Рисунок 33. Отношение шансов тромбоза постоянного сосудистого доступа от выявленных факторов в промежутке от 6 месяцев до 1 года: 1 – атеросклероз, 2 – диаметр фистульной вены, 3 – повторные операции, 4 – количество повторных операций, 5 – причина повторной операции, 6 – длительность антикоагулянтной терапии, 7 – коррекция антикоагулянтной терапии, 8 – антибиотикотерапия.

Таким образом, проведенные процедуры вычисления факторов риска и шансов их реализации в двух критических периодах, позволили определить набор учитываемых параметров, влияющих на возникновение тромбоза постоянного сосудистого доступа с высоким шансом своей реализации, а именно до 6 месяцев стали: повторные операции ($p < 0,0001$); длительность антикоагулянтной терапии ($p < 0,0001$); коррекция антикоагулянтной терапии ($p < 0,0001$); антибиотикотерапия ($p < 0,0001$). А от 6 месяцев до 1 года стали:

атеросклероз ($p=0,2$); диаметр фистульной вены($p=0,05$); повторные операции ($p<0,0001$); количество повторных операций($p=0,01$); причина повторной операции($p=0,08$); длительность антикоагулянтной терапии ($p<0,0001$); коррекция антикоагулянтной терапии ($p<0,0001$); антибиотикотерапия ($p<0,0001$).

4.4 Резюме

В рамках, сформированных цели и задач, определены критические промежутки функционирования постоянного сосудистого доступа. Ими явились промежуток функционирования фистулы до 6 месяце и от 6 месяцев до 1 года, именно в эти периоды зафиксировано возроставшее количество тромбозов. Основными исход-зависимыми факторами риска, способствующими возникновению тромбоза постоянного сосудистого доступа вне зависимости критического периода, являются: атеросклероз; длительность антикоагулянтной терапии; коррекция антикоагулянтной терапии; антибиотикотерапия; диаметр фистульной вены; повторные операции; количество повторных операций; причина повторной операции.

Опираясь на вышесказанное, можно утверждать, что причины, приводящие к возникновению тромбоза постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года, принципиально различны, это позволяет предположить, что реализация выделенных факторов риска, не является единственной причиной возникновения осложнений. Какие-то из процессов явно, либо не явно учитываемые при проведении данного исследования, оказались вне зоны нашего влияния. Для более детального рассмотрения вероятности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа в разные временные промежутки, видится целесообразным применение многомерного математического моделирования с просчетом и оценкой кумулятивного влияния предполагаемых предикторов на параметр отклик – факт возникновения осложнения (тромбоза ПСД).

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРОМБОЗА ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА

5.1 Многомерное моделирование оценки возможности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа

5.1.1 Определение факторов с наибольшей степенью влияния на возникновения тромбоза во временные промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года.

Первым этапом исследования выявлены особенности лабораторных показателей пациентов, находящихся на гемодиализе, которые могут быть прогностически значимыми факторами риска тромбоза постоянного сосудистого доступа. Об этом свидетельствуют следующие результаты, полученные в ходе исследования:

- Выборка пациентов в начале исследования была однородна ($p < 0,05$);
- В конце исследования группы различались по степени снижения мочевины, показателям калия, фосфора, глюкозы крови и сухого веса пациента ($p < 0,05$). Данные показатели являются основными моделируемыми факторами риска тромбоза постоянного сосудистого доступа;
- При сравнении показателей пациентов в двух группах получены статистически достоверно значимые различия групп с тромбозом и без него по следующим показателям: уровень мочевины до и после диализа, эритропоэтина, препаратов железа, щелочной фосфатазы, фосфора, глюкозы крови, сухого веса, индекса массы тела ($p < 0,05$);

- При анализе корреляций показателей с фактом возникновения тромбоза ПСД выявлена зависимость с дополнительным фактором – уровень альбумина ($p < 0,05$);

- При снижении показателей мочевины до и после диализа, альбумина, щелочной фосфатазы, фосфора, глюкозы крови, сухого веса пациента, достигается благоприятный прогноз длительности функционирования постоянного сосудистого доступа ($p < 0,05$).

- При повышении дозировки препаратов эритропоэтина и железа достигается благоприятный прогноз длительности функционирования постоянного сосудистого доступа ($p < 0,05$);

Таким образом, систематическая коррекция данных показателей у пациентов, получающих заместительную почечную терапию посредством программного гемодиализа, может снизить процент тромбоза постоянного сосудистого доступа.

На втором этапе исследования учитывались факторы предоперационного, операционного и послеоперационного (до 1 года) состояния сосудистого русла, задействованного в постоянном сосудистом доступе и медикаментозного лечения. В рамках второго этапа определены критические промежутки функционирования постоянного сосудистого доступа. Ими явились промежуток функционирования фистулы до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года, именно в эти периоды зафиксировано возрастающее количество тромбозов. Основными исход-зависимыми факторами риска, способствующими возникновению тромбоза постоянного сосудистого доступа вне зависимости критического периода, являются: атеросклероз; длительность антикоагулянтной терапии; коррекция антикоагулянтной терапии; антибиотикотерапия; диаметр фистульной вены; повторные операции; количество повторных операций; причина повторной операции.

Опираясь на вышесказанное, можно утверждать, что причины, приводящие к возникновению тромбоза постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года, принципиально различны, это позволяет

предположить, что реализация выделенных факторов риска, не является единственной причиной возникновения осложнений. Какие-то из процессов, учитываемые при проведении данного исследования, вероятно, оказались вне зоны нашего влияния. Для более детального рассмотрения вероятности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа в разные временные промежутки, применено многомерное математическое моделирование.

5.1.2 Создание вероятностной многомерной модели для оценки возможности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев

На основании выявленных факторов риска тромбоза постоянного сосудистого доступа решено построить многомерную математическую модель с целью уменьшения количества тромбозов постоянного сосудистого доступа, функционирующего в течение 6 месяцев. Однако, при первичной попытке построения логистической регрессии устойчивой модели не было получено, ввиду выпадения единичных данных при формировании первичной базы данных, не зависящих от исследователей. В связи с чем произведена первичная редукция данных по строкам – из базы данных пациентов исключены наблюдения с неполным набором исследуемых параметров. В результате первичной редукции в построении логистической регрессии использованы данные 156 наблюдений.

Для построения модели использовался метод прямого пошагового исключения. Вначале в модель включались исследуемые факторы. Оценивалось их совокупное влияние на исследуемое явление. Приемлемой считалась модель, отвечающая следующим параметрам: 1) уровень значимости (p) самой модели $\leq 0,05$; 2) отношение шансов предикторов близкое к 1,0; 3) коэффициент детерминации модели не ниже 0,63. При выявлении фактора, не оказывающего достаточную степень влияния на

исход, он исключался из модели. Процедура повторялась до выявления окончательной совокупности факторов, входящих в модель.

На основании множественного анализа в конечную модель логистической регрессии для снижения частоты тромбоза в промежутке функционирования постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев вошли 8 параметров: длительность антикоагулянтной терапии, коррекция антикоагулянтной терапии, применение антибиотиков в послеоперационном периоде, уровень щелочной фосфатазы, калия, фосфора и альбумина в крови. Коэффициент детерминации модели составил: Cox & Snell – 0,66; Nagelkerke – 0,88. Результаты вычислений представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Коэффициенты влияния изучаемых факторов в период до 6 месяцев.

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка
Длительность терапии	1,05804	1,61222
Глюкоза	1,35097	0,48133
Коррекция антикоагулянтной терапии	2,06490	1,27422
Щелочная фосфатаза	0,062998	0,012305
Калий	1,52243	0,83416
Фосфор	-1,37676	1,34379
Антибиотикотерапия	1,69713	0,96287
Альбумин	0,034891	0,19468

При анализе полученных данных выявлено: показатель фосфора крови имеет обратную степень влияния на риск возникновения тромбоза, что объясняет повышение уровня фосфора в крови до $2,2 \pm 0,9$ ммоль/л (в группе тромбоза) как увеличение риска возникновения тромбоза, а при нахождении данного показателя на уровне $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л (в группе без тромбоза) риск возникновения уменьшается. Оба этих параметра являются повышенными по отношению к норме $1,13 \pm 0,3$ ммоль/л. Таким образом можно считать, что повышение уровня фосфора в крови выше $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л является

прогностически неблагоприятным фактором в отношении тромбоза постоянного сосудистого доступа и требуется его коррекция в сторону уменьшения. Коэффициент влияния данного фактора равный $-1,37676$ определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Показатели глюкозы имеют прямую зависимость с риском тромбоза. Таким образом повышение уровня глюкозы в группе с тромбозом до $5,78 \pm 2,6$ ммоль/л, превышающую границы нормы, можно считать прогностически неблагоприятным фактором, увеличивающим риск тромбоза. А показатели, находящиеся в пределах нормы, в группе без тромбоза $3,6 \pm 0,8$ ммоль/л, можно рассматривать как минимальный риск тромбоза. Коэффициент влияния данного фактора равный $1,35097$ определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Показатели щелочной фосфатазы имеют прямую зависимость с риском тромбоза. В группе без тромбоза они составляли $94 \pm 14,1$, МЕ/л и находились в пределах нормы, а в группе с тромбозом $172 \pm 42,8$ МЕ/л – превышали норму до 2 раз. Учитывая это, можно предполагать, что превышение верхней границы нормы показателей щелочной фосфатазы является прогностически неблагоприятным фактором возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа. Коэффициент влияния данного фактора равный $0,062998$ определяет степень воздействия на факт тромбоза как низкую.

Показатели калия так же имеют прямую зависимость с риском тромбоза. В группе без тромбоза они составляли $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л, что является верхней границей нормы. А в группе с тромбозом – $5,92 \pm 0,8$ ммоль/л. Исходя из этих показателей так же можно предполагать, что повышения уровня калия в крови, а особенно превышение верхней границы его нормы является фактором, увеличивающим риск наступления тромбоза артериовенозной фистулы. Коэффициент влияния данного фактора равный $0,034891$ определяет степень воздействия на факт тромбоза как низкую.

Показатель альбумина крови имеет прямую зависимость с риском тромбоза. В группе без тромбоза он составлял $38 \pm 3,6$ г/л, с тромбозом – $40 \pm 2,7$ г/л. Оба эти параметра находятся в пределах нормальных значений. Коэффициент влияния данного фактора равный 1,35097 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Увеличение длительности антикоагулянтной терапии имело прямую зависимость с риском тромбоза. Применение антикоагулянтов в профилактической дозе после оперативного вмешательства более 10 дней не только не приводило к снижению риска тромбоза, а наоборот его повышало. Коэффициент влияния данного фактора равный 1,05804 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Коррекция антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде также имела прямую зависимость с фактом тромбоза. Следовательно, изменение дозировки антикоагулянта отличной от профилактической повышает риск тромбоза. Коэффициент влияния данного фактора равный 2,06490 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Применение профилактической антибиотикотерапии в послеоперационном периоде находится в прямой зависимости от риска тромбоза и, следовательно, отсутствие антибиотикопрофилактики повышает риск возникновения тромбоза. Коэффициент влияния данного фактора равный 1,69713 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Что бы понять, насколько часто исследуемые параметры в своей совокупности оказывают влияние на факт возникновения тромбоза, были рассчитаны отношения шансов реализации используемых в модели факторов. Сводная таблица и сводная Форест-диаграмма вычисленного отношения шансов реализации факторов в прогностической модели для критического промежутка 6 месяцев представлены ниже (см. таблицу 16 и рисунок 34).

Таблица 16 – Отношение шансов реализации факторов в прогностической модели для критического периода 6 месяцев.

Фактор	Отношение шансов	ДИ -95%	ДИ +95%
Длительность терапии антикоагулянтами	2,8807	0,1222	67,8976
Глюкоза	3,8612	1,5032	9,9182
Щелочная фосфатаза	1,0650	1,0396	1,0910
Коррекция антикоагулянтной терапии	7,8845	0,6488	95,8102
Антибиотикотерапия	5,4583	0,8269	36,0299
Калий	4,5834	0,8936	23,5088
Фосфор	0,2524	0,0181	3,5151
Альбумин	1,0355	0,7070	1,5166

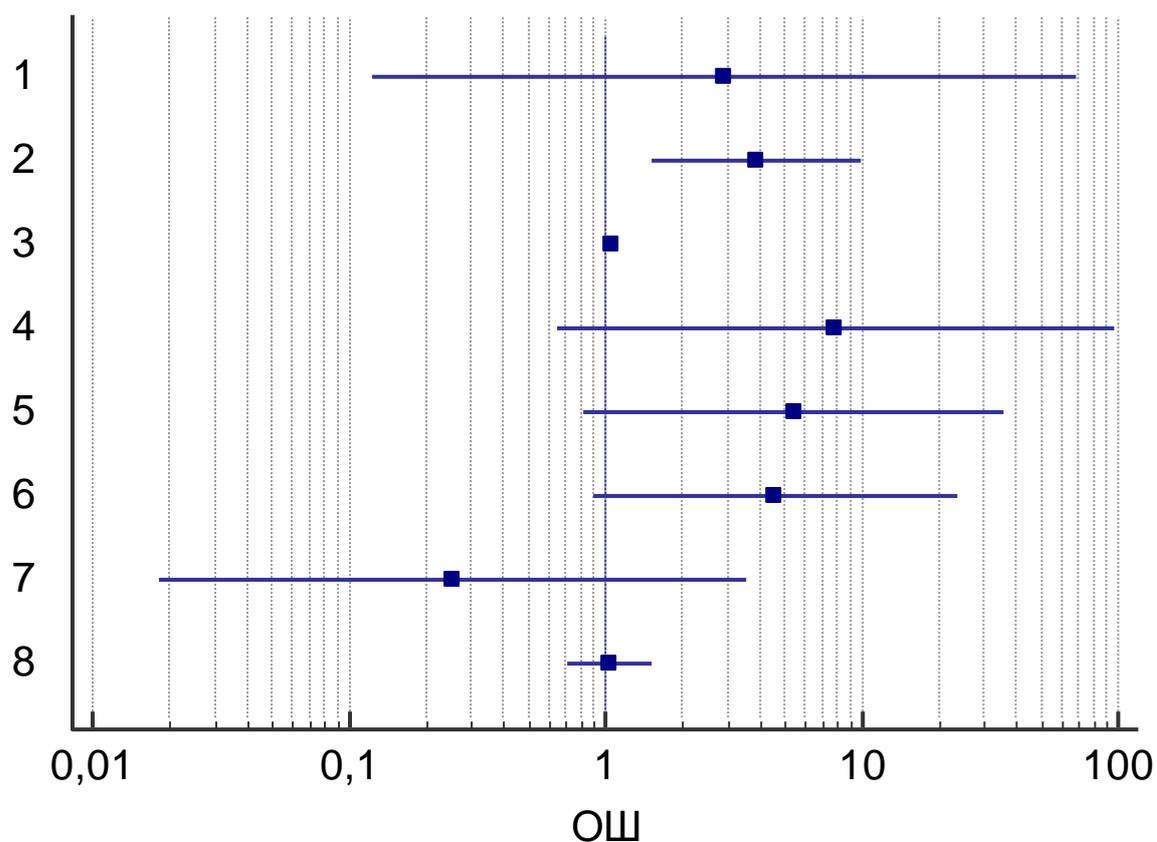


Рисунок 34. Отношение шансов реализации факторов в прогностической модели для критического периода 6 месяцев: 1 – длительность терапии антикоагулянтами, 2 – глюкоза, 3 – щелочная фосфатаза, 4 – коррекция антикоагулянтной терапии, 5 – антибиотикотерапия, 6 – калий, 7 – фосфор, 8 – альбумин.

Из представленных таблицы и видно, что выбранные исследуемые параметры соответствуют критерию воздействия на исходзависимый фактор.

Результатом уравнения множественной логистической регрессии являлось числовое значение ассоциированного критерия. Числовое значение ассоциированного критерия анализировалось в ROC-анализе для определения прогноза по оцениваемой многомерной модели. Модель прогноза изучаемого явления (тромбоз постоянного сосудистого доступа в течение 6 месяцев) по значениям исследуемых параметров формировали с помощью ROC-анализа. Он отражал взаимоотношение чувствительности и специфичности при различных значениях исследуемых факторов в виде характеристической кривой [112].

Чувствительность определяли, как долю истинно положительных случаев определения тромбоза в общем объеме положительных результатов. Специфичность определяли, как долю истинно отрицательных результатов (отсутствие тромбоза) в общем объеме отрицательных показателей.

Значимость прогноза определяли по площади под характеристической кривой AUC (Area Under Curve). Эту площадь оценивали в пределах от 0,5 («бесполезный» тест) до 1,0 («идеальный» тест). Качество полученного прогноза характеризовали по экспертной шкале значений AUC [82] представленной в таблице 17.

Таблица 17 - Интерпретация значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
1,0 – 0,9	отличное качество
0,9 – 0,8	высокое качество
0,8 – 0,7	хорошее качество
0,7 – 0,6	среднее качество
0,6 – 0,5	удовлетворительное качество

Полученные результаты характеризовались высокой чувствительностью и специфичностью. Качество модели расценивалось как «отличное». Результат оценки представлен на рисунке 35.

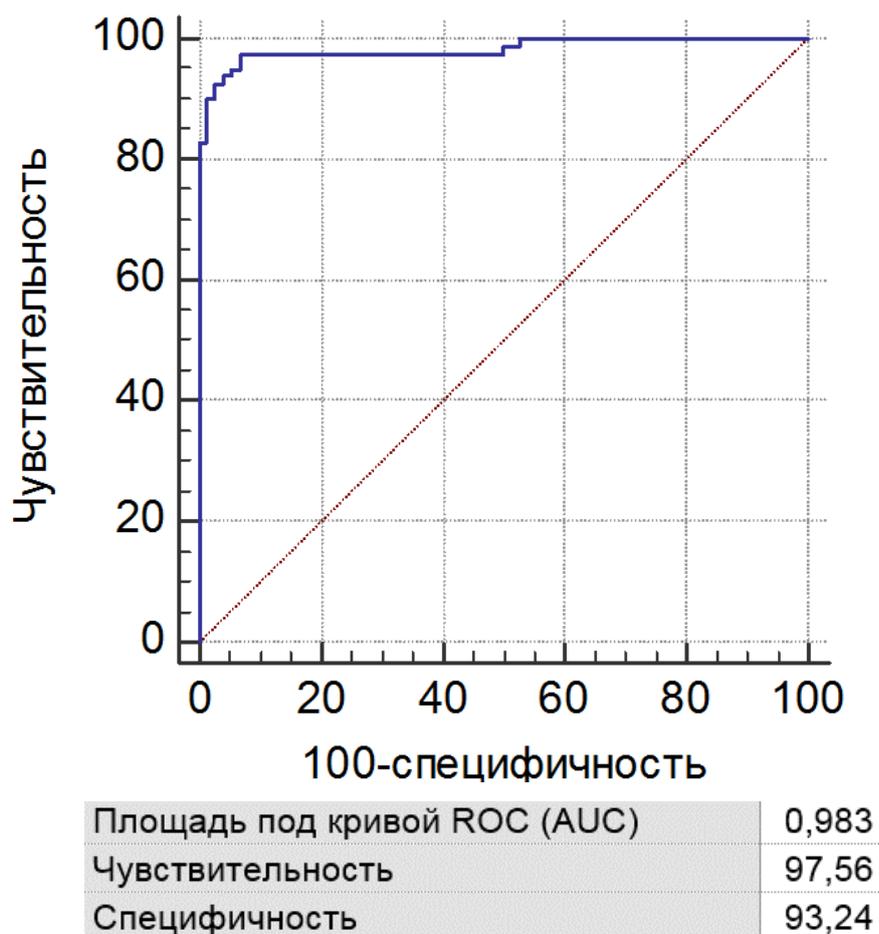


Рисунок 35. ROC-анализ прогностической модели для расчета риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев

Полученный результат ($AUC = 0,983$) свидетельствует о высокой эффективности разработанной модели для прогнозирования риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке функционирования до 6 месяцев. И позволяет с большой долей уверенности спрогнозировать наличие или отсутствие тромбоза в данный критический период.

5.1.3 Создание вероятностной многомерной модели для оценки возможности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года

С учетом малого периода прогноза при формировании предыдущей модели, нарастания количества тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке свыше 6 месяцев, при низком риске тромбоза рассчитанном на период до 6 месяцев, принято решение построить модель на основании исходных данных для прогнозирования риска тромбоза во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года.

Однако, при первичной попытке построения логистической регрессии устойчивой модели не было получено ввиду низкой специфичности и чувствительности полученной модели из-за выпадения исследуемых параметров обусловленной неполноценностью первичной базы данных. В связи с чем произведена вторичная редукция данных, обусловленных ошибками классификации. В результате вторичной редукции в построении логистической регрессии использованы данные 135 наблюдений.

Для построения модели так же, как и в предыдущем случае, использовался метод прямого пошагового исключения с теми же требованиями к конечной модели. Процедура повторялась до выявления окончательной совокупности факторов, входящих в модель.

На основании множественного анализа в конечную модель логистической регрессии для снижения частоты тромбоза в промежутке функционирования постоянного сосудистого доступа от 6 месяцев до 1 года

вошли 8 параметров: диаметр фистульной вены при формировании анастомоза, применение антибиотикотерапии, мочевины крови до и после сеанса диализа, уровень фосфора крови, наличие в анамнезе повторных операций на фистульной вене и причины этих операций, а также применение эритропоэтина. Коэффициент детерминации модели составил: Cox & Snell – 0,51; Nagelkerke – 0,69.

Направленность влияния каждого из предикторов на изучаемое явление оценивалось по знаку коэффициента, так же, как и в предыдущей модели. Результаты вычислений представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Коэффициенты влияния изучаемых факторов в период от 6 месяцев до 1 года.

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка
Фосфор	2,31615	0,71472
Антибиотикотерапия	4,18636	1,03348
Диаметр вены	-0,27359	0,60262
Мочевина до диализа	0,098263	0,092679
Мочевина после диализа	0,053415	0,20179
Повторные операции	4,63464	1,32669
Причина повторных операций	-8,06961	1,88875
Применение эритропоэтина	-0,00023359	0,00012666

При анализе полученных данных выявлено – диаметр фистульной вены находится в обратной зависимости от риска тромбоза, следовательно, чем больше диаметр фистульной вены при формировании анастомоза, тем ниже риск тромбоза. А коэффициент влияния данного параметра равный -0,27359 определяет степень воздействия на факт тромбоза как среднюю (низкую).

Применение профилактической антибиотикотерапии в послеоперационном периоде находится в прямой зависимости от риска тромбоза и, следовательно, отсутствие антибиотикопрофилактики повышает

риск возникновения тромбоза. А коэффициент влияния данного параметра равный 4,18636 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Уровень мочевины крови до диализа имеет прямую зависимость с риском тромбоза. В группе без тромбоза этот показатель был равен $22 \pm 6,1$ ммоль/л, а в группе с тромбозом – $27 \pm 6,7$ ммоль/л. В обеих группах данный показатель значительно превышал возрастные нормы. Хотя различие уровня мочевины составляло всего 5 ммоль/л в сравниваемых группах, данный интервал коррелируется с допустимым диапазоном значений при нормальном значении мочевины крови. Следовательно, можно считать данное различие значимым. Однако коэффициент влияния данного параметра равный 0,098263 определяет степень воздействия на факт тромбоза как низкую.

Уровень мочевины после сеанса диализа так же имеет прямую зависимость с фактом тромбоза. В группе без тромбоза уровень мочевины был $7,8 \pm 2,4$ ммоль/л, а в группе с тромбозом – $9,2 \pm 2,9$ ммоль/л. В первой группе уровень мочевины характеризовался как норма, а вот во второй группе превышал верхнее пороговое значение. Следовательно, достижение нормальных значений уровня мочевины после диализа является благоприятным прогностическим фактором тромбоза фистулы. Хотя коэффициент влияния данного параметра равный 0,053415 и определяет степень воздействия на факт тромбоза как низкую.

Уровень фосфора крови в отличие от модели для периода до 6 месяцев имеет прямую зависимость с фактом тромбоза. В группе без тромбоза он составлял $1,69 \pm 0,3$ ммоль/л, а в группе с тромбозом – $2,21 \pm 0,9$ ммоль/л. В обоих случаях уровень фосфора был выше нормы, но в группе с тромбозом превышал верхнюю границу в 2-3 раза. Из чего можно сделать заключение, что на фоне диализа высокие показатели фосфора крови являются неблагоприятными и способствуют увеличению риска тромбоза.

Коэффициент влияния данного параметра равный 2,31615 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Наличие в анамнезе повторных операций на фистульной вене также имело прямую зависимость с фактом тромбоза и повышало риск тромбоза.

Однако операции, не сопровождавшиеся первоначальным тромбозом, например, из-за высокого сброса по притокам или аневризматического расширения соустья, снижали уровень риска прогнозируемого тромбоза. Коэффициенты влияния этих параметров равные 4,63464 и -8,06961, соответственно, определяют степень их воздействия на факт тромбоза как высокую.

Доза эритропоэтина имела обратную зависимость с фактом тромбоза. В группе без тромбоза средний показатель недельной дозировки эритропоэтина для пациентов с анемией составил 5488 ± 2579 МЕ/кг, а в группе с тромбозом – 4554 ± 2164 МЕ/кг. Таким образом, у пациентов, получающих более высокую дозировку эритропоэтина, при наличии показаний, риск возникновения тромбоза снижался. Коэффициент влияния этого параметр равный -0,00023359 определяет степень воздействия на факт тромбоза как очень низкую. По-видимому, это обусловлено малым количеством наблюдений и узким спектром показаний к назначению данного препарата.

Что бы понять, насколько часто исследуемые параметры в своей совокупности оказывают влияние на факт возникновения тромбоза, так же были рассчитаны отношения шансов реализации используемых в модели факторов. Сводная таблица и сводная Форест-диаграмма вычисленного отношения шансов реализации факторов в прогностической модели для критического промежутка от 6 месяцев до 1 года представлены ниже (см. таблицу 19 и рисунок 36).

Таблица 19 – Отношение шансов реализации факторов в прогностической модели для критического периода от 6 месяцев до 1 года.

Фактор	Отношение шансов	ДИ -95%	ДИ +95%
Фосфор	10,1365	2,4975	41,1407
Антибиотикотерапия	65,7829	8,6775	498,6904
Диаметр вены	0,7606	0,2335	2,4782
Мочевина до диализа	1,1033	0,9200	1,3230
Мочевина после диализа	1,0549	0,7103	1,5666
Повторные операции	102,9913	7,6472	1387,0680
Причина повторных операций	0,0003	0,0000	0,0127
Применение эритропоэтина	0,9998	0,9995	1,0000

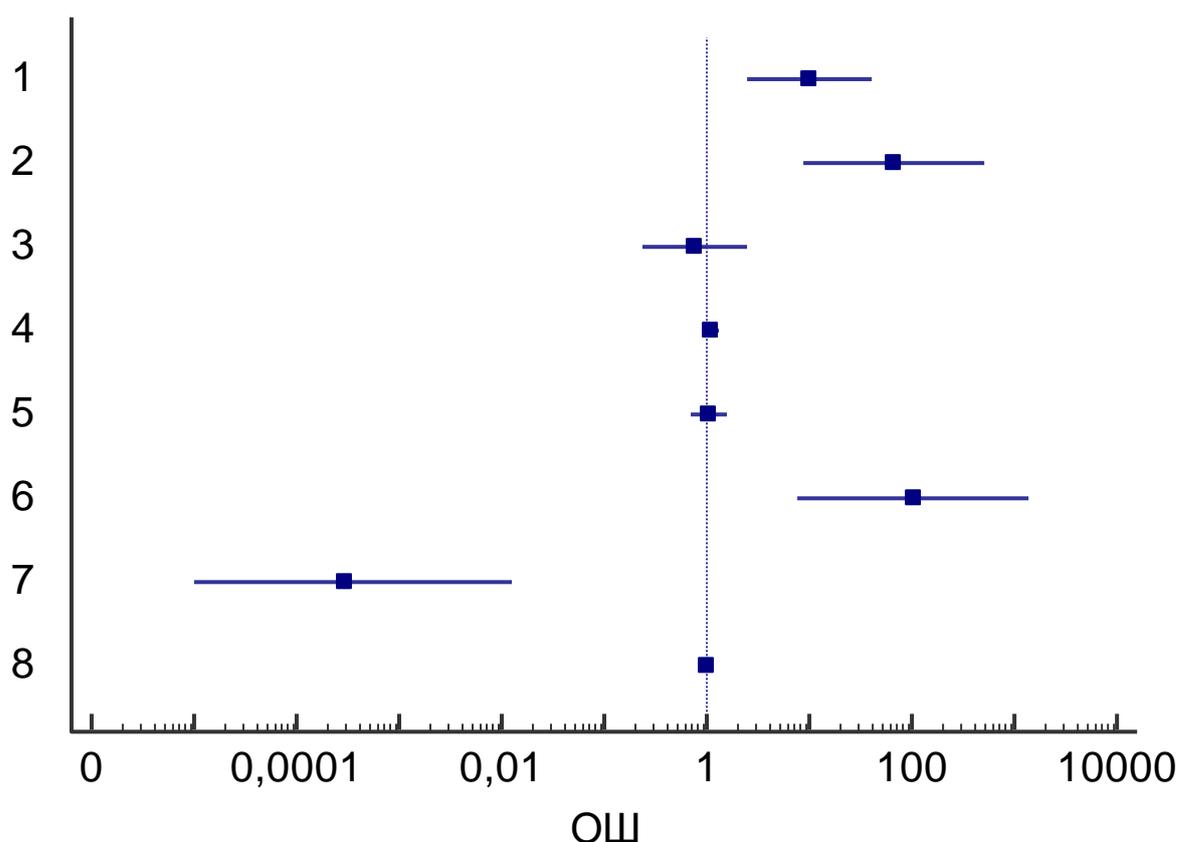


Рисунок 36. Отношение шансов реализации факторов в прогностической модели для критического периода от 6 месяцев до 1 года: 1 – фосфор, 2 – антибиотикотерапия, 3 – диаметр вены, 4 – мочевина до диализа, 5 – мочевина после диализа, 6 – повторные операции, 7 – причина повторных операций, 8 – применение эритропоэтина.

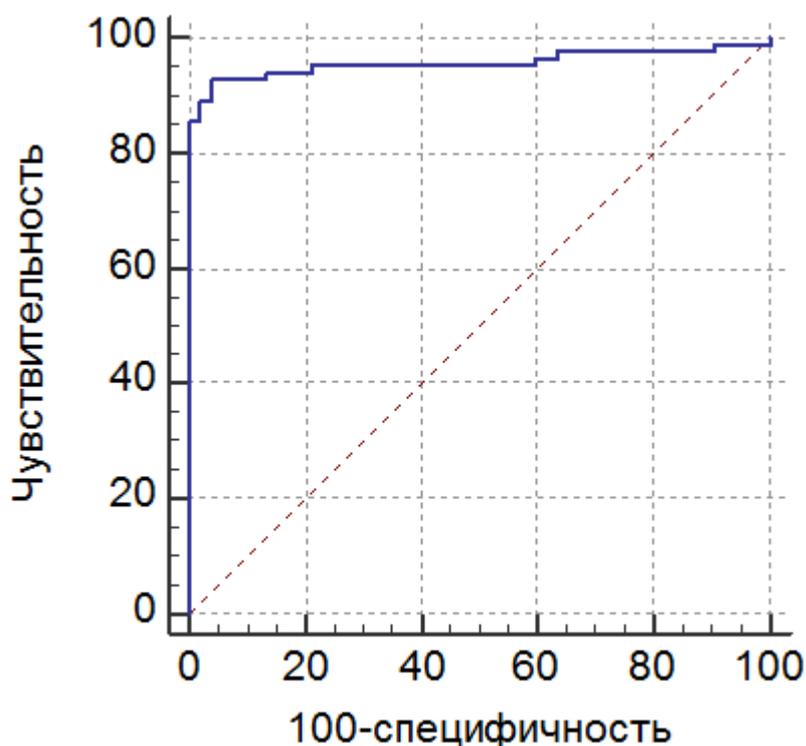
Из представленных графика и таблицы видно, что выбранные исследуемые параметры соответствуют критерию воздействия на исходзависимый фактор.

Результатом уравнения множественной логистической регрессии являлось числовое значение ассоциированного критерия. Числовое значение ассоциированного критерия анализировалось в ROC-анализе для определения прогноза по оцениваемой многомерной модели.

Модель прогноза изучаемого явления (тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке времени от 6 месяцев до 1 года) по значениям исследуемых параметров формировали с помощью ROC-анализа.

По тем же критериям, что использовались для модели критического промежутка времени до 6 месяцев.

На основании данных, полученных в результате построения логистической регрессии, был проведен ROC-анализ. Полученные результаты характеризовались высокой чувствительностью и специфичностью. Качество модели расценивалось как «высокое». Результат оценки представлен на рисунке 37.



Площадь под кривой ROC (AUC)	0,956
Чувствительность	92,77
Специфичность	96,15

Рисунок 37. ROC-анализ прогностической модели для расчета риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года.

Полученный результат ($AUC = 0,956$) свидетельствует о высокой эффективности разработанной модели для прогнозирования риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке функционирования от 6 месяцев до 1 года. Однако с учетом низкого коэффициента детерминации модели прогнозирование вероятности тромбоза на столь долгий срок при

получении лишь периоперационных данных без детальной оценки состояния сосудистого русла в динамике требует более углубленного изучения.

5.2 Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и оценка его эффективности

На основании вероятностной многомерной модели для оценки возможности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев создано изобретение. Изобретение относится к области медицины, а именно к диагностическим способам в сердечно-сосудистой хирургии, нефрологии и гемодиализе.

Существуют методы оценки состояния [79] и прогноза тромбоза постоянного сосудистого доступа, обусловленные во многом клинической картиной [68] или на основе ресурсозатратных процедур [123].

Недостатком указанных способов является низкая объективность.

Целью предлагаемого нами способа является увеличение точности и объективности прогноза формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа на основе многомерного статистического моделирования для объективного выбора ряда анамнестических, физикальных и лабораторных данных: концентрации глюкозы крови, щелочной фосфатазы крови, калия крови, фосфора крови, уровня альбумина крови при поступлении пациента, а также предполагаемой длительности антикоагулянтной терапии в днях, предполагаемой коррекции дозировки антикоагулянтов, предполагаемого применения антибиотиков в послеоперационном периоде.

Поставленная цель достигается тем, что рассчитывают риск формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев (РТПСД₆) по формуле:

$$\text{РТПСД}_6 = \text{константа} + \text{ЗнП}_1 \times \text{ГлК} + \text{ЗнП}_2 \times \text{ЩФК} + \text{ЗнП}_3 \times \text{КалК} + \text{ЗнП}_4 \times \text{ФосК} + \text{ЗнП}_5 \times \text{АлК} + \text{ЗнП}_6 \times \text{ДлА} + \text{ЗнП}_7 \times \text{КорА} + \text{ЗнП}_8 \times \text{АБ}, \text{ где}$$

константа данной совокупности = -508,6912;

ГлК – уровень глюкозы крови, ммоль/л;

ЩФК – уровень щелочной фосфатазы крови, ЕД/л;

КалК – уровень калия крови, ммоль/л;

ФосК – уровень фосфора крови, ммоль/л;

АлК – уровень альбумина крови, г/л;

ДлА – предполагаемая длительность антикоагулянтной терапии в днях:

101 – менее или равно 10 дням, 102 – более 10 дней;

КорА – предполагаемая коррекция дозировки антикоагулянтов: 101 – нет, 102 – да;

АБ – предполагаемое применение антибиотиков: 101 – нет, 102 – да;

ЗнП_{1...8} – наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной:

$$\text{ЗнП}_1 = 1,350970;$$

$$\text{ЗнП}_2 = 0,062998;$$

$$\text{ЗнП}_3 = 1,522430;$$

$$\text{ЗнП}_4 = -1,376760;$$

$$\text{ЗнП}_5 = 0,034891;$$

$$\text{ЗнП}_6 = 1,058040;$$

$$\text{ЗнП}_7 = 2,064900;$$

$$\text{ЗнП}_8 = 1,697130.$$

Если значения РТПСД₆ больше или равен 0,17135424, то прогнозируют высокий риск развития тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке до 6 месяцев.

Новизна предлагаемого решения заключается в том, что впервые у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, проводят прогнозирование формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа сроком до 6 месяцев при помощи расчёта точки отсечения и площади под кривой на соответствующих значениях чувствительности и специфичности.

Технические решения, имеющие признаки, совпадающие с отличительными признаками предлагаемого нами способа, не выявлены, что

позволяет сделать вывод о соответствии предлагаемого способа критерию «изобретательский уровень».

Удалось определить наиболее значимые параметры, разделяющие выборку на группы и позволившие выявить наличие или отсутствие риска по развитию тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 6 месяцев у пациентов, получающими лечение программным гемодиализом. Данные логистической регрессии по вошедшим в модель данным отображены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты логистической регрессии

Переменная	Бета- коэффициент. β	Стандартная ошибка бета-коэффициента	Вероятность ошибки. p
Длительность терапии	1,05804	1,61222	0,5117
Глюкоза	1,35097	0,48133	0,0050
Коррекция антикоагулянтной терапии	2,06490	1,27422	0,1051
Щелочная фосфатаза	0,062998	0,012305	<0,0001
Калий	1,52243	0,83416	0,0680
Фосфор	-1,37676	1,34379	0,3056
Антибиотикотерапия	1,69713	0,96287	0,0780
Альбумин	0,034891	0,19468	0,8578
Константа	-508,6912		

При этом значимость модели составила $p < 0,0001$. Прогностическая мощность, выраженная коэффициентом конкордации 98,3%.

Для предсказания степени риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 6 месяцев в группах лечения пациентов основываясь на полученных данных, создано и решено уравнение логистической регрессии:

$RTPCD_6 = \text{константа} + ZnP_1 \times \text{ГЛК} + ZnP_2 \times \text{ЩФК} + ZnP_3 \times \text{КалК} + ZnP_4 \times \text{ФосК} + ZnP_5 \times \text{АлК} + ZnP_6 \times \text{ДлА} + ZnP_7 \times \text{КорА} + ZnP_8 \times \text{АБ}$, где

константа данной совокупности = -508,6912;

ГЛК – уровень глюкозы крови, ммоль/л;

ЩФК – уровень щелочной фосфатазы крови, ЕД/л;

КалК – уровень калия крови, ммоль/л;

ФосК – уровень фосфора крови, ммоль/л;

АлК – уровень альбумина крови, г/л;

ДлА – предполагаемая длительность антикоагулянтной терапии в днях:

101 – менее или равно 10 дням, 102 – более 10 дней;

КорА – предполагаемая коррекция дозировки антикоагулянтов: 101 – нет, 102 – да;

АБ – предполагаемое применение антибиотиков: 101 – нет, 102 – да;

$ZnP_{1..8}$ – наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной:

$ZnP_1 = 1,350970$;

$ZnP_2 = 0,062998$;

$ZnP_3 = 1,522430$;

$ZnP_4 = -1,376760$;

$ZnP_5 = 0,034891$;

$ZnP_6 = 1,058040$;

$ZnP_7 = 2,064900$;

$ZnP_8 = 1,697130$.

ROC-анализ, выявил, что чувствительность методики равна 97,56%, а специфичность 93,24%. Площадь же под характеристической кривой оказалась равной 0,983, что указывало на хорошее качество модели. С практической целью была вычислена точка отсечения, им оказался уровень более 0,17135424. Индекс Юдена равнялся 0,9080. График зависимости Чувствительность / 100-Специфичность представлен на рисунке 38.

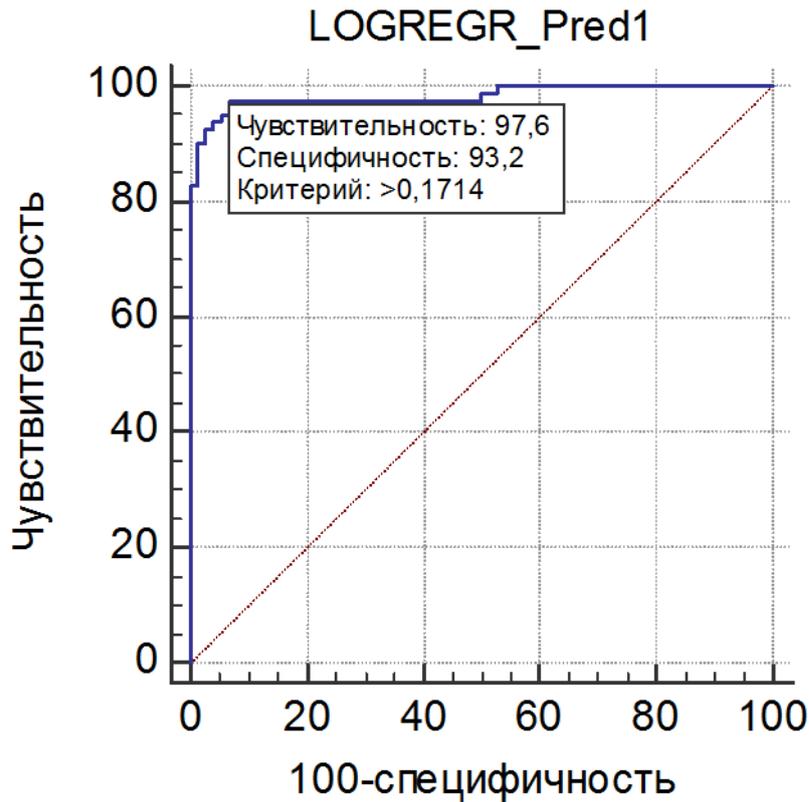


Рисунок 38. График зависимости Чувствительность / 100-Специфичность прогностической модели для расчета риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев

Используя полученное значение точки отсечения при решении представленного уравнения у пациентов, получающих лечение методом программного гемодиализа, происходит минимизация риска тромбоза постоянного сосудистого доступа за счет выбора адекватного метода лечения.

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом: у каждого госпитализируемого пациента при поступлении производят учет данных о: концентрации глюкозы крови (ГлК), щелочной фосфатазы крови (ЩФК), калия крови (КалК), фосфора крови (ФосК), альбумина крови (АлК) при поступлении пациента, а также предполагаемой длительности антикоагулянтной терапии в днях (ДлА), предполагаемой коррекции дозировки антикоагулянтов (КорА), предполагаемого применения антибиотиков в послеоперационном периоде (АБ) отличающийся тем, что

рассчитывают прогностический коэффициент (РТПСД₆) по формуле:

$$\text{РТПСД}_6 = \text{константа} + \text{ЗнП}_1 \times \text{ГлК} + \text{ЗнП}_2 \times \text{ЩФК} + \text{ЗнП}_3 \times \text{КалК} + \text{ЗнП}_4 \times \text{ФосК} + \text{ЗнП}_5 \times \text{АлК} + \text{ЗнП}_6 \times \text{ДлА} + \text{ЗнП}_7 \times \text{КорА} + \text{ЗнП}_8 \times \text{АБ}.$$

Если значения РТПСД₆ больше или равны 0,17135424, то прогнозируют высокий риск формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке до 6 месяцев.

Предлагаемый способ наглядно иллюстрируется следующими примерами его клинического использования:

Клинический случай 1.

Пациент У., 66 лет. Основной диагноз Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4. Первичный нефросклероз. Хроническая почечная недостаточность 5 стадии. Требуется проведение лечения методом программного гемодиализа. Диализной комиссией рекомендовано формирование первичной артериовенозной фистулы. По данным УЗДС сосудов левой верхней конечности диаметр лучевой артерии в нижней трети предплечья – 2,6 мм, средней трети предплечья – 2,8 мм, верхней трети предплечья – 3,0 мм. Диаметр вены цефалика в нижней трети предплечья – 3,0 мм, средней трети предплечья – 3,2 мм, верхней трети предплечья – 3,2 мм. Температура 36,8 °С градусов. Объективно: кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Грудная клетка симметрична, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 74–78 в минуту, АД 130/80 мм.рт.ст. Другие органы и системы без особенностей. На ЭКГ синусовый ритм, горизонтальная ЭОС. Общеклинический анализ крови при поступлении: эритроциты $4 \times 10^{12}/\text{л}$, НВ 126 г/л, лейкоциты $8,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 23 мм/час. Биохимическое исследование крови: билирубин 4,9 мкмоль/л, общий белок 55,3 г/л, АсАТ 12 ЕД/л, АлАТ 11,9 ЕД/л, мочевины 28,9 ммоль/л, глюкоза крови 6,1 ммоль/л, калий 5,4 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, хлор 101,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 94 ЕД/л, альбумин 37 г/л, фосфор 2,7 ммоль/л. Выполнена оценка риска тромбоза постоянного сосудистого доступа

в период до 6 месяцев путем решения уравнения логистической регрессии, с учетом предполагаемой длительности антикоагулянтной терапии менее 10 дней, отсутствия её коррекции и применения антибиотикотерапии в профилактической дозировке в послеоперационном периоде:

$$РТПСД_6 = -508,6912 + 1,35097 \times 6,1 + 0,062998 \times 94 + 1,52243 \times 5,4 - 1,37676 \times 2,7 + 0,034891 \times 37 + 1,05804 \times 101 + 2,0649 \times 101 + 1,69713 \times 101 = -1,85149$$

Полученное значение не превышает 0,17135424, что свидетельствует о том, что риск формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев низкий и следовало применить порядок действий согласно разработанного алгоритма см. рисунок 40.

Данные расчета подтверждены клинически, а именно сохранением проходимости артериовенозной фистулы на протяжении 6 месяцев без осложнений в виде тромбоза.

Клинический случай 2.

Пациент В., 60 лет. Основной диагноз Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз. Хроническая почечная недостаточность 5 стадии. Требуется проведение лечения методом программного гемодиализа. Диализной комиссией рекомендовано формирование первичной артериовенозной фистулы. По данным УЗДС сосудов левой верхней конечности диаметр лучевой артерии в нижней трети предплечья – 2,6 мм, средней трети предплечья – 2,7 мм, верхней трети предплечья – 2,7 мм. Диаметр вены цефалика в нижней трети предплечья – 3,0 мм, средней трети предплечья – 3,0 мм, верхней трети предплечья – 3,2 мм. Температура 36,6 °С градусов. Объективно: кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Грудная клетка симметрична, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 76–80 в минуту, АД 130/80 мм.рт.ст. Другие органы и системы без особенностей. На ЭКГ синусовый ритм, горизонтальная ЭОС. Общеклинический анализ крови при поступлении: эритроциты $3 \times 10^{12}/л$, НВ 115 г/л, лейкоциты $8,0 \times 10^9/л$, СОЭ 15 мм/час. Биохимическое исследование

крови: билирубин 5,9 мкмоль/л, общий белок 60,2 г/л, АсАТ 15 ЕД/л, АлАТ 12,9 ЕД/л, мочевины 29,0 ммоль/л, глюкоза крови 4,8 ммоль/л, калий 5,7 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, хлор 100 ммоль/л, щелочная фосфатаза 173 ЕД/л, альбумин 40 г/л, фосфор 2,02 ммоль/л. Выполнена оценка риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев путем решения уравнения логистической регрессии, с учетом предполагаемой длительности антикоагулянтной терапии менее 10 дней, отсутствия её коррекции и применения антибиотикотерапии в профилактической дозировке в послеоперационном периоде :

$$\begin{aligned}
 \text{РТПСД}_6 = & -508,6912 + 1,35097 \times 4,8 + 0,062998 \times 173 + 1,52243 \times 5,7 - \\
 & 1,37676 \times 2,02 + 0,034891 \times 40 + 1,05804 \times 101 + 2,0649 \times 101 + 1,69713 \times 101 \\
 = & 2,8116158
 \end{aligned}$$

Полученное значение превышает 0,17135424 что свидетельствует о том, что риск формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев высокий и следовало применить порядок действий согласно разработанного алгоритма см. рисунок 40.

Данные расчета подтверждены клинически, а именно отсутствием проходимости артериовенозной фистулы на протяжении 6 месяцев с осложнением в виде тромбоза на 4 месяце функционирования. Пациенту потребовалось оперативное лечение в виде формирования артериовенозной фистулы в верхней трети предплечья.

5.3 Способ прогнозирования риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и оценка его эффективности

На основании вероятностной многомерной модели для оценки возможности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года создано изобретение. Изобретение относится к области медицины, а именно к диагностическим способам в сердечно-сосудистой хирургии, нефрологии и гемодиализе.

Существуют методы оценки состояния [79] и прогноза тромбоза постоянного сосудистого доступа, обусловленные во многом клинической картиной [68] или на основе ресурсозатратных процедур [123].

Недостатком указанных способов является низкая объективность.

Наиболее близким аналогом к предлагаемому решению (прототипом) является Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев у пациентов, находящихся на программном гемодиализе по Н.С. Нощенко и соавт. (патент РФ на изобретение № 2711995). Сущность способа состоит в том, что у каждого госпитализируемого пациента при поступлении в стационар производят учет данных о концентрации глюкозы крови (ГлК), щелочной фосфатазы крови (ЩФК), калия крови (КалК), фосфора крови (ФосК), альбумина крови (АлК) при поступлении пациента, а также определяют дополнительные показатели: предполагаемую длительность антикоагулянтной терапии (ДлА), предполагаемую коррекцию дозировки антикоагулянтов (КорА), предполагаемую антибиотикотерапию в послеоперационном периоде (АБ). Затем рассчитывают прогностический коэффициент (РТПСД₆) как классификационное значение уравнения регрессии по формуле:

$$\text{РТПСД}_6 = \text{константа} + \text{ЗнП}_1 \times \text{ГлК} + \text{ЗнП}_2 \times \text{ЩФК} + \text{ЗнП}_3 \times \text{КалК} + \\ + \text{ЗнП}_4 \times \text{ФосК} + \text{ЗнП}_5 \times \text{АлК} + \text{ЗнП}_6 \times \text{ДлА} + \text{ЗнП}_7 \times \text{КорА} + \text{ЗнП}_8 \times \text{АБ}.$$

Если значение РТПСД₆ больше или равно 0,17135424, то прогнозируют высокий риск формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке до 6 месяцев.

Недостатком указанного способа является недостаточная дальность прогноза.

Целью предлагаемого нами способа является увеличение длительности, точности и объективности прогноза тромбоза постоянного сосудистого доступа на основе многомерного статистического моделирования проводится учет следующих данных пациента: диаметра фистульной вены при

формировании анастомоза (ДВ), уровня мочевины крови до (М0) и после сеанса гемодиализа (М1), уровня фосфора в биохимическом анализе крови (Фос), а так же определяют дополнительные показатели: наличие повторных операций (ПовтО) на постоянном сосудистом доступе и их причины (ПричО), предполагаемую антибиотикотерапию в послеоперационном периоде (АБ) и дозировку эритропоэтина в комплексной терапии анемии (Эрит).

Поставленная цель достигается тем, рассчитывают риск формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года (РТПСД₁₂) как классификационное значение уравнения регрессии по формуле:

$$\text{РТПСД}_{12} = \text{константа} + \text{ЗнП}_1 \times \text{Фос} + \text{ЗнП}_2 \times \text{М0} + \text{ЗнП}_3 \times \text{М1} + \text{ЗнП}_4 \times \text{АБ} + \text{ЗнП}_5 \times \text{ДВен} + \text{ЗнП}_6 \times \text{ПовтО} + \text{ЗнП}_7 \times \text{ПричО} + \text{ЗнП}_8 \times \text{Эрит}, \text{ где}$$

константа данной совокупности = - 54,89547;

Фос – уровень фосфора крови, ммоль/л;

М0 – уровень мочевины крови до сеанса диализа, ммоль/л;

М1 – уровень мочевины крови после сеанса диализа, ммоль/л;

АБ – применение антибиотиков в послеоперационном периоде: 101 – нет, 102 – да;

ДВен – диаметр фистульной вены при формировании анастомоза: 101 – менее или равный 2 мм, 102 – больше 2 мм;

ПовтО – наличие повторных операций: 101 – нет, 102 – да;

ПричО – причина повторных операций: 101 – тромбоз при стенозе, 102 – тромбоз при аневризме;

Эрит – дозировка эритропоэтина: МЕ;

ЗнП_{1...8} – наблюдаемое значение для соответствующей переменной: ЗнП₁ = 2,31615000; ЗнП₂ = 0,09826000; ЗнП₃ = 0,05341500; ЗнП₄ = 4,18636000; ЗнП₅ = - 0,27359000; ЗнП₆ = 4,63464000; ЗнП₇ = - 8,069600; ЗнП₈ = - 0,00023359 – наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной; и, если значения РТПСД₁₂ больше или равен 0,560079643, то прогнозируют высокий

риск развития тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке от 6 месяцев до 1 года.

Новизна предлагаемого решения заключается в том, что впервые у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, проводят прогнозирование тромбоза постоянного сосудистого доступа сроком от 6 месяцев до 1 года при помощи расчёта точки отсечения и площади под кривой на соответствующих значениях чувствительности и специфичности.

Технические решения, имеющие признаки, совпадающие с отличительными признаками предлагаемого нами способа, не выявлены, что позволяет сделать вывод о соответствии предлагаемого способа критерию «изобретательский уровень».

Удалось определить наиболее значимые параметры, разделяющие выборку на группы и позволившие выявить наличие или отсутствие риска по развитию тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок от 6 месяцев до 1 года у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Данные логистической регрессии по вошедшим в модель данным отображены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты логистической регрессии

Переменная	Бета– коэффициент. β	Стандартная ошибка бета–коэффициента	Вероятность ошибки. р
Фосфор	2,31615	0,71472	0,0012
Применение антибиотика	4,18636	1,03348	0,0001
Диаметр вены	-0,27359	0,60262	0,6498
Мочевина до диализа	0,098263	0,092679	0,2890
Мочевина после диализа	0,053415	0,20179	0,7912
Повторные операции	4,63464	1,32669	0,0005
Причина повторных операций	-8,06961	1,88875	<0,0001
Дозировка эритропоетина	-0,00023359	0,00012666	0,0651
Константа	-54,89547		

При этом значимость модели составила $p < 0,0001$. Прогностическая мощность, выраженная коэффициентом конкордации 95,6%.

Для прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок от 6 месяцев до 1 года в группах лечения пациентов основываясь на полученных данных, создано и решено уравнение логистической регрессии:

$$РТПСД_{12} = \text{константа} + ЗнП_1 \times \text{Фос} + ЗнП_2 \times М0 + ЗнП_3 \times М1 + ЗнП_4 \times \text{АБ} + ЗнП_5 \times \text{ДВен} + ЗнП_6 \times \text{ПовтО} + ЗнП_7 \times \text{ПричО} + ЗнП_8 \times \text{Эрит}, \text{ где}$$

константа данной совокупности = – 54,89547;

Фос – уровень фосфора крови, ммоль/л;

М0 – уровень мочевины крови до сеанса диализа, ммоль/л;

М1 – уровень мочевины крови после сеанса диализа, ммоль/л;

АБ – применение антибиотиков в послеоперационном периоде: 101 – нет, 102 – да;

ДВен – диаметр фистульной вены при формировании анастомоза: 101 – менее или равный 2 мм, 102 – больше 2 мм;

ПовтО– наличие повторных операций: 101 – нет, 102 – да;

ПричО – причина повторных операций: 101 – тромбоз при стенозе, 102 – тромбоз при аневризме;

Эрит – дозировка эритропоетина: МЕ;

$Z_{нП_{1...8}}$ – наблюдаемое значение для соответствующей переменной: $Z_{нП_1} = 2,31615000$; $Z_{нП_2} = 0,09826000$; $Z_{нП_3} = 0,05341500$; $Z_{нП_4} = 4,18636000$; $Z_{нП_5} = - 0,27359000$; $Z_{нП_6} = 4,63464000$; $Z_{нП_7} = - 8,069600$; $Z_{нП_8} = - 0,00023359$ – наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной; и, если значения $РТПСД_{12}$ больше или равен 0,560079643, то прогнозируют высокий риск развития тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке от 6 месяцев до 1 года.

ROC–анализ, выявил, что чувствительность методики равна 92,77%, а специфичность 96,15%. Площадь же под характеристической кривой оказалась равной 0,956, что указывало на хорошее качество модели. С практической целью была вычислена точка отсечения, им оказался уровень более 0,560079643. Индекс Юдена равнялся 0,8892. График зависимости Чувствительность / 100-Специфичность представлен на рисунке 39.

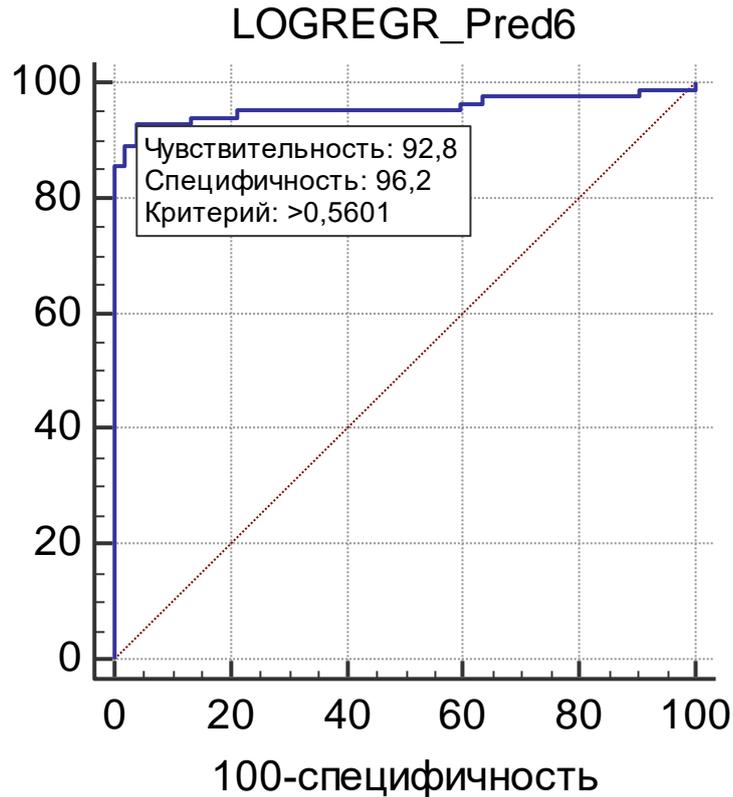


Рисунок 39. График зависимости Чувствительность / 100-Специфичность прогностической модели для расчета риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев

Используя полученное значение точки отсечения при решении представленного уравнения у пациентов, получающих лечение методом программного гемодиализа, происходит минимизация риска тромбоза постоянного сосудистого доступа за счет выбора адекватного метода лечения.

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом: у каждого госпитализируемого пациента при поступлении производят учет данных о: диаметре фистульной вены при формировании анастомоза (ДВ), применения антибиотиков в послеоперационном периоде (АБ), наличия повторных операций (ПовтО) на постоянном сосудистом доступе и их причины (ПричО), уровне мочевины крови до (Мо) и после сеанса гемодиализа (М1), уровне фосфора в биохимическом анализе крови (Фос) и дозировке эритропоэтина в комплексной терапии анемии (Эрит) отличающийся тем, что

рассчитывают прогностический коэффициент (РТПСД₁₂) по формуле:

$$\text{РТПСД}_{12} = \text{константа} + \text{ЗнП}_1 \times \text{Фос} + \text{ЗнП}_2 \times \text{М0} + \text{ЗнП}_3 \times \text{М1} + \text{ЗнП}_4 \times \text{АБ} + \text{ЗнП}_5 \times \text{ДВен} + \text{ЗнП}_6 \times \text{ПовтО} + \text{ЗнП}_7 \times \text{ПричО} + \text{ЗнП}_8 \times \text{Эрит},$$

если значения РТПСД₁₂ больше или равны 0,560079643, то прогнозируют высокий риск развития тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке от 6 месяцев до 1 года.

Предлагаемый способ наглядно иллюстрируется следующими примерами его клинического использования:

Клинический случай 3.

Пациент В., 62 года. Основной диагноз Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4. Первичный нефросклероз. Хроническая почечная недостаточность 5 стадии. Требуется проведение лечения методом программного гемодиализа. Диализной комиссией рекомендовано формирование первичной артериовенозной фистулы. По данным УЗДС сосудов левой верхней конечности диаметр лучевой артерии в нижней трети предплечья – 2,6 мм, средней трети предплечья – 2,8 мм, верхней трети предплечья – 3,0 мм. Диаметр вены цефалика в нижней трети предплечья – 3,0 мм, средней трети предплечья – 3,2 мм, верхней трети предплечья – 3,2 мм. Температура 36,7 °С градусов. Объективно: кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Грудная клетка симметрична, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 76–78 в минуту, АД 130/80 мм.рт.ст. Другие органы и системы без особенностей. На ЭКГ синусовый ритм, горизонтальная ЭОС. Общеклинический анализ крови при поступлении: эритроциты $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, НВ 126 г/л, лейкоциты $8,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 23 мм/час. Биохимическое исследование крови: билирубин 4,9 мкмоль/л, общий белок 55,3 г/л, АсАТ 12 ЕД/л, АлАТ 11,9 ЕД/л, мочевины до сеанса диализа 20,3 ммоль/л, после 6,2 ммоль/л, глюкоза крови 3,1 ммоль/л, калий 5,5 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, хлор 101,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 80 ЕД/л, альбумин 42 г/л, фосфор 1,7 ммоль/л. Выполнена оценка риска тромбоза

постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года путем решения уравнения логистической регрессии, с учетом отсутствия повторных операций и отсутствия применения антибиотикотерапии в профилактической дозировке в послеоперационном периоде, эритропоэтин не применялся:

$$\text{РТПСД}_{12} = -54,89547 + 2,31615000 \times 1,7 + 0,09826300 \times 20,3 + 0,05341500 \times 6,2 + 4,18636000 \times 101 - 0,27359000 \times 102 + 4,63464000 \times 101 - 8,06961000 \times 101 - 0,00023359 \times 0 = -0,52357$$

Полученное значение не превышает 0,560079643, что свидетельствует о том, что риск тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года низкий.

Данные расчета подтверждены клинически, а именно сохранением проходимости артериовенозной фистулы на протяжении 1 года без осложнений в виде тромбоза.

Клинический случай 4.

Пациент З., 60 лет. Основной диагноз Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз. Хроническая почечная недостаточность 5 стадии. Требуется проведение лечения методом программного гемодиализа. Диализной комиссией рекомендовано формирование первичной артериовенозной фистулы. По данным УЗДС сосудов левой верхней конечности диаметр лучевой артерии в нижней трети предплечья – 2,6 мм, средней трети предплечья – 2,7 мм, верхней трети предплечья – 2,7 мм. Диаметр вены цефалика в нижней трети предплечья – 3,0 мм, средней трети предплечья – 3,0 мм, верхней трети предплечья – 3,2 мм. Температура 36,6 °С градусов. Объективно: кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Грудная клетка симметрична, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 76–80 в минуту, АД 130/80 мм.рт.ст. Другие органы и системы без особенностей. На ЭКГ синусовый ритм, горизонтальная ЭОС. Общеклинический анализ крови при поступлении: эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$,

НВ 110 г/л, лейкоциты $8,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 15 мм/час. Биохимическое исследование крови: билирубин 5,9 мкмоль/л, общий белок 60,2 г/л, АсАТ 15 ЕД/л, АлАТ 12,9 ЕД/л, мочевины до диализа 27,3 ммоль/л, мочевины после диализа 9,9 ммоль/л, глюкоза крови 6,5 ммоль/л, калий 7,7 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, хлор 100 ммоль/л, щелочная фосфатаза 168 ЕД/л, альбумин 39 г/л, фосфор 2,45 ммоль/л. Выполнена оценка риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев путем решения уравнения логистической регрессии, с учетом отсутствия повторных операций и отсутствия применения антибиотикотерапии в профилактической дозировке в послеоперационном периоде:

$$\text{РТПСД}_{12} = -54,89547 + 2,31615000 \times 2,45 + 0,09826300 \times 27,3 + 0,05341500 \times 9,9 + 4,18636000 \times 101 - 0,27359000 \times 102 + 4,63464000 \times 101 - 8,06961000 \times 101 - 0,00023359 \times 3500 = 1,268238$$

Полученное значение превышает 0,560079643, что свидетельствует о том, что риск тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года высокий.

Данные расчета подтверждены клинически, а именно отсутствием проходимости артериовенозной фистулы на протяжении 1 года с осложнением в виде тромбоза на 7 месяце функционирования. Пациенту потребовалось оперативное лечение в виде формирования артериовенозной фистулы в верхней трети предплечья.

5.4 Оценка эффективности разработанного метода

Для проверки эффективности разработанного нами метода оценки риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 1 года была набрана контрольная группа пациентов в количестве 30 человек. В данную группу вошли 24 пациента с первично сформированной АВФ и 6 пациентов, перенесших тромбоз АВФ.

Каждому пациенту был рассчитан коэффициент риска тромбоза в срок до 6 месяцев и в срок до 12 месяцев. Таблица исходных параметров пациентов и расчетные коэффициенты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Исходные параметры и расчетные коэффициенты контрольной группы пациентов

№ пациента	ГЛК	ЩФК	КалК	ФосК	АлК	ДЛА	КорА	АБ	М0	М1	Двен	ПовтО	ПричО	Эрит	Риск 6 месяцев	Риск 12 месяцев
1	3,8	92	5,4	1,4	37	101	101	102	10,8	7,7	102	101	0	0	-1,6391054	820,6993215
2	3,3	95	5,7	1,4	25	101	101	102	20,3	3,6	102	101	0	0	-2,0392784	819,373292
3	3,1	92	5,7	1,3	38	101	101	102	14,4	5,8	102	101	0	0	-2,0243264	819,922365
4	4,4	90	5,6	1,1	35	101	101	102	15,8	7	102	101	0	0	-0,3172547	820,1218715
5	3,6	57	4,9	1,4	37	101	101	102	18,1	8,4	102	101	0	0	-4,8479092	821,7442015
6	4,4	95	5,3	1,3	36	101	101	102	13,1	9,5	102	101	0	0	-0,7165226	821,7014975
7	3,6	94	5,9	2,0	40	101	101	102	31,7	5,7	102	101	0	0	-1,7159362	823,0280225
8	3,8	99	5,2	1,7	38	101	101	102	11,1	7	102	101	0	0	-1,9082776	821,0960625
9	3,5	80	5,4	1,6	37	101	101	102	12,5	11,2	102	101	0	0	-3,0619568	823,175957
10	2,8	95	4,4	1,7	41	101	101	102	14,7	10,1	102	101	0	0	-4,5556726	822,989856
11	3,4	90	5,4	1,4	36	101	101	102	19,2	5,9	102	101	0	0	-2,3506589	820,586397
12	4,7	96	4,6	1,5	37	101	101	102	14,7	8,5	102	101	0	0	-1,5681632	821,810955
13	4,4	94	5,3	1,6	37	101	101	102	17,4	9,1	102	101	0	0	-1,14389	822,582039
14	4,1	97	5,9	1,7	37	101	101	102	17,3	7,5	102	101	0	0	-0,6394754	822,041834
15	3,3	90	5,7	2,5	35	101	101	102	17,7	9,7	102	101	0	0	-3,5543078	824,970219
16	2,8	66	5,0	1,7	35	101	101	102	14,6	9,8	102	101	0	0	-5,7611082	822,958754
17	4,2	91	5,7	1,8	38	101	101	102	19,2	7,3	102	101	0	0	-1,1932642	822,1911825
18	3,7	100	4,7	1,5	36	101	101	102	16,9	6,2	102	101	0	0	-2,4809512	820,6827745
19	3,7	100	5,5	1,5	36	101	101	102	12,6	7,3	102	101	0	0	-1,2630072	820,8478215
20	4,8	226	5,4	1,5	37	101	101	102	19	10,7	102	101	0	0	7,9608502	823,4317645
21	2,4	96	4,7	1,7	38	101	101	102	22,4	6,5	102	101	0	0	-4,667239	821,8003565
22	6,50	94	6,4	2,1	37	101	101	102	33,7	6,6	102	101	0	0	2,7207428	823,9368925
23	3,5	95	5,7	1,6	35	101	101	102	24,7	8,9	102	101	0	0	-1,6817588	823,0766995
24	4,5	92	5,4	1,5	40	101	101	102	22,6	12,1	102	101	0	0	-0,740197	824,463826
25	5,6	98	5,8	1,8	37	101	101	102	17,1	10,7	102	101	102	0	1,215129	0,771231
26	4,2	173	5,1	1,7	37	101	101	102	28,4	14,8	102	101	102	0	3,1756664	3,747323
27	6,40	278	5,8	1,6	38	101	101	102	26,3	10,4	102	101	102	0	13,9320204	1,0749095
28	12,6	153	4,7	1,7	38	101	101	102	17,7	8,3	102	101	102	0	12,6071678	-0,637065
29	4,1	172	5,9	1,9	37	101	101	102	19	8,1	102	101	102	0	3,9063958	-0,2687345
30	4,0	172	5,5	2,0	35	101	101	102	32	10,6	102	101	102	0	2,865285	2,7146045

Пациентам, имевшим низкий риск тромбоза, АВФ была сформирована в нижней трети предплечья. Расчёт риска тромбоза в срок до 12 месяцев пациентам, не имеющих в анамнезе тромбоз АВФ был неточным, ввиду отсутствия у них параметров, применяемых в расчете, и не мог использоваться в прогнозировании.

Пациенты 20, 22, 25, 26, 27, 28, 29 и 30 имели высокий риск тромбоза в срок до 6 месяцев. Пациентам 20 и 22 АВФ должны были сформировать первично в нижней трети предплечья, однако высокий риск тромбоза в срок

до 6 месяцев указывал на скорую несостоятельность данного доступа. Этим пациентам был изменен уровень наложения АВФ – фистула была сформирована первично в верхней трети предплечья

Пациенты 25-30 имели в анамнезе тромбоз АВФ. Данный тромбоз развился на фоне аневризматического постпункционного расширения фистульной вены в результате гемодиализа. Применение расчета риска тромбоза могло предотвратить дисфункцию ПСД у данных пациентов.

В свою очередь прогноз сроком до 12 месяцев в наблюдениях пациентов имевшим в анамнезе тромбоз ПСД выявил высокий риск тромбоза у пациентов 25, 26, 27 и 30. Этим пациентам была выполнена реконструкция, посредством сформирована АВФ в верхней трети предплечья выше уровня аневризматических изменений вены.

Дальнейшее лечение пациенты получали посредством программного гемодиализа с контролем показателей согласно предложенному алгоритму. В срок до 12 месяцев у данной группы пациентов не возникло тромботических осложнений со стороны ПСД.

С учетом малого количества наблюдений пациентов с низким уровнем тромбоза в период до 6 месяцев и высоким в срок до 12 месяцев, так же имеющих в анамнезе тромбоз АВФ, выявлено не было, что не позволило провести полноценную оценку результатов исследования, однако, полученные данные свидетельствуют о правильности выбранной методики.

5.5 Резюме

В рамках сформулированных целей и задач, определены факторы с наибольшей степенью влияния на риск возникновения тромбоза во временные промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. Однако не все они по своим характеристикам удовлетворяли условиям построения многомерной логистической регрессии и основанной на ней предсказательной модели.

Учитывая вышеизложенное, можно с уверенностью сказать, что формирование предсказательной модели с учетом множества, по отдельности малозначимых предикторов, в своей совокупности факторов способно дать ответ на риск формирования искомого результата.

В условиях данного исследования можно с определено высокой долей вероятности утверждать, что полученная нами прогностическая модель для расчета риска тромбоза постоянного сосудистого доступа во временной промежуток до 6 месяцев показала себя стабильной и может применяться в расчетах в клинической практике. С другой стороны, модель для расчета риска тромбозов во временной промежуток времени от 6 месяцев до 1 года обладает меньшей степенью достоверности и при расчетах может выдавать достаточно высокий процент неверных заключений. Однако, попытка прогнозирования тромбоза постоянного сосудистого доступа на такой долгий срок, зависящая от большого количества переменных, достаточно успешна.

Для построения более устойчивой модели долгосрочного прогнозирования тромбоза требуется накопление информации о функционировании постоянного сосудистого доступа на всем протяжении наблюдения вне зависимости от наступления каких-либо неблагоприятных условий. Этот факт дает множество вариантов для проведения более углубленного изучения данной проблемы.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности лабораторных показателей у пациентов, находящихся на гемодиализе, могут быть прогностически значимыми факторами риска тромбоза постоянного сосудистого доступа. Об этом свидетельствуют следующие результаты полученные в ходе исследования:

- Выборка пациентов в начале исследования была однородна ($p < 0,05$).
- При сравнении показателей пациентов в двух группах получены статистически достоверно значимые различия групп с тромбозом и без него по показателям: мочевины до и после диализа, эритропоэтина, щелочной фосфатазы, фосфора, глюкозы крови ($p < 0,05$).
- При анализе корреляций показателей с фактом возникновения тромбоза выявлена зависимость с дополнительным фактором – уровень альбумина $p = 0,047$
- При контролируемом снижении показателей мочевины до диализа, после диализа, альбумина, щелочной фосфатазы, фосфора, глюкозы крови, достигается благоприятный прогноз длительности функционирования постоянного сосудистого доступа ($p < 0,05$).
- При контролируемом повышении дозировки препаратов эритропоэтина достигается благоприятный прогноз длительности функционирования постоянного сосудистого доступа ($p < 0,05$).

Таким образом, систематический контроль данных показателей у пациентов, получающих заместительную почечную терапию посредством программного гемодиализа, может снизить процент тромбоза постоянного сосудистого доступа.

Определены критические промежутки функционирования постоянного сосудистого доступа. Ими явились промежуток функционирования фистулы до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года, именно в эти периоды зафиксировано возросшее количество тромбозов. Основными исход-зависимыми факторами риска, способствующими возникновению тромбоза постоянного сосудистого доступа вне зависимости критического периода, являются: атеросклероз; длительность антикоагулянтной терапии; коррекция антикоагулянтной терапии; антибиотикотерапия; диаметр фистульной вены; повторные операции; количество повторных операций; причина повторной операции. ($p < 0,05$).

С определенно высокой долей вероятности можно утверждать, что полученная нами прогностическая модель для расчета риска тромбоза постоянного сосудистого доступа во временной промежуток до 6 месяцев показала себя стабильной и может применяться в расчетах в клинической практике. С другой стороны, модель для расчета риска тромбозов во временной промежуток времени от 6 месяцев до 1 года обладает меньшей степенью достоверности и при расчетах может выдавать достаточно высокий процент неверных заключений. Однако, попытка прогнозирования тромбоза постоянного сосудистого доступа на такой долгий срок, зависящая от большого количества переменных, достаточно успешна.

Таким образом, с помощью многомерного математического моделирования стало возможным оптимизировать хирургическую тактику посредством создания алгоритма, направленного на обеспечение оптимального функционирования постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены критические промежутки функционирования постоянного сосудистого доступа в пределах одного года использования. Ими явились промежуток до 6 месяцев функционирования и промежуток от 6 месяцев до 1 года ($p < 0,05$).
2. Для промежутка до 6 месяцев факторами риска тромбоза стали: уровень глюкозы ($5,78 \pm 2,6$ ммоль/л), щелочной фосфатазы ($172 \pm 42,8$ МЕ/л), калия ($5,92 \pm 0,8$ ммоль/л), фосфора (выше $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л) и альбумина крови (близкое к верхней границе нормы – 50 г/л) до оперативного лечения, а также длительность терапии антикоагулянтами, коррекция антикоагулянтной терапии и антибиотикотерапия в послеоперационном периоде ($p < 0,05$).
3. Для промежутка от 6 месяцев до 1 года – фосфор крови до операции (выше $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л), уровень мочевины до и после диализа (нарастание мочевины с предыдущего диализа более 30 ммоль/л), диаметр вены при формировании анастомоза (менее 2,5 мм), антибиотикотерапия в послеоперационном периоде, повторные операции на постоянном сосудистом доступе, причины повторных операций, применение эритропоэтина для коррекции диализиндуцированной анемии ($p < 0,05$).
4. Модели прогнозирования, разработанные на основе выявленных рисков, позволяют на дооперационном уровне уменьшить риск осложнений постоянного сосудистого доступа в виде тромбоза. Для модели в период до 6 месяцев (с чувствительностью 97,6% и специфичностью 93,2%) точность вероятного прогноза составляет 98%.

Для модели в период от 6 месяцев до 1 года (с чувствительностью 92,7% и специфичностью 96,2%) точность вероятного прогноза составляет 96%.

5. Предлагаемый алгоритм позволяет врачу сердечно-сосудистому хирургу определить максимально эффективный вид операции, а врачу гемодиализа и врачу нефрологу сделать оптимальный выбор в тактике лечения и обследования каждого конкретного пациента. Ведение пациентов согласно разработанного алгоритма в рамках контрольной группы пациентов значительно снижает тромботические осложнения.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОСТОЯННЫМ СОСУДИСТЫМ ДОСТУПОМ

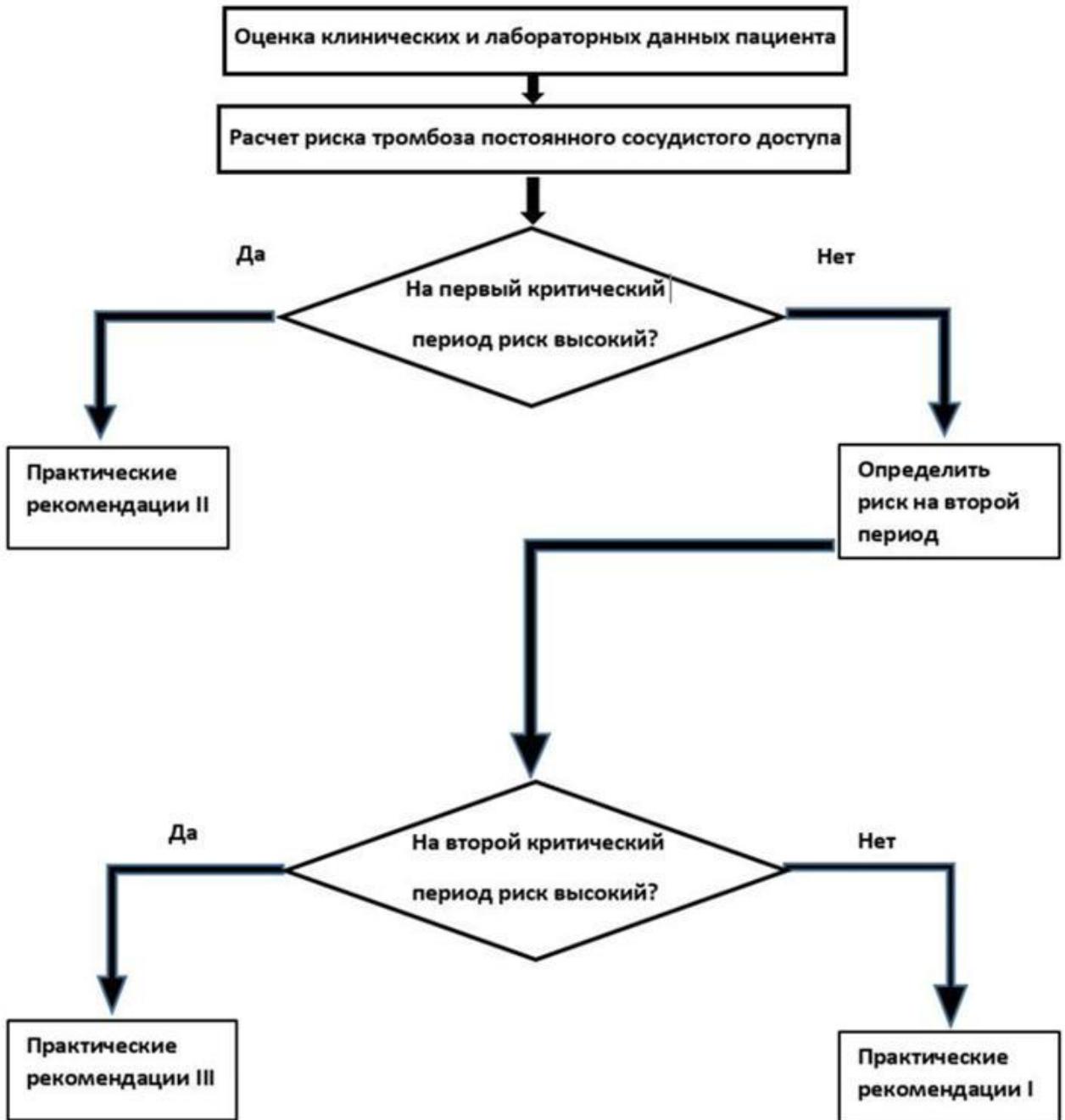


Рисунок 40. Алгоритм ведения пациента, которому показано формирование ПСД

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

I. При низком риске тромбоза ПСД в промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года.

1. Формирование артериовенозной фистулы в нижней трети предплечья.
2. Применение профилактической дозировки антикоагулянтов в послеоперационном периоде.
3. Применение антибиотикопрофилактики в послеоперационном периоде.
4. Подготовка фистульной вены к проведению программного гемодиализа согласно протоколам диализного центра.
5. Консультация врача гемодиализа при пригодности фистульной вены к гемодиализу.
6. Проведение гемодиализа согласно рекомендациям врача гемодиализа.
7. УЗСД контроль состояния фистульной вены через 12 месяцев после начала гемодиализа через артериовенозную фистулу.
8. Консультация сердечно-сосудистого хирурга при обнаружении дефектов фистульной вены (аневризма, стеноз, пристеночный тромбоз, угрожающий окклюзией) и/или прогрессирующем снижении эффективности гемодиализа.

II. При высоком уровне риска тромбоза ПСД в промежуток до 6 месяцев.

1. Изменить уровень наложения анастомоза на более проксимальный
2. Обязательное применение антикоагулянтов в послеоперационном периоде, с расчетом дозировки на кг/массы тела и контролем АЧТВ, для исключения гипокоагуляции или гиперкоагуляции.
3. Применение антибиотикотерапии в послеоперационном периоде
4. УЗДС контроль после операции с определением скорости кровотока по фистульной вене.
5. УЗДС контроль через 1 месяц после операции с определением скорости кровотока по фистульной вене, при отсутствии клинических признаков «зрелости» фистульной вены.
6. При медленном нарастании скорости кровотока по фистульной вене – выявить компетентные притоки вены и скорректировать сброс посредством их перевязки.
7. Подготовка фистульной вены к проведению программного гемодиализа согласно протоколам диализного центра.
8. Консультация врача гемодиализа при пригодности фистульной вены к гемодиализу.
9. Проведение гемодиализа согласно рекомендациям врача гемодиализа.
10. При проведении гемодиализа у пациента, проводить оценку лабораторных показателей мочевины до и после диализа. Повышение мочевины крови выше 30 ммоль/л, за время, прошедшее от предыдущего сеанса гемодиализа, расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза, требующий корректировки программы диализа и/или диеты пациента.
11. Оценка коагуляции во время проведения диализа по клиническим признакам протокола лечения пациентов методами ЗПТ. При выявлении данных признаков скорректировать дозировку не фракционированных

гепаринов, при неэффективности – применение фракционированных гепаринов.

12. Ежемесячно проводить контроль показателей:

- фосфора – повышение уровня фосфора в крови выше $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза
- глюкозы – стабильное повышение уровня глюкозы до $5,78 \pm 2,6$ ммоль/л расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза
- щелочной фосфатазы – повышение уровня щелочной фосфатазы в крови до $172 \pm 42,8$ МЕ/л расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза
- калия – повышение уровня калия в крови до верхней границы нормы и нахождение показателей в интервалах $5,92 \pm 0,8$ ммоль/л, расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза
- альбумина – повышение уровня альбумина в крови и приближение его к верхней границе нормы расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза.

И проводить их коррекцию согласно рекомендованным уровням.

13. УЗСД контроль состояния фистульной вены через 1, 3, 6 месяцев после начала гемодиализа через артериовенозную фистулу.

14. Консультация сердечно-сосудистого хирурга при обнаружении дефектов фистульной вены (аневризма, стеноз, пристеночный тромбоз, угрожающий окклюзией) и/или прогрессивном снижении эффективности гемодиализа.

15. Рекомендуется применение эритропоэтина для стимуляции эритропоэза, при наличии показаний.

III. При низком уровне риска тромбоза ПСД в промежутке до 6 месяцев и высоком риске от 6 месяцев до 1 года.

1. Формирование артериовенозной фистулы в нижней трети предплечья.
2. Применение профилактической дозировки антикоагулянтов в послеоперационном периоде.
3. Применение антибиотикопрофилактики в послеоперационном периоде.
4. Подготовка фистульной вены к проведению программного гемодиализа согласно протоколам диализного центра.
5. Консультация врача гемодиализа при пригодности фистульной вены к гемодиализу.
6. Проведение гемодиализа согласно рекомендациям врача гемодиализа.
7. При проведении гемодиализа у пациента, проводить оценку лабораторных показателей мочевины до и после диализа. Повышение мочевины крови выше 30 ммоль/л, за время, прошедшее от предыдущего сеанса гемодиализа, расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза, требующий корректировки программы диализа и/или диеты пациента.
8. Оценка коагуляции во время проведения диализа по клиническим признакам протокола лечения пациентов методами ЗПТ. При выявлении данных признаков скорректировать дозировку не фракционированных гепаринов, при неэффективности – применение фракционированных гепаринов.
9. Ежемесячно проводить контроль показателей:
 - фосфора – повышение уровня фосфора в крови выше $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза
 - глюкозы – стабильное повышение уровня глюкозы до $5,78 \pm 2,6$ ммоль/л расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза

- щелочной фосфатазы – повышение уровня щелочной фосфатазы в крови до $172 \pm 42,8$ МЕ/л расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза
- калия – повышение уровня калия в крови до верхней границы нормы и нахождение показателей в интервалах $5,92 \pm 0,8$ ммоль/л, расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза
- альбумина – повышение уровня альбумина в крови и приближение его к верхней границе нормы расценивать как фактор, повышающий риск тромбоза.

И проводить их коррекцию согласно рекомендованным уровням.

10. УЗСД контроль состояния фистульной вены через 6 месяцев после начала гемодиализа через артериовенозную фистулу.

11. Консультация сердечно-сосудистого хирурга при обнаружении дефектов фистульной вены (аневризма, стеноз, пристеночный тромбоз, угрожающий окклюзией) и/или прогрессивном снижении эффективности гемодиализа.

12. Рекомендуется применение эритропоэтина для стимуляции эритропоэза, при наличии показаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алфёров С.В., Карпов С.А., Гринёв К.М., и др. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные представления // Нефрология. – 2013. – №6. – С. 56-70.
2. Алфёров С.В., Карпов С.А., Гринёв К.М. Проблемы хирургии сосудистого доступа для гемодиализа // Вестник хирургии– 2013. – №2. – С. 97-100.
3. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в российской федерации 2014-2018 гг. // О.О.О.Н. «Российское Диализное Общество», 2019. –19 с.
4. Ариф Азиф и др. Интервенционная нефрология // Пер. с англ. под ред. Гринева К.М. – СПб.: Дестион, 2015. – 768 с.
5. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Эритропоэтин в клинической практике // Клиническая медицина. – 2007. – №85. –С. 30-37.
6. Балныков С.И. Выбор лечебной тактики при панкреонекрозе: автореферат дисс...док. мед. Наук: 14.01.17; [Место защиты Ярославская государственная медицинская академия] – Ярославль., –2010. – С. 361
7. Басаргина Е. Н., Умарова М. К., Савостьянов К.В. и др. Частота тромботических осложнений и особенности генотипов полиморфных маркеров генов гемостаза у детей с некомпактной кардиомиопатией // Российский педиатрический журнал. – 2017. – №3. – С. 139-144.
8. Батрашов В.А., Манафов Э.Н., Наумова Л.Л., и др. Индивидуальный подход к хирургии постоянного сосудистого доступа у

пациентов на гемодиализе // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №4. – С. 123-124.

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. Электронный ресурс. <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=33102>.

11. Беляев. А.Ю. Обеспечение постоянного сосудистого доступа для гемодиализа: результаты нашего центра за последние 10 лет // Нефрология и диализ, – 2012. – Т. 14, № 3. Электронный ресурс. [http://www.nephro.ru/magazine/ article .olm?id=42314](http://www.nephro.ru/magazine/article .olm?id=42314).

12. Беляев. А.Ю. Современные тенденции в создании сосудистого доступа для гемодиализа // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, №4. – С. 386-391.

13. Борисов И.А. Хроническая почечная недостаточность // В мире лекарств. – 1999. – №1. – С. 1-12.

14. Бурков Н.Н., Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С. Прогнозирование риска развития тромбозов и стенозов биопротезов «КемАнгиопротез» путем построения математической модели // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013.– №4.– С. 5-11.

15. Васильев А.Н., Михеева Ю.С., Смирнов А.В. Пропедевтика сосудистого доступа для гемодиализа // Нефрология. – 2016. – №1 – С. 69-78

16. Васильева И.А. Качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 26-40.

17. Ветчинникова О.Н. Пичугина И.С. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с хронической болезнью почек на диализной терапии. Учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2015. – 60с.

18. Вторенко В.И., Кудрявцева Е.С., Беляев А.Ю. Результаты формирования и коррекции постоянного сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2007. – Т.2, № 34. – С. 17-22.

19. Выходцева Г.И., Строзенко Л.А., Махова Е.Г. Распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у детей с острым гломерулонефритом // Нефрология. – 2017. – №3. – С. 47-53.

20. Ганеев Т.С., Ганеева А.Т. Альтернативные сосудистые доступы у больных с терминальной стадией ХПН на программном гемодиализе // Нефрология. – 2000. – №2. – С. 99-100.

21. Ганеев Т.С., Ганеева А.Т. Ангиохирургическое обеспечение больных на гемодиализе // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 108–117.

22. Григорьев Э.Н., Карсакбаев У.Г. Формирование постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа синтетическим сосудистым протезом из политетрафторэтилена (ПТФЭ) на сосуды подвздошной области // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2011. – №3 (31). – С. 80-81.

23. Григорьев Э.Н., Карсакбаев У.Г., Селютин А.А., и др. Формирование артериовенозной фистулы для программного гемодиализа у пациентов, входящих в группу риска // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2011. – №3 (31). – С. 81-82.

24. Григорьев Э.Н., Тарасенко В.С. Функциональная выживаемость и осложнения постоянного сосудистого доступа у пациентов, поступивших в экстренном порядке на программный гемодиализ // Оренбургский медицинский вестник. – 2018. – №4 (24). – С. 4-7.

25. Григорьев Э.Н., Тарасенко В.С., Фадеев С.Б. Формирование постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа в средней трети предплечья // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – №3 (11). – С. 19-22.

26. Гринев К.М. Пути улучшения диагностики и хирургического лечения гемодинамических осложнений артериовенозных фистул для хронического гемодиализа: дисс... док. мед. наук: 14.01.17; [Место защиты ФГБУ «РНЦ Радиологии и хирургических технологий МЗ РФ»] – Сп., – 2016. – 215 с.

27. Гринёв К.М., Карпов С.А., Алфёров С.В. Нетромботические осложнения постоянного сосудистого доступа при программном гемодиализе и способы их хирургической коррекции // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. – 2017. – №4. – С. 340-353.,

28. Гринев К.М., Майстренко Д.Н., Генералов М.И., и др. Качество жизни пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе и имеющих постоянный сосудистый доступ // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – №1. – С. 104-107

29. Гринев К.М., Майстренко Д.Н., Генералов М.И., и др. Хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с постоянным артериовенозным доступом у больных, находящихся на гемодиализе (диагностика и мониторинг) // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – №1. – С.70-73

30. Гумилевская О.П., Вахания К.П. Полиморфизм генов факторов свертывания у пациентов гемодиализа с рецидивирующими тромбозами артерио-венозных фистул // Вестник ВолГМУ. – 2013. – №4 (48). – С. 36-38.

31. Гурков А.С. Кровоток в сосудах предплечья и кисти у пациентов с артериовенозной фистулой для гемодиализа: дисс... канд. мед. Наук: 03.03.01; [Место защиты: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН] – Сп., – 2014. – 189с.

32. Давыденко М.В., Трофимов Н.А., Драгунов А.Г., и др. Отдаленные результаты хирургического лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) методом баллонной ангиопластики (БАП) в сочетании с тромболитической терапией // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – №3. – С. 196-202.

33. Добрава Н.Б., Кохан Е.П., Веретин В.А. и др. Сосудистые трансплантаты. История вопроса и перспективы развития. М.: 4ТЕ Арт., 1990. – 90 с.

34. Дойниченко Н.А., Чупин А.В., Крутова Т.В., и др. Значение ультразвукового дуплексного сканирования в формировании сосудистого доступа для гемодиализа // Вестник КБ №51. – 2011. – №2-3. – С. 113-113.

35. Егоров А.А. Зависимость между длительностью функционирования постоянного сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе и различными показателями // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2017. – №1. – С. 64-72.

36. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г., Енькин А.А., и др. Влияние шунтового кровотока по артериовенозной фистуле на развитие сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью, скорректированной программным гемодиализом // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 48–52.

37. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ. – М.: Медицина, 1982. – 278 с.

38. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. Том 19 №4 - Приложение 2017 год - Нефрология и диализ

39. Калинин Р.Е., Егоров А.А., Сучков И. А., и др. Влияние генетических полиморфизмов на функционирование постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на диализе // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Том 25. №1. – С. 40-44. doi: 10.33529/angio2019105

40. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Возможности рентгенэндоваскулярной и гибридной коррекции постоянного сосудистого

доступа у диализных пациентов // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2018. – №4. – С. 561-568.

41. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Плече-яремное шунтирование - постоянный сосудистый доступ при окклюзии подключичных вен // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2017. – №3. – С. 428-434.

42. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., и др. Эндотелиальная дисфункция у пациентов на программном гемодиализе // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2019. – №1. – С. 79-85.

43. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., и др. Примеры нестандартных реконструкций постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов // Новости хирургии. – 2017. – №1. – С. 87-92.

44. Калмыков Е.Л. Обзор Кёльнского симпозиума по проблеме сосудистого доступа у пациентов находящихся на программном гемодиализе («Kölner Dialyseshunt symposium», 24-25 июня 2016 года) // Новости хирургии. – 2017. – №2. – С. 211-214.

45. Киселев Н. С., Чернышев С. Д., Злоказов В. Б., и др. Эндovasкулярная баллонная ангиопластика в лечении стенозов артериовенозных фистул // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2009. – №19. – С. 35.

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

47. Клиническая эндокринология. Руководство / Под ред. Н. Т. Старковой. — 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Питер, 2002. – 576 с.

48. Клинические рекомендации «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации» / Ассоциация Нефрологов, Российское Диализное Общество, Столичная Ассоциация Врачей Нефрологов, – 2016.

49. Козлов, В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции/ В.И. Козлов, Л.В.

Кореи, В.Г.Соколов// Физиология человека. – 1998. – Т. 24. – №6. – С. 112-121.

50. Коннер К. Сосудистый доступ для гемодиализа // Нефрология. – 2009. – №4. – С. 9-17.

51. Кохан Е.П., Заварина И.К. Избранные лекции по ангиологии. - М.: Наука. –2000. – 382 с.

52. Кочегарова И. М. Клинический случай успешного локального тромболизиса при ТЭЛА // Вестник СМУС74. – 2014. – №3. – С. 29-32.

53. Кузнецов Н.А. Прогнозирование в плановой хирургии // Н.А. Кузнецов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 336 с.

54. Кунгурцев Е. В., Михайлов И. П., Косолапов Д. А., и др. Сравнительный анализ лечения больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, осложнившихся ТЭЛА. Гепарин или тромболизис? // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2012. – №3. – С.25-28

55. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н. и др. Клиническая эффективность альбуминового диализа в терапии больных с гепаторенальным синдромом // Вестник трансплантологии и искусственных органов– 2009.– Т. XI, № 4. –С. 51-56.

56. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Дзисоева М.Ю. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 2. – С. 16-21.

57. Лазаренко В.А., Парфёнов Е.И., Чурносков М.И., и др. Исследование ассоциаций генетических полиморфизмов генов наследственных тромбофилий с клинико-лабораторными показателями у больных после реконструктивных операций по поводу облитерирующих заболеваний брюшной аорты и артерий нижних конечностей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – №4. – С. 51-56.

58. Лобов Г.И., Гурков А.С. Регуляция микроциркуляторного кровотока в кисти у пациентов с радиоцефалической артериовенозной фистулой для гемодиализа // Вестник науки Сибири. – 2014. – №4 (14). – С. 291-296.

59. Лотц В. И. Реконструктивные и восстановительные операции на постоянном сосудистом доступе для гемодиализа // Медицина в Кузбассе. – 2008. – №1. – С. 19-21.

60. Макаримов Э.Ш., Фейсханов А.К., Гайсина Э.А., и др. Тактика лечения тромбоза постоянного сосудистого доступа для гемодиализа // Практическая медицина. – 2016. – №4 (96). – С. 117-119.

61. Максимов А. В., Фейсханов А. К., Макаримов Э. Ш., и др. Тенденции развития хирургии сосудистого доступа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе // Практическая медицина. – 2014. – №4 – С. 83-85.

62. Максимов А.В., Макаримов Э.Ш., Фейсханов А.К. Классификация патологии постоянного сосудистого доступа // Практическая медицина. – 2017. – №8 (109). – С. 85-88.

63. Манафов Э.Н. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: хирургическая тактика: дисс...канд. мед. Наук: 14.01.26; [Место защиты ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ»] – М., –2015. – С. 109.

64. Меншутина М.А. Сравнительная оценка реактивности сосудов, как формы дисфункции эндотелия, у больных атеросклерозом и хронической болезнью почек // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 56– 61.

65. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России «Статистический сборник 2017 год» Москва 2018.

66. Михеева Ю.С., Васильев А.Н., Смирнов А.В., Петришин В.Л. Анатомия сосудистого доступа для гемодиализа // Нефрология. – 2015. – №4. – С. 117-135.
67. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю., Иноземцев А.С. и др. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные тенденции // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4. – № 1. – С. 21-40.
68. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2004. - 153 с.
69. Нефрология: Руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. - М.: Медицина, 2000. – 688 с.
70. Нурмеев И.Н., Рашитов Л.Ф. Проблема постоянного сосудистого доступа у больных с врожденной комбинированной патологией системы свертывания с тромбгеморрагическим синдромом (случай из практики) // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – №4. – С. 193-195.
71. Пасов С.А. Временный и постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. Учебное пособие. МОНИКИ.– 2015, – 24 С.
72. Пилотович, В.С., Калачик О.В. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии.– М.: Медицинская литература. 2009. – 304 с.
73. Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., и др. Прогнозирование тромбоза коронарного стента в раннем послеоперационном периоде // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, №. 2. –С. 24-28
74. Поликарпов А.В. и соавт. «Заболеваемость всего населения России в 2017 году» Статистические материалы // Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. М.: – 2018, С 142.
75. Поликарпов А.В. и соавт. «Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России

в 2017 году» Статистические материалы // Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. М.: – 2018, С 49.

76. Поликарпов А.В. и соавт. «Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2017 году» Статистические материалы // Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. М.: – 2018, С 7.

77. Политов С.Я., Балныков С.И. Выявление групп риска ранней летальности больных панкреонекрозом по значениям амилазы крови в начале заболевания // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.– 2016 – Т. 11, № 1. –С. 56-58

78. Попов А.Н., Веселов Б.А., Фасхиев Р.Р., и др. Плече-подключичная фистула как выбор сосудистого доступа у проблемных пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе // Новости хирургии. – 2014. – №2. – С. 179-183.

79. Приказ Минздрава РФ от 16.07.2001 N 269 О введении в действие отраслевого стандарта Сложные и комплексные медицинские услуги

80. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера; 2002. – 312 с.

81. Руководство по диализу / Редакторы: Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг/ Пер с англ. Под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. – третье издание. М.: Центр диализа. –Тверь.: ООО «Издательства «Триада», 2003.– 744с.: с ил. 71.

82. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., и др. Статистические методы анализа в клинической практике. ГУ-Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск. 2009. – 44 с.
83. Рябов, С.И. Хроническая почечная недостаточность/ С.И. Рябов. – Л.: Медицина, 1976. - 624 с.
84. Савин В.В. Повторный сосудистый доступ у «проблемных» больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 105-111.
85. Седов В.М., Алфёров С.В., Карпов С.А., и др. Гемодинамические нарушения при различных видах артериовенозного доступа для гемодиализа // Вестник хирургии. – 2013. – №4. – С.044-048
86. Сосудистый доступ в гемодиализе / Пер. с англ, под ред. А.С. Гуркова М.: Практическая медицина, 2019. – 280 с.
87. Станиченко Н.С., Загидуллин Б.И., Якубов Р.А. Современные возможности диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии // Практическая медицина. –2012. –№5 (60). – С. 128-132
88. Стецюк Е.А. – Основы гемодиализа. /Стецюк Е.А. – М.:«ГЭОТАР–МЕД», 2001.– 392с.
89. Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в российской федерации в 2010-2015 гг. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. / Приложение к журналу «Нефрология и Диализ» №4, том 19, 2017 г.
90. Тумурбаатар Б., Батсайхан Б., Батчулуун П., и др. Формирование постоянного сосудистого доступа // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – №4-1 (86). – С. 117-118.
91. Фейсханов А.К., Гайсина Э.А., Васеев Д.В. Анализ структуры первичных сосудистых доступов для программного гемодиализа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью // Практическая медицина. – 2015. – №4-1 (89). – С. 79-80.

92. Филинюк П.Ю. Методологические подходы к оценке ожирения у больных на гемодиализе. Филинюк П.Ю. Материалы XIX международного конгресса “Здоровье и образование в XXI веке” 18-20 декабря 2017, г. Москва
93. Харламова У.В., Ильичева О.Е. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных на гемодиализе // Нефрология. – 2010. – №4. – С. 48-52.
94. Харламова У.В., Ильичева О.Е., Нездоймина Н.Н., и др. Гипергомоцистеинемия нетрадиционный фактор риска тромботических осложнений при программном гемодиализе // Лечебное дело. – 2011. – №1. – С. 61-64.
95. Чупрасов В.Б., Комарова Е.Д., Ворон Е.А., и др. Влияние величины кровотока по артериовенозной фистуле на размеры правых камер сердца у больных на программном гемодиализе // Нефрология. – 2006. – №2.
96. Чупрасов, В.Б. Программный гемодиализ/ В.Б. Чупрасов - СПб.: ООО "Издательство "Фолиант", 2001. – 256 с.
97. Шольц Х. Сосудистый доступ в гемодиализе / пер. с англ. под ред. А.С. Гуркова. – М.: Практическая медицина, 2019. – 280 с.
98. Шраер, Т.И. Особенности формирования постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа/ Т. И. Шраер, В. И. Лотц// Анналы хирургии. – 2008. – № 2. – С. 72-74.
99. Abreo K, Sequeira A. Role of stents in hemodialysis vascular access. // The Journal of Vascular Access. – 2018 –Vol. 19(4). –P. 341-345. doi: 10.1177/1129729818761280.
100. Agarwal AK, Haddad NJ, Vachharajani TJ, Asif A. Innovations in vascular access for hemodialysis. // Kidney international. – 2019.–Vol. 95(5). – P.1053-1063. doi:10.1016/j.kint.2018.11.046.
101. Bashardoust B, Habibzadeh S, Sharghi A, et al. The use of streptokinase for restoration of patency to hemodialysis central venous catheters: a

low-cost, safe and effective option. // The Journal of Vascular Access. – 2017. Vol. 18(5):e70. doi: 10.5301/jva.5000759.

102. Benedetto F, Spinelli D, Pipitò N, et al. Hybrid arteriovenous graft for hemodialysis vascular access in a multicenter registry. // Journal of vascular surgery. – 2019. Vol. 5. doi:10.1016/j.jvs.2019.01.061

103. Brescia, M.J. Cimino J.E., Appel K. et al. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula // The New England journal of medicine. –1966. – Vol. 275, № 20. – P. 1089-1092.

104. Caro Acevedo P, Marchante R, Thuissard IJ, et al. A systematic follow-up protocol achieving a low hemodialysis graft thrombosis rate. // The Journal of Vascular Access. – 2019.– Vol. 9. doi:10.1177/1129729819838795

105. Chan N, Wee I, Soong TK, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical versus endovascular thrombectomy of thrombosed arteriovenous grafts in hemodialysis patients. // Journal of vascular surgery. – 2019. Vol. 69(6) –P. 1976-1988. doi: 10.1016/j.jvs.2018.10.102.

106. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations, 2006, Updates
http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/va_guide4.htm#table7

107. Colville. L.A., Lee A.H. Retrospective analysis of catheter-related infections in rhemodialysis unit // Infection control and hospital epidemiology. – 2006. – Vol. 27. – N 9. – P. 969-973

108. Coventry LL, Hosking JM, Chan DT, at al. Variables associated with successful vascular access cannulation in hemodialysis patients: a prospective cohort study. // BMC Nephrology. – 2019.– Vol.20(1). doi: 10.1186/s12882-019-1373-3.

109. Dauguidas. J. T. Handbook Of Dialysis/ J. T. Dauguidas. P. G. Blake. T. S. Ing. - 4th Edition. - Lippincott Williams & Wilkins. 2006. - 774 p

110. Eknoyan G. The wonderful apparatus of John Jacob Abel called the "artificial kidney" // Seminars in dialysis. – 2009. – T. 22, № 3. – C. 287-296.

111. Fekih-Mrissa N., Sayeh A., Baffoun A., et al. Association Between Thrombophilic Gene Mutations and the Risk of Vascular Access Thrombosis in Hemodialysis Patients // Therapeutic Apheresis and Dialysis – 2016. – Vol.20, №2 – P. 107-111. doi: 10.1111/1744-9987.12379.
112. Fletcher R.H., Fletcher S.W, Wagner E. H. // Clinical Epidemiology: The Essentials. Williams & Wilkins; 1996.
113. Fumagalli G, Trovato F, Migliori M, et al. The forearm arteriovenous graft between the brachial artery and the brachial vein as a reliable dialysis vascular access for patients with inadequate superficial veins// The Journal of Vascular Access. – 2019. – Vol. 17. doi:10.1016/j.jvs.2018.10.101.
114. Galli D., Staffolani E., Miani N. et al Treatment of electrolyte disorders by hemodialysis // Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia. – 2011. – Vol. 28. – N 4. – P. 408-415.
115. Georgatzakou H.T., Tzounakas V.L., et al., Pathophysiological aspects of red blood cells in end-stage renal disease patients resistant to recombinant human erythropoietin therapy. // European Journal of Haematology. – 2017.– Vol. 98(6). – P. 590-600. doi: 10.1111/ejh.12875. Epub 2017 Apr 12.
116. Ghaffarian A.A., Al-Dulaimi R., Kraiss L.W., et al. Clinical effectiveness of open thrombectomy for thrombosed autogenous arteriovenous fistulas and grafts // Journal of vascular surgery. – 2018.– Vol. 68(1) – P. 189-196. doi: 10.1016/j.jvs.2017.12.050.
117. Hamdan Z., As'ad N., Sawalmeh O., et al. Vascular access types in hemodialysis patients in Palestine and factors affecting their distribution: A cross-sectional study// Saudi journal of kidney diseases and transplantation. – 2019. – Vol.30(1). – P. 166-174.
118. Hammes M., McGill R., Dhar P., et al. Asymmetric Dimethylarginine does not Predict Early Access Events in Hemodialysis Patients with Brachiocephalic Fistula Access// International journal of nephrology and kidney failure. – 2017.– Vol. 30(1). doi:10.16966/2380-5498.141.

119. Hecking M., Karaboyas A., Saran R., et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // American journal of kidney diseases. – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 238-248.

120. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, et al. Comparison of ultrasound scan blood flow measurement versus other forms of surveillance in the thrombosis rate of hemodialysis access: A systemic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97(30). doi:10.1097/MD.00000000000011194.

121. Khalid Bashar, Adeel Zafar, Sawsan Elsheikh, et al. Predictive Parameters of Arteriovenous Fistula Functional Maturation in a Population of Patients with End-Stage Renal Disease. // Plos One. – 2015. Электронный ресурс: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119958>

122. Kim HJ, Lee H, Kim DK, et al. Recurrent Vascular Access Dysfunction as a Novel Marker of Cardiovascular Outcome and Mortality in Hemodialysis Patients. // American Journal of Nephrology. – 2016. – Vol. 44(1). – P. 71-80. doi: 10.1159/000448058.

123. King D., Paulson W., Al-Qaisi M., et al. Volume Blood Flow, Static Pressure Ratio and Venous Conductance in Native Arterio-venous Fistulae: Three Surveillance Methods Compared // The Journal of Vascular Access. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 211-217. doi:10.5301/jva.5000324

124. Königsbrügge O., Lorenz M., Auinger M., et al. Venous thromboembolism and vascular access thrombosis in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: Cross-sectional results of the Vienna Investigation of Atrial fibrillation and thromboembolism in patients on hemodialysis (VIVALDI) // Thrombosis research. – 2017 – Vol. 158. – P. 59-64. doi:10.1016/j.thromres.2017.08.011.

125. Koraen-Smith L., Krasun M., Bottai M., et al. Haemodialysis access thrombosis: Outcomes after surgical thrombectomy versus catheter-directed thrombolytic infusion // The Journal of Vascular Access. – 2018 – Vol. 19(6). – P. 535-541. doi: 10.1177/1129729818761277.

126. Korn A., Alipour H., Zane J., et al Factors Associated with Early Thrombosis after Arteriovenous Fistula Creation// *Annals of vascular surgery*. – 2018. – Vol. 49. – P. 281-284. doi:10.1016/j.avsg.2018.02.003.
127. Kyu-Hwan Park et al, Hemorheologic Alterations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Presented with an Acute Myocardial Infarction // *Diabetes & Metabolism Journal*.– 2018. – Vol. 42. – P. 155-163
128. Lee Y., Song D., Kim M.J., et al. Upper Arm Basilic Vein Transposition for Hemodialysis: A Single Center Study for 300 Cases // *Vascular Specialist International*. – 2016. – Vol. 32(2). – P. 51-56. doi: 10.5758/vsi.2016.32.2.51.
129. Levpoldt. J.K., Cheung A.K., Agodoa L.Y. Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. The Hemodialysis (HEMO) Study/ // *Kidney international*. –1997. –Vol. 51,№ 6. – P. 2013- 2017.
130. Manou-Stathopoulou S., Robinson E.J., Harvey J.J., et al. Factors associated with outcome after successful radiological intervention in arteriovenous fistulas: A retrospective cohort // *The Journal of Vascular Access*. – 2019. – Vol. 14. doi: 10.1177/1129729819845991.
131. Momeni A., Mardani S., Kabiri M., et al. Comparison of Complications of Arteriovenous Fistula with Permanent Catheter in Hemodialysis Patients: A Six-month Follow-up // *Advanced Biomedical Research*. – 2017 Vol.28(6). – P.106. doi:10.4103/2277-9175.213666.
132. Morrissey M. Willem J Kolff (1911-2009): physician, inventor and pioneer: father of artificial organs // *Journal of medical biography*. – 2012. – T. 20, № 3. – C. 136-138.
133. Morton S., Rodríguez A., Morris D., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Circulating Biomarkers Associated with Failure of Arteriovenous Fistulae for Haemodialysis// *PLOS ONE*. – 2016.Vol. 11(7).doi: 10.1371/journal.pone.0159963

134. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1-S266
135. Nikeghbalian. S., Bananzadeh A., Yannohammadi H. Difficult vascular access in patients with end-stage renal failure // *Transplantation proceedings*. –2006. – Vol. 38, № 5. – P. 1265-1266.
136. Norton de Matos A., Sousa C.N., Almeida P., et al. Radiocephalic Fistula Recovery Using the Brachial Vein and Forearm Basilic Vein: A Case Series and Literature Review // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2018. – Vol. 22(6). – P. 570-574. doi: 10.1111/1744-9987.12719.
137. Ok E., Levin N.W., Asci G., et al. Interplay of volume, blood pressure, organ ischemia, residual renal function, and diet: certainties and uncertainties with dialytic management// *Seminars in dialysis*. – 2017/ – Vol.30(5). – P. 420-429. doi:10.1111/sdi.12612.
138. Ohira. S. et al. Evaluation of primary failure in native AV-fistulae (early fistula failure)// *Hemodialysis International*. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 173-179.
139. Picture of America Chronic Kidney Disease. 8 p. Электронный ресурс: www.cdc.gov.
140. Polimanti A.C., Fürst R.V.C., Gallego S.J., at al. Influence of intraoperative findings on immediate flow through radial-cephalic arteriovenous wrist fistulas for hemodialysis access // *Jornal Vascular Brasileiro*. – 2018. – Vol. 17(3). – P. 208-214. doi: 10.1590/1677-5449.001518.,
141. Qin F., Dardik H., Pangilinan A. et al. Remodeling and suppression of intimal hyperplasia of vascular grafts with a distal arteriovenous fistula in a rat model // *Journal of vascular surgery*. – 2001. – Vol. 34,№4. – P. 701-706.
142. Regus S., Lang W., Heinz M., et al. Benefits of Long Versus Short Thrombolysis Times for Acutely Thrombosed Hemodialysis Native Fistulas // *Vascular and Endovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 51(5). – P. 233-239. doi:10.1177/1538574417715182.

143. Ruengsakulrach P., Brooks M., Hare D.L., et al. Preoperative assessment of hand circulation by means of Doppler ultrasonography and the modified Allen test // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2001. – Vol. 121. – P. 526–531
144. Smith G., Barnes R., Fagan M. et al. The Impact of Vein Mechanical Compliance on Arteriovenous Fistula Outcomes // *Annals of Vascular Surgery*. – 2015. – Vol. 32. – P. 9-14. doi:10.1016/j.avsg.2015.11.002
145. So Y.H., Choi Y.H., Oh S., et al. Thrombosed native hemodialysis fistulas: Technical and clinical outcomes of endovascular recanalization and factors influencing patency // *Journal of Vascular Access*. – 2019. – Vol. 16. doi: 10.1177/1129729819848931.
146. Soares T., Castro-Ferreira R., Rocha Neves J., et al. True Brachial Artery Aneurysm after Arteriovenous Fistula for Hemodialysis - Case Report // *Revista portuguesa de cirurgia cardio-toracica e vascular*. – 2017. Vol. 24(3-4). – P. 182.
147. Soheilipour M. and Shahidi S. Comparison of vascular access use in hemodialysis patients in Isfahan in 2003 and 2013 // *Indian Journal of Nephrology*. – 2015. – Vol. 25, №1. – P.16-20. DOI:10.4103/0971-4065.134656
148. Tan R.Y., Pang S.C., Teh S.P., et al. Comparison of alteplase and urokinase for pharmacomechanical thrombolysis of clotted hemodialysis access. // *Journal of Vascular Access*. – 2018. Vol. 26. doi:10.1177/1129729818819735.
149. Tanner N. and Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. Vol. 7. doi:10.1002/14651858.cd002786.pub3
150. Teixeira S., Pinto P.S., Veiga C., et al. Aneurysmal Degeneration of the Brachial Artery after Vascular Access Creation: Surgical Treatment Results. // *International Journal of Angiology*. – 2017. Vol. 26(3). – P. 186-190. doi: 10.1055/s-0037-1601872.
151. Theil E.C. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism// *The Journal of nutrition*. – 2003. – Vol. 133(5 Suppl 1). – P. 1549S-53S. Review.

152. Thomas G. The Bakerian lecture: Osmotic force // Philosophical Transactions of the Royal Society. – 1854. – № 144. – C. 111-128.

153. Ticala M., Tirinescu D.C., Rusu C.C., et al. Pentosidine in chronic hemodialysis patients: relation with arteriovenous fistula morphology and function. International Urology and Nephrology. – 2019. Vol. 51(6). – P.1035-1042. doi: 10.1007/s11255-019-02151-z.

154. Tong, Xiaoyong, Hou, et al. Smooth Muscle Nitric Oxide Responsiveness and Clinical Maturation of Hemodialysis Arteriovenous Fistulae // The American Journal of Pathology. 2017. – Vol. 187. doi:10.1016/j.ajpath.2017.05.006

155. Wan Z., Xiang R., Wang H., et al. Comparative efficacy and safety of local and peripheral venous thrombolytic therapy with urokinase for thrombosed hemodialysis arteriovenous fistulas // Experimental and therapeutic medicine. – 2019. Vol. 17(5). – P. 4279-4284. doi:10.3892/etm.2019.7415.

156. Ward R.A. New AAMI standards for dialysis fluids // Nephrology news & issues. – 2011. – Vol. 25, № 13. – P. 33-36.

157. www.cdc.gov. Picture of America Chronic Kidney Disease. 8 p

158. Yeh C., Huang T., Wang Y., et al. Effects of Antiplatelet Medication on Arteriovenous Fistula Patency After Surgical Thrombectomy // Current Vascular Pharmacology. – 2016.– Vol.14, №4. – P. 353-359. doi:10.2174/1570161114666160229115844

159. Zanol J., Krueger U., Reddemann P., et al. Experimental study of hemodynamics in procedures to treat access-related ischemia // Journal of Vascular Surgery. – 2008 – Vol. 48, № 6. – P. 1559–1565.