

На правах рукописи

НОЩЕНКО
Никита Сергеевич

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

14.01.26 –сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ярославль - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Староверов Илья Николаевич доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии ИПДО Федерального государственного бюджетного учреждения Ярославского государственного медицинского университета.

Официальные оппоненты:

Фокин Алексей Анатольевич д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета, вице-президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, президент Евро-Азиатской ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов, заслуженный врач РФ.

Калинин Роман Евгеньевич д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

Ведущая организация:

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2020 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 208.123.01 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте: www.pirogov-center.ru

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Матвеев

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации ежегодный прирост числа больных, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), соответствует общемировым тенденциям [МЗ РФ «Статистический сборник 2017 год», 2018]. 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 [Поликарпов А.В. и соавт., 2018]. 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. [Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества., 2017]. 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% [Андрусев А.М. и соавт., 2019].

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% [Picture of America Chronic Kidney Disease, 2018].

Для проведения программного гемодиализа одним из важнейших компонентов является наличие постоянного сосудистого доступа (ПСД) [Рябов, С.И., 1976; Стецюк Е.А., 2001; Чупрасов, В.Б., 2001; Morton S. et al., 2016]. За истекшие 50 лет было предложено более 100 модификаций ПСД и накоплен большой опыт в их формировании [Мойсюк Я.Г. и соавт., 2002; Нурмеев И.Н. и соавт., 2012]. В России и Европе формирование аутологического артериовенозного шунта является методом выбора при

регулярном проведении процедур гемодиализа [Гринев К.М., 2016; Nikeghbalian. S., 2006].

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 [Калмыков Е.Л, 2017; Agarwal A.K., 2019].

Цель исследования

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

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.

Новизна работы:

- 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.

Практическая значимость:

1. Установлена взаимосвязь рутинных лабораторных и физикальных параметров с риском формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа, которые отражены в многомерной математической модели.
2. Разработанные оригинальные способы прогнозирования на основе многомерного математического моделирования позволяют на дооперационном периоде повысить надежность и объективность принятия решения о варианте оперативного вмешательства.
3. Сформированный «Алгоритм ведения пациента с постоянным сосудистым доступом» помогает выстроить последовательность действий послеоперационного ведения и минимизировать риск возникновения тромбоза.
4. 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 работы

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.

Апробация работы

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).

Публикации

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).

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 147 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).

Работа выполнена 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.).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование основано на анализе клинического материала, данных обследования и лечения 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.

Каждый из включенных в исследование пациентов был направлен на формирование постоянного сосудистого доступа для гемодиализа по результату диализной комиссии.

Каждому пациенту проводилось предоперационное обследование для определения уровня формирования доступа в зависимости от состояния артериального и венозного русла.

Всем пациентам проводился контроль лабораторных показателей. Данные показатели выбирались согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов методами ЗПТ.

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 исследования.

Всем пациентам, включенным в исследование, формирование постоянного сосудистого доступа было произведено по типу «конец в бок» в нижней трети предплечья не доминантой верхней конечности. У всех пациентов в послеоперационном периоде отмечалось отчётливое систолодиастолическое дрожание анастомозированной вены как один из основных критериев оценки успешности формирования ПСД.

В дальнейшем, после «созревания» фистулы, всем пациентам проводилась заместительная почечная терапия на аппаратах для гемодиализа для продолжительной заместительной почечной терапии. 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.

Статистическую обработку исследования произвели на IBMPC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA StatSoft, Inc. Использовались следующие методы статистического анализа: элементарный статистический анализ, корреляционный анализ, ROC-анализ, анализ относительных рисков и отношения шансов, логарифмическая регрессия.

Результаты исследования и их обсуждение

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).

Проанализированы группы параметров пациентов с развитием и без развития тромбоза ПСД в течение всего периода наблюдения. Данные лабораторных измерений представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1 – 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
Hb	102,7	98,8	106,5	60,0	135,0	1,9
Ht	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

Примечание: * - статистически достоверная разница, $p < 0,05$

Таблица 2 – 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

Показатель	Среднее значение	ДИ -95,000%	ДИ 95,000%	Минимум	Максимум	Стандартная ошибка
Hb	103,5	101,0	105,8	51,0	142,0	1,2
Ht	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
K	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
Ca	2,0	2,0	2,1	0,3	2,9	0,0
P*	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

Примечание: * - статистически достоверная разница, $p < 0,05$

Эти данные позволили соотнести пациентов групп между собой. Выборка пациентов в начале исследования была однородна. 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.

Дополнительно 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 1.

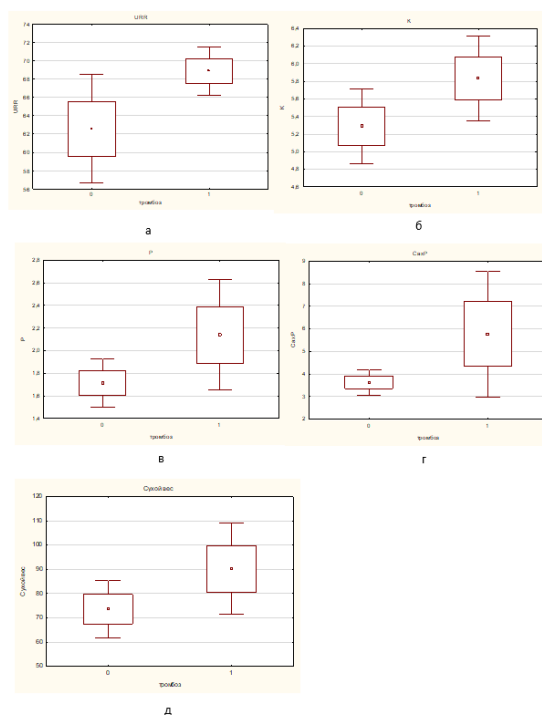


Рисунок 1. Результаты сравнения конечных данных пациентов групп с тромбозом и без тромбоза: а – уровень снижения мочевины крови, б – калий, в – фосфор, г – глюкоза крови, д – сухой вес пациента после процедуры гемодиализа; 0 – группа без тромбоза, 1 – группа с тромбозом.

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

Таблица 3 – 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
Глюкоза крови & тромбоз	0,29850	6,14820	0,000000
Сухой вес & тромбоз	0,20917	4,33103	0,000015
ИМ2 & тромбоз	-0,13152	-2,72319	0,006465

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

С учетом большого количества выявленных факторов в разные промежутки функционирования ПСД, для построения предсказательной модели с помощью логистической регрессии, данные были подвергнуты статистической обработке посредством вычисления относительного риска и отношения шансов реализации. В итоге сформированы 2 прогностические модели.

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 4.

Таблица 4 – 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

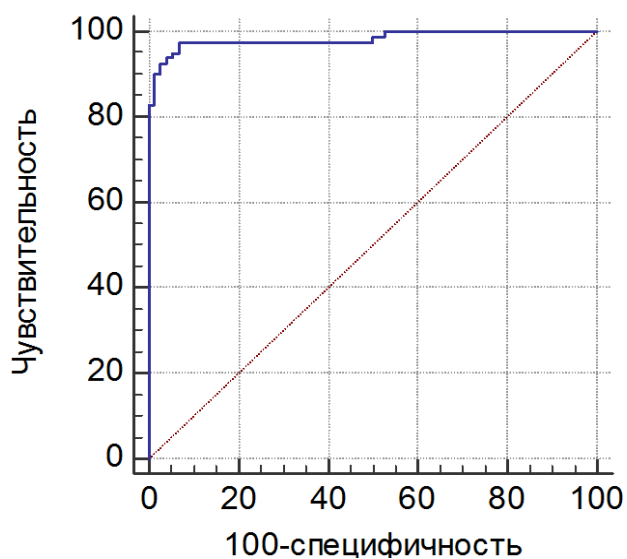
На основании множественного анализа в конечную модель логистической регрессии для снижения частоты тромбоза в промежутке функционирования постоянного сосудистого доступа от 6 месяцев до 1 года вошли 8 параметров: диаметр фистульной вены при формировании анастомоза, применение антибиотикотерапии, мочевины 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. Результаты вычислений представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Коэффициенты влияния изучаемых факторов в период от 6 месяцев до 1 года.

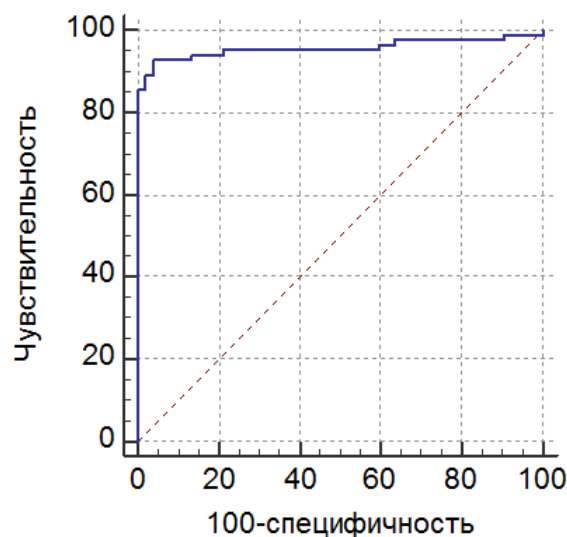
Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка
Фосфор	2,31615	0,71472
Антибиотикотерапия	4,18636	1,03348
Диаметр вены	-0,27359	0,60262
Мочевина до диализа	0,098263	0,092679
Мочевина после диализа	0,053415	0,20179
Повторные операции	4,63464	1,32669
Причина повторных операций	-8,06961	1,88875
Применение эритропоэтина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

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.

Полученные результаты характеризовались высокой чувствительностью и специфичностью. Результаты оценок представлены на рисунках 2 и 3.



Площадь под кривой ROC (AUC)	0,983
Чувствительность	97,56
Специфичность	93,24



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

Рисунок2. ROC-анализ прогностической модели для расчета риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев

Рисунок3. ROC-анализ прогностической модели для расчета риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года.

На основании данных моделей разработаны способы прогнозирования тромбоза ПСД позволяющие – снизить процент осложнений за счет увеличения точности и объективности прогноза формирования тромбоза ПСД.

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

$РТПСД_6 = \text{константа} + ЗнП_1 \times ГлК + ЗнП_2 \times ЩФК + ЗнП_3 \times КалК +$
 $ЗнП_4 \times ФосК + ЗнП_5 \times АлК + ЗнП_6 \times ДлА + ЗнП_7 \times КорА + ЗнП_8 \times АБ,$ 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;

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

$ЗнП_1 = 1,350970;$

$ЗнП_2 = 0,062998;$

$ЗнП_3 = 1,522430;$

$ЗнП_4 = -1,376760;$

$ЗнП_5 = 0,034891;$

$ЗнП_6 = 1,058040;$

$ЗнП_7 = 2,064900;$

$ЗнП_8 = 1,697130.$

Если значения $РТПСД_6$ больше или равен 0,17135424, то прогнозируют высокий риск развития тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке до 6 месяцев.

А так же, рассчитывают риск формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период от 6 месяцев до 1 года ($РТПСД_{12}$) как классификационное значение уравнения регрессии по формуле

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

$ЗнП_1 = 2,31615000$;

$ЗнП_2 = 0,09826000$;

$ЗнП_3 = 0,05341500$;

$ЗнП_4 = 4,18636000$;

$ЗнП_5 = - 0,27359000$;

$ЗнП_6 = 4,63464000$;

$ЗнП_7 = - 8,069600$;

$ЗнП_8 = - 0,00023359$ – 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.

На основании разработанных способов нами предлагается следующий алгоритм ведения пациентов с ПСД получающих лечение посредством ПГД.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА
С ПОСТОЯННЫМ СОСУДИСТЫМ ДОСТУПОМ

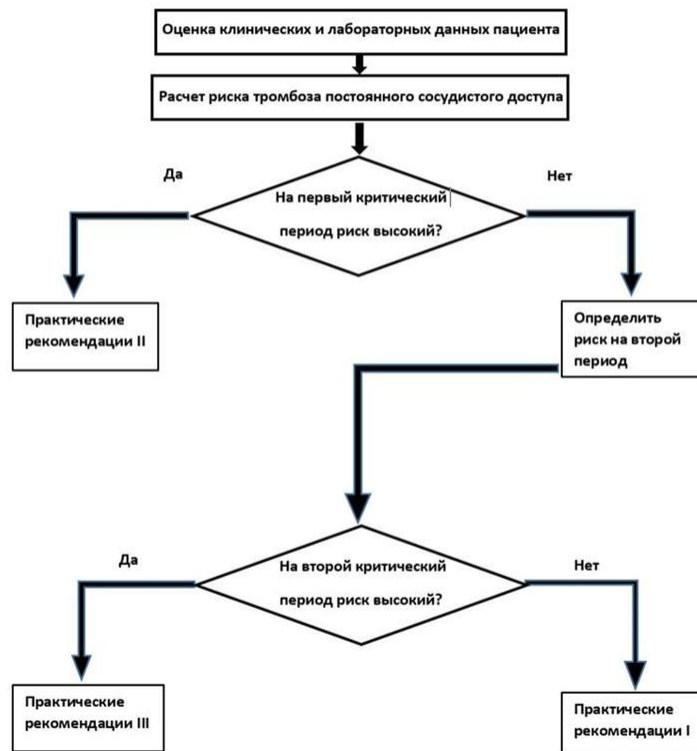


Рисунок 4. Алгоритм ведения пациента, которому показано формирование ПСД.

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.

Восемь пациентов имели высокий риск тромбоза в срок до 6 месяцев. двум пациентам 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

Шесть пациентов 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 четверых пациентов. Этим пациентам была выполнена реконструкция, посредством формирована 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.

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 ПСД, причины повторных операций, применение эритропоетина 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.

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 прогрессивном 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. Рекомендуются 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. Рекомендуются применение эритропоэтина для стимуляции эритропоэза, при наличии показаний.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Нощенко Н.С. Выявление факторов риска проходимости сосудистого доступа у больных с программным гемодиализом / И.Н. Староверов, Н.С. Нощенко, Л.Б. Шубин // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2019, том 14, № 1 с. 56-62.

2. Нощенко Н.С. Риски тромбоза постоянного сосудистого доступа / И.Н. Староверов, Н.С. Нощенко, Л.Б. Шубин // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова, 2019, т. 27. №2. С. 203-208

В других изданиях:

3. Нощенко Н.С. Осложнения и отдаленные результаты формирования постоянного сосудистого доступа для выполнения программного гемодиализа / Н.С. Нощенко // Сборник научных работ XLV ежегодной научно-практической конференции ординаторов, Ярославль, 2018г.– С. 111-112

4. Нощенко Н.С. Периоперационная диагностика и профилактика рисков возникновения тромбоза нативного сосудистого доступа в разные сроки у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / Н.С. Нощенко // Материалы 72-ой

Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 100-летию со дня рождения д.м.н., почетного профессора ЯГМУ, заслуженного врача РФ Ярыгина Н.Е., Ярославль, 2018г.

5. Нощенко Н.С. Периоперационная диагностика и профилактика рисков возникновения тромбоза нативного сосудистого доступа в разные сроки у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / Н.С. Нощенко // Сборник научных работ XLV ежегодной научно-практической конференции ординаторов, Ярославль, 2018г.– С. 153-154

6. Нощенко Н.С. Периоперационная диагностика и профилактика рисков возникновения тромбоза нативного сосудистого доступа в сроки до 1 года у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. / И.Н. Староверов, Н.С. Нощенко // Мат. XXXIV международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Ангиология и сосудистая хирургия, Ярославль, 13-15 сентября 2018 г. – 362-363

7. Нощенко Н.С. Риски тромбоза постоянного сосудистого доступа / Н.С. Нощенко // Сборник тезисов 73-ей Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 75-летию Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, 2019, с. 290.

Полученные патенты на изобретение, баз данных, программы для ЭВМ:

8. 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). Свидетельство №2018621969

9. Программа определения степени риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в срок до 6 месяцев у пациентов, находящихся на гемодиализе. Свидетельство № 2019614898

10. Программа определения степени риска тромбоза постоянного сосудистого доступа с срок от 6 месяцев до 1 года у пациентов, находящихся на гемодиализе. Свидетельство № 2019615734

11. Способ прогнозирования риска формирования тромбоза постоянного сосудистого доступа в период до 6 месяцев у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Патент RU №271195 С1

12. 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