

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ, С ОСТРЫМ ТРОМБОЗОМ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ

Калинин Р.Е., Сучков И.А.\*, Егоров А.А., Камаев А.А.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань

Кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии

УДК: 611-018.74-002:616-005.6-036-11/.13/.14-007.253

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.51.92.005

**Резюме.** Программный гемодиализ является основным методом в лечении пациентов с терминальной хронической болезнью почек. Для адекватного гемодиализа нужен постоянный сосудистый доступ. Отсутствие данного доступа приводит к серьезным осложнениям при проведении заместительной почечной терапией. Одна из основных причин прекращения функционирования постоянного сосудистого доступа – это его тромбоз. Целью данного исследования являлось определение и оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у пациентов с тромбозом постоянного сосудистого доступа.

**Материалы и методы.** В данное исследование вошло 60 пациентов, имеющих артерио-венозные фистулы. 30 пациентов с острым тромбозом фистулы составили основную группу. В контрольную группу включили 30 пациентов с функционирующим доступом в виде нативной артерио-венозной фистулы более трех лет. Изучались такие показатели как молекулы межклеточной адгезии, селектин, супероксиддисмутаза, ангиотензин, эндотелин и др.

**Результаты.** В сыворотке крови пациентов с тромбозом общая концентрация перекиси возрастает, так как уровень оксидата статистически значимо повышается в данной группе по сравнению с группой контроля (646,75 и 187,76 мкмоль/л, соответственно). У пациентов с тромбозом происходит адгезия лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному эндотелию с последующей их миграцией в очаг воспаления, о чем свидетельствует увеличение концентрации молекул межклеточной адгезии относительно показателей пациентов с работающими фистулами (842,65 и 382,35 нг/мл, соответственно)

**Заключение.** Было выявлено достоверное повышение концентраций всех исследуемых маркеров в сыворотке крови пациентов с острым тромбозом постоянного сосудистого доступа по сравнению с контрольной группой. Данное обстоятельство говорит о развитии эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у пациентов с тромбозом.

**Ключевые слова:** постоянный сосудистый доступ, артерио-венозная фистула, гемодиализ, эндотелиальная дисфункция.

Проблема сохранения постоянного сосудистого доступа (ПСД) у пациентов на гемодиализе остается, пожалуй, самой актуальной в числе тех, с которыми приходится сталкиваться медицинскому персоналу, занимающемуся данной патологией [2–5; 10, 12]. Отсутствие ПСД приводит к серьезным проблемам для проведения сеансов заместительной почечной терапией. Временный сосудистый доступ в виде центрального венозного катетера (ЦВК) далеко не всегда способен решить данную проблему. Основной причиной прекращения функционирования ПСД является его тромбоз [1; 6–9]. Предпосылок для его развития достаточно много. Основными из них являются: стеноз за счет гиперплазии неоинтимы; механические повреждения ПСД; нарушение свертывающей системы (коагулопатии); гипертермия; инфекции; гипотония, дегидратация.

### INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIALYSIS PATIENTS WITH ACUTE ARTERIO-VEINUS FISTULA THROMBOSIS

Kalinin R.E., Suchkov I.A.\*, Egorov A.A., Kamaev A.A.

Ryazan State Medical University, Ryazan

**Abstract.** Programmed hemodialysis is the primary method in the treatment of patients with terminal chronic kidney disease. Adequate vascular access is required for adequate hemodialysis. The lack of this access leads to serious complications during renal replacement therapy. One of the main reasons for the cessation of the functioning of permanent vascular access is its thrombosis. Objective of this study was to identify and evaluate markers of endothelial dysfunction and systemic inflammation in patients with thrombosis of permanent vascular access.

**Methods.** This study included 60 patients with arterio-venous fistulas. 30 patients with acute fistula thrombosis constituted the main group. The control group included 30 patients with a functioning access in the form of a native arterio-venous fistula for more than three years. Such indicators as intercellular adhesion molecules, selectin, superoxide dismutase, angiotensin, endothelin, etc. were studied.

**Results.** In the serum of patients with thrombosis, the total peroxide concentration increases as the level of oxidat increases significantly in this group compared with the control group (646.75 and 187.76  $\mu\text{mol} / \text{l}$ , respectively). In patients with thrombosis, adhesion of lymphocytes, monocytes and eosinophils to activated endothelium occurs with their subsequent migration to the inflammatory focus, as evidenced by an increase in the concentration of intercellular adhesion molecules relative to the indicators of patients with working fistulas (842.65 and 382.35 ng / ml respectively).

**Conclusion.** A significant increase in the concentrations of all the studied markers in the serum of patients with acute thrombosis of permanent vascular access was detected compared with the control group. This fact suggests the development of endothelial dysfunction and systemic inflammation in patients with thrombosis.

**Keywords:** permanent vascular access, arterio-venous fistula, hemodialysis, endothelial dysfunction.

В любом из этих случаев имеет место местная воспалительная реакция тканей, которая клинически выражается в гипертермии, гиперемии и болевом синдроме [11; 13]. В данном исследовании определяется, как в целом организм реагирует на ургентное состояние, путем исследования определенных маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

### Материалы и методы исследования

В исследование вошло 30 пациентов с острым тромбозом ПСД. Все пациенты были с нативными артерио-венозными фистулами (АВФ), с различными заболеваниями, приведшими к терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) – гломерулонефрит, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, поликистоз. Возрастной

\* e-mail: suchkov\_med@mail.ru

интервал составил от 23 до 72 лет. Контрольную группу составили 30 пациентов с функционирующим ПСД в виде нативной АВФ более трех лет. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии. Распределение пациентов по группам, полу и возрасту представлены в таблице 1.

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

Забор крови у пациентов с острым тромбозом проводился в первые двое суток строго натощак, так же как и у пациентов контрольной группы.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 10.0». Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Результаты представляли в формате Me (min; max), где Me – медиана, min – минимальное и max – максимальное значение. Для оценки статистической значимости различий независимых выборок использовали ранговый критерий Манна-Уитни (U-тест). Для проверки равенства медиан нескольких выборок использовали критерий Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

## Результаты

Полученные результаты демонстрируют статистически значимое увеличение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) у пациентов тромбозом по сравнению с контрольной группой.

Суммарный уровень продуктов глубокого окисления белка (АОРР) в сыворотке крови пациентов с тромбозом статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы, что свидетельствует о развитии окислительного стресса и его усугублении.

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

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

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

У пациентов с тромбозом происходит адгезия лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному

Табл. 1. Распределение пациентов по группам, полу и возрасту

Группы	N	Возраст, лет, (M ± σ)	Пол (абс. /%)	
			Муж.	Жен.
I. Контрольная	30	38,1 ± 15,2	17 (56,7%)	13 (43,3%)
II. Основная	30	41,2 ± 12,3	18 (60%)	12 (40%)

Табл. 2. Сравнение исследуемых показателей

	Контрольная группа	Основная групп (острый тромбоз ПСД)
Селектин (нг/мл)	1787,6 [1600,2; 1986,8]	2543,05 [1987,5; 3121,5]*
Cu/Zn (мкмоль/л)	376,2 [321,5; 499,7]	641,3 [317,9; 871,5]*
Оксидат (мкмоль/л)	187,76 [98,1; 316,4]	646,75 [328,1; 836,7]*
Ангиотензин (нг/мл)	0,19 [0,09; 0,74]	1,985 [1,69; 2,84]*
Эндотелин-синтаза (мкмоль/л)	87,16 [82,4; 93,7]	216 [154,8; 364,5]*
АОРР (нг/мл)	76,3 [71,2; 89,7]	199,05 [119,7; 319,2]*
СРБ (мг/дл)	730,1 [620,5; 932,5]	1631,2 [958,7; 3523,4]*
Icam (нг/мл)	382,35 [319,2; 428,7]	842,65 [731,5; 969]*
Vcam (нг/мл)	1127,2 [17,82; 1971,3]	2323,9 [643,1; 3213,6]*
АДМА (нг/мл)	0,715 [0,53; 0,84]	1,585 [1,28; 1,95]*
Эндотелин (фмоль/л)	0,555 [0,41; 0,75]	1,73 [1,01; 2,16]*

Примечание: \* – значимое отличие по сравнению с группой контроля (p < 0,05).

эндотелию с последующей их миграцией в очаг воспаления, о чем свидетельствует увеличение концентрации молекул межклеточной адгезии (Icam) относительно показателей пациентов с работающими фистулами.

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

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

У пациентов с тромбозом статистически значимо выше концентрация ангиотензина относительно показателей пациентов с работающими фистулами.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

## Заключение

Таким образом, нами было выявлено достоверное повышение концентраций всех исследуемых нами маркеров в сыворотке крови пациентов с острым тромбозом ПСД, по сравнению с контрольной группой, которую составили пациенты с хорошо работающими АВФ. Данное обстоятельство говорит о развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) и системного воспаления у пациентов с тромбозом. С другой стороны, такое urgentное состояние как тромбоз АВФ мог развиваться на фоне уже имеющейся ЭД, к которой приводит гемодиализ в принципе. У некото-

рых пациентов данное состояние приобретает вялотекущий характер, а у некоторых быстро прогрессирует, приводя к тромбозу. В любом случае, полученные результаты интересны и требуют дальнейшего изучения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Агапов А.Б., Сучков И.А., Рябков А.Н. Прямые пероральные антикоагулянты в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2016. – № 2. – С. 147–157. [Agapov AB, Suchkov IA, Ryabkov AN. Direct oral anticoagulants in patients with deep venous thrombosis of lower extremities. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2016;(2):147–157. (In Russ).]
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Случай нестандартной реконструкции артериовенозной фистулы для проведения гемодиализа // Вестник Авиценны. – 2016. – № 2. – С. 53–55. [Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Case of non-standard reconstruction of arteriovenous fistula for hemodialysis. Vestnik Avitseppny. 2016;(2):53–55. (In Russ).]
3. 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. – Т. 6. – № 4. – С. 561–568. [Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Possibilities of roentgen-endovascular and hybrid correction of permanent vascular access in dialysis-dependent patients. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2018;6(4):561–568. (In Russ).]
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., Медведева О.В. Примеры нестандартных реконструкций постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25. – № 1. – С. 87–92. [Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA, Medvedeva OV. Primery nestandardnykh rekonstruktsii postoyannogo sosudistogo dostupa u dializnykh patsientov. Novosti khirurgii. 2017;25(1):87–92. (In Russ).]
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Плече-яремное шунтирование – постоянный сосудистый доступ при окклюзии подключичных вен // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2017. – Т. 5. – № 3. – С. 428–434. [Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Brachio-jugular shunting provides permanent vascular access in occlusion of subclavian veins. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2017;5(3):428–434. (In Russ).]
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Агапов А.Б. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – № 4. – С. 416–423. [Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Agapov AB. Evaluation of efficacy and safety of different types of anticoagulant therapy in venous thrombosis. Novosti khirurgii. 2015;23(4):416–423. (In Russ).]
7. Кудасов А.Б., Старосельцев С.Л. Выбор постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) в качестве первого метода лечения терминальной хронической почечной недостаточности // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2006. – Т. 14. – № 3. – С. 71–74. [Kudasov AB, Starosel'tsev SL. Vybór postoyannogo ambulatornogo peritoneal'nogo dializa (PAPD) v kachestve pervogo metoda lecheniya terminal'noi khronicheskoi pochechnoi nedostatocnosti. I.P. Pavlov Russian medical biological herald. 2006;14(3):71–74. (In Russ).]
8. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. – М., 2004. [Moisyuk YaG, Belyaev AYU. Postoyanniy sosudistyj dostup dlya gemodializa. Moscow, 2004. (In Russ).]
9. Akoh JA, Hakim NS. Preserving function and long-term patency of dialysis access. Ann R Coll Surg Engl. 1999;81(5):339–342.
10. Gottmann U, Sadick M, Kleinhuber K, et al. Central vein stenosis in a dialysis patient: a case report. J Med Case Rep. 2012;6:189. doi: 10.1186/1752-1947-6-189.
11. Leivaditis K, Panagoutsos S, Roumeliotis A, et al. Vascular access for hemodialysis: postoperative evaluation and function monitoring. Int Urol Nephrol. 2014;46(2):403–409. doi: 10.1007/s11255-013-0564-2.
12. Olešowska-Florek W, Połubinska A, Baum E, et al. Hemodialysis-induced changes in the blood composition affect function of the endothelium. Hemodial Int. 2014;18(3):650–65. doi: 10.1111/hdi.12148.
13. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017;376(13):1211–1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.