

На правах рукописи

Карданахишвили Зураб Бесикиевич

**«Эндоваскулярные и паллиативные открытые хирургические
вмешательства при стенозе центральных вен у больных на гемодиализе»**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич

Официальные оппоненты:

Петросян Карен Валерьевич – доктор медицинских наук; заведующий отделением рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Асадулаев Шамиль Магомедович - кандидат медицинских наук; врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.01 (Д 208.073.03) по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (адрес: 121552, г. Москва, ул. 3я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, <http://cardioweb.ru/>

Автореферат разослан: «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Галяутдинов Дамир Мажитович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Общепризнано, что оптимальным сосудистым доступом является артериовенозная фистула (АВФ). Тем не менее доля больных, получающих гемодиализ (ГД) с использованием центральных венозных катетеров (ЦВК), достигает 9-10% [Томилина Н.А. и др., 2017; USRDS annual data report, 2019, ERA-EDTA Registry Annual Report, 2019]. Во многом благодаря этому частота встречаемости стеноза центральных вен (СЦВ) у этой категории больных одна из самых высоких. В настоящее время тенденция к снижению частоты встречаемости СЦВ отсутствует. При этом данное осложнение нередко не только приводит к утрате функции АВФ, но и делает невозможным создание любого типа сосудистого доступа с ипсилатеральной стороны.

Практически все авторы свидетельствуют о том, что частота развития СЦВ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) очень высока и колеблется в пределах от 2 до 40% [Agarwal A.K. et al., 2017], однако истинная распространенность неизвестна. Это можно объяснить значительной зависимостью частоты выявления этого осложнения от выраженности клинических проявлений, причины стеноза, метода диагностики, состояния коллатеральных вен и ряда других факторов. Протокол обследования пациентов, начинающих лечение или лечащихся ГД, обеспечивающий оптимальный баланс между высоко информативным, но инвазивным и менее доступным «золотым стандартом» – ангиографией, и безопасным, широкодоступным, но обладающим меньшей информативностью, методом диагностики – ультразвуковым исследованием (УЗИ), в настоящее время не определен.

Большинство авторов свидетельствуют в пользу того, что во многих случаях эндоваскулярные вмешательства имеют лишь временный эффект и долгосрочные показатели проходимости сосудистого доступа невысоки [Agarwal A.K. et al., 2017; Aj A. et al., 2018; Saleh M. et al, 2017]. Этот факт делает крайне актуальным вопрос своевременного формирования нового сосудистого доступа на контралатеральной конечности. Временные критерии формирования нового сосудистого доступа и конкретные показания в настоящее время не определены, что также свидетельствует об актуальности настоящей работы. Кроме этого, не определены показания к применению стентов, не описаны причины низкой эффективности различных вариантов эндоваскулярных вмешательств. Неизвестны результаты применения эндоваскулярных

вмешательств при субклиническом поражении, когда единственным проявлением являются частые тромбозы АВФ.

Большинство решений, принимаемых лечащим врачом при выявлении СЦВ и дисфункции сосудистого доступа в значительной мере интуитивны. При этом единая стратегия обеспечения пациента функциональным сосудистым доступом на фоне СЦВ отсутствует. Все перечисленные выше обстоятельства свидетельствуют об актуальности настоящего исследования и стали поводом для его проведения.

Цель исследования

Определить место эндоваскулярных оперативных вмешательств в структуре мер по коррекции стенотических поражений центральных вен.

Задачи исследования

1. Проанализировать распространенность и факторы риска развития СЦВ.
2. Проанализировать информативность диагностических признаков при СЦВ.
3. Оценить влияние редукции объемной скорости кровотока по АВФ (Q_a) на выраженность клинических симптомов и показатели проходимости сосудистого доступа для ГД.
4. Провести сравнительный анализ эффективности изолированной баллонной ангиопластики (БА) и БА, дополненной стентированием.
5. Определить тактику обеспечения пациентов постоянным сосудистым доступом при СЦВ.

Научная новизна

На большой выборке пациентов изучена распространенность СЦВ в общей популяции пациентов, получающих лечение программным ГД, среди пациентов с дисфункцией АВФ и у пациентов с различными причинами ХБП. Исследованы факторы риска развития СЦВ. В многофакторном анализе доказано, что количество катетеризаций центральных вен оказывает существенно большее влияние на риск развития СЦВ, чем общий срок катетеризации.

Оценена скрининговая и прогностическая эффективность клинических, косвенных диализных и инструментальных признаков при СЦВ. Доказано, что УЗИ является

эффективным, неинвазивным, широкодоступным методом обследования, позволяющим с высокой степенью достоверности выявить СЦВ, но не определить тип поражения. При этом скрининговая эффективность УЗИ невысока.

Проведена комплексная оценка долгосрочных результатов изолированной БА и БА, дополненной стентированием. Установлено, что применение стентов позволяет несколько продлить срок функционирования АВФ. Однако даже в этом случае продолжительность функционирования АВФ не превышает 51 месяца после первого вмешательства по поводу СЦВ.

Впервые оценены результаты редукции Qa при СЦВ. Доказано, что редукция Qa – эффективная мера снижения выраженности клинических симптомов и увеличения срока функционирования АВФ вне зависимости от срока развития стеноза.

Впервые проведена оценка комплекса факторов, которые снижают эффективность и ухудшают долгосрочные результаты эндоваскулярных вмешательств при СЦВ у пациентов на программном ГД. Доказано, что срок развития стеноза от момента начала использования АВФ оказывает непосредственное влияние на результаты эндоваскулярных операций, а величина Qa – на выраженность клинических симптомов.

На основе проведенных исследований разработан оригинальный алгоритм обеспечения пациентов сосудистым доступом на фоне СЦВ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ факторов риска позволил, во-первых, выявить группу больных с повышенным риском развития СЦВ для целенаправленной диагностики, а во-вторых, сформулировать рекомендации по профилактике СЦВ.

Исследование скрининговой и прогностической эффективности признаков позволило определить наиболее информативные из них и сформулировать рекомендации по диагностике СЦВ у пациентов на ГД.

Сравнительный анализ долгосрочных результатов редукции Qa позволил обосновать ее целесообразность при стенотических поражениях центральных вен.

Сравнительный анализ эффективности различных эндоваскулярных методов ангиопластики СЦВ позволил разработать рекомендации по выбору оптимального метода лечения в зависимости от различных факторов.

Совокупность проведенных исследований позволили определить оптимальную тактику обеспечения пациентов постоянным сосудистым доступом при СЦВ.

Методология и методы исследования

По своему дизайну основная часть работы представляет собой поперечное обсервационное исследование (cross-sectional observational study). Анализ распространенности СЦВ был проведен на основе базы данных, включающей 1865 пациентов. Оценка информативности различных диагностических признаков проведена на основе результатов обследования 471 пациента с различными вариантами дисфункции АВФ: с поражениями периферических отделов АВФ или поражениями центральных вен. Результаты различных хирургических вмешательств были ретроспективно оценены у 103 пациентов с СЦВ. У 39 пациентов мы применяли изолированную чрескожную БА, у 41 пациента группы сравнения мы применяли только паллиативные «открытые» оперативные вмешательства на периферических отделах АВФ, а у 23 – БА, дополненную стентированием. Для оценки результатов разработанных алгоритмов было дополнительно проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование с включением 84 пациентов, из которых 22 в качестве первого этапа лечения получили редукцию Qa (после чего при рецидиве СЦВ или сохранении клинических проявлений этого осложнения мы выполняли эндоваскулярные вмешательства), а у 62 пациентов выполнялись эндоваскулярные вмешательства без редукции Qa.

Основные положения, вынесенные на защиту

1. Количество катетеризаций в большей мере увеличивает риск развития СЦВ по сравнению с ее суммарной продолжительностью. В связи с этим следует отдавать предпочтение перманентным ЦВК.
2. Эндоваскулярные вмешательства являются эффективным методом лечения, позволяющим существенно продлить срок функционировать АВФ. Тем не менее, данный метод не является радикальным и не позволяет принципиально изменить прогноз: функция сосудистого доступа будет утрачена.
3. Редукция Qa является эффективной мерой, позволяющей значительно уменьшить выраженность клинических симптомов и несколько продлить срок функционирования АВФ вне зависимости от давности стеноза.

4. Долгосрочные результаты применения эндоваскулярных вмешательств определяются несколькими факторами, наиболее важными из которых являются срок развития стеноза, выраженность остаточного стеноза после БА, Qa и тип хирургического вмешательства. Эти факторы в обязательном порядке необходимо учитывать при планировании тактики обеспечения пациента сосудистым доступом.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется всесторонним анализом полученных данных, большим объемом репрезентативной выборки, использованием методов анализа данных, в наибольшей мере соответствующих поставленным целям. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках.

Результаты работы доложены на крупных профильных конференциях в России и за рубежом: Сосудистый доступ в гемодиализе (Москва, РФ, 2016 г.; Санкт-Петербург, РФ, 2017 г.), European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress (Мадрид, Испания, 2017 г.; Копенгаген, Дания, 2018 г.; Будапешт, Венгрия, 2019 г., он-лайн, 2020 г.), Congress of the Vascular Access Society (Любляна, Словения, 2017 г., Роттердам, Нидерланды, 2019 г.), Нефрологические и хирургические проблемы трансплантации почки и диализа (Домодедово, РФ, 2017, 2018, 2019 годы), Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии (Москва, РФ, 2017 г.; Тверь, РФ, 2019 г.; он-лайн, 2020 г.), Всероссийская научно-практическая конференция Ассоциации нефрологов «Актуальные вопросы доступа для диализа» (он-лайн, 2020 г.).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании секции «Хирургия» Учёного совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, хирургического отделения трансплантации почки и кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 1 от 10 февраля 2021 г.).

Результаты диссертационной работы внедрены автором в практическую деятельность хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, хирургического отделения ГБУЗ МО «Щелковская областная больница», отделения сосудистой хирургии ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ» (Госпиталь для

ветеранов войн №2), отделения гемодиализа и клинической трансфузиологии ГБУЗ МО «ДЦГБ» (центральная городская больница, г. Долгопрудный).

По теме диссертации опубликовано 33 печатные работы: одно учебное пособие, одно учебно-методическое пособие, 7 тезисов, опубликованных в отечественных журналах, 14 тезисов за рубежом и 10 статей в журналах из перечня рецензируемых научных изданий из перечня ВАК, в том числе 8 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных научного цитирования (Web of Science, Scopus, PubMed).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включались пациенты с ХБП 5 стадии, получающих лечение программным ГД, старше 18 лет и у которых имелись достоверные сведения об анамнезе и катамнезе.

Оценка распространённости СЦВ, информативности диагностических критериев и факторы риска. Анализ основан на базе данных, куда было включено 1865 пациентов, которые получали операции на сосудистом доступе на ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Позже данные были дополнены при помощи информации из центров ГД, а также выписок, в случае если пациенты получали лечение в стационарах Московской области или г. Москвы. В отсутствие последующей информации больные были цензурированы на момент последних достоверных данных. Всего было выявлено 211 пациентов с СЦВ. Распространённость СЦВ составила 11,3% среди всех пациентов с ХБП 5.

Оценка результатов эндоваскулярных вмешательств. В основной анализ, проведенный нами в виде ретроспективного когортного исследования, были включены результаты лечения 103 пациентов, которые подверглись хирургическому лечению СЦВ. Из них 41 подверглись только паллиативным «открытым» операциям (тромбэктомия в случае тромбоза АВФ), 39 – чрескожной изолированной БА, а у 23 применялись стенты. Почти во всех случаях использовали баллонные катетеры без лекарственного покрытия (только в двух случаях при повторном эндоваскулярном вмешательстве для восстановления проходимости стента использовали баллонные катетеры с лекарственным покрытием) и непокрытые баллоннорасширяемые стенты (bare-metal stent). Баллонные катетеры и стенты подбирали в зависимости от диаметра пораженной вены и протяженности стеноза. В большинстве случаев в связи с сохранением

остаточного стеноза требовалось применение нескольких баллонных катетеров, которые использовались в порядке увеличения диаметра.

Одна из гипотез состояла в том, что редукция кровотока способствует переводу клинически значимого СЦВ в его субклиническое течение, эта мера видится нам оптимальным вмешательством на первом этапе лечения. С целью подтвердить это предположение мы провели проспективное исследование с участием 22 пациентов. В этой группе пациентов при выявлении клинически значимого СЦВ первым этапом лечения была редукция Qa путем формирования бандажа из синтетического сосудистого протеза на юкстаанастомотическом сегменте «фистульной» вены. При выполнении редукции проводился интраоперационный контроль Qa для достижения оптимальной $Qa \approx 1$ л/мин.

Тип поражения классифицировали по B.L. Dolmatch et al., 2018 (Рисунок 1).

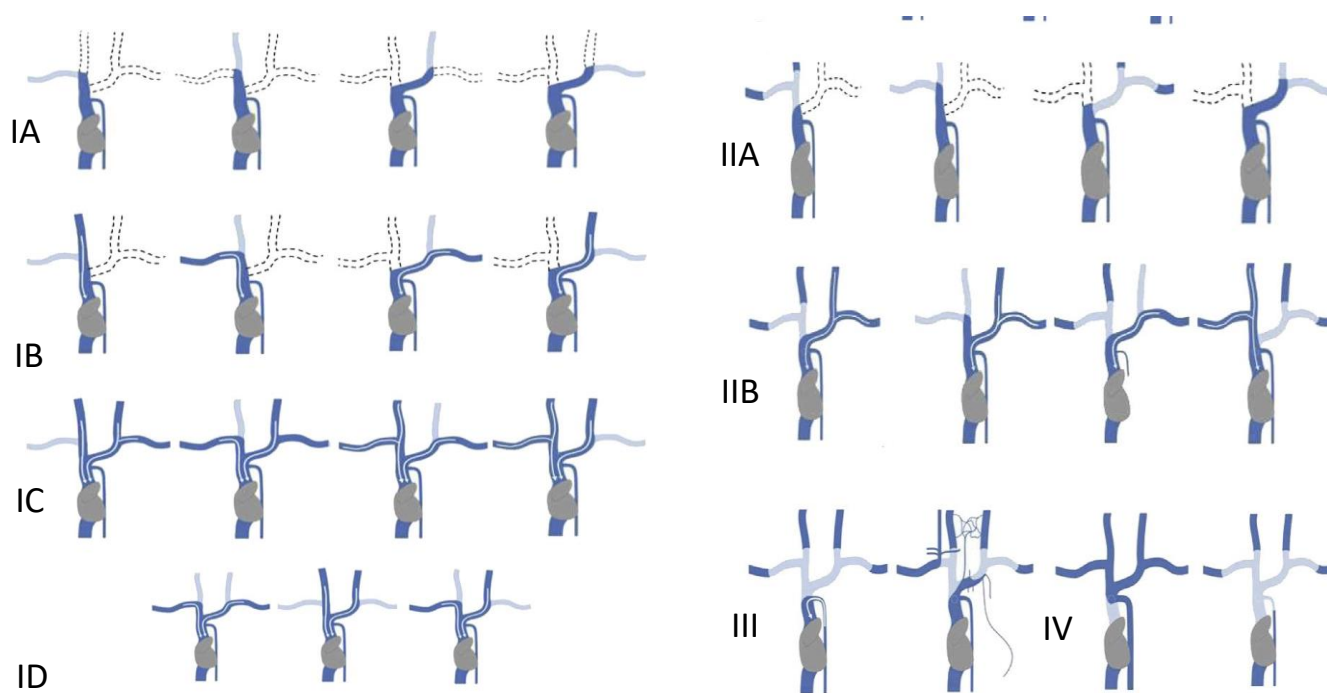


Рисунок 1 - Классификация типов поражение центральных вен по B.L. Dolmatch et al., 2018. Пунктиром обозначены вены, проходимость которых неизвестна, голубым – непроходимые вены, синим – проходимые вены

Частота встречаемости различных вариантов поражения центральных вен представлена в Таблице 1. Сравниваемые в ходе работы группы не имели статистически значимых различий по исходным характеристикам.

Таблица 1 - Тип поражения центральных вен в группах (по B.L. Dolmatch et al.)

Группа	Тип поражения центральных вен по B.L. Dolmatch et al. [59]				Значимость различий
	IC	ID	2B	III	
Открытые паллиативные вмешательства (N = 41)	12	17	11	1	p = 0,638
Изолированная БА (N = 39)	10	15	12	0	
БА со стентированием (N = 23)	11	7	5	0	
Комбинированное лечение: редукция Qa, БА или БА+стентирование при рецидиве СЦВ (N = 22)	10	8	4	0	

Статистический анализ. В ходе анализе нами были использованы критерии Шапиро-Уилка (модификация Ройстона), Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2 Пирсона (в том числе – с поправкой Йейтса), точный критерий Фишера, коэффициент корреляции Пирсона (различия зависимости двух количественных признаков между двумя группами оценивали при помощи проверки гипотезы о равенстве угловых коэффициентов линейной регрессии). Оценку информативности признаков проводили при помощи расчета относительного риска (RR – risk ratio) как меры сопряженности, чувствительности (Se – sensitivity), специфичности (Sp – specificity), прогностической ценности положительного и отрицательного значения теста (PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value). Выживаемость («проходимость») сосудистого доступа описывали в соответствии с актуальными рекомендациями европейского сообщества специалистов по сосудистому доступу [Schmidli J. et al., 2018] – Рисунок 2.

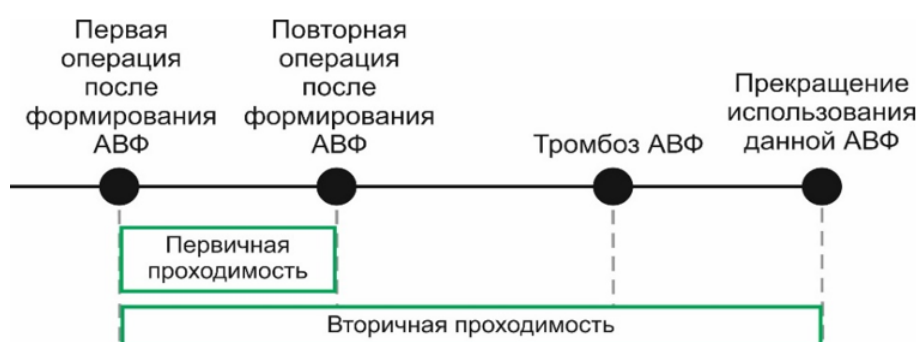


Рисунок 2 - Схема определения показателей проходимости АВФ, оцененные в исследовании (согласно рекомендациям европейского сообщества специалистов по сосудистому доступу [Schmidli J. et al., 2018])

Нескорректированную оценку проходимости проводили при помощи метода Каплана-Мейера. Значимость различий оценивали при помощи критериев Mantel-Cox

log-rank – «Log-rank test» (отдаленный период) и Gehan-Breslow-Wilcoxon – «Breslow test» (ближайший период). Относительный риск события оценивали при помощи hazard ratio – HR (log-rank). Многофакторный анализ риска развития СЦВ проводили при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Для того чтобы учесть общее количество событий при оценке риска определяли плотность инцидентности (incidence density rate), которая представляет собой интенсивность наступления событий: количество событий за стандартизованный временной интервал (например, количество операций на 10 пациенто-месяцев наблюдения). Отношение двух оценок плотности инцидентности (incidence rate ratio – IRR) интерпретировали как относительный риск. Поскольку распределение большинства количественных признаков было отличным от нормального, они описывались при помощи медианы и интерквартильного размаха (ИКР). Когда это было необходимо, рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). При применении методов статистического анализа проверяли соблюдение допущений, лежащих в основе их применимости. Статистический анализ проводился в GraphPad v.8.0.1 и OpenEpi v.3.01. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости стеноза центральных вен у пациентов

Всего было выявлено 211 пациентов с СЦВ. Распространённость СЦВ составила 11,3% среди всех пациентов с ХБП 5 и 38,4% среди пациентов с дисфункцией АВФ. Среди пациентов с СЦВ у 37% (78 из 211) поражение вен протекало без клинических симптомов, было диагностической находкой при обследовании, выполненном при дисфункции сосудистого доступа или при УЗИ во время имплантации ЦВК. Частота бессимптомного течения СЦВ составила 4,2% в общей популяции пациентов ХБП 5 в нашем исследовании и 14,2% среди пациентов с дисфункцией АВФ. Частота бессимптомного течения СЦВ среди пациентов без дисфункции АВФ составила 5,9%. На Рисунке 3 обращает на себя внимание большая частота встречаемости СЦВ среди пациентов с дисфункцией АВФ, а также частота субклинического течения среди пациентов с СЦВ.

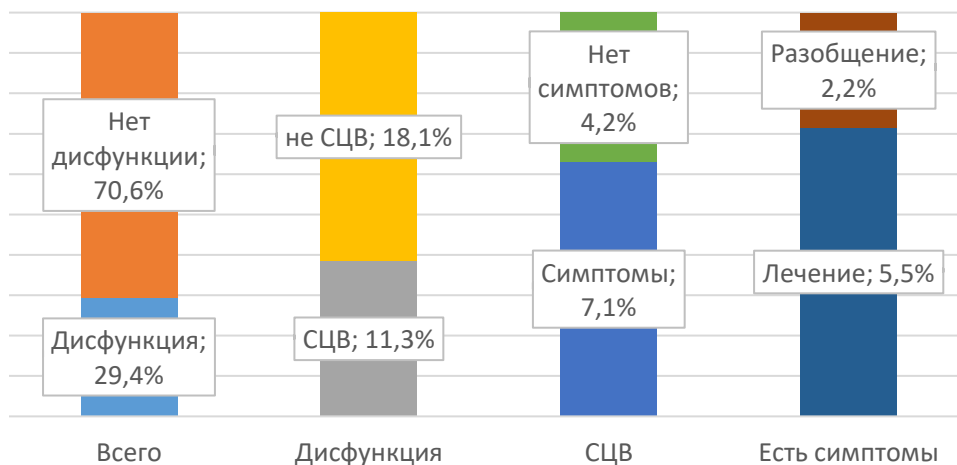


Рисунок 3 - Частота встречаемости СЦВ у пациентов на гемодиализе

Известно, что основным этиологическим фактором развития СЦВ является применение ЦВК. При этом количество катетеризаций является более важным фактором риска по сравнению с общей продолжительностью катетеризации (Рисунок 4). Это является важным аргументом в пользу применения туннельных ЦВК.

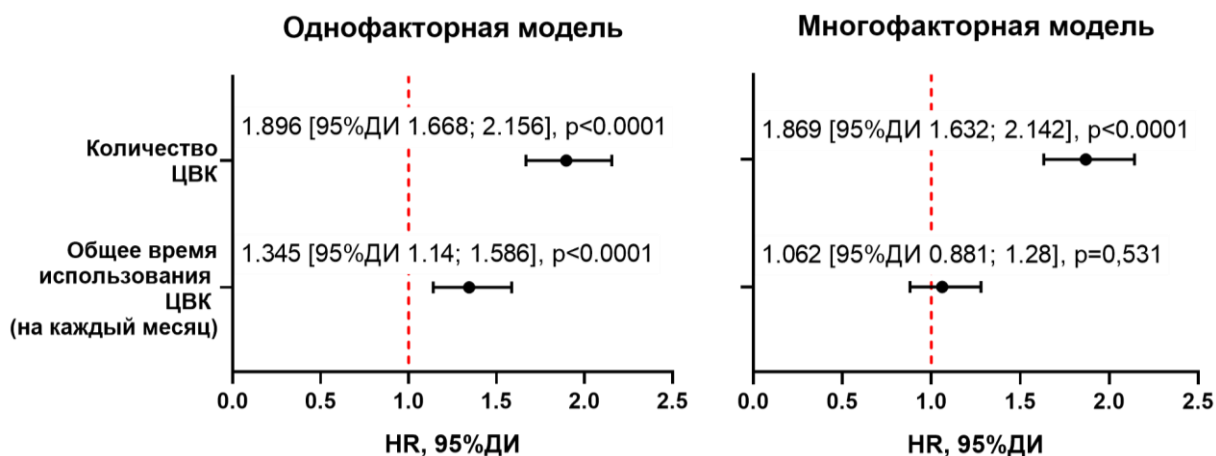


Рисунок 4 - Зависимость риска развития СЦВ от количества катетеризаций центральных вен и общей продолжительной катетеризации в однофакторной (слева) и многофакторной модели (справа)

Также важным фактором риска развития и клинической манифестации СЦВ является значение Qa (Рисунок 5). При этом пациенты с синтетическими сосудистыми протезами (ССП) несколько менее склонны к росту Qa по объективным причинам.

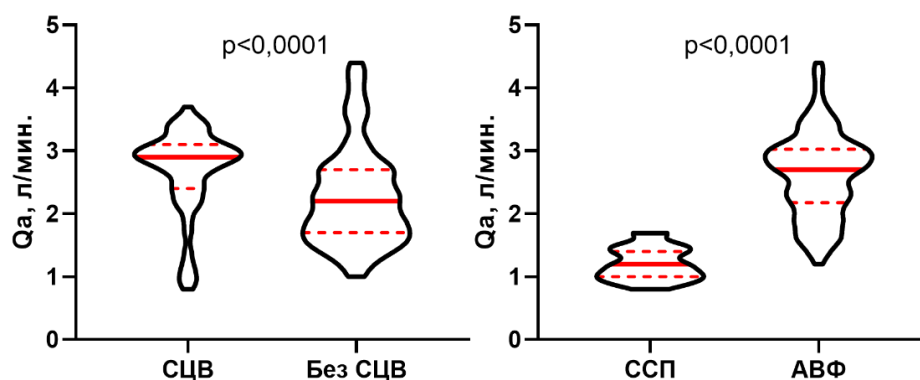


Рисунок 5 – Qa у пациентов со СЦВ и в общей популяции пациентов ХБП 5 (слева), а также у пациентов с ССП и АВФ в общей популяции (справа). Критерий Манн-Уитни

Диагностика стеноза центральных вен

Для СЦВ характерно многообразие клинических проявлений: от бессимптомного течения до развернутой клинической картины венозной гипертензии конечности. Мы проанализировали информативность клинической картины (симптомы: отек конечности, расширенные вены в коже грудной клетки, аневризма АВФ, частые тромбозы АВФ, напряжение «фистульной» вены, боль, снижение чувствительности конечности, сложности имплантации ЦВК), УЗИ (визуализация стеноза, визуализация коллатералей вен, изменение скорости кровотока, монофазный спектр кровотока). КТ - ангиографии и чрескожной ангиографии. Информативность признаков представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - Информативность диагностических методов

Признаки	RR [95%ДИ]	PPV [95%ДИ]	NPV [95%ДИ]	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	p
Клиническая картина	2,452 [1,835; 3,283]	0,449 [0,377; 0,523]	0,817 [0,769; 0,857]	0,594 [0,509; 0,674]	0,713 [0,663; 0,759]	<0,0001
УЗИ	5,8 [4,514; 7,487]	0,888 [0,8; 0,94]	0,847 [0,807; 0,88]	0,559 [0,472; 0,642]	0,972 [0,947; 0,985]	<0,0001
КТ	12 [6,292; 45,23]	1 [0,91; 1]	0,917 [0,742; 0,985]	0,951 [0,839; 0,991]	1 [0,851; 1]	<0,0001
Ангиография	+∞ [1,109; +∞]	1 [0,943; 1]	1 [0,646; 1]	1 [0,943; 1]	1 [0,646; 1]	<0,0001

Оценка клинической картины не может служить надежным способ выявления СЦВ, поскольку выраженная клиническая манифестация встречается только у 59,4% пациентов. При этом в случае наличия клинических признаков, вероятность СЦВ у пациента составляет лишь 44,9%. УЗИ обладает посредственной эффективностью для выявления пациентов с СЦВ: ультразвуковые признаки СЦВ встречаются лишь у 55,9% пациентов с этим осложнением. Тем не менее, если они выявлены, это с вероятностью

88,8% свидетельствует о наличии СЦВ. КТ - ангиография и чрескожная ангиография позволяют с высокой эффективностью выявлять пациентов с СЦВ и подтверждать наличие этого осложнения.

Однако для определения лечебной тактики мало доказать наличие СЦВ, важно определить его тип. По данным клинического обследования в 70,9% случаев судить о типе поражения не представилось возможным или же поражение было классифицировано неправильно. При УЗИ тип поражения был неправильно классифицирован в 30,7% случаев. Использование УЗИ позволяет повысить вероятность верной классификации типа поражения по сравнению с клинической картиной ($RR = 2,378$ [95% ДИ 1,791; 3,223], $p < 0,0001$), но доля неверного определения типа поражения остается большой. При чрескожной ангиографии как правило исследуются вены только со стороны поражения. Это в 100% случаев позволяет подтвердить СЦВ, но не определить его тип, поскольку состояние вен контралатеральной стороны остается неизвестным. Это хорошо видно на Рисунке 6. По ангиографическому снимку пациент с типом поражения ПА может быть ошибочно отнесен к типу поражения ПВ. Тем не менее при КТ-ангиографии было установлено, что у пациента III тип поражения.

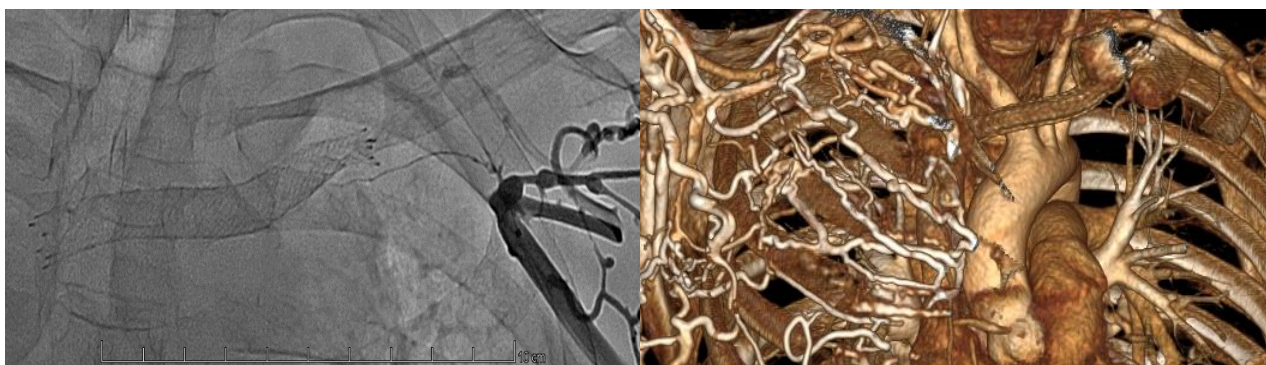


Рисунок 6 - Слева: ангиографический снимок пациента с окклюзией подключичной вены и стента в плечеголовной вене. Справа: КТ-ангиографический снимок того же пациента, дополнительно выявлена окклюзия подключичной вены справа

Определение типа поражения принципиально важно для выбора тактики обеспечения пациента постоянным сосудистым доступ для ГД. В данном случае при рецидиве СЦВ попытки формирования любого типа сосудистого доступа у пациента бесперспективны с обеих сторон. Следует своевременно рассмотреть о конверсии заместительной почечной терапии на перитонеальный диализ.

Результаты эндоваскулярных операций

На первом этапе мы сравнили результаты лечения СЦВ: изолированной БА и паллиативных тромбэктомий при тромбозе АВФ. БА позволила существенно увеличить первичную и вторичную проходимость (Рисунок 7). При сравнении общей потребности в оперативных вмешательствах, потребность у пациентов, получивших БА была значительно меньше: IRR 0,617 [95% ДИ 0,461; 0,825], $p = 0,0012$.

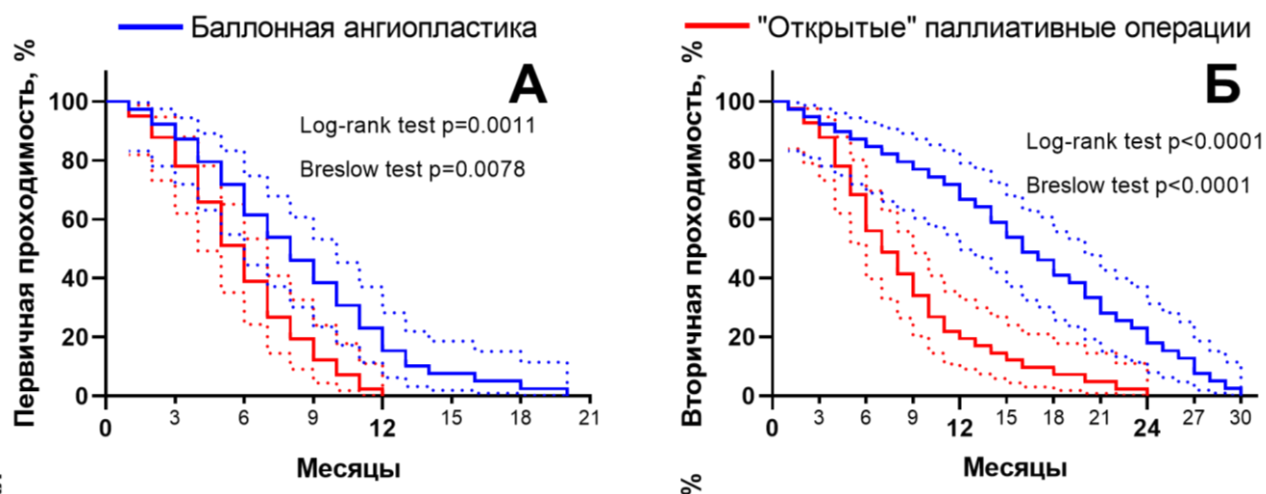


Рисунок 7 - Показатели проходимости у пациентов, получавших «открытые» паллиативные хирургические вмешательства и эндоваскулярные вмешательства.

Точками обозначены границы 95% ДИ (оценка Каплана-Мейера)

При сравнении результатов изолированной БА и БА, дополненной стентированием, мы установили, что использование непокрытых стентов, позволяет еще больше увеличить показатели проходимости (Рисунок 8). При сравнении потребности в различных оперативных вмешательствах мы не отметили статистически значимых различий между группами пациентов, у которых применялись изолированная БА и БА со стентированием: IRR всех оперативных вмешательств составило 0,8452 [95% ДИ 0,6205; 1,147], $p = 0,2822$.

Вместе с тем, мы не склонны рассматривать стентирование как необходимую меру при первичном эндоваскулярном вмешательстве, поскольку повторные вмешательства в этом случае менее эффективны. Вторая изолированная БА позволила увеличить проходимость по сравнению с первым вмешательством (HR утраты функции или рецидива 0,512 [95% ДИ 0,32; 0,818], log rank $p = 0,001$), а третья – по сравнению со вторым (HR = 0,607 [95% ДИ 0,384; 0,959], log rank $p = 0,0157$). Четвертая изолированная БА также позволила несколько увеличить проходимость АВФ, но различия с третьим по

счета вмешательством не достигли необходимого уровня статистической значимости (HR = 0,783 [95% ДИ 0,501; 1,225], log rank p = 0,2433).

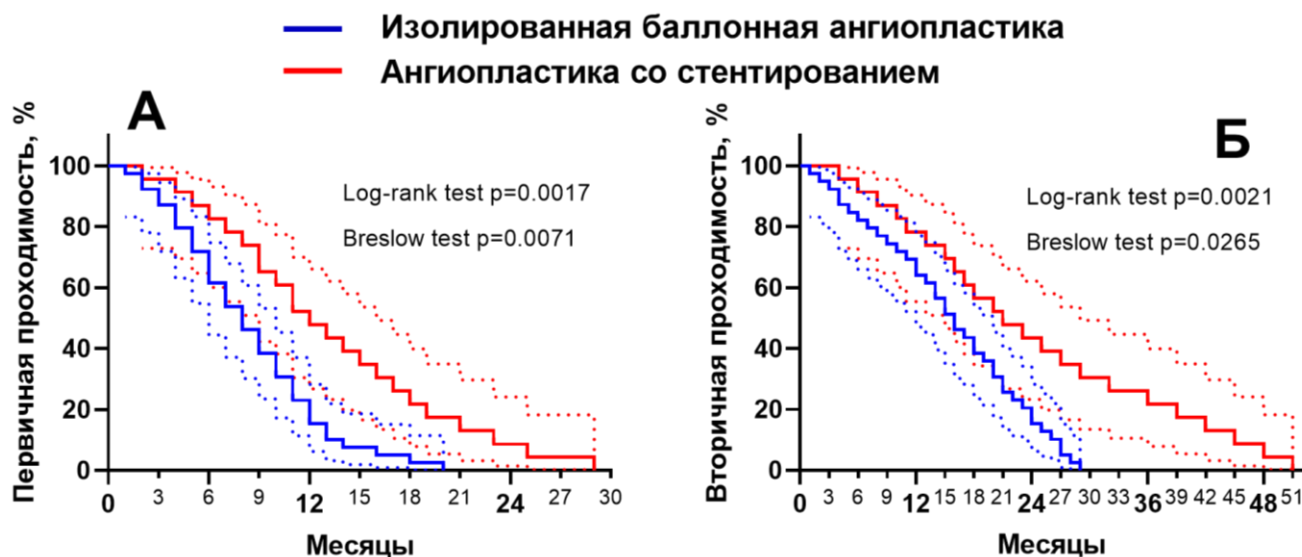


Рисунок 8 - Показатели проходимости у пациентов, получавших эндоваскулярные вмешательства: изолированную баллонную ангиопластику и ангиопластику, дополненную стентированием. Точками обозначены границы 95% ДИ (оценка Каплана-Мейера)

В случае дополнения БА стентированием, вторая операция, которая заключалась в реканализации стента, позволила продлить проходимость АВФ (HR= 0,433 [95% ДИ 0,231; 0,813], log rank p= 0,0014), однако третье вмешательство уже не сопровождалось существенным увеличением проходимости (HR= 0,873 [95% ДИ 0,489; 1,558], log rank p= 0,629) – Рисунок 9.

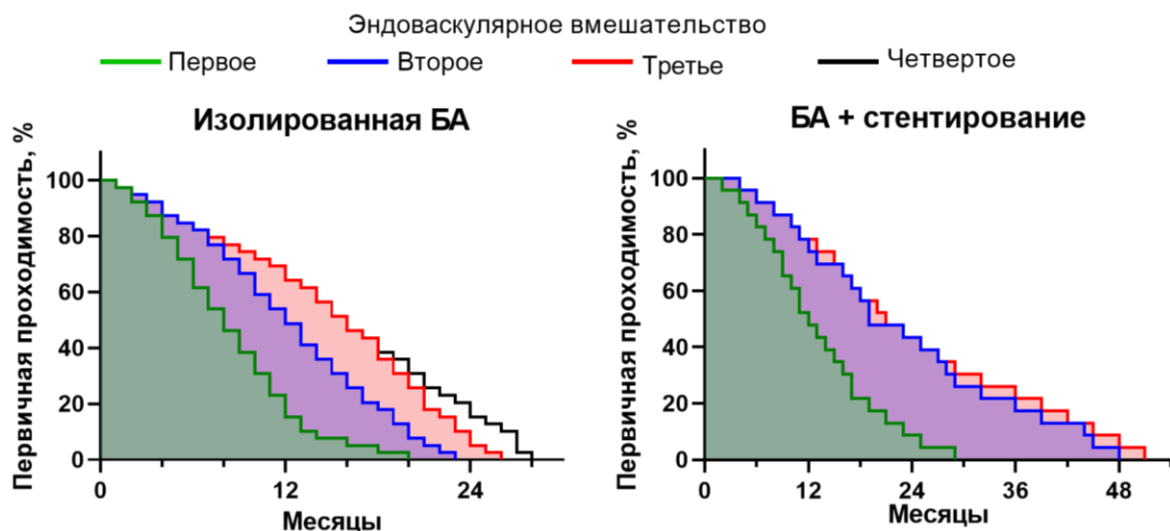


Рисунок 9 - Кумулятивная первичная проходимость, достигнутая в результате одного, двух, трех и четырех эндоваскулярных операций

Таким образом, стенты следует имплантировать при неэффективности изолированной БА.

Другим важным фактором, определяющим долгосрочные результаты лечения, является степень разрешения клинических проявлений СЦВ: при неполном их разрешении риск повторной дисфункции значительно возрастал – для первичной проходимости $HR = 55,9$ [95% ДИ 14,14; 221], для вторичной проходимости $HR = 5,872$ [95% ДИ 1,598; 21,58]. Мы не отметили статистически значимых различий в частоте неполного разрешения клинических симптомов при изолированной БА и БА, дополненной стентированием: $RR\ 1,011$ [95% ДИ 0,857; 1,272]), $p > 0,9999$). Вместе с тем, важным фактором, определяющим степень разрешения клинических симптомов СЦВ была Qa: медиана 3,6 л/мин [ИКР 3,5; 3,75] при частичном и медиана 3,2 л/мин [ИКР 3; 3,6] при полном разрешении симптомов СЦВ ($p = 0,0176$).

Выполнение в качестве первого этапа лечения редукции Qa позволило значительно уменьшить риск необходимости повторного вмешательства ($HR = 0,2433$ [95% ДИ 0,1502; 0,3936]), а также риск утраты функции АВФ ($HR = 0,2379$ [95% ДИ 0,1244; 0,4551]). При этом отметим, что редукция Qa является значительно более простой с технической точки зрения операцией по сравнению с эндоваскулярными вмешательствами.

Таким образом, поскольку редукция кровотока способствует переводу клинически значимого СЦВ в его субклиническое течение, эта мера видится нам оптимальным вмешательством на первом этапе лечения. Пациенты с клиническими признаками СЦВ, получившие эндоваскулярные вмешательства, имели существенно больший риск утраты АВФ по сравнению с пациентами, у которых СЦВ протекало без клинических проявлений $HR = 2,566$ [95% ДИ 1,706; 3,86], $\log rank\ p < 0,0001$ – рисунок 10. Тем не менее пациенты даже с бессимптомным течением СЦВ имели больший риск утраты функции АВФ по сравнению с общей популяцией пациентов на ГД ($HR = 2,051$ [95% ДИ 1,243; 3,384], $\log rank\ p = 0,0004$), в связи с чем эти пациенты требуют продолжения наблюдения даже после успешного разрешения стеноза в позднем послеоперационном периоде. Помимо этого, даже в случае успешной «открытой» реконструкции периферических отделов АВФ (особенно при проксимальных АВФ) или успешном эндоваскулярном вмешательстве следует в обязательном порядке контролировать Qa после операции, поскольку в обоих случаях устранение причины дисфункции АВФ способствует росту Qa, если не были предприняты меры по его редукции: $p < 0,0001$ в обоих случаях.

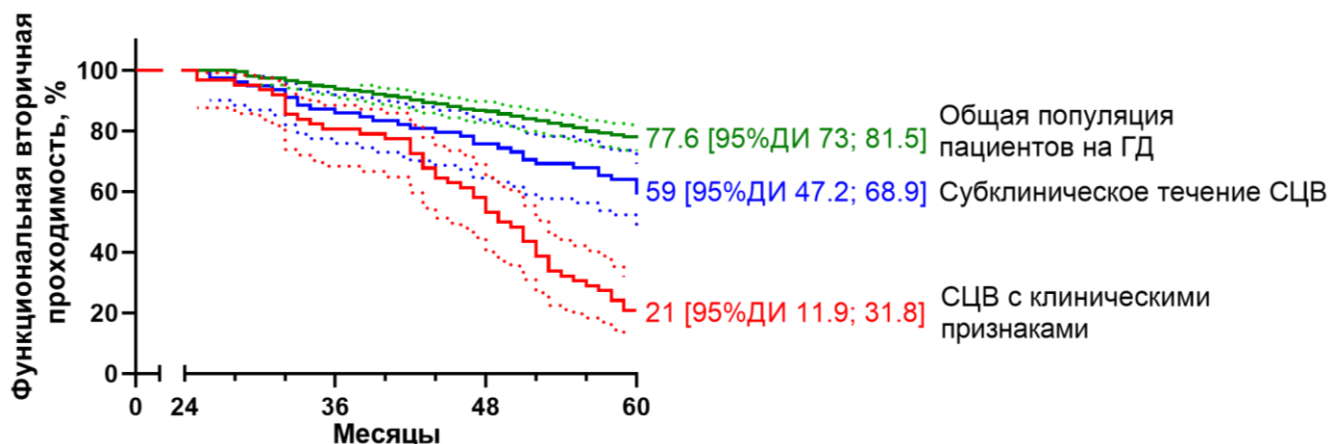


Рисунок 10 - Пятилетняя функциональная вторичная проходимость в общей популяции пациентов на ГД и с различными вариантами течения СЦВ. В анализ включены пациенты с функциональной вторичной проходимостью не менее 24 месяцев. Точками обозначены границы 95% ДИ (оценка Каплана-Мейера)

При исследовании корреляционных связей между показателями проходимости мы отметили сильную отрицательную связь между показателями первичной проходимости и функциональной первичной проходимости (т.е. интервалом времени между началом использования вновь сформированной АВФ и первой операцией по поводу СЦВ) у пациентов, которые получили изолированную БА $r = -0,627 [-0,787; -0,389]$, $p < 0,0001$, но не отметили значимой корреляции у пациентов, которые получили паллиативные операции и БА со стентированием: $r = 0,049 [-0,262; 0,352]$, $p = 0,7599$ и $r = -0,351 [-0,667; 0,072]$, $p = 0,101$ соответственно. Иными словами, чем больше времени прошло от момента формирования АВФ до манифестации СЦВ, тем меньше будет эффект от БА. По-видимому, изолированная БА может быть показана пациентам с «ранними» СЦВ, тогда как при развитии этого осложнения в поздние сроки следует дополнить БА стентированием. Это подтверждается тем фактом, что несмотря на то, что связь между первичной и функциональной первичной проходимостью у пациентов, получивших БА со стентированием, также была отрицательной, она значительно слабее и не достигла необходимого уровня статистической значимости.

На основании полученных результатов мы предложили алгоритм диагностических мероприятий при подозрении на СЦВ (Рисунок 11), алгоритм применения эндоваскулярных методов лечения СЦВ у пациентов с функционирующей АВФ (Рисунок 12) и алгоритм обеспечения постоянным и временным сосудистым доступом пациентов

на программном гемодиализе при разных вариантах поражения центральных вен (Рисунок 13).

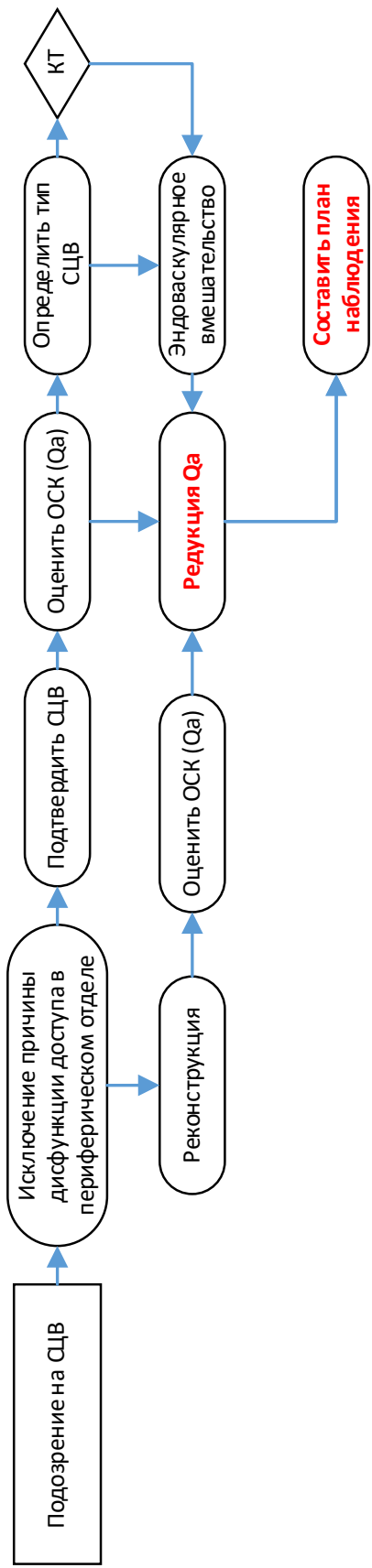


Рисунок 11. Алгоритм диагностических мероприятий при подозрении на СЦВ.

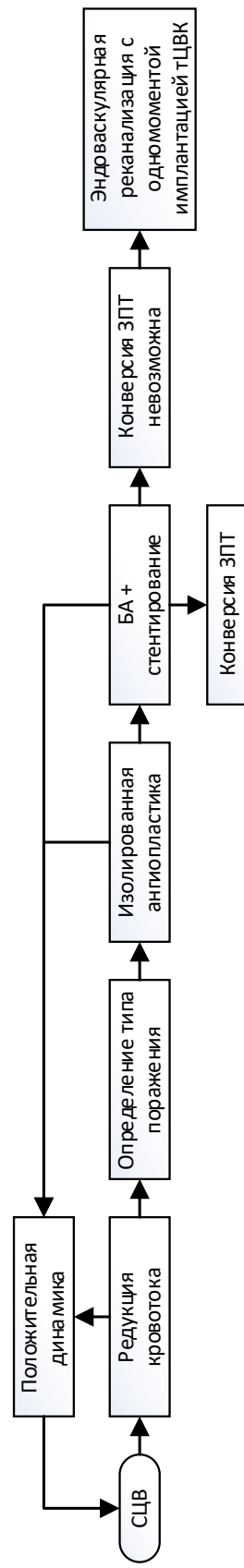


Рисунок 12 - Алгоритм применения эндоваскулярных методов лечения СЦВ у пациентов с функционирующей

АВФ

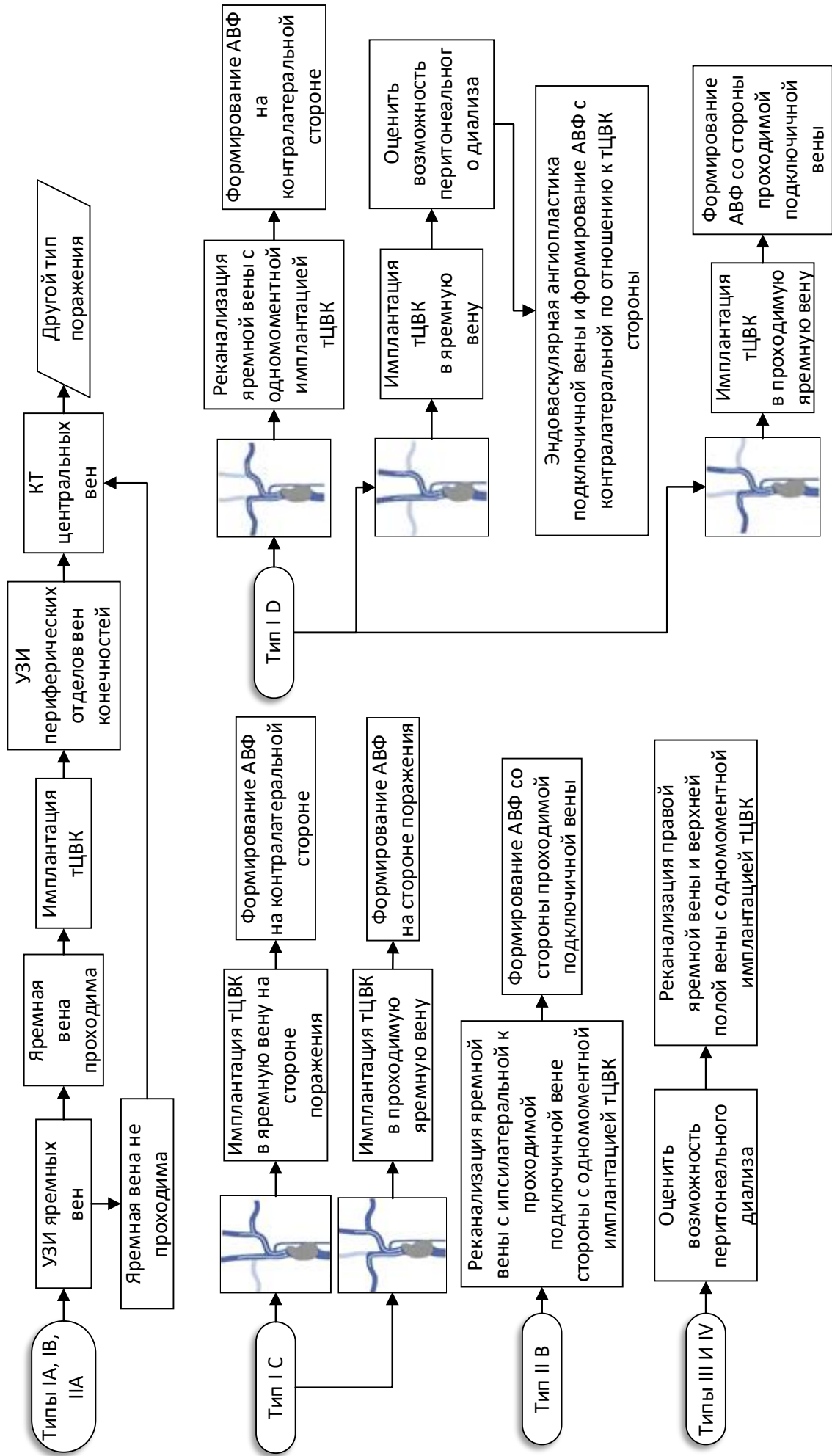


Рисунок 13 - Алгоритм обеспечения постоянным и временным сосудистым доступом пациентов на программном гемодиализе при разных вариантах поражения центральных вен. тЦВК – туннельный ЦВК

ВЫВОДЫ

1. Распространенность СЦВ у пациентов на ГД составляет не менее 11,3% в общей популяции и 37% у пациентов с дисфункцией АВФ. Частота бессимптомного течения составляет 4,2% и 14,2% соответственно. Наиболее важным фактором риска является не общая продолжительность катетеризации, а количество катетеризаций.
2. УЗИ в целом является информативным диагностическим методом, который позволяет выявить 55,9% пациентов с СЦВ. Прямые или косвенные ультразвуковые признаки с 88,8% вероятностью позволяют предполагать наличие СЦВ. Однако в 30,7% случаев тип поражения определяется неправильно.
3. Редукция Qa является эффективным методом снижения выраженности клинических симптомов СЦВ и оказывает непосредственное влияние на результат лечения.
4. Изолированная БА позволяет увеличить срок функционирования АВФ, однако на результат оказывает значимое негативное влияние срок от момента начала использования АВФ до манифестации стеноза. Дополнение БА стентированием позволяет увеличить показатели проходимости АВФ вне зависимости от давности стеноза. Тем не менее, в этом случае прирост выживаемости сосудистого доступа, достигаемый в результате повторными вмешательствами, существенно меньше, чем при изолированной БА.
5. Планирование тактики обеспечения пациента постоянным сосудистым доступом для гемодиализа должно основываться на типе поражения, давности стеноза и величины Qa.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты, имеющие большое количество катетеризаций центральных сосудов в анамнезе (главным образом пациенты с поликистозом почек и системными заболеваниями), пациенты с частыми дисфункциями сосудистого доступа (больше верхней границы 95% ДИ частоты дисфункций в общей популяции пациентов на ГД: 2,603 [95% ДИ 2,848; 3,11] на 10 пациенто-лет наблюдения) при отсутствии причин в периферических отделах АВФ должны подвергаться периодическому скринингу для выявления СЦВ и определения его типа в случае дисфункции АВФ (что в настоящее время не является распространенной практикой).

2. СЦВ может быть заподозрен на основе клинической картины или непрямых диализных знаков. Проведение скрининга возможно на основе УЗИ периферических отделов АВФ и центральных вен. Для установления типа поражения целесообразно применять КТ с контрастированием.
3. В качестве первого этапа лечения при развитии клинически значимого СЦВ следует primet редукцию Qa.
4. При сохранении клинических симптомов или рецидиве СЦВ при нормальной Qa следует выполнить эндоваскулярную БА. Мы не склонны рассматривать первичное стентирование как основной метод лечения. Показанием к стентированию является сохранение клинических симптомов СЦВ после БА.
5. Планировать обеспечение пациента постоянным сосудистым доступом для ГД целесообразно с учетом разработанного алгоритма.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Ватазин, А.В. Сосудистый доступ у пациентов на хроническом гемодиализе в Московской области: состояние и перспективы / А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, Н.М. Фоминых, **З.Б. Карданахишвили** и др. // Альманах клинической медицины. - 2017. - Т. 45. - № 7. - С. 526 - 534.
2. Ватазин, А.В. Формирование и обслуживание сосудистого доступа для хронического гемодиализа в Московской области: пятилетний опыт регионального центра / / А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, Н.М. Фоминых, **З.Б. Карданахишвили** и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2018. - Т. 20. - № 4. - С. 44 - 53.
3. Кавтеладзе, З.А. Катетерная тромбаспирания, реканализация и баллонная ангиопластика со стентированием при окклюзии правой подключичной вены у пациентки, находящейся на программном гемодиализе / З.А. Кавтеладзе, А.Б. Зулькарнаев, **З.Б. Карданахишвили** и др. // Эндоваскулярная хирургия. - 2018. - Т. 5. - № 4. - С. 475 - 484.
4. **Карданахишвили, З.Б.** Стентирование и изолированная баллонная ангиопластика при стенозах центральных вен у пациентов на гемодиализе / **З.Б. Карданахишвили**, А.Б. Зулькарнаев, В.В. Рогозин, В.А. Степанов // Новости хирургии. - 2020. - Т. 28. - № 5. - С. 515 - 526.

5. Зулькарнаев, А.Б. Сосудистый доступ и выживаемость пациентов на гемодиализе: особенности причинно-следственной связи / А.Б. Зулькарнаев, Н.М. Фоминых, **З.Б. Карданахишвили** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019. - Т. 21. - № 2. - С. 49 - 58.
6. **Карданахишвили, З.Б.** Стеноз центральных вен и методы его лечения у больных на гемодиализе / **З.Б. Карданахишвили**, А.Б. Зулькарнаев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019. - Т. 21. - № 2. - С. 59 - 68.
7. Фоминых, Н.М. Эндоваскулярное разобщение артериовенозной фистулы у больной с ишемией руки / Н.М. Фоминых, А.Б. Зулькарнаев, Б.Б. Гегенава, **З.Б. Карданахишвили** // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2019. - № 6. - С. 111 - 116.
8. **Карданахишвили, З.Б.** Открытые и эндоваскулярные оперативные вмешательства при стенозе периферических отделов фистульных вен / **З.Б. Карданахишвили**, А.Б. Зулькарнаев // Бюллетень сибирской медицины. - 2019.- Т. 18. - № 3. - С. 164 - 174.
9. **Карданахишвили, З.Б.** Особенности применения баллонной ангиопластики при лечении стенозов центральных вен у больных с артериовенозной фистулой, получающих лечение программным гемодиализом / **З.Б. Карданахишвили**, А.Б. Зулькарнаев, В.А. Степанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2020.- № 8. - С. 42 - 48.
10. **Карданахишвили З.Б.** Неоднозначные результаты баллонной ангиопластики при стенозах центральных вен у пациентов на гемодиализе с нативной артериовенозной фистулой / **З.Б. Карданахишвили**, А.Б. Зулькарнаев, Б.В. Байков, В.А. Степанов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2020.- Т. 22. - № 1. - С. 59 - 71.
11. Zulkarnaev, A. Stenting versus isolated balloon angioplasty for central vein stenosis in hemodialysis patient / A. Zulkarnaev, **Z. Kardanahishvili**, B. Baykov // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2020. - V.35. – S.3. - p.iii1647-48.
12. Vatazin, A. Endovascular interventions in dysfunction of vascular access: a single center experience / A. Vatazin, **Z. Kardanahishvili**, E. Strugailo et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2018. – V. 33. – S. 1. – p. i235.
13. Zulkarnaev, A. Ambiguous results of central vein stenosis endovascular treatment in hemodialysis patients / A. Zulkarnaev, **Z. Kardanahishvili**, B. Baykov // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2020. - V. 35. – S. 3. - p. iii1636-37.

14. Zulkarnaev, A. The role of endovascular interventions in treatment of AVF/AVG dysfunction. just a bridge to a new vascular access? / A. Zulkarnaev, **Z. Kardanahishvili** // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2019. - V. 34. – S. 1. - p. i27.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ	95%-й доверительный интервал
АВФ	артериовенозная фистула
БА	баллонная ангиопластика
ГД	гемодиализ
ИКР	интерквартильный размах
КТ	компьютерная томография
ССП	синтетический сосудистый протез
СЦВ	стеноз центральных вен
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХБП	хроническая болезнь почек
ЦВК	центральный венозный катетер
HR	отношение рисков (hazard ratio)
IRR	коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio)
NPV	отрицательная прогностическая ценность (negative predictive value)
PPV	положительная прогностическая ценность (positive predictive value)
Qa	объёмная скорость кровотока по артериовенозной фистуле
RR	коэффициент риска (risk ratio)
Se	чувствительность (sensitivity)
Sp	специфичность (specificity)