

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

© Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров, Н.Н. Никулина, А.А. Никифоров

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация

**Обоснование.** Проблема лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности обусловлена постоянно растущим количеством пациентов, нуждающихся в программном гемодиализе и высокой частоте осложнений, связанных с функционированием постоянного сосудистого доступа. В настоящее время нет идеального сосудистого доступа для гемодиализа. Основными причинами, которые приводят к прекращению его функционирования и необходимости выполнения повторных операций являются развитие стенозов артериовенозных анастомозов и фистульных вен. Эндотелиальная дисфункция считается одним из важных факторов в развитии рестеноза зоны реконструкции.

**Цель.** Изучить уровень маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые получают программный гемодиализ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 12 пациентов с диагнозом хроническая почечная недостаточность в следствии гломерулонефрита, получающих лечение программным гемодиализом по 4 часа в день, 3 раза в неделю. Средний срок пребывания на диализе составил 5 лет. В качестве сосудистого доступа у всех пациентов использовалась нативная артериовенозная фистула. Забор крови проводился до и после диализа. В качестве маркеров функции эндотелия были использованы следующие биохимические показатели: метаболиты оксида азота (II) (NO), малоновый диальдегид (МДА) и супероксиддисмутаза (СОД).

**Результаты.** В ходе исследования было выявлено, что пациентов после диализа статистически значимо повышалась активность СОД ( $p=0,010863$ ) с 49,02 [40,35; 54,17] у.е./мл до 83,33 [66,67; 141,67] у.е./мл. Концентрация МДА ( $p=0,015157$ ) увеличилась с 3,5 [2,38; 4,04] мкмоль/л до 4,18 [2,73; 5,58] мкмоль/л. А динамика содержания метаболитов NO в плазме крови была статистически не значимой ( $p=0,953$ ) и колебалась с 57,48 [56,3; 72,73] мкмоль/л до 61,78 [53,57; 69,6] мкмоль/л.

**Выводы.** При проведении гемодиализа отмечается повышение уровня МДА и СОД плазмы крови, что можно охарактеризовать как развитие эндотелиальной дисфункции. Развитие эндотелиальной дисфункции может способствовать развитию гиперпролиферации гладкомышечных клеток, привести к рестенозу артериовенозной фистулы и развитию тромбоза.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, постоянный сосудистый доступ, гемодиализ, артериовенозная фистула.

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PROGRAM HEMODIALYSIS-DEPENDENT PATIENTS**

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.A. Egorov, N.N. Nikulina, A.A. Nikiforov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation



**Background.** The problem of treatment of patients with the end stage of chronic renal failure stems from a constantly growing number of patients needing program hemodialysis, and a high rate of complications related with functioning of the permanent vascular access. At present no ideal vascular access for hemodialysis exists. The main reasons leading to stoppage of its functioning and to the necessity of repeated surgeries is development of stenosis of arteriovenous anastomoses and of fistula veins. Endothelial dysfunction is considered to be one of the important factors in development of restenosis of the reconstruction zone.

**Aim.** The level of markers of the endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease receiving program hemodialysis.

**Materials and Methods.** The study included 12 patients diagnosed as having chronic kidney disease as a consequence of glomerulonephritis, who received program hemodialysis 4 hours a day 3 times a week. The average time of taking dialysis was 5 years. Vascular access in all patients was implemented through a native arteriovenous fistula. Blood sampling was performed before and after dialysis. The following biochemical parameters were used as markers of endothelial function: nitric oxide metabolites (II) (NO), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD).

**Results.** In the course of work a statistically significant increase in the SOD activity was found in the patients after dialysis ( $p=0.010863$ ) from 49.02 [40.35; 54.17] rel.un/ml to 83.33 [66.67; 141.67] rel.un/ml. Concentration of MDA ( $p=0.015157$ ) increased from 3.5 [2.38; 4.04]  $\mu\text{mol/l}$  to 4.18 [2.73; 5.58]  $\mu\text{mol/l}$ . Dynamics of the content of NO metabolites in blood plasma was statistically insignificant ( $p=0.953$ ) and varied from 57.48 [56.3; 72.73]  $\mu\text{mol/l}$  to 61.78 [53.57; 69.6]  $\mu\text{mol/l}$ .

**Conclusions.** In hemodialysis increase in the level of MDA and SOD of blood plasma was noted that can be characterized as development of endothelial dysfunction. Development of endothelial dysfunction may promote hyperproliferation of smooth muscle cells and may lead to restenosis of arteriovenous fistula and to thrombosis.

**Keywords:** *chronic kidney disease, permanent vascular access, hemodialysis, arteriovenous fistula.*

Хроническая почечная недостаточность развивается при многих заболеваниях почек и количество больных с терминальной стадией постоянно растет [1,2]. Так с 2000 года количество пациентов с терминальной ХБП увеличилось в 4 раза. Для проведения адекватного программного гемодиализа требуется функционирование постоянного сосудистого доступа (ПСД) [3-6]. В настоящее время нет идеального сосудистого доступа для гемодиализа и осложнения, связанные с функционированием ПСД, лидируют в структуре причин госпитализации, увеличения стоимости лечения больных, находящихся на программном гемодиализе [7-10]. За последние годы технологии гемодиализа шагнули далеко вперед, но определенные проблемы, связанные с обеспечением функционирования постоянного сосудистого доступа, остаются нерешенными [11-14]. Основными причинами, которые приводят к

прекращению функционирования ПСД и необходимости выполнения повторных операций являются развитие стенозов артериовенозных анастомозов и фистульных вен, в которые непосредственно осуществляются пункции для проведения процедуры гемодиализа [15,16].

К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов влияния эндотелия на возникновение и развитии различных патологических состояний. Это обусловлено не только участием в регуляции процесса воспаления, но и непосредственным воздействием на сосудистый тонус, гемореологию и тромбообразование, участием в защите целостности сосудистой стенки, развитии процесса атерогенеза и многими другими функциями [7,10]. В настоящее время эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние, в основе которого лежит нарушение продукции

эндотелиальных факторов, при котором эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем [10]. Значительная роль эндотелиальной дисфункции описана у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, но в доступной литературе встречается единичные сведения о функциональном состоянии эндотелия у больных данной популяции. Поэтому перспективным представляется исследование состояния эндотелия у больных до и после процедуры гемодиализа, что позволит совершенствовать методы терапии.

*Цель* исследования – изучить уровень маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые получают программный гемодиализ.

#### Материалы и методы

В данной работе представлены материалы исследования группы пациентов из 12 человек с диагнозом хроническая почечная недостаточность, в следствии гломерулонефрита, получающих лечение программным гемодиализом по 4 часа в день, 3 раза в неделю. Средний срок пребывания на диализе составил 5 лет. В качестве сосудистого доступа у всех пациентов использовалась нативная артериовенозная фистула. Забор крови проводился до и после диализа. В качестве маркеров функции эндотелия были использованы следующие биохимические показатели: метаболиты оксида азота (II) (NO), малоновый диальдегид (МДА) и супероксиддисмутаза (СОД).

Активность супероксиддисмутазы определяли по торможению реакции ау-

тоокисления кверцетина на фотоколориметре КФК-3-01 (РФ), концентрацию метаболитов NO (нитритов и нитратов) – по реакции диазотирования и азосочетания после восстановления нитратов хлоридом ванадия (III) на иммуноферментном анализаторе StatFax 3200 (США), концентрацию малонового диальдегида – по реакции с тиобарбитуровой кислотой на спектрофотометре СФ-2000 (РФ).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Stat Soft Statistica 6.0. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как во всех случаях распределение отличалось от нормального, для оценки статистической значимости отличий в 2 зависимых группах использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Отличия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

В ходе исследования были получены следующие результаты (табл. 1). У пациентов после диализа статистически значимо повышалась активность СОД (рис. 1) ( $p=0,010863$ ) и концентрация МДА (рис. 2) ( $p=0,015157$ ), в содержании метаболитов NO в плазме крови не наблюдалось статистически значимых изменений ( $p=0,953$ ) (рис. 3).

В результате процедуры гемодиализа достоверно повышается уровень МДА и СОД плазмы крови, а концентрация метаболитов NO остается на прежнем уровне. Последнее обстоятельство, однако, не дает нам повод для сомнения в том, что

Таблица 1

#### Уровень изучаемых показателей плазмы крови до и после процедуры гемодиализа

	Активность СОД, у.е./мл плазмы крови	Концентрация МДА, мкмоль/л	Концентрация метаболитов NO, мкмоль/л
До диализа (n=12)	49,02 [40,35; 54,17], min=27,54; max=122,22	3,5 [2,38; 4,04], min=1,77; max=7,47	57,48 [56,3; 72,73], min=40,27; max=246,33
После диализа (n=12)	83,33 [66,67; 141,67], min=44,44; max=246,67	4,18 [2,73; 5,58], min=2,2; max=10,86	61,78 [53,57; 69,6], min=46,53; max=97,36
P	0,010863	0,015157	0,953

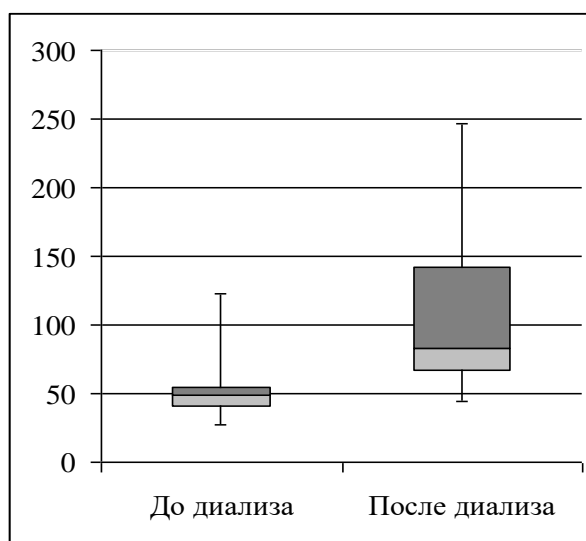


Рис. 1. Активность СОД в плазме крови пациентов до и после диализа, у.е./мл.

*Примечание.* Результаты представлены в форме: медиана [первый квартиль, третий квартиль], минимум; максимум

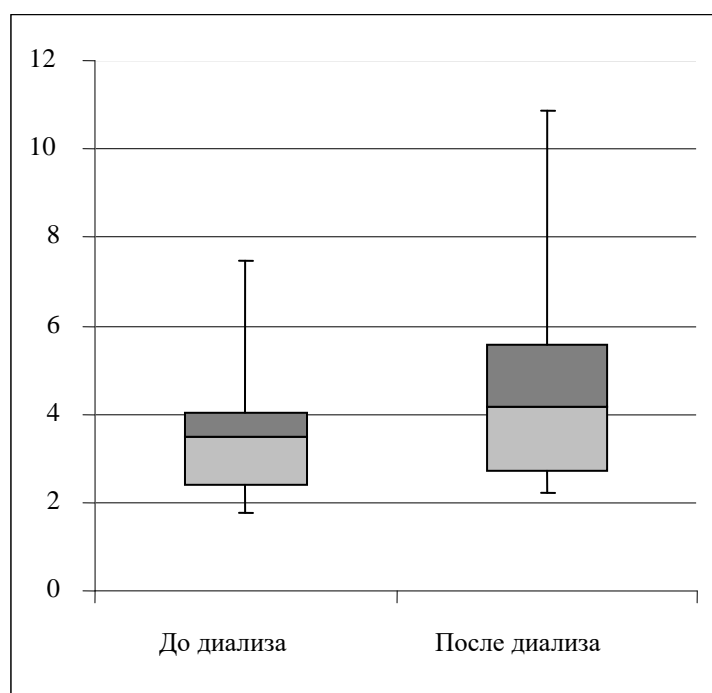


Рис. 2. Концентрация МДА в плазме крови пациентов до и после диализа, мкмоль/л

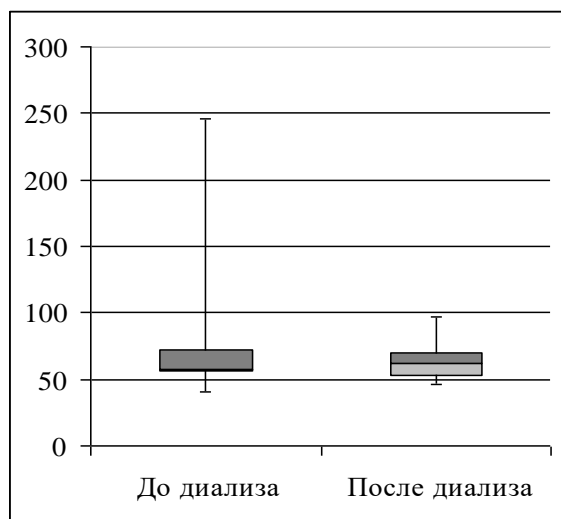


Рис. 3. Концентрация метаболитов NO в плазме крови пациентов до и после диализа, мкмоль/л

что программный гемодиализ вызывает эндотелиальную дисфункцию. Повышение уровня малонового диальдегида говорит о активации процессов окисления липидов, что ведет к повышению уровня токсических для эндотелия элементов. Активация антиоксидантной системы, выражающаяся в увеличении уровня супероксиддисмутазы, является компенсаторной реакцией и призвана нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов. Являясь жизненно необходимой процедурой, выводящей уремические токсины, гемодиализ является предиктором эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь может приводить к различным паталогическим состояниям (атеросклероз коронарных, мозговых и периферических артерий, нарушение гемостаза, гиперплазия неоинтимы в ар-

териовенозных анастомозах).

#### Выводы

1. При проведении гемодиализа отмечается повышение уровня МДА и СОД плазмы крови, что можно охарактеризовать как развитие эндотелиальной дисфункции.
2. Развитие эндотелиальной дисфункции может способствовать развитию гиперпролиферации гладкомышечных клеток и привести к рестенозу артериовенозной фистулы и развитию тромбоза.

#### Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – Калинин Р.Е.

Сбор и обработка материала – Егоров А.А.

Статистическая обработка – Никулина Н.Н.

Написание текста – Сучков И.А., Егоров А.А.

Редактирование – Сучков И.А.

#### Литература

1. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access // Am. J. Kidney Dis. 1997. Vol. 3, №4, Suppl. 3. P. 150-191.
2. Akoh J.A., Hakim N.S. Preserving function and long-term patency of dialysis access // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1999. Vol. 81, №5. P. 339-342.
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. doi:10.23888/HMJ201864561-568
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., и др. Примеры нестандартных реконструкций постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов // Новости хирургии. 2017. Т. 25, №1. С. 87-92. doi:10.18484/2305-0047.2017.1.87
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Плече-яремное шунтирование – постоянный со-

- судистый доступ при окклюзии подключичных вен // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. Т. 5, №3. С. 428-434. doi:10.23888/HMJ20173428-434
6. Rodriguez J.A., Armadans L., Ferer E., et al. The function of permanent vascular access // *Nephrol Dial Transplant*. 2000. Vol. 15, №3. P. 402-408.
  7. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах // *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, №4. С. 416-423. doi:10.18484/2305-0047.2015.4.416
  8. Weitz J.L., Lensing A.W.A., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism // *New England Journal of Medicine*. 2017. Т. 376, №13. С. 1211-1222.
  9. 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. Т. 4, №2. С. 147-157.
  10. Oleśkowska-Florek W., Połubinska A., Baum E., et al. Hemodialysis-induced changes in the blood composition affect function of the endothelium // *Hemodial Int*. 2014. Vol. 18, №3. P. 650-656. doi:10.1111/hdi.12148
  11. Murphy G.J., White S.A., Knight A.J., et al. Long term results of arteriovenous fistulas using transposed autologous basilic vein // *Br. J. Surg*. 2000. Vol. 87, №6. P. 819-823.
  12. 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.
  13. Gottmann U., Sadick M., Kleinhuber K., et al. Central vein stenosis in a dialysis patient: a case report // *J. Med. Case Rep*. 2012. №6. P. 189. doi:10.1186/1752-1947-6-189
  14. Leivaditis K., Panagoutsos S., Roumeliotis A., et al. Vascular access for hemodialysis: postoperative evaluation and function monitoring // *Int. Urol Nephrol*. 2014. Т. 46, №2. С. 403-409.
  15. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. М.; 2004.
  16. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Случай нестандартной реконструкции артериовенозной фистулы для проведения гемодиализа // *Вестник Авиценны*. 2016. №2 (67). С. 53-55.
- References**
1. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(4, Suppl 3):150-91.
  2. Akoh JA, Hakim NS. Preserving function and long-term patency of dialysis access. *Ann R Coll Surg Engl*. 1999;81(5):339-42.
  3. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Possibilities of roentgen-endovascular and hybrid correction of permanent vascular access in dialysis-dependent patients. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(4):561-8. (In Russ). doi:10.23888/HMJ2018 64561-568
  4. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA, et al. P Examples of non-standard reconstructions in hemodialysis patients with permanent vascular access. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(1):87-92. (In Russ). doi:10.18484/2305-0047.2017.1.87
  5. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Brachiojugular shunting provides permanent vascular access in occlusion of subclavian veins. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(3):428-34. doi:10.23888/HMJ20173428-434
  6. Rodriguez JA, Armadans L, Ferer E, et al. The function of permanent vascular access. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(3):402-8.
  7. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Evaluation of efficacy and safety of different types of anticoagulant therapy in venous thrombosis. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(4):416-23. (In Russ). doi:10.18484/2305-0047.2015.4.416
  8. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(13):1211-22.
  9. Agapov AB, Suchkov IA, Ryabkov AN. Direct oral anticoagulants in patients with deep venous thrombosis of lower extremities. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2016;4(2):147-57. (In Russ).
  10. Oleśkowska-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):650-6. doi:10.1111/hdi.12148
  11. Murphy GJ, White SA, Knight AJ, et al. Long term results of arteriovenous fistulas using transposed autologous basilic vein. *Br J Surg*. 2000;87(6):819-23.
  12. Kudasov AB, Starosel'tsev SL. Choice of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) as the first treatment of terminal chronic renal failure. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2006;(3):71-4. (In Russ).
  13. 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.
  14. Leivaditis K, Panagoutsos S, Roumeliotis A, et al. Vascular access for hemodialysis: postoperative evaluation and function monitoring. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(2):403-9.
  15. Moisiuk IaG, Beliaev Alu. *Postoiannyi sosudisty dostup dlia gemodializa*. Moscow; 2004. (In Russ).
  16. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Case of non-standard reconstruction of arteriovenous fistula for hemodialysis. *Bulletin Avicenna*. 2016;2(67):53-5. (In Russ).

**Информация об авторах [Authors Info]**

**Калинин Роман Евгеньевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 5009-2318, ORCID ID: 0000-0002-0817-9573.

**Roman E. Kalinin** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 5009-2318, ORCID ID: 0000-0002-0817-9573.

**Сучков Игорь Александрович** – д.м.н., доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

SPIN: 6473-8662, ORCID ID: 0000-0002-1292-5452.

**Igor A. Suchkov** – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

SPIN: 6473-8662, ORCID ID: 0000-0002-1292-5452.

**Егоров Андрей Александрович** – к.м.н., соискатель кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0003-0768-7602.

**Andrey A. Egorov** – PhD, doctoral candidate of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0003-0768-7602.

**Никулина Наталья Николаевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 9486-1801, ORCID ID: 0000-0001-8593-3173.

**Natalia N. Nikulina** – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 9486-1801, ORCID ID: 0000-0001-8593-3173.

**Никифоров Александр Алексеевич** – к.м.н., доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

**Alexander A. Nikiforov** – PhD, Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

---

**Цитировать:** Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., Никулина Н.Н., Никифоров А.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов на программном гемодиализе // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №1. С. 79-85. doi:10.23888/HMJ20197179-85

**To cite this article:** Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA, Nikulina NN, Nikiforov AA. Endothelial dysfunction in program hemodialysis-dependent patients. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):79-85. doi:10.23888/HMJ20197179-85

**Поступила / Received:** 22.01.2019  
**Принята в печать / Accepted:** 20.03.2019