

# УДАЛЕНИЕ КАТЕТЕРА ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

BHARAT SACHDEVA

## ЦЕЛИ ОБУЧЕНИЯ

- В процессе управления доступом для перитонеального диализа (ПД) может потребоваться удаление или замена ПД катетера.
- Рассмотреть наиболее распространенные осложнения, связанные с ПД катетерами, и определить случаи, требующие замены или удаления катетера.
- Описать наиболее распространенные способы удаления ПД катетеров для понимания того, какие этапы включает в себя эта операция.
- Определить современные действия, предпринятые при нарушении функции катетера, снижающие заболеваемость и смертность, ассоциированные с ПД.

## ВВЕДЕНИЕ

Недостаточное распространение ПД среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности — давно признанный факт.<sup>1-5</sup> Одним из нескольких выявленных факторов была неспособность хирургов обеспечить временную установку катетера пациентам, начинающим заместительную почечную терапию.<sup>6-9</sup> Успешность и безопасность введения ПД катетера нефрологами хорошо документированы.<sup>9-19</sup> Установка катетеров в брюшную полость может быть выполнена множеством методов, из которых есть свои достоинства и недостатки. В то время как нефрологи активно вовлекаются в процесс имплантации ПД катетеров, это накладывает на них ответственность за лечение, поддержание и профилактику функциональности установленного катетера.<sup>11, 20, 21</sup> В этой статье дается описание процедуры удаления ПД катетера с акцентом на практических методах, методиках и проблемах, возникающих при удалении катетера для перитонеального диализа.

## ПОКАЗАНИЯ К УДАЛЕНИЮ ПД КАТЕТЕРА

Наиболее распространенными показаниями к удалению ПД катетера являются инфекция брюшной полости или туннельная инфекция (Таблица 46-1). Удаление катетера после успешно проведенной операции по пересадке почки считается вторым по распространенности показанием к удалению ПД катетера.<sup>21</sup> Вместе с тем, на долю этих двух показаний приходится до около 4/5 (80%) из всех проведенных операций по удалению катетеров. Менее распространенные показания к удалению катетера включают, для примера, выбор пациентом гемодиализа, абдоминальные патологии, требующие удаления катетера, плохое функционирование катетера, недостаточная его пропускная способность, малая результативность ПД.

Инфекция места выхода определяется наличием гнойного отделяемого, с эритемой кожи на границе кожи и катетера или без нее.<sup>22</sup> Ранняя инфекция места выхода может определяться только эритемой, без гнойного отделяемого. Здесь важно упомянуть, что эритема часто может быть заметна непосредственно после самой операции установки катетера, и для того, чтобы решить, просто наблюдать ли пациента или начать лечение антибиотиками, может потребоваться клиническая оценка. Следует провести анализ мазка из места выхода на наличие организмов — *золотистый стафилококк* и *синегнойная палочка* являются наиболее распространенными изолятами.<sup>22</sup> Лечение инфекций места выхода осуществляется эмпирическими антибиотиками, первоначально воздействующими на *золотистый стафилококк* и *синегнойную палочку* до получения результатов культивирования материала. Затем, на три недели, должен быть прописан специфический антибиотик (двойная доза антибиотика против *синегнойной палочки*, в связи с высокой ее устойчивостью к препаратам). Замена катетера показана, если инфекция места выхода не реагирует на антибиотики в течение 3 недель терапии. Удаление и замена ПД катетера в случае устойчивой инфекции места выхода могут быть выполнены одновременно, если нет признаков перитонита или туннельной инфекции (см. ниже).

ТАБЛИЦА 46-1

Микроорганизмы, Высеваемые при Диализ-Ассоциированном Перитоните, и Показания к Удалению Катетера

### Выделенные в Культуре Микроорганизмы

Коагулазонегативный стафилококк и другие грамположительные кокки  
Энтерококк/  
Стрептококк

Золотистый стафилококк

Культура негативных разновидностей

Синегнойная палочка

Кишечная палочка, протей, клебсиелла

Полимикробный перитонит

Грибковый перитонит

Удаление в рефрактерных случаях

### Комментарии

Рецидивирующая инфекция или перитонит с инфекцией места выхода или туннельной инфекцией

Перитонит с инфекцией места выхода или туннельной инфекцией

Перитонит с инфекцией места выхода или туннельной инфекцией может оказаться невосприимчивым к лечению (отсутствие реакции на лечение в течение 5 дней)

Удаление катетера должно быть серьезно рассмотрено

Минимальный период отдыха перед повторным началом ПД 3 недели

Если клинического улучшения не просматривается в течение 5 дней, удалите катетер

В отсутствие клинического улучшения в течение 5 дней при приеме соответствующих антибиотиков, удалите катетер

В отсутствие клинического улучшения в течение 5 дней при приеме соответствующих антибиотиков, удалите катетер

При инфекции места выхода или туннельной инфекции удалите катетер

Удалите катетер (в течение 24 часов)

Удаление в рефрактерных случаях

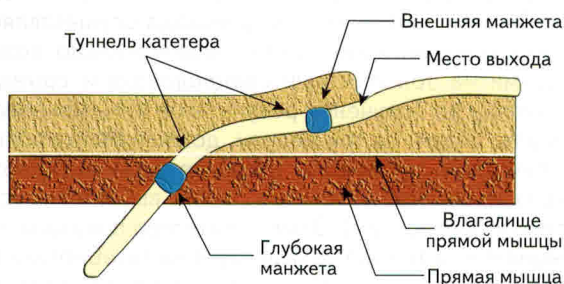


**Рисунок 46-2.** УЗИ передней брюшной стенки ПД катетером во влагалище прямой мышцы живота. Белая стрелка указывает на прямую мышцу с ПД катетером, окруженную рентгенопрозрачной областью. Коричневая стрелка указывает на кишечный газ в брюшине.

Туннель диализного катетера, сегмент между туннельной и дистальной манжетами, при чаще всего используется в устройстве с двумя манжетами, инфицируется обычно в результате развития инфекции места выхода. Туннельная инфекция возникает как изолированное осложнение (Рисунок 46-2). Туннельная инфекция может свидетельствовать об отеке или болезненности в области подкожного катетера. Часто она протекает скрыто и может быть распознана только при эхографическом обследовании.<sup>31, 32</sup> Скопление жидкости вокруг внешней манжеты (> 1 мм) и/или туннельной проксимальной манжеты свидетельствует о туннельной инфекции и может прогнозировать потерю катетера при неэффективной антибиотикотерапии (Рисунок 46-3). Эхографическое обследование туннеля следует использовать для оценки распространения инфекции по туннелю и решения на лечение.<sup>31, 32</sup> Вопрос об удалении катетера следует рассматривать раньше в случае инфекций места выхода, ассоциированных с туннельной инфекцией. При инфекции места выхода, сопутствующей перитониту, вызванному теми же микроорганизмами, обычно требуется удаление катетера.

Инфекция в брюшной полости повышает риск туннельного повреждения перитонеальной мембраны и все усилия должны быть направлены на уничтожение инфекции. Если на сохранение катетера. Раннее выявление и начало приема антибиотиков — ключ к предотвращению повреждения брюшины. Не поддающийся лечению перитонит, определяемый как отсутствие стерильности оттекающей жидкости в течение 5 дней лечения соответствующими антибиотиками, может послужить причиной необратимого повреждения перитонеальной мембраны. Недавнее ретроспективное исследование показало, что содержание белых кровяных телец в перитонеальном диализате на третий день  $\geq 1090/\text{мм}^3$  было независимым прогностическим показателем неэффективности лечения, и авторы исследования рекомендуют удаление катетера для таких пациентов.<sup>23</sup>

Инфекции, вызванные теми же микроорганизмами в течение 4 недель после последнего эпизода инфекции (рецидив), возникающие, несмотря на правильную антибиотикотерапию, или возникающие в течение 4 недель после лечения, но вызываемые другими микроорганизмами (реинфекция), несут в себе высокий риск неудачи применения консервативного лечения, и в таких случаях должна быть рассмотрена возможность удаления катетера.<sup>22</sup> Необходимо приложить все усилия для идентификации патогенного



**Рисунок 46-1.** Схема ПД катетера с двумя манжетами. Связь двух манжет с местом выхода и прямой мышцей/влагалищем прямой мышцы живота

ТАБЛИЦА 46-2

Показания к Удалению Катетера по Причине Связанных с Перитонеальным Диализом Инфекций

- ▶ не поддающийся лечению перитонит;
- ▶ перитонит не очищается после 5 дней приема соответствующих антибиотиков.
- ▶ рецидивирующий перитонит: повторное инфицирование теми же микроорганизмами в течение 4 недель после завершения лечения.
- ▶ повторный перитонит: повторное инфицирование теми же микроорганизмами более чем через 4 недели после окончания лечения.
- ▶ повторный перитонит: инфицирование другими микроорганизмами в течение 4 недель после окончания лечения предыдущего перитонита.
- ▶ не поддающиеся лечению инфекции места выхода катетерных инфекций.
- ▶ грибковый перитонит.
- ▶ удаление катетера следует рассматривать также в случае:
  - ▶ повторного перитонита;
  - ▶ микобактериального перитонита;
  - ▶ ассоциации энтеральных микроорганизмов.

микроорганизма. Рекомендуем читателям совместить недавнее обновление перечня инфекционных осложнений, связанных с катетерами для перитонеального диализа, со списком микроорганизмов, обуславливающих высокий риск неуспеха консервативного лечения и требующих удаления катетера для уничтожения инфекции.<sup>22</sup>

Единственным безусловным показанием к удалению катетера после ассоциированного с катетером перитонита у пациентов на перитонеальном диализе остается грибковая инфекция (Таблица 46-2). Грибковый перитонит является единственной инфекцией с очень высоким риском смертности и опыт показывает, что быстрое удаление катетера способно несколько снизить этот риск.<sup>24, 25</sup>

Одновременная повторная установка катетера при инфекции места выхода показана для предотвращения внутрибрюшного распространения катетерной инфекции.<sup>26</sup> Замену катетера в течение одной операции также следует рассматривать в случае рецидивирующего перитонита, если перед этим удастся добиться очищения перитонита. Колонизация внутрибрюшной части катетера

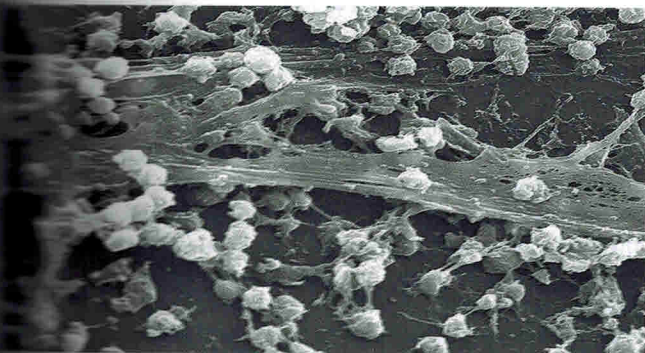


Рисунок 46-3. Биопленка, импрегнированная микроорганизмами стафилококка, на электронной микрографии (источник Wikimedia)



Рисунок 46-4. Дисфункциональный катетер для перитонеального диализа, недостаточность потоков, перитонеография позволяет предположить обертывание сальником, что требует удаления катетера и введения нового

био пленкой (Рисунок 46-3) представляется более распространенной, чем другие инфекции, и лучше всего лечатся переустановкой катетера (эпидермальный стафилококк, кишечная палочка, клебсиелла или протей).

Нарушение функции катетера (Рисунок 46-4) не только неприятно для пациента и для врача; это также является частой причиной удаления ПД катетера и переводу пациента на гемодиализ, часто вопреки его желанию. Попытки спасти катетер, предшествующие его удалению, были описаны и были успешны в сохранении возможности перитонеального диализа для пациента.<sup>26-29</sup> Удаление или замену катетера следует рассматривать только после тщательного обследования и после того, как консервативные методы сохранения катетера исчерпали себя.

После пересадки почек удаление катетера для перитонеального диализа часто откладывается до момента хорошего функционирования трансплантата. Это дает возможность возобновления по необходимости перитонеального диализа у пациентов с отсроченной функцией трансплантата после пересадки почки. Если ПД катетер удален во время трансплантации, нечастый случай развития ранней тяжелой недостаточности трансплантата может потребовать установки нового перитонеального катетера одновременно с нефрэктомией графта.

ЭТАПЫ УДАЛЕНИЯ КАТЕТЕРА

▶ Подготовка

Необходимо внимательно изучить анамнез текущего заболевания и показания к удалению ПД катетера. Следует изучить протокол операции первичной установки устройства и результаты всех последующих исследований. ПД катетеры устанавливаются множеством врачей,

## Перитонеальные катетеры

Сочетания внутрибрюшинных и внебрюшинных конструкций

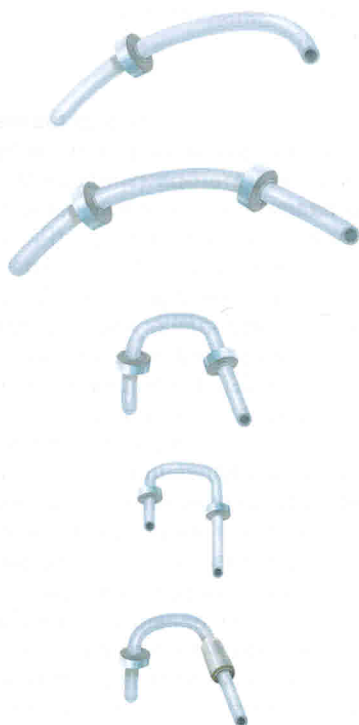
Виды внутрибрюшинной части  
ПД катетеров

## Название

Прямой Tenckhoff

Спиральный Tenckhoff

TWH с силиконовыми дисками

Виды внебрюшинной части  
ПД катетеров

## Название

С одной манжетой

С двумя манжетами

«Лебединая шея»  
(изогнутый дугообразный,  
с двумя манжетами)

«Ручка ведра» (Cruz)

Катетер Moncrief-Popovich  
(«лебединая шея» с одной  
удлиненной манжетой)

Рисунок 46-5. Сочетание различных конструкций и форм катетеров

пользующимися самыми разнообразными оперативными методами. Знание того, к какому типу относился удаляемый катетер (Рисунок 46-5), также имеет значение для определения нужного доступа и разреза для удаления крепежной манжеты.

Пациент может нормально питаться, если не планируется седация с сохранением сознания (удаление катетера для острого диализа). Катетеры острого ПД не имеют удерживающих манжет и удаляются после снятия шва на месте выхода. Для удаления катетера для хронического

ПД требуется рассекать рубцовые сращения, фиксирующие катетер в окружающих тканях.

Пациент должен быть проинформирован о рисках и прогнозе, иметь возможность задать любые вопросы и подписать бланк информированного согласия. Удаление ПД катетера может безопасно выполняться нефрологом под местной анестезией без значительного дискомфорта для пациента. Операция может выполняться в операционной с принятием стандартных мер предосторожности для соблюдения санитарно-эпидемиологического режима.

# НАУКА О СОСУДИСТОМ ДОСТУПЕ – ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

ALEXANDER S. YEVZLIN

## ЦЕЛИ ОБУЧЕНИЯ

1. Понять ведущую роль неоинтимальной гиперплазии в функционировании сосудистого доступа.
2. Описать стратегии, позволяющие нам углубить понимание биологических основ функционирования сосудистого доступа.
3. Описать генетические мишени, изучаемые в рамках научных знаний о сосудистом доступе.
4. Объяснить современную и будущую роль различных методов визуализации в лечении дисфункции сосудистого доступа.
5. Обсудить современную и перспективную стратегии подавления воспалительного ответа, а также систему доставки действующих препаратов к мишени.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Затраты на лечение дисфункции сосудистого доступа все еще составляют порядка \$1 млрд в год,<sup>1</sup> несмотря на все усилия CMMS и сети организаций, работающей с проблематикой ТСПН. На основании данных проекта нефрологическая база данных США (United States Renal Data System) можно прогнозировать рост популяции пациентов, получающих гемодиализ на 774,000 человек к 2020 г.<sup>1</sup> Учитывая этот рост потребности в гемодиализе и спорный успех последних клинических исследований, направленных на решение этой проблемы,<sup>2,3</sup> необходимо организовать глобальное трансляционное исследование с участием специалистов по биологии эндотелиальных клеток, нефрологов, хирургов и сосудистых хирургов. Цель этой главы состоит в том, чтобы описать эволюцию нашего понимания ключевых патологических принципов, лежащих в основе дисфункции сосудистого доступа, и механизмов их действия. Кроме того, эта глава призвана выделить ведущие ключевые клинические, трансляцион-

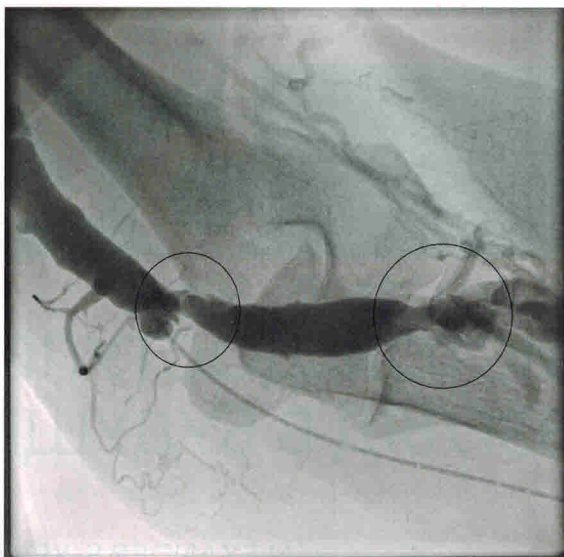
ные и фундаментальные направления для исследований, которые в будущем могут помочь нам найти более эффективные методы лечения.

Неоинтимальная гиперплазия (НГ) (Рисунки 54-1 и 54-2) описана в качестве самостоятельного патологического процесса у пациентов с фистулами или протезами для гемодиализа, у которых диагностируется стеноз или несозревание сосудов.<sup>4-6</sup> Существуют также (хотя и ограниченные) свидетельства того, что НГ играет важную роль при несозревании фистулы. НГ считается полностью патологическим процессом, на разработку методов ее лечения и профилактики у пациентов с сосудистым доступом направлены значительные усилия.<sup>7, 8</sup> Данные последних исследований заставляют нас предположить, что все это время наш взгляд на роль НГ был очень ограниченным.<sup>9, 10</sup> Эта глава написана для того, чтобы заново сформировать представление о НГ, и задать цели для исследования в этой стремительно развивающейся области.

## НЕОИНТИМАЛЬНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ: ТРАДИЦИОННАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ

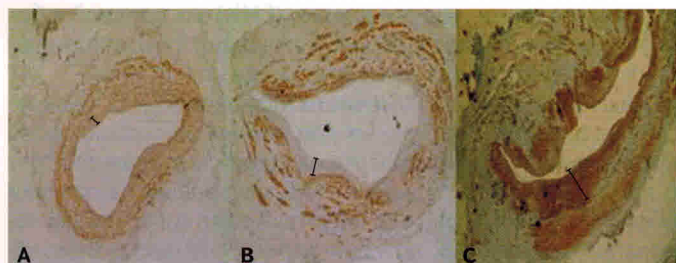
Традиционно принято говорить об участии в генезе НГ у пациентов с сосудистым доступом для гемодиализа нескольких механизмов, в том числе пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК) из средней оболочки, усиления воспаления, изменения гемодинамических воздействий и активации каскада коагуляции.<sup>11</sup>

Наше зачаточное понимание патофизиологии НГ базируется на знаниях, полученных при изучении атеросклероза коронарных и периферических артерий, которые говорят о пролиферации сосудистых ГМК, исходящих из средней оболочки, и их миграции в интиму. Кроме того, при исследовании коронарных артерий также отмечалось ремоделирование адвентиции. Тем не менее, НГ периферических артерий (а также артериальных протезов) может демонстрировать индивидуальные черты. Кроме того, изменения артерий, в значительной степени, отличаются от НГ венозного русла (как, например, в фистуле для гемодиализа).<sup>5</sup>



**Рисунок 54-1.** Рентгенографическое изображение сосудистого доступа, функция которого нарушена из-за развития неоинтимальной гиперплазии

Неламинарный кровоток, волнообразная гидродинамическая нагрузка и повышение турбулентности, отмечающиеся после формирования артериовенозного (АВ) анастомоза, приводит к развитию агрессивной НГ, причем проходимость венозных структур в результате этих метаморфоз, обычно хуже, чем в обходных шунтах, выполняемых применительно к артериальному руслу. В случае артериовенозного протеза (АВП), присутствие инородного тела добавляет вопрос биосовместимости и усиливает воспаление, которое начинается из-за постоянных микротравм при пунктировании доступа во время гемодиализа и уремически ассоциированной дисфункцией эндотелия. Изменение реологических свойств крови и повышение объема кровотока, на самом деле, вызывают регрессию НГ в ПТФЭ протезах.<sup>12</sup> Морфология и патофизиология НГ изучались как у людей, так и на биологических моделях. В одном из исследований изучались образцы ткани вены, полученные у трех пациентов из тромбированной артериовенозной фистулы (АВФ). НГ выявлялась одновременно с гиперплазией средней оболочки, что приводило к стенозу с сокращением просвета сосуда более чем на 80%. Среди клеток, по данным иммуногистохимического исследования, преобладали миофиibroбласты.<sup>6</sup>



**Рисунок 54-2.** Неоинтимальная гиперплазия в АВФ, модель процесса у свиней (НГ отмечена темными линиями). Легкая, средняя и тяжелая НГ на (А), (В) и (С), соответственно

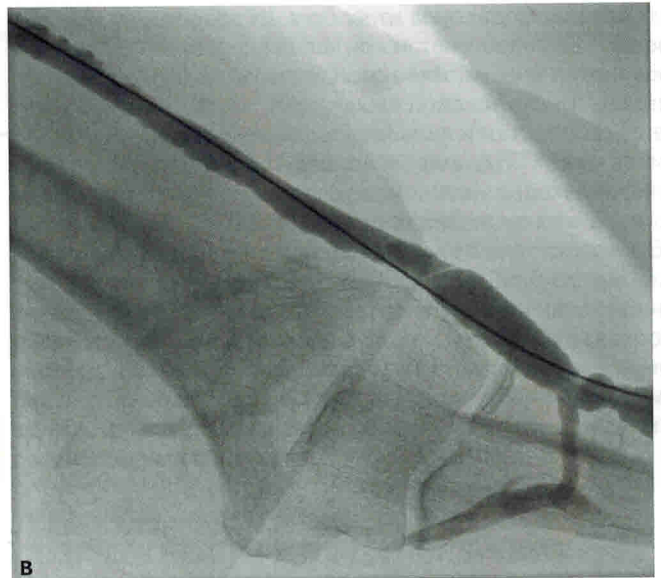
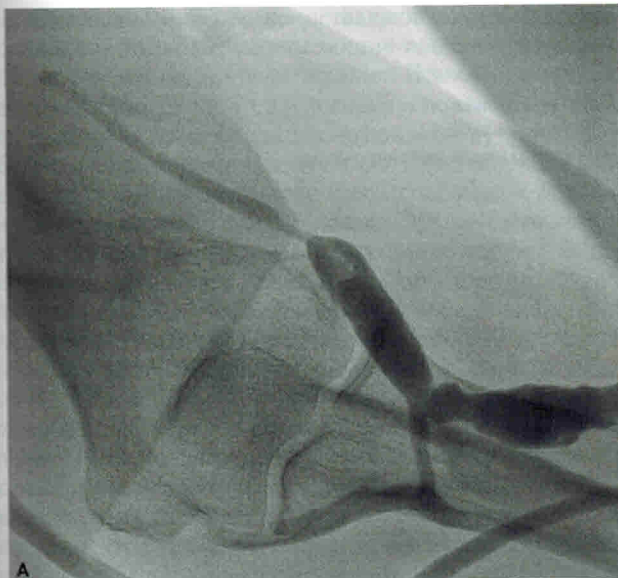
При изучении диализных АВП, гистологический и иммуногистохимический анализ НГ также показал пролиферацию ГМК и миофиibroбластов в венозной части анастомоза и отводящей вене.<sup>5</sup> В этих участках наблюдался выраженный ангиогенез в адвентиции и неоинтима. Кроме того, в этих участках наблюдалось повышение экспрессии факторов роста ГМК миофиibroбластами, микрокапсулярами и макрофагами. На других моделях продемонстрировано также повышение экспрессии не только факторов роста, но и цитокинов, связанных с оксидативным стрессом.<sup>13</sup> В процессе развития венозной НГ, вероятно, играет роль целый ряд дополнительных провоспалительных цитокинов.<sup>14</sup>

Существуют эпизодические наблюдения, говорящие о том, что если для устранения первичного стеноза АВП использовалась ангиопластика, то впоследствии частота стенозов значительно возрастает. Недавние клинические находки (рост пролиферативного индекса в зонах повреждения средней оболочки и интимы) подтверждают эти наблюдения.<sup>4</sup> Это позволяет предположить, что повреждение сосуда при ангиопластике может стимулировать экспрессию факторов роста и цитокинов. Таким образом, парадоксально, но сама процедура коррекции сужения провоцирует более агрессивные повторные стенозы. На основании патогенетических механизмов НГ разработана также математическая модель изменений венозной стенки.<sup>15</sup> Модель позволяет предсказывать возможные стенозы доступа, поэтому ее можно использовать при определении показаний для вмешательства. Менее очевидно, но также важный факт состоит в том, что сам по себе венозный эндотелий может провоцировать НГ посредством одного или нескольких паракринных механизмов.<sup>16</sup>

Генетические факторы также играют роль в развитии агрессивной НГ. Однонуклеотидные полиморфизмы в гене матричной металлопротеиназы и ангиотензинпревращающего фермента могут влиять на реактивность эндотелия. Последний из генов активно изучается в качестве фактора, влияющего на проходимость сосудистого доступа. Полиморфизмы генов трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), гемоксигеназы-1 (HO-1) и метилентетрагидрофолатредуктазы также принято упоминать в контексте проходимости АВФ.<sup>17–20</sup> Из числа этих полиморфизмов HO-1, вероятнее всего, напрямую связан с сохранением проходимости доступа.

HO-1 — это индуцируемый белок, который регулирует ответ сосудистой стенки на повреждение, снижая степень НГ и подавляя воспаление. Дефицит HO-1 приводит к активации НГ и воспалительных процессов, в экспериментальной модели у мышей с нокаутом гена HO-1 повышается, по сравнению с обычными мышами, частота окклюзии АВФ вследствие воздействия механизмов, опосредованных через матричные металлопротеиназы.<sup>21</sup>

Облучение в дальнем инфракрасном диапазоне также приводит к повышению кровотока и проходимости АВФ при ГД, вероятнее всего, это происходит в результате активации терморецепторов и одновременного снижения степени воспаления, механизм опосредован HO-1.<sup>22</sup> Действие рапамицина и паклитаксела, способных снизить степень стеноза АВФ, вероятно, также связано с активацией HO-1. Таким образом, доставка HO-1 в область АВ-анастомоза потенциально способна предотвратить НГ или даже вызвать ее регрессию.



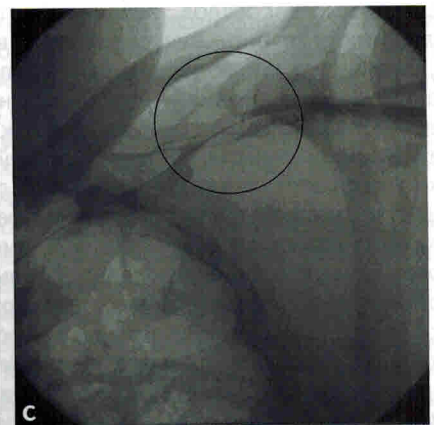
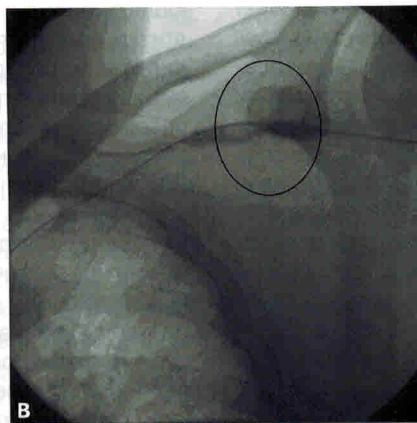
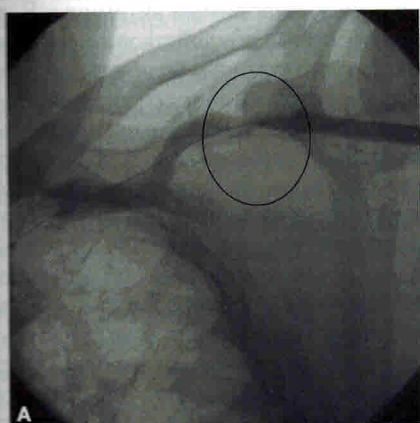
**Рисунок 54-3.** Успешная чрескожная ангиопластика («механическая» терапия) участка НГ, приводящего к полной окклюзии. До вмешательства. 100%-й стеноз с развитыми коллатеральями. **(В)** После вмешательства. 0% резидуального стеноза

Воспаление следует считать дополнительным, если не основным, стимулом развития НГ сосудистого доступа. Активность воспаления измерялась с использованием различных биомаркеров в удаленных хирургическим путем эмболизированных фистулах – было выявлено активное течение воспалительных процессов.<sup>23</sup> Эти данные соответствуют другим находкам, свидетельствующим о развитии воспаления одновременно с НГ, в том числе, с данным о повышении экспрессии интерлейкина-6 и молекулы сосудистой клеточной адгезии-1.

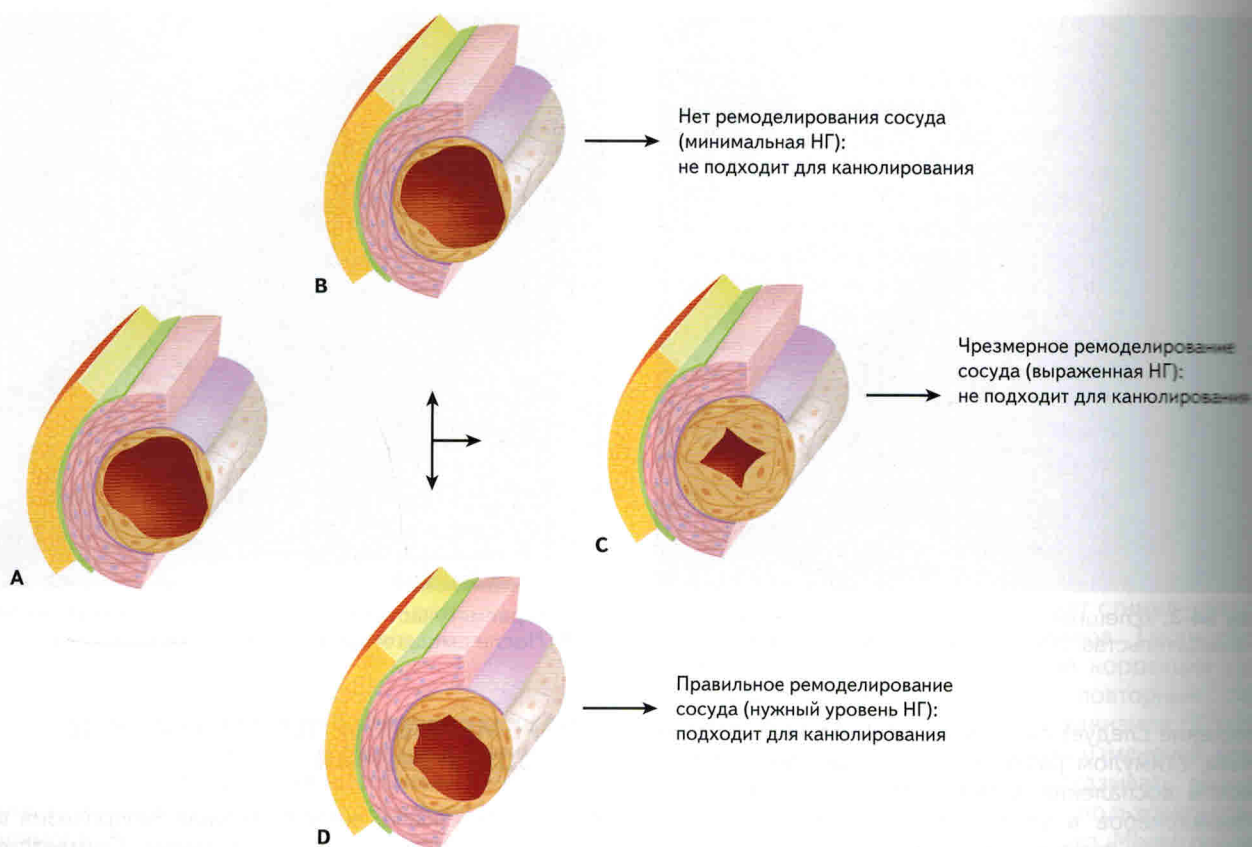
Lee и соавторы недавно описали выраженную НГ перед формированием АВФ или установкой АВП, развивающуюся в венозных сегментах в области формирования венозного доступа.<sup>24</sup> Эти данные заставляют предположить, что выявленные у пациентов с хронической болезнью почек изменения могут нести ответственность уремии, воспаления и оксидативный стресс. Пока не вполне ясно, есть ли корреляция между ранее существовавшей НГ и дальнейшей проходимость доступа.

### СОВРЕМЕННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Как описано выше, неоинтимальная гиперплазия всегда считалась патологическим состоянием. Соответственно, в клинической практике использовался «механический» подход (Рисунки 54-3 и 54-4), подразумевавший выполнение ангиопластики (при необходимости многократное) и стентирования. Эти методы лечения позволяют добиться краткосрочного успеха. Тем не менее, они не позволяют добиться долгосрочной проходимости и не дают возможности *управлять* НГ, не просто устранять сужение, но предотвращая его повторное появление. Ремоделирование просвета (то, что сейчас называется «НГ») и сосудистой стенки (то, что сейчас называется «созревание сосудов») следует рассматривать именно в комплексе понимания изменений в ответ на стресс, не пытаясь выделить из этого процесса отдельный патологический компонент. По мере эволюции нашего понимания истинной роли НГ, следует



**Рисунок 54-4.** Осложнение чрескожной ангиопластики («механической» терапии) участка НГ. **(А)** Стеноз до вмешательства. **(В)** Баллонная ангиопластика. **(С)** Послеоперационная десекция с образованием интимы, перекрывающего кровотока, и экстравазации



**Рисунок 54-5.** Существует несколько путей развития и прогрессирования неоинтимальной гиперплазии сосудистого доступа.<sup>9,10</sup> **(А)** Нормальная вена перед формированием доступа. **(В)** Отсутствие ремоделирования сосуда после создания доступа. **(С)** Сужение просвета (НГ), приводящее к нарушению функции сосуда, вследствие пролиферации гладкомышечных клеток и воспаления. **(D)** Внешнее расширение (созревание) с сохранением внутреннего просвета АВД

ожидать смещения направления лечения с попыток «подавить» НГ на попытки ее «контролировать» (Рисунок 54-5).<sup>9</sup>

Эффект кратковременных локальных фармакологических воздействий при НГ в АВП был исследован в ряде биологических моделей (у собак, свиней и овец с нормальной функцией почек). Тем не менее, несмотря на полученный в рамках биологической модели положительный эффект, далеко не всегда удавалось воспроизвести его в условиях клиники гемодиализа, учитывая разницу в характеристиках сосудов, различный ответ на терапию в зависимости от биологического вида, воздействие уремии, малый срок наблюдения в рамках упомянутых исследований и использование в них суррогатных контрольных точек. Периваскулярное применение паклитаксела подавляет развитие стеноза протеза у свиней,<sup>24, 25</sup> но при попытке ввести этот метод в клиническую практику от него пришлось отказаться из соображений безопасности. Существует пилотное исследование, продемонстрировавшее безопасность применения имплантации высвобождающей сиролimus коллагеновой матрицы при хирургической установке протеза.<sup>26</sup> С другой стороны, эдифолигид, конкурирующий за рецепторы транскрипционного фактора E2F, успешно модулировавший пролиферацию гладких мышц *in vitro*, в клинических условиях не снижает процент несостоятельности коронарных или периферических обходных шунтов.<sup>27</sup> Оценивались также другие экспериментальные подходы, наиболее значимым результатом которых была

разработка аутологичных модифицированных сосудистых протезов.<sup>28</sup> Достаточно очевидная стратегия состоит в применении экспериментальных методов терапии сразу после установки АВП, что позволит регулировать интенсивность уже начавшегося процесса НГ.

Ряд вазоактивных препаратов потенциально способен регулировать процесс НГ в сосудистом АВ-доступе. К данным препаратам относятся антиагреганты, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и жирорастворимые витамины. В числе других препаратов, способных воздействовать на ремоделирование сосудов, входят статины, агонисты рецептора активизируемого пролифератором пероксисом и иммунопрессанты. Иматиниба мезилат, ингибитор тирозинкиназы, способный блокировать тромбоцитарный фактор роста (PDGF), bcr-abl и c-kit, также потенциально могут быть применены для клинического использования. Хотя все эти препараты достаточно просто применить локально в момент хирургического вмешательства, последующее их использование, особенно для препаратов с малым периодом полураспада, может быть непростым. Результаты первых исследований по применению эндоваскулярных баллонов с зачехленными иглами, способными проникнуть через сосудистую стенку, позволяют предполагать, что многократное введение препаратов в периваскулярное пространство через внутрисосудистый доступ технически вполне возможно.<sup>29</sup>



Определенный интерес представляют также нефармакологические подходы, позволяющие повлиять на развитие НГ, в том числе, лучевая терапия. Ионизирующее излучение индуцирует апоптоз и ингибирует клеточный цикл. Скорее всего, активно пролиферирующие ГМК неинтимы особенно чувствительны к облучению. При экспериментах на культурах тканей облучение было способно к дозозависимому подавлению роста клеток. ГМК вен менее чувствительны к облучению, чем ГМК из стенки аорты.<sup>30</sup> Эндovasкулярное облучение также подавляло формирование НГ *in vitro* в модели АВП у свиней, в рамках клинических исследований при стенозе коронарных артерий и стенозе трансплантированной подкожной вены.<sup>31</sup> Локальное облучение области венозного анастомоза позволяет отсрочить формирование стеноза, но не продлевает срок службы протеза.<sup>32</sup> На основании данных проспективного рандомизированного контролируемого исследования можно говорить о том, что длительное облучение в дальнем инфракрасном спектре также позволяет повысить объем кровотока и улучшить проходимость протеза.<sup>22</sup>

В исследовании, изучающее применение бета-излучения при нарушении оттока в артериовенозном протезе, было включено 25 пациентов с дисфункцией АВП. После выполнения ангиопластики проводилась рандомизация с разделением на группы брахитерапии и плацебо.<sup>32</sup> Полугодовая первичная проходимость составляла 42% в группе брахитерапии и 0% в контрольной группе. Следует отметить, что проведение брахитерапии не повлияло на полугодовую и годовую вторичную проходимость. В числе других нефармакологических методов терапии можно упомянуть локальное применение физических факторов, например, в форме фотодинамической и ультразвуковой терапии через внутрисосудистый доступ или внешнее воздействие в форме чрескожной баллонной криопластики. Последний из перечисленных методов продемонстрировал многообещающие результаты.<sup>33</sup>

В область развития НГ можно ввести клетки, способствующие физиологическому ремоделированию пораженного участка. Этот метод становится особенно важным, учитывая вышеупомянутые результаты Lee и коллег, продемонстрировавших, что в эндотелии вен выявляются признаки НГ даже до момента хирургического вмешательства. В биологической модели (у свиней) эндотелиальные клетки, заключенные в абсорбируемую желатиновую среду, наносились на область АВ-анастомоза для усиления продукции цитокинов и контроля над НГ в АВФ. *In vivo*, нанесение на область анастомоза антител к CD34 позволяет стимулировать эндотелизацию нового АВП в биологической модели у свиней.<sup>34</sup> Парадоксально, но эта терапия привела к более интенсивной НГ в области анастомоза между веной и протезом, что опять-таки предполагает критически важную и неоднозначную роль НГ у пациентов с АВП.

Для ингибирования НГ в экспериментальных моделях ангиопластики предпринимались попытки трансфера генов эндотелиальной и индуцибельной синтазы оксида азота, ингибиторов циклин-зависимых киназ, белка ретинобластомы, фактора роста гепатоцитов и транскрипционных факторов, например, эдифолигида.<sup>30</sup> Использовались также и другие мишени для генной терапии. В биологической модели на свиньях выполнялся перенос с помощью аденовирусного вектора гена киназы, связанного с бета-адренергическим рецептором. Это позволяло ин-

гибировать процесс НГ в области венозного анастомоза, частично блокируя сигнальную систему белка Gi.<sup>31</sup> Перенос с помощью аденовирусного вектора гена натрийуретического пептида С-типа, также положительно воздействовал на внешнее ремоделирование и толщину средней оболочки стенки вены в свиной модели АВП,<sup>32</sup> в то время как метод периваскулярного размещения эндотелиального фактора роста D с помощью аденовирусного вектора для предотвращения стеноза венозного анастомоза АВП уже достиг третьей фазы клинических исследований.<sup>33</sup> Тем не менее, для всех этих методов терапии характерны: риски, связанные с использованием вирусных векторов; непредсказуемость распределения вектора и нужной молекулы; проходимость сосуда, которая, будучи основным критерием успеха, не всегда позволяет точно определить роль отдельного фактора.

## ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Куда же нам идти дальше, чтобы полностью познать этот уникальный раздел биологии сосудов? Как нам объединить все эти уникальные и интересные результаты наблюдений и биологических экспериментов с НГ в единую теорию, которая позволит прийти к новым идеям в лечении и профилактике? Традиционно НГ, ассоциированная с формированием сосудистого доступа для гемодиализа, рассматривалась как вариант патологии ГМК сосудистой стенки. Тем не менее, по мере эволюции наших представлений о механизмах клеточного ответа, становится очевидно, что в этом процессе задействованы дополнительные важные факторы. Становится ясным, что для понимания патогенеза НГ необходимо более глубокое понимание сигнальных механизмов, опосредованных через TGF- $\beta$ 1. Результаты ряда исследований говорят о повышении экспрессии TGF- $\beta$ , латентного TGF- $\beta$ 1-связывающего протеина-1 и TGF- $\beta$ 1 мРНК в стенозированных АВФ.<sup>23</sup> Ikegaya с соавторами<sup>35</sup> описали повышение экспрессии генов эритропоэтина и TGF- $\beta$  при стенозе АВФ по сравнению с образцами ткани кожных вен и проходимых АВФ у пациентов, получающих хронический гемодиализ.

Воздействие TGF- $\beta$ 1 повышает уровень экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Поэтому не удивительно, что экспрессия PAI-1 повышается при стенозе АВФ.<sup>36</sup> Интересно, что Lazo-Langner с соавторами<sup>19</sup> продемонстрировали, при когортном анализе, что риск тромбоза диализного доступа в значительной степени ассоциирован с определенными полиморфизмами гена TGF- $\beta$ 1, которые коррелируют с продукцией TGF- $\beta$ . Соответственно, риск тромбоза также зависел от их взаимодействия с генами PAI-1.<sup>19</sup>

Интересно, что механизмы сигналинга, опосредованные TGF- $\beta$ 1, практически не изучены в контексте НГ, связанной с формированием сосудистого доступа для гемодиализа. Традиционные методы терапии, способные ингибировать TGF- $\beta$ 1, например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), практически не влияют на степень НГ и проходимость доступа. Тем не менее, прямые антагонисты рецепторов TGF- $\beta$ 1 первого и второго типа пока не изучены в качестве метода терапии НГ в условиях гемодиализа. Следует отметить, что костный морфогенный белок-7 (BMP-7)

# ДИНАМИКА КРОВОТОКА, СОЗРЕВАНИЕ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФИСТУЛЫ

PRABIR ROY-CHAUDHURY И RUPAK K. BANERJEE

## ЦЕЛИ ОБУЧЕНИЯ

1. Понять центральную роль гемодинамических факторов в созревании артериовенозной фистулы (АВФ).
2. Использовать эту информацию для разработки новых методов лечения, позволяющих улучшить созревание АВФ.

## ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящее время артериовенозная фистула (АВФ) — это предпочтительная форма постоянного сосудистого доступа для гемодиализа благодаря ее длительному сроку службы и низкому риску развития инфекции.<sup>1</sup> Следует иметь в виду, что помимо преимуществ использования АВФ существуют и недостатки — большое число потенциальных сложностей при созревании (адекватное увеличение объема кровотока и диаметра, позволяющие выполнять гемодиализ). Результаты недавнего крупного исследования Национального института здравоохранения (НИН) говорят о том, что 60% АВФ были не пригодны для проведения гемодиализа через 4 и 5 месяцев после операции.<sup>2</sup>

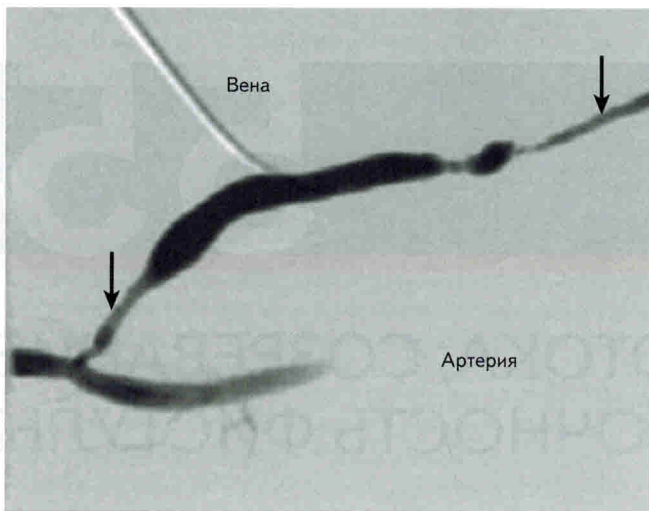
С точки зрения визуализации, нарушение созревания АВФ обычно выглядит как перианастомотический стеноз (Рисунок 55-1), а на гистологическом уровне описывается наличие агрессивной неоинтимальной гиперплазии (Рисунок 55-2).<sup>3</sup> Кроме того, в рамках патогенеза нарушения созревания и образования конечного стеноза просвета сосудов ключевую роль, вероятнее всего, играют процессы сосудистого ремоделирования (внешнего и внутреннего).<sup>4-6</sup> Надо сказать, что присутствие значительной неоинтимальной гиперплазии или увеличение толщины стенки сосуда в сочетании с внешним или позитивным ремоделированием (верхняя панель; Рисунок 55-3А) может привести к расширению просвета сосуда (с клинической

точки зрения, это представляет собой успешное созревание АВФ). Напротив, даже незначительная интимальная гиперплазия в сочетании с внутренним или негативным ремоделированием (нижняя панель; Рисунок 55-3В) приводит к значительному уменьшению просвета сосуда (клинически это проявляется как нарушение созревания АВФ). Таким образом, на патогенетическом уровне, нарушение созревания АВФ, вероятнее всего, определяется балансом между неоинтимальной гиперплазией и вариантом ремоделирования сосудов.

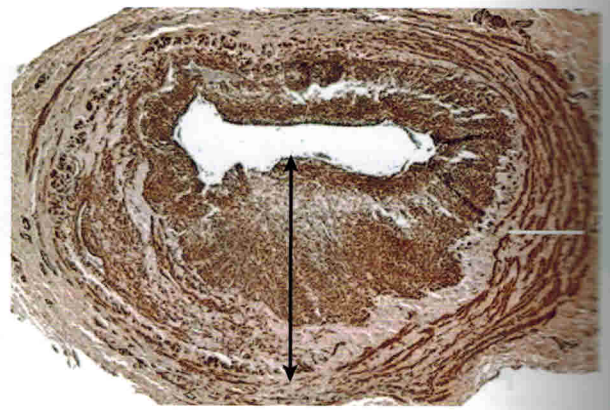
Таким образом, выявление связанных с артериальным кровотоком факторов, которые могут повлиять на оба упомянутых процесса, — это ключ к пониманию механизмов, отвечающих за несозревание АВФ, и разработке новых методов профилактики несозревания доступа.<sup>5, 7, 8</sup> В данном контексте наша группа и ряд других исследовательских групп описали факторы повреждения сосудов, которые могут играть роль при нарушении созревания АВФ. В их число входят гемодинамический стресс, травмирование при манипуляциях, уровень уремии и травмирование при канюлировании.<sup>5</sup> Из числа перечисленных факторов, только гемодинамический стресс потенциально может влиять одновременно на ремоделирование сосудов и неоинтимальную гиперплазию. Мы считаем, что более глубокое понимание взаимосвязи между гемодинамическими профилями, неоинтимальной гиперплазией и ремоделированием сосудов играет критическую роль в дальнейшем развитии новых методов лечения, позволяющих предотвратить нарушение созревания АВФ.

## ► Объем Кровотока и Изменения Гидравлического Давления Влияют на Функцию Эндотелия и Вероятность Развития Стеноза

В течение уже более чем 25 лет известно, что структура кровотока оказывает выраженное воздействие на морфологию клеток эндотелия. На Рисунке 55-4 продемонстрированы клетки эндотелия, выросшие в условиях постоянной



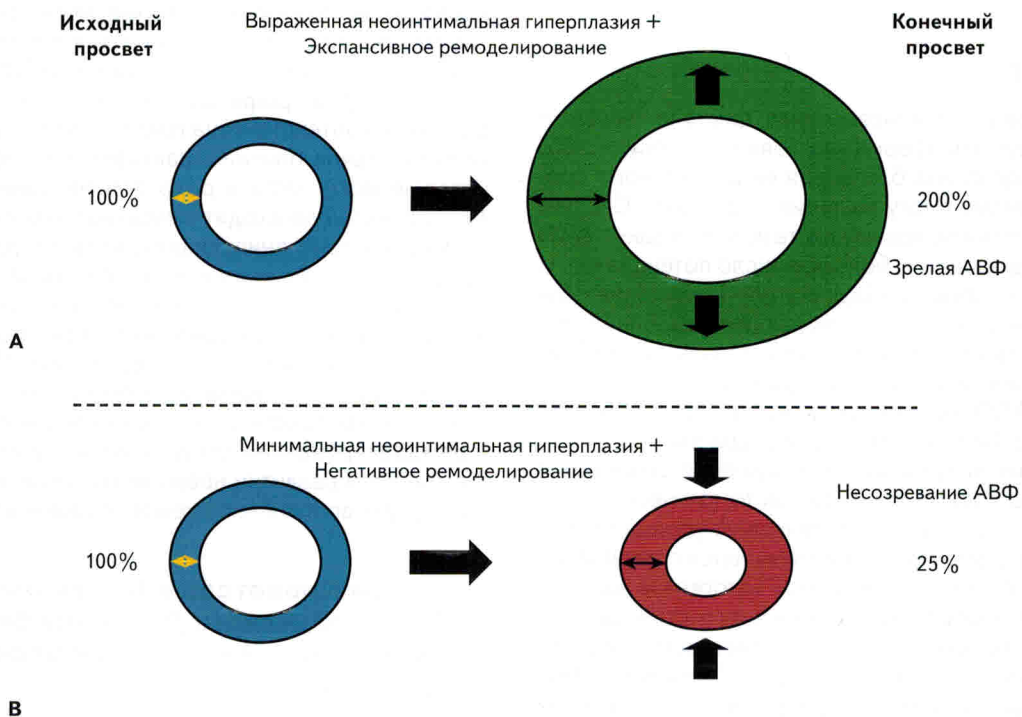
**Рисунок 55-1.** Радиологическая визуализация нарушения созревания АВФ: классическая картина незрелой АВФ. Обратите внимание на плотный периаанастомотический стеноз вены (отмечен стрелками), который, скорее всего, и стал причиной незрелости



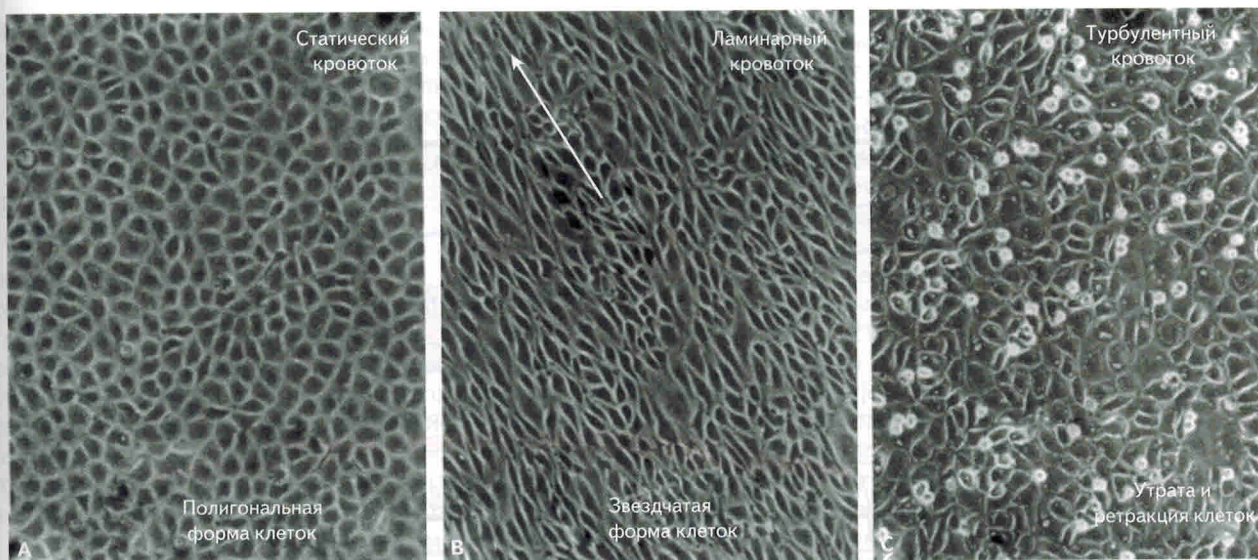
**Рисунок 55-2.** Гистологическая картина при незрелости АВФ: классическая гистологическая картина в очагах, один из которых продемонстрирован на Рисунке 55-1, представляющая собой агрессивную неоинтимальную гиперплазию (ширина слоя указана двойной стрелкой). Обратите внимание на присутствие некоторой гипертрофии средней оболочки. Коричневый окрашиванием выделен гладкомышечный актин (источник: Roy-Chaudhury et al. *Am J Kidney Dis.* 2007)

структуры кровотока и приобретшие полигональную форму (Рисунок 55-4А). Если клетки растут в условиях ламинарного кровотока, то они приобретают звездчатую форму и ориентируются в направлении кровотока (Рисунок 55-4В). Наконец, если те же самые клетки растут в условиях турбулентного кровотока, то они претерпевают процессы пролиферации и активации.<sup>9, 10</sup>

Наиболее важный гемодинамический параметр, который, вероятно, одновременно влияет на степени неоинтимальной гиперплазии и ремоделирование сосудов — это гидродинамическое напряжение сдвига, представляющее собой величину трения на единицу площади, которая возникает при движении жидкости вдоль поверхности.<sup>11</sup> На физическом уровне напряжение сдвига описывается



**Рисунок 55-3.** Конечный стеноз просвета зависит одновременно от степени неоинтимальной гиперплазии и ремоделирования сосуда: **(А)** увеличение просвета сосуда при одновременном развитии неоинтимальной гиперплазии и внешнем моделировании; **(В)** уменьшение просвета сосуда при сочетании крайне незначительной неоинтимальной гиперплазии с внутренним ремоделированием (адаптированная схема Michael S. Conte MD, UCSF)

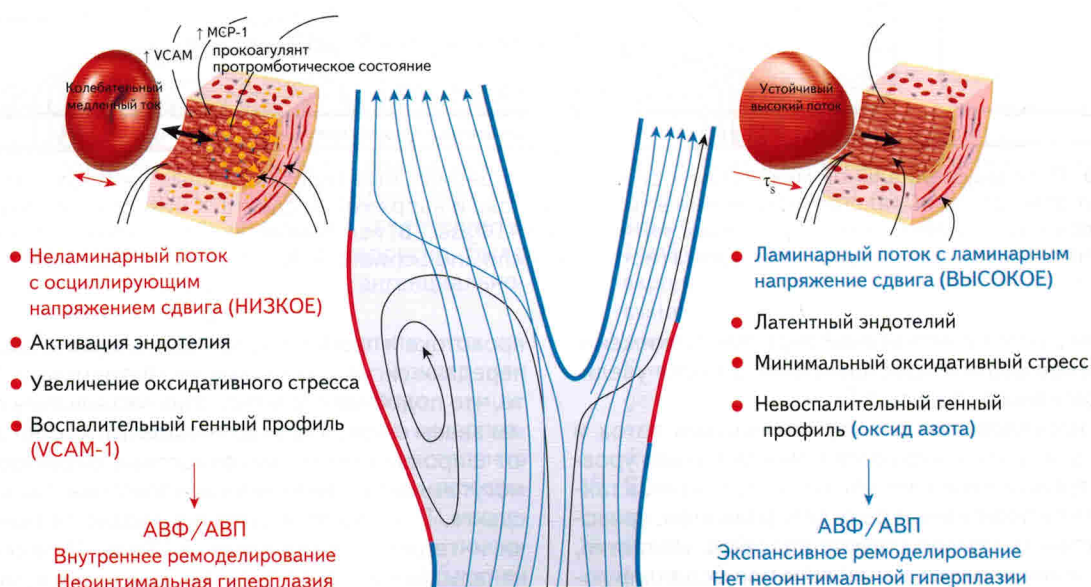


**Рисунок 55-4.** Варианты кровотока и морфология эндотелия. (А) Классическая полигональная форма клеток, выросших в условиях статического кровотока. (В) Клетки звездчатой формы, выросшие в условиях ламинарного кровотока. Обратите внимание на то, что клетки ориентированы в направлении кровотока (белая стрелка). (С) Утрата и ретракция клеток в условиях турбулентного кровотока (источник: Davies et al. PNAS 1986)

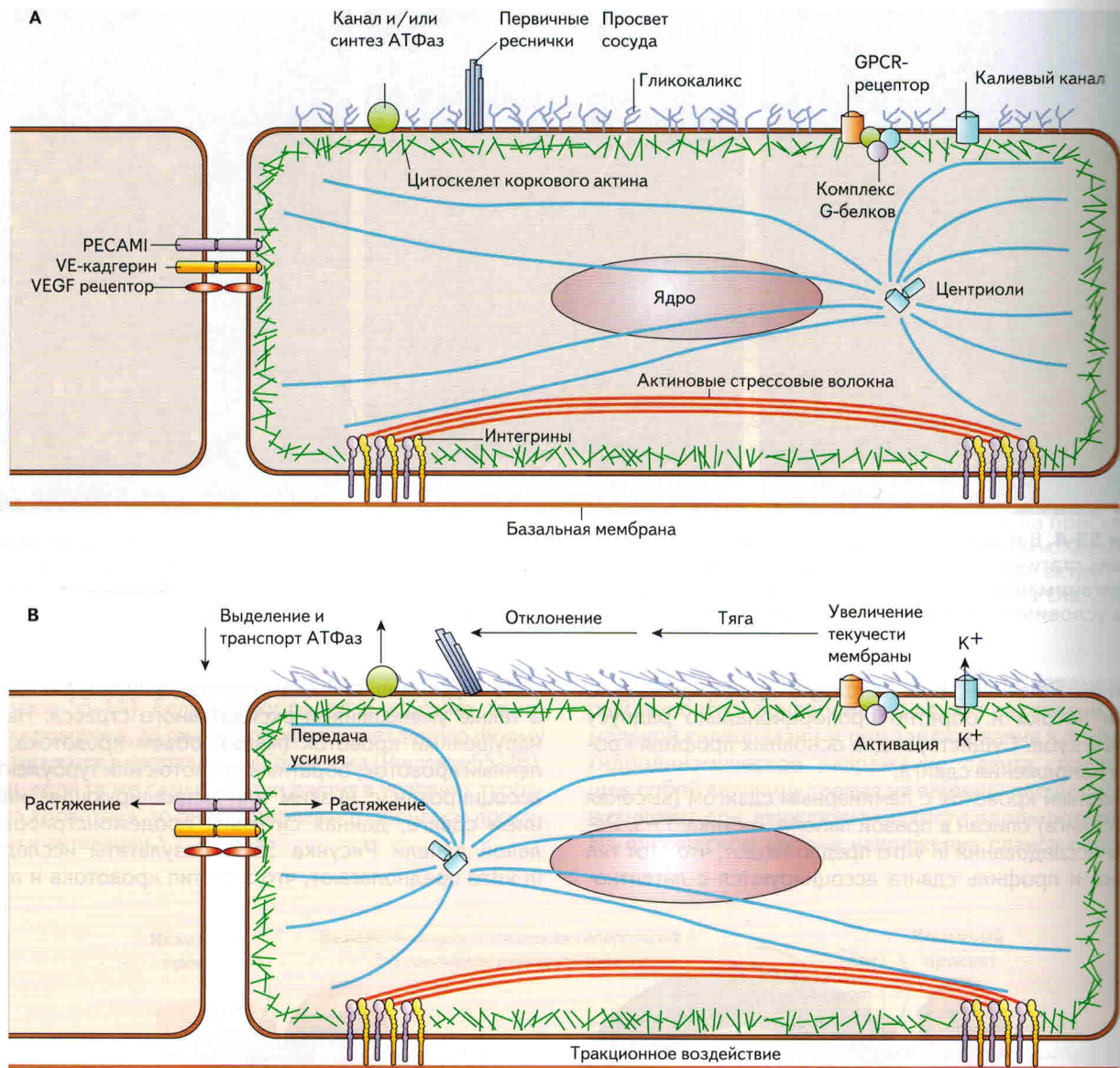
уравнением Poiseuille, оно напрямую пропорционально скорости потока и обратно пропорционально радиусу просвета в кубе. Существует два основных профиля кровотока и напряжения сдвига.

Ламинарный кровоток с ламинарным сдвигом (высокая степень сдвига) описан в правой панели Рисунок 55-5. Результаты исследований *in vitro* предполагают, что этот тип кровотока и профиль сдвига ассоциируются с латентно-

стью эндотелия, синтезом простаглицлина и оксида азота, а также уменьшением оксидативного стресса. Напротив, нарушенный кровоток (малый объем кровотока, разделенный кровоток, обратный кровоток или турбулентность) ассоциирован с низким или осциллирующим напряжением сдвига, данная ситуация продемонстрирована на левой панели Рисунок 55-5. Результаты исследований *in vitro* предполагают, что этот тип кровотока и профиль



**Рисунок 55-5.** Взаимосвязь между типом кровотока, напряжением сдвига и стенозом сосудов: в правой панели ламинарный кровоток и напряжение сдвига, характерные для выделенной синим части сосуда. Подобный вариант кровотока и напряжения сдвига обычно ассоциирован с латентным эндотелием, выбросом оксида азота, минимальной неоинтимальной гиперплазией и внешним ремоделированием. В левой панели описан неламинарный тип кровотока с возможными участками интенсивного напряжения сдвига. Такой тип кровотока и напряжение сдвига обычно ассоциированы с активацией эндотелиоцитов, минимальным уровнем синтеза оксида азота, агрессивной неоинтимальной гиперплазией и внутренним ремоделированием (адаптированная схема из Hahn C, Schwartz MA. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. Jan;10(1):53–62)



**Рисунок 55-6.** Пути эндотелиальной механотрансдукции: **(А)** потенциальные эндотелиальные механотрансдукторы, которые могут отвечать за выявление изменений в типе кровотока и напряжении сдвига. К ним относятся гликокаликс, первичные реснички, калиевые каналы, G-белок, интегрины и АТФазы; **(В)** изменения, которые происходят при воздействии на эти молекулы напряжения сдвига (источник: Hahn and Schwartz in *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009)

сдвига ассоциируются с активацией эндотелия, снижением уровня оксида азота и простаглицлина, а также увеличением оксидативного стресса.<sup>9–23</sup>

На уровне исследования *in vivo*, ламинарный поток и напряжение сдвига ассоциируются с минимальным уровнем атеросклероза и неинтимальной гиперплазии, а также с внешним или позитивным ремоделированием, приводящим к не возникновению стеноза просвета. Напротив, модель нарушения кровотока с низким или осциллирующим напряжением сдвига ассоциируется *in vivo* с высоким уровнем атеросклеротического и неинтимальной гиперплазии, а также с внутренним ремоделированием, приводящим к стенозу просвета.<sup>18, 24–36</sup>

Учитывая то, что именно эндотелиоциты подвергаются воздействию различных типов кровотока и профилей напряжения сдвига, важно понимать механизмы, с помощью которых эти клетки могут выявить изменения типа

кровотока и профиля напряжения сдвига, задействуя пути передачи сигнала и активации/латентности. Несмотря на то, что подобная структура этих механизмов пока не ясна, мы знаем о том, что эндотелиальные клетки экспрессируют широкий спектр поверхностных рецепторов, которые могут выявить изменения как кровотока, так и напряжения сдвига. В число этих структур входят первичные реснички, интегрины, гликокаликс, АТФазы, G-белки и калиевые каналы. Все эти структуры активируются ламинарным или осциллирующим напряжением сдвига и могут передавать сигналы структурам цитоскелета и далее, что приводит к снижению активности эндотелия или его активации (Рисунок 55-6).<sup>11, 37</sup> Помимо прямой передачи сигнала, при нарушении кровотока увеличивается длительность контакта между клетками крови, например, мононуклеарами, и потенциально активированным эндотелием, который уже экспрессирует провоспалительные молекулы адгезии, та-