

УДК 616-06

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО  
ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ  
СТЕНОЗА АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ  
У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ  
НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

Шахрай Юрий Иванович  
*ООО «Краевой нефрологический центр»*

Голубцов Владислав Викторович – д.м.н.,  
профессор  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Еремеева Любовь Филипповна – к.м.н.  
*ООО «Краевой нефрологический центр»*

Горбов Леонид Валентинович – к.м.н.  
*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

В статье освещены вопросы ранней диагностики  
стеноза артериовенозной фистулы у больных,  
находящихся на программном гемодиализе.

Ключевые слова: АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ  
ФИСТУЛА; ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ.

UDC 616-06

**THE CLINIC-LABORATORY INDICES IN  
DIAGNOSTICS OF ARTERIO-VEIN  
FISTULA IN PATIENTS UNDER PROGRAM  
HEMODIALYSIS**

Shakhrai Yurii Ivanovich  
*Krai Nephrology Center*

Golubtsov Vladislav Victorovich – MD, prof.  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia*

Eremeeva Lubov' Philippovna – MD  
*Krai Nephrology Center*

Gorbov Leonid Valentinovich – MD  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

The article presented the problems of earlier  
diagnostics of arteriovenous fistula stenosis in patients  
under program hemodialysis.

Key words: ARTERIOVENOUS FISTULA,  
PROGRAM HEMODIALYSIS.

В мире, по данным международных эпидемиологических исследований, в течение последних полутора десятилетий среди взрослого населения США, Западной Европы, Австралии, Китая констатируется пандемия хронической болезни почек (ХБП). В России количество больных с ХБП<sub>III-V</sub> с 1995 по 2008 гг. увеличилось в 5,7 раз – с 1313 до 8830 чел. Жизнь таких больных требует заместительной почечной терапии (ЗПТ), которую проводят в трех модальностях – в виде гемодиализа, перитонеального диализа и пересадки почки. В 2009 г. ЗПТ получали 24195 человек (170,5 на миллион населения). При этом доля пациентов с модальностью «программный гемодиализ» (ПГД) составляла 71,6 % [1].

Адекватность проводимой ЗПТ методом ПГД невозможна без адекватно функционирующего постоянного сосудистого доступа, обеспечивающего достаточный кровоток, функционирующего в течение многих лет и имеющего минимальный риск развития опасных для здоровья и жизни осложнений. С учетом этих требований «сосудистым доступом первого выбора» остается фундаментальная разработка V.J. Brescia и J.E. Cimino (1966) операции создания подкожной артериовенозной фистулы (АВФ) [7]. Осложнения, связанные с постоянным сосудистым доступом (ПВД), являются основной причиной заболеваемости, госпитализации и удорожания лечения больных, находящихся на ПВД [8].

Основным осложнением ПВД, требующим неотложного хирургического вмешательства, является тромбоз, который, зачастую, является следствием стенотических изменений АВФ. Для диагностики гемодинамически значимого стеноза (сокращение нормального диаметра сосуда > 50 %) рекомендуется осмотр с целью выявления признаков инфицирования, отека конечности, наличия гематом, аневризм, спадения вен в постстенотической области при поднятии руки выше уровня сердца. Пальпация позволяет выявить характерную вибрацию. При аускультации

выявляются шумы высоких тонов [7]. Многие исследования с учетом полиморфности и субъективизма клинической картины направлены на выявление предикторов стеноза, к которым относят: показатели рециркуляции по мочеvine или определённые методом разведения, проспективный контроль динамического и статического давления в венозном сегменте [3, 6, 5].

У многих пациентов вследствие отсутствия перспективы использования трансплантации почки ПСД является абсолютной необходимостью на протяжении всей их последующей жизни. Сохранение доступных, хорошо функционирующих АВФ – одна из самых трудных клинических проблем в долгосрочном лечении пациентов на хроническом гемодиализе. Значительная роль в решении данной задачи принадлежит прогнозированию возможных осложнений на доклиническом уровне, в выявлении гемодинамически незначимого стеноза. В этом случае успех нехирургических интервенционистских процедур и хирургических методов коррекции обеспечит долгосрочную и беспроблемную функцию АВФ.

**Цель работы** – изучение динамики клинико-лабораторных показателей при развитии стенотических изменений ПСД у больных ХПН, находящихся на программном гемодиализе, и оценка их диагностических возможностей для верификации диагноза.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 69 пациентов с диагнозом стеноз ПСД и удовлетворительно функционирующий СД. В соответствии с поставленными задачами пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту, полу, нозологиям, приведшим к ЗПТ. В качестве показателей, характеризующих больных, мы использовали: лабораторные показатели, предусмотренные стандартом обследования больных; данные ультразвукового исследования и результаты клинического обследования.

В первую группу вошли 32 пациента через 2–4 месяца после формирования ПСД и одного месяца уверенного использования на процедурах ПГД как группа пациентов без признаков клинического и субклинического стеноза. Вторую группу составили 26 больных, у которых были зарегистрированы неадекватный диализ (низкий уровень  $K \times t/V$ ), наличие по УЗИ признаков стеноза и его клинических проявлений. Этим больным была проведена хирургическая операция ревизии ПСД, в ходе которой выявлено стенозирование приносящей артерии и/или артериализованной вены на расстоянии до 4 см от артериовенозного анастомоза. Больных второй группы мы рассматривали как группу пациентов со стенозом. В третью группу вошли 11 пациентов через один – три месяца после выполненной хирургической коррекции ПСД и получающих ПГД через тот же сосудистый доступ. Больных третьей группы мы рассматривали как группу пациентов с устранённым стенозом.

В работе изучали следующие показатели: гематокрит (Ht), концентрацию гемоглобина (Hb), содержание эритроцитов (Er), лейкоцитов (Leu), лимфоцитов (LYM), нейтрофильных гранулоцитов (NEUT), средних клеток (MXD), тромбоцитов (Plt), показатели среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), осмолярности крови (OSMO), концентраций мочевины (Urea), мочевины в конце диализа (Ur\_KT/V), мочевины в междиализный период (Ur\_PCR), креатинина (Cre), альбумина (Alb), фосфора (P), кальция (Ca), натрия (Na), калия (K), глюкозы (Glu), трансферрина (Tf), активность трансаминаз АСТ и АЛТ, расчетные показатели скорости катаболизма белка (СКБ) и процента снижения мочевины (%d\_Ur), а также ряд клинических показателей – сухой вес больного (СухВес), ультрафильтрация (UF) и показатели эффективности диализа –  $Kt/V$  и эквивилиброванное  $Kt/V$  ( $Kt/V_{eqv}$ ).

Сравнение величин изучаемых показателей проводили при помощи непараметрического аналога дисперсионного анализа – критерия Краскела – Уоллиса. Различия считались достоверными при величине уровня значимости по результатам используемого критерия менее 5/100, что обозначает наличие статистически значимых отличий хотя бы между какими-либо двумя группами из трех. В этом случае рассчитывали уровень значимости различий между показателями в отдельных группах –  $p_{I-II}$ ,  $p_{I-III}$  и  $p_{II-III}$ . Различия считали достоверными при учете поправки Бонферрони. Данные представлены в виде  $Me(p25; p75)$ , где  $Me$  – медиана выборки,  $p25$  и  $p75$  – нижний и верхний квартили наблюдения, соответственно. Большая часть статистических расчетов проведена в программе «Statistica 6.15».

Для проверки возможностей исследуемых показателей служить диагностическим критерием развития стеноза АВФ использовали анализ характеристических кривых (ROC-кривые), которые описывают зависимость чувствительности диагностического теста от его неспецифичности (1-специфичность) [4]. При анализе четырехпольных таблиц показатели чувствительности и специфичности рассчитываются по следующим формулам (табл. 1):

$$\text{Диагностическая чувствительность} = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}).$$

$$\text{Диагностическая специфичность} = \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП}).$$

Таблица 1 – Пример четырехпольной таблицы для расчета показателей эффективности прогнозирования

Показатель	Болезнь присутствует	Болезнь отсутствует
Прогноз или диагноз положителен	Истинно положительный результат (ИП)	Ложноположительный результат (ЛП)
Прогноз или диагноз отрицателен	Ложноотрицательный результат (ЛО)	Истинно отрицательный результат (ИО)

Для эффективных диагностических тестов характеристическая кривая вытянута в сторону левого верхнего угла диаграммы (т.е. площадь под кривой должна быть максимизирована). Выбор точки разделения зависит от целей и задач исследования, но при прочих равных условиях точка вблизи перегиба характеристической кривой является оптимальной.

Для того чтобы построить характеристическую кривую, находят значения чувствительности и специфичности для всех возможных точек разделения, анализируя соответствующие четырехпольные таблицы. Затем на оси абсцисс откладывают значения неспецифичности (величина «1-специфичность»), а по оси ординат – соответствующие им значения чувствительности. Полученные точки соединяют линиями. По виду кривой можно сделать вывод об общей эффективности теста и выбрать оптимальную точку разделения, которая максимально далеко отстоит от диагонали квадрата, а площадь под кривой соответствует общей диагностической эффективности теста [4]. Наиболее удобный инструмент для анализа характеристических кривых заложен в программе «MedCalc».

**Результаты и обсуждение.** В ходе работы выяснилось, что величина ряда признаков в изучаемых группах достоверно отличалась (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты непараметрического дисперсионного анализа изученных признаков\*

Признак	I	II	III	$P_{\text{общ}}$	$P_{\text{I-II}}$	$P_{\text{II-III}}$	$P_{\text{I-III}}$
Ht	0,32(0,31;0,35)	0,33(0,31;0,35)	0,33(0,29;0,36)	0,96			
Eg	3,59(3,42;3,86)	3,38(3,17;3,71)	3,7(3,08;3,84)	0,14			
Hb	112(108;122,5)	111,5(110;119)	112(100;122)	0,79			
Ley	6,35(5,20;7,10)	6,80(4,70;8,70)	6,00(5,30;7,00)	0,86			
Plt	164(128;196)	165(115;200)	207(121;242)	0,33			
MCV	90,9(89,4;93,6)	96,9(92,2;102)	93,8(87,2;98,8)	<b>0,0006</b>	<b>0,0003</b>	0,47	0,45
MCH	32,2(29,7;32,8)	33,5(31,5;34,4)	32,2(31,1;33,3)	<b>0,019</b>	<b>0,0100</b>	0,30	1,00
MCHC	350(341;354)	346(320;358)	343(336;353)	0,68			
LYM	1,6(1,1;1,9)	1,5(1,1;2,1)	1,8(1,0;2,2)	0,65			
MXD	0,20(0,10;0,30)	0,25(0,10;0,90)	0,20(0,10;0,50)	0,48			
NEUT	4,50(3,75;5,30)	4,05(3,20;5,80)	3,70(3,50;4,70)	0,65			
OSMO	309(300;316)	311(307;314)	309(301;312)	0,59			

Urea	16,8(13,3;19,8)	20,0(16,6;23,0)	16,6(15,4;20,6)	<b>0,009</b>	<b>0,0061</b>	0,54	1,00
Cre	626(486;743)	721(623;920)	664(494;749)	<b>0,035</b>	0,0336	0,40	1,00
Alb	40,0(37,9;41,2)	39,9(37,2;41,6)	38,3(37,3;40,3)	0,67			
ACT	14,2(10,8;17,5)	16,2(11,3;21,7)	16,8(10,6;20,2)	0,51			
АЛТ	14,1(9,0;16,4)	14,75(10,9;18,0)	11,9(9,7;21,3)	0,69			
P	1,48(1,22;1,84)	1,65(1,46;1,93)	1,62(1,39;2,04)	0,25			
Ca	2,40(2,24;2,45)	2,28(2,18;2,36)	2,39(2,14;2,51)	0,07			
Na	138(136;139)	138(136;140)	138(137;140)	0,55			
K	4,9(4,5;5,3)	5,2(4,6;5,7)	5,0(4,7;5,4)	0,28			
Glu	5,2(4,6;7,8)	5,3(4,9;7,9)	5,8(4,6;7,4)	0,91			
Ur_PCR	3,45(2,3;4,2)	5,5(4,55;7,1)	4,4(3,1;4,9)	<b>0,0001</b>	<b>0,0000</b>	0,09	0,73
Ur_KT/V	3,45(2,5;4)	5,4(4,6;6,6)	3,6(3,4;4,1)	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	0,0169	1,00
СyxBec	71,2(64,8;76,4)	74,3(66,0;86,5)	74,0(69,6;82,4)	0,18			
UF	1650(1300;2050)	1975(1450;2500)	2000(900;3000)	0,45			
Kt/V	1,88(1,76;2,04)	1,57(1,31;1,69)	1,81(1,68;1,99)	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0052</b>	1,00
Kt/V <sub>eqv</sub>	1,68(1,58;1,82)	1,41(1,18;1,52)	1,62(1,51;1,77)	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0055</b>	1,00
СКБ	0,96(0,76;1,09)	1,00(0,78;1,28)	1,03(0,76;1,11)	0,27			
%d_Ur	80,0(77,6;82,3)	73,6(67,8;76,2)	78,3(76,6;81,0)	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0046</b>	1,00
Tf	1,53(1,40;1,70)	1,55(1,50;2,06)	1,49(1,33;1,76)	0,23			

**Примечание:** \* – с учетом поправки Бонферрони величина уровня значимости при наличии достоверных различий должна быть менее  $0,05/3 = 0,01666$ .

Согласно данным, представленным в таблице 2, достоверные различия между признаками при сравнении всех трех групп больных при помощи критерия Краскела – Уоллиса имеют место в 9 изучаемых показателях из 31, включенного в анализ, причем в одном случае парные различия оказываются не достоверными. Однако нет ни одного признака, достоверно различающегося во всех трех группах больных. Можно отметить, что различия между первой и третьей группами для всех исследуемых показателей не достоверны.

Для исследования количественных тестов в качестве диагностических критериев используют методы анализа характеристических кривых [2].

Как можно видеть из данных таблицы 2, для диагностики возникновения субклинического стеноза ПСД могут использоваться показатели, для которых уровень значимости различий между первой и

второй группами будет менее 0,05: средний объем эритроцита – MCV ( $p = 0,0003$ ), средняя концентрация гемоглобина – MCH ( $p = 0,010$ ), концентрации мочевины – Urea ( $p = 0,0061$ ) и концентрации мочевины в междиализный период – Ur\_PCR ( $p = 0,0000$ ) и КТ/V – Ur\_КТ/V ( $p = 0,0000$ ), а также собственно Кt/V ( $p = 0,0000$ ) и Кt/V<sub>eqv</sub> ( $p = 0,0000$ ). Таким образом, для изучения возможности использования данных показателей в качестве диагностических критериев необходимо провести анализ соответствующих характеристических кривых.

На рисунке 1 в качестве примера показана характеристическая кривая для уровня MCV.

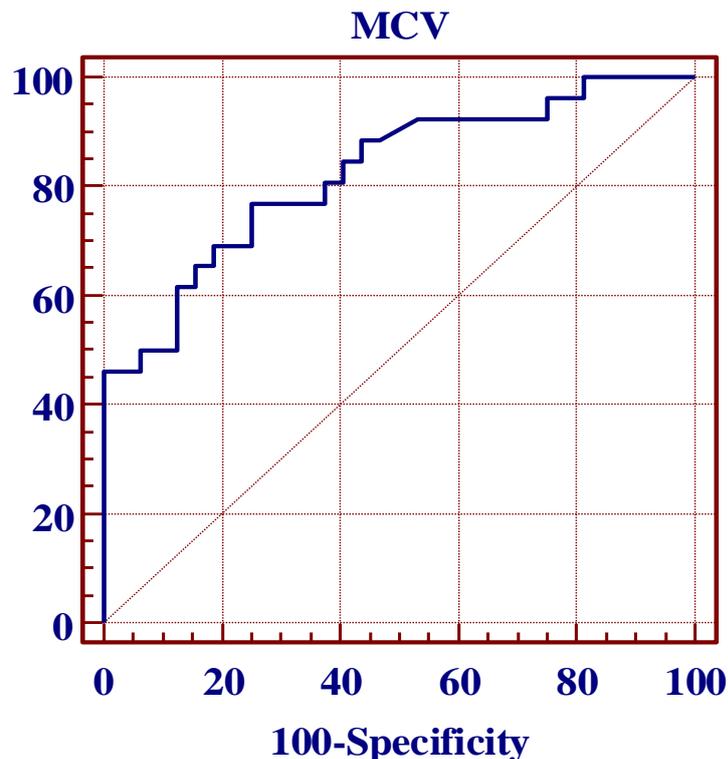


Рисунок 1. Характеристическая кривая среднего объема эритроцитов (MCV) для диагностики стеноза ПСД

Площадь под кривой равна  $0,825 \pm 0,057$  ед., 95 % – доверительный интервал для площади под кривой находится в пределах  $[0,702; 0,915]$ , точка отсечения равна 93,3 фл, ДЧ = 76,9 (56,3–91,0) %, ДС = 75,0 (56,6–

88,5) %, уровень значимости отличия ROC-кривой от диагонали менее 0,0005.

На рисунке 2 показано распределение больных первой и второй групп по величине изучаемого показателя. Можно отметить, что у значительной части больных до возникновения стеноза средний объем эритроцитов был менее 93,3 фл, а при развитии стенотического процесса данный показатель увеличивался.

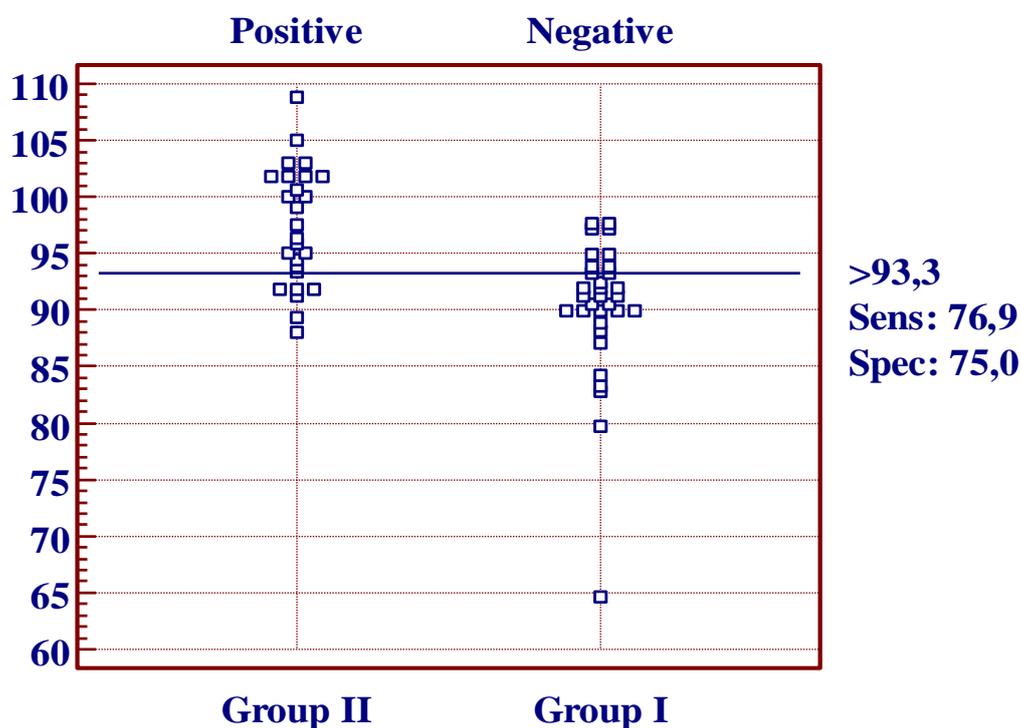


Рисунок 2. Распределение значений среднего объема эритроцитов у больных при стенозе ПСД (positive)

Для всех признаков, имеющих достоверные отличия по величине, первой и второй групп больных, характеристика ROC-кривых приведена в таблице 3. Данные в таблице 3 отсортированы по величине возрастания площади под ROC-кривой. Наименьшими диагностическими возможностями обладают концентрация мочевины сыворотки крови, а также средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах. Площади под ROC-кривыми этих показателей достоверно отличаются от площади под

характеристической кривой лучшего из выявленных показателей – КТ/V ( $p < 0,015$ ).

Таблица 3 – Результаты исследования характеристических кривых для оценки диагностической применимости изучаемых показателей клинично-лабораторных данных

Показатель	S – площадь под ROC-кривой, ед. <sup>2</sup>	95 %-й доверит. интервал S, ед. <sup>2</sup>	Точка отсечения	ДЧ	ДС
МСН	0,719 <sup>††</sup>	[0,585;0,829]	> 32,9 мг/л	61,5 [40,6;79,7]	81,3 [63,6;92,7]
Urea	0,730 <sup>†</sup>	[0,597;0,838]	> 15,9 моль/л	80,8 [60,6;93,4]	59,4 [40,7;76,3]
MCV	0,825	[0,702;0,915]	> 93,3 фл	76,9 [56,3;91,0]	75,0 [56,6;88,5]%,
Ur_PCR	0,835	[0,712; 0,921]	> 4,2 ммоль/л	83,3 [62,6;95,2]	78,1 [60,0;90,7]
Ur_KT/V	0,858	[0,741;0,935]	> 4,5 ммоль/л	76,9 [56,3;91,0]	87,5 [71,0;96,4]
КТ/V <sub>eqv</sub>	0,883	[0,771;0,952]	≤ 1,53	88,5 [69,8;97,4]	81,3 [63,6;92,7]
КТ/V	0,885	[0,773;0,953]	≤ 1,71	88,5 [69,8;97,4]	81,3 [63,6;92,7]

**Примечания:** † – уровень значимости отличий площади под кривой изучаемого показателя от соответствующей характеристики показателя КТ/V  $p = 0,011$ ; †† – уровень значимости  $p = 0,007$ .

Наилучшими диагностическими характеристиками обладают КТ/V и в той же степени эквивалентное КТ/V, а также одинаковыми операционными характеристиками, практически одинаковыми площадями под ROC-кривыми, но различающимися точками отсечения. При величине данных показателей меньше, чем указано в таблице 3, можно говорить о диагностике стеноза АВФ.

Вместе с тем, обращают на себя внимание показатели, характеризующие концентрацию мочевины в междиализный период (Ur\_PCR) и в конце диализа (Ur\_KT/V). Второй из этих показателей обладает несколько большей площадью под характеристической кривой,

меньшей чувствительностью и большей специфичностью, чем первый. Однако эти различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Тем не менее, диагностическая эффективность для Ur\_KT/V, по сравнению с концентрацией мочевины в сыворотке крови, достоверно ( $p = 0,001$ ) выше (рис. 3), тогда как для Ur\_PCR это отличие находится на уровне тенденций ( $p = 0,065$ ).

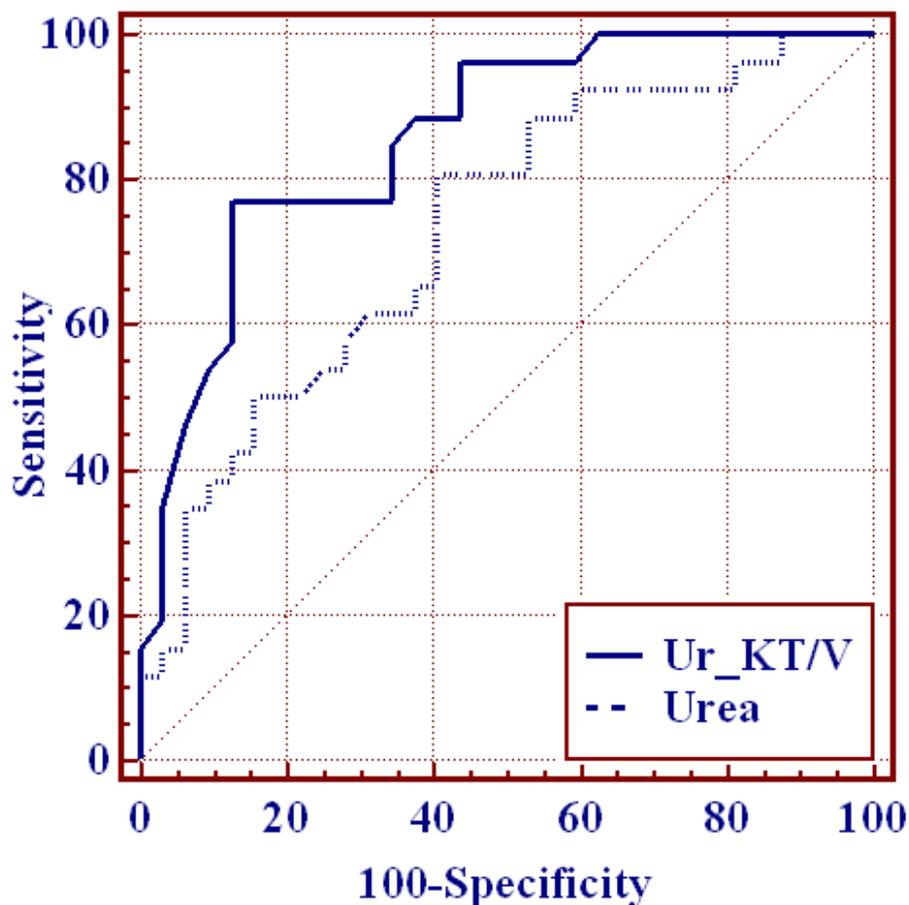


Рисунок 3. Сравнение характеристических кривых для концентрации мочевины сыворотки крови и расчетного показателя Ur\_KT/V при диагностике стеноза АВФ. Уровень значимости различий  $p = 0,011$

В то же время совершенно неожиданно хорошие диагностические свойства оказались у среднего объема эритроцитов, характеризующего морфологические свойства красных клеток крови. Различия в площадях под ROC-кривыми у лучшего показателя (KT/V) и MCV оказались не достоверны ( $p = 0,341$ ), что показано на рисунке 4.

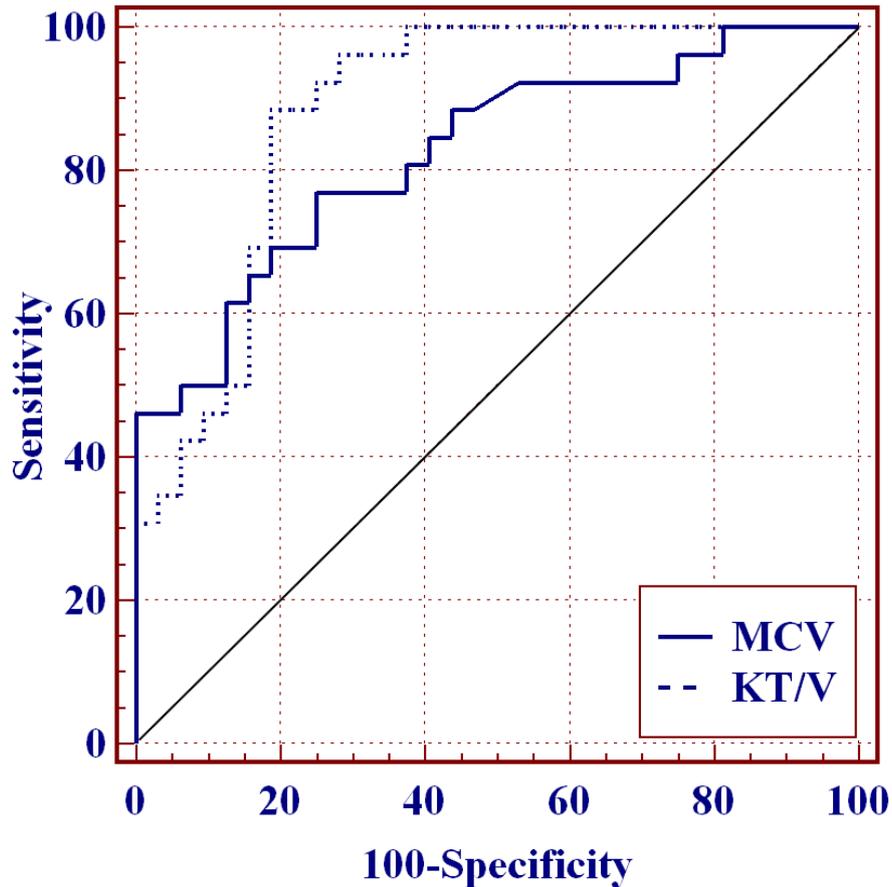


Рисунок 4. Сравнение характеристических кривых для MCV и расчетного показателя  $Ur_{KT/V}$  при диагностике стеноза АВФ

Таким образом, в результате проведенных исследований было выделено семь показателей, перспективных для диагностики развития стенотических изменений в артериовенозной фистуле. В таблице 4 представлены выборочные оценки всех изученных показателей и определены пороговые уровни, свидетельствующие о стопроцентной вероятности наличия или отсутствия стенотических изменений АВФ. В случае попадания величины соответствующего показателя в промежуточный интервал отнесение больного в ту или иную группу в зависимости от положения точки отсечения приобретает вероятностный характер.

Таблица 4 – Результаты исследования характеристических кривых для оценки диагностической применимости изучаемых показателей клинико-лабораторных данных

Показатель	Точка отсечения	100 % предсказательное значение	
		положительного результата	отрицательного результата
MCH	> 32,9 пг/л	> 34,8	≤ 28,7
Urea	> 15,9 моль/л	> 27,3	≤ 10,8
MCV	> 93,3 фл	≥ 97,7	< 87,1
Ur_PCR	> 4,2 ммоль/л	≥ 6,7	< 2,2
Ur_KT/V	> 4,5 ммоль/л	≥ 7,6	< 2,6
KT/V <sub>eqv</sub>	≤ 1,53	≤ 1,02	> 1,68
KT/V	≤ 1,71	≤ 1,35	> 1,87

Таким образом, в результате проведенной работы выделен ряд показателей рутинного клинико-лабораторного исследования больных, имеющих практическое значение для диагностики стенотических изменений артериовенозной фистулы, определены точки отсечения этих показателей, позволяющие предсказывать наличие субклинического стеноза, а также величины этих показателей, достоверно предсказывающих или отвергающих изучаемое осложнение артериовенозной фистулы. Лучшими диагностическими свойствами из числа изученных показателей обладал KT/V, диагностическая чувствительность которого составила 88,5 %, а диагностическая специфичность – 81,3 %.

### Список литературы

1. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13. – № 3. – С. 152–250.
2. *Власов В.В.* Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 256 с.
3. *Ганеев Т.С., Ганеева А.Т.* Ангиохирургическое обеспечение больных на гемодиализе // Нефрология (Казань). – 2003. – Т. 7, Прил. 1. – С. 108–117.
4. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины; пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
5. *Besarab A., Sullivan K.L., Ross R.P., Moritz M.J.* Utility of intra-access pressure monitoring in detecting and correcting venous outlet stenoses prior to thrombosis // *Kidney Int.* – 1995. – V. 47(5). – P. 1364–1373.
6. *Daniels I.D., Hoffer E.K., George-Cipriani J.A., Friedman E.A., Lundin A.P.* Clinical tests detect hemodialysis access stenosis // *J Am Soc Nephrol.* – 1993. – V. 4. – P. 32.
7. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 2) // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – V. 22 [Suppl 2] // [http://www.oxfordjournals.org/our\\_journals/ndt/era\\_edta.html](http://www.oxfordjournals.org/our_journals/ndt/era_edta.html)
8. *Rodriguez J.A., Armadans L., Ferrer E. et al.* The function of permanent vascular access // *Nephrol. Dial. Transplant.* – V. 2000. – P. 402–408.