

© А.Н.Васильев, Ю.С.Михеева, А.В.Смирнов, 2015
УДК 616.13/616.14-007-092

А.Н. Васильев¹, Ю.С. Михеева¹, А.В. Смирнов²

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ

¹Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного образования и ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

A.N. Vasilyev¹, Y.S. Mikheeva¹, A.V. Smirnov²

ARTERIOVENOUS FISTULA PATHOPHYSIOLOGY

¹Department of nephrology and dialysis, ²Department of propedeutics of internal diseases, Pavlov's First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены литературные данные об основных гемодинамических эффектах, возникающих при формировании артериовенозной фистулы (АВФ) в разные сроки ее функционирования.

Ключевые слова: артериовенозная фистула, сосуды, кровоток, гемодинамика.

ABSTRACT

Literary data about the basic hemodynamic effects resulting from arteriovenous fistula construction in different times of functioning.

Key words: arteriovenous fistula, vessels, blood flow, hemodynamic.

Первое классическое описание артериовенозной фистулы (АВФ) в 1757 году сделал **William Hunter** – шотландский врач и анатом [1].

Многое из того, что мы сегодня понимаем под физиологическими эффектами АВФ, было описано в работах **Emile Frederic Holman** [2]. Emile Holman (1890–1977 гг.) более 70 лет был связан со Стенфордским университетом (Калифорния, США), от времен студенчества до главного хирурга, профессора. Доктор Holman больше всего известен как первый экспериментальный исследователь физиологии артериовенозных соединений. Его первая публикация на эту тему относится к 1923 году [3] и последняя – к 1971 году, всего более 40 работ. Его основная монография под названием «Артериовенозная аневризма: аномальные соединения между артериальной и венозной циркуляциями», опубликованная в 1937 году, была удостоена премии Samuel Gross Филадельфийской академии хирургии.

Samuel David Gross (1805–1884 гг.) – известный американский хирург, «Нестор» американской хирургии. Бронзовая статуя ему установлена в Филадельфии.

Михеева Ю.С. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного образования ГБОУ ВПО СПбГМУ Минздрава РФ. Тел.: +7 (812) 234-57-36, E-mail: ysmikheeva@rambler.ru

Изучение АВФ различных размеров и конфигураций на разных конечностях животных позволило Emile Holman сделать выводы о многообразии факторов, влияющих на поток крови после формирования АВФ. Его заключения нашли подтверждения в исследованиях гемодинамических изменений при формировании АВФ на современном этапе.

Эффекты АВФ, с точки зрения гемодинамики могут быть разделены на местные и системные. Так как диаметр и другие параметры сосудов, участвующих в формировании АВФ, изменяются в течение нескольких недель и месяцев после создания АВФ, можно говорить о немедленных гемодинамических изменениях в только что созданной АВФ («острая АВФ») и отдаленных гемодинамических эффектах в уже «зрелой» АВФ («хроническая АВФ»). Условно АВФ с анастомозом между артерией и веной «бок в бок» можно разделить на четыре части, через которые идут потоки крови (рис.1).

Местные гемодинамические эффекты вследствие создания АВФ

Гемодинамические изменения в проксимальной артерии (ПА) после формирования АВФ сходны с эффектом образования «дыры в дамбе». В норме между соседними сегментами артерии существует минимальный градиент давления. После формирования АВФ градиент давления значительно

увеличивается вследствие большого различия в давлениях между артерией и веной. Поток крови в ПА резко увеличивается в ответ на внезапное уменьшение давления оттока в фистуле [2].

Направление потока крови в ПА сохраняется антеградным, «от сердца». Так, с АВФ на предплечье кровоток в плечевой артерии увеличивается в 5–10 раз по сравнению с кровотоком до создания фистулы. Одним из факторов, влияющих на величину потока крови в ПА, является диаметр анастомоза. По мере увеличения размеров АВФ растет и кровоток в ПА до тех пор, пока диаметр анастомоза не превысит 75% диаметра ПА. При исследовании бедренных АВФ у собак установлено, что увеличение размеров диаметра анастомоза от 1,5 до 3 раз больше диаметра ПА приводит к увеличению общего кровотока по фистуле от 5,6 до 8,4 раз выше от базального уровня соответственно. Таким образом, увеличение диаметра анастомоза выше уровня 75% диаметра ПА уже в меньшей степени воздействует на ПА и общий кровоток в фистуле [2].

Ситуация с дистальной артерией (ДА) более сложная. Если диаметр анастомоза небольшой, поток крови через ДА остается антеградным, «от сердца». По мере увеличения размеров фистулы кровоток в ДА уменьшается, пока диаметр анастомоза не станет таким же, как диаметр ПА. После формирования АВФ давление антеградного потока крови приближается к давлению периферического сосудистого русла во время систолы. Это приводит к появлению ретроградного кровотока во время диастолы через соустье в венозный отрезок. По мере увеличения диаметра анастомоза по сравнению с диаметром ПА увеличивается и обратный ток крови в ДА до тех пор, пока он не будет превышать антеградный кровоток в ДА [4, 5–7]. Так, в радиоцефальных фистулах определяется ретроградный кровоток в ДА в 75–80%. Нормальный обратный кровоток составляет 1/4–1/3 антеградного кровотока в ПА.

Кровоток в венозных частях фистулы зависит от наличия или отсутствия клапанов в венах. В дистальной АВФ (например на предплечье) непосредственно сразу после ее формирования практически весь поток крови через фистулу идет прямо к сердцу через проксимальную вену (ПВ) – ретроградный в дистальной вене (ДВ) сведен к минимуму за счет наличия венозных клапанов. В проксимальных АВФ с участием центральных вен без клапанов сразу же после формирования АВФ развивается значительный ретроградный кровоток через ДВ.

Разница между систолическим и диастолическим давлением (пульсовое давление) в ПА увеличивается ближе к фистуле из-за низкого сопротивления в ней [8]. Давление в центре анастомоза соответствует разнице между артериальным и венозным давлением. Сразу после формирования АВФ давление в ПВ наивысшее непосредственно около анастомоза, но быстро снижается при движении крови к сердцу. По мере увеличения кровотока в АВФ градиент давления, образующий поток, становится достаточным, чтобы создавать поток выше числа Рейнольдса.

Число или, правильнее, критерий Рейнольдса, определяет ламинарный или турбулентный ток жидкости. Для каждого вида течения существует критическое число Рейнольдса, которое определяет переход от ламинарного течения к турбулентному. Если оно ниже критического, то течение ламинарное, если выше – турбулентное.

Для жидкостей характерны два основных типа течения: ламинарное и турбулентное. Ламинарным называют течение жидкости в виде параллельных слоев, не перемешивающихся между собой. Примером ламинарно текущей жидкости может служить спокойная равнинная река. Турбулентное течение – это бурное течение, сопровождающееся образованием завихрений, воронок и взаимным перемешиванием слоев жидкости.

О турбулентности в отводящей вене или в месте анастомоза свидетельствуют дрожание и шумы. Отсутствие турбулентности может указывать на уменьшение потока вследствие стеноза приносящей артерии или отводящей вены по эффекту Вентури [9].

Эффект Вентури заключается в падении давления при прохождении потока жидкости через суженную часть. Этот эффект назван в честь итальянского физика Джованни Вентури (1746–1822 гг.).

В ДВ клапаны обычно защищают от ретроградного кровотока, поэтому давление в ДВ повышено около анастомоза и приближается к артериальному.

Несколько факторов влияют на величину потока крови в только что созданной АВФ. Во-первых, расположение сосудов по отношению расстояния от сердца. Кровоток в фистуле между аортой и поллой веной или другими крупнейшими сосудами значительно больше по сравнению с кровотоком в более периферических сосудах при сопоставимых размерах анастомоза. Во-вторых, как указывалось ранее, диаметр анастомоза влияет на кровоток нелинейно. До тех пор, пока диаметр анастомоза не превышает 20% диаметра ПА, кровоток в АВФ

будет относительно небольшой. При увеличении анастомоза до 75% от диаметра ПА кровотоки в АВФ значительно увеличивается. При размере анастомоза выше 75% диаметра ПА происходит дальнейшее, но умеренное увеличение общего кровотока в фистуле, в том числе и за счет увеличения ретроградного кровотока по ДА [10].

В связи с тем, что небольшие АВФ имеют повышенный риск тромбозов или недостаточную скорость кровотока, диаметр анастомоза обычно формируют равным диаметру приносящей артерии. Исключением могут быть крупные артерии, используемые для создания фистулы, такие как, например, подмышечная. В этом случае размеры анастомоза сознательно уменьшают из-за опасности вызвать чрезмерно большой кровоток через фистулу, что приведет к развитию сердечной недостаточности.

Скорость кровотока в АВФ подчиняется закону Пуазейля.

Закон Пуазейля определяет расход жидкости при установившемся течении вязкой несжимаемой жидкости в тонкой цилиндрической трубке круглого сечения. Согласно закону, секундный объемный расход жидкости прямо пропорционален градиенту давления в трубке и четвертой степени радиуса трубки и обратно пропорционален длине трубки и вязкости жидкости.

Таким образом, в связи с тем, что скорость кровотока прямо пропорциональна четвертой степени радиуса сосуда, этот фактор имеет первостепенное значение.

Нельзя недооценивать и фактор артериального давления. Показано, что скорость кровотока увеличивается у гемодиализных пациентов линейно с увеличением артериального давления [6, 11].

Безусловно, клинически значимым фактором является диаметр артерии и вены, участвующих в формировании АВФ. Клинические данные показывают, что с маленькими венами диаметром до 3 мм отмечается низкий кровоток сразу после формирования радиоцефальных фистул. То же самое наблюдается, когда диаметр артерии составляет меньше 1,6 мм, что увеличивает риск ранней дисфункции сосудистого доступа [12].

Другим фактором, влияющим на кровоток, является вязкость крови, в первую очередь, зависящая от гематокрита [6].

В норме кровотоки в плечевой артерии у человека составляет 85 мл/мин. После формирования АВФ скорость кровотока в артерии увеличивается в 5–10 раз [13, 14]. Измерение скорости кровотока сразу после операции не всегда точно отражает действи-

тельную скорость кровотока в фистуле вследствие спазмирования сосудов. Интраоперационное измерение скорости кровотока, выполненное сразу же после формирования радиоцефальной АВФ, чаще составляет около 300 мл/мин [12, 15, 16]. В плечевой или бедренной АВФ кровоток может быть более высоким и достигать 700–1000 мл/мин. В норме кровотоки в АВФ увеличивается на 50–100% спустя несколько недель после ее формирования по мере дилатации сосудов [17, 18].

Желательная скорость кровотока для ГД должна быть 350 мл/мин и выше, в противном случае эффективность диализа снижается за счет рециркуляции в доступе [19].

Следует учитывать, что сопротивление как периферического сосудистого русла, так и артериальной коллатеральной циркуляции, влияет на гемодинамику сразу после формирования фистулы. Давление в ДА снижается до минимума около анастомоза и увеличивается с увеличением расстояния от фистулы вследствие приносящего кровотока из артериальных коллатералей. Низкое сопротивление в периферическом сосудистом русле поддерживает антеградный кровоток в ДА. Высокое сопротивление в периферическом сосудистом русле способствует ретроградному кровотоку в ДА по направлению к фистуле. Если сопротивление у артериальных коллатералей низкое, то больше крови будет поступать в ДА, что способствует обратному току. Наоборот, если артериальные коллатерали плохо развиты или в них высокое сопротивление, это способствует антеградному кровотоку в ДА [2].

Обратный кровоток в ДА приводит к изменению направления потока крови в дистальном сосудистом русле, например, кисти в радиоцефальной фистуле. Такой феномен лежит в основе обоснования перевязки ДА или конструирования радиоцефальной фистулы конец артерии-в-бок вены для предупреждения ретроградного кровотока в ДА при синдроме обкрадывания. Этот синдром чаще развивается во всех конструкциях АВФ бок артерии-в-бок вены с большим диаметром анастомоза [2].

В фистуле с использованием плечевой артерии обратный кровоток может быть создан как в лучевой, так и локтевой артериях, что приводит к высокому риску тяжелого синдрома обкрадывания. В случае формирования АВФ с использованием лучевой артерии при главенствующем кровотоке через локтевую артерию ретроградный лучевой кровоток будет осуществляться через ладонную дугу [20, 21].

Гемодинамические свойства сосудистых ветвей АВФ легче оценивать при изучении эффектов их временной окклюзии. В только что созданной периферической АВФ окклюзия ПВ имеет по существу такой же эффект, как и не функционирующая фистула. Это связано с резким ограничением отводящего кровотока по ДВ при хорошей работоспособности венозных клапанов. По этой же причине окклюзия ДВ имеет минимальное влияние в острой АВФ. При окклюзии ДА умеренно снижается кровоток в свежей фистуле (на 20–30%), потому что основной поток крови в АВФ идет через ПА. При этом же происходит увеличение кровотока в периферическом сосудистом русле, таким образом, уменьшается «обкрадывание» периферической области (кисти). Этот механизм используется при одном из хирургических способов лечения синдрома обкрадывания. Напротив, окклюзия ПА с открытой ДА приводит к снижению кровотока как в АВФ, так и в периферическом сосудистом русле. Кровоток в фистуле при окклюзии ПА снижается в меньшей степени, чем при окклюзии ПВ, так как открытая ДА поддерживает приток крови в фистулу. Интересным фактом является то, что снижение кровотока в периферическом русле при окклюзии ПА в большей степени обусловлено увеличением «обкрадывания» из-за ретроградного кровотока в ДА, чем ограничением приносящего кровотока в периферическое русло из ПА. Этот же механизм сопровождает и тот факт, что изолированная окклюзия ПА вызывает большее снижение периферического кровотока, чем комбинация окклюзии ПА и ДА [2].

Интересные выводы были сделаны итальянскими авторами при компьютерном моделировании с использованием неньютоновской жидкости.

Жидкости подразделяют на ньютоновские и неньютоновские, т.е. на те системы, которые подчиняются и не подчиняются закону Ньютона. Закон Ньютона описывает зависимость градиента скорости течения от величины напряжения сдвига.

*Если в движущейся жидкости ее вязкость зависит только от ее природы и температуры и не зависит от градиента скорости, то такие жидкости называются **ньютоновскими**. Плазма, вода являются практически ньютоновскими жидкостями.*

*Если жидкость неоднородна, то при ее движении вязкость зависит от градиента скорости, т.е. вязкость увеличивается при уменьшении скорости жидкости. Такие жидкости называются **неньютоновскими**. Кровь – это неньютоновская*

жидкость, так как состоит из форменных элементов и плазмы.

Установлено, что наиболее частыми местами образования стенозов в АВФ являются места, подвергшиеся гемодинамическому пристеночному напряжению сдвига. Именно это и является пусковым механизмом для ремоделирования сосудистой стенки с гиперплазией интимы и атеросклеротическими изменениями [22] (рис. 2).

В условиях физиологического покоя почти во всех отделах кровеносной системы наблюдается ламинарное, т.е. слоистое течение крови, без завихрений и перемешивания слоёв. Вблизи стенки сосуда располагается слой плазмы, скорость движения которого ограничивается неподвижной поверхностью стенки сосуда, по оси с большой скоростью движется слой эритроцитов. Слои скользят относительно друг друга. Между слоями возникает напряжение сдвига, тормозящее движение более быстрого слоя.

Напряжение сдвига означает силу, действующую на единицу поверхности сосуда в направлении, тангенциальном к поверхности и измеряется в дин/см². Напряжение сдвига определяется как $4\eta Q/\pi r^3$, где η – это вязкость крови, Q – кровоток в мл/мин, r – радиус сосуда. Напряжение сдвига вызывает деформацию эндотелиальных клеток, что приводит к выделению оксида азота, расширяющего кровеносные сосуды. Это целесообразная реакция, благодаря которой диаметр вышерасположенных сосудов увеличивается каждый раз, когда возрастает кровоток в нижерасположенных сосудах.

Показано, что асимметричный рисунок потока крови в районе анастомоза приводит к появлению зон с высоким и низким пристеночным напряжением сдвига [23]. В классической АВФ Cimino величина пристеночного напряжения сдвига колеблется от 20 до 36 дин/см² на прямом участке приносящей лучевой артерии. Тогда как на внутренней поверхности в зоне изгиба оно увеличивается до 350 дин/см². В отводящем сегменте проксимальной вены напряжение сдвига колеблется от отрицательного к положительному (от –12 до +112 дин/см²). Участки сосудистой стенки с высоким градиентом напряжения сдвига находятся в области изгиба лучевой артерии и венозного конца, прилегающие к артериовенозному анастомозу [24].

Системные гемодинамические эффекты, вызванные формированием АВФ

Непосредственным эффектом после формирования фистулы является изменение направления тока крови из периферической циркуляции в область

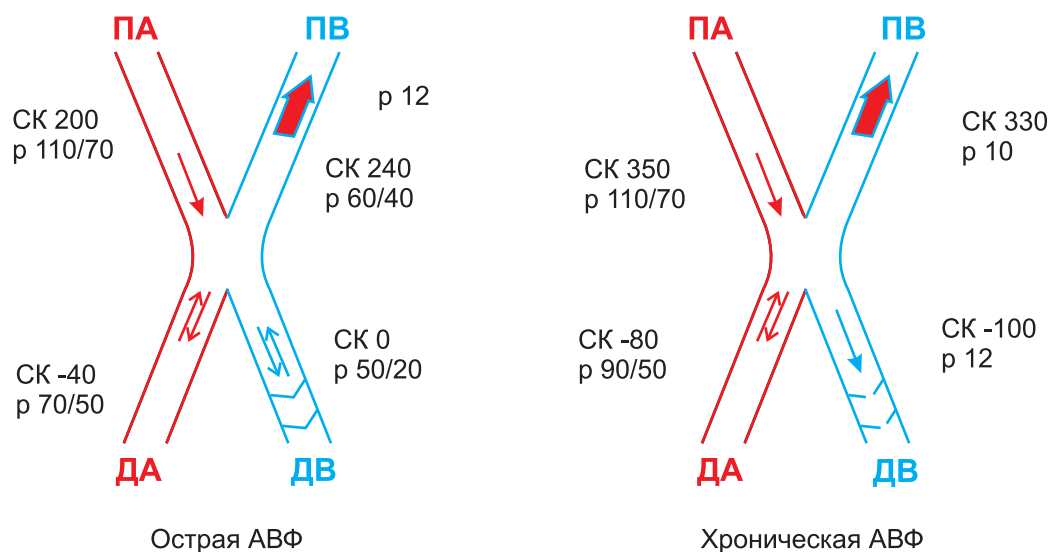


Рис.1. АВФ «бок в бок» (адаптировано из Vascular access. Principles and practice. Wilson SE, 5th ed, 31). ПА – проксимальная артерия, ДА – дистальная артерия, ПВ – проксимальная вена, ДВ – дистальная вена, СК – скорость кровотока в мл/мин, Р – давление в мм рт. ст.

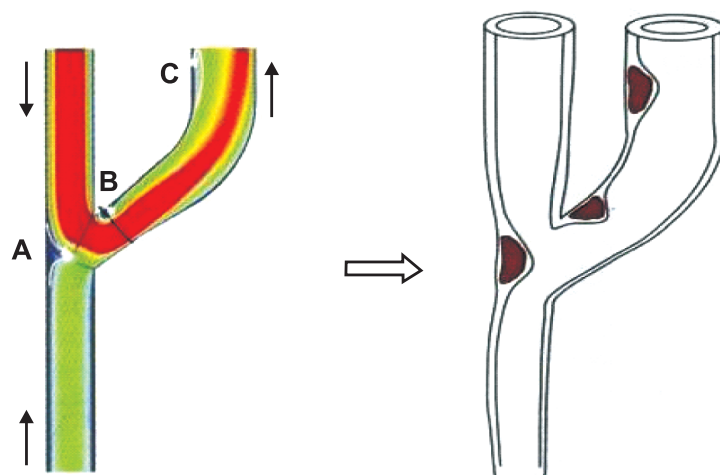


Рис.2. Компьютерное моделирование наиболее вероятной локализации стенозов АВФ на основе законов гемодинамики А, В и С – места образования стенозов АВФ.

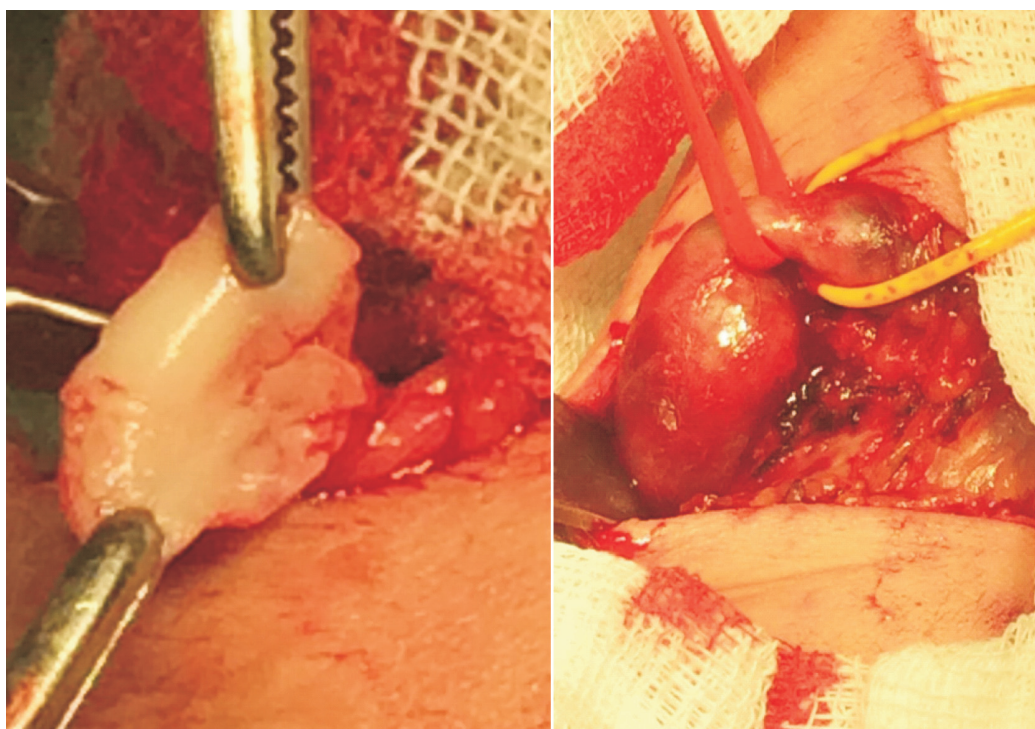


Рис.3. Выраженная гиперплазия интимы, практически полностью облитерирующая просвет «фистульной» вены.

более низкого сопротивления, из левого круга кровообращения в правый, т.е. происходит нефизиологическое перенаправление кровотока [25]. При этом компенсаторным ответом является увеличение сердечного выброса вследствие учащения частоты сердечных сокращений и увеличения ударного объема. Увеличение сердечного выброса связано с уменьшением периферического сопротивления и усилением активности симпатической нервной системы (увеличение сократимости миокарда, усиление ударного объема и увеличение частоты сердечных сокращений) [26, 27]. Этот механизм направлен на поддержание артериального давления. Эти изменения минимальны при АВФ с низким кровотоком и увеличиваются по мере увеличения кровотока в фистуле. Кроме увеличения скорости кровотока в фистульной лучевой артерии при ЭХО-КГ в течение первых 14 дней после операции отмечается увеличение конечного диастолического объема левого желудочка, увеличение сердечного выброса [28]. Масса левого желудочка со временем также увеличивается [29].

Исследования на экспериментальных животных показали, что в фистулах с кровотоком 20% и ниже от исходного показателя сердечного выброса, величина увеличения сердечного выброса непосредственно после формирования фистулы равна кровотоку по АВФ. При кровотоке в фистуле более 20% от исходной величины сердечного выброса, увеличивающееся периферическое сопротивление направляет кровоток в обратную сторону, из периферической циркуляции в фистульный контур. Такая реакция является острым эффектом, приводящим к острому обкрадыванию периферической циркуляции. В последующем, по мере хронической адаптации к существующей фистуле, периферическое сопротивление возвращается к своему базовому уровню [30].

Центральное венозное давление и легочное давление у нормальных животных увеличивается незначительно из-за большой емкости венозной части циркуляции. У диализных пациентов может развиваться или усугубляться легочная гипертензия. Легочная гипертензия определяется как стабильное повышение давления в легочной артерии больше 25 мм рт.ст. в покое и больше 30 мм рт.ст. при нагрузке. Последнее время 40–50% пациентов, начинающих диализ через АВФ, имеют легочную гипертензию. Это связано с неадекватной легочной вазодилатацией в ответ на повышенный кровоток, связанный с АВФ, возможно, из-за не оптимальной продукции NO [31]. Хотя не все ясно в этом вопросе, в одном из исследований показано, что

величина легочной гипертензии не коррелирует ни со скоростью кровотока, ни с длительностью существования АВФ [32].

Увеличение сердечного выброса зависит от диаметра фистулы и ее расположения относительно близости к сердцу. В настоящее время нет четкого определения АВФ с высоким кровотоком. Используется соотношение скорости кровотока в доступе к сердечному выбросу, которое называется кардиопульмональной рециркуляцией (КПР). S. Pandeya, R.M. Lindsay в своем исследовании у стабильных гемодиализных больных показали, что средняя скорость кровотока в АВФ составляла 1,6 л/мин и средний сердечный выброс был 7,2 л/мин, таким образом, средняя КПР составила 22% [33]. В рекомендациях Общества по сосудистому доступу (Vascular Access Society) дается определение АВФ с большим кровотоком при скорости кровотока более 1–1,5 л/мин и КПР более 20% [34]. Увеличение сердечного выброса происходит не параллельно с увеличением скорости кровотока в АВФ. В работе C. Basile и соавт. [25] было показано, что сердечный выброс изменяется незначительно при скорости кровотока в пределах от 0,95 до 2,2 л/мин. Причина этого феномена не совсем ясна, предположительно, это связано с возможностями адаптации и миокардиальным резервом.

Кроме диаметра фистулы, большое значение на гемодинамику оказывает и близость ее расположения к сердцу. Относительно небольшая фистула (1 см) между аортой и полой веной (т.е. расположенная близко к сердцу) может вызвать шок и смерть у собак [35]. АВФ такого же диаметра на сосудах конечности приводит к значительно меньшему изменению сердечного выброса и небольшим или преходящим изменениям в артериальном давлении и частоте пульса. Временное пережатие АВФ или протеза может вызвать снижение частоты пульса и увеличение артериального давления (симптом Nicoladoni–Branham) [2]. Однако этот симптом малоинформативен при фистулах с небольшой скоростью кровотока. Формирование экспериментальных АВФ у животных приводит к задержке соли и воды в качестве компенсации на состояние гиповолемии. Кроме того, у пациентов после формирования сосудистого доступа увеличивается уровень предсердного и мозгового натрийуретического пептида с пиком уровня на 10-й день после операции [28]. Увеличение циркулирующего объема крови обусловлено увеличением объема плазмы, а не эритроцитов. У пациентов с почечной недостаточностью такие компенсаторные механизмы могут быть недостаточны, поэтому в ка-

честве предоперационной подготовки необходимо восполнение внутрисосудистого объема, особенно у пациентов с плечевой или бедренной АВФ с высоким объемом кровотока.

Большие фистулы, такие как аортокавальная вследствие сифилитического аортита, атеросклеротической абдоминальной аневризмы или травмы, приводят к очень серьезным изменениям сердечно-сосудистой системы. У таких пациентов наблюдается состояние относительной гиповолемии и даже уменьшение сердечного контура при рентгенографии. Первым симптомом могут быть стенокардия вследствие увеличения работы миокарда и снижение коронарной перфузии, связанной с падением диастолического давления [2].

Таким образом, острая большая центральная АВФ подобна шоку как для периферического кровотока, так и для внутрисосудистого объема вследствие переключения на фистульный кровоток. Напротив, большая хроническая фистула чаще ассоциирована с сердечной недостаточностью с высоким сердечным выбросом.

Изменения в сосудах при хронической АВФ

В типичной фистуле «бок в бок» по мере ее созревания происходят множественные морфологические изменения. В маленькой фистуле в месте анастомоза появляется обструкция вследствие оседания тромбоцитов и фибрина. Последующая пролиферация интимы и мышечного слоя приводит к тромбозам и закрытию фистулы. В фистулах, которые продолжают функционировать, участки ПА, ПВ и ДВ, как правило, удлиняются и расширяются, чтобы обеспечить увеличенный кровоток. Дилатация ДА выражена в меньшей степени. Дилатация артерии сопровождается ее удлинением и извилистой аневризматической дегенерацией. Гистологически артериальные изменения характеризуются гипертрофией гладкомышечных клеток в меди и с образованием аневризм в результате атрофии гладкомышечных клеток в поздних стадиях [2]. ПВ подвергается артериализации с гипертрофией субинтимальных гладкомышечных клеток и эластина и увеличением содержания коллагена и фиброзной ткани. ДВ подвергается похожим изменениям если некомпетентные клапаны допускают ретроградный кровоток.

Holman объяснял дилатацию сосудов в фистуле по мере ее созревания растяжением объемом крови, перемещаемым напрямую из левых в правые отделы сердца [4]. Наблюдаемое удлинение сосудов четко не объяснено и, возможно, является следствием продольного растяжения, которое раз-

вивается вторично к градиенту давления в фистуле или вызвано увеличением диаметров сосудов. На моделях животных показано, что высокое напряжение сдвига отвечает за развитие удлинения и извилистости сосудов без истончения меди [36].

Исследования на экспериментальных животных показали, что после конструкции фистулы радиус сосудов увеличивается в течение нескольких недель до нового значения, что уравнивает увеличение кровотока таким образом, чтобы вернуть напряжение сдвига к своему первоначальному значению [2]. Дилатация сосудов появляется вследствие выработки эндотелиальными клетками NO, так как ингибирование синтеза NO на экспериментальных моделях животных предупреждает дилатацию как ПА, так и ПВ. Также показана определенная роль активности тканевой матриксной металлопротеиназы в дилатации стенки артерии, поскольку неспецифическое ингибирование этого фермента предупреждает дилатацию у экспериментальных животных [37].

Одними из наиболее клинически важных гистологических изменений, которые происходят в АВФ при стенозе, — это гиперплазия интимы и атеросклеротическая дегенерация. Несмотря на то, что в большинстве случаев ткань, которая развивается в фистульных соединениях, — это миоинтимальная гиперплазия, гистологическая оценка ткани в отдельных экспериментах и клинических наблюдениях подтверждает некоторые сходства с атеросклеротическими изменениями. Установлено, что высокое напряжение сдвига ассоциируется с началом повреждения интимы, хотя последние клинические и экспериментальные исследования показывают, что и низкое напряжение сдвига может быть важным фактором в развитии стенозов анастомоза. Длительное существование низкого напряжения сдвига приводит к пролиферации медиальных гладкомышечных клеток и их миграции с выраженными корреляциями между местами с низким напряжением сдвига и местами утолщения интимы [36, 38, 39].

Гиперплазия интимы — неблагоприятный сосудистый ответ, ухудшающий функцию АВФ (рис. 3) [40]. Турбулентный поток и измененное напряжение сдвига приводят к активации эндотелиальных клеток и увеличивают выделение медиаторов провоспаления и просвертывания, которые предрасполагают к гиперплазии интимы [41, 42]. Пролиферация и миграция сосудистых гладкомышечных клеток и миофибробластов в интиму приводят к патологическому сужению дотупа. Кроме того, эндотелиальное повреждение

происходит и вследствие хирургической травмы при операции формирования АВФ. Стенозы при использовании сосудистых протезов происходят в сегменте анастомоза протеза и вены. Гистологически патофизиологический процесс в этой области похож на неинтимальную гиперплазию в АВФ. Однако основными клеточными элементами в области сегмента сосудистого протеза являются макрофаги как воспалительный ответ на чужеродную ткань протеза [43].

Большинство исследований патофизиологии нарушений АВФ сфокусировано на гиперплазии интимы. Однако другим важным механизмом, участвующим в процессе «созревания» АВФ, является внешнее ремоделирование сосудистой стенки (т.е. возможность адаптивного внешнего растяжения). Этот процесс происходит в ответ на соединение вены с низким давлением с артериальной системой с высоким давлением и является важнейшим звеном в цепи сосудистых событий, возникающих сразу при увеличении кровотока через питающую артерию и отводящую вену [44, 45]. Сразу после операции формирования АВФ кровоток быстро увеличивается в результате как пассивного растяжения сосудов, так и в результате синтеза NO эндотелиальными клетками с последующим расслаблением гладкомышечных сосудистых клеток, что также приводит к расширению сосудов. Гемодинамические изменения вызывает и другое структурное сосудистое ремоделирование в виде утолщения венозной стенки за счет адекватного утолщения меди (т.е. венозной артериализации). Увеличение кровотока вызывает адаптационный ответ сосуда, при котором диаметр просвета увеличивается в попытке уменьшить пристеночное напряжение сдвига до физиологического уровня по закону Пуазейля. Этот адаптивный ответ относится также и к артериальной части АВФ, когда увеличение кровотока происходит за счет увеличения просвета артерии, хотя и в меньшей степени, чем в венозной части. Эти изменения диаметра происходят не за счет утолщения стенки, а за счет ремоделирования артериальной стенки, при котором увеличивается и внутренний, и наружный диаметры без увеличения размера поперечного среза стенки артерии. Таким образом, адекватное внешнее ремоделирование сосудистой стенки может сохранить калибр сосуда и поэтому важно для успешного созревания АВФ. В конечном итоге, баланс между внешним ремоделированием и сужением калибра сосуда из-за гиперплазии интимы определяет возможности кровотока по фистуле [40].

Ухудшают возможность созревания АВФ,

безусловно, предсуществующие состояния: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, пожилой возраст, хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, сосудистая кальцификация срединной оболочки артерии изолированно или в сочетании с атеросклерозом. Последние данные продемонстрировали наличие кальцификации интимы и меди в венозном сегменте даже до формирования сосудистого доступа [46].

Следовательно, кальцификация оболочки как артерии, так и вены, препятствует внешнему ремоделированию и созреванию АВФ.

Еще одним из факторов, способствующих тромбозу сосудистого доступа, является нарушение коагуляции крови. Прогрессирование ХБП с накоплением уремических токсинов приводит к нарушениям системы гемостаза. При ХБП отмечается высокая распространенность системного воспаления и диффузного эндотелиального повреждения, что является причиной состояния гиперкоагуляции. Интересно, что у диализных больных обнаруживают более высокую частоту маркеров претромботического состояния, несмотря на постоянное использование прямых антикоагулянтов [47, 48].

Описываемые гемостатические нарушения могут приводить не только к росту тромбозов, но и к прогрессированию атеросклеротического состояния, часто сопровождающего пациентов с почечной недостаточностью [47, 48].

Некоторые особенности фистульной гемодинамики

Представление о том, что повторяющиеся физические упражнения руки улучшают кровоток в фистуле, опровергается при внимательном взгляде на влияние эффекта сопротивления периферического сосудистого русла на «фистульную» гемодинамику. Как было замечено ранее, ретроградный кровоток через ДА падает при уменьшении сопротивления в дистальном сосудистом русле. Измерения «фистульного» кровотока у гемодиализных больных во время упражнений рукой (которые уменьшают сопротивление в периферическом русле) подтвердили, что упражнения не увеличивают кровоток в фистуле [11], несмотря на то, что это, возможно, улучшает артериальную коллатеральную сеть.

Ретроградный кровоток через ДА обычно возрастает в течение нескольких месяцев после проведения операции. Причем это увеличение кровотока связано с увеличением коллатерального артериального снабжения ДА. Это доказано экспериментальными работами с контрастной

ангиографией на животных. Продемонстрированы заметная гипертрофия и гиперплазия в артериальных коллатеральных в ДА. В то же время, перфузия периферического сосудистого русла в течение нескольких месяцев возвращается к исходным значениям, существовавшим до конструкции АВФ. При перевязке ДА или при анастомозе «конец в конец» образование артериальных коллатералей уменьшалось [2].

Ретроградный кровоток через ДА в зрелой АВФ может составлять до 1/3 общего кровотока. В течение времени кровоток увеличивается и через ПА, и через ДА. Вероятность развития синдрома обкрадывания наиболее высока в лучевых АВФ «бок в бок», когда имеется обструкция локтевой артерии. Поскольку в фистулах бок артерии-в-конец вены кровоток выше, чем в фистула конец-в-конец и высокий кровоток коррелирует с большей продолжительностью функционирования АВФ, правильной тактикой считается избегание перевязки дистальной лучевой артерии, если при предоперационном исследовании подтвержден достаточный кровоток в локтевой артерии. Альтернативным вариантом являются измерение пальцевого давления интраоперационно и перевязка ДА только если оно упадет ниже критического уровня сразу после открытия фистулы [2].

В редких случаях, когда обкрадывание развивается в АВФ бок артерии-в-конец вены, проводится перевязка фистулы и восстановление дистального кровотока. Когда спасение АВФ является первоочередной задачей, перевязка ДА может улучшать дистальную перфузию настолько, что это позволяет сохранить и руку, и фистулу. При окклюзии локтевой артерии может применяться перевязка лучевой артерии дистальнее фистульного анастомоза с сопутствующим обходным шунтом дистального сегмента лучевой артерии, что позволяет сберечь руку и сосудистый доступ [2].

Иногда применяется перевязка ДВ или формирование анастомоза конец вены-в-конец артерии. Перевязка ДВ может препятствовать развитию отека руки [13]. Отек нижней конечности после формирования сосудистого доступа чаще является следствием обструкции лимфатического или венозного оттока в проксимальных сосудах выше фистулы и в меньшей степени является следствием только гемодинамического влияния самой АВФ. В зрелой фистуле повторные пункции могут вызывать стриктуры и увеличение сопротивления в ПВ, возвращая кровоток ретроградно в вену и коллатерали. После перевязки ДВ скорость кровотока через доступную ПВ может стать более удо-

влетворительной для проведения процедуры ГД. Аналогично кровоток из ПВ может развернуться в сторону глубоких вен, а не в хорошо доступные поверхностные венозные сегменты. В этих случаях перевязка дистальных притоков ПВ рядом с фистулой может спасти доступ и улучшить кровоток в нем [49].

Ограничение кровотока в фистулах или сосудистых протезах для уменьшения обкрадывания может осуществляться с применением внутрисосудистых стентов для сужения фистульного соустья до диаметра стента [2].

Исследования кровотока фистул для ГД указывают, что кровотоки увеличиваются в период «созревания» и использования фистулы. Увеличение кровотока обеспечивается дилатацией ПА и отводящих вен, которые расширяются в зависимости от их анатомических характеристик, калибра фистульного анастомоза и градиента давления. Коллатерали вокруг фистулы тоже увеличиваются, обеспечивая ретроградный кровоток через ДА в фистулу [2]. Противоположные направления кровотока увеличивают предрасположенность к стенозу в области анастомоза и соседней ПВ. Способствуют развитию стенозов травма, гиперплазия миоинтимы и атеросклеротическая дегенерация с вторичным снижением напряжения сдвига и турбулентный кровоток. В протезах стеноз анастомоза с артерией встречается реже стеноза в области анастомоза с веной.

Стеноз фистульного контура – это многофакторный процесс, поэтому взаимосвязь выживаемости фистулы и скорости кровотока без учета других факторов определить сложно. Можно предполагать, что высокий кровоток может привести к недостаточности фистулы в большей степени, чем низкий кровоток через механизм миоинтимальной гиперплазии при турбулентности потока крови. Однако исследования показали, что и при низком кровотоке выживаемость фистулы уменьшается [12, 16, 18, 49].

К сожалению, не существует согласованного стандартного метода измерения кровотока в сосудистом доступе. Несмотря на то, что пороговая величина, которая должна инициировать профилактические мероприятия, до сих пор не установлена, результаты исследований подтверждают, что низкий кровоток сопровождается низкой выживаемостью сосудистого доступа [2]. В настоящее время внедряются в практику новые технологии для определения скорости кровотока в фистуле, такие как методы разведения с введением хлорида натрия в диализный контур и определение времени его

циркуляции с помощью УЗИ, измерения электрического сопротивления или термодилуции [50, 51].

Системные гемодинамические эффекты хронической АВФ

После формирования АВФ и по мере увеличения кровотока в фистуле увеличивается и сердечный выброс. Исследования у хронических гемодиализных пациентов показали, что в среднем временная окклюзия АВФ или протеза на предплечье снижает сердечный выброс на 8–13%, что указывает на то, что сопоставимая пропорция сердечного выброса связана с доступом. Частично увеличение сердечного выброса, вызванного кровотоком по АВФ, происходит из-за увеличения объема плазмы. У экспериментальных животных увеличение плазменного объема является следствием увеличения выработки предсердного натрийуретического пептида, стимулируемого увеличением давления в правом предсердии [2]. Снижение сердечного выброса в результате временной окклюзии АВФ обусловлено в большей степени снижением ударного объема левого желудочка, чем снижением частоты пульса. Застойная сердечная недостаточность может появиться, когда кровоток в фистуле увеличивает сердечный выброс, как минимум, на 20% от исходного значения. Действительно, при наличии фистулы с большим кровотоком после первичного увеличения сердечного выброса за счет ударного объема и частоты сердечных сокращений со временем появляется гипертрофия левого желудочка, уменьшается фракция выброса левого желудочка и появляется сердечная недостаточность. Хотя на практике сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом встречается не очень часто. Некоторые авторы указывают на то, что сердечная декомпенсация при АВФ происходит только у пациентов с предрасполагающей сердечной патологией [52], у больных со значительным увеличением конечного диастолического объема левого желудочка [53]. У пациентов с кровотоком по АВФ выше 2 л/мин конечный диастолический объем левого желудочка увеличивается чаще, чем у больных с кровотоком в АВФ меньше 1 л/мин [54]. Поэтому по Рекомендациям лучшей европейской практики (European Best Practice Guidelines) предпочтительно формировать дистальные фистулы, хотя это не всегда возможно, особенно у пациентов с диабетом и сосудистой патологией. Пациенты с плечевой или бедренной АВФ/протезом с высоким кровотоком до 2 л/мин имеют значительно более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Снижение коронарного кровотока обусловлено

увеличением работы сердца. Предсуществующие заболевания коронарных сосудов и другие факторы, такие как анемия, перегрузка жидкостью, также способствуют коронарной недостаточности.

В последнее время регистрируется увеличение предрасположенности гемодиализных пациентов к развитию легочной гипертензии. Высокое давление в легочной артерии характерно для диализных больных в большей степени, чем в общей популяции. В одном из исследований у 48% диализных больных было обнаружено повышение давления в легочной артерии выше 36 мм рт. ст. [55].

Существует прямая взаимосвязь между сердечным выбросом и легочной гипертензией у гемодиализных пациентов с более высоким кровотоком в сосудистом доступе. Окклюзия сосудистого доступа приводит к снижению как сердечного выброса, так и давления в легочной артерии. Ряд исследований показывают зависимость нарушения метаболизма тромбоксана, эндотелина и NO, что способствует развитию легочной гипертензии за счет увеличения сопротивления в легочной артерии. Но все же основной фактор увеличения кровотока в легочной артерии – это функционирующий сосудистый гемодиализный доступ [56].

У пациентов с большими артокавальными фистулами выявляются сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, тахикардия, низкое диастолическое давление, повышенное пульсовое давление, систолическо-диастолический шум в сердце. Сердце увеличивается в размерах, развивается гипертрофия обоих желудочков. Значительно повышаются центральное и периферическое венозное давление, например давление в бедренной вене может превышать 60 мм рт. ст. Периферическое сосудистое сопротивление снижается. Артериальное давление дистальнее фистулы ниже, чем проксимальнее, что может клинически проявляться перемежающейся хромотой или угрожающей ишемией конечности. Перемещение крови в полую вену может вызвать венозную гипертензию с артериальной пульсацией периферических вен. Увеличение давления в полую вену влияет на кровоток в печеночной и воротной венах, приводя к портальной гипертензии, гепатомегалии и асцитам. Ниже фистулы развивается значительный отек лодыжек и нижних конечностей. Отеки нижних конечностей и их ишемия в сочетании с пульсирующей дилатацией поверхностных абдоминальных вен являются патогномоничным признаком большой артокавальной фистулы и наблюдаются у 50% пациентов. Гипертензия полую вены может также приводить к желудочно-кишечным кровоте-

чениям и гематурии. Может значительно снижаться скорость клубочковой фильтрации как результат гипертензии почечной вены.

Дополнительные эффекты АВФ

АВФ приводит к изменению кожной температуры на конечности. У гемодиализных пациентов разница температур может быть до 3 градусов между обеими верхними конечностями. Этот эффект связан с увеличением кровотока артериальной крови в поверхностные вены. При термографии выявлено увеличение температуры кожи с максимумом на участках, непосредственно прилегающих у АВФ. Сразу после операции формирования АВФ кисть может быть прохладной из-за уменьшения периферического кровотока, но по мере развития артериальных коллатералей кожная температура поднимается, хотя по сравнению с другой кистью может оставаться прохладной в дистальных участках. Разница в температуре более выражена в сравнении между кистью и верхней частью конечности и между контрлатеральными кистями при наличии синдрома обкрадывания [24].

В экспериментальных исследованиях на животных и при врожденных артериовенозных пороках развития отмечено увеличение роста длины кости, стимулированной АВФ. Клинические исследования такой технологии были отчасти успешны, но прекращены из-за неясности физиологических принципов и наличия осложнений (отек, изъязвления).

Несколько парадоксально, но при наличии артериальной ишемии и венозного стаза, связанные с АВФ, раны около АВФ заживают быстрее. Но такого эффекта не наблюдается в дистальной части конечности. Похожая ситуация отмечена и при переломах [2].

Тканевое pO_2 и активность клеточных ферментов в связи с метаболизмом кислорода нарушены в мышцах дистальнее АВФ с высоким кровотоком. Оксигенация крови кислородом в ПВ АВФ увеличена по сравнению с нормальной венозной кровью из-за артериального смешивания крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The effect of arteriovenous fistula on tissue blood flow in the canine limb. Waid Rogers, Bradley Aust. 20-th Annual meeting of the American College of Angiology, Phoenix, Arizona, January 23-27, 1974
2. Gordon IL. Physiology of the arteriovenous fistula. In: Wilson SE. *Vascular access. Principles and practice*, 5th ed. Lippincott e.a., Philadelphia, 2010; 31-43
3. Holman E. The physiology of an arteriovenous fistula. *Arch Surg* 1923; 7: 64
4. Holman E. Clinical and experimental observations on arteriovenous fistula. *Ann Surg* 1940; 112: 840-878
5. Hobson RW 2nd, Croom RD 3rd, Swan KG. Hemodynamics of the distal arteriovenous fistula in venous reconstruction. *J Surg Res* 1973; 14: 483-489
6. Reilly DT, Wood RFM, Bell PRF. Arteriovenous fistulas for dialysis: blood flow, viscosity, and long term patency. *World J Surg* 1982; 6: 628-633
7. Schenk WG Jr, Bahn RA, Cordell AR, Stephens JG. The regional hemodynamics of experimental acute arteriovenous fistulas. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 105: 733-740
8. Ingebrigtsen R, Krog O, Lerand S. Circulation distal to experimental arterio-venous fistulas of the extremities. *Acta Chir Scand* 1963; 125: 308-317
9. Holman E, Taylor G. Problems in the dynamics of blood flow. Pressure relations at the site of an arteriovenous fistula. *Angiology* 1952; 3: 415-430
10. Ramacciotti E, Galego SJ, Gomes M et al. Fistula size and hemodynamics: an experimental model in canine femoral arteriovenous fistulas. *J Vasc Access* 2007; 8: 33-43
11. Alfrey AC, Lueker R, Goss JE et al. Control of arteriovenous shunt flow. *JAMA* 1970; 214: 884-888
12. Sivanesan S, How T, Bakran A. Characterizing flow distributions in AV fistulae for haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3108-3110
13. Wedgwood KR, Wiggins PA, Guillou PI. A prospective study of end-to-side versus side-to-side arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Br J Surg* 1984; 71: 640-642
14. Oates CP, Williams ED, McHugh MI. The use of Diasonics DRF-400 duplex ultrasound scanner to measure volume flow in arteriovenous fistulae in patients undergoing haemodialysis: an analysis of the measurement uncertainties. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 571-579
15. Wong V, Ward R, Taylor J. et al. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 207-213
16. Johnson CP, Zhu YR, Matt C. et al. Prognostic value of intraoperative blood flow measurements in vascular access surgery. *Surgery* 1998; 124: 729-737
17. Wang E, Schneditz D, Nepomuceno C. Predictive value of access blood flow in detecting access thrombosis. *ASAIO J* 1998; 44: M555-M558
18. Lindsay R, Blake PG, Malek P et al. Hemodialysis access blood rates can be measured by a differential conductivity technique and predictive of access clotting. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:475-482
19. Windus DW, Andraen O, Vanderson R. et al. Optimization of high efficiency hemodialysis by detection and correction of fistula dysfunction. *Kidney Int* 1990; 38: 337-341
20. Haimov M, Baez A, Neff M, Slifkin R. Complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Arch Surg* 1975; 110: 708-712
21. Kwun KB. Hemodynamic evaluation of angioaccess procedures for hemodialysis. *Vasc Surg* 1979; 13: 170
22. Ene-lordache B, Remuzzi A. Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 358-368
23. Shu MCS, Noon GP, Hwang NHC. Flow profiles and wall shear stress distribution at a hemodialysis venous anastomosis: preliminary study. *Biorheology* 1987; 24: 723-735
24. Ene-lordache B, Masconi L, Remuzzi G, Remuzzi A. Computational fluid dynamics of a vascular access case for hemodialysis. *J Biomech Eng* 2001; 23: 284-292
25. Basile C, Lomonte C. Pro: The arteriovenous fistula is a blessing of God. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3752-3756
26. Guyton AC, Sagawa K. Compensations of cardiac output and other circulatory functions in areflex dogs with large A-V fistulas. *Am J Physiol* 1961; 200: 1157-1163
27. Kang L, Yamada S, Hernandez MC et al. Regional and systemic haemodynamic responses following the creation of a murine arteriovenous fistula. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F845-F851
28. Iwashima Y, Horio T, Takami Y et al. Effects of the creation

of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 974-982

29. Ori Y, Korzets A, Katz M et al. The contribution of an arteriovenous access for hemodialysis to left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 745-752

30. Leslie MB, Portin BA, Schenk WG Jr. Cardiac output and postural studies in chronic experimental arteriovenous fistulas. *Arch Surg* 1960; 81: 123-128

31. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R. et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arteriovenous access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1686-1692

32. Unal A, Tasdemir K, Oimak S et al. The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 398-402

33. Pandeya S, Lindsay RM. The relationship between cardiac output and access flow during hemodialysis. *ASAIO J* 1999; 45: 135-138

34. Vascular Access Society. Guideline 2013: Management of High Flow in AV Fistula and Graft. www.vascularaccesssociety.org.

35. Crowe CP, Schenk WG Jr. Massive experimental arteriovenous fistulas. *J Trauma* 1963; 3: 13-21

36. Sho E, Nanjo H, Sho M et al. Arterial enlargement, tortuosity, and intimal thickening in response to sequential exposure to high and low wall shear stress. *Vasc Surg* 2004; 39: 601-612

37. Abbruzzese T, Guzman RJ, Martin RL et al. Matrix metalloproteinase inhibition limits arterial enlargement in a rodent arteriovenous fistula model. *Surgery* 1998; 124: 328-334

38. Sho M, Sho E, Singh TM et al. Subnormal shear stress-induced intimal thickening requires medial smooth muscle cell proliferation and migration. *Exp Mol Pathol* 2002; 72: 150-160

39. Krishnamoorthy MK, Banerjee RK, Wang Y et al. Hemodynamic wall shear stress profiles influence the magnitude and pattern of stenosis in a pig AV fistula. *Kidney Int* 2008; 74: 1410-1419

40. Rothuizen TC, Wong CY, Quax PHA et al. Arteriovenous access failure: more than just intimal hyperplasia? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1085-1092

41. Lee T, Roy-Chaudhury P. Advances and new frontiers in the pathophysiology of venous neointimal hyperplasia and dialysis access stenosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 329-338

42. Owens CD. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg* 2010; 51: 736-746

43. Roy-Chaudhury P, Wang Y, Krishnamoorthy MK et al. Cellular phenotypes in human stenotic lesions from haemodialysis

vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2786

44. Tordoir JH, Rooyens P, Dammers R et al. Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 378-383

45. Saucy F, Haesler E, Haller C et al. Is intra-operative blood flow predictive for early failure of radiocephalic arteriovenous fistula? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 862-886.

46. Lee T, Safdar N, Mistry MJ et al. Preexisting venous calcification prior to dialysis vascular access surgery. *Semin Dial* 2012; 25: 592-595

47. Kushiva F. et al. Atherosclerotic and hemostatic abnormalities in patients undergoing hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 53-60

48. Naumnik B. et al. Effect of hemodialysis on plasma levels of vascular endothelial markers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 245-250

49. Beathard GA, Settle SM, Shields MW. Salvage of the nonfunctioning arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 910-916

50. Wijnen E, Essers S, van Meijel G et al. Comparison between two on-line reversed line position hemodialysis vascular access flow measurement techniques: saline dilution and thermodilution. *ASAIO J* 2006; 52: 410-415

51. Valek M, Lepot E, Dusilova-Sulkova S, Polakovic V. Physiologic variability of vascular access blood flow for hemodialysis. *Blood Purif* 2008; 26: 468-472

52. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: (suppl 1): 29-36

53. MacRae JM, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular affects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? *Semin Dial* 2006; 19: 349-352

54. MacRae JM, Do TH, Rosenbaum D et al. High flow fistula and cardiac hemodynamics. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 369A

55. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in hemodialysis patients via arteriovenous access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1686-1692

56. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary Hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 2008; 28: 990-997

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.02.2015 г.

Принята в печать: 02.11.2015 г.