

from diabetic nephropathy type II – an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 462–467.

12. Little RR, Tennill AL. Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem* 2002; 48 (5): 784–786.

13. Mai-Szu Wu, Chun-Chen Yu et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patient on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2105–2110.

14. Maiza H, Thomas M.-J., Dorcelly A. Survival of end stage renal disease diabetic patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 18 (Suppl. 4): 124.

15. Marioka T, Emoto M. et al. Glycemic Control Is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909–913.

16. Mc Murray SD. The challenges of diabetes care in the dialysis unit. *Semin Dial* 2003; 16 (3): 197–198.

17. McMurray SD, Johnson G. et al. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis

unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 566–575.

18. Reda Gbacha, Ajit Kumar Simba, Ayman M. Karkar. HbA<sub>1c</sub> and Serum Fructosamine as Markers of the Chronic Glycemic State in Type 2 Diabetic Hemodialysis Patients. *Dialysis&Transplantation* 2001; 30 (4): 214–217.

19. Samaja M, Melotti D. et al. Glucosylated haemoglobins and the oxygen affinity of whole blood. *Diabetologia* 1982; 23; 5: 339–402.

## Наследуемые и приобретенные тромбофилии как факторы риска тромбоза артериовенозной фистулы у больных на программном гемодиализе

В.Ю. Шило<sup>1</sup>, А.Ю. Денисов<sup>1</sup>, Т.В. Козлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр Диализа при ГКБ № 20,

<sup>2</sup> Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

## Heritable and acquired thrombophilias and the risk for hemodialysis arteriovenous fistula thrombosis

V.Yu. Shilo, A.Yu. Denisov, T.V. Kozlova

*Ключевые слова:* заместительная почечная терапия, сосудистый доступ, мутации генов, тромбозы доступа, гипергомоцистеинемия.

**Введение.** Потеря сосудистого доступа либо его дисфункция вследствие тромбоза остаются одной из ведущих клинических проблем у больных, получающих лечение программным гемодиализом. Среди возможных факторов риска тромбоза сосудистого доступа обсуждается гипергомоцистеинемия и мутации генов факторов свертывания.

**Целью** исследования явилось сравнительное изучение уровня гомоцистеина и генетических факторов риска тромбозов (мутации Лейдена, мутации G20210A, мутации в гене MTHFR) у лиц, перенесших один и более эпизод тромбоза сосудистого доступа, и в контрольной группе диализных пациентов без тромбоза.

**Материал и методы.** В ретроспективный анализ были включены 127 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получавшие лечение гемодиализом. Анализировалась функция только нативной артериовенозной фистулы. Включенные в исследование пациенты были распределены на две группы с учетом наличия (основная группа – 42 пациента) или отсутствия (контрольная группа – 85 пациентов) тромбоза сосудистого доступа.

**Результаты.** Показано, что уровень гомоцистеина у всех пациентов достоверно отличался от таковых показателей у здоровых лиц ( $27,5 \pm 9,34$  против  $11,2 \pm 3,54$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), но не различался между контрольной и экспериментальной группой ( $28,3 \pm 5,1$  против  $25,8 \pm 6,3$  мкмоль/л). Среди пациентов с наличием и отсутствием тромбоза сосудистого доступа частота гетерозиготных мутаций фактора V (Leiden) составляла соответственно 4,7 и 3,5%, гетерозиготной мутации MTHFR – 28,6 и 31,7%, гомозиготной мутации MTHFR – 2,4 и 3,5%, сочетанных мутаций (MTHFR + Leiden) – 2,4 и 3,5%. Достоверных различий

**Адрес для переписки:** 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15, корп. 4. ГКБ № 20, отделение нефрологии

**Телефон:** 471-03-87. Козлова Татьяна Викторовна

**E-mail:** tkozlova@rol.ru

в распространенности ни по одному из типов мутаций в сопоставлявшихся группах выявлено не было.

**Заключение.** Системные факторы риска венозного тромбоза, такие, как уровень гомоцистеина и мутации генов факторов гемостаза, не влияют на частоту тромбоза артериовенозной фистулы. Необходимо проведение проспективных, многоцентровых исследований для дальнейшего изучения данной проблемы.

**Background.** Vascular access thrombosis is the most common complication in hemodialysis patients. The role of thrombophilia in access thrombosis is not established. Among the risk factors that have been proposed high blood concentrations of total homocysteine and hereditary gene mutations have been considered, but the findings available are controversial.

**The aim of the study** was to compare serum level of homocysteine and genetic thrombosis risk factors (Leiden mutation, mutation G20210A and in gene MTHFR) in patients underwent one or more vascular access thrombosis in comparison to control group without thrombosis. A case-control study was conducted of 127 hemodialysis patients to determine whether thrombophilia was associated with arteriovenous fistula thrombosis. Patients were tested for factor V Leiden, prothrombin gene mutation, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, serum homocysteine.

It is shown that the total plasma homocysteine level in patients undergoing dialysis is differed from healthy subjects ( $27,5 \pm 9,34$  vs  $11,2 \pm 3,54$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,05$ ), but similar to those in control and experimental groups ( $28,3 \pm 5,1$  vs  $25,8 \pm 6,3$   $\mu\text{mol/l}$ ). Frequencies of mutations in research and control groups were as follows: Leiden mutation – 4,7 and 3,5%; mutation MTHFR heterozygotic – 28,6 and 31,7%, MTHFR homozygous 2,4 and 3,5%; mutation MTHFR heterozygotic + Leiden mutation of 2,4 and 3,5%, respectively.

**The conclusion.** System risk factors of a venous thrombosis, such as level of tHcy and mutations of genes, do not affect the frequency of thrombosis of vascular access in patients on maintenance hemodialysis. Large, multicenter, prospective cohort studies are needed to confirm the observations from this case-control retrospective study.

Для больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на лечении программным гемодиализом (ГД), большую опасность представляют тромбозы сосудистого доступа (ТСД). Рецидивы ТСД в конечном итоге могут приводить к невозможности дальнейшего проведения процедуры гемодиализа и являются важнейшей причиной госпитализации данного контингента больных [1, 5, 9, 33].

В качестве причинных факторов риска ТСД рассматривают тип и расположение доступа, наличие стенозов и аневризм, возраст пациентов старше 65 лет, нарушения липидного обмена, гипоальбуминемию, гипотензию, ранее перенесенные тромбозы, применение синтетического сосудистого протеза (ССП), петлевых СПП по сравнению с прямыми и другие [3, 14, 19, 25, 28, 32].

Однако нередко ТСД возникает без очевидных причин, что предполагает актуальность исследований, направленных на выявление дополнительных факторов внутрисосудистого тромбообразования в сосудистом доступе. Приходится констатировать, что, несмотря на большое количество публикаций по данной теме, в литературе слишком часто встречаются взаимоисключающие оценки тромбоопасности многих факторов. В особенности это касается роли генетических аномалий (мутаций в генах факторов II, V и MTHFR), а также гипергомоцистеинемии в провоцировании тромботических осложнений. Известно, что наследуемые и приобретенные тромбофилии могут не только увеличивать вероятность тромбообразования в магистральных сосудах [30], но и, как полагают некоторые авторы [2, 12, 21, 22, 26], являются фактором риска локальной обструкции сосудистого доступа у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом. Частота тромбозов доступа у пациентов, получающих терапию гемодиализом, при использовании нативных фистул составляет 7–25% в год, синтетических сосудистых протезов – до 50% в год [10, 26, 27]. Следует, однако, отметить, что значимость тромбофилий для риска тромбоза сосудистого

доступа другим специалистам [11, 15, 35] подтвердить не удалось. Причинами данных разногласий являются малая выборка больных, отсутствие контрольной группы, оценка значимости единичных мутаций, неадекватная оценка сопутствующих факторов риска.

Целью настоящего исследования явилось изучение значимости мутаций в генах факторов II (G20210A), V (G1691A – Leiden), MTHFR и гипергомоцистеинемии для риска тромбозов сосудистого доступа у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом.

## Пациенты и методы

### Пациенты

В ретроспективный анализ были включены 127 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), получавшие лечение гемодиализом в период 2001–2004 гг. в Центре Диализа на базе ГКБ № 20. Анализировалась функция только нативной артериовенозной фистулы.

Гемодиализ (ГД) больным проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 часа) на аппаратах «Искусственная почка» фирмы «Fresenius» (F4008 S) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Процедура осуществляется на индивидуально подобранных полисульфоновых диализаторах F6, F7, F8 HPS (Fresenius), клиренс которых по мочевины *in vivo* составил соответственно от  $196 \pm 9,0$  до  $234 \pm 11,0$  мл/мин. Скорость кровотока составляла  $350 \pm 27$  мл/мин, поток диализирующего раствора – 500 мл/мин (у небольшой части больных – 800 мл/мин). Обеспеченная доза диализа (индекс  $\text{spKT/V}$ ) составляла не менее 1,3 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса.

Включенные в исследование пациенты были разделены в две группы с учетом наличия (основная группа) или отсутствия (контрольная группа) тромбоза сосудистого доступа.

Таблица 1  
Причинные факторы ХПН у пациентов основной и контрольной групп

Причины тХПН	Сравнимые группы			
	Больные с ТСД (основная группа), n = 45		Больные без ТСД (контрольная группа), n = 82	
	абс.	%	абс.	%
Гломерулонефрит	17	40,4	39	45,9
Полкистоз	9	21,4	20	23,5
Диабетический гломерулосклероз	4	9,5	3	3,5
Хронический пиелонефрит	4	9,5	8	9,4
Васкулярная нефропатия	3	7,1	3	3,5
Другие причины	5	11,9	12	14,1

Основная группа больных с ТСД насчитывала 42 пациента – 24 женщины и 18 мужчин. Средний возраст больных составлял  $48,6 \pm 5,4$  года. Длительность лечения гемодиализом у лиц данной группы варьировала от 2 до 15 лет ( $M \pm m = 6,6 \pm 1,5$  года), число эпизодов ТСД у разных больных составляло от 1 до 5 ( $M \pm m = 1,6 \pm 0,4$ ).

Контрольная группа при обследовании пациентов с ТСД насчитывала 85 больных (52 женщины и 33 мужчины), средний возраст которых составлял  $48,8 \pm 6,8$  года. Длительность лечения гемодиализом у пациентов контрольной группы варьировала от 2 до 10 лет ( $M \pm m = 6,6 \pm 1,5$  года).

Сведения о причинах развития хронической почечной недостаточности, обусловившей необходимость использования терапии гемодиализом у пациентов основной и контрольной групп, приведены в табл. 1.

### Методы

Всем пациентам производились молекулярно-генетические исследования на предмет выявляемости мутаций в генах факторов II (G20210A), V (G1691A – Leiden), MTHFR методом полимеразной цепной реакции в лаборатории биотехнологии Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (руководитель Л.И. Патрушев) и в НПФ «Литех». Уровень гомоцистеина (ГЦ) исследовали методом иммуноферментного анализа на анализаторе «AxSym Immunoassay

Analyzer» (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) [31]. Нормативные значения ГЦ рассчитаны при обследовании 58 практически здоровых лиц. Медиана для нормы составляла концентрацию ГЦ, равную 10 мкмоль/л (95%; ДИ = 7–13 мкмоль/л). В соответствии с нормативами концентрация гомоцистеина, превышающая 15 мкмоль/л, считалась повышенной (гипергомоцистеинемия, ГГЦ). Концентрация гомоцистеина 15–30 мкмоль/л рассматривалась как умеренная ГГЦ, 30–100 мкмоль/л – средняя, более 100 мкмоль/л – тяжелая.

*Статистический анализ.* Полученные результаты обработаны с использованием компьютерной программной системы SAS (Statistical Analysis System). При сравнении средних количественных показателей двух групп использовался парный критерий Стьюдента (t). Для оценки достоверности различий между значениями качественных признаков применялся непараметрический критерий  $\chi^2$ . При уточнении влияния качественных признаков на вероятность изучаемых осложнений использовался критерий отношения шансов (Odds ratio; OR) с расчетом величины и 95% доверительного интервала (ДИ). Для изучения взаимосвязи между изучаемыми показателями использовался корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции (r).

### Результаты

Изучение различий между основной и контрольной группами по возрасту в момент начала терапии гемодиализом, длительности диализа и причин развития ХПН позволяет констатировать следующее (табл. 2): в обеих группах имелся широкий разброс возраста в момент начала лечения гемодиализом (от 18 до 64 лет в основной группе и от 16 до 64 лет в контрольной группе). Продолжительность лечения ГД также широко варьировала (от 2 до 15 лет в основной группе и от 2 до 10 лет в контрольной группе). Тем не менее группы больных с наличием и отсутствием ТСД достоверно ( $p > 0,05$ , t-тест) не различались между собой по средним значениям этих показателей. Из табл. 2 также следует, что в основной и контрольной группах наиболее распространенной причиной тХПН, приведшей на ГД, являлся гломерулонефрит – соответственно 40,4 и 45,9%. Остальные причины тХПН были представлены

Таблица 2

Распределение больных по возрасту, длительности применения процедуры гемодиализа и причинам развития ХПН в группах с наличием и отсутствием тромбоза сосудистого доступа

Параметры		Пациенты с ТСД (основная группа), n = 42	Пациенты без ТСД (контрольная группа), n = 85	p
Возраст в момент начала гемодиализа, лет (min–max, лет)		$48,6 \pm 5,4$ (18–64)	$48,8 \pm 6,8$ (16–64)	$>0,05^*$
Длительность гемодиализа, лет (min–max, лет)		$6,6 \pm 1,5$ (2–15)	$4,8 \pm 1,2$ (2–10)	$>0,05^*$
Частота ТСД у одного пациента (min–max)		$1,6 \pm 0,4$ (1–5)	–	–
Причины развития ХПН (абс. и % в группе)	гломерулонефрит	17 (40,4%)	39 (45,9%)	$>0,05^{**}$
	полкистоз	9 (21,4%)	20 (23,5%)	$>0,05^{**}$
	диабетический гломерулосклероз	4 (9,5%)	3 (3,5%)	$>0,05^{**}$
	пиелонефрит	4 (9,5%)	8 (9,4%)	$>0,05^{**}$
	васкулярная нефропатия	3 (7,1%)	3 (3,5%)	$>0,05^{**}$
	другие причины	5 (11,9%)	12 (14,1%)	$>0,05^{**}$

\* – t-тест; \*\* –  $\chi^2$ -тест.

в обеих группах с заметно меньшей частотой. Достоверных различий между основной и контрольной группами по этим показателям выявлено не было ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2$ -тест, табл. 2).

**Наследственные аномалии в системе гемокоагуляции и риск ТСД у больных, находящихся на лечении гемодиализом**

Среди пациентов с наличием либо отсутствием ТСД частота гетерозиготных мутаций фактора V (Leiden) составляла соответственно 4,7 и 3,5%, гетерозиготной мутации MTHFR – 28,6 и 31,7%, гомозиготной мутации MTHFR – 2,4 и 3,5%, сочетанных мутаций (MTHFR + Leiden) – 2,4 и 3,5%. Ни по одному из этих типов мутаций не было выявлено достоверных различий в распространенности ( $p > 0,05$ ).

Гомозиготные мутации в генах факторов V и II отсутствовали в обеих группах. Хотя гетерозиготная мутация в гене протромбина была выявлена у 2,3% пациентов в контрольной группе и не выявлялась ни у одного пациента с ТСД, малое число наблюдений не позволяло статистически подтвердить значимость этого различия ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Расчет вероятности ТСД у больных с гомо- и гетерозиготной мутацией MTHFR, гетерозиготной мутацией в факторе V (Leiden) и сочетанных мутаций показал, что ни один из данных вариантов наследственных дефектов в системе гемостаза не ассоциируется с достоверным возрастанием риска тромбоза нативной фистулы (табл. 4). Риск ТСД при других типах мутаций не определялся, поскольку они либо вообще отсутствовали в обеих сопоставлявшихся группах (гомозиготные мутации в факторах V и II), либо их частота была недостаточна для статистических расчетов (гетерозиготная мутация в факторе II).

**Исследование уровня гомоцистеина у больных,**

**находящихся на лечении гемодиализом. Оценка значимости гипергомоцистеинемии для риска ТСД**

Полученные результаты (рис.) показали, что средний уровень ГЦ у пациентов обеих групп превышал нормативные значения –  $28,3 \pm 5,1$  мкмоль/л в основной группе и  $25,8 \pm 6,3$  мкмоль/л в контрольной группе. Средний уровень ГЦ у лиц с его значениями, превышающими норму (более 15 мкмоль/л), составил  $33,4 \pm 4,2$  мкмоль/л в основной группе и  $30,5 \pm 5,4$  мкмоль/л в контрольной группе. Различия между группами по показателям среднего уровня ГЦ среди всех входивших в них больных, а также только среди лиц с гипергомоцистеинемией оказывались недостоверными ( $p > 0,05$ , t-тест), хотя в группе пациентов с ТСД отмечалась тенденция к более высоким уровням ГЦ.

Как следует из табл. 5, относительное число больных с ГЦ от 15 до 30 мкмоль/л в основной группе составляло 57,1%, в контрольной группе – 61,2%. Доля пациентов с ГЦ более 30 мкмоль/л в основной группе достигала 35,7%, в контрольной группе – 30,6%. Нормальные значения гомоцистеина (<15 мкмоль/л) были зарегистрированы лишь у 7,2% лиц с ТСД и 8,2% лиц без ТСД. Приведенные в табл. 6 данные показывают, что возрастание гомоцистеина до значений 15–30 мкмоль/л, а также более 30 мкмоль/л фактически не сопровождалось возрастанием риска ТСД.

**Обсуждение**

Тромбофилические состояния являются причиной как артериальных, так и венозных тромбозов [6, 34]. Генетически детерминированная тенденция к тромбообразованию при наследственных тромбофилиях реализуется на практике в неодинаковой степени. Это зависит от многих факторов, которые можно объединить в две группы:

- 1) генетические предпосылки, увеличивающие

Таблица 3

**Наследственные дефекты в системе гемостаза у больных ТСД, находящихся на лечении гемодиализом**

Маркеры тромбофилии			Пациенты с ТСД (основная группа), $n_1 = 42$		Пациенты без ТСД (контрольная группа), $n_2 = 85$	
			абс.	% от $n_1$	абс.	% от $n_2$
Единичные мутации	V (G1691A Leiden)	ГГ	2	4,7	3	3,5
		ГМ	–	–	–	–
	II (G20210A)	ГГ	–	–	2	2,3
		ГМ	–	–	–	–
	MTHFR (C677T)	ГГ	12	28,6	27	31,7
		ГМ	2	4,7	5	5,9
Сочетанные мутации			1	2,4	3	3,5
Отсутствие исследуемых мутаций в системе гемостаза			25	59,5	45	52,9

Таблица 4

**Наследственные дефекты в системе гемостаза и риск тромбоза сосудистого доступа у больных, находящихся на лечении гемодиализом**

Определяемые параметры	Вероятность ТСД у больных, находящихся на лечении гемодиализом при наличии исследуемой мутации			
	Гетерозиготная мутация в гене фактора V (G1691A Leiden)	Гетерозиготная мутация в гене MTHFR (C677T)	Гомозиготная мутация в гене MTHFR (C677T)	Сочетанные мутации
OR (95% ДИ)	1,4 (0,8–3,1)	0,9 (0,8–1,4)	0,8 (0,5–1,1)	0,7 (0,3–1,2)

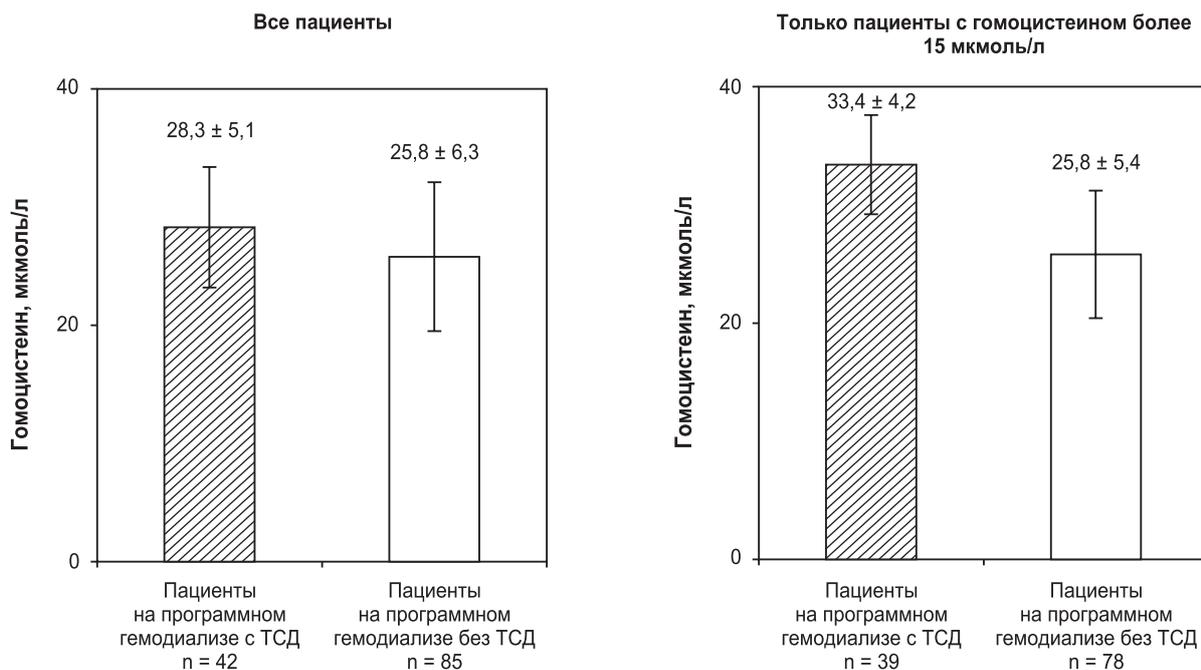


Рис. Уровень гомоцистеина у больных, находящихся на лечении гемодиализом

Таблица 5

Частота больных с гипергомоцистеинемией среди больных, находящихся на лечении гемодиализом

Определяемые параметры		Пациенты с ТСД (основная группа), n <sub>1</sub> = 42		Пациенты без ТСД (контрольная группа), n <sub>2</sub> = 85	
		абс.	% от n <sub>1</sub>	абс.	% от n <sub>2</sub>
Лица с гипергомоцистеинемией	Количество пациентов с ГТЦ от 15 до 30 мкмоль/л	24	57,1	52	61,2
	Количество пациентов с ГТЦ >30 мкмоль/л	15	35,7	26	30,6
	Всего лиц с повышенным уровнем гомоцистеина (>15 мкмоль/л)	39	92,8	78	91,8

Таблица 6

Гипергомоцистеинемия и риск тромбоза сосудистого доступа (ТСД) у больных, находящихся на лечении гемодиализом

Определяемые параметры		Вероятность ТСД у больных с гипергомоцистеинемией, находящихся на лечении программным гемодиализом
OR (95% ДИ)	Гомоцистеин от 15 до 30 мкмоль/л	1,1 (0,8–1,5)
	Гомоцистеин >30 мкмоль/л	1,3 (0,9–1,8)

риск спонтанного тромбообразования: тип мутации, ее характер (гетеро- или гомозиготная), сочетание с другими генетическими дефектами (единичная или комбинированная);

2) приобретенные факторы, оказывающие потенцирующее действие на механизмы тромбообразования (их наличие или отсутствие у индивида с генетически обусловленной тромбофилией).

Известно, что частота лейденской мутации фактора V в популяции достигает 3–5% [7], а доля пациентов с таким генетическим дефектом среди больных с венозными тромбозами составляет, по разным данным [24, 29], от 20 до 52%. Мутация G20210A ассоциируется с повышением в плазме уровня протромбина и повышенной генерацией тромбина [23]. Распространенность этой мутации в популяции составляет 0,7–2,6%, а среди больных с тромбозами – 5,0–6,2% [17]. По данным эпидемиологических исследований, повышение уровня

гомоцистеина рассматривается как независимый фактор риска ишемического инсульта, тромбозов глубоких вен, коронарнотромбоза [8, 13, 20]. На сегодняшний день наиболее изученной мутацией, ведущей к развитию ГТЦ, является замена C→T в положении 677 в гене MTHFR [16, 18]. Единичные гетеро- и гомозиготные мутации MTHFR, несмотря на их наибольшую распространенность в группах с любыми типами тромбозов, тем не менее не ассоциируются с риском возникновения тромбозов разных сосудов. Это доказывается фактически равной распространенностью указанных мутаций и среди лиц в группах сравнения без изучавшихся типов тромбозов. Этот пример показывает, что сама по себе широкая распространенность отдельных генетических дефектов (в данном случае мутации MTHFR) отнюдь не означает автоматического возрастания риска тромбо- тических осложнений.

Артериовенозная фистула является уникальным

образованием, в котором сочетаются анатомические компоненты артериальной и венозной систем, поэтому в данном исследовании изучались тромбофилии, ассоциированные как с венозными, так и с артериальными тромбозами. Полученные результаты позволяют констатировать, что вероятность ТСД у больных на программном гемодиализе не определяется наличием изучаемых наследственных тромбофилий (гомо- и гетерозиготных мутаций МТНFR, гетерозиготной мутации в гене фактора V, сочетанием этих мутаций). Несмотря на то, что ХПН способствует развитию ГПЦ [4], что потенциально должно увеличивать риск тромботических осложнений, отсутствие связи ГПЦ с частотой ТСД, по нашему мнению, подтверждает преимущество анатомических предпосылок к ТСД, например неоинтимальной либо фибромускулярной гиперплазии и их сочетания с гемодинамическими факторами риска тромбозов доступа. Из этого следует, что проблема идентификации действительно значимых факторов риска ТСД у больных на программном гемодиализе все еще остается неразрешенной. Наше исследование ни в коем случае не ставит точку в изучаемой проблеме. Тем не менее значимость выполненных исследований состоит в том, что они сократили число факторов, которые в дальнейшем следует исследовать на предмет их возможной связи с риском ТСД. Взаимосвязь тяжелой ГПЦ с риском тромбоза доступа требует дальнейших исследований, несмотря на то, что в нашем исследовании различия по этому фактору не достигли статистической достоверности. Для дальнейшего изучения данной проблемы необходимо проведение проспективных, контролируемых, многоцентровых исследований.

### Литература

1. Мойсюк ЯГ, Беляев АЮ, Иноземцев АС, Шило ВЮ. и соавт. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные тенденции. *Нефрология и диализ* 2002; 4: 14–24.
2. Atac B, Yakupoglu U, Ozbek N. et al. Role of genetic mutations in vascular access thrombosis among hemodialysis patients waiting for renal transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 2030–2032.
3. Bay WH, Henry ML. et al. Predicting hemodialysis access failure with color flow Doppler ultrasound. *Am J Nephrol* 1998; 18 (4): 296–304.
4. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship with arteriosclerotic outcomes. *Kidney International* 1997; 52: 10–20.
5. Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003; 16: 245–256.
6. Crouther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128–134.
7. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K. et al. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implication *Semin Thromb Haemost* 1998; 24: 367–379.
8. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS. et al. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 1069–1075.
9. Feldman HL, Held PJ, Hutchinson JT, Stoiber E, Hartigan MF, Berlin JA. Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int* 1993; 43: 1091–1096.
10. Finkelstein JD. Regulation of homocysteine metabolism. In: Carmel R, Jacobsen D.W. (eds.) *Homocysteine in health and disease*. NY: Cambridge University Press 2001: 92–99.
11. Fodinger M, Mannhalter C, Pabinger I. et al. Resistance to activated protein C (APC): Mutation at ARG of coagulation factor V and vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 668–672.
12. Fukasawa M, Matsubita K, Kamiyama M. et al. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T point mutation is a risk factor for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 637–642.
13. Giles WH, Croft J, Greenlund KJ. et al. Total homocysteine concentration and the likelihood of nonfatal stroke. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Stroke* 1998; 29: 2473–2477.
14. Hernandez E, Praga M, Alamo C. et al. Lipoprotein(a) and vascular access survival in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1996; 72: 145–149.
15. Hojs R, Gorenjak M, Ekart R. et al. Homocysteine and vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2002; 24: 215–222.
16. Klerk M, Verboef P, Clarke R. et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023–2031.
17. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N. et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G→A gene variant. *Ann Intern Med* 1998; 129: 89–93.
18. Markus HS, Ali N, Swaminathan R. et al. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1739–1743.
19. Moisi LM, Churchill DN, House AA. et al. Regular monitoring of access flow compared with monitoring of venous pressure fails to improve graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2645–2653.
20. Nygaard O, Nordrehaug JE, Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–236.
21. O'Shea SJ, Lawson JH, Reddan D. et al. Hypercoagulable states and antithrombotic strategies in recurrent vascular access site thrombosis. *J Vasc Surg* 2003; 38: 541–548.
22. Paulson WD. Prediction of hemodialysis synthetic graft thrombosis: Can we identify factors that impair validity of the dysfunction hypothesis? *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 973–975.
23. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH. et al. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.
24. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895–903.
25. Schwab SJ, Oliver MJ, Subock P, McCann R. Hemodialysis arteriovenous access: Detection of stenosis and response to treatment by vascular access blood flow. *Kidney Int* 2001; 59: 358–362.
26. Shemin D, Lapane KL, Bausserman L. et al. Plasma total homocysteine and hemodialysis access thrombosis: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1095–1099.
27. Tamura T, Bergman SM, Morgan SL. Homocysteine, B vitamins and vascular-access thrombosis in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney* 1998; 32: 475–481.
28. Tessitore N, Mansueto G, Bedogna V. et al. A prospective controlled trial on effect of percutaneous transluminal angioplasty on functioning arteriovenous fistulae survival. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1623–1627.
29. Tösetto A, Rodeghiero F, Martinelli I. et al. Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation. *Br J Haematol* 1998; 103: 871–876.
30. Tripodi A, Chantarangkul V, Lombardi R. et al. Multi-center study of homocysteine measurement – performance characteristics of different methods, influence of standards on interlaboratory agreement of results. *Thromb Haemost* 2001; 85: 291–295.
31. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem* 2001; 47: 1597–1606.
32. Turmel-Rodrigues L, Pengloan J, Baudin S. et al. Treatment of stenosis and thrombosis in hemodialysis fistulas and grafts by interventional radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (12): 2029–2036.
33. USRDS. The economic cost of ESRD, vascular access procedures, and Medicare spending for alternative modalities of treatment. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 [Suppl 1]: S160–177.

34. Van Cott E.M., Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 1141–1166.

35. Wuibrich R.P. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10

## Прогностическое значение содержания креатинина в периферической крови у больных множественной миеломой

**С.А. Белков, Е.В. Костенко, Г.И. Сидорович, О.Л. Винокурова**  
Кафедра военно-полевой (военно-морской) терапии ГИУВ МО РФ,  
Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко МО РФ, г. Москва

## Prognostic importance of level of blood serum creatinine in patients with multiple myeloma

**S.A. Belkov, E.V. Kostenko, G.I. Sidorovich, O.L. Vinokurova**

*Ключевые слова:* хроническая почечная недостаточность, множественная миелома, креатинин.

**Цель.** Определить прогностическое значение уровня содержания креатинина в крови у больных множественной миеломой, осложненной хронической почечной недостаточностью.

**Материалы и методы.** Обследовано 174 больных множественной миеломой. У 132 (76%) оказались доступными сведения о концентрации креатинина в сыворотке крови на момент диагностики ММ. В группе А уровень сывороточного креатинина <177 мкмоль/л, во II группе (В) – >177 мкмоль/л. Все больные получали стандартную химиотерапию и терапию осложнений по показаниям.

**Результаты.** Общая выживаемость больных группы А составила 50,3 месяца, больных группы В – 5,0 месяца. В группе В отмечается большая доля лиц с миеломой Бенс-Джонса, количеством гемоглобина ≤100 г/л, концентрацией альбумина в сыворотке <30 г/л и содержанием кальция в сыворотке ≥2,6 мкмоль/л.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют отнести к наиболее значимым факторам, отражающим функцию почек и влияющим на выживаемость больных множественной миеломой, уровень креатинина в крови >177 мкмоль/л.

The aim of the work was to assess prognostic importance of blood serum creatinine in patients with multiple myeloma.

In 132 multiple myeloma patients the level of blood serum creatinine was measured. In group A (creatinine level <177 mkmol/l) the average survival was 50,3 months. In group B (creatinine level >177 mkmol/l) the average survival was 5,0 months. In group B there were more patients with low Hb level, high level of calcium and low level of blood serum albumin.

The results show that the level of blood serum creatinine in one of the most significant factor that determines the survival rate of the patients with multiple myeloma.

Нарушение функции почек – опасное осложнение множественной миеломы (ММ). По данным DeFronzo с соавт., оно обнаруживается у половины всех больных к моменту постановки диагноза и стоит на втором месте после инфекций среди причин смерти этих больных [1, 2, 5].

Поражение почек играет важную роль в патогенезе ММ и у части больных определяет неблаго-

приятный прогноз. У 25% пациентов почечная недостаточность встречается в дебюте заболевания [3, 4, 6, 7].

Показатель уровня креатинина включен во многие классификационные системы ММ и, в частности, в стадирующую систему В.Г.М. Дюрие и С.Е. Салмона, наиболее часто используемую в повседневной работе современными гематологами [8].

**Адрес для переписки:** 107392, г. Москва, ул. Мал. Черкизовская, д. 7. Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко МО РФ, кафедра военно-полевой (военно-морской) терапии ГИУВ МО РФ  
**Телефон:** 360-41-67 (р). Белков Сергей Александрович