



УДК 616.136.7-007.271-089.819.5

А.З. ШАРАФЕЕВ^{1,2}, А.Ф. ХАЛИРАХМАНОВ², Б.М. ШАРАФУТДИНОВ², А.В. ПОСТНИКОВ³¹Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36²Республиканская клиническая больница № 2, 420012, г. Казань, ул. Чехова, д. 1а³Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

Современное состояние вопроса стентирования почечных артерий

Шарафеев Айдар Зайтунович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, заведующий отделением ангиографических и рентгенооперационных исследований, тел. +7-927-410-93-89, e-mail: aidarch@mail.ru^{1,2}

Халирахманов Айрат Файзелгаянович — врач отделения ангиографии и рентгенооперационных исследований, тел. +7-929-722-33-34, e-mail: ai.bolit@mail.ru²

Шарафутдинов Булат Марсович — врач отделения ангиографии и рентгенооперационных исследований, тел. +7-927-404-24-99, e-mail: bulaty555@mail.ru²

Постников Александр Викторович — врач-хирург ангиографического кабинета отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, тел. +7-960-048-11-98, e-mail: sasha-postnikov@mail.ru³

Несмотря на последние рандомизированные исследования, не определившие преимуществ стентирования почечных артерий в сравнении с медикаментозной терапией, вопрос проведения эндоваскулярных вмешательств до сих пор остается открытым. В статье рассмотрены актуальные вопросы стентирования почечных артерий с учетом последних исследований. Проанализированы два последних крупных рандомизированных исследования (CORAL и ASTRAL), опубликованные в 2013 и 2009 годах, соответственно. Обобщены клинические показания для проведения эндоваскулярной реваскуляризации почечных артерий.

Ключевые слова: стентирование почечных артерий, показания, исследования CORAL и ASTRAL.

A.Z. SHARAFEEV^{1,2}, A.F. KHALIRAKHMANOV², B.M. SHARAFUTDINOV², A.V. POSTNIKOV³¹Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²Republican Clinical Hospital № 2, 1a Chekhov St., Kazan, Russian Federation, 420012³Republican Clinical Hospital of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

The present state of renal arteries stenting

Sharafeev A.Z. — D. Med. Sc., Head of the Department of Cardiology, Endovascular and Cardiovascular Surgery, Head of the Department of angiographic and X-ray operation studies, tel. +7-927-410-93-89, e-mail: aidarch@mail.ru^{1,2}

Khalirakhmanov A.F. — Physician of the Department of angiographic and X-ray operation studies, tel. +7-929-722-33-34, e-mail: ai.bolit@mail.ru²

Sharafutdinov B.M. — Physician of the Department of angiographic and X-ray operation studies, tel. +7-927-404-24-99, e-mail: bulaty555@mail.ru²

Postnikov A.V. — operating surgeon of the room for angiography of the Department of X-ray and Surgery Diagnostic techniques and treatment, tel. +7-960-048-11-98, e-mail: sasha-postnikov@mail.ru³

Despite recent randomized trials, which have not defined benefits of kidney arteries stenting in comparison with medical therapy, the question of endovascular interventions still remains open. The article deals with topical issues of the renal arteries stenting with recent studies. There were analyzed two recent large randomized trials CORAL and ASTRAL published in 2013 and 2009, respectively. The clinical indications for renal arteries stenting were summarized.

Key words: renal artery stenting, indications, trials CORAL and ASTRAL.

В последнее десятилетие одной из наиболее развивающихся отраслей современной медицины является рентгенэндоваскулярная хирургия. Данный метод по праву занимает лидирующие позиции в лечении больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), острым инфарктом миокарда (ОИМ), стенозом аорто-подвздошного сегмента. Эндovasкулярная реваскуляризация почечных артерий, как метод коррекции вазоренальной гипертензии, применяется достаточно долго. Отправной точкой считается 1978 год, когда Грюнзиг произвел первую успешную эндovasкулярную ангиопластику почечных артерий (ПА). С тех пор данный метод претерпел ряд изменений. Меняются и взгляды специалистов на вопросы лечения вазоренальной гипертензии (ВРГ) и ишемической болезни почек (ИБП) методом стентирования ПА. С самого начала применения данного метода до наших дней все прошедшие исследования показали, что до сих пор нет единого мнения специалистов относительно показаний и эффективности лечения у пациентов с ВРГ и ИБП [1].

В крупном исследовании CORAL, которое было опубликовано в 2013 году, исследователи пришли к выводу, что стентирование ПА не предоставляет дополнительных преимуществ в сравнении с медикаментозной терапией для предотвращения клинических событий у людей с атеросклеротическими стенозами ПА в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или ИБП [2]. Этот вывод подводит к той мысли, что нет смысла вообще стентировать ПА у пациентов с атеросклеротическими стенозами. Результаты крупных исследований STAR (2006) и ASTRAL (2009) также не выявили весомой пользы стентирования ПА. Анализируя вышесказанное, может сложиться мнение о нецелесообразности стентирования атеросклеротических стенозов ПА [3, 4]. В данной статье представлены результаты анализа двух последних крупных исследований ASTRAL и CORAL, и оценены перспективы стентирования ПА у больных с атеросклеротическими стенозами ПА.

В опубликованном в 2009 году исследовании ASTRAL отбор пациентов проводился среди больных с рефрактерной АГ или необъяснимой почечной дисфункцией [5]. Среднее время наблюдения составило 34 месяца. В исследовании были задействованы 57 центров из Австралии, Новой Зеландии и Великобритании. Пациенты были рандомизированы на группу медикаментозной терапии и стентирования ПА (403) и группу только медикаментозной терапии (403). После года наблюдений пациенты в группе реваскуляризации получали меньше препаратов (2,77 против 2,97 в группе консервативной терапии, $p=0,03$). Через 5 лет наблюдения систолическое АД снизилось в обеих группах одинаково (на 1,6 мм рт. ст. ниже в группе реваскуляризации; $p=0,06$). Диастолическое АД, напротив, оказалось несколько ниже в группе консервативной терапии ($p=0,03$). Что же касается частоты почечных событий (необходимость диализа, трансплантации почки, развитие острой почечной недостаточности, нефрэктомия или смерть от почечной недостаточности), то в обоих в группах частота была сопоставима: 73 события в группе реваскуляризации против 80 событий в группе консервативной терапии. По результатам исследования авторы пришли к следующим выводам: реваскуляризация ПА при ее атеросклеротическом стенозе по сравнению с консервативной терапией не приводит к какому-либо значимому клиническому эффекту в отношении функции почек, контроля АД, почечных, сердечно-

сосудистых событий или смертности. Также выяснилось, что эндovasкулярное вмешательство на ПА сопровождается риском серьезных периоперационных осложнений.

Несмотря на большую выборку (806 пациентов) в исследовании ASTRAL, были многочисленные недостатки в дизайне и критериях отбора пациентов [6]:

1. *Отбор пациентов.* Лечащий доктор мог исключить пациента из исследования, если считал, что реваскуляризация принесет большую пользу по сравнению с медикаментозной терапией. Это могло привести к неадекватному отбору пациентов.

2. *Нормальная функция почек в начале исследования.* Конечной точкой в исследовании было улучшение функции почек в течение продолжительного времени. Тем не менее, 25% пациентов имели нормальную функцию почек в начале исследования. Кроме того, у значительной группы пациентов было одностороннее поражение ПА, а у 41% из них стеноз менее 70%. Исходя из этого, эндovasкулярная реваскуляризация у данной группы пациентов (25%) по умолчанию не могла привести к улучшению почечной функции.

3. *Не было единого центра для анализа и интерпретации результатов степени стеноза ПА перед стентированием.* Всем пациентам была проведена визуальная оценка степени стеноза после ангиографии в различных центрах. Оценка степени стеноза часто является субъективной и у каждого специалиста она может быть различной.

4. *Высокая частота осложнений по результатам исследования.* Частота осложнений в первые 24 часа составила 9%, в то время как в обычной клинической практике составляет 2% или менее, что представляется немного странным.

5. У 42% всех участвующих центров (24 центра) за 7 лет исследования были рандомизированы от одного до пяти пациентов, а у 32 центров (61% от всех участвующих центров) рандомизированы девять пациентов или меньше. Это означает, что многие участвующие центры рандомизировали в среднем меньше одного пациента в год! Данное обстоятельство может говорить о низкой оперативной активности данных центров.

Резюмируя вышесказанное, после оглашения результатов исследования ASTRAL осталось множество вопросов, и это исследование не смогло окончательно ответить на вопрос о целесообразности реваскуляризации у пациентов с атеросклеротическим поражением ПА.

Все основные надежды были связаны с исследованием CORAL (2013) [5]. В данном исследовании были рандомизированы 947 пациентов с атеросклеротическим поражением ПА и сопутствующей АГ, требующей приема двух и более гипотензивных препаратов, или сопутствующей ХБП. Пациенты были разделены на группу медикаментозной терапии плюс стентирование ПА (467 пациентов) и группу консервативной терапии (480 пациентов). Участники исследования наблюдались до наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых или почечных событий (комбинированная конечная точка: смерть от сердечно-сосудистых или почечных причин, госпитализация по поводу сердечно-сосудистой недостаточности, инфаркт миокарда, инсульт, прогрессирующей почечной недостаточности, или необходимость заместительной почечной терапии). Средний период наблюдения составил 43 месяца. По первичной комбинированной конечной точке значимых различий между двух групп получено не

было (35,1 и 35,8%; $p=0,58$). Также не было получено никаких существенных различий между группами в достижении отдельных компонентов первичной конечной точки или в смерти от всех причин. В группе пациентов со стентированием ПА отмечалась небольшое снижение АД (-2,3 мм рт. ст.; $p=0,03$).

По результатам исследования CORAL был сделан следующий вывод: стентирование ПА в комплексе с медикаментозной терапией не дает существенных преимуществ в отношении предупреждения клинических осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением ПА и сопутствующими АГ или ХБП.

Впреки результатам исследования CORAL имеется достаточное количество исследований, показывающих, что стентирование ПА приносит пользу у тщательно отобранных пациентов [7, 8] (см. табл.).

Таблица.

Клинические показания к стентированию почечных артерий

- гемодинамически значимый стеноз ПА в сочетании со злокачественной, прогрессирующей, резистентной к консервативной терапии АГ, либо в случае непереносимости базисных антигипертензивных препаратов;
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз ПА в сочетании с ХБП;
- гемодинамически значимый стеноз ПА в единственной функционирующей почке;
- гемодинамически значимый стеноз ПА в сочетании с рецидивирующей сердечной недостаточностью при сохранной функции левого желудочка или внезапным (необъяснимым другими причинами) отеком легких, а также с резистентной к стандартной терапии нестабильной стенокардией;
- гемодинамически значимый стеноз в сочетании с внезапно наступившей тяжелой АГ или увеличение степени тяжести АГ

Исследования STAR (2006), ASTRAL (2009), CORAL (2013) не опровергают преимуществ стентирования ПА у таких пациентов, так как в выборке этих исследований таких пациентов крайне мало. Было бы очень трудно и даже неэтично рандомизировать пациентов с тяжелой, неконтролируемой АГ и/или ухудшающейся функцией почек. В этом контексте, в выводах исследования CORAL логично было бы указать, что исследование не опровергает хорошо признанный клинический эффект у пациентов с четкими клиническими показаниями для ангиографии и стентирования ПА (см. табл.), которые были представлены в исследовании в незначительном количестве [9, 10].

Одна из основных целей исследования CORAL (2013) — определить влияние стентирования гемодинамически значимого стеноза ПА на сердечно-сосудистую систему и почечную функцию. Правила включения пациентов в исследование CORAL включали систолическое АД >155 мм рт. ст., по крайней мере, при приеме двух гипотензивных препаратов, с градиентом давления в ПА >20 мм рт. ст. у больных со стенозами от 60 до 79%. Однако измерение градиента давления в ПА, как основание, подтверждающее гемодинамическую значимость стеноза, было удалено из критериев включения в начале исследования [11]. Кроме того, из исследования, по понятным причинам, были исключены пациенты с «неконтролируемой» АГ, для которых

рандомизация с медикаментозной терапией была бы проблематична. Вероятно, были и погрешности в определении степени стеноза почечных артерий. Так, по определению исследователей, средний стеноз составил 73%, а при компьютеризированных измерениях в центральной лаборатории этот же средний стеноз был только 67%. Таким образом, при среднем стенозе 67% у большинства пациентов был гемодинамически незначимый стеноз [11]. В исследованиях на собаках снижения почечного кровотока и повышения АД не наблюдалось, пока степень сужения ПА не достигла 75% [12]. В организме человека увеличение секреции ренина, по оценке каптоприл-стимулированной секреции почечной вены, наблюдается только у пациентов со стенозом более 80% [13], а снижение тканевой перфузии почек происходит при стенозе более 77% [14]. Исходя из этого, можно утверждать, что у большинства пациентов со стенозом менее 70% и даже менее 80%, стеноз является гемодинамически незначимым. Таким образом, у группы пациентов (54% — 231 пациент) со степенью стенозов ПА от 60 до 80% (при среднем стенозе 67%) в исследовании CORAL было сомнительно ждать положительной динамики от эндоваскулярной реваскуляризации.

В отношении пациентов со степенью стеноза ПА $\geq 80\%$ исследователи также пришли к выводу, что стентирование ПА не снижает риск клинических сердечно-сосудистых событий. Это говорит о том, что даже если стеноз является серьезным и, вероятно, гемодинамически значимым, стентирование не должно быть выполнено без клинических показаний. Тем не менее, есть некоторые опасения об окончательности такого вывода. Одной из основных проблем является надежность процента стеноза в качестве индикатора гемодинамической значимости. В исследовании CORAL попытались решить эту проблему с помощью компьютеризированных измерений в центральной лаборатории. Но упускается тот момент, что стеноз более 80% не обязательно является гемодинамически значимым. Важной проблемой является и надежность оценки степени стеноза. Даже компьютеризированные измерения имеют существенные ограничения. Большинство атеросклеротических стенозов являются устьевыми, и степень устьевого стеноза трудно точно оценить по ангиографии, так как отсутствует престенозный сегмент [7]. Таким образом, ошибки в измерении диаметра устьевых стенозов часто неизбежны, даже если выполнены с помощью компьютеризированных измерений. Более правильной тактикой определения значимости стеноза является измерение градиента давления в ПА. Систолический градиент давления более 20 мм рт. ст. имел большую чувствительность и специфичность, чем ангиографический процент стеноза в прогнозе снижения степени АГ после эндоваскулярной реваскуляризации ПА [15, 16]. К сожалению, такой важный прогностический критерий гемодинамической значимости стеноза, как измерение градиента давления был исключен из протокола исследования CORAL.

Обобщая вышесказанное, понятно, что вывод исследований CORAL и ASTRAL о нецелесообразности стентирования ПА у пациентов с атеросклеротическим поражением некорректен. Пациенты с четкими клиническими показаниями для стентирования (см. табл.), которые получают наибольшую пользу от вмешательства, никогда не будут адекватно представлены в рандомизированных исследованиях, а результаты CORAL и ASTRAL не экстраполируются на пациентов данной группы.

Остается по-прежнему не решенным вопрос целесообразности стентирования ПА у пациентов без четких клинических показаний. Как уже говорилось выше, исследования CORAL и ASTRAL не представили достаточных преимуществ стентирования. С учетом современных возможностей медикаментозной терапии, мы пока не можем ответить на вопрос о целе-

сообразности стентирования ПА у таких пациентов. Пациенты с гемодинамически значимыми стенозами ПА, но без четких клинических показаний должны составить основную группу для будущих исследований, при этом должна быть уверенность в гемодинамической значимости стеноза (обязательное измерение градиента давления).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шарафеев А.З. Ближайшие и отдаленные результаты стентирования почечных артерий у больных атеросклеротической вазоренальной гипертензией / А.З. Шарафеев, Р.Ф. Акберов, А.Р. Абашев и др. // Казанский медицинский журнал. — 2008. — С. 113-117.
2. Cooper C.J. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis / C.J. Cooper, T.P. Murphy, D.E. Cutlip et al. // N. Engl. J. Med. — 2014. — P. 370. — 13-22.
3. Bax L. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial / L. Bax, A.-J.J. Woittiez, H.J. Kouwenberg et al. // Ann. Intern. Med. — 2009. — № 150. — P. 840-848.
4. Levy M.S. The ASTRAL Investigators. Revascularization vs medical therapy for renal-artery stenosis / M.S. Levy, M.A. Creager // N. Engl. J. Med. — 2009. — № 361. — P. 1953-1962.
5. Wheatley K. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. The ASTRAL Investigators / K. Wheatley, N. Ives, R. Gray et al. // N. Engl. J. Med. — November 12. — 2009. — № 361 (20). — P. 1953-1962.
6. Зятенков А.В. Современные подходы к диагностике и лечению вазоренальной гипертензии / А.В. Зятенков, О.М. Дралкина, Я.И. Ашихмин // Российские медицинские вести. — 2010. — № 3. — С. 4-13.
7. Balzer K.M. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD) / K.M. Balzer, T. Pfeiffer, S. Rossbach et al. // J. Vasc. Surg. — 2009. — № 49. — P. 667-674.
8. Hirsch A.T. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to

develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease) summary of recommendations / A.T. Hirsch, Z.J. Haskal, N.R. Hertzler et al. // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2006. — № 17. — P. 1383-1397.

9. Galaria I.I. Percutaneous and open renal revascularizations have equivalent long-term functional outcomes / I.I. Galaria, S.M. Surowicz, J.M. Rhodes et al. // Ann. Surg. — 2005. — № 19. — P. 218-228.

10. Kane G.C. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis / G.C. Kane, N. Xu, E. Mistrik et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — № 25. — P. 813-820.

11. Samuel J. The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions Study and the Future of Renal Artery Stenting / J. Samuel, M. Mann, A. Thomas // The Journal of Clinical Hypertension. — 2014. — Vol 16, № 3. — P. 162-165.

12. Imanishi M. Critical degree of renal arterial stenosis that causes hypertension in dogs / M. Imanishi, S. Akabane, M. Takamiya et al. // Angiology. — 1992. — № 43. — P. 833-842.

13. Simon G. What is critical renal artery stenosis? / G. Simon // Am. J. Hypertens. — 2000. — № 13. — P. 1189-1193.

14. Głowiczki M.L. Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging identifies cortical hypoxia in severe renovascular disease / M.L. Głowiczki, M.A. McKusick, J.F. Glockner et al. // Hypertension. — 2011. — № 58. — P. 1066-1072.

15. De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements / B. De Bruyne, G. Manoharan, N.H.J. Pijls et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — № 48. — P. 1851-1855.

16. Leesar M.A. Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis: comparative accuracy of translational pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography / M.A. Leesar, J. Varma, A. Shapira et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — № 53. — P. 2363-2371.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

АСК СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Регулярный прием ацетилсалициловой кислоты может значительно снизить риск развития рака поджелудочной железы, о чем свидетельствуют результаты исследования, опубликованного в журнале Американской ассоциации по изучению рака, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*.

Для участия в исследовании в 30 крупных больницах США было набрано более тысячи добровольцев, из них у 362 был диагностирован рак поджелудочной железы, еще 690 человек вошли в контрольную группу. Авторы работы провели опрос, предложив участникам указать, когда именно они начали принимать аспирин, продолжительность терапии АСК, дозировку препарата, а также когда они бросили принимать аспирин. Помимо этого учитывались дополнительные факторы: индекс массы тела и наличие вредных привычек.

Низкой дозой препарата исследователи считали 75–325 мг в сутки (обычно используется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний), другие дозы аспирина, применяемые для обезболивания каждые 4–6 часов, рассматривались как высокая дозировка.

Согласно результатам исследования, среди пациентов, регулярно принимавших низкие дозы АСК, вероятность развития рака поджелудочной железы снижалась на 48%. При этом ученые проследили зависимость степени риска от продолжительности приема препарата: чем дольше пациент принимал аспирин, тем меньше был риск рака поджелудочной железы. С другой стороны, отказ от применения аспирина в течение двух лет до начала исследования был связан с резким увеличением (в три раза) вероятности развития опасного заболевания (по сравнению с теми, кто продолжил прием препарата).

Несмотря на убедительные результаты исследования, ученые обращают внимание, что профилактическое назначение аспирина должно рассматриваться индивидуально, так как этот препарат имеет серьезные нежелательные побочные эффекты.