

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.61-005.4-02:616.136.7-004.6-089

Д. В. Семёнов¹, Н. А. Яицкий¹, В. А. Добронравов², Е. П. Турובה¹, М. А. Рябиков¹,
К. М. Вахитов¹

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПОЧЕК И ОТДАЛЁННАЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

¹ Кафедра госпитальной хирургии № 1 (зав. — академик РАМН Н. А. Яицкий); ² Научно-исследовательский институт нефрологии (дир. — проф. А. В. Смирнов), Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Ключевые слова: ишемическая болезнь почек, открытая и эндоваскулярная реваскуляризация почек, сердечно-сосудистая выживаемость

Введение. Ишемическая болезнь почек (ИБП), вызванная атеросклеротическими окклюзионными поражениями почечных артерий (ПА), остается серьезной проблемой современной медицины в связи с высокими кардиоваскулярными рисками и неудовлетворительной выживаемостью [1, 9, 10, 12–15]. Применение современных методов диагностики и отработанных технологий хирургического устранения ишемии почки, казалось бы, должно приводить к существенному улучшению течения ИБП. В этом плане разочаровывающими выглядят результаты ряда сравнительных проспективных исследований, опубликованных в последние годы, которые не выявили достоверных различий в отдаленных исходах лечения ИБП между консервативной терапией и реваскуляризацией почек (РП), включая выживаемость больных [6, 14, 17]. Эти «парадоксальные» данные делают очевидной необходимость дальнейшего накопления и анализа данных проспективных исследований с оценкой исходов ИБП после РП.

Основной целью представляемого исследования был анализ связи РП и отдаленной

сердечно-сосудистой выживаемости в представительной группе пациентов с ИБП.

Материал и методы. В открытое одноцентровое наблюдательное проспективное исследование были включены 185 больных, у которых в период с 1999 по 2012 г. при целенаправленном обследовании были выявлены гемодинамически значимые (стеноз $\geq 50\%$ при ангиографии) атеросклеротические поражения ПА. Из них — 118 мужчин и 67 женщин в возрасте от 35 до 79 лет [в среднем, (60 ± 9) лет]. Односторонние поражения ПА выявлены у 114 (62%) пациентов с ИБП, билатеральные — у 71 (38%). Во всех случаях имела место артериальная гипертензия (АГ) различной степени выраженности, которая у 63% больных была резистентной к фармакотерапии. У 112 (61%) пациентов имела место дисфункция почек (ДП) с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин: III стадия хронической болезни почек определена у 80 (72%), IV стадия — у 27 (24%) и V стадия — у 5 (4%) пациентов [5, 16]. Для анализа все больные с ИБП были разделены на 4 группы. В 1-ю группу включены 103 больных, подвергнутых открытой или эндоваскулярной РП по поводу ИБП и не имевших абсолютных показаний к реконструкциям других сосудистых бассейнов. 2-я группа представлена пациентами ($n=20$), перенесшими сочетанные вмешательства на ПА, почках и(или) брюшной аорте, ее ветвях и подвздошных артериях в связи с их аневризматическими и окклюзионными поражениями. В 3-ю группу вошли больные с ИБП ($n=19$), имевшие относительные показания к РП [умеренная АГ, корректируемая одним или двумя антигипертензивными препаратами (АГП) при отсутствии выраженной ДП], которым выполнены реконструкции артерий нижних конечностей

Сведения об авторах:

Семёнов Дмитрий Владленович (e-mail: vladlenychspb@mail.ru), Яицкий Николай Антонович, Турובה Евгения Павловна, Рябиков Михаил Александрович (e-mail: kk1kspb@mail.ru), Вахитов Карим Мавлетович (e-mail: karim.87.spb@mail.ru), Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

Добронравов Владимир Александрович (e-mail: dobronravov@nephrolog.ru), Научно-исследовательский институт нефрологии, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 17

(НК) ввиду клинического доминирования их хронической прогрессирующей ишемии (ИНК), но не проведена РП. 4-ю группу составили больные с ИБП, отказавшиеся от проведения РП или сочетанного оперативного вмешательства на артериях НК (n=43). Из 123 пациентов, перенесших РП (1-я и 2-я группа), в 61 случае выполнены 76 открытых РП (74 шунтирования ПА, 1 трансаортальная эндартерэктомия ПА, 1 имплантация ПА) и 7 нефрэктомий (в сочетании с реваскуляризацией контралатеральной почки); у 62 больных выполнены 80 чрескожных ангиопластик со стентированием (ЧАС) ПА.

Решение о необходимости проведении РП, основанное на анализе ожидаемых эффектов оперативного вмешательства в отношении АД, функции почек, общих, кардиоваскулярных и потенциальных рисков, связанных с вмешательством, принимали *ex consilio* ангиохирурги и нефрологи после тщательно проведенного клинического обследования, включая прямую ангиографию. Все больные вне зависимости от выполнения РП получали детальные рекомендации по коррекции образа жизни, диете и фармакотерапии на основе принципов кардио- и ренопротекции [2, 3, 5]. Базовая фармакотерапия при отсутствии противопоказаний включала ингибиторы ангиотензинконвертазы или блокаторы рецептора ангиотензина-2 и статины с возможным дополнением (или заменой) лечения блокаторами кальциевых каналов, β -блокаторами, салуретиками.

При включении в исследование регистрировали ряд клинических показателей, сравнительный анализ которых представлен в табл. 1. Сроки проспективного наблюдения составили 33 мес (95% доверительный интервал — 29–37 мес). В ходе наблюдения регистрировали динамику АД, функции почек и сердечно-сосудистые смерти.

При статистическом анализе для сравнения независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий или тест Манна—Уитни в зависимости от характера распределения данных. Парный t-критерий или тест Вилкоксона использовали для выявления различий в динамических данных. Анализ отдаленной кумулятивной выживаемости осуществляли по методу Kaplan—Meier, различия между кривыми выживаемости определяли с помощью logrank-критерия. Для выявления независимых факторов, ассоциированных с риском смерти после РП, использовали регрессионный анализ Кокса. Случаи сердечно-сосудистой смерти включали в анализ как полные наблюдения выживших пациентов и случаи смерти от других причин — как цензурированные. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение. Достоверными различия или связи считали при значении $p < 0,05$. Расчеты выполнены с применением пакета прикладных статистических программ «SPSS 14.0» (Chicago, Illinois, USA).

Таблица 1

Клинические показатели в группах пациентов с атеросклерозом ПА и ИБП на момент включения в исследование

Показатель	Все больные (n=185)	Группы			
		1-я (n=103)*	2-я (n=20)*	3-я (n=19)*	4-я (n=43)
Мужской пол, %	64	61	65	79	67
Возраст, годы	60±9	59±10	62±6	64±8 ^a	62±8
ИМТ, кг/м ²	26±4	26±4	25±3	25±4	24±4 ^a
Двусторонние поражения ПА, %	37	44	65	5 ^{a,b}	23 ^{a, b}
Длительность АД, мес	171±144	193±153	115±105 ^a	120±75	159±144
Табакокурение, %	69	66	75	63	77
Сахарный диабет, %	9	9	5	16	7
АГП, n	2,9±1,4	3,3±1,2	3,4±1,2	1,0±0,9 ^{a, b}	2,5±1,3 ^{a, b, c}
САД, мм рт. ст.	161±25	168±26	159±13	138±8 ^{a, b}	153±20 ^{a, c}
ДАД, мм рт. ст.	92±13	96±12	91±6	78±5 ^{a, b}	87±11 ^{a, c}
Среднее АД, мм рт. ст.	117±16	120±16	114±16	98±5 ^{a, b}	109±13 ^{a, c}
ИБС, %	40	34	60	37	49
ОИМ, %	18	16	35	0 ^b	23 ^c
РМ, %	9	12	5	0	7
ЦВБ, %	26	24	35	5 ^b	35 ^c
Аневризма аорты, %	13	8	55 ^a	0 ^b	14 ^b
ИНК, %	55	37	65 ^a	100 ^{a, b}	74 ^{a, c}
Cr, ммоль/л	0,15±0,11	0,15±0,09	0,17±0,05	0,14±0,09	0,15±0,11
рСКФ, мл/мин	50±23	50±20	37±12 ^a	64±13 ^{a, b}	51±21 ^{b, c}

Примечание. * У оперированных больных — непосредственно перед проведением операции; ИМТ — индекс массы тела; ПА — почечные артерии; АД — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; РМ — предшествующая реваскуляризация миокарда; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь (наличие инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения); ИНК — ишемия нижних конечностей; Cr — креатинин сыворотки крови; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ^a $p < 0,05$ в сравнении с 1-й группой; ^b $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой; ^c $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

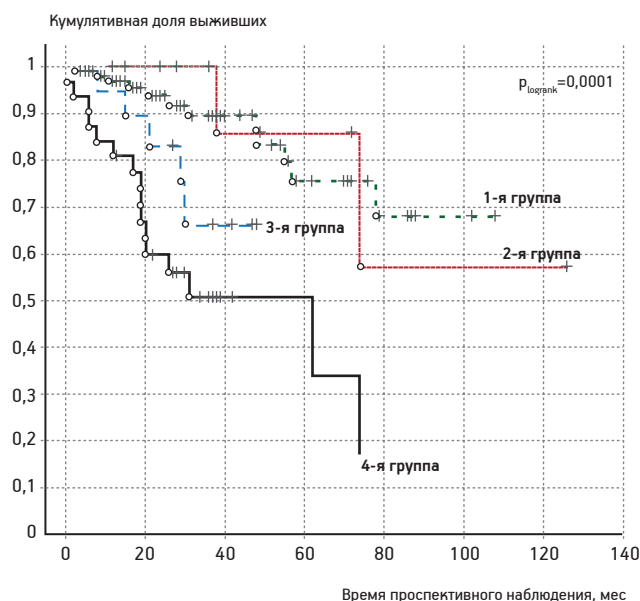


Рис. 1. Кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость больных с ИБП в разных группах (кружки — полные случаи, кресты — цензурированные случаи)

Результаты и обсуждение. Отдаленная сердечно-сосудистая выживаемость в группах 1 и 2 достоверно не отличалась (рис. 1), несмотря на значительно более выраженные проявления атеросклероза и дисфункции почек на момент выполнения РП у больных с сочетанными оперативными вмешательствами (см. табл. 1). Пациенты в 3-й группе имели существенно более низкую кардиоваскулярную выживаемость по сравнению с 1- и 2-й группами (см. рис. 1), хотя выраженность АГ, дисфункции почек и атеросклеротических поражений у них была существенно меньше.

Выживаемость больных в 4-й группе, представлявшей неоперированных больных, была самой низкой (см. рис. 1). Сердечно-сосудистая выживаемость в объединенной группе больных с ИБП, подвергнутых открытой или эндоваскулярной РП (1-я группа+2-я группа), была ожидаемо выше, чем у неоперированных по поводу стеноза почечной артерии пациентов (3-я группа+4-я группа) (рис. 2).

Следует отметить, что больные с РП в сравнении с теми, у кого РП не была выполнена, имели более высокий уровень САД (166 ± 25 и 148 ± 19 мм рт. ст., $p < 0,001$) и ДАД (95 ± 12 и 84 ± 10 мм рт. ст., $p < 0,001$), среднее число АГП ($3,3 \pm 1,2$ и $2,1 \pm 1,4$, $p < 0,001$), более низкий уровень рСКФ (47 ± 19 и 55 ± 20 мл/мин, $p < 0,001$). Достоверных различий по другим анализируемым показателям в этих группах не было. Пациенты, у которых были выполнены эндоваскулярные и открытые РП, по исходным клиническим параме-

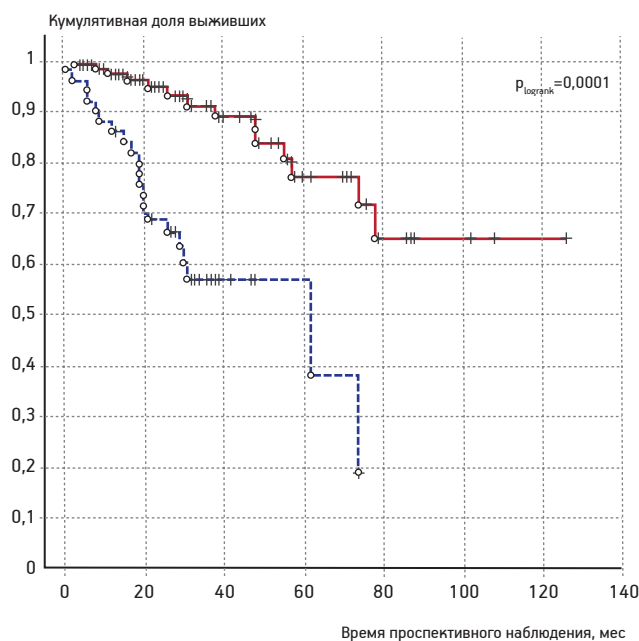


Рис. 2. Кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость больных с ИБП после реваскуляризации и почек (сплошная линия) и без нее (пунктирная линия) (кружки — полные случаи, кресты — цензурированные случаи)

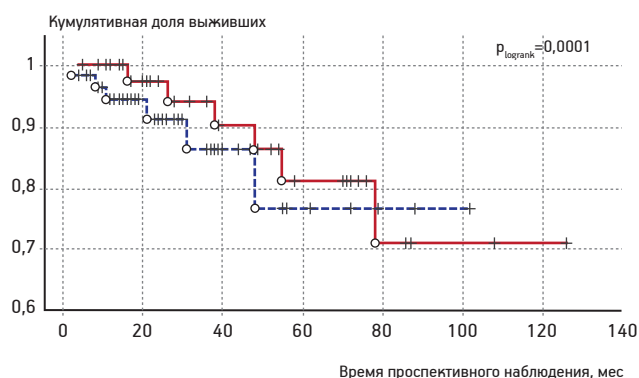


Рис. 3. Отдаленная выживаемость больных с ИБП по Карпан-Мейер после открытых (сплошная линия) и эндоваскулярных (пунктирная линия) реваскуляризаций почек (кружки — полные случаи, кресты — цензурированные случаи)

трам и отдаленной выживаемости достоверно не различались (рис. 3).

При регрессионном моделировании установлено, что РП, наряду с наличием цереброваскулярной болезни и ишемии нижних конечностей, является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде (табл. 2). Вместе с тем, влияние таких клинических факторов, как пол, возраст, табакокурение, сахарный диабет, двусторонние АОППА, среднее АД, аневризма аорты, исходная рСКФ, ИБС, операций по поводу хронической ИНК, включенных в модель как независимые переменные, оказалось

Таблица 2

**Независимые факторы, связанные с сердечно-сосудистой выживаемостью
в объединенной группе больных с ИБП (n=185) (регрессионный анализ Кокса)***

Показатель	В	Статистика Вальд	р	Exponenta (B)	Границы 95% ДИ для Exponenta (B)	
					нижняя	верхняя
Операция РП	1,40±0,36	14,88	<0,001	0,25	0,12	0,50
ИНК	1,32±0,44	9,23	0,002	3,76	1,60	8,83
ЦВБ	1,41±0,33	17,96	<0,001	4,09	2,13	7,84

Примечание. ДИ — доверительный интервал, * коррекция регрессионной модели по полу, возрасту, табакокурению, среднему АД, исходной рСКФ, наличию сахарного диабета, двусторонних поражений почечной артерии, аневризмы аорты, ИБС, операциям реваскуляризации нижних конечностей; ИНК — ишемия нижних конечностей; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

незначимым. Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти при выполнении РП составило 75%; относительный риск возрастал в 4 и 3,7 раза при наличии клинических проявлений ЦВБ и ИНК соответственно (см. табл. 2).

Ишемическая болезнь почек относится к наиболее тяжелым формам сердечно-сосудистой болезни с неблагоприятным прогнозом [1, 10]. При односторонних стенозах ПА≥60% 4-летняя выживаемость без операции на консервативном лечении составила 59%, а при билатеральных поражениях аналогичной степени — 47% [7]. Похожие данные получены и нами: 4-летняя выживаемость наблюдавшихся пациентов с ИБП при консервативной терапии составила менее 60% с дальнейшим снижением. АГ и дисфункция почек, основные клинические проявления ИБП являются мощными факторами прогрессирования сердечно-сосудистой болезни и атеросклероза вследствие гемодинамических и метаболических нарушений [3, 5, 9, 10, 12, 15, 18]. Очевидно, действием этих факторов, а также предсуществующими изменениями в сердечно-сосудистой системе определяются высокая смертность больных при естественном течении ИБП атеросклеротической этиологии.

Вместе с тем, полученные нами данные убедительно свидетельствуют о том, что РП у больных с ИБП сопровождается существенным улучшением кардиоваскулярной выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде в сравнении с пациентами, остающимися на консервативной терапии. Такой результат представляется логичным, хотя находится в явном противоречии с негативными результатами проспективных рандомизированных исследований в отношении полезности РП и ее возможности существенно улучшать отдаленный прогноз [6, 13, 17]. Улучшение выживаемости, очевидно, обусловлено позитивными эффектами РП в отношении АГ, которая является стандартным и легко распознаваемым показателем для РП [4, 10]. Не менее важную роль играют учет фактора ренальной дисфункции, обеспечение торможения прогрессирования нефросклероза и

стабилизации функционального состояния почек. Важность достижения ренопротективного эффекта за счет РП подтверждается значительно более низкой отдаленной выживаемостью больных в группе 3 даже при умеренной АГ и отсутствии выраженной дисфункции почек и, казалось бы, отсутствием прямых показаний к оперативному лечению в сравнении с исходно более выраженными проявлениями ИБП в группе пациентов, перенесших РП.

В «негативных» сравнительных исследованиях консервативного и оперативного лечения ИБП [6, 17] единственным методом РП был эндоваскулярный. В то же время, половине больных в представленной группе выполнены шунтирующие операции на ПА, обеспечивающие лучшую отдаленную проходимость сосудов, чем ЧАС [8]. Однако возможное предположение о большей эффективности открытых операций в отношении отдаленных исходов в сравнении с эндоваскулярными полученными нами данными не подтверждается.

В отношении интерпретации результатов существенное значение имеет фактор отбора больных для РП. В цитируемых исследованиях рандомизация была основана на решении лечащего врача, что привело к исключению из исследования больных, определенно нуждавшихся в РП [11, 13, 17]. Напротив, в представляемом исследовании решение вопроса о необходимости выполнения РП базировалось на междисциплинарном подходе с участием хирургов и нефрологов. Можно предполагать, что тщательный отбор больных, способных иметь максимальную выгоду от РП, может быть эффективной основой улучшения отдаленных результатов [4, 11]. По нашему мнению, именно такой подход должен лежать в основе ведения больных с ИБП.

Одним из ограничений исследования было отсутствие рандомизации в отношении выполнения РП и, как следствие, различия в выраженности проявлений ИБП и сердечно-сосудистой болезни в сравниваемых группах. Однако следует отметить, что наиболее высокая кумулятивная

выживаемость была у пациентов, перенесших РП, хотя до операции они имели более выраженные проявления ИБП — АГ и дисфункцию почек при сравнимой частоте коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, для преодоления данного ограничения исследования нами было использовано мультивариантное регрессионное моделирование. Применение этого метода позволило установить, что проведение РП связано со снижением риска кардиоваскулярной смерти *независимо* от влияния других существенных клинических факторов — пола, возраста, табакокурения, наличия сахарного диабета, выраженности ИБП и атеросклероза других локализаций, а также проведения реваскуляризации нижних конечностей.

Выводы. 1. У больных с ишемической болезнью почек реваскуляризация ассоциируется с существенным улучшением отдаленной сердечно-сосудистой выживаемости и не зависит от метода реконструкции почечных артерий.

2. Тщательный отбор больных для выполнения реваскуляризации почек с применением междисциплинарного подхода должен быть основой клинической практики при ИБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Игнашов А. М., Смирнов А. В., Добронравов В. А. и др. Ишемическая болезнь почек // *Нефрология*. 2004. Т. 8, прил. 2. С. 19–27.
- Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: основы превентивной терапии // *Нефрология*. 2005. № 3. С. 7–15.
- Смирнов А. В., Есаян А. М., Каюков И. Г. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек // *Нефрология*. 2004. № 3. С. 89–99.
- Семенов Д. В., Смирнов А. В., Кириллова Е. В. и др. Допплерографическая оценка артериального кровотока и изменения функции почек у больных с атеросклерозом почечных артерий после реваскуляризации // *Нефрология*. 2012. № 1. С. 45–51.
- Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Нефрология*. 2012. № 1. С. 89–115.
- Bax L., Woittiez A. J., Kouwenberg H. J. et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: randomized trial (STAR) // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150, № 12, 840–848. P. W150–W151.
- Caps M. T., Zierler R. E., Polissar N. L. et al. Risk of atrophy in kidney with atherosclerotic renal artery stenosis // *Kidney Int.* 1998. Vol. 53. P. 735–742.
- Erdoes L. S., Berman S. S., Hunter G. C., Mills J. L. Comparative analysis of percutaneous transluminal angioplasty and operation for renal revascularisation // *Am. J. Kid. Dis.* 1996. Vol. 27, № 4. P. 496–503.
- Go A. S., Chertow G. M., Dongjie Fan M. P.H. et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization // *N. Engl. Med. J.* 2004. Vol. 351, № 13. P. 1296–1305.
- Hansen K. J., Wilson D. B., Dean R. H. Atherosclerotic renovascular disease and ischemic nephropathy // R. B. Rutherford «Vascular Surgery» 2005, W. B. Saunders company, Fifth Ed., 1805–1824.
- Herrmann S. M., Textor S. C. Diagnostic criteria for renovascular disease: where are we now? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27, № 7. P. 2657–2663.
- Iantorno M., Pola R., Schinzari F. et al. Association between altered circadian blood pressure profile and cardiac end-organ damage in patients with renovascular hypertension // *Cardiology*. 2003. Vol. 100, № 1. P. 114–119.
- Lao D., Parasher P. S., Cho K. et al. Atherosclerotic renal artery stenosis — diagnosis and treatment // *Mayo Clinic Proc.* 2011. Vol. 86, № 7. P. 649–657.
- Losito A., Errico R., Santirosi P. et al. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2005. Vol. 20, № 8. P. 1604–1609.
- McDowall P., Kalra P. A., O'Donoghue D. J. et al. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure // *Lancet* 1998. Vol. 352, № 9128. P. 656.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kid. Dis.* 2002. Vol. 39 (suppl.). P. S1–S266.
- Wheatley K., Ives N., Gray R. et al. Revascularisation versus medical therapy for renal artery stenosis (ASTRAL) // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, № 20. P. 1953–1962.
- Wright J. R., Shurrah A., Cooper A. et al. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16, № 19. P. 2746–2753.

Поступила в редакцию 22.05.2013 г.

D. V. Semyonov¹, N. A. Yaitsky¹, V. A. Dobronravov², E. P. Turobova¹, M. A. Ryabikov¹, K. M. Vakhitov¹

RENAL REVASCULARIZATION AND LONG-TERM CARDIOVASCULAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC RENOVASCULAR DISEASE

¹ Department of hospital surgery № 1, Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg; ² Research institute of nephrology

The prospective investigation of 185 patients (118 men and 67 women in the age of 35–79 years (on the average 60±9 years) with atherosclerotic renovascular disease was carried out. The disease was detected by one- (62%) and two- (38%) hemodynamic value (>50%) of renal artery stenosis. Renal function, arterial pressure, cardiovascular death cases were estimated in 4 groups of patients during the period of 2,5–126 months (on the average 33 months). The patients of the first group (n=103) were undergone the renal revascularization (51 open and 80 endovascular). The patients of the second group (n=20) were after combined open renal revascularization (25) and after performed reconstruction of abdominal aorta and its branches and lower extremities arteries concerning aneurysmatic and occlusive lesions. The patients of the third group (n=19) had only reconstruction of lower extremities arteries concerning their ischemia without renal revascularization. The patients of the fourth group (n=43) haven't been operated because of the refusal of intervention. The lowest rate of survival was in the fourth group, who used the conservative therapy. Long-term survival didn't differ after open and endovascular therapy. The Koks regression analysis showed, that the improvement of long-term survival of the patients was associated with renal revascularization [Exp(B)=0,25, p<0,001] and didn't depend on the method of renal arteries reconstruction. A strategy of careful selection of patients with the application of interdisciplinary approach should be the base of clinical practice in renovascular disease.

Key words: ischemic kidney disease, open and endovascular renal revascularization, cardiovascular survival