

V. Bhalla, S.C. Textor, J.A. Beckman, A.I. Casanegra, C.J. Cooper, E.S.H. Kim, J.M. Luther, S. Misra, G.S. Oderich; від імені Ради з проблем нирок при хворобах системи кровообігу Американської асоціації серця; Ради з артеріальної гіпертензії; Ради із захворювань периферійних артерій і Ради із серцево-судинної радіології та інвазивних утручань

Реваскуляризація нирок при реноваскулярній хворобі: наукова заява Американської асоціації серця *

Реноваскулярна хвороба (РХ) є однією з провідних причин вторинної артеріальної гіпертензії та ішемічної нефропатії. Проте в низці проспективних рандомізованих досліджень щодо атеросклеротичної РХ не вдалося продемонструвати переваги ревазуляризації нирок (РН) перед медикаментозною терапією в більшості пацієнтів. Ці результати суттєво знизили інтенсивність діагностичного пошуку РХ та застосування ревазуляризаційних процедур. Більшість рекомендацій і літературних оглядів наголошують на обмеженій ефективності РН, при цьому не деталізують клінічні стани, за яких інвазивні втручання на ниркових артеріях можуть бути корисними. Таким чином, спеціалісти продовжують проводити селективні ревазуляризаційні втручання, керуючись клінічним досвідом, нагромадженим у гіпертензивних центрах, не маючи при цьому узагальнювального мультидисциплінарного документа, присвяченого, зокрема, виявленню специфічних категорій пацієнтів, в яких РН потенційно була б ефективною. Нинішній науковий документ, поміж інших аспектів, висвітлює клінічні стани, що визначають доцільність діагностичного пошуку РХ з подальшим лікуванням таких пацієнтів, а також технічні аспекти інвазивних та хірургічних утручань на ниркових артеріях для проведення ефективної РН.

Ключові слова: наукові заяви Американської асоціації серця (American Heart Association), серцева недостатність, (реноваскулярна) артеріальна гіпертензія, обструкція (стеноз) ниркової артерії

Вступ

Метою нинішньої наукової заяви є узагальнення наявних даних, а також виявлення «прогалін» у чинній фактичній базі щодо ревазуляризації нирок (РН) у пацієнтів з реноваскулярною артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною нефропатією і застійною серцевою недостатністю. В основі реноваскулярної хвороби (РХ) лежить оклюзивне ураження артерій, які живлять одну чи обидві нирки, що супроводжується активацією вазопресорних систем, затримкою натрію, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, – або всіма трьома процесами одночасно. У зв'язку з цим, спектр клінічних проявів РХ є широким та охоплює різноманітні стани в рамках

захворювань системи кровообігу (зокрема АГ) і хронічної хвороби нирок. Упродовж багатьох років своєрідною «аксіомою» вважалося те, що відновлення ниркового кровоплину при РХ, – як хірургічним шляхом, так і за допомогою ендovasкулярних технік, – неодмінна складова лікування таких пацієнтів. Проте результати кількох проспективних ендovasкулярних інтервенційних досліджень піддали сумніву доцільність рутинної РН при атеросклеротичній РХ, оскільки її проведення, як додаток до сучасної медикаментозної терапії, не асоціювалося, в цілому, з поліпшенням клінічних наслідків. Водночас ці дані суперечать результатам численних обсерваційних досліджень, які продемонстрували, що успішне відновлення ниркового кровоплину

* Hypertension. 2022;79:e128–e143. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000217. Скорочений виклад.

може сприяти регресові таких ускладнень нелікованої РХ, як рефрактерна АГ чи ішемічна нефропатія, або обох цих станів [1]. Практично в усіх настановах з ведення пацієнтів з АГ, зокрема і в рекомендаціях 2017 і 2018 р., опублікованих, відповідно, Американською асоціацією серця та Європейським товариством кардіологів, наголошується на важливості корекції причин вторинної АГ, зокрема РХ [2, 3]. Поряд з цим, на спеціалізованій конференції KDIGO, проведеній у 2020 р., проблема РН була визначена як така, що має визначальний пріоритет у сфері захворювань периферійних артерій [4]. Через зазначені суперечності клініцисти змушені будуть зважувати потенційні ризики та користь реноваскулярного втручання при рефрактерній АГ або пошкодженні нирок, що прогресує, або за обох цих станів одночасно, – у кожного конкретного пацієнта. У нинішній науковій заяві йдеться про стани, за яких РН може бути корисною.

Дефініції

Реноваскулярна артеріальна гіпертензія та ішемічна нефропатія

Реноваскулярна АГ є одним із проявів у широкому спектрі клінічних синдромів, асоційованих з РХ [5], і виникає на тлі багатьох патологічних станів, проте найчастіше спричиняє її атеросклеротичне ураження та фібромускулярна дисплазія (ФМД) ниркових артерій. РХ лишається прототипом вторинної АГ, вперше продемонстрованої у 1930-х роках як результат експериментальної оклюзії ниркової артерії, яка призвела до підвищення рівня системного артеріального тиску (АТ) [6]. РН сприяла регресу АГ, а в низці випадків приводила до цілковитого відліковування [7]. Важливо відзначити, що активація вазопресорних механізмів, асоційованих з реноваскулярною АГ, може супроводжуватися зниженням перфузійного тиску та кровоплину в нирках до того рівня, коли виникають гіпоксія і пошкодження ниркових тканин [8], що, своєю чергою, стає підґрунтям для формування ішемічної нефропатії.

Механізми й наслідки гіпоксії та пошкодження ниркових тканин

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є фундаментальним механізмом виникнення реноваскулярної АГ. Водночас дефіцит рецепторів ангіотензину II запобігає її формуванню. Активация РААС індукує множинні додаткові механізми виникнен-

ня АГ, зокрема такі: затримка натрію нирками, ремоделювання та редукування судинного русла, вивільнення ендотелінів, активація симпатичної нервової системи, оксидативний стрес та пошкодження мітохондрій (рис. 1) [10]. Деякий час поспіль, як показують результати експериментальних досліджень з реноваскулярної АГ, альтернативні вазопресорні механізми починають домінувати, обмежуючи при цьому потенційні можливості як РН, так і медикаментозної блокади РААС щодо ефективного зниження АТ [11]. Імовірно, що перехід від гострої до хронічної активації вазопресорних механізмів сприяє зниженню ефективності РН щодо регресу АГ з плином часом. З огляду на те, що зниження ниркового кровоплину на 30–40 % не завжди спричинює зміни внутрішньониркової оксигенації, тяжче і триваліше обмеження кровопостачання індукує виражену гіпоксію тканин, їхнє запальне пошкодження та, зрештою, призводить до незворотного фіброзу нирок [12]. У часовому контексті зазначені процеси відображають перехід від первинно гемодинамічних порушень до перманентної сполучнотканинної трансформації ниркової паренхіми (тобто формування ішемічної нефропатії).

Типи реноваскулярної хвороби та їхня поширеність

Атеросклеротичне ураження ниркових артерій – найчастіший за патогенезом варіант РХ (атеросклеротична РХ [АРХ]), за якого реєструють звуження просвіту, переважно, великих судин. АРХ може бути виявлена в 6,8 % популяції осіб віком понад 65 років [13, 14]. Поширеність АРХ, візуалізаційним критерієм якої є звуження просвіту артерії > 50 %, збільшується серед осіб з традиційними факторами серцево-судинного ризику (вік, чоловіча стать, куріння, гіперхолестеринемія, зниження рівня ліпопротеїнів високої густини), а також у пацієнтів із захворюванням периферійних артерій. В останніх поширеність АРХ є найвищою і становить 14–40 % [13, 19, 20]. У багатьох випадках атеросклеротичні ураження чинять лише незначні гемодинамічні ефекти, – доки звуження просвіту судини не сягатиме від 70 до 80 %. Поширеність реноваскулярної гіпертензії серед пацієнтів з АГ становить 0,1–5 %. Поширеність АРХ також збільшується за тяжчого перебігу АГ. Наприклад, серед пацієнтів з резистентною АГ, яких скеровують для проведення катетеризаційних втручань з приводу підозрюваного атеросклеротичного ураження



Рис. 1. Прогресування РХ та обмеження РН

Центральна стрілка відображає ймовірний хід подій, асоційованих із судинною оклюзією, яка прогресує. Зниження перфузійного тиску в ниркових артеріях та зниження органного кровоплину виникають лише на тлі значущого звуження судинного просвіту (> 70 %), що призводить до активації РААС. У нижній частині рисунка наведені зрізові зображення нирок, отримані при магнітній резонансній візуалізації, залежній від концентрації кисню в крові, яка дозволяє мапувати розподіл дезоксигемоглобіну у ниркових тканинах. Попри зниження кровоплину, оксигенація нирок значуще погіршується лише за тяжкої і тривалої оклюзії ниркових артерій (праве нижнє зображення), що асоціюється з пошкодженням тканин у результаті запалення, збіднення судинного русла, а також фіброзуванням паренхіми. РН може сприяти відновленню ниркової перфузії та регресу процесів, притаманних ішемічній нефропатії, допоки патомеханізми РХ не набули перманентного характеру (позначені червоним кольором)

вінцевих артерій, АРХ фіксують у 14–24 % випадках [24–26].

ФМД – група незапальних, неатеросклеротичних уражень артерій, які трапляються переважно в жінок середнього віку [32, 33]. Згідно з даними американського реєстру пацієнтів з ФМД, ниркові артерії були уражені у 63 %, при цьому АГ фіксували у 57 % випадків [34]. Поряд з цим, результати європейського реєстру, в який здебільшого залучали пацієнтів у спеціалізованих центрах з лікування АГ, засвідчили ураження ниркових артерій у > 90 % випадків. Водночас АГ була виявлена у 72 % осіб [33]. Близько третини пацієнтів з мультифокальною ФМД (найчастіший тип) і 90 % осіб з фокальним її варіантом потребують проведення РН [35]. Іншими, хоча й менш части-

ми причинами РХ є такі: аневризма ниркової артерії, дисекція, екстравазальна компресія, інфаркт, коарктація середньої частини аорти, часткове або повне перекриття устя ниркової артерії при ендovasкулярному протезуванні аорти, порушення притоку крові внаслідок обструкції ендопротеза, а також анатомічні варіанти (наприклад, синдром середньої дугоподібної зв'язки).

Доцільність реваскуляризації нирок: категорії пацієнтів та клінічні стани

Категорії пацієнтів та клінічні стани, за яких РН може бути корисною, підсумовані в таблиці.

Таблиця

Категорії пацієнтів та клінічні стани, за яких доцільно розглянути питання про проведення реваскуляризації нирок

Категорія пацієнтів
Унілатеральний стеноз ниркової артерії з характерною симптоматикою
ФМД з АГ*
Клінічні синдроми високого ризику
АГ, яка швидко прогресує
Швидке зниження показника розрахованої швидкості клубочкової фільтрації**
Гострий набряк легень
Білатеральний стеноз ниркових артерій із втратою функціональної маси нирок, що прогресує
Стеноз артерії єдиної нирки
Специфічні категорії пацієнтів
Стеноз артерії ниркового алотрансплантату, із застосуванням інгібіторів кальциневрину або без нього
Епізодичний застій кровообігу за білатеральною АРХ
Зниження швидкості клубочкової фільтрації, яке прогресує, за оклюзивної АРХ та відсутності іншої патології нирок (ішемічна нефропатія)
Хвороби аорти з реновакулярною протекцією, що планується як частина ендовакулярного протезування
Наявність лівошлуночкового допоміжного пристрою
Радіаційно-індукована РХ з клінічною симптоматикою
Інші хвороби, наприклад, неспецифічний аортоартеріт (хвороба Такаюсу), зовнішня компресія судин
Діти із синдромом середньої частини аорти або фібромускулярними варіантами РХ
Клінічні стани, за яких РН може бути корисною
Нещодавній дебют або дестабілізація перебігу (< 1 року) АГ
Відсутність протеїнурії
Активізація ренін-ангіотензинової системи, яку можна ідентифікувати
Гіперреніємія
Латералізація активності реніну, визначеного в крові з ниркових вен, у пацієнтів з унілатеральним стенозом ниркової артерії
Молодий вік
Радіологічні ознаки оклюзії ниркових артерій, що прогресує
Резистентна АГ (документована за допомогою амбулаторного моніторингування АТ та визначення прихильності до фармакотерапії)***
Залежність швидкості клубочкової фільтрації від ангіотензину II

* ФМД ниркових артерій слід запідозрити в пацієнтів (особливо жінок) з АГ, що характеризується раннім дебютом, швидким прогресуванням, злоякісним перебігом або резистентністю; у випадку гіпоплазії нирки, якщо при цьому немає ознак уропатії; артеріальний шум при аускультатії в ділянці передньо-бокової черевної стінки чи шиї; або ФМД артерій інших судинних басейнів [32, 62].

** У пацієнтів з попередньо діагностованою РХ фактори ризику постійного погіршення функціонального стану нирок або оклюзії ниркової артерії охоплюють такі стани: тяжка систолічна АГ; цукровий діабет; пікова систолічна швидкість кровоплину в нирковій артерії > 400 см/с; та кінцева діастолічна швидкість кровоплину в кірковій речовині нирки ≤ 5 см/с [31, 70].

*** Резистентна (до лікування) АГ – неконтрольована АГ, незважаючи на застосування ≥ 3 антигіпертензивних препаратів різних класів, один з яких діуретик; або контрольована АГ, що потребує застосування ≥ 4 класів антигіпертензивних препаратів [66–68].

Технічні аспекти реваскуляризації нирок

Перкутанні втручання: ангіопластика і стентування

Повідомлення останніх років свідчать про те, що успішна РН є можливою майже у 100 %

випадків, хоча доступ і діаметр стентів можуть варіювати. Традиційним вважається стегновий доступ, проте доступи через променевою або плечову артерії застосовуються як альтернативні варіанти [91]. Згідно з нещодавно опублікованим консенсусним документом, рекомендовані такі критерії гемодинамічно значущого стенозу ниркової артерії: звуження просвіту > 70 %; або пере-

вищення градієнта тиску вздовж ураження більш ніж 10 мм рт. ст.; або значення фракційного резерву кровоплину < 0,8 перед ревазуляризацією [93]. Стенотичні ураження при ФМД можуть коригуватися за допомогою лише балонної ангіопластики [94]. Водночас стенози атеросклеротичного генезу можуть бути усунуті за допомогою ангіопластики з подальшим стентуванням, оскільки такий підхід сприяє кращим наслідкам з огляду на первинну прохідність артерії та ризик рестенозів.

Потенційні ускладнення, які можуть виникнути під час стентування ниркових артерій, включають атероемболії, дисекцію, розрив артерії і тромбоз. Ці ускладнення трапляються у 3–5 % пацієнтів [92]. Рестенози, за даними дуплексного сканування, реєструються у 13–39 % пацієнтів, часто трапляються упродовж року після процедури, і в багатьох випадках є безсимптомними [99].

Додаткові ниркові артерії

Особливою складною категорією є пацієнти з ранньою біфуркацією ниркової артерії на передню і задню гілки, в яких стенотичне ураження залучає біфуркацію або додаткову ниркову артерію [100–102]. Близько третини пацієнтів мають додаткову ниркову артерію [103–108]. Ці артерії часто мають менший діаметр, ніж основна судина, проте їхні стенози можуть призводити до АГ. Діаметр ниркової артерії в нормі становить від 5 до 7 мм, у той час як додаткової судини – від 2 до 3,5 мм [109]. При stenotичних ураженнях менших за діаметром артерій доцільно встановлювати стенти з медикаментозним покриттям, подібно до втручань на вінцевих артеріях. Це можна здійснити у випадку відокремленого відходження додаткової судини від стовбура основної ниркової артерії [109].

Реноваскулярна хірургія

Значення виконання РН відкритим способом змінилося у зв'язку з широким впровадженням ангіопластики й стентування. Відкриті реконструктивні втручання на ниркових артеріях «зарезервовані» для певних категорій пацієнтів зі специфічними показаннями – насамперед у випадку неефективності попередніх ендovasкулярних процедур, або в осіб зі складними ураженнями ниркової артерії, які залучають її біфуркацію, дистальні відділи або субсегментарні гілки [111]. Відкриті реконструктивні втручання доцільніші за наявності довших дисплас-тичних уражень та фіброплазії медії, які залуча-

ють гілки ниркової артерії або ускладнюються формуванням її аневризми; у таких випадках може виникнути потреба застосовувати техніки *ex vivo* через очікувану пролонговану ішемію нирок [112]. Супутні втручання на аорті з приводу корекції аневризми або оклюзійних уражень є тими ситуаціями, коли створюються умови і для проведення відкритої РН, якщо для цього існують клінічні показання [113].

Позаниркові реконструктивні втручання

Первинна мета відкритих реконструктивних втручань на аорті – корекція всіх гемодинамічно значущих уражень ниркової артерії в межах однієї операції. Єдиним винятком є наявність складних білатеральних уражень ниркової артерії, які потребують застосування реконструктивних технік *ex vivo* (у таких пацієнтів втручання проводяться у два етапи). При виборі специфічного реконструктивного втручання враховують особливості хірургічного доступу, тип припливу крові (наприклад, прямий чи екстраанатомічний), потребу в шунтуванні, а також застосування додаткових ренопротективних технік.

Найчастішим втручанням є пряма реконструкція за допомогою аорторенального шунтування з огляду на високий приплив крові і меншу частоту стенозів та оклюзії [116]. Проксимальний анастомоз, зазвичай, накладається в інфраренальному або надчеревному відділах аорти. Для шунтування можуть застосовуватися велика підшкірна вена, внутрішня клубова артерія або тонкостінний поліпропіленовий графт, що розправляється. У дітей та молодих дорослих застосування великої підшкірної вени може призвести до дегенеративних змін аневризми шунта у віддаленому періоді; тому перевагу надають внутрішній клубовій артерії, якщо це можливо [7, 115]. Трансаортальна ендартеректомія застосовується в пацієнтів з білатеральним фокальним стенозом у ділянці устя ниркової артерії і проводиться в рамках реконструктивних втручань на аорті. Ендартеректомія неприйнятна в пацієнтів з диспластичними чи протяжнішими сегментарними ураженнями.

На сьогодні описані численні екстраанатомічні техніки [117], серед яких найчастіше застосовуються гепаторенальне чи спленоренальне шунтування, або шунтування нирок через спланхнічний кровообіг. Ці реконструктивні техніки дозволяють уникнути перетискання аорти, а також зменшити обсяг оперативного втручання, що є сприятливим для пацієнтів з високим клінічним ризиком, які не є кандидатами для ендovasкулярних втручань. Водночас належний

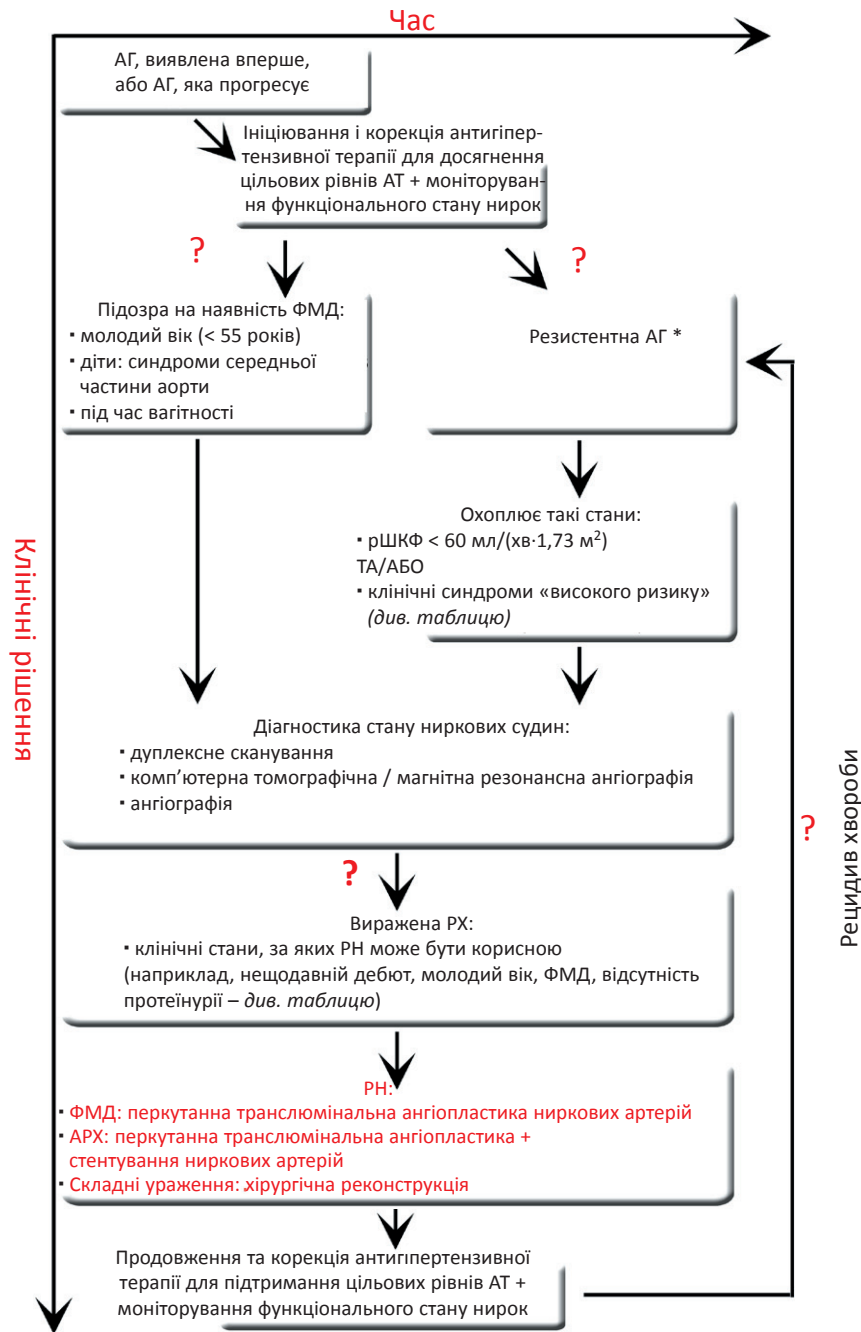


Рис. 2. Клінічний алгоритм ведення пацієнтів з РХ: шлях від верифікації захворювання через його прогресування – з подальшим проведенням РН (модифіковано за [11])

Більшості пацієнтів з реновааскулярною АГ, незалежно від її патогенезу, може бути призначено лікування, яке забезпечить досягнення цільових рівнів АТ та стабільний функціональний стан нирок. Глибший діагностичний пошук показаний, зокрема, дорослим або дітям з підозрою на ФМД (в останніх – без синдромів середнього відділу аорти або з ними). У пацієнтів старших вікових груп констатація невдачі щодо досягнення цільових рівнів АТ, незважаючи на адекватну антигіпертензивну терапію, може потребувати тривалішого проміжку часу (тижні чи місяці). Динамічне спостереження необхідне для оцінювання потенційної користі та ризиків, пов'язаних із проведенням інвазивних утручань. У пацієнтів, в яких виявлено зниження рШКФ та/або стани «високого ризику» (див. таблицю), проведення РН може бути корисним. При прийнятті клінічних рішень слід урахувувати додаткові ризики, асоційовані з коморбідними станами, зокрема атеросклеротичним ураженням артерій інших басейнів. Втрата контролю над цільовими рівнями АТ та/або погіршення перебігу АГ після успішної ревааскуляризації можуть свідчити про рецидивування РХ. рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації.

* Резистентна (до лікування) АГ – неконтрольована АГ, попри застосування ≥ 3 антигіпертензивних препаратів різних класів, зокрема діуретика; або контрольована АГ, що потребує застосування ≥ 4 класів антигіпертензивних препаратів [66–68].

приплив крові з вісцеральних або клубових артерій є необхідною передумовою зниження ризику тромбозу шунтів. Реконструкції ниркових артерій *ex vivo* «зарезервовані» для пацієнтів зі складними ураженнями судин у ділянці воріт нирок або їхніх сегментарних відділів, коли під час утручання очікується триваліший період ішемії [118, 119]. Ці техніки потребують повної або часткової трансекції ниркової вени для охолодження паренхіми нирки за допомогою інфузії або ниркового перфузату [119]. Інтраопераційне ультразвукове дослідження рекомендоване після будь-якого відкритого реконструктивного втручання на нирках з метою виявлення технічних проблем, які можуть призвести до раннього тромбозу шунтів [16].

Ведення пацієнтів з реноваскулярною хворобою: підсумок

Клінічний алгоритм ведення пацієнтів з РХ підсумований на *рис. 2*.

Висновки

Кровопостачання нирки – невіддільний аспект забезпечення її функціонування. Реваскуляризація є важливим компонентом ведення пацієнтів, в яких судинна оклюзія призводить до погіршення функціонального стану нирок та/або прогресування симптоматики, притаманної артеріальній гіпертензії. У нещодавно проведених дослідженнях підкреслено здатність нирок адаптуватися до помірного зниження кровоплину, а також продемонстровано обмежену ефективність судинних утручань при помірно вираженій реноваскулярній хворобі. У випадку ведення пацієнтів з реноваскулярною хворобою і специфічними характеристиками, які не вивчалися в рандомізованих дослідженнях, клініцисти мають керуватися наявними обсерваційними даними та враховувати переваги розроблених технік реваскуляризації нирок – для підвищення ефективності запланованого лікування. Існує потреба і надалі проводити фундаментальні і клінічні/трансляційні дослідження, результати яких сприятимуть оптимізації відбору пацієнтів для реваскуляризаційних утручань.

Переклад к. мед. н. К.О. Михалева

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу (www.csic.com.ua).

V. Bhalla, S.C. Textor, J.A. Beckman, A.I. Casanegra, C.J. Cooper, E.S.H. Kim, J.M. Luther, S. Misra, G.S. Oderich; on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Hypertension; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention

Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association

Renovascular disease is a major causal factor for secondary hypertension and renal ischemic disease. However, several prospective, randomized trials for atherosclerotic disease failed to demonstrate that renal revascularization is more effective than medical therapy for most patients. These results have greatly reduced the generalized diagnostic workup and use of renal revascularization. Most guidelines and review articles emphasize the limited average improvement and fail to identify those clinical populations that do benefit from revascularization. On the basis of the clinical experience of hypertension centers, specialists have continued selective revascularization, albeit without a summary statement by a major, multidisciplinary, national organization that identifies specific populations that may benefit. In this scientific statement for health care professionals and the public-at-large, we review the strengths and weaknesses of randomized trials in revascularization and highlight (1) when referral for consideration of diagnostic workup and therapy may be warranted, (2) the evidence/rationale for these selective scenarios, (3) interventional and surgical techniques for effective revascularization, and (4) areas of research with unmet need.

Key words: AHA Scientific Statements, heart failure, hypertension, renovascular, renal artery obstruction.