

На правах рукописи

Малаев Дастан Урматович

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТЕНТИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ
ТРАНСРАДИАЛЬНЫМ И ТРАНСФЕМОРАЛЬНЫМ ДОСТУПАМИ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Новосибирск 2020

Работа выполнена в Центре эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НМИЦ
им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный руководитель

Кретов Евгений Иванович, к-т мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ
им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Тарасов Роман Сергеевич, д-р мед. наук.,
(ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний», г. Кемерово ; заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и
реконструктивной хирургии сердца и сосудов)

Чернявский Михаил Александрович, д-р мед. наук ,
(ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России , г. Санкт-Петербург; заведующий
научно-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(197022 , Санкт-Петербург , Льва Толстого , 6-8)

Защита состоится 11.11. 20 года в 10 часов на заседании диссертационного совета
Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;
e-mail: v_usoltseva@meshalkin.ru

<http://meshalkin.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
и на сайте <http://meshalkin.ru/>

Автореферат разослан « 09 » октября 2020 года

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 208.063.01
д-р мед. наук

Альсов Сергей Анатольевич

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АСТ – активированное время свертывания

БАП – баллонная ангиопластика

КАС – каротидная ангиопластика со стентированием

КЭА – каротидная эндартерэктомия

ОСА – общая сонная артерия

ВСА – внутренняя сонная артерия

НСА – наружная сонная артерия

СА – сонная артерия

ТР – трансрадиальный

ТФ – трансфеморальный

ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

ДИ – доверительный интервал

ЧТКА – чрескожная коронарная ангиопластика

НИО – новые ишемические очаги

ЗАНК – заболевание артерий нижних конечностей

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ИИ – ишемический инсульт

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ИМ – инфаркт миокарда

ЭХОкг – эхокардиография

ЭКГ – электрокардиография

MACCE – (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) большие кардиальная и цереброваскулярные нежелательные события

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

По данным ВОЗ, цереброваскулярные заболевания занимают второе место среди главных причин смертности населения во всем мире, и первое среди причин инвалидизации взрослого населения в экономически развитых странах (Sudlow CL, 1996).

Показатели ежегодной заболеваемости и смертности от нарушения мозгового кровообращения в Российской Федерации – одни из наиболее высоких в мире. Ежегодно около 450–500 тыс. российских граждан переносят тот или иной вид инсульта и около 200 тысяч из них погибают (Верещагин, 2002.) (Виленский, 2000), а из числа выживших до 60% пациентов становятся инвалидами различной степени тяжести (Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б., 2010).

К основным цереброваскулярным заболеваниям относятся — ишемические поражения головного мозга, являющиеся результатом тромбозов и/или эмболии, и геморрагические поражения головного мозга, причиной которых являются разрывы стенок сосудов и аневризм (Donnan GA, Fisher M, Madeod M, Davis SM., 2008). Согласно данным Donnan и соавт. (Donnan GA, Fisher M, Madeod M, Davis SM., 2008) в структуре всех случаев острого нарушения мозгового кровоснабжения (ОНМК) частота геморрагических инсультов составляет 13% и ишемических – 87%. Среди всех случаев ОНМК по ишемическому типу примерно 20% приходится на долю атеросклеротических поражений сонных артерии (CAVATAS investigators, 2001 Jun) (Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al, 2001), при этом риск развития повторных инсультов в данной когорте составляет 15% (Kim J.S., Kang D.W., Kwon S.U., 2005). У таких пациентов реваскуляризирующие операции на сонных артериях (Каротидная эндартерэктомия (КЭА) или каротидная ангиопластика со стентированием (КАС)) значительно снижают риск развития ишемического инсульта (Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al., 2013) (Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittmore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP Jr, Brass LM, Hobson RW 2nd, Brott TG, Sternau L. , 1998) (Halliday A W Thomas D Mansfield A; Steering Committee., 1994) (Victor Aboyans, et al., 2018) и улучшают степень когнитивных нарушений у больных после перенесенного ишемического инсульта (Казанчян П.О., Ларьков Р.Н., Лобанов А.И., Есаян А.В., 2012).

Целью лечения атеросклеротических стенозов сонных артерии является препятствование прогрессированию заболевания и профилактика инсульта. Лечение состоит из оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) и реваскуляризации методом КЭА или КАС.

С ростом опыта хирургов и внедрением новых технологий в медицину КАС зарекомендовала себя как эффективная и малотравматичная альтернатива классической каротидной эндартерэктомии (SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, et al, 2006; International Carotid Stenting Study Investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, et al, 2010; Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al, 2008). КАС на сегодня является одной из безопасных и эффективных высокотехнологичных операции в мире, однако, актуальным остаётся вопрос поиска методов по уменьшению риска периоперационных ишемических инсультов.

К возможным осложнениям КАС относятся: осложнения, связанные с местом доступа (кровотечение, артериовенозная фистула, ложная аневризма, пульсирующая гематома, тромбоз, диссекция и спазм), и осложнения, связанные с доставкой и установкой стента (дистальная эмболия, спазм, диссекция, нарушение ритма сердца).

Для профилактики эмболических осложнений в настоящее время активно используются защитные устройства (дистальные фильтровые и проксимальные окклюзирующие). Однако, несмотря на эти профилактические меры, по данным МРТ у 30% - 87% пациентов после КАС, обнаруживают новые ишемические очаги (НИО) головного мозга (Малаев, Д. У., Кретов, Е. И., Байструков, В. И., Найденов, Р. А., Прохорихин, А. А., Бойков, А. А., 2018; International Carotid Stenting Study Investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, et al, 2010; Jaeger H. J. et al. , 2002; Bijuklic K. et al., 2012). Несмотря на то, что большая часть этих очагов протекает асимптомно (Kim H.J., Lee H.J., Yang J.H., Yeo I.S., Yi J.S., Lee I.W. et al., 2010), они являются маркерами ухудшение когнитивных функции и увеличение риска повторных церебральных событий (Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M., 2003; Gensicke H. et al., 2015). По данным Hammer и соавт. (Hammer FD, Lacroix V, Duprez T, Grandin C, Verhelst R, Peeters A, Cosnard G., 2005), при КАС трансфеморальным доступом (ТФ) в 33% случаев, такие очаги обнаруживаются в контралатеральной и в вертебробазилярной бассейнах головного мозга, не связанных напрямую с целевой сонной артерией. В исследовании CREST в группе КАС 14% инсультов были билатеральными, в отличии от КЭА где эмболические очаги обнаруживаются только на стороне вмешательства (Hill M. D. et al., 2012). Вероятнее всего, эти очаги являются результатом эндоваскулярных манипуляций катетером на дуге аорты, где распространенность атеросклероза по некоторым данным составляет 27,6% (Meissner I. et al., 1999).

Традиционным доступом при КАС является трансфеморальный доступ (ТФ), однако из-за заболеваний периферических артерий или сложной анатомии дуги аорты ТФ доступ не всегда является выполнимым. Трансцервикальный, трансбрахиальный и трансрадиальный доступы (ТР)

являются альтернативой ТФ доступу. Однако трансбрахиальный и трансцервикальный доступы в рутинной практике практически не используются в связи с высокой частотой осложнений, связанных с местом доступа.

Рациональность использования ТР доступа при КАС объясняется снижением сосудистых осложнений, а также экономической эффективностью (Хафизов Т. Н. и др., 2017). К тому же при использовании ТР доступа снижается контакт катетера с дугой аорты, особенно при вмешательстве на правой внутренней сонной артерии (ВСА) и левой при бычьей анатомии дуги, и таким образом вероятно снижается риск эмболических событий. Однако катетеризация сонной артерии трансрадиальным доступом довольно сложная процедура и требует от оперирующего хирурга большого опыта.

На сегодня было проведено одно рандомизированное (Ruzsa Z. et al., 2014) и несколько нерандомизированных исследований по сравнению ТР - и ТФ-доступов при КАС (Oren O. et al. , 2016; Mendiz O.A. et al, 2016). Однако ни одно из ранее проведенных исследований не коснулось вопроса изучения эмболических осложнений головного мозга (ГМ) в зависимости от сосудистого доступа.

Таким образом, целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности трансрадиального доступа при стентировании внутренней сонной артерии по сравнению с трансфеморальным доступом с акцентом на диагностику новых ишемических очагов по МРТ.

Научная гипотеза: Частота новых ишемических поражений головного мозга, при каротидной ангиопластики со стентированием трансрадиальным доступом не выше чем при трансфеморальном доступе (non-inferiority).

Цель исследования: Оценить эффективность и безопасность трансрадиального доступа по сравнению с трансфеморальным доступом при стентировании сонных артерий.

Задачи

1. Оценить частоту новых ишемических поражений головного мозга при каротидном стентировании трансрадиальным и трансфеморальным доступами.
2. Провести сравнительную анализ частоты МАССЕ при каротидном стентировании трансрадиальным и трансфеморальным доступами.
3. Оценить частоту осложнений сосудистого доступа при каротидном стентировании трансрадиальным и трансфеморальным доступами.

4. Оценить время флюороскопии, продолжительность процедуры каротидного стентирования в зависимости от сосудистого доступа.

5. Определить предикторы эмболических осложнений при каротидном стентировании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота новых ишемических очагов при каротидном стентировании трансрадиальным доступом не выше, чем при трансфеморальном.

2. Каротидное стентирование трансрадиальным доступом обладает сопоставимой безопасностью по сравнению трансфеморальным доступом.

3. Частота осложнений сосудистого доступа при каротидном стентировании трансрадиальным и трансфеморальным доступами не отличаются.

4. Время флюороскопии при каротидном стентировании трансрадиальным доступом выше чем при трансфеморальном, однако продолжительность процедуры остается сопоставимой.

5. Возраст пациента, II/III тип дуги аорты и пересечение катетером оси дуги аорты являются независимыми предикторами новых ишемических очагов при каротидном стентировании.

Научная новизна исследования

В ходе исследования:

1. Впервые проведено рандомизированное исследование, направленное на изучение частоты возникновения новых ишемических очагов головного мозга по МРТ после каротидного стентирования трансрадиальным и трансфеморальным доступами

2. Впервые установлено что частота возникновения очаговых поражений головного мозга при трансрадиальном доступе не выше чем при трансфеморальном доступе

3. Впервые выполнена сравнительная оценка эффективности каротидного стентирования в зависимости от сосудистого доступа

4. В ходе исследования были получены новые научные знания о влиянии стороны поражения внутренней сонной артерии и сосудистого доступа на частоту возникновения новых очаговых поражений головного мозга.

Практическая значимость и реализация результатов работы

Результаты настоящего исследования демонстрируют эффективность трансрадиального доступа при каротидной ангиопластике со стентированием и сопоставимую безопасность по сравнению с традиционным трансфеморальным доступом. Проведенное исследование показывает целесообразность использования трансрадиального доступа при правосторонних стенозах ВСА, а также важность предоперационной оценки анатомии дуги аорты для выбора сосудистого доступа.

Материалы диссертации использовались для подготовки докладов на всероссийских и международных конференциях по сердечно-сосудистой хирургии и рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению. Диссертационная работа может быть использована для подготовки учебных пособий и методических рекомендаций.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достаточное количество проспективных наблюдений, проведение подробного научного анализа данных с применением современных методов статистического анализа и современного программного компьютерного обеспечения, свидетельствуют о высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на ежегодном конгрессе Европейской ассоциации интервенционных кардиологов «EuroPCR» (Париж, Франция, 2018 г.) и на научно-практической конференции «Шестой ежегодный трансрадиальный эндоваскулярный курс» (Россия, Санкт-Петербург, 2019 г.).

Личный вклад автора

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало в себя анализ литературных источников, отбор, обследование и включение в исследование пациентов. Автором производилось составление электронной базы данных. Занимался ведением пациентов в пред-, интра- и послеоперационном периодах. Автор лично провел статистическую обработку материала, выполнил анализ и дал научную интерпретацию полученных результатов.

Личное участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, подтверждается авторством в публикациях по теме диссертации.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 работы в медицинских журналах России из перечня ВАК, в которых отражены полученные результаты. Основные результаты диссертационного

исследования были представлены на ежегодном конгрессе Европейской ассоциации интервенционных кардиологов «EuroPCR» (Париж, Франция, 2018 г.) и на научно-практической конференции «Шестой ежегодный трансрадиальный эндоваскулярный курс» (Россия, Санкт-Петербург, 2019 г.).

Объем и структура диссертации

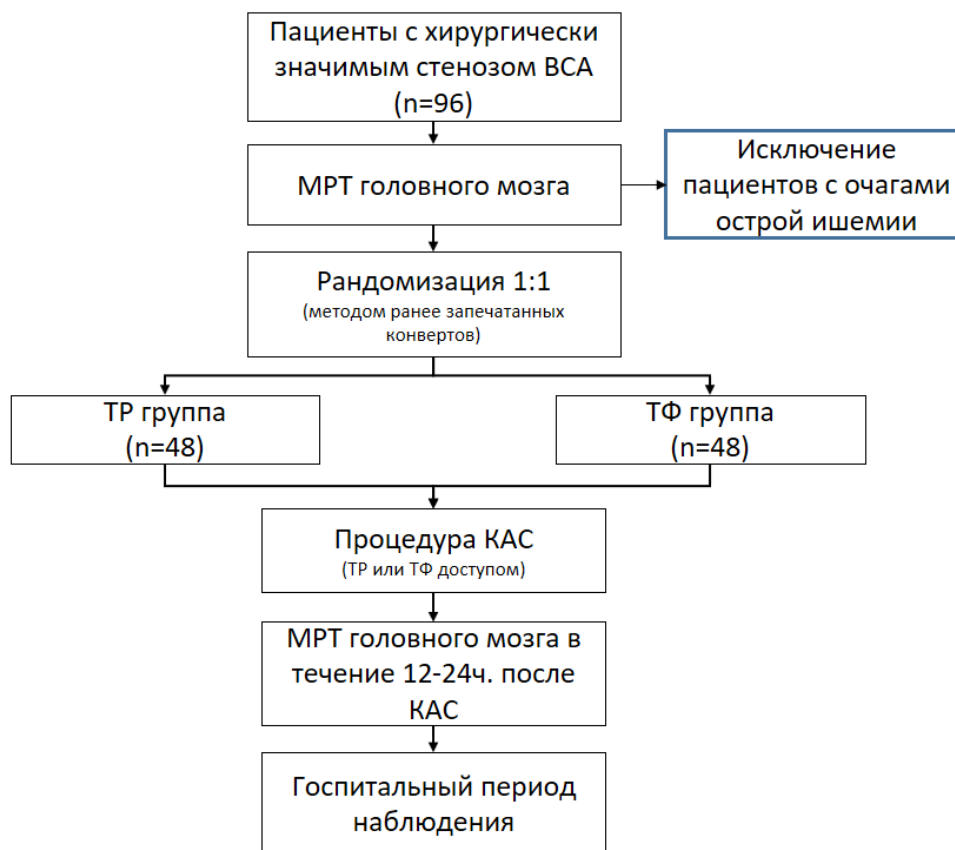
Диссертационная работа оформлена в классическом стиле, изложена на 86 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов обследования, главы результатов, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Указатель литературы содержит 10 отечественных и 98 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 13 таблицами и 9 рисунками.

Содержание диссертационной работы

Данное проспективное, одноцентровое, рандомизированное исследование было проведено в ФБГУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Исследование было зарегистрировано в международном регистре клинических исследований «clinicaltrials.gov», под ID номером NCT02722720.

С января 2015 года по октябрь 2017 года 96 пациентов были включены в исследование. Все пациенты были тщательно информированы и подписали информированное согласие. Далее методом раннее запечатанных конвертов, пациенты были рандомизированы на две группы, относительно выбора сосудистого доступа: в группу КАС трансрадиальным доступом (ТР) и в группу КАС трансфеморальным доступом (ТФ), в соотношении 1:1. (рисунок 1).

Рисунок 1 Дизайн исследования



В исследование были включены пациенты с хирургически значимым стенозом ВСА, в соответствии с рекомендацией Европейского общества кардиологов (Victor Aboyans, et al., 2018). Степень стеноза ВСА у пациентов рассчитывался в соответствии с критериями G. L. Moneta (Moneta G. L. et al., 1993).

Критерии включения были максимально близки к рутинной клинической практики:

- Симптомный стеноз ВСА > 70%;
- Асимптомный стеноз ВСА > 80%;

Критерии исключения из исследования состояли из:

- инсульт, инфаркт миокарда или открытая операция в менее чем 1 месяц;
- предшествующее стентирование целевой ВСА;
- стеноз подключичной артерии или брахиоцефального ствола;
- стеноз подвздошной и/или общей бедренной артерии;
- противопоказания к антиагрегационной / антикоагулянтной терапии;

- отказ пациента от участия в исследовании.

Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования была частота новых ишемических очагов, полученных на МРТ.

Вторичная конечная точка включала МАССЕ (определяемое как смерть, инсульт, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда), сосудистые осложнения, время флюороскопии, продолжительность процедуры, переход в другую группу (конверсия) и количество госпитальных дней.

Определения

Пациенты считались симптомными, если они перенесли ишемический инсульт, ТИА или переходящую слепоту в бассейне стенозированной сонной артерий в течение последних 6 месяцев (DO OLIN J. W., 2007) и считались асимптомными если за последние 6 месяцев цереброваскулярные события на стороне пораженной ВСА не было.

ТИА был определен при возникновении неврологического дефицита, продолжающийся менее 24 часов.

Инсульт определяли, если неврологический дефицит с очаговыми симптомами и признаками, соответствовал зоне мозговой ишемии и продолжающийся > 24 часов.

Немой инсульт / микроэмболические поражения определяли, как признаки церебрального поражения на основе визуализации (МРТ), без истории неврологического дефицита.

Новый ишемический очаг ишемии головного мозга на МРТ был определен как ипсилатеральный, если очаг поражения соответствовал бассейну стентированной сонной артерии, в противном случае он считался контралатеральным. При обнаружении очагов как в ипсилатеральной, так и в контралатеральной зоне у одного пациента, определялся как билатеральный.

Новый ишемический очаг считался единичным, если был ≤ 5 мм, и множественными, если их было больше одного единичного поражения. При обнаружениях очагов размером > 5 мм, очаги считались большими (Jaeger H. J. et al. , 2002).

Инфаркт миокарда считался, при увеличении кардиомаркёров (креатинфосфокиназа – МБ, тропонин) в 3 раза выше верхней границы нормы, в сочетании с ЭКГ – критериями ишемии миокарда или симптомами, характерными для ишемии миокарда.

МАССЕ был определен как смерть, инсульт, ТИА или инфаркт миокарда.

Кровотечение из места доступа определялось согласно критериям TIMI (Rao A. K. et al., 1988).

Процедурный успех определялся как финальный остаточный стеноз менее 30% по данным ангиографии без признаков диссекции.

Методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное общеклиническое и инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы. Общеклинические методы обследования включали сбор жалоб, анамнеза пациента, оценки общего статуса, антропометрии, измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Лабораторное исследование включало следующие анализы: общий анализ крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гематокрит, гемоглобин), биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, КФК, КФК МВ, тропонин), липидный спектр (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды), коагулограмма, группа крови и резус-фактор, реакция Вассермана, общий анализ мочи, маркеры гепатитов В, С и ВИЧ.

Получение образцов крови для биохимических исследований осуществлялось на следующих этапах: 1 – перед эндоваскулярным вмешательством; 2 – на первые сутки после операции.

Концентрация тропонина I в сыворотке крови определялась на иммунохемилюминисцентном анализаторе Architect i2000SR (ABBOTT, США).

Активность КФК и КФК-МВ в сыворотке крови определяли фотометрическим методом согласно рекомендациям производителя, к тест системам СК-Nac и Fluitest СК-МВ (Analyticon, Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60 Prime (ThermoFisher Scientific, Финляндия).

Инструментальные методы

Для решения поставленных задач в нашем исследовании проводился ряд инструментальных исследований, которые включали: дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, при необходимости мультиспиральная компьютерная томография экстрара и интракраниальных артерий, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография головного мозга до и после операции в течение 24ч. Для оценки функции сердечно-сосудистой системы всем пациентам выполнялась электрокардиография, эхокардиография.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось всем больным с применением ультразвуковой системы «Vivid 7» (General Electric, Норвегия). Исследование проводилось линейным датчиком с частотой 12 МГц с применением цветного картирования. С помощью дуплексного сканирования определяли локализацию и протяжённость

атеросклеротических бляшек, процент стенозирования артерии, стабильность бляшки. Рассчитывали степень стеноза луковичи ВСА согласно рекомендациям, NASCET (Moneta G. L. et al., 1993). Для получения информации о состоянии просвета сонной артерии дуплексное сканирование проводили в сагитальной и поперечной плоскостях. О плотности атеросклеротических бляшек судили, сравнивая их с эхогенностью просвета сосуда и адвентицией: при этом эхогенность жидкости принималась как низкая, а эхогенность адвентиции как высокая.

Всем пациентам до и 12 – 24 часа после операции выполнялась МРТ головного мозга. Изображения были получены с помощью 1,5-теслового аппарата Philips Achieva, (Голландия). Пред и постоперационные изображения помимо обычных режимов T1- и T2-взвешенных изображений и FLAIR включала и ДВИ (диффузионно-взвешенное изображение) с автоматическим построением карт измеряемой коэффициента диффузии в протоколе сканирования. Также была проведена оценка, количества, размера и локализации очагов на МРТ.

Электрокардиография выполнялась всем пациентам. Регистрация ЭКГ проводили в 12 отведениях на электрокардиографе «Shiller AT-6» (Шиллер, Швейцария). По данным электрокардиографического исследования определяли наличие ишемических и рубцовых изменений миокарда ЛЖ, нарушения метаболизма и ритма сердца, признаки перегрузки и гипертрофии миокарда ЛЖ.

Всем пациентам проводили ЭхоКГ с цветной доплерографией на ультразвуковом аппарате «VIVID 7 (GE Healthcare, США). Оценивали следующие морфофункциональные параметры сердца: размеры левого и правого предсердий, правого желудочка; конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ (см); конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объем ЛЖ (мл), участки гипо-, дис- и акинезии. Оценка глобальной сократимости ЛЖ проводилась по величине общей фракции выброса (ФВ ЛЖ), которая определялась по формуле:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} * 100\%$$

Функция миокарда оценивалась с помощью двухмерной ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ на основе анализа скоростных, временных и объемных показателей внутрисердечной гемодинамики.

Методы статистической обработки данных

Все статистические анализы были проведены в программе Rstudio (версия 1.0.136 – © 2009–2016 RStudio, Inc., США) и SPSS версия 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). Категориальные переменные представлялись как абсолютные числа с 95% доверительным интервалом, рассчитанным по методу Вильсона, а непрерывные переменные были выражены как

средние (с межквартильным диапазоном). Для определения распределения данных использовался тест Шапиро-Уилка. Бинарные качественные признаки сравнивались при помощи точного теста Фишера, а непрерывные переменные сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого рода менее 5%.

В соответствии с дизайном non-inferiority, нулевая гипотеза исследования заключалась в том, что КАС ТР доступ ассоциировано с более высокой частотой микроэмболических поражений ГМ по сравнению с ТФ доступом. Альтернативная гипотеза заключалась в том, что частота микроэмболических событий при ТР доступе не хуже, чем при ТФ. Нулевая гипотеза тестировалась путем построения двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы абсолютных рисков (первичная конечная точка) «тест группа» (ТР доступ) минус «контроль группа» (ТФ доступ). Расчет выборки был проведен на основе предыдущих публикациях (Bonati L.H., Jongen L.M., Haller S., 2010) где частота новых ишемических очагов по МРТ составляла 50%. В качестве порогового значения (non-inferiority margin) было принято значение 0,2. В итоге при уровне значимости $\alpha = 5\%$ и статистической мощности = 0,8 для отклонения нулевой гипотезы необходимо 46 пациентов в группе. Учитывая минимальные риски отказа пациентов от продолжения участия в исследовании (из-за короткого периода наблюдения) решено было увеличить объём выборки до 48 пациентов на каждую группу.

Для определения предикторов первичной конечной точки (НИО) использовался однофакторный логистический регрессионный анализ исходных, клинических и ангиографических характеристик. Наиболее значимые факторы ($p < 0,2$) были включены в многофакторную модель. Для формулировки окончательной модели была использована процедура пошагового ручного выключения переменных.

Результаты исследования

Всего в исследование было включено 96 пациентов с хирургически значимым стенозом ВСА, пятьдесят восемь пациентов (60%) из них имели симптомный стеноз внутренней сонной артерии $> 70\%$ и тридцать восемь пациентов (40%) асимптомный стеноз $> 80\%$. Достоверной разницы по клинико-демографическим показателям в группах не выявлено (таблица 1). Средний возраст пациентов составил $64,5 \pm 7,4$ лет. В обеих группах преобладали лица мужского пола (83% и 75% в ТР и ТФ группах соответственно).

Таблица 1. Клинико-демографические параметры

Переменные		ТР n = 48	ТФ n = 48	p-value
Возраст		65 ± 7,5	64 ± 7,2	0,472
Мужской пол n (%)		40 (83)	36 (75)	0,452
ИМТ		29,4 ± 4,5	30,7 ± 4,7	0,097
Гипертензия n (%)		43 (90)	48 (100)	0,056
Дислипидемия n (%)		25 (52)	28 (58)	0,682
Сахарный диабет n (%)		13 (27)	14 (29)	>0,999
Заболевания периферических артерий n (%)		22 (46)	14 (29)	0,140
ИБС n (%)		43 (90)	46 (96)	0,435
ПИКС n (%)		25 (52)	20 (42)	0,413
ЧКВ в анамнезе n (%)		41 (85)	40 (83)	>0,999
Инсульт в анамнезе n (%)		11 (23)	9 (19)	0,802
Фибрилляция предсердий n (%)		12 (25)	5 (10)	0,107
ХБП n (%)		7 (15)	14 (29)	0,137
ХОЗЛ n (%)		7 (15)	8 (17)	>0,999
Курение n (%)		18 (38)	19 (40)	>0,999
ХНМК (по Покровскому)	I степень n (%)	11 (23)	7 (15)	0,433
	II степень n (%)	13 (27)	10 (21)	0,633
	III степень n (%)	14 (29)	20 (42)	0,286
	IV степень n (%)	10 (21)	11 (23)	>0,999

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТР – трансрадиальный доступ, ТФ – трансфеморальный доступ, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких, ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения.

Сопутствующая артериальная гипертензия была у 93% пациентов. Диагноз АГ устанавливался согласно классификации ВОЗ, а также «Клинической рекомендаций лечения

пациентов с АГ у взрослых» российского кардиологического общества. Все пациенты с сопутствующей АГ принимали гипотензивную терапию.

Дислипидемия как один из значимых факторов риска атеросклероза был обнаружен у 54% пациентов, без статистической разницы в группах ($p = 0,682$). Для коррекции уровня холестерина все пациенты принимали статины и при необходимости им проводилась корректировка дозировки препаратов или замена на другой липидснижающий препарат.

Пациентов с сопутствующим сахарным диабетом было 28%, при этом достоверной разницы в группах не выявлено ($p > 0,999$). Все эти пациенты до и после процедуры получали дополнительно медикаментозное лечение.

Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование (93%), имели сопутствующую ишемическую болезнь сердца, а половина и вовсе перенесли инфаркт миокарда, без статистически достоверной разницы в группах ($p > 0,05$). Чрескожное коронарное вмешательство, было выполнено 41 пациентом (85%) в группе ТР и 40 пациентам (83%) в группе ТФ доступа ($p > 0,999$).

Частота сопутствующих заболеваний периферических артерий, хронических болезней почек, фибрилляции предсердия и хронических обструктивных заболеваний легких также были сопоставимы в группах ($p > 0,05$).

Степень хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) была оценена по классификации А.В. Покровского (1978г.)

- I степень – асимптомное течение, отсутствие признаков ишемии головного мозга при доказанном гемодинамически значимом стенозе сонных артерий;
- II степень – транзиторная ишемическая атака или преходящие нарушения мозгового кровообращения;
- III степень – дисциркуляторная энцефалопатия, наличие общемозговой неврологической симптоматики без перенесенного очагового дефицита в анамнезе;
- IV степень – остаточный неврологический дефицит после перенесенного ишемического инсульта.

В структуре ХНМК преобладали пациенты с 3 степенью нарушения мозгового кровообращения (35% - дисциркуляторная энцефалопатия). А пациенты с очаговыми неврологическими симптомами ХНМК 4 ст. составили 22% от всей когорты. Достоверной разницы в по степени ХНМК в группах также не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 2. Характеристика поражений и процедурные данные

Анализ по результатам рандомизации (ITT)		ТР (n = 48)	ТФ (n = 48)	p-value
Стеноз ВСА %		74,5 ± 6,9	74,6 ± 7,1	0,490
Правая ВСА n (%)		26 (54)	24 (50)	0,838
Левая ВСА n (%)		22 (46)	24 (50)	0,838
Контралатеральное поражение	Стеноз < 50%	17 (35)	15 (31)	0,829
	Стеноз 50 – 99%	28 (58)	29 (60)	0,999
	Окклюзия n (%)	3 (6)	4 (8)	>0,999
Разомкнутый Виллизиев круг n (%)		24 (50)	27 (56)	0,686
Кальциноз аорты n (%)		4 (8)	8 (16)	0,355
Кальциноз целевой ВСА n (%)		24 (50)	20 (42)	0,539
I тип дуги аорты n (%)		35 (73)	42 (88)	0,123
II-III тип дуги аорты n (%)		13 (27)	6 (12)	0,123
Скорость кровотока (м/с) до стентирования		2,5 ± 0,6	2,62 ± 0,7	0,187
Скорость кровотока (м/с) после стентирования		0,8 ± 0,6	0,75 ± 0,2	0,268
Продолжительность процедуры (мин)		48,5 ± 17,9	49,3 ± 16,5	0,726
Успех пункции n (%)		48 (100)	48 (100)	> 0,999
Стенты с открытой ячейей n (%)		47 (98)	47 (98)	> 0,999
Стенты с закрытой ячейей n (%)		1(2)	1(2)	> 0,999
Конверсия (кроссовер) n (%)		2 (4)	0 (0)	0,117
Время флюороскопии (мин)		13 ± 7	10,4 ± 7	0,011*
Успех процедуры n (%)		46 (96)	48 (100)	0,495
Продолжительность госпитализации (дней)		6,2 ± 2,5	7,1 ± 4,0	0,764
Анализ в зависимости от полученного вмешательства (PP)		ТР (n = 46)	ТФ (n = 50)	p-value

Правая ВСА n (%)	25 (54)	25 (50)	0,688
Левая ВСА n (%)	21 (46)	25 (50)	0,688
Продолжительность процедуры (мин)	47,5 ± 16,5	50,2 ± 17,7	0,407
Время флюороскопии (мин)	12,6 ± 6,6	10,9 ± 7,4	0,049*
Успех процедуры n (%)	46 (100)	50 (100)	> 0,999
Продолжительность госпитализации (дней)	6,3 ± 2,4	7 ± 4,1	0,920

Примечание: ВСА – внутренняя сонная артерия, ТР – трансрадиальный доступ, ТФ – трансфеморальный доступ.

* статистически значимая переменная

Средний стеноз ВСА у пациентов составил 74,5%, без статистически достоверной разницы в группах ($p = 0,490$) (таблица 2).

Частота гемодинамически значимого стеноза контралатеральной ВСА (50 – 99%) составила 28,5%, а частота окклюзии контралатеральной ВСА составила 3,5%.

По данным МСКТ интракраниальных артерий разомкнутый Виллизиев круг выявлен у 51 (53%) пациентов, и встречался одинаково часто в обеих группах ($p = 0,686$).

Кальциноз дуги аорты был также сопоставим в группах ($p = 0,355$) и составил 12,5%. Аналогично кальциноз целевой ВСА был в одинаковой частоте в группах (0,539) и составил 46%.

Распределение сложных анатомий дуги аорты (II / III тип дуги аорты) в группах не имело статистической разницы ($p = 0,123$) и составила 27% и 12% в трансрадиальной и трансфеморальной группах, соответственно.

По данным дуплексного ультразвукового исследования БЦА также проводилось измерение скорости кровотока на месте стеноза ВСА до и после операции. Так по данным УЗИ не было разницы по скорости кровотока ни до ($p = 0,187$) ни после операции ($p = 0,268$) в группах.

Относительно продолжительности операции, что в среднем составила 48,9 минут, куда было включено как пункция артерий по Сельдингеру так и основной этап операции, не было отличий в группах ($p = 0,726$).

Частота конверсии была выше в группе ТР доступа по сравнению с ТФ, однако без достоверной разницы (2 (4%) против 0(0%), $p = 0,117$). У одного пациента в ТР группе из-за выраженного спазма лучевой артерии пришлось сменить доступ на ТФ. Также еще по причине недостаточности поддержки катетера через ТР доступ, процедуру пришлось закончить ТФ доступом.

В отличие от продолжительности операции где в группах не было статистической разницы, при анализе времени флюороскопии мы получили разницу, в группе ТР доступе выше время флюороскопии чем в группе ТФ доступе (13 мин. против 10,4 мин., $p = 0,011$). Вероятно, это связано с технической трудностью катетеризации ОСА ТР доступом.

Продолжительность госпитализации было ниже в ТР группе, однако без статистически достоверной разницы ($p = 0,764$).

Таблица 3. Нежелательные события

Анализ госпитальных осложнений по результатам рандомизации (ITT)	ТР n = 48	ТФ n = 48	p-value
МАССЕ n (%)	6 (12,5)	5 (10)	> 0,999
Смерть n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Инсульт n (%)	1 (2)	1 (2)	> 0,999
ТИА n (%)	5 (10)	4 (8)	> 0,999
Инфаркт миокарда n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Осложнения сосудистого доступа n (%)	0 (0)	1 (2)	> 0,999
Псевдоаневризма n (%)	0 (0)	1 (2)	> 0,999
Забрюшинная гематома n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Наружное кровотечение n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Диссекция / тромбоз n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Анализ новых ишемических очагов на МРТ по результатам рандомизации (ITT)			
Новые ишемические очаги n (%)	24 (50)	25 (52)	> 0,999
Малые / единичные n (%)	6 (13)	10 (21)	0,412
Множественные n (%)	17 (35)	14 (29)	0,663
Большие / единичные n (%)	1 (2)	1 (2)	> 0,999
Ипсилатеральные n (%)	22 (46)	20 (42)	0,837
Контралатеральные n (%)	1 (2)	1 (2)	> 0,999
Билатеральные n (%)	1 (2)	4 (8)	0,361

Анализ госпитальных осложнений в зависимости от полученного вмешательства (РР)	ТР n = 46	ТФ n = 50	p-value
МАССЕ n (%)	6 (13)	5 (10)	> 0,999
Смерть n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Инсульт n (%)	1 (2)	1 (2)	> 0,999
ТИА n (%)	5 (11)	4 (8)	> 0,999
Инфаркт миокарда n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Осложнения сосудистого доступа	0 (0)	1 (2)	> 0,999
Псевдоаневризма n (%)	0 (0)	1 (2)	> 0,999
Забрюшинная гематома n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Наружное кровотечение n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Диссекция / тромбоз n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Анализ новых ишемических очагов по данным ДВИ МРТ в зависимости от полученного вмешательства (РР)			
Новые ишемические очаги n (%)	23 (50)	26 (52)	> 0,999
Малые / единичные n (%)	5 (11)	11 (22)	0,412
Множественные n (%)	17 (37)	14 (28)	0,388
Большие / единичные n (%)	1 (2)	1 (2)	> 0,999
Ипсилатеральные n (%)	21 (46)	21 (42)	0,837
Контралатеральные n (%)	1 (2)	1 (2)	> 0,999
Билатеральные n (%)	1 (2)	4 (8)	0,363

Примечание: ТИА – транзиторная ишемическая атака, МАССЕ – большие коронарные и цереброваскулярные события.

Транзиторная ишемическая атака с полным разрешением симптомов в течение 12 часов возникла у 4 (8%) пациентов в ТФ – группе против 5 (10%) пациентов в ТР – группе ($p > 0,999$). Не было разницы в группах по частоте возникновения инсульта (1 (2%) в ТР – группе против 1 (2%) в ТФ – группе, $p > 0,999$). Также не было получено достоверной разницы по частоте МАССЕ в группах (12,5% в ТР группе и 10% в ТФ группе, $p > 0,999$) (таблица 3).

Осложнения сосудистого доступа возникли у одного пациента в группе ТФ – доступа (псевдоаневризма на месте сосудистого доступа, успешно пролеченная длительной компрессией под контролем УЗИ) и не было в группе ТР – доступа (0% против 2%, $p > 0,999$).

1.1 Анализ первичной конечной точки

Частота новых ишемических очагов на ДВИ МРТ в группах ТР и ТФ составила 50% и 52% соответственно, разница абсолютных рисков составила – 2% (ДИ-95 [-0,21; 0,17]; $p(\text{non-inferiority}) = 0,03$; $p > 0,999$) (рисунок 2, таблица 3). При КАС ТФ – доступом билатеральные эмболические поражения головного мозга встречались чаще, чем при КАС ТР – доступом, однако не имело статистически значимой разницы ($p = 0,361$). Локализация и тип новых ишемических очагов представлены на рисунках 3 и 4.

Рисунок 2. Частота новых ишемических очагов

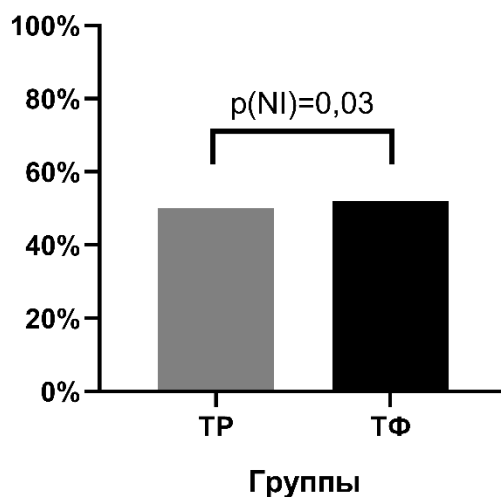


Рисунок 3. Характеристика новых ишемических очагов

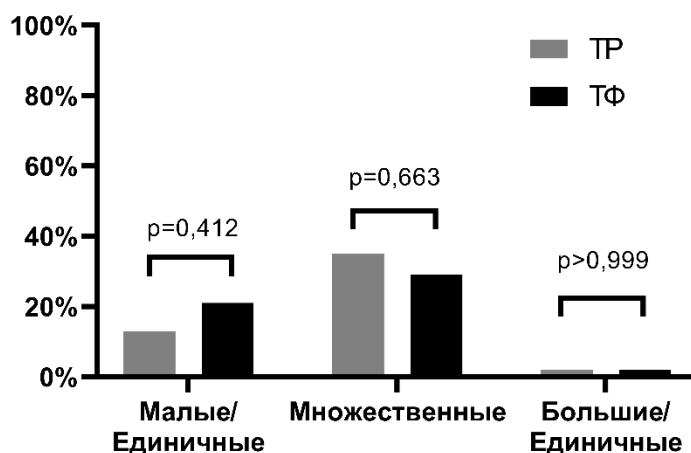
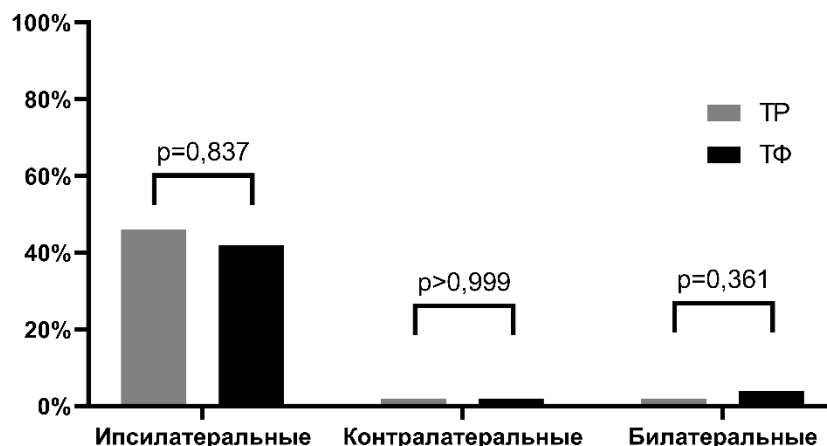


Рисунок 4. Локализация новых ишемических очагов



Предикторы новых ишемических поражений головного мозга

Всего в исследование было включено 96 пациентов с гемодинамическими значимыми стенозами ВСА. Кумулятивная частота новых ишемических очагов после КАС, по данным ДВ-МРТ составила 51% (49/96). Из них 2% с неврологическим дефицитом (ишемический инсульт) и 49% без неврологической симптоматики (немой инсульт).

Для анализа предикторов НИО, всего было проанализировано 40 клиничко-демографических, инструментальных и интраоперационных переменных.

По результатам однофакторного регрессионного анализа, 6 предикторов (возраст, мужской пол, гипертензия, ЧТКА в анамнезе, пересечение дуги аорты и II/III тип дуги аорты) были включены в многофакторную модель (таблица 4). На основе конечного многофакторного анализа было получено, что возраст, пересечение катетером оси дуги аорты (рисунок 5) и II/III тип аорты являются независимыми предикторами новых ишемических очагов после КАС (таблица 4).

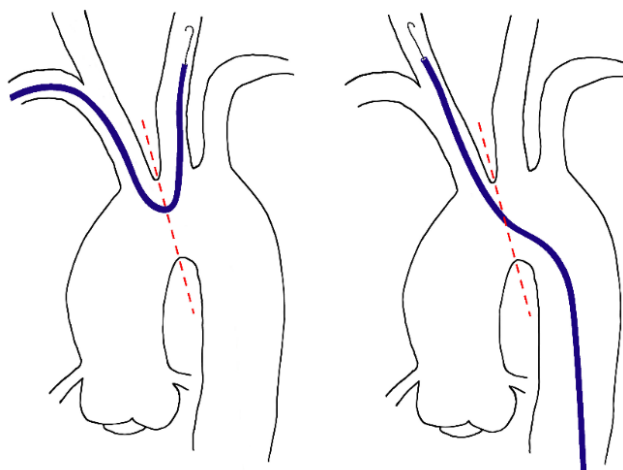
Таблица 4. Логистическая регрессия

Переменные	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p-value	ОШ	95% ДИ	p-value
Возраст	1,079	[1,018 – 1,145]	0,011	1,078	[1,012 – 1,148]	0,020

Пол муж.	0,485	[0,174 – 1,348]	0,165	-	-	-
Гипертензия	4,465	[0,480 – 41,509]	0,188	-	-	-
ЧТКА в анамнезе	2,378	[0,746 – 7,580]	0,143	-	-	-
Пересечение катетером оси дуги аорты	2,559	[1,123 – 5,832]	0,025		[1,130 – 2,726]	0,026
II/III тип дуги аорты	3,360	[1,101 – 10,250]	0,033	3,362	[1,044 – 10,823]	0,042

Примечание: ОШ – отношение шансов, ВСА – внутренняя сонная артерия, ЧТКА – чрескожная коронарная ангиопластика.

Рисунок 5. Схема пересечения катетером оси дуги аорты



Выводы

1. Частота возникновения новых ишемических очагов головного мозга при каротидном стентировании трансрадиальным доступом не выше, чем при каротидном стентировании трансфеморальным доступом (50% и 52%, соответственно, $p(\text{NI}) = 0,03$).
2. При каротидном стентировании трансрадиальным доступом по сравнению с трансфеморальным доступом не было получено достоверной разницы по частоте МАССЕ (12.5% против 10%; $p > 0,999$).

3. При каротидном стентировании трансрадиальным доступом по сравнению с трансфеморальным доступом не было получено достоверной разницы по частоте осложнений сосудистого доступа (0 против 2%; $p > 0,999$).
4. Время флюороскопии при каротидном стентировании трансрадиальным доступом выше чем при трансфеморальном доступе ($13,7 \pm 7$ против $10,4 \pm 7$; $p = 0,011$), однако продолжительность операции в группах не отличаются ($48,5 \pm 17,9$ против $49,3 \pm 16,5$; $p = 0,726$).
5. Возраст пациента (ОШ 1,08), II/III типы дуги аорты (ОШ 3,4) и пересечение катетером оси дуги аорты (ОШ 2,726) являются независимыми предикторами новых ишемических очагов при каротидном стентировании.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется всем пациентам проводить предоперационную оценку анатомии дуги аорты перед КАС.
2. При проведении КАС у пациентов с правосторонним поражением ВСА рекомендуется использовать в качестве первичного сосудистого доступа радиальную артерию, особенно у пациентов с II/III типом дуги аорты.
3. Рекомендуется избегать излишней манипуляции катетером и проводником как на дуге аорты, так и в его ветвях.
4. Рекомендуется проводить вмешательство на левой ВСА, ТФ доступом.

Публикации по теме диссертации

1. Малаев Д.У., Кретов Е.И., Байструков В.И., Прохорихин А.А., Бойков А.А. **КАРОТИДНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ ТРАНСРАДИАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ.** *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(4):112-120. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-112-120>
2. Малаев Д.У., Кретов Е.И., Байструков В.И., Найденов Р.А., Прохорихин А.А., Бойков А.А. **ТРАНСРАДИАЛЬНЫЙ И ТРАНСФЕМОРАЛЬНЫЙ ДОСТУП ПРИ КАРОТИДНОМ СТЕНТИРОВАНИИ С АКЦЕНТОМ НА ДИАГНОСТИКУ МИКРОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОЧАГОВ НА ДВ МРТ (ТАСТИЛЕ TRIAL).** *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(3):83-93. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-83-93>

3. Малаев Д. У., Редькин Д. А., Байструков В. И., Прохорихин А. А., Бойков А. А., Кретов Е. И. Комбинированное использование проксимального и дистального защитных устройств при каротидном стентировании: клинический случай. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019;23(2):73-79. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-2-73-79>
4. Малаев Д. У., Бойков А. А., Прохорихин А. А., Таркова А. Р., Байструков В. И., Фатуллоева Ш. Ш., Кретов Е. И. Предикторы эмболических осложнений при каротидном стентировании (TACTILE trial). Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(1):28-36. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-28-36>

Соискатель

Малаев Д.У.