

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Серия

«Библиотека ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России»

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДЕНЕРВАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Методические рекомендации
под редакцией О.М. Драпкиной

Руденко Б.А.
Фещенко Д.А.
Шаноян А.С.

МОСКВА
2020

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины»

Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шаноян А.С.

**ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДЕНЕРВАЦИИ
ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Методические рекомендации

под редакцией О.М. Драпкиной

**МОСКВА
2020**

Авторы:

д.м.н. Руденко Б.А., Фещенко Д.А., к.м.н. Шаноян А.С.

Рецензенты:

— доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России Попов Вадим Анатольевич

— доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России Явелов Игорь Семёнович

Эндоваскулярные методы денервации легочных артерий в лечении пациентов с легочной гипертензией: пособие/Б.А. Руденко, Д.А. Фещенко, О.М. Шаноян. Под ред. Драпкиной О.М. М.: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. 66 с., 12 илл.

В настоящем руководстве обобщены доступные на сегодняшний день сведения о вкладе симпатической нервной системы в патогенезе ЛГ, анатомо-топографические особенности периферического отдела симпатической нервной системы (рецепторы, нервные пучки, ганглии) в структуре сосудистой стенки легочных артерий и периваскулярного пространства.

Отдельными главами представлено описание оригинальных методик выполнения радиочастотной абляции и криоденервации легочных артерий, разработанных на базе ФГБУ «НМИЦ ТГМ» Минздрава России, а также результаты клинических исследований, которые нашли положительный отклик у мирового научного сообщества.

Пособие предназначено кардиологам, терапевтам, специалистам по рентген-хирургическим методам диагностики и лечения, сердечно-сосудистым хирургам.

Пособие утверждено к публикации Ученым Советом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №7 от 24.11.2020 г.

Оглавление

Список сокращений	
Введение	
Глава 1. Классификация и механизмы развития легочной гипертензии	6
Глава 2. Роль симпатической нервной системы в патогенезе ЛГ	22
Глава 3. Симпатическая иннервация легочной артериальной сети. История развития метода денервации легочных артерий	29
Глава 4. Современные методы лечения вторичной ЛГ (радиочастотная абляция и криоденервация ЛА)	36
Глава 5. Собственный опыт применения эндоваскулярных методов денервации ЛА в лечение легочной гипертензии различного генеза: радиочастотная абляция и криоденервация	42
5.1. Отбор пациентов	42
5.2. Методика выполнения радиочастотной абляции легочных артерий	46
5.3. Методика выполнения криоденервации легочных артерий	48
5.4. Особенности периоперационного ведения пациентов	50
5.5. Критерии эффективности операции катетерной денервации легочных артерий	52
5.6. Результаты собственных исследований	54
5.6.1. Результаты лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с помощью радиочастотной абляции легочных артерий	54
5.6.2. Результаты лечения легочной гипертензии вследствие патологии левых камер сердца с помощью криоденервации легочных артерий	56
Заключение	60

Список сокращений

ДЗЛА	–	давление заклинивания легочной артерии
ДЛА	–	денервация легочных артерий
дДЛА	–	диастолическое давление в легочной артерии
ДПГ	–	диастолический пульмональный градиент
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
КПОС	–	катетеризация правых камер сердца
ЛА	–	легочные артерии
ЛАГ	–	легочная артериальная гипертензия
ЛГ	–	легочная гипертензия
ЛЖ	–	левый желудочек
ЛС	–	легочный ствол
ЛСС	–	легочное сосудистое сопротивление
МНО	–	международное нормализованное отношение
ПЖ	–	правый желудочек
РКИ	–	рандомизированном контролируемом исследовании
РЧА	–	радиочастотная абляция
СВ	–	сердечный выброс
сДЛА	–	систолическое давление в легочной артерии
СН	–	сердечная недостаточность
СНС	–	симпатическая нервная система
срдЛА	–	среднее давление в легочной артерии
ТПГД	–	транспульмональный градиент давления
ТШХ	–	тест с шестиминутной ходьбой
ФВ	–	фракция выброса
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ	–	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭХОКГ	–	трансторакальная эхокардиография

Введение

Развитие вторичной легочной гипертензии (ЛГ) различной этиологии (посттромбоэмболическая, на фоне левожелудочковой недостаточности и др.) существенно ухудшает прогноз заболевания и повышает риск декомпенсации сердечной недостаточности (СН). Существующая на сегодняшний день медикаментозная терапия не оказывает достоверного влияния на отдаленную выживаемость и обладает существенными ограничениями (побочные эффекты, высокая стоимость и др.). Деструкция вегетативных симпатических ганглиев (или т.н. денервация легочных артерий (ДЛА)), находящаяся в проксимальном отделе легочного артериального русла, является совершенно новым и перспективным направлением в малоинвазивной хирургии. В экспериментальных и первых клинических исследованиях было доказано, что успешно выполненная ДЛА приводит к снижению давления и периферического сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения. Тем не менее, технические вопросы осуществления катетерной денервации и ее методология пока находятся на этапе становления. Отдаленные результаты и влияние подобной процедуры на клиническую симптоматику и прогноз остаются малоизученными.

Глава 1. Классификация и механизмы развития легочной гипертензии

ЛГ – это клинический синдром, характеризующийся хроническим прогрессирующим повышением давления в системе легочного кровообращения, который в отсутствие явных причин, факторов риска и ассоциированных клинических состояний может выступать в качестве самостоятельного заболевания (идиопатическая ЛГ), но чаще всего носит вторичную природу, являясь следствием сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний (так называемая вторичная ЛГ). В последние годы термин «вторичная» ЛГ стал реже появляться в научной литературе, и на симпозиуме в Эвиане (Франция) в 1998 г. экспертами было принято решение отказаться от его использования. Причиной этому послужило объединение под этим термином очень разнообразных заболеваний и патологий с различными подходами к диагностике и лечению.

Новая клиническая классификация выделяет 5 основных групп ЛГ с учетом патоморфологических и клинических особенностей течения (таблица 1). (1,2)

Таблица 1. Клиническая классификация

1. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1 Идиопатическая
- 1.2 Наследственная
 - 1.2.1 Мутация BMP2
 - 1.2.2 Другие мутации
- 1.3 Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1.4 Ассоциированная с:
 - 1.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.2 ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3 Портальной гипертензией
 - 1.4.4 Врожденными пороками сердца (табл. 6)
 - 1.4.5 Шистосомозом

1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз

- 1'.1 Идиопатическая
- 1'.2 Наследственная
 - 1'.2.1 eIF2AK4 мутация
 - 1'.2.2 Другие мутации

- 1'.3 Индуцированная приемом лекарств, токсинов и радиацией
- 1'.4 Ассоциированная с:
 - 1'.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани
 - 1'.4.2 ВИЧ-инфекцией

1''. персистирующая ЛГ новорожденных

2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца

- 2.1 Систолическая дисфункция ЛЖ
- 2.2 Диастолическая дисфункция ЛЖ
- 2.3 Клапанные пороки
- 2.4 Врожденная/приобретенная обструкция входного/выходного тракта ЛЖ и врожденные кардиомиопатии
- 2.5 Врожденные/приобретенные стенозы легочных вен

3. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии

- 3.1 Хроническая обструктивная болезнь легких
- 3.2 Интерстициальная болезнь легких
- 3.3 Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентами
- 3.4 Нарушения дыхания во время сна
- 3.5 Альвеолярная гиповентиляция
- 3.6 Хроническое пребывание в условиях высокогорья
- 3.7 Пороки развития легких

4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другие виды обструкции легочной артерии

- 4.1 Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
- 4.2 Другие виды обструкции легочной артерии:
 - 4.2.1 Ангиосаркома
 - 4.2.2 Другие внутрисосудистые опухоли
 - 4.2.3 Артериит
 - 4.2.4 Врожденные стенозы легочных артерий
 - 4.2.5 Паразиты (гидатидиоз)

5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами

- 5.1 Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
- 5.2 Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз

- 5.3 Метаболические заболевания: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
- 5.4 Другие: опухолевая тромботическая микроангиопатия легких, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность (с/без диализа), сегментарная легочная гипертензия

Сокращения: BMP2 — рецептор 2 типа костного морфогенного протеина, eIF2AK4 — эукариотический иницирующий трансляцию фактор 2 альфа киназы 4, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек.

Группа 1. Легочная артериальная гипертензия

Под термином легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) понимают группу редких заболеваний, характеризующихся наличием прекапиллярной ЛГ, сходной клинической картиной и морфологическими изменениями на микроциркуляторном русле при отсутствии других причин для ее возникновения, таких как заболевания легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) или других редких заболеваний. К таким заболеваниям относят идиопатическую ЛГ, наследуемые формы ЛГ; ЛАГ, индуцированную приемом лекарственных препаратов и токсинов, а также наличием системных заболеваний соединительной ткани, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, врожденными пороками сердца, шистосомоза, хронической гемолитической анемией и персистирующей ЛГ новорожденных (1,2).

Генетическое картирование семей со случаями идиопатической ЛГ позволило выделить ряд генов, мутации в которых ассоциированы с высоким риском развития ЛГ. Чаще всего мутации обнаруживали в гене BMP2, кодирующем белок рецептора 2 типа морфогенеза кости, относящегося к семейству трансформирующего фактора роста β (3,4). Белки морфогенеза кости, связываясь с рецепторами 2 типа, вызывают ингибирование сосудистой пролиферации гладкомышечных клеток, а также апоптоз других клеток. Измененная вследствие мутации структура белка рецептора нарушает механизм пролиферации клеток, приводя к формированию тяжелых поражений сосудистой стенки на уровне капилляров. Первоначально развивается гипертрофия мышечного слоя, в дальнейшем патологический процесс затрагивает внутренний слой – интиму, вызывая ее гиперплазию. У 5 % пациентов

обнаруживают мутации в других генах, в частности наиболее изучен ген, кодирующий синтез белка рецептора 1 типа трансформирующего фактора роста β - активин-подобной киназы – AKL1. Для пациентов с подтвержденными мутациями в аллелях генов BMP2 и AKL1 характерны высокие цифры легочного-сосудистого сопротивления (5-7). Стоит отметить, что в большинстве случаев ЛАГ не имеет известных генетических триггеров.

Знания о патологических процессах, лежащих в основе развития ЛАГ, продолжают пополняться с каждым годом. Для всех заболеваний, входящих в группу ЛАГ, характерна схожая патоморфологическая картина: тотальное поражение всех слоев сосудистой стенки с формированием панвакулопатии с преимущественным поражением дистального русла, а именно легочных артерий (ЛА) мышечного типа, которые участвуют в регуляции общего легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Ключевую роль в патогенезе ЛГ играет эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению вазомоторной функции сосудов с преобладанием вазоконстрикции. Именно эти изменения обуславливают терапевтический эффект одобренных к применению ЛАГ-специфических лекарственных средств (8,9). К препаратам с доказанной эффективностью относятся антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, активаторы растворимой гуанилатциклазы и простаноиды.

Как было ранее сказано, при ЛАГ в первую очередь поражаются артерии, однако при ряде заболеваний в патологический процесс может вовлекаться и венозное русло. Однако схожая клиническая картина и гемодинамический профиль позволяет отнести легочную вено-окклюзионную болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз к группе 1. Однако гораздо худший прогноз и высокий процент осложнений при назначении таргетной терапии требует выделения этих заболеваний в отдельную подгруппу (10).

Более того, необходимо понимать, что прогноз при ЛГ неблагоприятный и в большей степени определяется состоянием правого желудочка, а не уровнем давления в легочной артерии.

Нарушение метаболизма и структуры митохондрий, воспаление и нарушение регуляции факторов роста приводят к пролиферативному, устойчивому к апоптозу состоянию. Основные патологические изменения касаются эндотелиальных и гладкомышечных клеток интимы и среднего слоя сосудистой стенки ЛА, а также непосредственного

периваскулярного пространства. В котором преобладают фибробласты и мигрирующие циркулирующие клетки, включая воспалительные клетки и клетки-предшественники [11].

Группа 2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Одной из самых распространенных причин повышения давления в легочной артерии является патология левых отделов сердца. Эта группа поражений весьма многочисленна и составляет 95% среди всех заболеваний, сопровождающих легочную гипертензию (ЛГ) [12]. Она включает в себя заболевания, сопровождающиеся систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ); поражения митрального и аортального клапанов сердца; врожденную и приобретенную обструкцию выносящего тракта ЛЖ и др. ЛГ развивается у 79 % больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в том числе у значительной части пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, у лиц с артериальной гипертензией, в 73 % случаев заболеваний митрального клапана и в 30 — 55 % — при аортальном стенозе [13, 14, 15]. При этом развитие ЛГ на фоне ХСН существенно ухудшает прогноз заболевания и повышает риск декомпенсации сердечной недостаточности.

Несмотря на свою высокую распространенность и медико-социальную значимость, в мировой литературе недостаточно информации об особенностях лечения и профилактики данной патологии. Существующая на сегодняшний день специфическая для ЛГ терапия, включающая в себя антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, была разработана для лечения ЛАГ (ЛГ 1 группы), как прогностически неблагоприятного заболевания, уносящего жизни молодого населения. Однако, согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, использование этих препаратов при лечении пациентов с ЛГ 2 группы не рекомендуется ввиду отсутствия достоверного влияния на гемодинамические параметры, клинические проявления и отдаленную выживаемость [1]. Поэтому основные усилия ученых всего мира направлены на поиск новых методов лечения.

В последние годы исследователи большое внимание стали уделять механизму развития ЛГ, обусловленной патологией левых отделов сердца. Принципиальным отличием этой группы ЛГ от остальных групп является наличие так называемой посткапиллярной (венозной)

гипертензии. Вследствие клапанной патологии (митральная или аортальная недостаточность/стеноз), систолической или диастолической дисфункции ЛЖ происходит повышение давления в левом предсердии (давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≥ 15 мм рт. ст.), что в свою очередь в виду замкнутости системы малого круга кровообращения приводит к венозному застою. Чтобы обеспечить достаточный уровень легочного кровотока и снизить риск возможного интерстициального отека пропорционально возрастает давление в легочной артерии. Необходимый для перфузии уровень легочного кровотока поддерживается за счет транспульмонального градиента давления (ТПГД), который представляет собой разницу СДЛА и ДЗЛА. В норме его уровень не превышает 12 мм рт. ст.

Однако его значения сильно зависят от изменений сердечного выброса и давления в левом предсердии. Поэтому был предложен новый гемодинамический маркер – диастолический пульмональный градиент (ДПГ), который определяется как разница между диастолическим давлением в легочной артерии (дДЛА) и давлением заклинивания легочных капилляров (ДЗЛА). При повышении ДГД ≥ 7 мм рт. ст. можно предполагать наличие ремоделирования легочных сосудов у пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ [16]. ДГД менее чувствителен к изменениям объемной нагрузки, тем самым служит надежным маркером прекапиллярного ремоделирования легочных сосудов у пациентов с ЛГ 2 группы [17]. У пациентов этой группы повышенный уровень ДГД ассоциирован с неблагоприятным исходом.

Назначение адекватной медикаментозной терапии с целью снижения пред- и постнагрузки на ЛЖ при ХСН, хирургическая коррекция клапанных пороков должны приводить к нормализации давления в ЛА. Однако в ряде случаев, несмотря на принятые меры, сохраняется легочная гипертензия. При детальном изучении данных пациентов оказалось, что в поддержании повышенного давления ключевую роль играет прекапиллярный компонент. При этом повышение давления в левом предсердии и давлением в легочных «капиллярах», сопровождающееся значительным ростом ЛСС (>3 ед. Вуд), приводит к резкому непропорциональному повышению давления в ЛА. Такая форма посткапиллярной ЛГ, сходная с прекапиллярной, получила название реактивной, или непропорциональной. Патогенетическим обоснованием данных изменений может служить вазоконстрикция, которая яв-

ляется проявлением эндотелиальной дисфункции, спровоцированной длительно персистирующей локальной альвеолярной гипоксией. При развитии эндотелиальной дисфункции активность сосудосуживающих медиаторов (эндотелина, простагландинов) резко повышается, одновременно снижается синтез релаксирующих факторов (оксида азота и др.), возникает ремоделирование сосудистой стенки. Схожие патогенетические изменения наблюдаются при развитии ЛАГ.

За последние несколько лет были инициированы несколько исследований, оценивающих эффективность легочных вазодилататоров (антагонисты рецепторов эндотелина, аналоги простагландина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5) в лечении реактивной формы ЛГ 2 группы. Однако в этих исследованиях, конечными точками которых являлись продолжительность жизни, пройденная дистанция по тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ), уменьшение клинических признаков СН, величина сердечного индекса, госпитализация по поводу СН, общая смертность, были продемонстрированы отрицательные результаты их применения [18-22]. Только два небольших исследования с участием менее 40 больных в каждом демонстрировали положительный результат применения Силденафила в дозах 25 — 75 мг в сутки [23, 24].

Группа 3. ЛГ вследствие заболеваний легких или гипоксии

Течение многих хронических заболеваний легких может осложниться развитием ЛГ. Основной причиной развития этой формы ЛГ является альвеолярная гипоксия. В данную группу входят следующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), интерстициальные заболевания легких, нарушение дыхания во время сна, синдром альвеолярной гиповентиляции и ЛГ вследствие длительного пребывания на большой высоте, или т.н. высокогорная ЛГ. В 2013 году эта группа была дополнена заболеваниями легких, при которых сочетаются обструктивный и рестриктивный компоненты: хронические бронхоэктазы, кистозный фиброз и синдром легочного фиброза и эмфиземы [1].

По данным систематического обзора нескольких исследований среди пациентов с ХОБЛ распространенность ЛГ составляет 10-30% [25]. Распространенность ЛГ при идиопатическом фиброзе у отдельных групп пациентов может достигать 85% [26]. При нарушении дыхания во сне встречаемость ЛГ колеблется в пределах 17-53%. [27,28].

Стоит отметить, что для этой группы ЛГ характерно умеренное повышение срдЛА (меньше 35 мм рт. ст.). Однако есть небольшой процент пациентов, у которых наблюдается диспропорциональное повышение ДЛА в независимости от тяжести основного заболевания. И в этом случае необходимо заподозрить наличие параллельно протекающей ЛАГ или ХТЭЛГ.

Терапия ЛГ 3 группы в первую очередь направлена на лечение основного заболевания. Эффективную терапию следует начинать на ранних стадиях заболевания до того, как возникнут необратимые изменения в легочной сосудистой сети. После того, как установлена причина, в лечении могут применяться специальные интервенционные методы, либо медикаментозная или общая поддерживающая терапия.

Использование СИПАП-терапии у пациентов с обструктивным апноэ сна значительно снижает срдЛА, что позволяет предполагать потенциальную обратимость ЛГ при данном заболевании [29,30]. Считается, что ингаляционные вазодилататоры улучшают вентиляционно-перфузионное соотношение у пациентов с ХОБЛ за счет улучшения перфузии в хорошо вентилируемых областях легких, прежде всего в верхушечных сегментах [31]. Предварительные результаты использования ингаляционного илопроста, аналога простагландина, выглядят многообещающими, несмотря на необходимость частых ингаляций. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном на пациентах с ХОБЛ, назначение бозентана, антагониста рецептора эндотелина-1 и традиционно используемого препарата для лечения ЛАГ, отрицательно сказывалось на газообмене [32]. Несмотря на эти неутешительные результаты, ЛАГ-специфические препараты могут быть эффективны у пациентов с ХОБЛ при относительно сохраненной функции легких и диспропорционально высокой ЛГ (срдЛА>35-40 мм рт.ст.) [33]. Однако необходимы дополнительные клинические испытания для оценки эффективности лечения в этой конкретной подгруппе пациентов.

До недавнего времени единственным методом лечения ЛГ было назначение ингаляций кислорода. Как показало исследование, его длительное применение частично уменьшает прогрессирование ЛГ при ХОБЛ. Тем не менее, в редких случаях ДЛА возвращается к нормальным значениям, а структурные изменения легочных сосудов устойчиво не подвергаются обратному ремоделированию [34].

Группа 4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ХТЭЛГ является следствием серии патологических событий, включающих в себя обструкцию артериального русла тромбоэмболическим материалом, вторичный тромбоз *in situ* в непораженных участках, иммунную реакцию с активацией синтеза провоспалительных цитокинов и дистальную ангиопатию. Это относительно редкое заболевание, вероятность возникновения которого после эпизода острой тромбоэмболии не превышает 10% [1]. Однако существует предположение, что распространенность ХТЭЛГ значительно больше, так как у 30-50% больных отсутствуют тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе [35,36].

Всем пациентам, у которых диагностирована ХТЭЛГ, в качестве поддерживающей терапии в независимости от метода лечения (тромбэндартэктомиа из ЛА, баллонная ангиопластика ЛА) назначается пожизненная антикоагулянтная терапия, цель которой снизить риск повторных тромбоэмболий и предотвратить формирование локальные (*in situ*) тромбозов. Долгое время в качестве антикоагулянта применялся антагонист витамина К (Варфарин), однако по причине хорошо известных ограничений, связанных с его применением, клиницисты стали отдавать предпочтение новым пероральным антикоагулянтам. К поддерживающей терапии также относятся диуретическая терапия и ингаляции кислорода, назначение которых оправдано при развитии гипоксемии и сердечной недостаточности.

Из всех доступных лекарственным препаратов наибольшую доказательную базу и высокий класс рекомендаций получил препарат риоцигуат, первый представитель из группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Риоцигуат стал препаратом выбора для лечения неоперабельной и остаточной/рецидивирующей ХТЭЛГ благодаря убедительным результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования CHEST-1, а также открытого исследования с долгосрочным наблюдением CHEST-2.

Хирургическое лечение в виде тромбэндартэктомии из легочной артерии является методом выбора при проксимальном типе поражения с вовлечением крупных артерий и имеет наивысший класс рекомендаций [1]. Однако приблизительно треть пациентов с ХТЭЛГ считаются неоперабельными в виду диффузного дистального поражения и коморбидности. Не менее важное значение имеет и тот факт, что

в 30% случаев при успешно проведенном хирургическом лечении в послеоперационном периоде сохраняется ЛГ, значимо ухудшающая отдаленный прогноз [37].

В качестве малоинвазивного хирургического лечения была предложена баллонная ангиопластика. Этот метод эффективен и безопасен, если выполняется в экспертных центрах, специализирующихся на лечении ЛГ. Однако, как и в случае с открытой хирургией, не лишен недостатков, в первую очередь, имеются высокие риски реперфузионного отека легочной ткани при реканализации пораженных сегментов, механизм которого остается не до конца ясным. С целью снижения риска реперфузионного отека легких баллонную ангиопластику проводят в несколько этапов на протяжении нескольких недель. Один этап ограничивается вмешательством в пределах не более 2 легочных сегментов.

Группа 5. Легочная гипертензия неизвестного или смешанного генеза

ЛГ с неизвестного или смешанного генеза (группа 5) включает в себя несколько заболеваний с многофакторными этиопатогенетическими механизмами, которые могут включать в себя легочную вазоконстрикцию, пролиферативную васкулопатию, внешнюю компрессию, внутреннюю окклюзию, СН с высоким СВ, сосудистую облитерацию и левожелудочковую СН.

Все заболевания, входящие в эту группу, можно объединить в 4 подгруппы

1. Гематологические заболевания (миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
2. Системные нарушения (васкуляиты, саркоидоз, гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз)
3. Метаболические нарушения (болезнь Гоше, патология щитовидной железы)
4. Другие состояния со смешанным генезом ЛГ (компрессия легочных сосудов, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность на этапе гемодиализа)

Эти пациенты нуждаются в тщательном обследовании. Лечение должно проводиться по основному диагнозу; лечение самой ЛГ является вторичным. РКИ с применением ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ЛГ 5 группы отсутствуют.

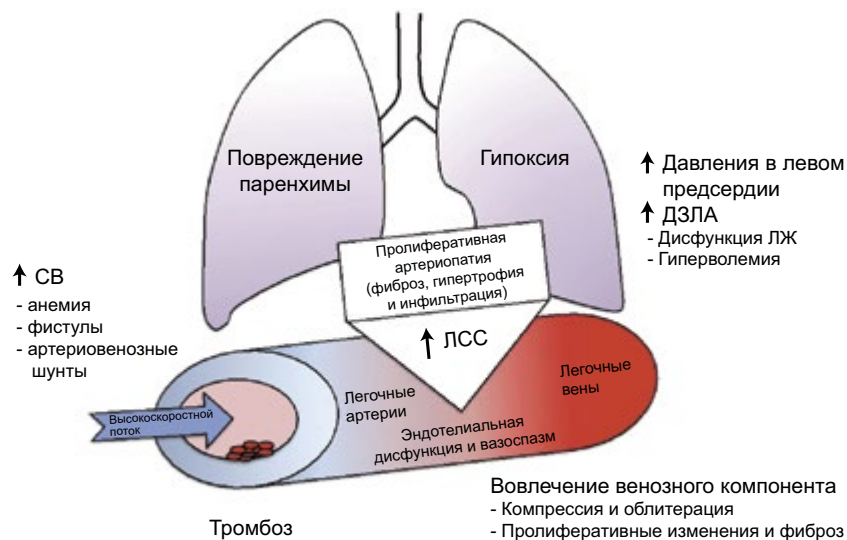


Рисунок 1. Патогенез ЛГ смешанного генеза

Гемодинамическая классификация

Наиболее четкое патофизиологическое и клиническое определение ЛГ было дано в рекомендациях по лечению и диагностики ЛГ Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, вышедших в 2015 году [1]: ЛГ — это патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., измеренное в покое с помощью катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Определение данного критерия диагностики ЛГ обусловлено следующими фактами: (1) в популяционных исследованиях среднее значение срДЛА в покое составляет 14 мм рт. ст., а значение 20 мм рт. ст. соответствует двум стандартным отклонениям выше среднего значения; (2) 25 мм рт. ст. находится за пределами нормального распределения значений; (3) и именно это значение использовалось в качестве критерия включения в клинические исследования. Помимо срДЛА, важными гемодинамическими параметрами, которые используют для определения типов ЛГ, являются ЛСС и ДЗЛА. Все вышеперечисленные параметры должны измеряться инвазивно и строго в покое.

Различное сочетание этих параметров позволяет описать гемодинамические типы ЛГ. Различают прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ. Критериями прекапиллярной ЛГ являются повышение срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 3 ед. Вуда при нормальном уровне ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. К данному типу могут относиться ЛАГ (1 группа ЛГ), ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и гипоксемией (3 группа), ХТЭЛГ и другие виды обструкции легочной артерии (4 группа) и ЛГ с неясными и/или множественными механизмами (5 группа). Посткапиллярную ЛГ отличает повышенный уровень ДЗЛА ≥ 15 мм рт. ст. и основным представителем данного типа является ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца (2 группа). Однако, этот гемодинамический тип может встречаться и при смешанных формах ЛГ.

В современных рекомендациях особое внимание было уделено новому гемодинамическому параметру, ДПГ (ДПГ=срДЛА-ДЗЛА), который четко разграничивает варианты посткапиллярной ЛГ и позволяет заподозрить помимо пассивной передачи повышенного давления от левых камер сердца легочному венозному руслу наличие патологического процесса на прекапиллярном уровне. ДПГ менее 7 мм рт. ст. и/или ЛСС менее 3 единиц Вуда отражает изолированную посткапиллярную ЛГ, в то время как ДПГ более 7 мм рт. ст. и/или ЛСС более 3 единиц Вуда считается комбинированной посткапиллярной и прекапиллярной ЛГ [1]. Четкое разделение ЛГ на гемодинамические типы принципиально важно, так как это определяет дальнейшую стратегию лечения. И терапия, эффективная при прекапиллярной ЛГ, может привести к неблагоприятным последствиям при лечении посткапиллярной ЛГ, и наоборот.

Таблица 2. Гемодинамическая классификация

Определение	Характеристики	Клиническая группа
ЛГ	срДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ вследствие патологии легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами

Определение	Характеристики	Клиническая группа
Посткапиллярная ЛГ	срДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст.	2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДПГ < 7 мм рт.ст. и/или ЛСС ≤ 3 ед. Вуда	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДПГ > 7 мм рт.ст. и/или ЛСС > 3 ед. Вуда	

Сокращения: ДПГ — диастолический пульмональный градиент (диастолическое ДЛА-среднее ДЗЛА), среднее ДЛА — среднее давление в легочной артерии, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуд — единиц Вуда.

Список литературы:

- Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S43-54.
- Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta recaptor, cause familiar primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26:81-84.
- Deng Z, Morse JH, Slager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67:737-744.
- Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;113:2509–15.
- Girerd B, Montani D, Coulet F, et al. Clinical outcomes of pulmonary

arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:851–61.

- Aldred MA, Comhair SA, Varella-Garcia M, et al. Somatic chromosome abnormalities in the lungs of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1153–60.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425–36.
- Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60–72.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl 25):D34-41.
- Tuder RM, Archer SL, Dorfmüller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D4–12.
- Amosova E.N., Konoplyova L.F., Bereza N.V., Shishkina N. V. Pulmonary Hypertension Secondary to Left Sided Heart Disease. *Heart and vessels*. 2015; 2: 96—103. (in Russ) [Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф., Береза Н. В., Шишкина Н. В. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца. *Серце і судини*. 2015; 2: 96—103.]
- Bursi F., McNallan S. M., Redfield M. M. et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.076.
- Hart S. A., Krasuski R. A., Wang A. et al. Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis. *J. Heart Valve Dis*. 2010 Nov;19(6):708-15.
- Melby S. J., Moon M. R., Lindman B. R. et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011 Jun;141(6):1424-30. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.028.
- Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in «out-of-proportion» pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758-66.
- Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217-23.
- Fang J. C., DeMarco T., Givertz M. M. et al. World Health Organization

- Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease in the adult — a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2012 Sep;31(9):913-33. doi: 10.1016/j.healun.2012.06.002.
19. Martischinig A. M., Tichy A., Nikfardian M. et al. Inhaled iloprost for patients with precapillary pulmonary hypertension and right-side heart failure. *J. Cardiac. Fail.* 2011 Oct; 17(10): 813–818. doi: [10.1016/j.cardfail.2011.05.012]
20. Melenovsky V., Al-Hiti H., Kazdova L. et al. Transpulmonary B-type natriuretic peptide uptake and cyclic guanosine monophosphate release in heart failure and pulmonary hypertension: the effects of sildenafil. *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — 54. — P. 595 — 600.
21. Palmer S. M., Robinson L. J., Wang A. et al. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* 1998 Jan;113(1):237-40.
22. Yui Y., Nakajima H., Kawai C., Murakami T. Prostacyclin therapy in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1982 Aug;50(2):320-4.
23. Katz S. D., Balidemaj K., Homma S. et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000 Sep;36(3):845-51.
24. Lewis G. D., Shah R., Shahzad K. et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007 Oct 2;116(14):1555-62.
25. Elwing J, Panos RJ. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008. 3 (1):55-70.
26. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2008. 76 (3):288-94
27. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2000 Apr 1. 108 (5):396-402. [Medline];
28. Houtchens J, Martin D, Klinger JR. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Med.* 2011. 2011:845864
29. Adegunsoye A, Ramachandran S. Etiopathogenetic mechanisms of pulmonary hypertension in sleep-related breathing disorders. *Pulm*

- Med. 2012. 2012:273591.;
30. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15. 165 (2):152-8.
31. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LR, Mewburn JD, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest.* 2017 Jan. 151 (1):181-192
32. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* 2008 Sep. 32 (3):619-28
33. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J.* 2008 Nov. 32 (5):1371-85.
34. Weitzenblum E Sautegeau A Ehrhart M Mammosser M Pelletier A . Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*1985;131:493–498.
35. Lang IM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113:2011-2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565
36. Bolderman D, Wilkens H, Wakounig S et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:325-331. DOI: 10.1183/09031936.00087608
37. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1122-7. DOI: 10.1164/rccm.200712-1841OC

Глава 2. Роль симпатической нервной системы в патогенезе ЛГ

Патофизиология ЛГ представляет собой сложный процесс, в котором взаимодействуют различными типы клеток, включая клетки гладкой мускулатуры, эндотелиальные клетки, фибробласты, воспалительные клетки и нейроны [1, 2, 3, 4, 5]. Несомненно, эта особенность усложняет разработку методов лечения, существенно улучшающих клинические показатели и само течение ЛГ.

Понимание патогенетических механизмов ЛГ в последние годы претерпело значительные изменения, пристальное внимание научного сообщества приковано к генетическим и молекулярным аспектам, лежащим в основе инициации и прогрессирования этого состояния.

В патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний ведущую роль играет вегетативная дисрегуляция, которая чаще всего обусловлена повышенной активностью симпатического отдела вегетивной нервной системы [6, 7, 8]. Гиперсимпатикотония не только является причиной развития патологического состояния, но и в большинстве случаев определяет прогноз заболевания.

Влияние СНС на течение ЛГ остается до конца не изученным. Больше всего информации было получено при исследовании патогенетической модели ЛАГ, в основе которой лежат вазоконстрикция и ремоделирование сосудистой стенке. Принимая во внимание тот факт, что иннервация ЛА, преимущественно осуществляется за счет симпатической нервной системы (СНС), то ключевой механизм, поддерживающий повышенный сосудистый тонус, может быть обусловлен ее чрезмерно повышенной активностью.

За последние несколько лет были получены результаты исследований, которые подтвердили эту гипотезу. В исследовании Velez-Roa S и соавт. методом микронейрографии удалось зарегистрировать повышенную мышечную симпатическую нервную активность в периферических нервах у пациентов с ЛАГ в сравнении с контрольной группой [6]. Активность эфферентных симпатических нервов напрямую коррелировала с частотой сердечных сокращений (ЧСС), наличием перикардального выпота, сатурацией кислорода, функциональным классом ЛГ по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, пройденной дистанцией ТШХ и временем ускорения потока в легочной артерии и была связана с клиническим ухудшением [6,9]. Гипероксия способствовала снижению активности периферической отде-

ла СНС [6].

В патологических условиях (гипоксия, холод, повышенная нагрузка на сосудистую стенку) увеличивается плотность и чувствительность адренорецепторов к норадреналину. Определение уровня норадреналина наряду с микронейрографией является одним из основных методов оценки активности СНС. Норадреналин является главным нейромедиатором СНС и образуется в везикулах нервных окончаний из предшественника дофамина. В небольшом клиническом исследовании с участием 32 пациентов с ЛАГ концентрация норадреналина в плазме сильно коррелировала с легочным сосудистым сопротивлением и его высокая концентрация обуславливала неблагоприятную 5-летнюю выживаемость [10]. В ряде других исследований концентрация норадреналина в плазме у пациентов с ЛАГ была достоверно выше чем в группе из здоровых добровольцев, при этом концентрация не превышала нормальных значений и не коррелировали ни с одним гемодинамическим параметром [11, 12]. Из-за нестабильности самой молекулы и зависимости ее концентрации от множества внешних факторов результаты исследований противоречили друг другу, в связи с чем многие исследовательские группы перешли на изучение рецепторов катехоламинов. Bristow M и соавт. [13] первыми описали локальные изменения плотности β -адренорецепторов в миокарде правого желудочка пациентов с ЛАГ. Как показало исследование Ishikawa M и соавт. [14] введение аротинолола, чистого антагониста α/β -адренергических рецепторов, предотвращает развитие ЛГ, индуцированной монокроталином в эксперименте у крыс, благодаря сохранению легочного давления ниже патологического порога и уменьшению нагрузки на правый желудочек (ПЖ). Неселективный антагонист адренорецепторов, карведилол, продемонстрировал положительный протективный эффект на течение правожелудочковой сердечной недостаточности и прогноз у лабораторных крыс [15, 16]. Улучшение функции ПЖ происходило за счет уменьшения гипертрофии, дилатации и фиброза, одновременно увеличивалась плотность капилляров в миокарде [15].

Несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных исследований, использование β -адреноблокаторов в лечении ЛАГ вызвало множество дебатов в научном сообществе из-за отсутствие достоверного положительного эффекта, а также из-за проблем безопасности, выявленных в клинических испытаниях [17-22]. β -адреноблокаторы частично влияют на ремоделирование ПЖ на структур-

ном и молекулярном уровнях [23, 24]. И на первый взгляд, учитывая относительно хорошую переносимости на малых и титрованных дозах [17-20, 25, 26, 27], их использование кажется перспективным, однако отрицательные инотропный и хронотропный эффекты на практике способны только ухудшить функцию ПЖ при тяжелой сердечной недостаточности. Таким образом, выбор, основанный на селективности β -адреноблокатора, может иметь стратегическое значение. Вариабельность полученных в клинических исследованиях результатов также может быть следствием нескольких ограничивающих факторов, таких как дизайн исследования, размер выборки, разнообразие этиологии ЛГ в исследуемых группах, а также вариабельность сопутствующих заболеваний и назначенного лечения.

Суммируя вышеизложенное, можно прийти к выводу, что механизмы симпатической активации при ЛАГ недостаточно изучены, и предположения о происхождении нейрогуморальной дисфункции при ЛАГ основываются в основном на имеющихся доказательствах о наличии нейрогуморального дисбаланса при развитии левожелудочковой СН и на ряде небольших исследований [28]. Другой не мало важный вопрос, на каком этапе болезни механизм гиперсимпатикотонии играет наибольшую роль: на начальных стадиях болезни (когда возникает вазоконстрикция в ответ активацию симпатoadреналовой системы) или же только при присоединении хронической сердечной недостаточности, когда начинает страдать сократительная функция ПЖ. Более того, до сих пор не ясно, следует ли рассматривать активацию СНС при недостаточности ПЖ как маркер или же как патологический механизм, способствующий повреждению правого желудочка, или и то, и другое одновременно. В любом случае можно с уверенностью утверждать, что активация СНС при ЛАГ отрицательно сказывается на функционировании как сердца, так и сосудистой сети легких.

Хроническая активация СНС приводит к изменению структуры и функции миокарда в результате подавления β -адренорецепторов [29], усиленного ремоделирования миокарда [30] и апоптоза [31]. Это также увеличивает риск возникновения жизнеугрожающих аритмий [32]. Более того, нельзя исключить отрицательное влияние повышенной симпатической активации на легкие. Действительно, вазоактивные эффекты катехоламинов (циркулирующих или высвобождаемых нервными волокнами) в легких проявляются за счет стимуляции α 1-адренорецепторов гладкомышечных клеток, эндотелиальных α 2-адре-

норецепторов или β 1- и β 2-адренорецепторов [33]. Более того, стимуляция симпатического нерва провоцирует вазоспазм, усугубляемый блокадой β -адренорецепторов [34, 35]. Наконец, симпатическая стимуляция способствует повышению базального тонуса легочных сосудов, поскольку хирургическая денервация приводит к расширению сосудов легких [36].

Список литературы

1. Nogueira-Ferreira R., Ferreira R., Henriques-Coelho T. Cellular interplay in pulmonary arterial hypertension: implications for new therapies. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843:885–893.
2. Sheikh A.Q., Saddouk F.Z., Ntokou A., Mazurek R., Greif D.M. Cell autonomous and non-cell autonomous regulation of SMC progenitors in pulmonary hypertension. *Cell Rep*. 2018;23:1152–1165.
3. Rabinovitch M., Guignabert C., Humbert M., Nicolls M.R. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014;115:165–175.
4. Vaillancourt M., Chia P., Sarji S. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2017;18:201.
5. Sheikh A.Q., Misra A., Rosas I.O., Adams R.H., Greif D.M. Smooth muscle cell progenitors are primed to muscularize in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med*. 2015;7 308ra159.
6. Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B., Vachieri J.L., Naeije R., van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation*. 2004;110:1308–1312.
7. Wensel R., Jilek C., Dorr M. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:895–901.
8. Florea V.G., Cohn J.N. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114:1815–1826.
9. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1269–75.
10. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, Toher C, Judd D, Francis GS, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1581–5.
11. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients

- with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102:865–70.
12. Mak S, Witte KK, Al-Hesayen A, Granton JJ, Parker JD. Cardiac sympathetic activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302:R1153–7.
13. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res*. 1986;59:297–309.
14. Ishikawa M, Sato N, Asai K, Takano T, Mizuno K. Effects of a pure alpha/beta- adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2009;73:2337–41.
15. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, Abbate A, Chang PJ, Chau VQ, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:652–60.
16. Okumura K, Kato H, Honjo O, Breitling S, Kuebler WM, Sun M, et al. Carvedilol improves biventricular fibrosis and function in experimental pulmonary hypertension. *J Mol Med*. 2015;93:663–74.
17. Bandyopadhyay D, Bajaj NS, Zein J, Minai OA, Dweik RA. Outcomes of β - blocker use in pulmonary arterial hypertension: a propensity-matched analysis. *Eur Respir J*. 2015;46:750–60.
18. Moretti C, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, Omedè P, Cannillo M, Libertucci D, et al. Beta blocker for patients with pulmonary arterial hypertension: a single center experience. *Int J Cardiol*. 2015;184:528–32.
19. So PP-S, Davies RA, Chandy G, Stewart D, Beanlands RSB, Haddad H, et al. Usefulness of beta-blocker therapy and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109:1504–9.
20. Thenappan T, Roy SS, Duval S, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M. β - blocker therapy is not associated with adverse outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a propensity score analysis. *Circ Heart Fail*. 2014;7:903–10.
21. Bristow MR, Quaife RA. The adrenergic system in pulmonary arterial hypertension: bench to bedside (2013 Grover conference series). *Pulm Circ*. 2015;5:415–23.
22. Peacock A, Ross K. Pulmonary hypertension: a contraindication to the

- use of β -adrenoceptor blocking agents. *Thorax*. 2010;65:454–5.
23. Drake JI, Gomez-Arroyo J, Dumur CI, Kraskauskas D, Natarajan R, Bogaard HJ, et al. Chronic carvedilol treatment partially reverses the right ventricular failure transcriptional profile in experimental pulmonary hypertension. *Physiol Genomics*. 2013;45:449–61.
24. Quaife RA, Christian PE, Gilbert EM, Datz FL, Volkman K, Bristow MR. Effects of Carvedilol on right ventricular function in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;81:247–50.
25. Grinnan D, Bogaard H-J, Grizzard J, Van Tassell B, Abbate A, DeWilde C, et al. Treatment of group I pulmonary arterial hypertension with Carvedilol is safe. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1562–4.
26. Farha S, Saygin D, Park MM, Cheong HI, Asosingh K, Comhair SA, et al. Pulmonary arterial hypertension treatment with carvedilol for heart failure: a randomized controlled trial. *JCI Insight*. 2017;2(16). doi:10.1172/jci.insight.95240
27. van Campen JSJA, de Boer K, van de Veerdonk MC, van der Bruggen CEE, Allaart CP, Raijmakers PG, et al. Bisoprolol in idiopathic pulmonary arterial hypertension: an explorative study. *Eur Respir J*. 2016;48:787–96.
28. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:72A–84A.
29. Bristow MR, Anderson FL, Port JD, Skerl L, Hershberger RE, Larrabee P, O'Connell JB, Renlund DG, Volkman K, Murray J, et al. Differences in β -adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:1024–1039.
30. Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993;87:IV90–IV96.
31. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790–804.
32. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325:618–624.
33. Merkus D, de Beer VJ, Houweling B, Duncker DJ. Control of pulmonary vascular tone during exercise in health and pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* 2008;119:242–263.
34. Hyman AL, Lipton HL, Kadowitz PJ. Analysis of pulmonary vascular

responses in cats to sympathetic nerve stimulation under elevated tone conditions. Evidence that neuronally released norepinephrine acts on α_1 -, α_2 -, and β_2 -adrenoceptors. *Circ Res* 1990;67: 862–870.

35. Hyman AL, Nandiwada P, Knight DS, Kadowitz PJ. Pulmonary vasodilator responses to catecholamines and sympathetic nerve stimulation in the cat. Evidence that vascular β_2 adrenoceptors are innervated. *Circ Res* 1981;48:407–415.

36. Kabins SW, Fridman J, Kandelman M, Weisberg H. Effect of sympathectomy on pulmonary embolism-induced lung edema. *Am J Physiol* 1962;202:687–689.

Глава 3. Симпатическая иннервация легочной артериальной сети. История развития метода денервации легочных артерий

Легочная сосудистая сеть иннервируется определенными подгруппами симпатических, парасимпатических и сенсорных нервных волокон.

Центры СНС берут свое начало в боковых рогах грудного и поясничного сегментов серого вещества тораколюмбального отдела спинного мозга (сегменты от восьмого шейного до третьего поясничного включительно) [1].

В отличие от большинства других органов, в легких плотность иннервации наиболее высока в сосудах большого калибра и снижается к периферии, по такому же принципу меняется реактивность сосудов к вазоактивным соединениям. Эффект норадреналина снижается одновременно с уменьшением диаметра артерии, и локальные, но выраженные спастические изменения, опосредованные α_1 -адренорецепторами, могут возникать во внелегочных, но не внутрилегочных артериях [2].

У некоторых широко используемых в экспериментальных целях животных, таких как грызуны, крысы и мыши, вегетативные эфферентные (симпатические и парасимпатические) периваскулярные аксоны едва достигают ворот легкого, тогда как у людей эта иннервация распространяется вплоть до мелких внутрилегочных сосудов. Благодаря гистохимическим и патологоанатомическим исследованиям у млекопитающих была детально изучена топография эффекторных аксонов, проходящих в толще сосудистой стенки ЛА. Обнаружено, что более 80% симпатических нервов у млекопитающих располагались в проксимальном и дистальном отделах бифуркации легочного ствола (область бифуркации, устья правой и левой ЛА и участок легочного ствола <2 мм до бифуркации) в пределах 2,5–3 мм от просвета [3].

У свиней в проксимальных сегментах легочного артериального дерева концентрируются нервные стволы крупного диаметра более 300 мкм, а дистальные отделы в основном представлены нервными стволами меньшего диаметра, располагающимися на близком расстоянии от просвета (< 1 мм) [3] (рисунок 1). Дистальные сегменты в основном иннервируются изолированно легочными сплетениями, которые образованы комбинацией симпатических стволов и блуждающего нерва [6]. Легочные сплетения делятся на периартериальные и перибронхиальные сплетения после вхождение в легочную ткань. Периартери-

альные сплетения почти полностью образованы постсинаптическими симпатическими волокнами, которые иннервируют исключительно гладкие мышцы легочных сосудов [7]. Блуждающий нерв иннервирует ветви бронхиального дерева [6].

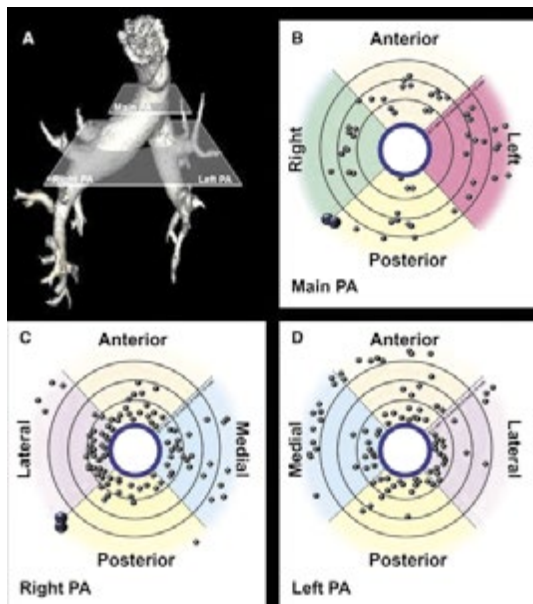


Рисунок 1. Топография нервных волокон ЛА. А. Объемная реконструкция ЛА. Плоскостные изображения легочного ствола и правой и левой легочной артерии представляют собой уровни, на которых были взяты гистологические срезы для оценки расположения нервов. В – D, схематическое изображение расположения нервов вокруг легочного ствола (В), правой (С) и левой ЛА (D). Серые точки представляют собой отдельные нервы, а синие точки - крупные нервные стволы ($n = 3$). [3]

По данным Zhang Y и соавт. общее количество нервов, расположенных по задней поверхности бифуркации и легочного ствола у лошадей, было больше, чем по передней. В дорзальной области бифуркации сосредоточено до 68% нервов диаметром 300 мкм, а легочного ствола - 65,1% нервов диаметром 500 мкм. Эта характеристика анатомического распределения может быть обусловлена тем фактом,

что рядом с устьями ЛА расположены волокна сердечного сплетения, поэтому в проксимальный отдел бифуркации могут вовлекаться ветви этого сплетения [4].

Zhou L и соавт. [4] изучили анатомию ЛА Тибетских мастифов и обнаружили, что основной крупный нервный пучок берет начало от 1–3 ганглиев грудного отдела симпатического ствола чуть выше уровня клапана легочной артерии и проходит вдоль левой стороны легочного ствола. Вблизи бифуркации легочный нервный ствол разделяется на левую и правую ветви. Обе ветви переходят на заднюю стенку ветвей левой и правой легочной артерии. Очевидно, что у животных меньше нервных окончаний по передней поверхности ЛА, этот факт может служить отличительным признаком вида. К сожалению, данных о распределении симпатических нервов ЛА в организме человека очень мало.

Помимо внутрисосудистой иннервации не мало важную роль играют и периартериальные нервные сплетения. Zhang Y и соавт. впервые описали периартериальную легочную симпатическую иннервацию у лошадей и ее анатомические характеристики [5] (рисунок 2). Пролегают данные нервные волокна на расстоянии до 9 мм от просвета. Это может стать ключевым моментом для выбора метода и инструментария для симпатической денервации. Так по результатам Garcia-Lunar I и соавт. с помощью радиочастотной абляции в эксперименте не всегда удавалось достичь полной денервации, и выявлялись участки неповрежденных нервных волокон, пролегающих в зоне воздействия [8].

В то же время, крайне важно понимать, что методики, позволяющие совершать деструктивные воздействия большего объема, способны повредить рядом лежащие анатомические структуры и дискредитировать результаты только заявившего о себе метода. Родоначалники методики радиочастотной абляции (РЧА) ЛА предлагают в качестве наиболее безопасного и в тоже время анатомически обоснованного выбирать участок сосудистой стенки между левой боковой стенкой терминального отдела легочного ствола и устьем левой легочной артерии. Нервные структуры, пролегающие на этом участке, представлены в большем количестве и наиболее близко расположены к просвету [4].

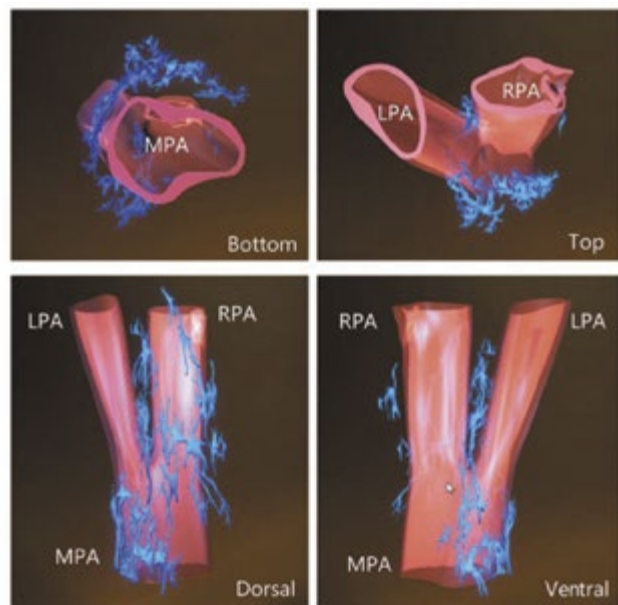


Рисунок 2. Трехмерная (3D) модель симпатической иннервации легочной артерии. Показана компьютерная 3D-реконструкция симпатических нервов легочной артерии (синий) и стенки легочной артерии (красный). Начинаясь единым стволом, далее нервы делятся и переходят на дорсальную (заднюю) стенку ствола легочной артерии и левую легочную артерию, а некоторые из них располагались на вентральной (передней) стенке правой легочной артерии [9]

Первая экспериментальная хирургическая и медикаментозная денервация была выполнена в 1980 году Jurastch и соавт [10]. На модели острой ЛГ, развивающейся на фоне окклюзии легочного ствола баллонным катетером, изучалось влияние хирургической ваготомии и химической симпатэктомии посредством введения 6-гидрокси-допамина и салицилата натрия на уровень давления в легочной артерии. Это исследование показало, что деструктивное воздействие, направленное на активность только СНС, способно нивелировать гипертензивный эффект, вызванный внутрипросветной окклюзией кровотока в магистральной легочной артерии и растяжением самой сосудистой стенки. В то же время, участие парасимпатической нервной системы в

патогенезе ЛГ не было доказано, так как, несмотря на успешно проведенную хирургическую ваготомию, повторное растяжение сосудистой стенки снова приводило к резкому повышению давления.

Более того, лечебный эффект медикаментозной симпатической денервации, как полагали ученые, был обусловлен разрушением не только нервов, но и барорецепторов, локализованных в области бифуркации легочного ствола. Это фундаментальное исследование создало предпосылки для развития нового метода чрескожной ДЛА в лечения ЛАГ.

В 2013 году Chen и соавт. [11] впервые протестировали эффективность чрескожной РЧА ЛА, используя катетер и генератор для абляции собственной конструкции, на искусственно воссозданной у собак модели ЛГ. Было продемонстрировано, что внутрипросветная окклюзия баллонным катетером проксимальных отделов ЛА (в данном случае, область междолевого ветви или ее бифуркации) вызывала значительное повышение давления в легочной артерии. Но при окклюзии дистальнее расположенной базальной ветви (ветвь правой нижней долевого легочной артерии после отхождения верхушечной сегментарной артерии) данный эффект не наблюдался, что указывает на более проксимальное расположение нервов и/или барорецепторов. Не менее важным открытием, сделанным в ходе исследования, послужило определение наиболее оптимальной зоны для проведения ДЛА. РЧА в зоне, непосредственно прилегающей к бифуркации легочного ствола (< 2 мм), приводила к достоверно значимому снижению давления в ЛА. Наряду с этим, данная методика оказалась абсолютно безопасной: ни одного осложнения не было зафиксировано.

Эффективность и возможность применения РЧАЛА у животных с хронической ЛГ были продемонстрированы Zhou и соавт. [4]. Авторам исследования удалось воссоздать экспериментальную модель хронической ЛГ, индуцированную введением дегидромонокроталина. Также в этом исследовании использовалась группа с фиктивным вмешательством, чтобы минимизировать систематическую ошибку. РЧАЛА способствовала улучшению гемодинамики, а также обратному ремоделированию ЛА и восстановлению функций правого желудочка. Описанные эффекты были подтверждены другими исследовательскими группами: Rothman и соавт. [3] использовали катетер для абляции почечных артерий у свиней; и Zhang и соавт. [5] - у лошадей с хронической сердечной недостаточностью, вызванной неполной экстрара-

зальной компрессией аорты.

Эти факты, а также развитие в последнее время ренальной денервации в лечении резистентной ЛГ стали ключевыми для начала исследований легочной денервации у пациентов с ЛАГ [12].

Список литературы

1. Maron BA, Leopold JA. Emerging concepts in the molecular basis of pulmonary arterial hypertension: part II: neurohormonal signaling contributes to the pulmonary vascular and right ventricular pathophenotype of pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015;131(23):2079–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006980>
2. Jackson VM, Trout SJ, Cunnane TC. Regional variation in electrically-evoked contractions of rabbit isolated pulmonary artery. *Br J Pharmacol* 2002;137:488–496.
3. Rothman AM, Arnold ND, Chang W, Watson O, Swift AJ, Condliffe R, Elliot CA, Kiely DG, Suvarna SK, Gunn J, Lawrie A. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Nov;8(11):e002569. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569. PMID: 26553697; PMCID: PMC4648184
4. Zhou L, Zhang J, Jiang XM, Xie DJ, Wang JS, Li L, et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline[J]. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(15):2013–23. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.09.015>.
5. Zhang Y, Chen W, Xu Y, Liu H, Chen Y, Yang H et al. Nerve distribution of canine pulmonary arteries and potential clinical implications. *Am J Transl Res* 2016;8:365–74.
6. Sun SQ, Zhang SX. The human body of general morphology experiment. Beijing, China: Science Press; 2009.
7. Liu ZJ, Chen EY. Clinical anatomy books—the parts of chest and spine. Beijing, China: People's Medical Publishing House; 1994.
8. Garcia-Lunar I, Pereda D, Santiago E, Solanes N, Nuche J, Ascaso M, Bobí J, Sierra F, Dantas AP, Galán C, San Antonio R, Sánchez-Quintana D, Sánchez-González J, Barberá JA, Rigol M, Fuster V, Ibáñez B, Sabaté M, García-Álvarez A. Effect of pulmonary artery denervation in postcapillary pulmonary hypertension: results of a randomized

controlled translational study. *Basic Res Cardiol*. 2019 Jan 11;114(2):5. doi: 10.1007/s00395-018-0714-x. PMID: 30635778.

9. Xiaomin Jiang, Juan Zhang, Ling Zhou, Jie Luo, Jinsong Wang, Li Li, Shaoliang Chen, Sympathetic innervation of canine pulmonary artery and morphometric and functional analysis in dehydromonocrotaline-induced models after pulmonary artery denervation, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, , ivaa166, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa166>
10. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980;77(4):525–30. <https://doi.org/10.1378/chest.77.4.525>.
11. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, Xie DJ, Zhang FF, Jia HB, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9(2):269–76. <https://doi.org/10.4244/EIJV9I2A43>.
12. Leopold JA. Catheter-based therapies for patients with medication-refractory pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e003332.

Глава 4. Современные методы лечения вторичной ЛГ (радиочастотная абляция и криоденервация ЛА)

В первое пилотное нерандомизированное одноцентровое исследование PADN-1, проведенном Chen SL и соавт. [1], включили 21 пациент с рефрактерной к терапии ЛАГ. 13 пациентам была проведена РЧА ЛА в области бифуркации ЛС и устьев правой и левой А (Рисунок 3). В этом исследовании был использован ранее упоминавшийся генератор и катетер. Операция считалась успешно выполненной, если удавалось достигнуть снижения срДЛА более 10 мм рт.ст. при отсутствии осложнений. Технический успех операции составил 92%. Через 3 месяца наблюдения срДЛА снизилось на 19 мм рт.ст. (с 55 ± 5 мм рт.ст. до 36 ± 5 мм рт.ст., $p < 0.01$), а также возросла толерантность к физическим нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Однако на результаты и выводы этого исследования с остороженностью отреагировало научное сообщество, прежде всего, из-за малой выборки пациентов, отсутствия рандомизации, короткого периода наблюдения и несоблюдения этических норм (отмена рекомендуемой медикаментозной терапии перед проведением операции).

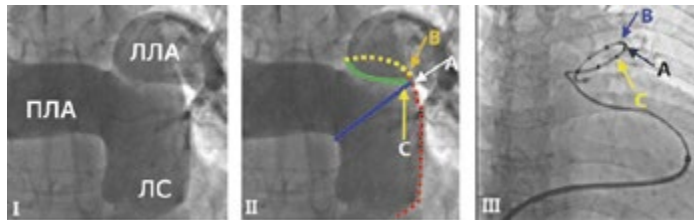


Рисунок 3. Ангиопульмонография, позиционирование электродов и операция денервации. А: прямая и краниальная позиции при проведении ангиопульмонографии. В: красной линией обозначена боковая стенка ЛС, синей линией обозначена передняя стенка левой легочной артерии (ЛЛА), эти две линии пересекаются в точке а; точка b является точкой пересечения желтой (задняя стенка ЛЛА) и красной линий, которая находится в 1-2 мм кзади от точки а; зеленая линия начинается от нижней стенки правой легочной артерии (ПЛА) и заканчивается в точке а, а точка с находится на этом же уровне, только на 1-2 мм впереди от точки а. С: Катетер для РЧА с 10 электродами на конце позиционирован в дистальной пор-

ции ЛС, электроды катетера а, b, с расположены напротив точек а, b и с соответственно [2].

Однако исследование продолжилось и была начата 2 фаза, результаты которой были опубликованы в 2015 г. [2]. В этой фазе проводился анализ влияния РЧА ЛА на гемодинамические (срДЛА, ЛСС), функциональные (дистанция ТШХ, уровень NT pro-BNP) и клинические параметры (ФК ЛГ по ВОЗ) у 66 пациентов с ЛГ различной этиологии. Все вмешательства прошли без осложнений, основным побочным эффектом процедуры стали боли за грудиной, возникающие в 71,2% случаев. Однако переносимость этих болевых ощущений была хорошей и ни в одном случае не потребовалось назначения седативных и обезболивающих препаратов.

Технический успех процедуры составил 93,9%. Предикторами безуспешности операции явились систолическое ДЛА ($p=0.022$), срДЛА ($p=0.011$) и наличие перикардального выпота ($p=0.036$). Через 6 месяцев среднее давление снизилось с 53 ± 19 мм рт.ст. до 44.8 ± 16.4 мм рт.ст. ($p < 0.001$), дистанция ТШХ увеличилась в среднем на 94 м. В 62,3% случаев удалось достигнуть снижения функционального класса ЛГ. Этот эффект сохранялся в течение года наблюдения и никак не был связан с принимаемой в послеоперационном периоде медикаментозной терапией, так как прием ЛАГ-специфической терапии был отменен сразу после операции.

В послеоперационном периоде с целью профилактики тромбоэмболических осложнений исследователи назначали варфарин с рекомендацией достижения целевого уровня МНО в пределах 1.5-2.5, в случае наличия противопоказаний к назначению варфарина была рекомендована двойная антиагрегантная терапия (75 мг клопидогрель и 100 мг аспирин). Однако в статье отсутствовала информация о длительности назначаемого курса антикоагулянтной терапии. В сравнении с 1 фазой подверглись изменениям параметры абляции: в основном, это касалось длительности абляции. В области устьев правой и левой ЛА длительность составила 240 с, в области бифуркации ЛС – 120 с. В течение всего периода наблюдения, который составил 1 год, частота развития неблагоприятных событий, связанных с прогрессированием ЛАГ и правожелудочковой сердечной недостаточности, составил 15,2% (включая 6 смертей). Ряд авторов предполагает, что некоторые из этих смертей могли быть связаны с отменой исследователями лекарственных средств с доказанной клинической

эффективностью [3].

Необходимо отметить, что в данном исследовании были включены пациенты с ЛГ различной этиологии (1, 2 и 4 группы в модификации Simonneau и соавт.) и патогенеза. И во всех группах наблюдалось достоверно значимое снижение гемодинамических и клинических параметров после РЧА ЛА, что может говорить об универсальности такого патогенетического механизма как симпатикотония. Однако имеет ли этот механизм важную роль в возникновении ЛГ или же является следствием развивающейся сердечной недостаточности следует еще изучить.

Тем не менее, китайские ученые не остановились на достигнутом и инициировали новое проспективное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование PADN-5 [4]. Перед собой исследователи поставили цель изучить эффективность и безопасность РЧА ЛА у наиболее сложной в плане лечения когорты пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ, обусловленной патологией левых камер сердца. В большинстве случаев появление ЛГ на фоне СН происходит в результате неспособности левых камер сердца справиться с объемом поступающей крови. Нарастание давления заполнения левого желудочка приводит к пассивному росту венозного легочного давления. При этом ЛСС не меняется («пассивная» посткапиллярная ЛГ). Однако приблизительно у 30% пациентов ЛСС повышается выше нормальных значений, что, по мнению ряда авторов, обусловлено наличием вазоспастического компонента на прекапиллярном уровне, и это т.н. реактивная, или комбинированная, ЛГ. Гипотеза авторов исследования строилась на возможности воздействия на обратимый прекапиллярный компонент посредством ДЛА, поэтому в исследование включали пациентов с преимущественно реактивной ЛГ, соответствующих по данным КППС следующим гемодинамическим параметрам: срДЛА > 25 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) > 15 мм рт.ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда.

В исследовании приняли участие 4 медицинских центра Китая. Общее количество пациентов, подвергшихся рандомизации составило 98. 48 пациентам была выполнена РЧА ЛА (1 группа), 50 пациентам – фиктивная процедура (sham-procedure) (2 группа), при которой аблационный катетер доставлялся до области бифуркации ЛС, подключался к генератору, включался звук, имитирующий выполнение воздействия, однако абляция не выполнялась. При этом, этой же

группе назначался силденафил в начальной дозе 60 мг в сутки с увеличением дозы до 120 мг в сутки через неделю после включения. По аналогии с предыдущими исследованиями, прибор для выполнения РЧА и параметры абляции оставались прежними, однако несколько поменялась область воздействия. При проведении эксперимента на собаках было выявлено, что именно по левой боковой стенке ЛС проходит крупный нервный ствол и в области перехода терминального отдела ЛС в устье левой ЛА этот нервный ствол расположен наиболее близко к интимае, именно этот анатомический факт предопределил зону вмешательства [5]. Результаты исследования оценивались по 2 критериям: клиническая эффективность и безопасность. Первичной конечной точкой эффективности являлась величина изменения дистанция ТШХ через 6 месяцев наблюдения, вторичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения ЛСС по данным катеризации правых отделов сердца через 6 месяцев. Конечная точка безопасности - частота развития тромбоэмболических осложнений в исследуемой и контрольной группах в течение периода наблюдения. Ухудшением клинического течения болезни считалось возникновение следующих неблагоприятных событий: прогрессирование СН на фоне терапии, повторные госпитализации по поводу прогрессирования СН, необходимость в проведении трансплантации комплекса сердце-легкие, смерть от всех причин. Группы были сопоставимы по основным показателям. Через 6 месяцев в 1 группе отмечено достоверное увеличение величины дистанции ТШХ на 83 м, во 2 группе – на 15 м (95% ДИ: 38.2-98.8; $p < 0,001$) (рисунок 4). Аналогичные данные были получены в отношении ЛСС и диастолического пульмонального градиента (ДПГ). В 1 группе РЧА ЛА привела к существенному снижению среднего ЛСС с 6.4 до 4.2 ед. Вуда и ДПГ с 10.9 до 6.8 мм рт.ст., в то время как, в группе фиктивного вмешательства в сочетании с силденафилом значимое снижения этих показателей выявлено не было. Одна из интересных находок исследования – то, что после проведения РЧА ЛА наблюдалось снижение уровня ДЗЛА. Первоначально авторы исследования имели опасения в отношении возможного роста ДЗЛА после РЧА, так как снижения сопротивления неизбежно приведет к снижению срДЛА и увеличению преднагрузки на итак скомпрометированные левые отделы [6, 7]. Однако их опасения не оправдались, и выявленное снижение ДЗЛА авторы связали с возможным положительным влиянием ДЛА на ремоделирование левого желудочка: умень-

шение размеров и нормализации межжелудочкового взаимоотношения. Анализ критериев безопасности показал, что в обеих группах была равная частота развития фатальной тромбоэмболии (по 1 на каждую группу), однако в 1 группе частота наступления неблагоприятных событий была достоверно ниже в сравнении с 2 группой (8 и 20 соответственно, $p=0,014$).

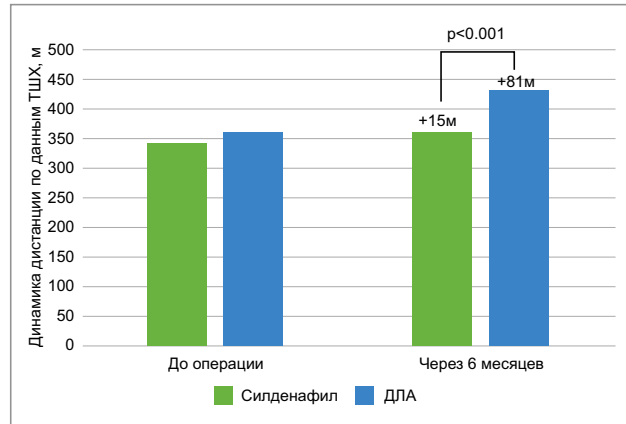


Рисунок 4. Динамика изменений дистанции по данным ТШХ в течение периода наблюдения в группе силденафила (+фиктивная операция) и ДЛА. Достоверно значимый рост пройденной дистанции на 81 м в группе ДЛА против 15 м в группе силденафила

Стоит отметить, что в дизайне и гипотезе исследования PADN-5 имелись существенные ограничения. Пациенты были включены в исследование с впервые возникшими симптомами СН, а подбор терапии проводился уже после рандомизации. Дополнительное назначение силденафила в группе фиктивного вмешательства кажется не вполне разумным, если принимать во внимание, что этот препарат не обладает доказанной эффективностью в отношении ЛГ 2 группы и приводит к отсутствию «ослепления» в РКИ. В то же самое время, это исследование открывает новые возможности для дальнейшего развития ДЛА. И в первую очередь, это касается возможности более избирательного, а не слепого, воздействия на нервные структуры. В 2017 году коллектив авторов из Японии опубликовал клинический случай лечения паци-

ентки с идиопатической ЛГ методом РЧА ЛА с применением системы картирования активности автономной нервной системы [8]. Таргетные воздействия позволяют достигнуть большей эффективности и избежать аблаций в зонах повышенного риска.

Список литературы

1. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1092–1100.
2. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002837.
3. Hoepfer MM, Galie` N. Letter by Hoepfer and Galie` regarding article, “Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study”. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003422.
4. Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined preand post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: the PADN-5 study. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2019;12:274–84.
5. Zhou L, Zhang J, Jiang XM, et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2015;8:2013–23.
6. Naeije R, Gerges M, Vachierey JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e004082.
7. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation.* 2018;13:1796–810.
8. Fujisawa T, Kataoka M, Kawakami T et al. Pulmonary artery denervation by determining targeted ablation sites for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e005812. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005812.

Глава 5. Собственный опыт применения эндоваскулярных методов денервации ЛА в лечение легочной гипертонии различного генеза: радиочастотная абляция и криоденервация

5.1. Отбор пациентов

Одним из самых главных этапов перед проведением ДЛА является тщательный отбор пациентов и анализ их клинико-диагностических параметров. Единственным и самым главным критерием ЛГ является повышение срДЛА > 25 мм рт. ст. в покое по данным КПОС. Это инвазивная методика, которая чаще всего выполняется в стационарных условиях и требует специальной подготовки. Наиболее достоверным методом неинвазивной диагностики ЛГ на начальных этапах обследования служит трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ). Именно она позволяет провести первый этап отбора и направить целевую группу пациентов на более детальное обследование и возможное катетерное лечение.

С помощью этого метода можно определить причину и возможные осложнения течения ЛГ: исключить или подтвердить поражения клапанного аппарата сердца, заболевания миокарда, функционирующие гемодинамически значимые внутри- и внесердечный шунты. В клинической практике и в научных целях основным эхокардиографическим параметром для оценки вероятности ЛГ является определение СДЛА. Это производная величина, которая рассчитывается с помощью модифицированного уравнения Бернулли, и для ее расчета необходимо к измеренному градиенту давления через трехстворчатый клапан прибавить давление в правом предсердии. В свою очередь, градиент давления через трехстворчатый клапан является производным от скорости трикуспидальной регургитации. Трикуспидальная регургитация характерна для большинства больных, страдающих ЛГ (74%) В то же время, при наличии выраженной трикуспидальной регургитации оценка СДЛА затруднительна, так как в данном случае использование упрощенной формы уравнения Бернулли приводит к большой погрешности. И высока вероятность несоответствия результатов ЭХОКГ с данными КПОС [1].

Таким образом, оправдано использование дополнительных ЭХОКГ-показателей, которые могут вызвать или усилить подозрения на наличие ЛГ. Такими параметрами являются повышение скорости регургитации на легочном клапане и укорочение времени ускорения заполнения ПЖ. Увеличение размеров правых камер сердца, наруше-

ние формы и функции межжелудочковой перегородки, гипертрофия стенки ПЖ и расширение ствола легочной артерии.

Суммируя вышеизложенное, для определения вероятности ЛГ у симптомных пациентов следует определить показатель скорости потока на трикуспидальном клапане, а для оценки этой вероятности оценить наличие дополнительных признаков повышенного СДЛА в правых отделах сердца, легочной артерии и нижней полой вены (таблица 3, 4).

Таблица 3. Вероятность ЛГ на основании данных ЭХОКГ

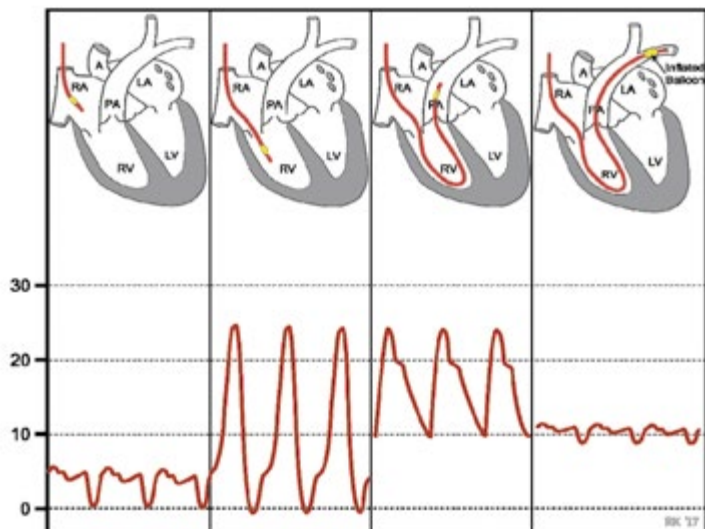
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (м/сек)	Наличие других ЭХОКГ признаков ЛГа	Вероятность ЛГ по данным ЭХОКГ
≤2,8 или не определяется	Нет	Низкая
≤2,8 или не определяется	Есть	Промежуточная
2,9-3,4	Нет	
2,9-3,4	Есть	Высокая
>3,4	Не требуется	

Таблица 4. Дополнительные эхокардиографические признаки ЛГ

Правый желудочек	Легочная артерия	Нижняя полая вена и правое предсердие
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ на уровне базальных сегментов >1,0	Систолическое время ускорения потока в выходном тракте ПЖ <105 м/сек и/или среднесистолический пик	Диаметр нижней полой вены >21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе (<50% при резком вдохе носом или <20% на фоне спокойного дыхания)
Уплотнение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентricности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость раннего пика диастолической регургитации >2,2 м/сек	Площадь правого предсердия >18 см ² (измерение в конце систолы)
-	Диаметр ЛА >25 мм	-

При скрининге пациентов с вторичной ЛГ мы опирались на результаты ЭХОКГ, и в дальнейший диагностический этап включались пациенты с промежуточной и высокой вероятностью ЛГ (СДЛА > 45 мм рт. ст.).

Следующим и самым главным диагностическим этапом является подтверждение наличие ЛГ с помощью инвазивного измерения гемодинамических параметров. КПОС осуществляется через внутреннюю яремную или бедренную вену. В нашей практике мы преимущественно использовали бедренный доступ для заведения катетера Сван-Ганца диаметром 7,5 Fr. Второй бедренный доступ используем для осуществления катетерной ДЛА.



Во время КПОС оцениваются следующие параметры:

1. Давление в ПП (систолическое, диастолическое, среднее)
2. Давление в ПЖ (систолическое, диастолическое, среднее)
3. СДЛА
4. ДДЛА
5. СрДЛА
6. ДЗЛА
7. СВ
8. ЛСС
9. Насыщение кислородом артериальной крови (SaO₂)

10. Насыщение кислородом венозной крови (SvO₂), также крови из нижней/верхней полой вены при системно-легочных шунтах
11. ТПГД (срДЛА минус ДЗЛА)
12. ДПГ (ДДЛА минус ДЗЛА)
13. Легочный артериальный комплаенс (СВ/Пульсовое давление, где пульсовое давление = СДЛА - ДДЛА)

Все измерения должны выполняться в конце нормального выдоха (задержка дыхания не требуется).

Наиболее трудоемким процессом представляется измерение СВ. Предпочтительным методом измерения СВ является метод термодилуции, в случае наличия системно-легочных шунтов – метод Фика. Обязательно трехкратное измерение с выведением среднего значения. Самостоятельного значения данный показатель не имеет, но без его определения невозможно рассчитать столь важный в диагностическом плане показатель, как ЛСС.

Расчет ЛСС проводится по следующей формуле:

$$\text{ЛСС (ед. Вуда)} = (\text{СрДЛА} - \text{ДЗЛА}) / \text{СВ}$$

При использовании катетера Сван-Ганца баллончик следует раздуть в ПП, и последовательно продвигать до достижения позиции заклинивания. Повторяющиеся надувание и сдувание баллончика в дистальном отделе ЛА следует избегать, так как данный маневр может спровоцировать разрыв ЛА. В позиции заклинивания для подтверждения истинности измерения ДЗЛА проводится взятие анализов крови для определения сатурации крови кислородом, так как сатурация, в забранном образце крови, должна соответствовать уровню в системном кровотоке. При нормальных значениях ДЗЛА (менее 15 мм рт. ст.) можно предположить наличие патологических изменений в прекапиллярном русле легких. Измерение ДЗЛА необходимо для дифференциальной диагностики ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца. Повышение ДЗЛА выше 15 мм рт. ст. позволяет исключить прекапиллярную ЛГ. В редких случаях, когда невозможно измерить ДЗЛА прибегают к катетеризации левых отделов сердца, и в таком случае проводится измерение конечно-диастолического давления ЛЖ.

Вазореактивный тест для выявления пациентов, подходящих для терапии высокими дозами блокаторов кальциевых каналов, рекомендуется выполнять только пациентам с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ или лекарственно-индуцированной ЛАГ. В случае

вторичной ЛГ проведение вазореактивного теста не рекомендуется, а вероятность положительного результата крайне низкая.

В случае подтверждения наличия прекапиллярного компонента (ЛСС более 3 ед. Вуда) при ЛГ различных групп переходим к лечебному этапу. В нашем центре разработаны 2 методики выполнения катетерной ДЛА: радиочастотная абляция и криоденервация легочных артерий.

5.2. Методика выполнения радиочастотной абляции легочных артерий

Под внутривенной седацией и местной анестезией 10% раствора лидокаина проводится пункция правой бедренной вены. По методике Сельдингера устанавливается два феморальных интродьюсера 8Fr, через один из которых в сердце проводится термодилуционный катетер Сван-Ганца для измерения инвазивных параметров гемодинамики малого круга кровообращения и второй интродьюсер, через второй – абляционный катетер вместе с доставляющим проводниковым катетером. Внутривенно вводится гепарин из расчета 100Ед на 1 кг массы тела.

Первым этапом с помощью термодилуционного катетера Сван-Ганца, доставленного через правые камеры сердца к легочной артерии через первый интродьюсер, проводятся измерения гемодинамических параметров. Катетер Сван-Ганца остается в легочной артерии на протяжении всей операции.

Вторым этапом для точной визуализации и определения анатомии легочного ствола через второй интродьюсер с помощью диагностического катетера pig-tail выполнялась ангиография (рисунок 5).

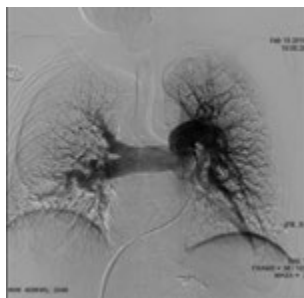


Рисунок 5. Ангиография легочного ствола

Далее под флюороскопическим контролем (Philips Allura Xper FD 20/ Inova 4100 GE Healthcare) на диагностическом проводнике 0.035” диагностический катетер pigtail заменяется на правый диагностический катетер JR4.0, который заводится до любой сегментарной артерии. Следующим этапом проводится замена диагностического проводника на более жесткий Amplatz Super Stiff (Boston Scientific), диагностический катетер извлекается. По более жесткому проводнику заводится проводниковый катетер JR 4.0, с помощью которого непосредственно к области устьев правой и левой ЛА доставляется катетер для радиочастотной абляции Flex Symplicity (Medtronic) (рисунок 6).



Рисунок 6. Система Symplicity

Система денервации Medtronic® - Symplicity - единственная на сегодняшний день система с разработанным алгоритмом обратной связи при проведении абляции и безопасными параметрами воздействия, которая позволяет простыми манипуляциями при помощи катетера проводить полную циркулярную абляцию ЛА. Для обеспечения плотного контакта электрода катетера с эндотелием направляющий катетер слегка подтягивается на себя, что приводит к высвобождению концевой управляемой части абляционного катетера, далее с помощью переключателя на ручке придается необходимый угол наклона (рисунок 7,8).



Рисунок 7. Радиочастотная абляция левой легочной артерии



Рисунок 8. Радиочастотная абляция правой легочной артерии

После радиочастотной аппликации кончик катетера выпрямляется. Для выполнения следующей аппликации кончик катетера перемещался под флюороскопическим контролем на расстоянии 1-2 мм от первоначального положения с помощью поворотов ручки по или против часовой стрелки. В среднем выполняется по 10 аппликаций в устье каждой легочной артерии (правой и левой) со следующими параметрами абляции: 8 Вт, 120 сек и температурой $> 50^{\circ}\text{C}$.

Критерием успешности РЧАЛА является снижение срДЛА на 10% по сравнению с первоначальными измерениями.

На протяжении всего вмешательства проводится непрерывный мониторинг электрической активности сердца и системного артериального давления. По завершении операции пациент наблюдается в блоке интенсивной терапии не менее 24 часов.

5.3. Методика выполнения криоденервации легочных артерий

Первый и второй диагностические этапы, включающий КПОС и ангиопульмонография осуществляется по аналогии с ранее описанной методикой.

Затем проводится точечная криоабляция устьев правой и левой ЛА (отступая 1 см от бифуркации легочного ствола) с помощью криобаллонного катетера размером, зависящим от размеров правой и левой ЛА, присоединенного к криохирургической консоли.

Вначале под флюороскопическим контролем на диагностическом проводнике 0.035 дюйма, проведенном максимально дистально до уровня субсегментарных ветвей, диагностический катетер pigtail за-

меняется на правый диагностический катетер JR4.0. Этот катетер подводится к дистальному концу диагностического проводника. Следующим этапом проводится замена диагностического проводника на более жесткий Amplatz Super Stiff (Boston Scientific), диагностический катетер извлекается. По более жесткому проводнику заводится до уровня легочного ствола управляемый интродьюсер с гемостатическим клапаном и дилататором (SR0, St.Jude Medical). Далее дилататор извлекается. Внутренний просвет интродьюсера совместим с диаметром системы доставки криокатетера Freezor (Medtronic).

При осуществлении данного способа не является принципиальным, с какой артерии следует начинать криоабляцию. Главное, выполнить двустороннюю полноценную денервацию.

Для обеспечения плотного контакта электрода катетера с эндотелием направляющий интродьюсер слегка подтягивается на себя, что приводит к высвобождению концевой управляемой части катетера, далее с помощью переключателя на ручке придается необходимый угол наклона (рисунок 9).



Рисунок 9. Криоабляционный катетер

После очередной криоабляции кончик катетера выпрямляется. Для выполнения следующей аппликации кончик катетера перемещается под флюороскопическим контролем на расстоянии 1-2 мм от первоначального положения с помощью поворотов ручки по или против часовой стрелки. В среднем выполняется по 10 аппликаций в устье каждой легочной артерии (правой и левой) и 5 аппликаций в области бифуркации легочного ствола по левой боковой стенке со следующими параметрами криовоздействия: -80°C , 120 сек (рисунок 10, 11, 12).



Рисунок 10. Криоабляция левой легочной артерии

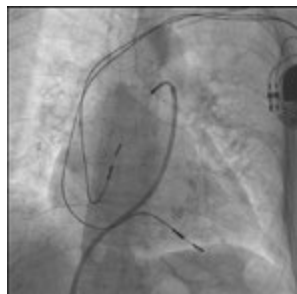


Рисунок 11. Криоабляция правой легочной артерии

Операции легочной денервации считается успешной в случае достижения снижения срдЛА на 10% и более после двусторонней циркулярной криоденервации по результатам измерений с помощью катетера Сван-Ганца.

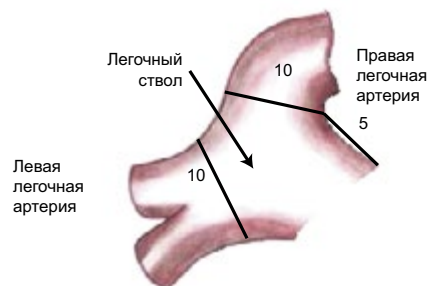


Рисунок 12. Схема проведения криоденервации ЛА. Черными сплошными линиями обозначены области воздействия, цифрами – количество абляций.

5.4. Особенности периоперационного ведения пациентов

В соответствии с этическими требованиями к проведению исследования назначенная ранее медикаментозная терапия не отменялась перед вмешательством. Интраоперационно всем пациентам в обязательном порядке вводился внутривенно Гепарин из расчета 100 ЕД на 1 кг массы тела. Если продолжительность операции составляла более одного часа, дополнительно назначается 2000-3000 ЕД.

Если пациент до операции получал антикоагулянт непрямого дей-

ствия (Варфарин), то перед вмешательством применяется «мост-терапия» с переводом на парентеральные антикоагулянты. «Мост-терапия» может быть начата через сут. после отмены антагониста витамина К или позднее при международное нормализованное отношение (МНО) <2. При этом внутривенную инфузию нефракционированных гепаринов следует прекратить за 4-6 ч до операции, а последняя инъекция низкомолекулярных гепаринов должна выполняться не менее чем за 24 ч до начала вмешательства. Необходимым условием предоперационного ведения пациентов, получающих АВК, является контроль уровня МНО в день выполнения операции, он должен быть менее 1,8. Возобновление терапии низкомолекулярными или нефракционированными гепаринами в прежней дозе в послеоперационном периоде рекомендовано в течение первых 12-24 ч после выполненного вмешательства. В отношении новых пероральных антикоагулянтов действует следующая схема отмены препарата перед вмешательством:

Клиренс креатинина, мл/мин	Дабигатран		Апиксабан-эндоксабан-ривароксабан	
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50-80	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч
30-50	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч
15-30	Не показан	Не показан	≥36 ч	≥48 ч
< 15	Нет официальных показаний к применению			

Возобновление терапии в прежней дозе также в течение первых 12-24 ч после выполненного вмешательства.

В послеоперационном периоде прием антикоагулянтов продолжается у пациентов, имеющих показания к их назначению. Тем пациентам, которым не показан прием антикоагулянта, в случае выполнения РЧА ЛА мы рекомендуем назначение двойной антиагрегантной терапии (Аспирин 100 мг + Клопидогрел 75 мг) сроком на 1 месяц. Назначение антитромботической терапии при проведении РЧА ЛА продиктовано характером наносимого электродом повреждения в зоне контакта с эндотелием (разрыв интимы, формирование пристеночного тромбоза). Если в качестве метода ДЛА выбрана криоденервация, то дополнительного назначения антитромботической терапии не требуется.

Послеоперационное наблюдение в условиях стационара продолжается как минимум в течение 3 суток, из которых 24 часа после вмешательства пациент находится в блоке интенсивной терапии. Вероятными ранними послеоперационными осложнениями могут быть: перфорация/диссекция ЛА, повторный эпизод ТЭЛА.

5.5. Критерии эффективности операции катетерной денервации легочных артерий

В нашей клинической и научной работе, помимо анализа динамики основных гемодинамических параметров, пристальное внимание уделяем оценки как объективных клиничко-функциональных и лабораторных параметров, так и субъективным ощущениям пациента. Оценка функциональные способности пациента проводится с использованием теста 6-минутной ходьбы. Это доступный, стандартизованный и воспроизводимый тест, который к тому же обладает высокой прогностической ценностью. Во многих исследованиях, в том числе рандомизированных, пройденная дистанция по результатам ТШХ выступает в качестве первичной конечной точкой.

Наиболее удобными способами оценки тяжести ЛГ и ее динамики, которые хорошо соотносятся с результатами ТШХ, являются определение функционального класса по классификации ВОЗ, адаптированной на основании классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) для больных ХСН (табл. 5) и субъективной оценки физической нагрузки по шкале Борга.

Таблица 5. Функциональная классификация

Класс	Характеристика
I	отсутствие ограничений физической активности; обычная нагрузка не вызывает появления одышки, слабости, боли в грудной клетке, пресинкопе
II	незначительное ограничение физической активности — симптомы отсутствуют в покое, но обычная активность приводит к появлению одышки, утомляемости, боли в грудной клетке или пресинкопальным состояниям
III	выраженное ограничение физической активности — небольшая нагрузка приводит к появлению одышки, утомляемости, боли в грудной клетке или пресинкопальным состояниям

Класс	Характеристика
IV	тяжелое ограничение физической активности. Проявления правожелудочковой недостаточности, одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной физической нагрузке.

Прогностическая значимость NT-proBNP у больных ЛГ имеет особую актуальность, поскольку является маркером функционального состояния сократительного потенциала сердечной мышцы. Развитие и прогрессирование ПЖ недостаточности при длительно текущей ЛГ различного генеза прогностически неблагоприятное событие. В отсутствие лечения, смертность в ближайший год от момента диагностики может достигать 50%. Представляется возможным, оценив динамику показателей в до- и послеоперационном периоде, предположить опосредованное или же прямое влияние ДЛА на процесс восстановления функции и анатомии ПЖ, выявить связь первоначального уровня с возможной неэффективностью методики.

Основываясь на современных тенденциях в оценке эффективности лечения, большое внимание уделяется влиянию различных методов на качество жизни пациентов, особенно пациентов с хроническими неуклонно прогрессирующими заболеваниями. В наших исследованиях мы использовали опросник SF-36, который универсален в оценке качества жизни при любых заболеваниях, комплексно отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья (в том числе социальные и психологические нарушения). Он включает 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

5.6. Результаты собственных исследований

5.6.1. Результаты лечения хронической тромбоземболической легочной гипертензии с помощью радиочастотной абляции легочных артерий

Среди 18 включенных пациентов, страдающих ХТЭЛГ, у 90% отмечалась ЛГ II и III функциональных классов по классификации ВОЗ. Средний возраст составил 46 (27, 68) лет. До проведения легочной денервации пациенты получали терапию антикоагулянтами (100%), диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (5 пациентов). У всех пациентов наблюдались одышка, утомляемость, периферические отеки. Средний временной интервал между постановкой диагноза ЛГ и проведением легочной денервации составил 5,1 лет (таблица 6).

У всех пациентов процедура радиочастотной абляции ЛА прошла без осложнений. Среднее время операции 98 мин. После 12 месяцев наблюдения все пациенты подверглись катетеризации правых камер сердца с тензиометрией, ЭХОКГ, оценке функционального статуса (ТШХ).

В отдаленном периоде после вмешательства отмечалось достоверное снижение среднего давления в легочной артерии (с 37 [31,3;42] до 29 [25;34,8] мм рт. ст., $p < 0,05$), легочного сосудистого сопротивления (с 7,35 [5,63; 9,9] до 4,5 [3,1; 6,2] мм рт. ст., $p < 0,05$) и повышение толерантности к физическим нагрузкам (увеличение дистанции с 260 [203; 380] м до 335 [243; 410] м, $p < 0,05$). По результатам ЭХОКГ достоверно снизилось СДЛА и КДО ПЖ, остальные параметры оценки функции ПЖ остались неизменными.

За период наблюдения 1 пациент умер через 8 месяцев после включения в исследование вследствие тяжелого желудочно-кишечного кровотечения, 1 пациент умер от острой сердечной недостаточности, с одним пациентом утерян контакт. У остальных пациентов отсутствовали неблагоприятные события, незапланированные госпитализации. 15 пациентов отметили значительное улучшение общего самочувствия, уменьшение одышки и слабости, у 3 пациентов был отменен прием Силденафила. У 70% пациентов отмечалось снижение функционального класса ХСН на 1 и более. Однофакторный анализ показал, что предикторами безуспешности операции явились параметры, отражающие выраженное прогрессирование ЛГ: СДЛА ($p < 0,05$), срДЛА ($p < 0,05$) и наличие перикардального выпота ($p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 6. Клинико-инструментальная характеристика пациентов

	N=18 ХТЭЛГ
Возраст, лет	46 [27, 68]
Мужчины, n(%)	12 (66,7)
Время от постановки диагноза до легочной денервации, лет	3,1 [1,4;5,8]
Симптомы, n (%)	
Потеря сознания	2 (11,1)
Усталость	18 (100)
Боль в грудной клетке	3 (16,7)
Слабость	18 (100)
Периферические отеки	18 (100)
Медикаментозная терапия, n (%)	
Блокаторы кальциевых каналов	10 (55,5)
Силденафил	9 (50,0)
Диуретики	18 (100)
Дигоксин	5 (27,7)
Антикоагулянты	18 (100)
Кислородотерапия	4 (22,2)
Функциональный класс ЛГ, n (%)	
I	0 (0)
II	4 (22,2)
III	10 (55,5)
IV	4 (22,2)

Таблица 7. Отдаленные результаты радиочастотной абляции легочных артерий

	До вмеша- тельства	Через 12 месяцев	p
Систолическое давление легочной артерии, мм рт. ст.	64 [52,3;78,0]	50,5 [51;63]	<0.05
Среднее давление легочной артерии, мм рт. ст.	37 [31.3;42]	29 [25;34,8]	<0.05
Легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуда	7,35 [5,63; 9,9]	4,5 [3,1; 6,2]	<0.05
Тест с 6-минутной ходьбой, м	260 [203; 380]	335 [243; 410]	<0.05
NT-proBNP, нг/мл	562 [356;1483]	278 [168;1175]	<0.05
SF-36			
Физический компонент	37 [29.3;46]	44 [34.7;50.3]	<0.05
Психический компонент	34.2 [27.9; 42.8]	42.3 [32.3;47.9]	<0.05

5.6.2. Результаты лечения легочной гипертензии вследствие патологии левых камер сердца с помощью криоденервации легочных артерий

У всех пациентов (N=32) ЛГ была вызвана заболеваниями левых отделов сердца (62,5% пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса, 37,5% - ХСН с сохранной фракцией выброса). Медиана возраста пациентов составила 63 [54; 75] лет, по гендерному составу - 19 (59%) мужчин и 13 (41%) женщины (таблица 8). При поступлении в стационар пациентам выполняли тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) для оценки функционального статуса СН, трансторакальную эхокардиографию, определялся уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), оценка венозного бедренного доступа. Декомпенсация ХСН являлась критерием исключения.

По результатам КПСС у 3 пациентов ЛГ носила изолированный посткапиллярный гемодинамический тип, у 29 пациентов был под-

тверждено наличие комбинированного типа с вовлечением прекапиллярного компонента (ЛСС > 3 ед. Вуда). Успех операции отмечался в 87,5% случаев (критерий эффективности операции снижение срдЛА более чем на 10%). Абсолютным «неответчиками» на операцию оказались пациенты с изолированной посткапиллярной ЛГ. Не было зафиксировано летальных исходов и осложнений на госпитальном этапе. Средняя длительность пребывания больных в стационаре после операции составила 5 дней.

Основываясь на имеющихся данных литературы, криовоздействие обладает низким тромбогенным эффектом, что упрощает послеоперационное ведение. Отсутствует необходимость в назначении антикоагулянтной или двойной антиагрегантной терапии после операции. Ни в одном случае не понадобилось назначения наркотических анальгетиков ввиду хорошей переносимости процедуры и отсутствия болезненных ощущений при холодных аппликациях. Осложнений (смерть, перфорации ЛА, острый тромбоз легочной артерии или в месте доступа, кровотечения) при проведении криоабляции ЛА не отмечено. В ходе операции 1 пациент пожаловался на слабость, дурноту, сопровождающуюся развитием эпизода брадикардии до 40 ударов в минуту и гипотонии, которое было успешно купировано внутривенным введением 1 мл 0,1% раствора Атропина. Данное событие расценено как проявление вазовагальной реакции на пункцию бедренной вены.

Все пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии не менее 24 часов. Через 6 месяцев наблюдения были зафиксированы 3 смерти: одна от фатальной тромбоэмболии через 5 месяцев, 2 – вследствие острой СН через 2 и 3 месяца, 6 пациентов были госпитализированы в стационар в связи с нарастанием клинической картины ХСН (20%). Через 12 месяцев после вмешательства отмечалось достоверное снижение среднего давления в легочной артерии 38,4 [28,2; 44,6] до 30,3 [22,8; 35,7] мм рт. ст., (p<0.05), легочного сосудистого сопротивления с 6,1 [4,1; 7,8] до 4,2 [2,9; 5,7] ед. Вуда, p<0.05) по сравнению с исходным уровнем. Толерантность к физическим нагрузкам в среднем возросла на 81 м (p<0.05) (таблица 9).

Таблица 8. Клинико-инструментальная характеристика пациентов

	ЛГ 2 типа (n=32)
Возраст	63 [54; 75]
Мужской пол, n(%)	19 (59)
Причины ЛГ, n (%)	
Систолическая дисфункция ЛЖ (СН-нФВ)	20 (62,5)
Диастолическая дисфункция ЛЖ	10 (31,2)
Клапанные поражения	2 (6,25)
Функциональный класс ХСН (по NYHA), n (%)	
I	0
II	8 (25)
III	22 (68,8)
IV	2 (6,2)
Функциональный класс ЛГ по ВОЗ(мод. NYHA), n (%)	
I	0
II	8 (25)
III	22 (68,8)
IV	2 (6,2)
Медикаментозная терапия, n (%)	
иАПФ	26 (81)
БРА	6 (18,75)
БАБ	22 (68,75)
Спиронолактон	32 (100)
Фуросемид	29 (91)
Гипотиазид	4 (12,5)
Амиодарон	6 (18,75)
НОАК	26 (81)
Варфарин	4 (12,5)
Статины	32 (100)

	ЛГ 2 типа (n=32)
Силденафил	5 (15,6)
Тест 6-минутной ходьбы	287 [233; 332]
СДЛА по данным ЭХО, мм рт. ст.	60 [40; 62]
NT-proBNP, нг/мл	2650 [1910; 3390]
Среднее давление в легочной артерии (КПКС), мм рт. ст.	38,4 [28,2; 44,6]
ДЗЛА, мм рт. ст.	20 [16; 25]
Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), ед Вуда	6,1 [4,1; 7,8]
Диастолический пульмональный градиент (ДЛАд-ДЗЛК)	9 [5; 16]
Смешанная пре- и посткапиллярная ЛГ	29 (90)

Таблица 9. Отдаленные результаты криоденервации легочных артерий

	До процедуры	Через 12 месяцев	p
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	38,4 [28,2; 44,6]	30,3 [22,8; 35,7]	< 0.05
Легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуда	6,1 [4,1; 7,8]	3,5 [2,9; 5,7]	< 0.05
Тест 6-минутной ходьбы, м	287 [233; 332]	368 [293; 411]	< 0.05

Список литературы

1. Lang RM Badano LP Mor-Avi V Afilalo J Armstrong A Ernande L Flachskampf FA Foster E Goldstein SA Kuznetsova T Lancellotti P Muraru D Picard MH Rietzschel ER Rudski L Spencer KT Tsang W Voigt JU . Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:233–271

Заключение

Учитывая накопленные научные данные, ДЛА является перспективным методом лечения ЛГ, которому еще предстоит пройти непростой путь признания. Однако уже сейчас, приобретая определенный клинический опыт, мы считаем целесообразным проведение ДЛА при следующих клинических ситуациях:

1. Пациенты, страдающие неоперабельной и резидуальной формами ХТЭЛГ. Только после получения заключения консилиума специалистов, в который в обязательном порядке должны входить кардиолог, сердечно-сосудистый хирург, врач по рентгенохирургическим методам диагностики и лечения, неоперабельному пациенту в качестве альтернативного метода лечения целесообразно рассмотреть выполнение ДЛА. Окончательное решение принимается только после исключения проксимального типа поражения (наличие тромботических масс в крупных легочных артериях) и подтверждения выраженного прекапиллярного компонента (ЛСС > 3 ед. Вуда). Рекомендуется проводить вмешательство по ранее описанной методике без отмены препаратов с доказанной эффективностью.

2. Пациенты, страдающие ЛГ вследствие патологии левых камер сердца. Отбор пациентов из данной группы для проведения ДЛА является сложной клинической задачей. В первую очередь, следует рассматривать пациентов с диастолической и систолической ХСН (с сохранной и сниженной ФВ). Проведение ДЛА у пациентов с ЛГ на фоне тяжелых клапанных поражений целесообразно рассматривать только как первоначальный этап перед хирургической коррекцией. В данной случае высокая ЛГ носит компенсаторный характер, и применение любых методов по снижению уровня давления в легочной артерии, может привести к фатальным необратимым последствиям (отек легких, острая бивентрикулярная недостаточность).

Оценка СДЛА по данным ЭХОКГ должна проводиться только после компенсации ХСН. При наличии стойкого повышения СДЛА на фоне оптимально подобранной терапии и достижения клинико-лабораторных критериев компенсации ХСН следует заподозрить наличие прекапиллярного компонента (ДГД > 7 мм рт. ст., ЛСС > 3 ед. Вуда), поддерживающего повышенный уровень давления. Доказать наличие этого компонента возможно только посредством КПОС.

Проведение ДЛА оправдано только в случае комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ 2 группы. Тяжелая степень ЛГ (срДЛА > 50 мм рт.

ст.) и повышенное давление наполнения ЛЖ (ДЗЛА > 20 мм рт. ст.) свидетельствует о прогрессировании основного заболевания, и происходящие на анатомо-функциональном уровне изменения с большой вероятностью носят необратимый характер, а включившийся в патогенез прекапиллярный компонент ЛГ в данной ситуации несет защитную функцию. Изолированное устранение реактивного компонента (без сопутствующего снижения давления в левом предсердии) весьма опасно, поскольку левый желудочек будет не в состоянии справиться с резким увеличением к нему притока крови (преднагрузки) ввиду своей низкой податливости или сократительной способности, что чревато ещё большим повышением давления в левом предсердии и развитием отёка лёгких. От выполнения ДЛА в данном случае следует отказаться.

Проанализировав клинические и технические особенности выполнения РЧА и криоденервации, преимущественным методом ДЛА мы считаем криоабляцию. Несмотря на полученные клинические подтверждения об эффективности РЧА, в процессе применения метода выявлены его существенные ограничения. Используемые электроды концентрической формы не обеспечивают широкую площадь воздействий, а термический характер поражения не всегда гарантирует плотный контакт со стенкой сосуда, что снижает эффективность абляционного воздействия. В отличие от РЧА, при криоабляции наблюдается эффект криоадгезии между кончиком катетера и эндотелием, который наилучшим образом сказывается на плотности контакта даже при неблагоприятных условиях (тахикардия, тахипное, кашель). Помимо этого, метод РЧА сопровождается выраженными субъективными болевыми ощущениями пациентов, что в большинстве случаев требовало проведения общей анестезией. Кроме того, использованная в наших исследованиях система Symplicity™ (Medtronic) на сегодняшний день не доступна. А новая система не подразумевает использование гибкого катетера Flex, конфигурация которого позволяет технически выполнять абляционные воздействия на уровне ЛА.

Симпатические нервные ганглии обладают повышенной чувствительностью к холодовому воздействию в отличие от окружающих тканей стенки сосуда, поэтому криоабляция оказывает минимальное деструктивное воздействие на окружающие ткани. При радиочастотном воздействии окружающие ткани подвержены риску теплового повреждения, что повышает вероятности перфорации магистральных сосу-



дов. В тоже время, криовоздействие при минимальном риске повреждения окружающих структур имеет большую глубину воздействия по сравнению с радиочастотной энергией, что повышает эффективность деструкции нервных волокон.

Методика криоденервации подробно описана в настоящей работе, полностью воспроизводима, не требует дополнительной подготовки специалистов, может выполняться в условиях кардиологических стационаров, оснащенных рентгеноперационным оборудованием.



Для заметок



Для заметок

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Наши контакты:

 Москва, Петроверигский пер.,
д.10, стр. 3

 +7 (495) 790-71-72

 www.gnicpm.ru

 facebook.com/gnicpm

 youtube.com/user/gnicpm

 vk.com/gnicpmru

 instagram.com/nmictpm