

А.М. Чернявский, А.Г. Едемский,
О.Я. Васильцева, Е.Н. Кливер, Д.С. Гранкин,
Д.А. Сирота, А.Б. Романов



Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина,
Новосибирск, Российская Федерация

Хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия: эпидемиология, диагностика, лечение — современное состояние проблемы

Хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) относится к IV группе легочной гипертензии, которая развивается вследствие окклюзионно-стенотического поражения легочной артерии после перенесенной тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА). Четких данных по эпидемиологии данного заболевания нет. При этом очевидно, что оно распространено гораздо шире, чем принято считать. Это обусловлено неспецифической клинической картиной и недостаточной информированностью клиницистов о данном заболевании. С одной стороны, патогенез ХТЭЛГ хорошо изучен и во многом схож с легочной артериальной гипертензией, с другой стороны — неясно, почему у определенного процента пациентов не происходит растворения тромбов. Диагностика ХТЭЛГ довольно хорошо описана и должна проводиться по специальному алгоритму. Методом выбора в лечении является легочная эндартерэктомия. У неоперабельных пациентов и пациентов с остаточной легочной гипертензией после операции возможно выполнение баллонной ангиопластики легочной артерии и назначение ЛАГ-специфической терапии. В нашем исследовании доказана безопасность и эффективность нового метода лечения резидуальной формы ХТЭЛГ — радиочастотной денервации легочной артерии. Патогенетической основой данной методики является десимпатизация малого круга кровообращения путем радиочастотной деструкции вегетативных ганглиев бифуркации легочной артерии и прерывание так называемого пульмо-пульмонального рефлекса.

Ключевые слова: хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия, легочная эндартерэктомия, баллонная ангиопластика легочной артерии, радиочастотная денервация легочной артерии

Для цитирования: Чернявский А.М., Едемский А.Г., Васильцева О.Я., Кливер Е.Н., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Романов А.Б. Хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия: эпидемиология, диагностика, лечение — современное состояние проблемы. *Вестник РАМН.* 2023;78(4):297–304. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13995>

297

A.M. Chernyavskiy, A.G. Edemskiy, O.Y. Vasil'tseva, E.N. Kliver,
D.S. Grankin, D.A. Sirota, A.B. Romanov

E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, treatment — current state of the problem

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is group IV of pulmonary hypertension, which develops with occlusive-stenotic lesions of the pulmonary artery after a pulmonary embolism. There are no clear data on the epidemiology of this disease. At the same time, it is obvious that it is much more widespread than is commonly believed. This is due to the nonspecific clinical picture and the lack of awareness of clinicians about this disease. On the one hand, the pathogenesis of CTEPH is well studied and in many respects similar to pulmonary arterial hypertension, on the other hand, it is not clear why blood clots do not dissolve in a certain percentage of patients. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension is fairly well described and should be carried out according to a special algorithm. The treatment of choice is pulmonary endarterectomy. In inoperable patients and patients with residual pulmonary hypertension after surgery, it is possible to perform balloon angioplasty of the pulmonary artery and PAH-specific therapy. In our study, the safety and efficacy of a new method for the treatment of a residual form of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, radiofrequency denervation of the pulmonary artery, has been proven. The pathogenetic basis of this technique is the desympathization of the pulmonary circulation by radiofrequency destruction of the autonomic ganglia of the bifurcation of the pulmonary artery and the interruption of the so-called pulmo-pulmonary reflex.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, pulmonary balloon angioplasty, radiofrequency pulmonary artery denervation

For citation: Chernyavskiy A.M., Edemskiy A.G., Vasil'tseva O.Y., Kliver E.N., Grankin D.S., Sirota D.A., Romanov A.B. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, treatment — current state of the problem. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):297–304. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13995>

Эпидемиология

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) относится к IV группе легочной гипертензии, которая развивается вследствие окклюзионно-стенотического поражения легочной артерии после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). По данным международного регистра ХТЭЛГ, 75% больных имеют в анамнезе или тромбоз глубоких вен, или перенесенную ТЭЛА [1]. Однако не всегда в ходе сбора анамнеза и клинико-инструментального обследования пациента удается установить факт ранее перенесенной ТЭЛА или источник тромбоэмболии, который привел к развитию ТЭЛА. По результатам многочисленных эпидемиологических наблюдений пациентов после перенесенной ТЭЛА можно сделать вывод, что ХТЭЛГ встречается не так уж и редко, как считалось ранее, в частности, около 9% случаев при первичном эпизоде ТЭЛА и 13–15% — при рецидивирующей ТЭЛА [2]. По данным международного регистра, заболеваемость и распространенность ХТЭЛГ составляет 5–6 и 26–38 случаев на 1 млн взрослого населения соответственно [3].

Выявляемость ХТЭЛГ в последние годы увеличивается за счет повышения осведомленности врачей и проведения активного скрининга у пациентов с сохранением одышки после ТЭЛА при наличии соответствующих факторов риска. К факторам риска, ассоциированным с развитием ХТЭЛГ, традиционно относят установленные ранее центральные внутривенные катетеры или электроды электрокардиостимулятора, заместительную терапию гормонами щитовидной железы, спленэктомия в анамнезе, вентрикулоvenозные шунты при лечении гидроцефалии, онкологические и хронические воспалительные заболевания [4]. ХТЭЛГ чаще встречается, если ТЭЛА развивается у молодых пациентов, при наличии крупных дефектов перфузии и наследственной тромбофилии. По данным M. Riedel [5], кумулятивная выживаемость пациентов с ХТЭЛГ зависит от уровня давления в легочной артерии: чем выше давление, тем выживаемость меньше. В вышеупомянутом исследовании было показано, что при среднем давлении в легочной артерии 31–40 мм рт. ст. двухлетняя выживаемость пациентов составляет 70%, в то же время если уровень среднего

давления в легочной артерии > 50 мм рт. ст., двухлетняя выживаемость составляет 20%.

Диагностика

Диагностика ХТЭЛГ связана с рядом особенностей. С одной стороны, это недостаточная выраженность и неспецифичность клинической картины на начальных стадиях. Зачастую единственной жалобой является одышка при физических нагрузках. Пациенты могут наблюдаться у разных специалистов (кардиолог, ангиохирург, терапевт, пульмонолог). С другой стороны, средняя продолжительность времени от появления первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза на уровне экспертных центров составляет около 14 мес. После перенесенной ТЭЛА пациенты могут выпадать из поля зрения клиницистов и годами страдать от одышки и ограничений физической активности. В крайних случаях клинической картины могут присоединиться синкопе, признаки недостаточности по большому кругу кровообращения, болевой синдром за счет относительного обеднения коронарного кровотока по правой коронарной артерии из-за ремоделирования правых отделов сердца, а также зависимость от инсуффляции кислорода. В ряде случаев анамнестически невозможно выявить факт перенесенной ТЭЛА. Также описаны клинические случаи ХТЭЛГ, при которых источник тромбоэмболии не установлен. В этой связи интересно отметить, что из 240 аутопсий пациентов, умерших от сердечной недостаточности, причиной которой были последствия перенесенной ТЭЛА, только в 6 случаях прижизненно был поставлен диагноз ХТЭЛГ [6]. Несомненно, что истинная распространенность ХТЭЛГ больше официальных цифр сегодняшних статистических данных, пациенты с неспецифическими жалобами кочуют от одного специалиста к другому, при этом никогда не попадая в поле зрения команды экспертов, которые знают эту патологию. Знание факторов риска ХТЭЛГ и настороженность врача в отношении развития данного заболевания являются залогом успешной диагностики и своевременного лечения в экспертных центрах.

На сегодняшний день разработан алгоритм диагностики ХТЭЛГ (рис. 1).

298



Рис. 1. Диагностический алгоритм хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография; ПОС — правые отделы сердца; АПГ — ангиопульмонография; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Эхокардиография является наиболее доступным неинвазивным методом диагностики легочной гипертензии. Ценность эхокардиографии (ЭхоКГ) связана с тем, что эта методика скрининга легочной гипертензии дает важную информацию о причинах последней и в том числе незаменима при проведении дифференциальной диагностики между различными ее формами. При ХТЭЛГ по данным ЭхоКГ иногда могут быть идентифицированы тромбы в правых отделах сердца и легочной артерии, при этом диагноз становится более явным. Эхокардиография крайне важна в оценке результатов хирургического лечения и при наблюдении пациентов, находящихся на ЛАГ-специфической терапии.

Вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких и однофотонная эмиссионная компьютерная томография являются методиками с крайне высокой чувствительностью (90–100%) и специфичностью (94–100%) при выявлении окклюзионно-стенотического поражения легочной артерии. Изображения, получаемые при ХТЭЛГ и острой ТЭЛА, значительно отличаются. Дефекты перфузии, наблюдаемые при острой ТЭЛА, более четко очерчены и контрастируют с нормально кровоснабжаемой тканью легких. При ХТЭЛГ дефекты перфузии имеют более размытые границы, при этом соответствуют долевой и сегментарной анатомии легких. При перфузионной фазе скintiграфии легких выявляют довольно мелкие субсегментарные дефекты перфузии, связанные с вовлечением периферических артериол.

Различные методики компьютерной томографии (КТ) (субтракционная КТ-ангиопульмонография, конусно-лучевая КТ, двухэнергетическая КТ) обладают большим потенциалом в диагностике ХТЭЛГ и оценке динамики течения окклюзионно-стенотического процесса в легочной артерии, а также в дифференциальной диагностике кардиоторакальной патологии. С позиции хирурга это очень важный метод, используемый в определении операбельности пациентов. Однако при дистальном поражении легочного русла КТ-ангиография зачастую малоинформативна и уступает классической ангиопульмонографии. Еще одной проблемой при КТ-исследованиях в некоторых случаях является плохое знание специалистами-рентгенологами прямых и косвенных признаков ХТЭЛГ, что приводит к ошибочной и запоздалой диагностике на поздних стадиях патологического процесса. В частности, по данным Европейского регистра легочной артериальной гипертензии [1], продемонстрировано, что у 43% включенных пациентов не было результатов скintiграфии легких, а диагноз основывался на данных КТ-ангиографии легочной артерии. В результате у ряда пациентов с изначальным диагнозом легочной артериальной гипертензии была ХТЭЛГ, не диагностированная по данным КТ вследствие ее недостаточной специфичности и чувствительности в обнаружении окклюзионно-стенотического процесса системы легочной артерии (51% при КТ против 96% при скintiграфии).

Классическая ангиопульмонография остается «золотым стандартом» диагностики ХТЭЛГ, поскольку при правильном методичном выполнении позволяет оценить как проксимальное, так и дистальное легочное артериальное русло. Кроме того, ангиопульмонография является основной еще одного метода лечения при ХТЭЛГ — баллонной ангиопластики легочной артерии.

После проведения всего комплекса диагностических мероприятий необходимо провести междисциплинарный консилиум для оценки операбельности пациента в отношении легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) как метода

выбора лечения ХТЭЛГ. В случае признания неоперабельности пациент должен быть рассмотрен мультидисциплинарным консилиумом второго экспертного центра легочной гипертензии (принцип «второго мнения») для определения дальнейшей тактики.

Лечение

В настоящее время используют следующие методы лечения пациентов с ХТЭЛГ: ЛЭЭ, баллонную ангиопластику легочной артерии и лекарственную терапию.

С начала 60-х гг. прошлого столетия для эффективно-го лечения ХТЭЛГ выполняют процедуру двусторонней ЛЭЭ. Эта операция стала «золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ и, как показали результаты международного регистра, является залогом благоприятного прогноза в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

В настоящее время ЛЭЭ — это метод выбора лечения ХТЭЛГ (IB) [7]. В случае отказа от операции у потенциально операбельного больного с проксимальным вариантом поражения легочной артерии (главные и долевые ветви легочной артерии) пятилетняя выживаемость значительно снижается и составляет 53% против 83% у пациентов после ЛЭЭ [8]. После успешного хирургического лечения у большинства пациентов происходит значительное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что позволяет уменьшить риск развития декомпенсации правых отделов сердца. Критериями успешного хирургического лечения ХТЭЛГ являются госпитальная летальность < 5%, трехлетняя выживаемость — 90%, улучшение функционального класса легочной гипертензии и качества жизни [9].

Техника операции ЛЭЭ представлена ниже.

После срединной стернотомии и перикардиотомии вводят раствор гепарина в дозе 3 мг/кг, искусственное кровообращение начинают после канюляции аорты и полых вен. После начала искусственного кровообращения начинают перфузионное охлаждение пациента, которое длится от 45 мин до 1 ч в зависимости от массы тела. Во время охлаждения пациента хирург выделяет верхнюю полую вену над правой легочной артерией и восходящую аорту. При этом следует стремиться сохранить как можно больше окружающих тканей вокруг легочной артерии, поскольку после ЛЭЭ истонченная стенка сосуда может стать причиной диапедезного кровотечения. Доступ к правой ветви легочной артерии выполняют медиальнее по отношению к верхней полой вене в аортокавальном промежутке. Модифицированный ретрактор Мауер размещают при этом между аортой и верхней полой веной. Разрез правой ветви легочной артерии начинают тотчас под восходящей аортой и продолжают по направлению к верхней полой вене вплоть до нижнедолевой ветви как раз после отхождения среднедолевой ветви (рис. 2).

Важно, чтобы разрез был выполнен через центральную часть сосуда и продолжался по возможности на нижнедолевую, а не на среднедолевую ветвь правой легочной артерии. После артериотомии в просвете могут быть видны тромбы разной степени организации, которые необходимо удалить для оптимальной визуализации и поиска слоя для ЛЭЭ (см. рис. 2). Следует отметить, что, во-первых, эмболектомия без последующей ЛЭЭ бессмысленна независимо от объема удаленного материала и, во-вторых, у большинства пациентов ревизия интимы легочной артерии не выявляет очевидных тромбозов. Поэтому при беглом неопытном подходе легочное артериальное



Рис. 2. Схема доступов к легочной артерии

ложе может показаться интактным даже при тяжелом тромбоземболическом поражении.

При достижении 18–20 °С выполняют затягивание турникетов вокруг полых вен, окклюзию аорты и кардиоплегию раствором Кустодиол из расчета 20 мл/кг массы тела пациента. Если ретроградный бронхиальный кровоток не выражен, то слой для ЛЭЭ находится довольно легко в начале разреза в проксимальном отделе артерии. Обнаружение нужного слоя для ЛЭЭ является ключевым и технически сложным моментом данной процедуры. Когда кровь ретроградно из дистальных отделов начинает снижать хорошую видимость для хирурга, необходимо выполнить циркуляторный арест. Обычно время циркуляторного ареста для каждого легкого не превышает 20 мин. В нашей группе пациентов среднее время ареста составило 36 мин.

ЛЭЭ, как принято в ангиохирургии, выполняют с использованием эверсионной техники. Очень важно, чтобы сегментарная и субсегментарная ветви были ревизованы и освобождены полностью от фиброзных тромбов под визуальным или ангиоскопическим контролем. Вот почему крайне важно максимально полное обескровливание операционного поля, которое достигается при использовании циркуляторного ареста. После завершения этапа ЛЭЭ из правой легочной артерии циркуляторный арест прекращают, начинают искусственное кровообращение, артериотомный разрез ушивают непрерывно полипропиленовой нитью 5/0 или 6/0. ЛЭЭ из левой легочной артерии проводят аналогично (рис. 3).

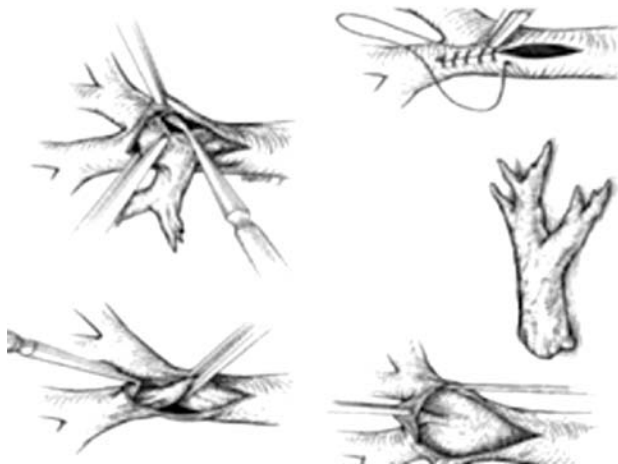


Рис. 3. Эверсионная техника при ЛЭЭ

После окончания этапа ЛЭЭ, прекращения циркуляторного ареста и возобновления искусственного кровообращения начинают согревание пациента. Период согревания в среднем занимает около 90 мин и также зависит от массы тела. Во время периода согревания выполняют все сопутствующие кардиохирургические вмешательства при необходимости. После завершения манипуляций на сердце проводят мероприятия по профилактике воздушной эмболии и снимают зажим с восходящей аорты. После этапа согревания и восстановления сердечной деятельности отключают аппарат искусственного кровообращения.

Госпитальная летальность при данной операции варьирует от 2,4 до 23,5% и зависит от опыта клиники [10]. Факторы, которые влияют на периоперационную летальность: IV функциональный класс легочной гипертензии по классификации ВОЗ, возраст пациента > 70 лет, сопутствующая патология сердца, выраженная правожелудочковая недостаточность и трикуспидальная недостаточность, а также большая продолжительность анамнеза легочной гипертензии. Из перечисленных факторов риска наиболее прогностически ценными являются пред- и послеоперационные значения ЛСС. Опыт медицинского центра университета Калифорнии показал, что если до операции у пациентов ЛСС < 1000 дин × с/см⁵, то периоперационная летальность может быть относительно низкой — 1,3%; если ЛСС перед операцией превышало это значение, то летальность возрастает до 10,1% [8].

В случае если пациент мультидисциплинарным консиллиумом признается неоперабельным, ему должна быть назначена ЛАГ-специфическая монотерапия стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом либо в комбинации с препаратами из других групп ЛАГ-специфической терапии (IB) [7]. При окклюзионно-стенотическом поражении легочной артерии на уровне сегментарных и субсегментарных ветвей при достаточном опыте клиники возможно выполнение эндоваскулярного лечения — баллонной ангиопластики легочной артерии (IB) [7].

Результаты

В настоящее время опыт ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России составляет 435 выполненных ЛЭЭ (2004–2023 гг.). Общая летальность в группе составляет 4,6%, десятилетняя выживаемость — 88 [82; 94] %. Средний возраст пациентов составил 49,9 ± 19 лет, максимальный срок наблюдения в послеоперационном периоде — более 15 лет, средняя продолжительность от диагностики ХТЭЛГ до операции — 3,1 ± 4,1 мес. До операции пациенты жаловались на одышку (100%); кашель имел место у 222 пациентов (51,28%); боль в груди — у 257 человек (58,97%). У 162 пациентов (37,3%) было два или более факторов риска развития ХТЭЛГ, в том числе травма нижних конечностей в анамнезе у 28 человек (6,4%), гиподинамия — у 8 человек (1,9%), полостные операции — у 61 человека (14,1%), онкологическое заболевание — у 30 человек (7%), прием оральных контрацептивов — у 11 человек (2,5%), фибрилляция предсердий — у 14 человек (3,2%), варикозная болезнь нижних конечностей — у 123 человек (28,2%).

Все пациенты прослежены в отдаленном послеоперационном периоде в сроки до 10,5 лет. При сравнительном анализе толерантности к физической нагрузке обнаружено, что исходные средние значения теста 6-ми-

нугной ходьбы были достаточно низкими. Полученные в ходе настоящего анализа результаты дистанции теста 6-минутной ходьбы показывают статистически значимое увеличение после хирургического лечения в сравнении с дооперационными данными. Так, дистанция, пройденная за 6 мин, возросла с 365 до 399 м ($p < 0,001$) в раннем послеоперационном периоде и до 435 м ($p < 0,001$) — в отдаленном периоде наблюдения.

По данным катетеризации правых отделов сердца систолическое давление в легочной артерии (ДЛА) составило $87,0 \pm 21,1$ мм рт. ст., среднее ДЛА — $49,3 \pm 13,7$ мм рт. ст., ЛСС — $830 \pm 420,6$ дин \times с \times см⁻⁵. В госпитальном послеоперационном периоде систолическое ДЛА снизилось до $42,3 \pm 14,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а среднее ДЛА — до $33 \pm 12,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). В отдаленном послеоперационном периоде показано, что систолическое ДЛА снизилось до $34,2 \pm 11,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а среднее ДЛА — до $27,1 \pm 10,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Согласно полученным данным, у пациентов с ХТЭЛГ можно достичь хорошего гемодинамического результата и толерантности к физической нагрузке в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах даже при исходно высокой степени легочной гипертензии и выраженных гемодинамических изменениях малого круга кровообращения в предоперационном периоде.

Однако, несмотря на впечатляющие результаты, встречаемость так называемой остаточной, или резидуальной, легочной гипертензии, по данным разных авторов, — до 30% случаев [4]. В настоящее время нет четких критериев резидуальной ХТЭЛГ. Основываясь на данных небольшого числа наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, оценивавших эффективность ЛАГ-специфической терапии, критериями резидуальной легочной гипертензии после ЛЭЭ возможно считать среднее ДЛА > 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт. ст. и ЛСС > 4 единиц Вуда. В нашем исследовании 73 (16,8%) больных после операции имели резидуальную ХТЭЛГ. Причиной ее развития, с одной стороны, является эндотелиальная дисфункция с развитием дистальной васкулопатии и формированием коллатерального кровотока с последующим склерозом мелких артериол и фиброзом паренхимы легкого, с другой стороны, имеет место вазоспастический компонент за счет активации симпатической нервной системы. В настоящее время для лечения резидуальной ХТЭЛГ могут быть рассмотрены такие методы, как бал-

лонная ангиопластика легочной артерии в случае нерадикальной ЛЭЭ и остаточного дистального поражения, а также ЛАГ-специфическая терапия, препаратом первой линии которой является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. Однако как баллонная ангиопластика, так и ЛАГ-специфическая терапия применимы не у всех пациентов.

Чтобы помочь столь сложной когорте пациентов, ученые и клиницисты продолжают поиск новых способов лечения резидуальной ХТЭЛГ. Методом выбора у подобных пациентов является интервенционная стратегия — минимально инвазивные малотравматичные эндоваскулярные процедуры, которые стремительно развиваются в последние годы, в том числе радиочастотная абляция (денервация) легочной артерии. Как уже было сказано выше, одним из механизмов сохранения резидуальной ХТЭЛГ является симпатическая вегетативная нервная система, которая обеспечивает существование пульмопультмонального рефлекса, в результате которого развивается спазм артериол. Доказано, что вегетативные ганглии, являющиеся анатомической основой данного рефлекса, локализованы в адвентиции бифуркации легочной артерии [11]. При этом в ряде клинических исследований показаны эффективность и безопасность радиочастотной абляции легочной артерии с целью снижения давления в легочной артерии и ЛСС [12].

В НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина была впервые проведена радиочастотная абляция (денервация) легочной артерии пациентам с резидуальной ХТЭЛГ после операции ЛЭЭ. Подтверждением эффективности и безопасности данной методики явилось проведенное нами пилотное рандомизированное двойное слепое плацебо (sham)-контролируемое исследование (NCT02745106). Гипотеза нашего исследования заключалась в следующем: деструкция вегетативных симпатических нервных структур в области бифуркации легочной артерии должна привести к прерыванию пульмопультмонального рефлекса и вызвать расширение сосудов микроциркуляторного русла у больных резидуальной ХТЭЛГ.

Цель исследования заключалась в следующем: провести оценку эффективности и безопасности радиочастотной денервации легочной артерии, которая будет выполняться с помощью радиочастотной энергии с использованием магнитной навигационной системы у больных с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ.

Схема исследования приведена на рис. 4.

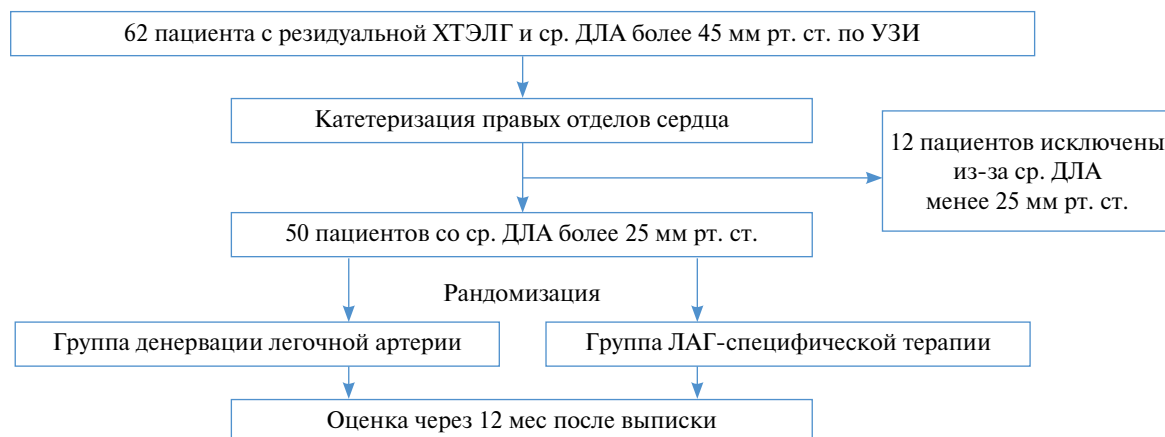


Рис. 4. Схема проведения исследования NCT02745106

Примечание. ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДЛА — давление в легочной артерии; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

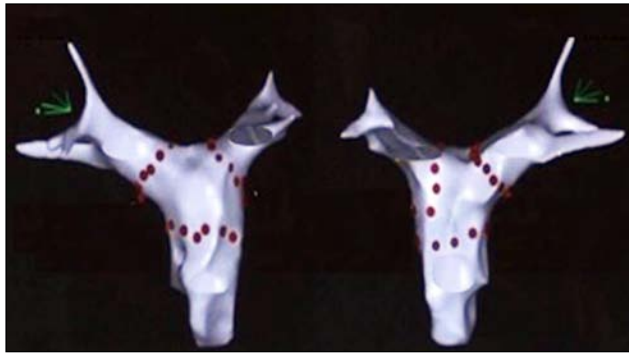


Рис. 5. Навигационные карты бифуркации легочной артерии и зоны абляции

В исследование включены 62 пациента после ЛЭЭ, у которых по данным ЭхоКГ среднее давление в легочной артерии было более 45 мм рт. ст. Всем больным была выполнена катетеризация правых отделов сердца. У 12 пациентов среднее ДЛА составило менее 25 мм рт. ст. Они были исключены из исследования. Оставшиеся 50 пациентов были разделены на 2 группы по 25 человек: 25 человек в группе денервации легочной артерии и 25 человек, которые получали оптимальную медикаментозную терапию риоцигуатом, в группе медикаментозной терапии. После проведения соответствующих процедур пациенты были выписаны и через 12 мес приглашены для повторной катетеризации правых отделов сердца.

Первичной точкой исследования была степень снижения ЛСС при катетеризации правых отделов сердца при 12-месячном наблюдении. Вторичные точки: изменения среднего и систолического ДЛА, а также прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы. В группе денервации легочной артерии радиочастотное воздействие проводилось с использованием роботизированной магнитной навигационной системы Stereotaxis в области бифуркации легочной артерии.

В группе медикаментозной терапии, помимо собственно ЛАГ-специфической терапии, выполняли также SHAM-процедуру, которая включала в себя 3D-реконструкцию выходного отдела правого желудочка и легочной артерии, а также построение точек модели радиочастотной абляции без энергетического воздействия (рис. 5).

По данным контрольной катетеризации правых отделов сердца ЛСС в среднем снизилось на 258 ± 135 $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ в группе денервации по сравнению с 149 ± 73 $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ в группе медикаментозного лечения (рис. 6) (95% ДИ 45–171); $p = 0,001$.

Как систолическое, так и среднее значения ДЛА значительно снизились в группе радиочастотной денервации легочной артерии (среднее снижение: $9,7 \pm 2,3$ и $9,6 \pm 1,1$ мм рт. ст. соответственно) и существенно не изменились в группе медикаментозной терапии риоцигуатом (среднее снижение: $2,8 \pm 2,4$ и $2,2 \pm 1,7$ мм рт. ст.). Кроме того, в группе денервации статистически значимо увеличилась дистанция теста 6-минутной ходьбы по сравнению с группой медикаментозной терапии (470 ± 84 м против 399 ± 116 м соответственно; $p = 0,03$); разница между группами составила 71 м (95% ДИ 13–129). Что касается безопасности предлагаемой методики, в нашем исследовании в группе денервации легочной артерии за период послеоперационного наблюдения 1 пациент (4%) был госпитализирован по причине декомпенсации сердечной недостаточности, в группе медикаментозной терапии по тем же причинам за период наблюдения были госпитализированы 7 пациентов (29%) ($p = 0,049$). Один пациент (4%) в группе денервации легочной артерии и 2 пациента (8%) в группе медикаментозной терапии умерли от декомпенсации сердечной недостаточности за период отдаленного наблюдения.

Полученные пилотные результаты показали, что описанная выше методика радиочастотной денервации легочной артерии вместе с оптимальной медикаментозной терапией может занять вполне достойное место в лечении этой тяжелой категории пациентов [13].

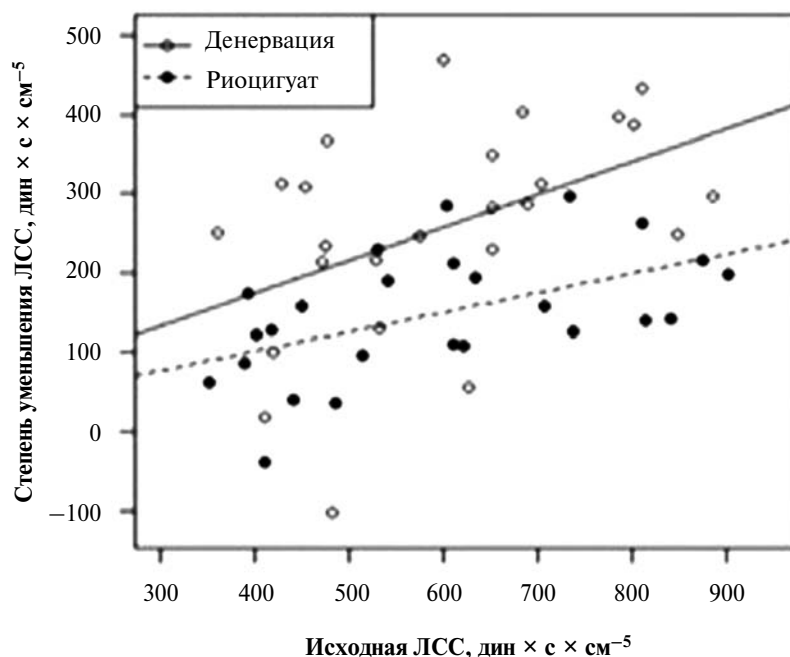


Рис. 6. Динамика снижения легочного сосудистого сопротивления в исследуемых группах

Заключение

В настоящее время можно с уверенностью сказать, что ХТЭЛГ встречается не так уж редко. Скудная клиническая картина, наличие клинических «масок» данного заболевания, методологически сложный диагностический алгоритм, игнорирование экспертных центров по легочной гипертензии рядом клиницистов и, самое главное, недостаточная осведомленность врачей являются причинами позднего поступления пациентов зачастую в тяжелом функциональном классе. Однако знание рекомендаций, последовательное выполнение диагностического алгоритма помогают своевременно заподозрить ХТЭЛГ и направить пациента на дообследование в экспертный центр. Диагностика данного заболевания, особенно в экспертных центрах, в настоящее время хорошо разработана. Однако все еще имеют место сложные дифференциально-диагностические случаи, обусловленные крайне разнообразной клинической картиной различных групп легочной гипертензии. Безусловно «золотым стандартом» лечения данного заболевания является ЛЭЭ, поскольку приводит к радикальному излечению вследствие удаления самого субстрата заболевания. Однако не все пациенты с ХТЭЛГ одинаковы, и у изначально тяжелой категории больных может сохраняться остаточная, резидуальная ХТЭЛГ. В ряде случаев таким пациентам мо-

гут помочь баллонная ангиопластика легочной артерии, ЛАГ-специфическая терапия. Как показало наше пилотное исследование, радиочастотная денервация легочной артерии после ЛЭЭ безопасна и эффективна и должна занять достойное место в арсенале лечения этой тяжелой категории пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках ГЗ № 121031300225-8.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, О.Я. Васильцева, Е.Н. Кливер, Д.С. Гранкин, Д.А. Сирота, А.Б. Романов — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи. Все авторы статьи утвердили окончательный вариант рукописи и ответственны за достоверность и целостность всех частей данной публикации.

Выражение признательности. Выражаем благодарность всем сотрудникам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, принимающим участие в диагностике и лечении пациентов с ХТЭЛГ.

303

ЛИТЕРАТУРА

1. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973–1981. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–3069, 3069a–3069k. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
3. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>
4. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
5. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151–158. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.81.2.151>
6. Houk VN, Hufnagel CA, McClenathan JE, Moser KM. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries: report of a case successfully treated by thrombendarterectomy, and a review of the literature. *Am J Med*. 1963;35:269–282. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(63\)90218-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(63)90218-3)
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
8. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97–103; discussion 103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004>
9. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. — Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2019. — 318 с. [Chernyavskii AM, Edemskii AG, Novikova NV. *Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii*. E. Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk: Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2019. 318 p. (In Russ).]
10. Madani MM. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state-of-the-art 2020. *Pulm Circ*. 2021;11(2):20458940211007372. doi: <https://doi.org/10.1177/20458940211007372>
11. Ciarka A, Doan Vi, Velez-Roa S, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1269–1275. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1856OC>
12. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9(2):269–276. doi: <https://doi.org/10.4244/EIJV9I2A43>
13. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(8):916–926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.064>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Едемский Александр Геннадьевич, к.м.н. [*Alexander G. Edemskiy*, MD, PhD]; адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15 [address: 15 Rechkunovskaya Str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation]; e-mail: aeskander@yandex.ru, eLibrary SPIN: 9363-0210, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6661-7826>

Чернявский Александр Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Alexander M. Chernyavskiy*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: amchern@mail.ru, eLibrary SPIN: 5286-6950, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4231-3059>

Васильцева Оксана Ярославна, д.м.н., в.н.с. [*Oksana Y. Vasil'tseva*, MD, PhD, leading research associate]; e-mail: vasil'tseva_o@meshalkin.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>

Кливер Елена Николаевна, д.м.н. [*Elena N. Kliver*, MD, PhD]; e-mail: e_kliver@meshalkin.ru, eLibrary SPIN: 2990-4156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1119-4870>

Гранкин Денис Сергеевич, к.м.н. [*Denis S. Grankin*, MD, PhD]; e-mail: d_grankin@meshalkin.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0083-8888>

Сирота Дмитрий Андреевич, к.м.н. [*Dmitry A. Sirota*, MD, PhD]; e-mail: d_sirota@meshalkin.ru, eLibrary SPIN: 4706-7549, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

Романов Александр Борисович, д.м.н. [*Alexander B. Romanov*, MD, PhD]; e-mail: abromanov@rambler.ru, eLibrary SPIN: 6044-4770, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6958-6690>