

Новикова Наталья Валерьевна

**Сравнительная оценка радиочастотной аблации лёгочной  
артерии и медикаментозной терапии в лечении резидуальной  
лёгочной гипертензии у больных хронической  
тромбоэмболической лёгочной гипертензией после лёгочной  
эндартерэктомии**

3.1.20 –кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

г.Новосибирск 2022

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе эндоваскулярной хирургии института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный руководитель

д-р мед.наук, проф., член-кор.РАН Чернявский Александр Михайлович

Официальные оппоненты:!

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук профессор, (Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ кардиологии; г.Томск; лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследования, ведущий научный сотрудник);

Ляпина (Таран) Ирина Николаевна, к-т мед.наук, ( Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово; лаборатория реабилитации отдела клинической кардиологии, научный сотрудник)

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г.Санкт-Петербург, Аккуратова, 2 )

Защита состоится 28.12. 2022 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: dissovet@meshalkin.ru

[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь совета

21.1.027.01 (Д 208.063.01)

д-р мед.

Альсов Сергей Анатольевич

## Список условных сокращений

- АПГ – ангиопульмонография
- ДЗЛА – давления заклинивания в лёгочной артерии
- ИЛАГ - идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия
- КПОС - катетеризация правых отделов сердца
- ЛА - лёгочная артерия
- ЛГ – лёгочная гипертензия
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛСС - лёгочное сосудистое сопротивление
- ЛЭЭ - лёгочная эндартерэктомия
- МКК – малый круг кровообращения
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ПЖ – правый желудочек
- РЧА ЛА – радиочастотная абляция лёгочной артерии
- СВ – сердечный выброс
- СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии
- СНС – симпатическая нервная система
- Ср.ДЛА – среднее давление в лёгочной артерии
- Т6МХ – тест шестиминутной ходьбы
- ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии
- ФК – функциональный класс
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ХТЭЛГ - хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия
- ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование сердца
- ESC – European society of cardiology (Европейское общество кардиологов)
- ERS – European respiratory society (Европейское респираторное общество)
- NT-proBNP - N-terminal pro-brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический гормон)
- NYHA - New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация Сердца)
- FAC - Fractional Area Change (фракционное изменение площади правого желудочка)
- TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия трикуспидального кольца)

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования, цель и задачи

Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия является тяжёлым осложнением отдалённого периода после перенесённой острой или рецидивирующей ТЭЛА. Согласно данным зарубежных исследований, частота развития ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА, составляет 0,1–9,1% (в среднем 4%) [Pengo V., 2004, Kim N., Delcroix M., Jenkins D., 2013]. В исследованиях последних лет сообщается о росте частоты развития ХТЭЛГ до 10-14%, которое врачи связывают с улучшением её диагностики, старением населения и расширением знаний в области патогенеза заболевания [Zhang M., Wang N. Et al., 2018]. При отсутствии своевременного лечения заболевание приводит к быстро прогрессирующей ХСН, которая и является основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти пациентов ХТЭЛГ [Dartevelle P. et al., 2004, Perke-Zaba J. et al., 2011].

«Золотым стандартом» лечения заболевания является операция лёгочная эндартерэктомия (класс/уровень доказательности IC, рекомендации ESC/ERS, 2015 г.), которая устраняет основную причину ХТЭЛГ - тромботическую обструкцию крупных и средних ветвей лёгочной артерии, восстанавливает кровоток по ЛА. ЛЭЭ приводит к улучшению основных показателей гемодинамики МКК, обратному (положительному) ремоделированию правого желудочка с восстановлением его функции и, как следствие, предотвращает прогрессирование ХСН [Mayer E. et al., 2011, Madani M. et al., 2012, Чернявский А.М. и колл., 2014, Чазова И.Е. и колл., 2020].

Важной проблемой отдалённого послеоперационного периода после ЛЭЭ является сохранение резидуальной ЛГ, которая во многом определяет качество жизни и отдалённый прогноз пациентов. По литературным данным частота резидуальной ЛГ после ЛЭЭ варьирует от 10 до 40% [Freed D. et al., 2009, Jenkins D. et al., 2011, Hoepfer M. et al., 2016]. Предрасполагающими к резидуальной ЛГ факторами считаются: длительный многолетний анамнез заболевания и выраженные нарушения гемодинамики МКК (ЛСС более 1200 дин×с×см<sup>-5</sup>) [Thistlethwaite P., Madani M. et al., 2002, Kim N.H., Galiè N. et al., 2006, Fedullo P., 2009]. Ведущим механизмом патогенеза является, сохраняющаяся после ЛЭЭ, дистальная микроваскулопатия. Немаловажную роль в сохранении дистальной микроваскулопатии играет повышенная активность симпатической нервной системы [Thistlethwaite P., Madani M., 2002, Lang I., et al., 2009, Cannon J. et al., 2016].

Единственным эффективным методом лечения резидуальной ЛГ на сегодняшний день является медикаментозная терапия ЛАГ-специфическими препаратами в сочетании с

поддерживающей терапией [Simonneau G., D'Armini A., Ghofrani H. et al., 2014]. Обоснованием для применения вазодилататоров при резидуальной ЛГ является знание о схожести патогенеза дистальной микроваскулопатии при ЛГ и патогенеза ИЛАГ. Поэтому препараты, давно используемые для лечения ИЛАГ, стали успешно применяться и у пациентов ХТЭЛГ и резидуальной ЛГ [Ghofrani H. A. et al., 2014, Galie` N. Et al., 2015, Мартынюк Т. В. и колл., 2015, Чернявский А. М. и колл., 2015].

Возможной альтернативой лечения пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ в будущем времени может стать интервенционная стратегия. В последние годы активно стали развиваться миниинвазивные, малотравматичные эндоваскулярные методы лечения, в том числе РЧА ЛА, методика, направленная на выключение патологической функции автономной нервной системы при ЛГ и сопутствующей ей ХСН.

Согласно современным представлениям о патогенезе легочной гипертензии и сердечной недостаточности, ключевое значение в их развитии и прогрессировании имеет гиперактивация 2 систем: симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой. В результате чего происходит усиление эффекта периферической вазоконстрикции, в том числе в лёгочном сосудистом русле. Активное участие вегетативной нервной системы в патогенезе ЛГ было продемонстрировано многими исследованиями. Так в исследованиях Nootens M. et al., 1995, Ciarka A. et al., 2010 была подтверждена гипотеза о том, что развитие и прогрессирование ЛГ и ХСН тесно связаны с повышенной активностью СНС.

Кроме того дополнительным путем активации СНС в МКК является пульмо-пульмональный рефлекс, который был открыт в 1961 г. учеными-физиологами. Было доказано, что в области крупных ветвей ЛА расположены вегетативные ганглии, которые содержат воспринимающие симпатические нервные окончания, при раздражении которых активируется СНС и поддерживается вазоконстрикторный эффект в артериях МКК [Osorio J., Russek M. et al., 1962].

Это наводит на мысли о том, что попытка подавления гиперактивности симпатической нервной системы при ЛГ может стать альтернативной эффективной хирургической стратегией, применённой в будущем для лечения пациентов любой формы ЛГ и быстро прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности. Однако эффективность и безопасность таких подходов лечения в клинических условиях остаются не изученными до сих пор.

В настоящее время опыт применения методики РЧА ЛА с целью снижения давления в сосудах МКК составляет всего лишь несколько десятков пациентов и не связан с группой больных ХТЭЛГ [Chen SL., Zhank F., Xu J., 2013]. Мы предположили, что методика РЧА ЛА может быть безопасным и эффективным способом лечения пациентов резидуальной ЛГ.

Всё вышеизложенное создало предпосылки для исследования безопасности и эффективности нового метода лечения – РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, что и определяет актуальность настоящего исследования с научной и практической точки зрения.

### **Цель исследования**

Изучить безопасность и влияние на клиничко-функциональный статус сердечно-сосудистой системы методики радиочастотной абляции лёгочной артерии с помощью системы нефлюороскопической навигации в сравнении с ЛАГ-специфической терапией при лечении пациентов резидуальной лёгочной гипертензии после лёгочной эндартерэктомии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить собственный опыт развития частоты резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ.
2. Оценить безопасность методики РЧА ЛА – выявить частоту, характер и возможные причины осложнений при операции РЧА ЛА. Провести сравнительный анализ безопасности методики РЧА ЛА и переносимости терапии риоцигуатом у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ в течение 12 месяцев наблюдения.
3. Провести сравнительный анализ влияния методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ на основные показатели гемодинамики МКК по данным КПОС в течение 12 месяцев наблюдения, оценив степень снижения основных показателей гемодинамики МКК – лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии.
4. Провести сравнительную оценку влияния методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ на клиничко-функциональный статус пациентов и клинические исходы в течение 12 месяцев наблюдения.
5. Провести сравнительную оценку влияния методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ на структурно-функциональное состояние сердца по данным ЭхоКГ в течение 12 месяцев наблюдения.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведена клиническая апробация методики РЧА ЛА при лечении пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ. Впервые в клинической практике проведена оценка безопасности и влияния методики РЧА ЛА на основные гемодинамические показатели МКК,

клинико-функциональный статус пациентов и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ в сравнении с терапией риоцигуатом в течение 12 месяцев наблюдения. Впервые использована роботизированная система нефлюороскопической 3D-навигации для выполнения операции РЧА ЛА. Впервые дана оценка послеоперационных осложнений РЧА ЛА в сравнении с побочными явлениями при терапии риоцигуатом.

### **Практическая значимость работы**

В результате данной работы научно обоснован положительный эффект методики РЧА ЛА в лечении пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ для широкого применения в клинической практике. В результате проведённого исследования разработан и внедрён алгоритм выполнения методики РЧА ЛА с использованием 3D-навигационной системы для лечения пациентов резидуальной ЛГ и обоснована значимость методики РЧА ЛА в лечении этой группы пациентов. Результаты настоящего исследования продемонстрировали эффективность и безопасность применения РЧА ЛА в лечении пациентов резидуальной ЛГ. Полученные данные могут помочь практикующим врачам в принятии решения о выборе метода лечения пациентов резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточный клинический материал, высокий методологический уровень выполненных исследований, обобщённый опыт одного из ведущих кардиохирургических центров страны являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в данной диссертационной работе. У каждого пациента при выполнении статистического анализа обработано более ста параметров клинических и инструментальных обследований.

### **Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования**

Данное исследование является первым пилотным проспективным рандомизированным исследованием, сравнивающим эффективность и безопасность двух различных стратегий лечения резидуальной ЛГ: хирургической – РЧА ЛА и медикаментозной – терапии риоцигуатом. Впервые методика РЧА ЛА использована нами, как альтернативный метод лечения пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ, а также впервые проведён сравнительный анализ безопасности и эффективности РЧА ЛА и терапии ЛАГ-

специфическим препаратом риоцигуатом, единственным на сегодняшний день вазодилататором, одобренным для лечения пациентов ХТЭЛГ и резидуальной/персистирующей ЛГ после ЛЭЭ.

Данное исследование включает ретроспективную и проспективную часть. В основу ретроспективной части работы положен анализ результатов обследования пациентов, которым в предыдущие годы в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ была выполнена операция ЛЭЭ. Из 278 пациентов (100%), доступных для контакта 216 пациентов (77,7%) не прошли скрининг по следующим причинам: 187 пациентов (67,2%) не имели на момент скрининга резидуальной ЛГ по данным ЭхоКГ; 16 пациентов (5,7%) отказались от участия в исследовании; 17 пациентов (6,1%) умерли в отдалённом послеоперационном периоде. У 62 пациентов (22,3%) сохранялись клинические симптомы резидуальной ЛГ и ХСН. По данным ЭхоКГ у этих пациентов выявлено повышение СДЛА выше 45 мм рт. ст. Из 62 пациентов у 50 после обследования, проведённого в НМИЦ, по данным КПОС, была подтверждена резидуальная ЛГ (критерии резидуальной ЛГ: ср.ДЛА  $\geq 25$  мм рт.ст., ЛСС  $\geq 400$  дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ , ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт.ст.).

В основу проспективной части работы вошёл анализ результатов клинико-инструментального обследования и лечения 50 пациентов резидуальной ЛГ, включённых в данное исследование, и находившихся на стационарном лечении и под наблюдением в период с 2015 по 2018 год. Наблюдение за пациентами было завершено в августе 2018 года.

Все пациенты, включённые в исследование, соответствовали критериям включения, и у них не было критериев исключения из исследования.

#### **Критерии включения:**

1. Подписанная и датированная форма информированного согласия;
2. Возраст пациентов от 18 до 80 лет;
3. Наличие подтверждённой резидуальной ЛГ у пациентов через 6-12 месяцев после лёгочной эндартерэктомии (критерии: среднее давление в ЛА  $\geq 25$  мм рт.ст. в покое, сопротивление в сосудах МКК  $\geq 400$  дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$  в покое при);
4. Дистанция теста шестиминутной ходьбы от 150 до 450 метров.

#### **Критерии исключения:**

1. Отказ пациента от участия в исследовании;
2. ЛГ 1, 2, 3 и 5 групп согласно современной классификации лёгочных гипертензий;
3. Наличие тяжелой ИБС и/или нестабильной стенокардии, а также инфаркта миокарда, произошедшего в пределах последних 6 месяцев до момента скрининга;
4. Наличие тяжелых, гемодинамически значимых аритмий;
5. Декомпенсированная сердечная недостаточность;



6. Наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, которые могут привести к смерти в течение 12 месяцев;
7. Наличие показаний для процедуры баллонной ангиопластики лёгочной артерии;
8. Изменение дозы или начало терапии новым препаратом для лечения ЛГ в пределах 90 дней до рандомизации;
9. Цереброваскулярные события (транзиторная ишемическая атака, инсульт) в пределах последних 3 месяцев до момента скрининга;
10. Установленная и документально подтверждённая тяжёлая печеночная и/или почечная недостаточность;
11. Беременность, планируемая беременность или кормление грудью.

Методом конвертов все пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа (группа хирургического лечения) – радиочастотная абляция лёгочной артерии в сочетании с поддерживающей медикаментозной терапией (n = 25) и вторая группа (группа сравнения) – терапия риоцигуатом в сочетании с поддерживающей медикаментозной терапией (n = 25). Во второй группе всем пациентам выполнена фиктивная процедура РЧА ЛА, которая включала выполнение трёхмерной реконструкции выходного отдела ПЖ и ЛА с позиционированием катетера в тех же целевых точках абляции, что и в группе реальной РЧА ЛА, но без радиочастотного воздействия (sham-контроль).

Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев после включения в исследование для сравнительной оценки безопасности и эффективности обоих методов лечения по первичной и вторичным конечным точкам исследования.

**Первичная конечная точка исследования:** изменение лёгочного сосудистого сопротивления по данным КПОС через 12 месяцев наблюдения.

**Вторичные конечные точки исследования:**

1. безопасность: количество и характер осложнений при применении методики РЧА ЛА и переносимость (наличие побочных действий) на фоне терапии риоцигуатом в течение 12 месяцев наблюдения;
2. изменение систолического и среднего давления в лёгочной артерии по данным КПОС через 12 месяцев наблюдения;
3. клинические исходы лечения – летальные исходы, госпитализации, количество респондеров (ответчиков) и нереспондеров (не ответчиков);
4. изменение клинико-функционального статуса пациентов через 12 месяцев наблюдения по динамике дистанции Т6МХ, оценке ФК ХСН по классификации NYHA и уровня NT-proBNP;

5. изменение структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ через 12 месяцев наблюдения.

Через 12 месяцев после рандомизации пациенты госпитализировались в клинику повторно для контрольного обследования: для оценки безопасности и эффективности обоих методов лечения резидуальной ЛГ (n=47) (рис.1).

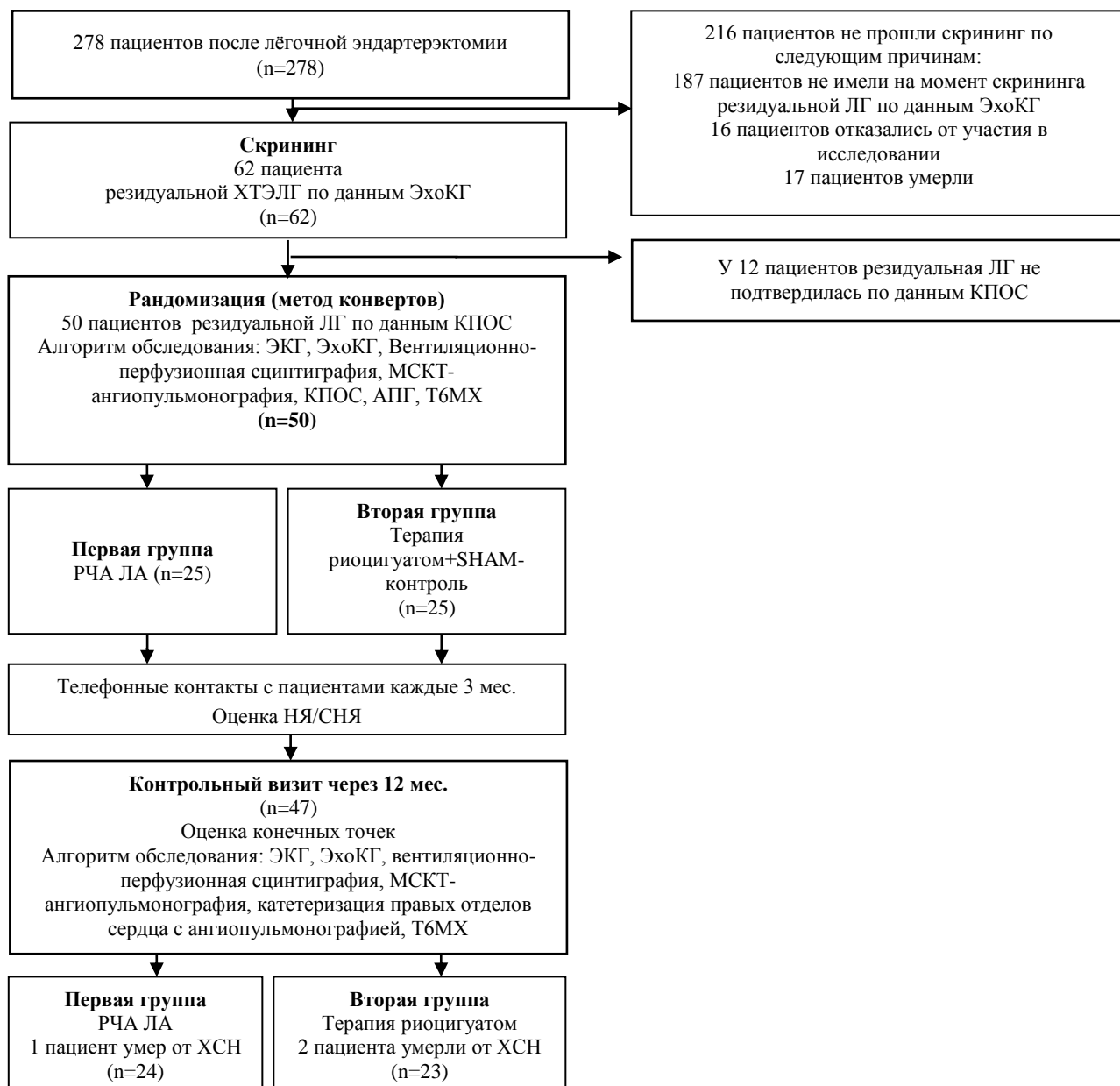


Рисунок 1. Дизайн пилотного рандомизированного клинического исследования с группой sham-контроля по оценке безопасности и эффективности методики РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ в сравнении с медикаментозной терапией.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере. Электронная база составлена в формате MS Excel™ 2007. Все анализы были

выполнены с использованием R (R Core Team, 2018 г.). Язык и среда для статистических вычислений. R Фонд статистических вычислений, Вена, Австрия, URL <https://www.R-project.org> и Stata (Stata/IC 14.2 для Windows, StataCorp LP, США). Оценка характера распределения проводилась по критерию Колмагорова-Смирнова. Поскольку распределение параметров в вариационных рядах не было близко к нормальному, использовали методы непараметрической статистики. Для количественных переменных вычисляли медианы и квартильные интервалы (25 и 75%), для категориальных переменных – среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка ( $M \pm m$ ), качественные признаки представлены указанием количества пациентов (%). Для оценки достоверности различий в динамике между независимыми группами был использован U-критерий Манна-Уитни, между двумя зависимыми переменными - W-критерий Вилкоксона. Для анализа первичной конечной точки мы применяли post-hoc анализ, т.к. было интересно оценить не только то, какой метод исследования приведёт к большему снижению ЛСС, но и количественно оценить этот эффект. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым, что соответствует критериям медико-биологических исследований.

### **Использованное оснащение, оборудование и аппаратура**

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: аппарат для записи ЭКГ: MAC 1100 (Германия) «GE Medical Systems Information Technologies GmbH»; для рентгенографии органов грудной клетки: цифровой аппарат DX-D 300 (Agfa) с последующей оцифровкой на системе CR 85-X (Agfa); ЭхоКГ-аппарат «VIVID-7 Dimension» (GEMS, США); томографическое исследование проводилось на 64- и 320-срезовых томографах: «Siemens» (Германия), «General Electric» (США), «Toshiba» (Япония). Сцинтиграфия легких проводилась на двухдетектерной гамма-камере Sky Ligth (Филипс, США). Для выполнения АПГ использовалась двуплановая ангиографическая установка «Advantex LC/LP» (США GE 95/264) и катетер «Pigtail». Во время КПОС использовался 7,5F катетер Свана – Ганца, B. Braun Melsungen AG D-34209 (Мельзунген, Германия). Для РЧА ЛА использовалась роботизированная система (Niobe® ES, Stereotaxis, Сент-Луис, США), интегрированная с нефлюороскопической системой 3D-электроанатомического картирования (CARTO-RMT, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) и специальный катетер (Navistar RMT Thermocool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA).

### **Личный вклад автора в осуществление данного научного исследования**

Под руководством научного руководителя Чернявского А.М. автором разработан дизайн

клинического исследования, выдвинута гипотеза, определены цели и задачи исследования. Автором проведен скрининг, рандомизация и включение пациентов с резидуальной ЛГ в исследование. Автор принимала активное участие в обследовании и лечении пациентов до и после операции РЧА ЛА и на фоне терапии риоцигуатом, проводила сбор данных на всех этапах исследования. Составлена электронная и бумажная база данных. Проведена статистическая обработка полученных данных, их анализ и интерпретация. Все полученные данные представлены в диссертационной работе и в виде публикаций в периодических изданиях.

### **Реализация и внедрение результатов исследования**

В результате данной работы научно обоснован положительный эффект методики РЧА ЛА в лечении пациентов резидуальной ЛГ для широкого применения в клинической практике. В результате проведенного исследования разработан и внедрен алгоритм выполнения методики РЧА ЛА с использованием 3D-навигационной системы для лечения пациентов резидуальной ЛГ и обоснована значимость методики РЧА ЛА в лечении этой группы пациентов. Результаты настоящего исследования продемонстрировали эффективность и безопасность применения РЧА ЛА в лечении пациентов резидуальной ЛГ. Полученные данные могут помочь практикующим врачам в принятии решения о выборе метода лечения пациентов резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ.

### **Апробация работы и публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 3 статьи: 2 в реферируемых ВАК российских периодических изданиях, одна в зарубежном журнале. Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных мероприятиях: Европейский конгресс кардиологов (Рим, 27-31.08.2016 г.), VII съезд кардиологов СФО «Будущее за пациент ориентированной кардиологией» (Омск, 5-7.10.2017 г.), Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, 24-27.10.2017 г.), Европейский конгресс кардиологов (Барселона, 2017 г.), Европейский конгресс кардиологов (Мюнхен, 2018 г.), Российский кардиологический конгресс (Москва, 2018 г.), Европейский конгресс кардиологов (Париж, 2019 г.), Российский кардиологический конгресс (Екатеринбург, 2019 г.).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, главы с

описанием клинического материала и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка. Общий объем диссертации 190 страниц машинописного текста. Диссертация иллюстрирована рисунками (28), таблицами (23). Библиографический указатель включает 243 литературных источников.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения РФ ( генеральный директор института – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Чернявский А.М.).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Длительное наблюдение за пациентами после ЛЭЭ позволяет своевременно выявлять случаи резидуальной ЛГ и корректировать лечение, в т.ч. обоснованно назначать ЛАГ-специфические препараты, предотвращая тем самым дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности.
2. Методика РЧА ЛА является безопасным способом лечения пациентов резидуальной ЛГ, и не увеличивает количество осложнений ни в раннем послеоперационном периоде, ни в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.
3. Методика РЧА ЛА является эффективным способом лечения пациентов резидуальной ЛГ, и приводит к более выраженному снижению основных гемодинамических показателей МКК (сосудистого сопротивления и давления) в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.
4. Методика РЧА ЛА приводит к более значимому улучшению клинико-функционального состояния пациентов резидуальной ЛГ и снижению количества госпитализаций в стационары в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.
5. Методика РЧА ЛА способствует положительному ремоделированию ПЖ по данным ЭХО КГ, и приводит к улучшению сократительной способности ПЖ в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Оценка частоты встречаемости резидуальной ЛГ после лёгочной эндартерэктомии у пациентов ХТЭЛГ.

Из 278 пациентов, которым ранее была выполнена операция ЛЭЭ, в исследование включено 62 пациента (22%), у которых после операции сохранялись клинические симптомы резидуальной ЛГ и сердечной недостаточности – одышка, астенические жалобы, симптомы задержки жидкости (хрипы в лёгких и отёчный синдром), и по данным ЭхоКГ у которых, было выявлено повышение СДЛА выше 45 мм рт. ст. У 50 пациентов после обследования, проведённого в НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина, по данным КПОС, была подтверждена резидуальная ЛГ (критерии: ср.ДЛА  $\geq 25$  мм рт.ст., ЛСС  $\geq 400$  дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ , ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт.ст. в покое).

В результате данного исследования процент резидуальной ЛГ по данным длительного наблюдения за пациентами после ЛЭЭ, выполненной в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина составил - 18% (рис.1).

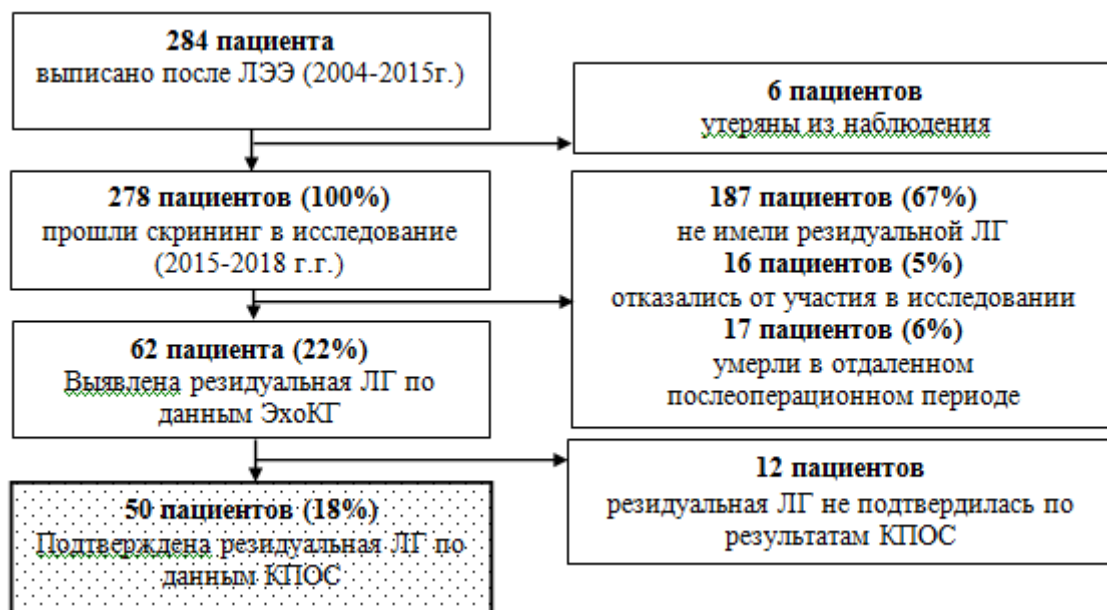


Рисунок 1. Оценка частоты резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, выполненных в НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина в период с 2004 по 2015 г.г.

### Анализ данных клинических и инструментальных методов исследования пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Средний возраст пациентов в группах наблюдения составил  $48,9 \pm 14,7$  лет в группе РЧА ЛА и  $47,6 \pm 15,3$  лет в группе терапии риоцигуатом ( $p = 0,82$ ). Длительность анамнеза

ХТЭЛГ до выполнения ЛЭЭ в обеих группах была сопоставима: 45,0 (21,0; 67,0) месяцев в группе хирургического лечения и 48,0 (24,5; 65,5) месяцев в группе сравнения ( $p = 0,67$ ). В группе РЧА ЛА время после выполнения ЛЭЭ и до рандомизации в данное исследование составило 54,0 (19,0; 87,0) месяцев, а в группе медикаментозной терапии 49,0 (16,0; 75,0) месяцев соответственно ( $p = 0,51$ ) (табл.1).

Таблица 1

Сравнительный анализ исходных характеристик у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Параметры	Группа РЧА ЛА (n=25)	Группа терапии риоцигуатом (n=25)	р-уровень
Возраст, годы	48,9 ± 14,7	47,6 ± 15,3	0,82
Мужчины/женщины	12 (48%) / 13 (52%)	13 (52%) / 12 (48%)	0,98
Время от дебюта заболевания до ЛЭЭ, месяцы	45,0 (21,0; 67,0)	48,0 (24,5; 65,5)	0,67
Время после операции ЛЭЭ, месяцы	54,0 (19,0; 87,0)	49,0 (16,0; 75,0)	0,51

Примечание. Данные представлены в виде: n (%), среднего ± σ, медианы (25-75 перцентиль).

ЭхоКГ выполнялась всем пациентам при включении в исследование для оценки структурно-функционального состояния сердца. Оценивались объёмные показатели и линейные размеры правых и левых отделов сердца и сократительная способность миокарда ПЖ и ЛЖ. Проводилась оценка давления в лёгочной артерии – СДЛА и ср.ДЛА, а также степень трикуспидальной недостаточности. Диаметры ствола ЛА, а также правой и левой главных её ветвей оценивались на начальном этапе исследования с целью исключения в дальнейшем таких осложнений после операции РЧА ЛА, как перфорация стенки ЛА и их дилатация после воздействия радиочастотных волн на стенку ЛА (табл.2).

Таблица 2

Сравнительный анализ исходных ЭХО КГ-показателей у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Параметр	Группа РЧА ЛА (n=25)	Группа терапии риоцигуатом (n=25)	р-уровень
Правые отделы сердца и лёгочная артерия			
Базальный диастолический размер ПЖ, см	5,2(4,3; 7,1)	5,1(3,9; 7,0)	0,91
Конечный диастолический объем ПЖ, мл	72,4(36,8; 105,2)	70,4(42,0; 98,5)	0,84
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	27,4 ± 9,3	26,8 ± 8,6	0,86

Толщина стенки ПЖ, см	0,68(0,49; 0,88)	0,69(0,47; 0,93)	0,92
Фракционное измерение площади ПЖ (FAC), %	36,6 ± 8,3	36,1 ± 6,7	0,90
Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), см	1,50 ± 0,29	1,47 ± 0,25	0,79
Ствол легочной артерии, см	3,95 ± 0,7	3,80 ± 0,5	0,83
Правая легочная артерия, см	2,93 ± 0,3	2,76 ± 0,6	0,67
Левая легочная артерия, см	2,74 ± 0,3	2,55 ± 0,4	0,51
Расчетное систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	55,4 ± 13,8	56,3 ± 10,7	0,88
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	38,6 ± 9,1	37±9	0,74
Трикуспидальная недостаточность, степень			
I	8 (32%)	5 (20%)	0,54
II	14 (56%)	17 (68%)	0,61
III	3 (12%)	3 (12%)	0,89
Среднее значение степени трикуспидальной недостаточности	1,82 ± 0,6	1,92 ± 0,5	0,08
Левые отделы сердца			
Конечный диастолический объем, мл	78,2 ± 29,5	76,6 ± 22,8	0,81
Фракция выброса ЛЖ, %	61,5 ± 7,8	62,8 ± 9,3	0,79
Диссинхрония МЖП	21(84%)	20(80%)	0,83

Примечание: данные представлены в виде: количества n (%), среднего ± σ, медианы (25-75 процентиль).

Показатели гемодинамики малого круга кровообращения оценивались во время КПОС на этапе отбора пациентов в исследование. Статистически достоверных различий по всем показателям между двумя группами не выявлено (табл.3).

Таблица 3

Сравнительный анализ основных гемодинамических показателей при КПОС у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Параметры	Группа РЧА ЛА (n=25)	Группа терапии риноцигуатом (n=25)	р-уровень
СДЛА, мм рт.ст.	56,8 ± 15,4	57,4 ± 14,8	0,94
Ср.ДЛА, мм рт. ст.	35,5 ± 9,2	36,9 ± 8,7	0,84
ДЗЛА, мм рт.ст.	12,2 ± 3,6	12,7 ± 2,8	0,90
СВ, л/мин.	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,7	0,87
ЛСС в МКК, дин×м×сек <sup>-5</sup>	600,8 ± 151,6	593,4 ± 170,5	0,75

Примечание: данные представлены в виде среднего ± σ.



Распределение пациентов по тяжести ХСН согласно классификации NYHA была следующая. Почти половина пациентов резидуальной ЛГ, включенных в исследование, имели симптомы ХСН на уровне II ФК по NYHA (24 пациента – 48%), из них 11 (44%) были распределены в группу РЧА ЛА и 13 (52%) – в группу терапии риоцигуатом. В I ФК находились 9 пациентов (18%) – в группе РЧА ЛА 5 пациентов (20%) и 4 пациента (16%) – в группе медикаментозного лечения, в III ФК находились 17 пациентов (44%), которые были следующим образом распределены: 9 пациентов (36%) в группу РЧА ЛА и 8 пациентов (32%) в группу терапии риоцигуатом.

Всем пациентам при включении в исследование выполнялся Т6МХ для оценки функционального состояния и определения стадии ХСН. Расстояние, пройденное за 6 минут, составило 364,0 (285,0; 450,0) метров в группе РЧА ЛА и 380,0 (315,0; 466,0) метров в группе терапии риоцигуатом, и достоверно не различалось ( $p = 0,37$ ). Оценивался также уровень NT-proBNP в обеих группах наблюдения. Уровень NT-proBNP существенно не отличался в обеих группах наблюдения и был равен в группе РЧА ЛА  $1596 \pm 870$  пг/мл, в группе риоцигуата –  $1638 \pm 930$  пг/мл (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная оценка клинико-функционального состояния пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

ХСН ФК по NYHA	Группа РЧА ЛА (n=25)		Группа терапии риоцигуатом (n=25)		p- уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
I	5	20	4	16	0,92
II	11	44	13	52	0,87
III	9	36	8	32	0,90
Среднее значение ФК ХСН (NYHA)	2,16 ± 0,72		2,12 ± 0,71		0,75
Дистанция Т6МХ, метры	364,0 (285,0; 450,0)		380,0 (315,0; 466,0)		0,37
NT-proBNP, пг/мл	1596,8 ± 870,4		1638,3 ± 930,9		0,83

Примечание: данные представлены в виде количества n (%), среднего ± σ, медианы (25-75 процентиль).

### Характеристика методов лечения, выполненных в исследовании

## Техника хирургического вмешательства

В ходе исследования в процедуру РЧА ЛА были внесены дополнения и изменения, что существенно модифицировало методику, ранее предложенную китайскими врачами [Chen SL., Zhang YJ., et al., 2013]. В отличие от ранее предложенной методики, в настоящем исследовании использовалась роботизированная система (Niobe® ES, Stereotaxis, Сент-Луис, США), интегрированная с нефлюороскопической системой 3D-электроанатомического картирования (CARTO-RMT, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA).

В качестве премедикации перед вмешательством внутримышечно использовался диазепам 10 мг и хлоропирамина гидрохлорид 20 мг. После установки внутривенного катетера болюсом вводили 5000 ЕД гепарина. Дополнительные болюсы гепарина от 2000 до 3000 ЕД вводились, если время операции составляло более 1 часа. Доступ в правые отделы сердца осуществлялся посредством пункции бедренной вены под местной анестезией новокаином или лидокаином. В случае невозможности бедренного доступа, выполнялся доступ через левую подключичную вену. После выполнения предварительных диагностических манипуляций (измерение гемодинамических показателей малого круга кровообращения и выполнения АПГ) с помощью специального катетера (Navistar RMT Thermocool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) выполнялось создание трёхмерной анатомической реконструкции выходного отдела правого желудочка, ствола и основных ветвей ЛА. В дальнейшем этот же катетер использовался для выполнения абляционных воздействий (рис. 2).



Рисунок 2. 3D-навигационная система, используемая для РЧА ЛА в исследовании (дистанционная магнитная навигационная система RMN Niobe® ES, система 3D-электроанатомического картирования CARTO-RMT, катетер Navistar RMT Thermocool).

Применение 3D-навигации позволило осуществлять непрерывный мониторинг точного местоположения и движения кончика катетера в режиме реального времени во время операции и дистанционно управлять движением катетера. 3D-навигация позволила с точностью до 1 мм реконструировать выходной отдел правого желудочка, анатомию ствола и ветвей ЛА, обеспечив тем самым более точное, стабильное и безопасное радиочастотное воздействие (рис.3).

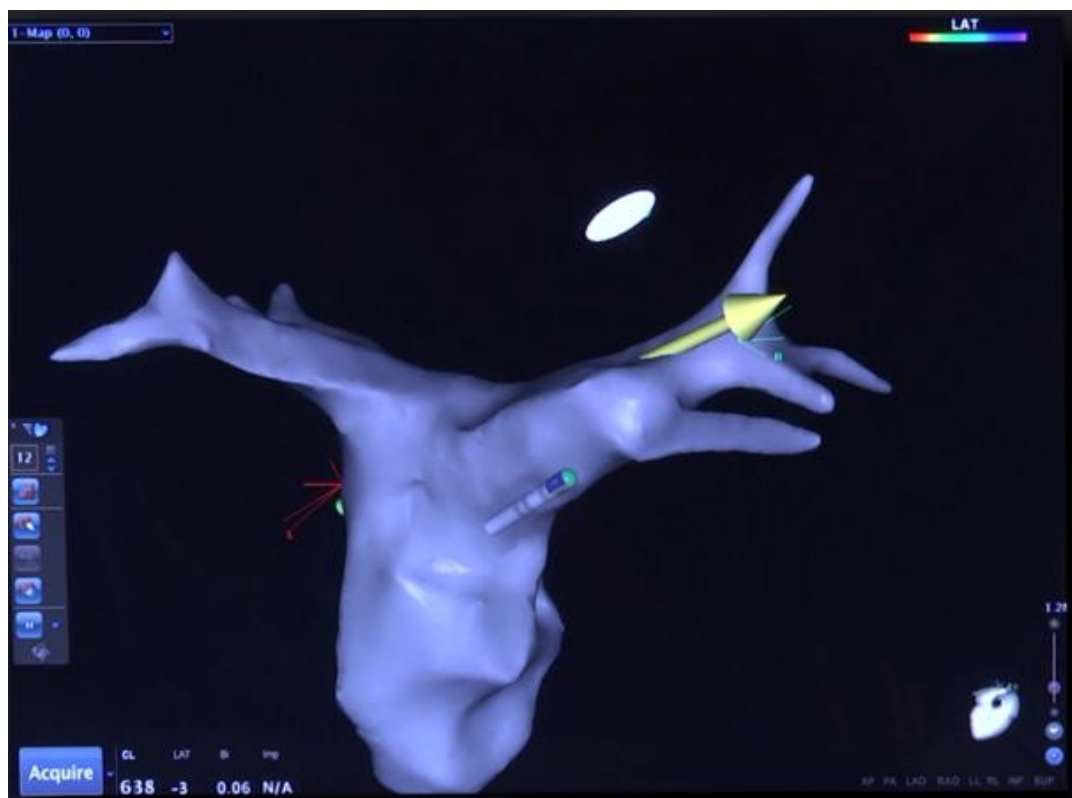


Рисунок 3. Анатомическая реконструкция выходного отдела правого желудочка и лёгочной артерии с использованием 3D-навигационной системы до применения радиочастотной абляции лёгочной артерии (передняя проекция).

Далее абляционное воздействие проводилось по методике, описанной ранее S. Chen и соавт., а именно на уровне 2–5 мм от устьев правой и левой лёгочных артерий и 2–5 мм проксимальнее бифуркации ствола лёгочной артерии. Воздействия носили циркулярный характер с расстоянием между абляционными точками примерно 2–3 мм при температуре 45–50 градусов, мощность 12–25 Вт, продолжительность 60 сек. в каждой точке (рис.4).

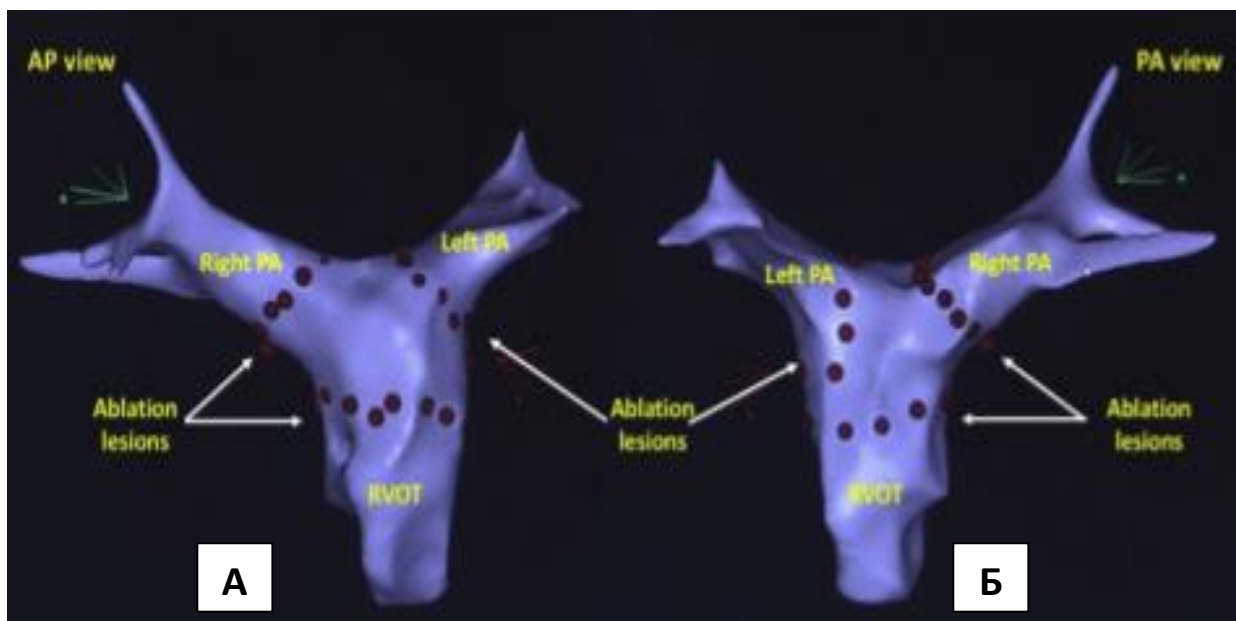


Рисунок 4. Финальный вид абляционного воздействия. Абляционные линии в области главной ЛА, правой и левой её ветвей. А – вид спереди; Б – вид сзади. Right PA – правая лёгочная артерия, Left PA – левая лёгочная артерия, ablation lesions – абляционные воздействия, RVOT – выходной отдел правого желудочка.

Во время абляции проводился постоянный контроль температуры и импеданса для оценки эффективности и безопасности процедуры. Контроль показателей гемодинамики осуществлялся непрерывно в течение процедуры. Проводился контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений, насыщения артериальной крови кислородом, термометрия.

Т.к. исследование проводилось с sham-контролем, в группе терапии риоцигуатом всем пациентам была выполнена фиктивная процедура РЧА ЛА, которая включала выполнение трёхмерной реконструкции выходного отдела правого желудочка и лёгочных артерии с позиционированием катетера в тех же целевых точках абляции, что и в группе реальной РЧА ЛА, но без радиочастотного воздействия. Точки фиктивной абляции были записаны на трёхмерной карте с целью имитации процедуры РЧА ЛА и отданы пациенту после операции.

### Терапия риоцигуатом

В группе сравнения для лечения пациентов резидуальной ЛГ был назначен лекарственный препарат патогенетической ЛАГ-специфической терапии стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат (адемпас), обладающий на сегодняшний день самой обширной доказательной базой эффективности в лечении пациентов ХТЭЛГ, в том числе резидуальной ЛГ. Обоснованием для выбора препарата сравнения явились

исследования PATENT-1, PATENT-2; CHEST-1, CHEST-2, по результатам которых, риоцигуат значительно улучшал гемодинамику МКК, дистанцию Т6МХ, и клинические исходы у пациентов ХТЭЛГ, которые считались неоперабельными или имели персистирующую или рецидивирующую ЛГ после ЛЭЭ [Grimminger F. et al., 2009, Simonneau G. Et al., 2015, Minai OA. Et al., 2015, Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. и колл., 2016, Hoerper MM. Et al., 2016, Ghofrani NA. Et al., 2016, Ушкалова Е.А. и колл., 2018].

Подбор дозы риоцигуата у всех пациентов в группе сравнения проводился путем титрации согласно инструкции к препарату. Приём начинали с дозы 1 мг 3 раза в сутки, с дальнейшей титрацией дозы каждые 2 недели на 0,5 мг 3 раза в сутки в зависимости от уровня артериального давления (САД  $\geq$  95 мм рт.ст.) до максимально рекомендованной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки. В результате титрования максимальная доза риоцигуата 2,5 мг трижды в день (7,5мг) была достигнута у 20 пациентов (80%). 3 пациента (12%) получали риоцигуат в суточной дозе 6 мг. У двоих пациентов (8%) титрование дозы препарата было остановлено на суточной дозе 4,5 мг (рис. 5).

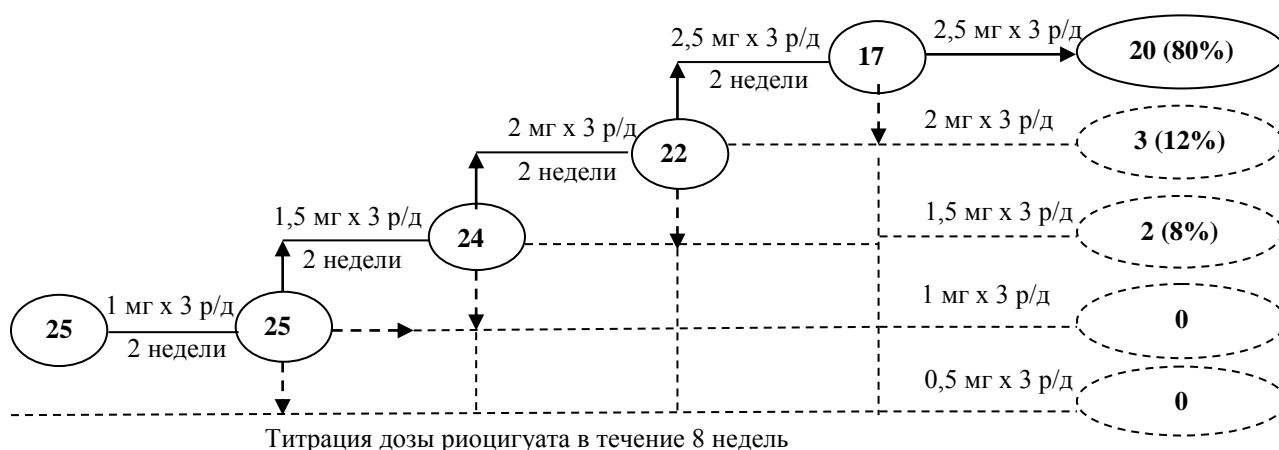


Рисунок 5. Схема титрации риоцигуата в группе терапии риоцигуатом и результаты титрования дозы препарата исследования.

**Сравнительная характеристика безопасности хирургического и медикаментозного методов лечения резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ. Оценка течения раннего и отдалённого периодов после РЧА ЛА и переносимости терапии риоцигуатом в течение 12 месяцев наблюдения.**

**Осложнения в группе РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ**

Средняя продолжительность процедуры РЧА ЛА составила  $74,3 \pm 13,5$  минут при среднем количестве радиочастотных воздействий  $37 \pm 5$  и  $4,8 \pm 2,7$  минут флюороскопии.

Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было. Осложнений во время процедуры, которые бы потребовали госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии не наблюдалось. Все пациенты после кратковременного наблюдения, из рентгеноперационной были переведены в профильное отделение. Средний койко-день после операции составил 5 (3; 7) суток.

Случаев перфорации и формирования аневризмы ЛА после радиочастотного воздействия на стенку ЛА не было. Также не зафиксированы случаи рецидивирования тромбоэмболии ЛА ни сразу после операции, ни в отдалённом послеоперационном периоде через 12 месяцев. Контроль осуществлялся при проведении МСКТ-ангиопульмонографии, селективной АПГ.

После РЧА ЛА один пациент (4%) имел интраоперационное осложнение – развитие паховой гематомы в области феморального сосудистого доступа. По данным УЗИ сосудов выявлена пульсирующая гематома, артериовенозная фистула. Данное осложнение потребовало повторного хирургического вмешательства – ушивания сосудистой фистулы. Пациент выписан на 8 день после РЧА ЛА.

Во время операции, непосредственно при радиочастотном воздействии на стенку ЛА, двух пациентов (8%) беспокоила выраженная боль в груди, что потребовало дополнительного введения ненаркотических анальгетиков. Всем пациентам, которых беспокоил болевой синдром, проводилась динамическая запись ЭКГ и динамика кардиоспецифических ферментов (КФК МВ, высокочувствительного тропонина I). Ишемических изменений на ЭКГ и клинически значимого повышения кардиоспецифических ферментов не выявлено. Всем пациентам с болями в груди в ближайшее время после операции выполнена ЭхоКГ, по данным которого механических осложнений процедуры и гемоперикарда не выявлено.

Во время процедуры РЧА ЛА у 8 (32%) пациентов развилась преходящая синусовая брадикардия или кратковременные эпизоды асистолии, которые лечили временной желудочковой кардиостимуляцией с ЧСС 70 в мин. в эндокардиальном варианте. Все нарушения проводимости проходили после окончания радиочастотного воздействия, не отражались на показателях гемодинамики и больше не повторялись в послеоперационном периоде. В общей сложности количество осложнений в группе РЧА ЛА составило 11 (44%).

### **Переносимость медикаментозной терапии риоцигуатом у пациентов резидуальной ЛГ**

В группе терапии риоцигуатом продолжительность фиктивной процедуры составила  $60 \pm 11,5$  мин ( $p < 0,001$ ) в сравнении с группой РЧА ЛА со временем рентгеноскопии  $3,6 \pm 1,2$

мин ( $p < 0,001$ ) в сравнении с группой РЧА ЛА. Серьезных осложнений, связанных с sham-процедурой не наблюдалось. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было. Осложнений во время процедуры, которые бы потребовали госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии также не наблюдалось. У 1 пациента (4%) выявлена гематома в области феморального доступа после выполнения sham-процедуры. Наложение давящей повязки привело к остановке кровотечения. Таких осложнений как перфорация ЛА, аневризма ветвей ЛА, гемоперикард в этой группе наблюдения также не зафиксировано. Средний койко-день после операции составил 4 (2; 7) суток ( $p = 0,08$ ) в сравнении с группой РЧА ЛА.

Всем пациентам второй группы была инициирована терапия риоцигуатом с последующей титрацией дозы согласно принятому алгоритму. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки, максимальная - 2,5 мг 3 раза в сутки. В результате титрования максимальная доза риоцигуата 2,5 мг трижды в день (7,5 мг) была достигнута у 20 пациентов (80%). 3 пациента (12%) получали риоцигуат в суточной дозе 6 мг. У двух пациентов (8%) титрование дозы препарата было остановлено на суточной дозе 4,5 мг.

6 пациентов до включения в группу терапии риоцигуатом получали силденафил. Все пациенты прошли процедуру эскалации с силденафила на риоцигуат. Через 12 месяцев проводилась оценка эффективности терапии риоцигуатом, к этому моменту лечения медиана суточной дозы риоцигуата в группе составляла 6,0 (3,0; 7,5) мг.

В группе терапии риоцигуатом осложнения в основном были связаны с побочным действием препарата. Наиболее часто встречающимся побочным действием была системная артериальная гипотония - у 5 пациентов (20%), которая не позволила титровать дозу риоцигуата до максимальной, но и не потребовала прекращения лечения. Диспепсические жалобы встречались у 3 пациентов (12%), кровохарканье на фоне приема препарата возникло у одного пациента (4%). В общей сложности количество осложнений в группе терапии риоцигуатом составило - 12 (48%). В случае развития у пациента побочного эффекта осуществлялся контроль состояния и симптомов, коррекция терапии риоцигуатом (пропуск или снижение очередной дозы). Случаев отмены риоцигуата не было (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительная оценка безопасности хирургического и медикаментозного методов лечения резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Параметры	Группа РЧА ЛА, n=25	Группа терапии риоцигуатом, n=25	p-уровень
Длительность процедуры, минуты	74 ± 13,5	60 ± 11,5	< 0,001

Количество РЧ-воздействий	37 ± 5	-	
Время флюороскопии, минуты	4,8 ± 2	3,6 ± 1,2	< 0,001
Средний койко-день, дни	5 (3; 8)	4 (2; 7)	0,08
Осложнение в области сосудистого доступа	1 (4%)	1 (4%)	> 0,99
Перфорация, аневризма ЛА, гемоперикард	-	-	
Рецидивирующая ТЭЛА	-	-	
Болевой синдром	2 (8%)	-	
Вагусная реакция	8 (32%)	-	
Артериальная гипотония	-	5 (20%)	
Диспепсия	-	3 (12%)	
Кровохарканье	-	1 (4%)	
Общее количество осложнений	11 (44%)	10 (48%)	0,86

Примечание: данные представлены в виде количества n (%), среднего ± σ.

Для пациентов группы РЧА ЛА, согласно протоколу исследования, в случае ухудшения состояния, рассматривался вопрос о смене тактики лечения на всех этапах исследования, в т.ч. о назначении ЛАГ-специфической терапии. Однако учитывая хорошую переносимость процедуры РЧА ЛА всеми пациентами, а также улучшение состояния после проведения процедуры и стабильное состояние на протяжении всего периода наблюдения, вопрос об эскалации ЛАГ-специфической терапии пациентам этой группы не поднимался.

Как видно из приведенной таблицы, в обеих группах серьезных осложнений, которые могли бы привести к гибели пациента или его инвалидизации не зарегистрировано. В группе РЧА ЛА в общей сложности осложнения зафиксированы у 11 человек, что составило 44% от общего числа пациентов, включенных в эту группу. Все осложнения были кратковременны, и быстро регрессировали после завершения процедуры. В группе сравнения, в основном осложнения были связаны с побочными действиями риоцигуата. В общей сложности количество пациентов с осложнениями и побочными эффектами в группе терапии риоцигуатом составило 10 (40%). Достоверной разницы по числу осложнений между группами не выявлено,  $p = 0,86$

### **Оценка клинических исходов у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ**

В группе РЧА ЛА умер 1 пациент (4%) через 6 месяцев после РЧА ЛА от прогрессирующей сердечной недостаточности, в возрасте 74 лет. В группе риоцигуата зарегистрировано два летальных исхода (8%), через 3 и 8 месяцев после включения в исследование. Причиной смерти обоих пациентов также стала прогрессирующая сердечная



недостаточность. На момент смерти пациентам было 72 года в первом случае и 46 лет – во втором. Ни один из летальных исходов, по нашему мнению, не был связан с методом лечения, который был применён в исследовании к пациентам. Все случаи смерти были обусловлены прогрессирующим течением основного заболевания и наличием сопутствующей патологии. Разница между группами по количеству летальных исходов была недостоверной ( $p = 0,094$ ).

В группе РЧА ЛА 2 пациента (8%) госпитализированы в стационар по месту жительства по поводу прогрессирования ХСН. Один из них выписан с положительной динамикой после консервативного лечения, во втором случае наступил летальный исход. В группе терапии риоцигуатом известно о семи госпитализациях в стационары (28%). Основной причиной госпитализаций стала прогрессирующая сердечная недостаточность. Обращает внимание, тот факт, что в группе терапии риоцигуатом госпитализаций было существенно больше, чем в группе РЧА ЛА. Разница между группами по числу госпитализаций была достоверной ( $p = 0,046$ ) (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная характеристика клинических исходов после хирургического и медикаментозного методов лечения резидуальной ЛГ

Клинически исходы	Группа РЧА ЛА, n=25	Группа терапии риоцигуатом, n=25	p-уровень
Летальные исходы	1 (4%)	2 (8%)	0,094
Госпитализации	2(8%)	7 (28%)	0,046

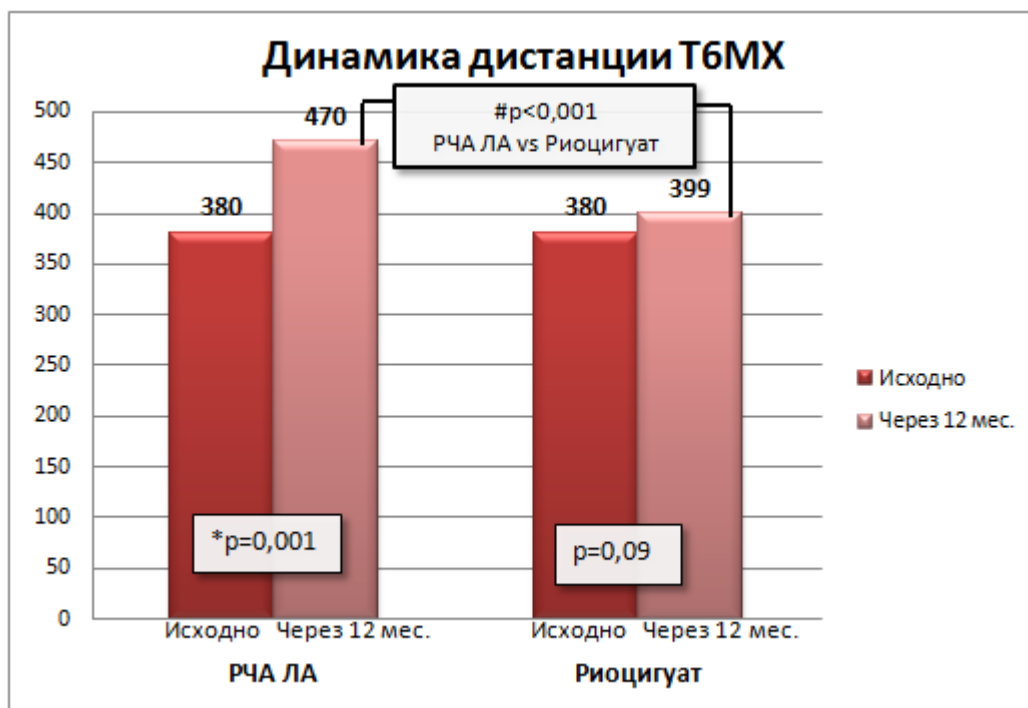
Примечание: данные представлены в виде количества n (%).

### Сравнительная оценка клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Влияние обоих методов лечения на клинико-функциональный статус пациентов резидуальной ЛГ оценивали по динамике индекса одышки по шкале Борг, ФК ХСН (NYHA), дистанции Т6МХ, а также динамике NT-proBNP. При анализе результатов оценки дистанции Т6МХ и одышки по шкале Борг через 12 месяцев у пациентов резидуальной ЛГ, как после РЧА ЛА, так и на фоне терапии риоцигуатом, отмечается положительная динамика, что свидетельствует об улучшении физического состояния и функциональных возможностей пациентов в обеих группах наблюдения.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по данным теста 6-минутной ходьбы.

У пациентов в группе РЧА ЛА к 12 месяцам наблюдения наблюдался достоверный прирост дистанции Т6МХ с 364,0 (285,0; 450,0) метров до 470,0 (340,0; 510,0) метров,  $p = 0,001$ . В группе терапии риоцигуатом прирост дистанции Т6МХ был существенно меньше: с 380,0 (315,0; 466,0) метров до 399,0 (320,5; 430,0) метров соответственно, и не достиг уровня статистической значимости,  $p = 0,09$ . При сопоставлении результатов дистанции Т6МХ между группами, выявлена статистически значимая разница ( $p = 0,03$ ), которая составила 71 метр (95% ДИ: от 13 до 129 метров), что говорит о преимуществе хирургического метода лечения по данному показателю (рис.6).



\*  $p=0,001$  в сравнении с исходными данными; #  $p<0,001$  при межгрупповом сравнении

Рисунок 6. Сравнительная оценка динамики дистанции Т6МХ у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения.

Индекс одышки по шкале Борг в группе РЧА ЛА на исходном этапе после выполнения Т6МХ составил  $3,84 \pm 1,28$  балла, в группе терапии риоцигуатом  $3,92 \pm 1,29$  балла соответственно, и был сопоставим при межгрупповом сравнении ( $p = 0,84$ ). Через 12 месяцев в группе РЧА ЛА индекс одышки по шкале Борг после прохождения дистанции Т6МХ составил  $2,46 \pm 1,05$  балла, что было достоверно ниже в сравнении с исходным значением ( $p < 0,03$ ). В группе терапии риоцигуатом через 12 месяцев индекс одышки после Т6МХ был оценен пациентами в  $3,20 \pm 1,26$  балла, разница была недостоверной в сравнении с исходными данными ( $p = 0,07$ ). При сопоставлении результатов между группами получена достоверная разница ( $p = 0,03$ ), что говорит о преимуществе хирургического метода по

данному показателю (табл.8).

Таблица 8

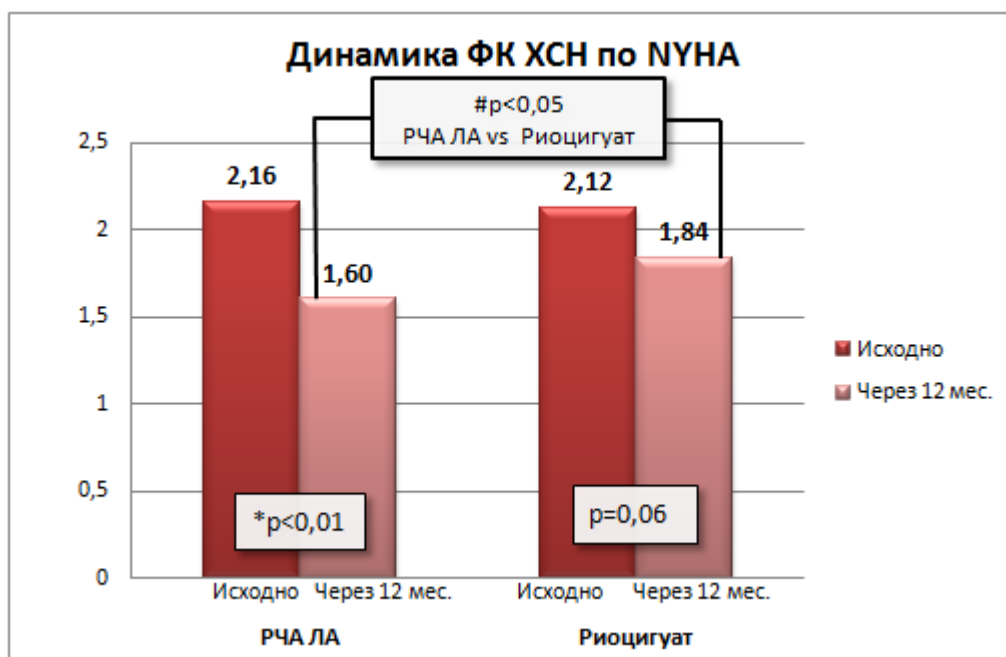
Сравнительная оценка динамики индекса одышки по шкале Борг после прохождения Т6МХ у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Индекс одышки по шкале Борг после прохождения Т6МХ	Группа РЧА ЛА (n=25)	Группа терапии риоцигуатом (n=25)	р-уровень между группами
Исходно, баллы	3,84 ± 1,28	3,92 ± 1,29	0,84
Через 12 месяцев, баллы	2,46 ± 1,05*	3,20 ± 1,26	0,03#
р-уровень от исходного значения	0,03	0,07	

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± σ

\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными; #  $p < 0,05$  при межгрупповом сравнении

При оценке результатов лечения через 12 месяцев наблюдения было выявлено достоверное снижение ФК ХСН в группе РЧА ЛА и менее выраженное, не достигающее достоверного уровня, снижение ФК ХСН в группе терапии риоцигуатом. В группе РЧА ЛА ФК ХСН по NYHA до операции составил  $2,16 \pm 0,72$ , а через год после операции снизился до  $1,60 \pm 0,69$  ( $p < 0,01$ ). В группе терапии риоцигуатом выявлено снижение данного показателя с  $2,12 \pm 0,71$  до  $1,84 \pm 0,67$  ( $p = 0,06$ ) через год наблюдения (рис.7). Межгрупповой сравнительный анализ выявил значимое различие по степени снижения ФК ХСН между группами ( $p < 0,05$ ).



\* $p < 0,01$  в сравнении с исходными данными; #  $p < 0,05$  при межгрупповом сравнении

Рисунок 7. Сравнительная оценка динамики ФК ХСН (NYHA) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Через 12 месяцев в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение уровня NT-proBNP. В группе РЧА ЛА отмечалось снижение уровня NT-proBNP с  $1596,8 \pm 870,4$  пг/мл до  $984,5 \pm 369,2$  пг/мл. Среднее различие внутри группы составило 632,7 (95% ДИ, от 394,8 до 871,5) пг/мл, и было статистически значимым,  $p < 0,001$ . В группе терапии риоцигуатом также отмечалось достоверное снижение уровня NT-proBNP с  $1638,3 \pm 930,9$  пг/мл до  $1320,5 \pm 364,9$  пг/мл. Среднее различие внутри группы составило 176,6 (95% ДИ, от 50,9 до 303,4) пг/мл, и также достигло статистически значимого уровня,  $p = 0,008$ . При межгрупповом сравнении выявлена статистически значимая разница - среднее различие между группами составило 427 (95% ДИ, от 12 до 842) пг/мл,  $p = 0,04$  (табл. 9).

Таблица 9

Сравнительная оценка динамики NT-proBNP у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Параметр	Группа РЧА ЛА (n=25)			Группа терапии риоцигуатом (n=25)			p-уровень между группами
	Исходно	Через 12 мес.	p-уровень	Исходно	Через 12 мес.	p-уровень	
NT-proBNP, пг/мл	1596 ±870	984 ±369*	<0,001	1638 ±930	1320 ±364*	0,008	0,04#
Средняя разница, пг/мл	632 (95% ДИ, 394–871) *			176 (95% ДИ, 50–303)*			
Средняя разница между группами, пг/мл	427 (95% ДИ, от 12 до 842)#						

Примечание. Данные представлены в виде среднего  $\pm \sigma$ .

\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными; #  $p < 0,05$  при межгрупповом сравнении

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии и хирургического и медикаментозного методов лечения на клинико-функциональный статус пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев. Однако, при хирургическом лечении были достигнуты достоверно лучшие результаты. Исследование показало, что только у пациентов в группе РЧА ЛА статистически значимо снизился ФК ХСН по NYHA ( $p < 0,01$ ) и увеличилась дистанция Т6МХ ( $p = 0,001$ ), тогда как, в группе терапии риоцигуатом положительная динамика этих показателей не достигла статистически значимого уровня. NT-proBNP достоверно снизился в обеих группах наблюдения в сравнении с исходными данными (в группе РЧА ЛА  $p < 0,001$ , в группе терапии риоцигуатом  $p = 0,008$ ). При межгрупповом

анализе получена достоверная разница по снижению ФК ХСН ( $p < 0,05$ ), приросту дистанции Т6МХ ( $p < 0,001$ ) и снижению NT-proBNP ( $p = 0,04$ ) в пользу группы РЧА ЛА, что может свидетельствовать о преимуществе хирургического метода в лечении пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.

### **Влияние методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом на основные показатели гемодинамики МКК у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ через 12 месяцев наблюдения**

Эффективность лечения в обеих группах проводилась через 12 месяцев наблюдения. У всех, кроме двух пациентов (по одному в каждой группе), наблюдалось статистически достоверное снижение ЛСС в лёгочной артерии, которое сохранялось через 12 мес. наблюдения. Среднее снижение ЛСС в группе РЧА ЛА составило  $258 \pm 135$   $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ , тогда как в группе терапии риоцигуатом –  $149 \pm 73$   $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ . Средняя разница между группами составила  $109$   $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$  (95% ДИ 45-171;  $p = 0,001$ ). В целом более высокий исходный показатель ЛСС был связан с бóльшим снижением ЛСС через 12 месяцев, в среднем снижение на  $3,2$   $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$  на каждые  $10$   $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$  от исходного уровня ЛСС. Этот эффект был менее выражен в группе терапии риоцигуатом, и составил –  $2,4$   $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ , тогда как в группе РЧА ЛА этот показатель был равен  $4,1$   $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$  на каждые  $10$   $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$  от исходного ЛСС ( $p = 0,0003$ ). Данные результаты показали, что применение РЧА ЛА эффективнее, чем терапия риоцигуатом снижает ЛСС, что статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) (рис.8).

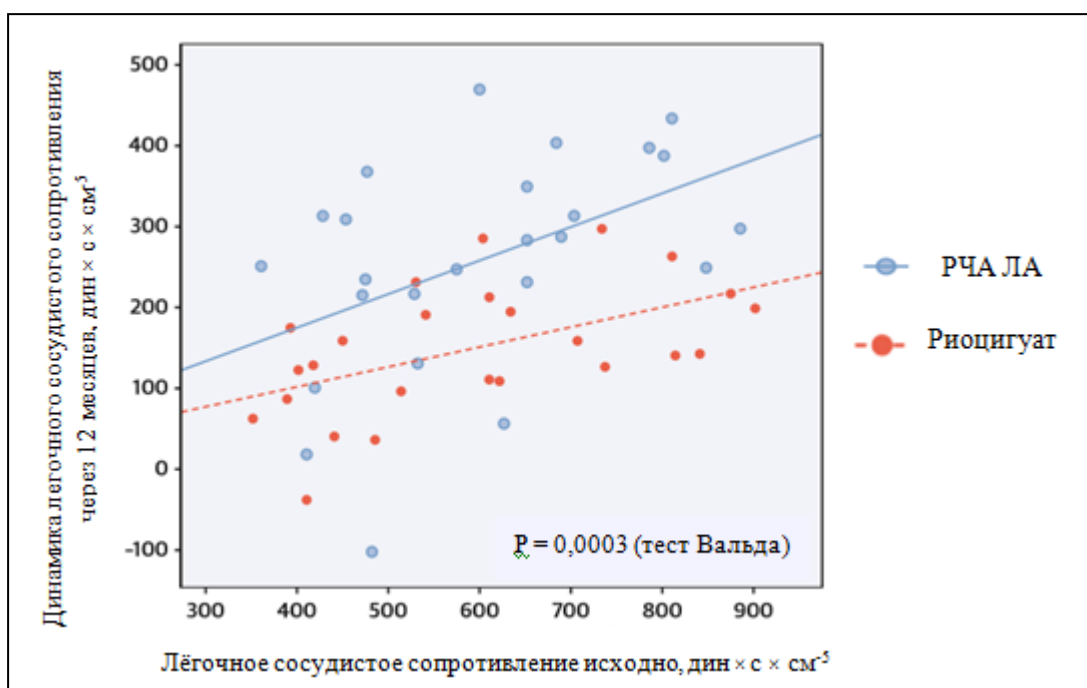


Рисунок 8. Динамика снижения лёгочного сосудистого сопротивления в группе РЧА ЛА (сплошная линия, синие точки) и в группе терапии риоцигуатом (пунктирная линия, красные точки) через 12 месяцев наблюдения.

Для оценки эффективности обоих методов лечения резидуальной ЛГ через 12 месяцев наблюдения были изучены основные показатели гемодинамики МКК при КПОС (вторичные конечные точки) – СДЛА, ср.ДЛА, ДЗЛА и СВ. Как показали результаты нашего исследования, в группе РЧА ЛА отмечалось значительное снижение систолического ДЛА с  $56,8 \pm 15,4$  мм рт. ст. до  $46,3 \pm 14,7$  мм рт. ст. (среднее снижение на 9,7 мм рт.ст.),  $p = 0,01$ . В группе терапии риоцигуатом снижение СДЛА было менее выраженным с  $57,4 \pm 14,8$  мм рт. ст. до  $54,8 \pm 8,8$  мм рт. ст. (среднее снижение на 2,8 мм рт. ст.),  $p = 0,28$ . Среднее межгрупповое различие снижения систолического ДЛА составило 8,0 мм рт. ст. (95% ДИ: 1,3 – 14,5 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) (рис. 9).

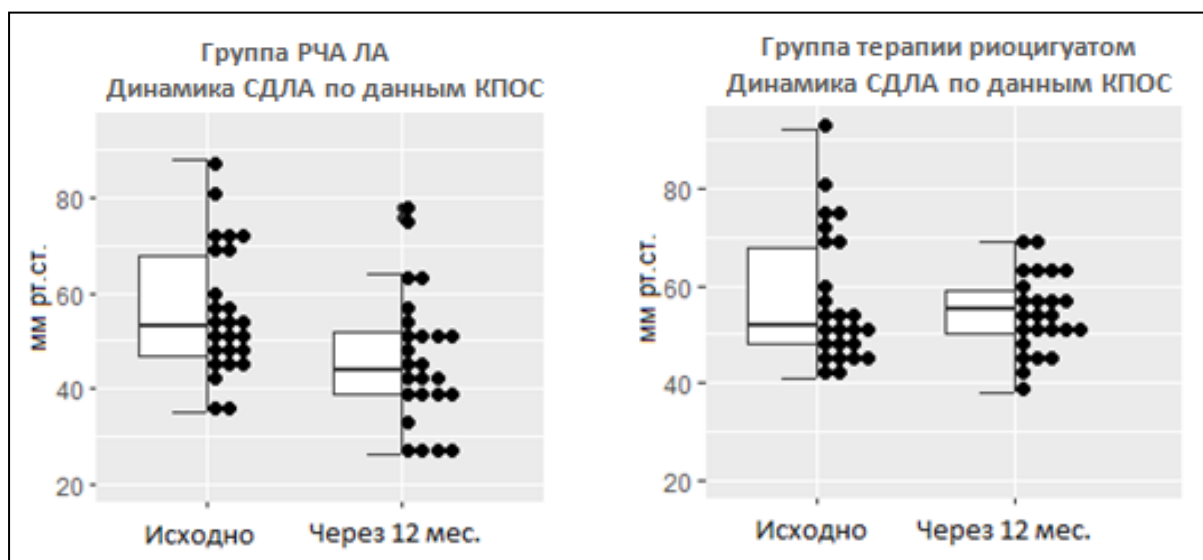


Рисунок 9. Сравнительная оценка динамики СДЛА (вторичной конечной точки) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Снижение ср.ДЛА  $\geq 10$  мм рт.ст. наблюдалась у 18 (72%) пациентов в группе РЧА ЛА в конце процедуры. В динамике через 12 месяцев среднее ДЛА значительно снизилось в группе РЧА ЛА с  $35,5 \pm 9,3$  мм рт. ст. до  $24,5 \pm 6,9$  мм рт. ст. (среднее снижение составило  $9,6 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Ср.ДЛА в группе РЧА ЛА в среднем снизилось на 8,0 (95% ДИ: от 4,0 до 11,8) мм рт. ст. В группе терапии риоцигуатом ср.ДЛА снизилось незначительно, с  $36,9 \pm 8,7$  мм рт. ст. до  $34,6 \pm 6,9$  мм рт. ст.,  $p = 0,24$ . Разница между группами была достоверной,  $p < 0,001$  (рис. 10).

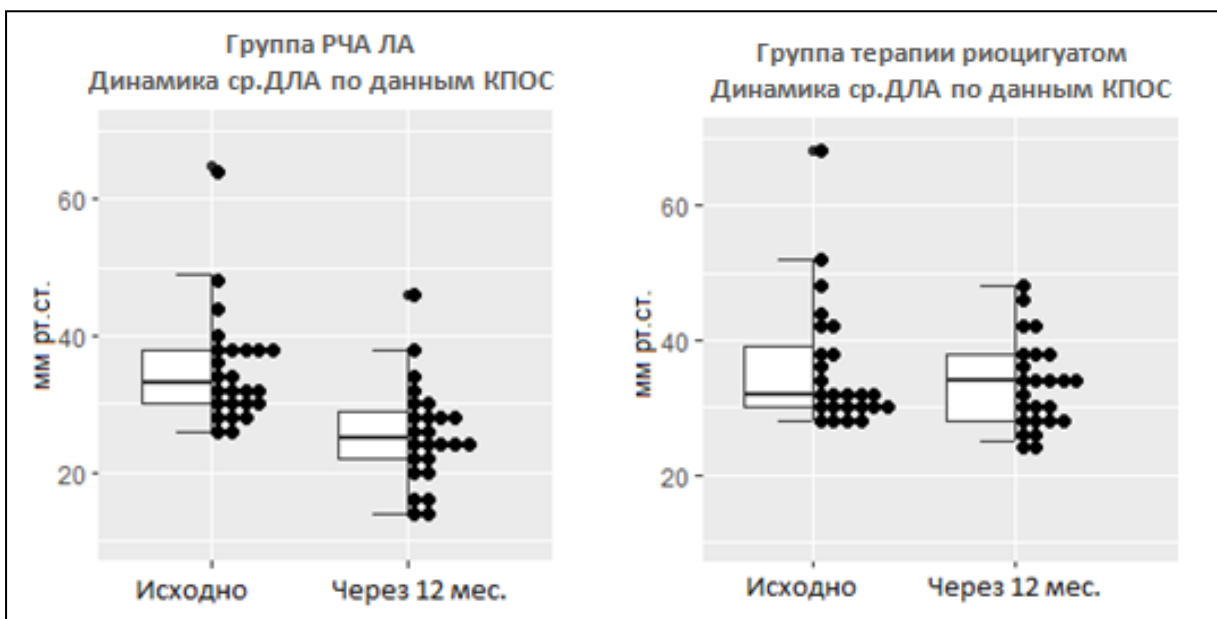


Рисунок 10. Сравнительная оценка динамики ср.ДЛА (вторичной конечной точки) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

В группе РЧА ЛА ДЗЛА снизилось с  $12,2 \pm 3,6$  мм рт.ст. до  $9,4 \pm 2,9$  мм рт.ст.,  $p < 0,04$ , в группе медикаментозного лечения с  $12,7 \pm 2,8$  мм рт.ст. до  $11,9 \pm 2,7$  мм рт.ст.,  $p = 0,76$ . Разница между группами оказалась статистически значимой,  $p < 0,002$  (рис. 11).

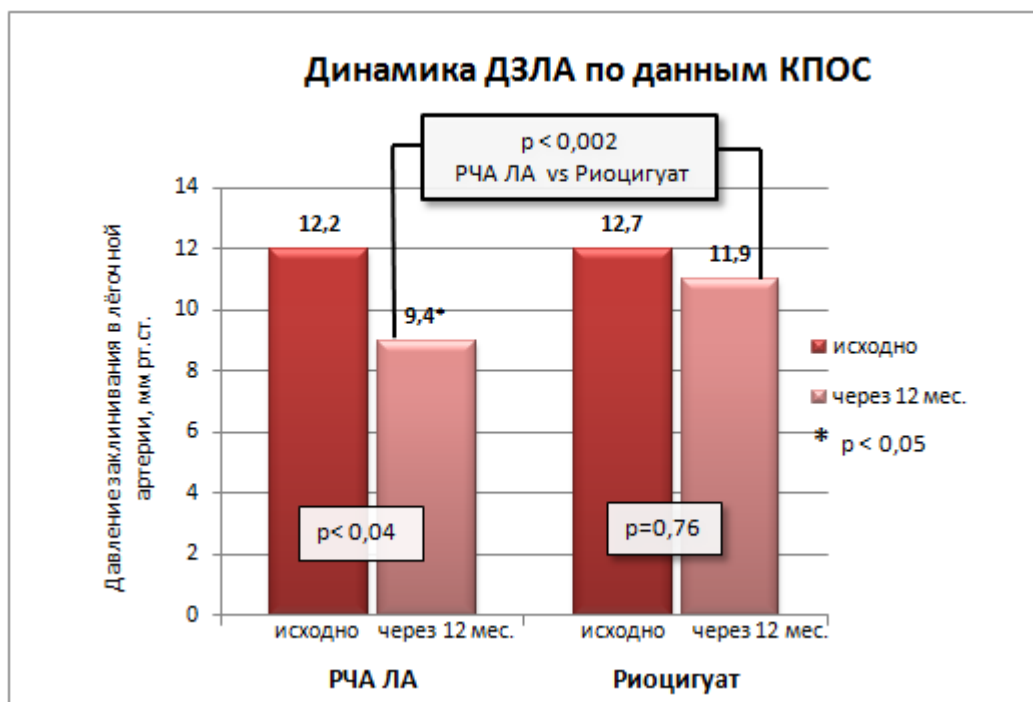


Рисунок 11. Сравнительная оценка динамики ДЗЛА у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

### Оценка количества респондеров и нереспондеров

Также мы оценили количество респондеров и нереспондеров в обеих группах наблюдения по данным гемодинамики МКК и клинико-функционального статуса пациентов. Респондерами, т.е. пациентами, ответившими на лечение, были определены пациенты с функциональным и клиническим улучшением, а именно с уменьшением ЛСС  $\geq 150$  дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ , ср.ДЛА  $\geq 10$  мм рт.ст. и увеличением Т6МХ  $\geq 20\%$  в сравнении с исходными данными. В группе РЧА ЛА 52% (13) пациентов соответствовали критериям респондеров, тогда как в группе медикаментозной терапии респондеров было только 12% (3 пациента), разница между группами была статистически достоверной ( $p = 0,005$ ). Результаты исследования показали, что в группе РЧА ЛА вероятность положительного ответа на лечение была в 8 раз выше чем в группе терапии риоцигуатом (ОШ: 8,6; 95% ДИ от 1,2 до 62,3;  $p = 0,03$ ) (табл. 10).

Таблица 10

Сравнительная оценка количества респондеров среди пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Группы наблюдения	Группа РЧА ЛА (n=25)	Группа терапии риоцигуатом ЛА (n=25)	P-уровень
Респондеры	13 (52%)	3 (12%)	0,005

Примечание. Данные представлены в виде: n (%).

Таким образом, как показали результаты сравнительного анализа гемодинамических данных МКК в обеих группах наблюдения, статистически значимым отличием между группами явились динамика основных гемодинамических параметров. Процедура РЧА ЛА показала более эффективное снижение ЛСС, СДЛА, ср.ДЛА и ДЗЛА через 12 месяцев наблюдения, чем терапия риоцигуатом у пациентов резидуальной ЛГ. Количество респондеров в группе РЧА ЛА оказалось больше, разница между группами была статистически достоверной.

### Влияние процедуры РЧА ЛА и терапии риоцигуатом на структурно–функциональное состояние сердца по данным ЭхоКГ через 12 месяцев наблюдения

Контрольное ЭхоКГ проводилось через 12 мес. На фоне лечения мы оценивали динамику изменений объёмных показателей и линейных размеров ПП, ПЖ и ЛЖ, их сократительную способность, размеры ствола и главных ветвей ЛА, изменение степени трикуспидальной



недостаточности, динамику давления в лёгочной артерии.

При оценке объёмных и линейных показателей ПП и ПЖ через 12 мес. в группе РЧА ЛА отмечено незначительное уменьшение базального диастолического размера ПЖ с  $5,2(4,3;7,1)$  см до  $5,1(4,0; 7,3)$  см,  $p = 0,72$ ; уменьшение КДО ПЖ с  $72,4(36,8; 105,2)$  мл до  $70,1(30,5; 98,6)$  мл,  $p = 0,08$  и площади ПП с  $27,4 \pm 9,3$  см<sup>2</sup> до  $26,8 \pm 8,6$  см<sup>2</sup>,  $p = 0,69$ , не достигающие уровня достоверности. Толщина стенки ПЖ с  $0,68(0,49; 0,88)$  см уменьшилась до  $0,64(0,43; 0,75)$  см, и также не достигла статистической значимости,  $p = 0,09$ . Аналогичная тенденция наблюдалась и при динамике размеров ствола и главных ветвей ЛА: уменьшение размеров через 12 мес. после операции, не достигали статистически значимой разницы. Размеры ствола ЛА с  $3,95 \pm 0,7$  см уменьшились через 12 мес. после РЧА ЛА до  $3,90 \pm 0,6$ ,  $p = 0,73$ , правой ЛА с  $2,93 \pm 0,3$  см до  $2,90 \pm 0,2$  с уровнем достоверности  $p = 0,67$ , левой ЛА с  $2,74 \pm 0,3$  до  $2,68 \pm 0,3$ , с уровнем достоверности  $p = 0,54$ .

В группе терапии риоцигуатом динамика структурно-функциональных показателей сердца по данным ЭХО КГ была иной по ряду признаков через 12 мес. лечения. В этой группе наблюдения также не было выявлено статистической разницы при оценке объёмных и линейных размеров ПЖ и ПП. Так базальный диастолический размер ПЖ уменьшился с  $5,1(3,9; 7,0)$  см до  $5,0(3,7; 7,8)$  см, с уровнем значимости  $p = 0,85$ . Отмечалось увеличение КДО ПЖ с  $70,9(42,0; 98,5)$  мл до  $71,4(40,2; 102,8)$  мл,  $p=0,66$ . Объём ПЖ остался неизменным:  $26,8 \pm 8,6$  мл до назначения риоцигуата и  $26,2 \pm 8,2$  мл через 12 мес.лечения, с уровнем достоверности  $p = 0,74$ . Толщина стенки ПЖ до начала лечения составила  $0,69(0,47; 0,93)$  см, а через 12 мес. уменьшилась до  $0,64(0,5; 0,86)$  см,  $p = 0,08$ .Динамика размеров ствола и главных ветвей ЛА также достоверно не изменились через 12 мес. терапии риоцигуатом. Наблюдалось увеличение размера ствола ЛА с  $3,80 \pm 0,5$  см до  $3,84 \pm 0,4$  см,  $p = 0,84$ , правой ЛА с  $2,76 \pm 0,6$  до  $2,69 \pm 0,5$  см,  $p = 0,62$  и левой ЛА с  $2,55 \pm 0,4$  см до  $2,53 \pm 0,3$  см,  $p = 0,74$ .

Оценка динамики объёмных показателей и линейных размеров ПП и ПЖ, а также ствола ЛА, правой и левой ЛА через 12 мес. лечения при межгрупповом сравнении опять же не выявила достоверных различий.

В отношении функциональных показателей ПЖ – TAPSE и ФИП ПЖ можно отметить следующее. В группе РЧА ЛА отмечалось достоверное улучшение сократительной способности ПЖ при анализе показателей TAPSE и ФИП ПЖ. Прирост TAPSE через 12 месяцев в группе РЧА ЛА в среднем составил  $0,15$  см (95% ДИ, от  $0,04$  до  $0,26$  см,  $p = 0,006$ ). Функция ПЖ по показателю TAPSE в группе терапии риоцигуатом увеличилась незначительно:  $1,47 \pm 0,25$  см до начала терапии и  $1,51 \pm 0,21$  через 12 мес. терапии. Среднее различие внутри группы на начальном этапе лечения и через 12 месяцев составило всего  $0,04$  см (95% ДИ от  $0,03$  до  $0,12$  см,  $p = 0,27$ ). Среднее различие между группами наблюдения

через 12 мес. составило 0,13 см (95% ДИ от 0,01 до 0,26 см,  $p = 0,03$ ), разница между группами была статистически достоверной в пользу группы РЧА ЛА (рис. 12).

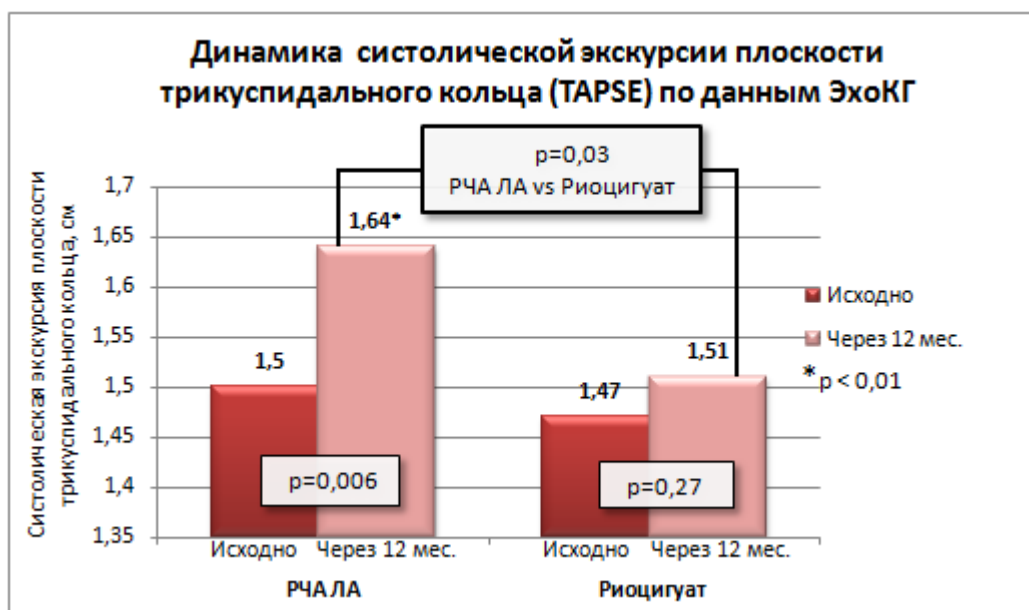


Рисунок 12. Сравнительная оценка динамики систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Показатель ФИП ПЖ также значительно увеличился в группе хирургического лечения с  $36,6 \pm 8,3\%$  до  $40,6 \pm 7,0\%$  к 12 месяцам наблюдения, разница была достоверной ( $p < 0,001$ ). При оценке функции ПЖ по показателю ФИП ПЖ в группе терапии риоцигуатом наблюдалась обратная реакция. ФИП ПЖ через 12 месяцев наблюдения уменьшился с  $36,1 \pm 6,7\%$  до  $32,6 \pm 6,4$ ,  $p = 0,06$ . При межгрупповом анализе получена достоверная разница,  $p < 0,001$  (рис. 13).

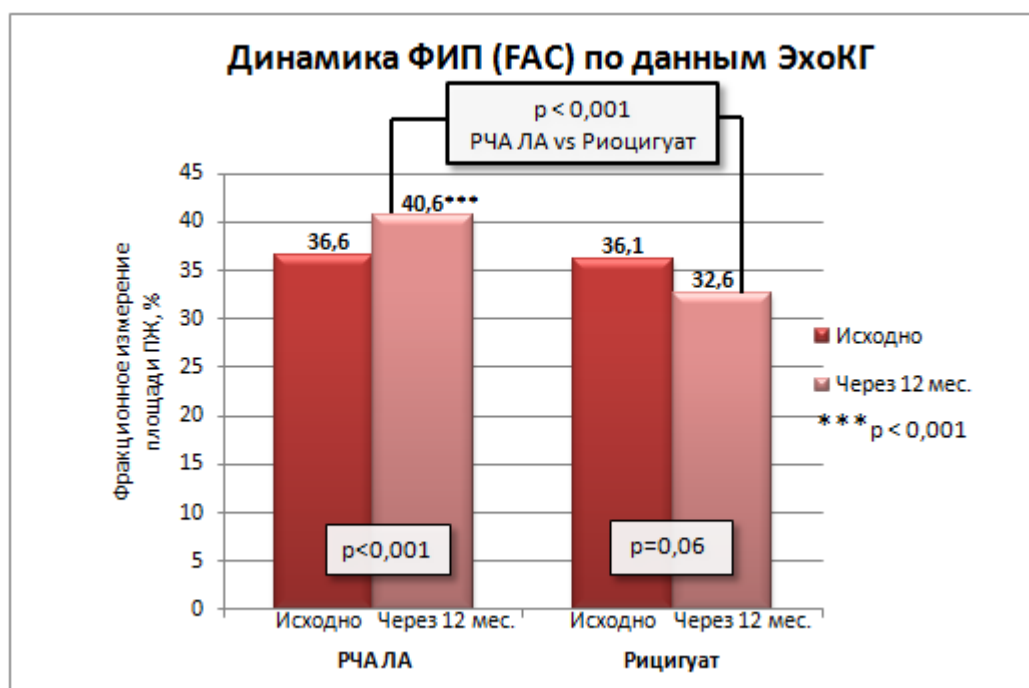


Рисунок 13. Сравнительная оценка динамики фракционного измерения площади ПЖ (ФАС) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Также в группе РЧА ЛА через 12 мес. после операции отмечено статистически значимое снижение СДЛА с  $55,4 \pm 13,8$  мм рт.ст. до  $43,6 \pm 5,2$  мм рт. ст.,  $p = 0,001$  и ср.ДЛА с  $38,6 \pm 9,1$  мм рт.ст. до  $27,4 \pm 7,2$  мм рт.ст.,  $p = 0,003$ . В группе терапии риоцигуатом СДЛА и ср.ДЛА уменьшились к 12 мес. лечения, но не достигали статистически значимого уровня. Так, СДЛА до начала терапии риоцигуатом было  $56,3 \pm 10,7$  мм рт.ст., а через 12 мес. лечения снизилось до  $50,7 \pm 10,6$  мм рт.ст., с уровнем статистической значимости  $p = 0,06$ . Ср.ДЛА до лечения было  $37,6 \pm 10,3$  мм рт.ст., а после лечения составило  $32,6 \pm 9,5$  мм рт.ст.,  $p = 0,07$ . Сравнительный межгрупповой анализ показал, что применение методики РЧА ЛА привело к более выраженному снижению СДЛА, чем терапия риоцигуатом, разница между группами была достоверной,  $p = 0,01$ . Межгрупповая разница для ср.ДЛА также достигла статистической значимости,  $p = 0,001$  (рис.14, 15).

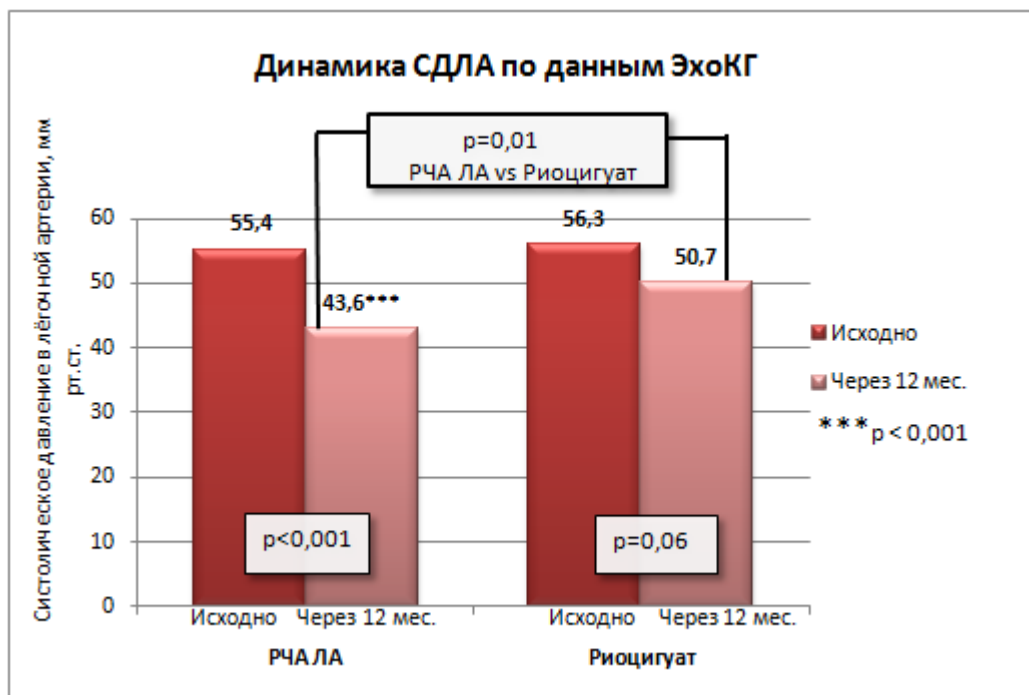


Рисунок 14. Сравнительная оценка динамики СДЛА у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения по данным ЭхоКГ

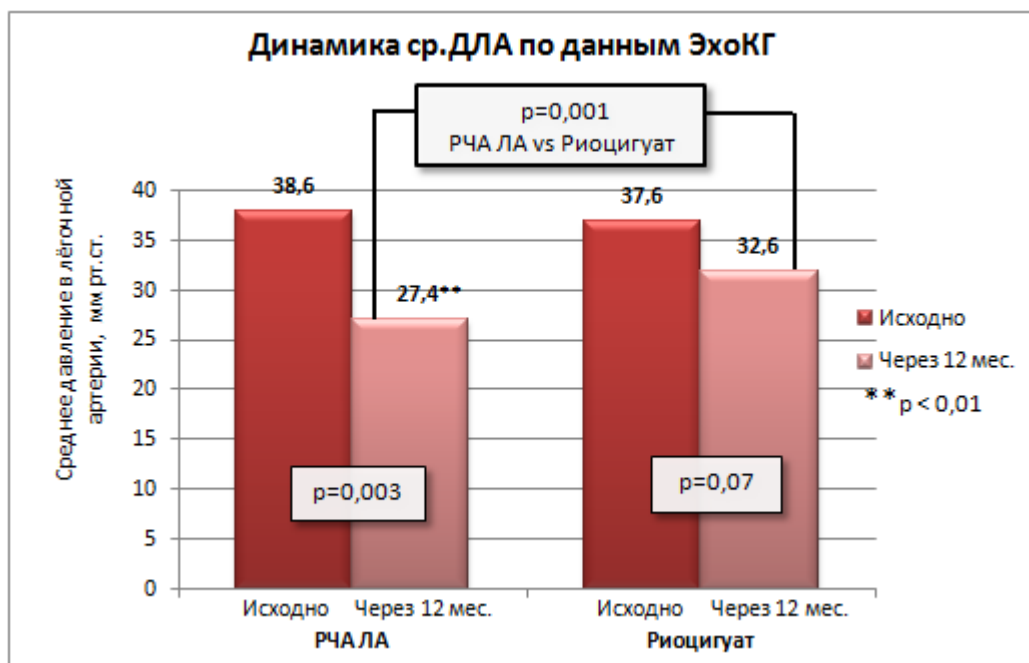


Рисунок 15. Сравнительная оценка динамики ср.ДЛА у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения по данным ЭхоКГ

Таким образом, контрольное ЭхоКГ исследование через 12 мес. наблюдения в целом показало положительную динамику объёмно-функциональных показателей ПП, ПЖ, ЛА и ЛЖ в обеих группах. Оценка динамики объёмных показателей и линейных размеров ПП, ПЖ, ЛЖ и ЛА через 12 мес. выявила лишь тенденцию к уменьшению объёмов и размеров ПП, ПЖ и ствола и главных ветвей ЛА, но статистически значимой разницы не наблюдалось ни в группе РЧА ЛА, ни в группе терапии риоцигуатом. Отмечалось статистически значимое повышение сократительной способности ПЖ через 12 мес. наблюдения, оцениваемое по показателям TAPSE ( $p = 0,006$ ) и ФИП ПЖ ( $p < 0,001$ ) в группе РЧА ЛА. Тогда как, в группе терапии риоцигуатом положительной динамики сократительной функции ПЖ через 12 мес. лечения не выявлено, TAPSE ( $p = 0,27$ ), ФИП ПЖ ( $p = 0,06$ ). Сравнительный межгрупповой анализ показал статистически значимую разницу TAPSE ( $p = 0,03$ ) и ФИП ПЖ ( $p < 0,05$ ) в пользу группы РЧА ЛА. Таким образом, через 12 месяцев наблюдения у пациентов резидуальной ЛГ в нашем исследовании в группе РЧА ЛА наблюдалось улучшение систолической функции ПЖ. Также в группе РЧА ЛА через 12 мес. после операции отмечено статистически значимое снижение СДЛА ( $p < 0,001$ ) и ср.ДЛА ( $p = 0,003$ ). В группе терапии риоцигуатом СДЛА и ср.ДЛА уменьшились к 12 мес. лечения, но не достигали статистически значимого уровня ( $p = 0,06$  и  $p = 0,07$  соответственно). Сравнительный межгрупповой анализ показал, что применение методики РЧА ЛА привело к более выраженному снижению СДЛА, чем терапия риоцигуатом, разница между группами была

достоверной,  $p = 0,01$ . Межгрупповая разница для ср.ДЛА также достигла статистической значимости,  $p = 0,001$ .

## **ВЫВОДЫ**

1. Частота резидуальной лёгочной гипертензии в отдалённом послеоперационном периоде после лёгочной эндартерэктомии у пациентов ХТЭЛГ, по данным инвазивных методов исследования, составляет 18%.
2. Процедура РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ является безопасной миниинвазивной хирургической методикой, и не увеличивает количество осложнений ни в раннем послеоперационном периоде, ни в течение 12 мес. наблюдения, в сравнении с терапией риоцигуатом.
3. Процедура РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ является эффективным методом лечения заболевания и приводит к более выраженному снижению лёгочного сосудистого сопротивления и давления в МКК через 12 мес. наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом. Средняя разница между группами по динамике снижения ЛСС составляет  $109 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$  ( $p = 0,001$ ), по СДЛА и ср.ДЛА -  $8,0 \text{ мм рт.ст.}$  для обоих показателей ( $p < 0,001$ ).
4. Процедура РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ приводит к более значимому улучшению клинико-функционального состояния пациентов и снижению количества госпитализаций в стационары в течение 12 мес. наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом. У пациентов в группе РЧА ЛА через 12 мес. отмечается достоверное снижение ФК ХСН ( $p < 0,01$ ) и прирост дистанции Т6МХ ( $p = 0,001$ ). Количество госпитализаций в группе терапии риоцигуатом (всего 7) значительно больше в сравнении с группой РЧА ЛА (всего 2) ( $p = 0,046$ ).
5. Процедура РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ приводит к положительному ремоделированию правых отделов сердца, а именно уменьшению размеров и улучшению сократительной способности ПЖ по данным ЭхоКГ в течение 12 мес. наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом. В группе РЧА ЛА отмечается достоверное улучшение сократительной способности ПЖ по данным ЭхоКГ при анализе показателей TAPSE ( $p = 0,03$ ) и ФИП ПЖ ( $p < 0,05$ ) через 12 мес.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам ХТЭЛГ после ЛЭЭ рекомендуется длительное диспансерное наблюдение и комплексное обследование, включающее инвазивные методики (КПОС) с целью

измерения основных показателей гемодинамики МКК, для более раннего выявления случаев резидуальной ЛГ и своевременного назначения лечения.

2. Радиочастотная абляция лёгочной артерии рекомендуется как альтернативный метод лечения резидуальной ЛГ после ЛЭЭ (критерии ср.ДЛА  $\geq 25$  мм рт.ст, ЛСС  $\geq 400$  дин $\times$ с $\times$ см<sup>-5</sup> по данным КПОС).
3. Назначение ЛАГ-специфического препарата группы ингибиторов растворимой гуанилатциклазы – риоцигуата рекомендуется при выявлении у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ. Подбор дозы должен проводиться путем титрования от минимальной к максимально переносимой, ориентируясь на цифры системного артериального давления. Терапия ЛАГ-специфическими препаратами должна быть длительной (не менее 12 месяцев).
4. При выполнении методики РЧА ЛА рекомендуется использовать 3D-навигацию для осуществления мониторинга и дистанционного управления катетером во время операции, обеспечивая тем самым более точное, стабильное и безопасное радиочастотное воздействие.

### ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: сложные аспекты диагностики и лечения / А.М. Чернявский, Н.В. Новикова, А.Г. Едемский, А.М. Чернявский, А.Р. Таркова // **Медицинский алфавит**. - 2015. – Т.10. - № 2. С. 5-9.
2. Применение радиочастотной абляции легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии / А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, Н.В. Новикова, А.Б. Романов, С.Н. Артеменко, Б.А. Руденко, А.Р. Таркова // **Кардиология**.– 2018. – Т.58. - № 4. С. 15-21. DOI.org/10.18087/cardio.2018.4.10105
3. Pulmonary Artery Denervation for Patients With Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy / A.Romanov, A.Cherniavskiy, N. Novikova, A.Edemskiy, D.Ponomarev, V.Shabanov, D.Losik, D.Elesin, I.Stenin, I.Mikheenko, R.Zhizhov, E.Kretov, E.Pokushalov, Sunny S. Po, Tamila V. Martynyuk, J. S. Steinberg // **Journal of American College of Cardiology**. 2020. – V.76. - № 8. – P.916-926. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.064

Выполнена кандидатская диссертация.

Соискатель

Новикова Н.В.

