

федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика
Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

На правах рукописи

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**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности
3.1.20 –кардиология

Научный руководитель:
д.м.н., профессор, член-корр.РАН
А.М.Чернявский

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список использованных сокращений.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе ХТЭЛГ.....	17
1.1.1. Определение ХТЭЛГ, место в клинической классификации лёгочных гипертензий.....	17
1.1.2. Распространённость, основные диагностические этапы	18
1.1.3. Путь от острой ТЭЛА до ХТЭЛГ: факторы риска формирования ХТЭЛГ.	25
1.1.4. Компенсаторное ремоделирование лёгочного кровотока и внутрисердечная гемодинамика у пациентов ХТЭЛГ.....	30
1.1.5. Роль эндотелиальной дисфункции и симпатической нервной системы в формировании ХТЭЛГ	35
1.2. Современные методы лечения ХТЭЛГ.....	44
1.2.1. Лёгочная эндартерэктомия.....	47
1.2.2. Баллонная ангиопластика лёгочной артерии.....	48
1.2.3. Прочие хирургические методы лечения ХТЭЛГ.....	49
1.2.4. Лекарственная терапия.....	50
1.3. Современные представления об этиологии и патогенезе резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ	55
1.4. Немедикаментозные методы воздействия на СНС в лечении ЛГ различной этиологии.....	57
1.4.1. Радиочастотная денервация почек в лечении рефрактерной АГ.....	58
1.4.2. Радиочастотная абляция лёгочной артерии в лечении ЛГ различной этиологии.....	60
Заключение.....	62

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
2.1. Дизайн исследования.....	64
2.2. Общая характеристика клинического материала.....	71
2.3. Методы исследования.....	72
2.4. Медикаментозная терапия.....	79
2.5. Техника хирургического вмешательства.....	79
2.6. Методы статистической обработки	84
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ЛЁГОЧНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ.....	86
3.1. Оценка частоты встречаемости резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ	86
3.2. Анализ данных клинических и инструментальных методов исследования пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.....	88
3.3. Анализ медикаментозной терапии, в т.ч. оценка частоты назначения ЛАГ-специфической терапии у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.....	95
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЗОПАСНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ЛГ. ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО И ОТДАЛЁННОГО ПЕРИОДОВ ПОСЛЕ РЧА ЛА И ПЕРЕНОСИМОСТИ ТЕРАПИИ РИОЦИГУАТОМ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ.....	99
4.1. Осложнения в группе РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ	99
4.2. Переносимость медикаментозной терапии риоцигуатом у пациентов резидуальной ЛГ.....	100
4.3. Сравнительная оценка клинических исходов у пациентов резидуальной ЛГ после РЧА ЛА и на фоне терапии риоцигуатом в течение 12 месяцев наблюдения.	103

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ЛГ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ	105
5.1. Влияние методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом на клинико-функциональный статус и уровень биомаркёров крови у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев наблюдения.....	105
5.2. Влияние процедуры РЧА ЛА и терапии риоцигуатом на структурно-функциональное состояние сердца по данным ЭхоКГ пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев наблюдения.....	109
5.3. Оценка количества пациентов резидуальной ЛГ, ответивших на хирургическое и медикаментозное лечение.....	114
5.4. Влияние методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом на основные показатели гемодинамики МКК у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев наблюдения.....	115
5.5 Клинический пример.....	125
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	130
Выводы.....	155
Практические рекомендации.....	157
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	158

Список условных сокращений

АПГ – ангиопульмонография

АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина

БАЛА – баллонная ангиопластика лёгочной артерии

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДДЛА – диастолическое давление в лёгочной артерии

ДЗЛА – давления заклинивания в лёгочной артерии

ДЛА – давление в лёгочной артерии

ИЛАГ - идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия

ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы-5

КПОС - катетеризация правых отделов сердца

КШ – коронарное шунтирование

ЛА - лёгочная артерия

ЛАГ - лёгочная артериальная гипертензия

ЛГ – лёгочная гипертензия

ЛСС - лёгочное сосудистое сопротивление

ЛЭЭ - лёгочная эндартерэктомия

МК – митральный клапан

МКК – малый круг кровообращения

МНО – международное нормализованное отношение

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НПВ – нижняя полая вена

НС/ВНС – нервная система/вегетативная нервная система

НЯ/СНЯ – нежелательные явления/серьёзные нежелательные явления

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЖ – правый желудочек

ПТФС – посттромбофлебитический синдром

РААС – ренин-ангиотензин альдостероновая система

РЧА ЛА – радиочастотная абляция лёгочной артерии

СНС – симпатическая нервная система

Ср.ДЛА – среднее давление в лёгочной артерии

ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей

ТП - трепетание предсердий

Т6МХ – тест шестиминутной ходьбы

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФИП – фракционное измерение площади

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТЭЛГ - хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия

ЦНС – центральная нервная система

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование сердца

ESC – European society of cardiology (Европейское общество кардиологов)

ERS – European respiratory society (Европейское респираторное общество)

NO – оксид азота

NT-proBNP - N-terminal pro-brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический гормон)

NYHA - New York Heart Association (Нью-Йоркской Ассоциации Сердца)

FAC - Fractional Area Change (фракционное измерение площади правого желудочка)

TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия трикуспидального кольца)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия (ХТЭЛГ) является редким, но тяжёлым осложнением после перенесённой острой или рецидивирующей тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) [115, 64, 95, 193]. Согласно данным зарубежных исследований, проведённых в Европе и США, частота развития ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА, составляет 0,1–9,1% (в среднем 4%) [146, 92, 104, 194, 49, 17]. 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 [242].

Согласно рекомендациям по ведению и лечению пациентов лёгочной гипертензией (ЛГ) Европейского общества кардиологов/Европейского респираторного общества [N.Galiè et al., 2015 г.], а также согласно Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению ХТЭЛГ [Е.И.Чазова и соавт., 2020 г.], наряду с прочими обструктивными заболеваниями лёгочной артерии (ЛА) ХТЭЛГ относится к 4 группе лёгочных гипертензий [115, 47, 242]. Несмотря на то, что ХТЭЛГ является самой редкой формой среди всех ЛГ (всего 2%), интерес врачей различных специальностей к данной патологии остаётся высоким [115, 47, 48]. Это продиктовано рядом особенностей течения заболевания. Болезнь, в равной мере, поражает как молодых социально активных людей, ничем ранее не болевших, так и пожилых пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией [49]. При отсутствии своевременного лечения заболевание приводит к быстро прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая и является основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти пациентов ХТЭЛГ [115, 242, 47, 17]. Характерные черты заболевания: неспецифическая симптоматика, частое отсутствие в анамнезе указаний на эпизод острой ТЭЛА, а также неосведомлённость врачей общей практики о данной патологии, ведут к

поздней диагностике заболевания и увеличению количества запущенных неоперабельных форм ХТЭЛГ [54, 17]. В отличие от прочих форм ЛГ, ХТЭЛГ является потенциально излечимой, при своевременном и успешно проведенном хирургическом лечении [115, 50].

«Золотым стандартом» хирургического лечения заболевания является операция лёгочная эндартерэктомия (ЛЭЭ), которая устраняет основную причину ХТЭЛГ - тромботическую обструкцию крупных и средних ветвей лёгочной артерии хроническими тромбоэмболическими массами, восстанавливает кровоток по ЛА. ЛЭЭ приводит к улучшению, а в ряде случаев к нормализации показателей гемодинамики малого круга кровообращения (МКК), обратному (положительному) ремоделированию правого желудочка (ПЖ) и, как следствие, предотвращает прогрессирование ХСН [52]. По данным литературы, в большинстве случаев давление в ЛА в послеоперационном периоде снижается, а в ряде случаев - нормализуется [138, 163, 57, 171, 76, 111, 172, 50, 48, 51].

Важной проблемой отдалённого послеоперационного периода после ЛЭЭ является сохранение резидуальной ЛГ, которая во многом определяет качество жизни и отдалённый прогноз пациентов [163, 57]. Именно резидуальная ЛГ, прогрессирующая сердечная недостаточность и рецидивирующий характер ТЭЛА являются основными причинами смерти пациентов в отдалённом периоде после ЛЭЭ [76, 111]. Следовательно, резидуальные расстройства кровообращения в МКК у больных, оперируемых по поводу ХТЭЛГ, требуют своевременной диагностики и адекватной коррекции. Без этого полноценная реабилитация пациентов после операции невозможна [138, 171, 172, 132, 111, 132, 223, 76].

Статистические данные о частоте резидуальной ЛГ после ЛЭЭ разноречивы, что связано с отсутствием чётких диагностических критериев данного синдрома [53]. По литературным данным частота резидуальной ЛГ после ЛЭЭ варьирует от 10 до 40% [163, 57, 171, 76, 111, 133, 111, 132, 223, 76]. Предрасполагающими к резидуальной ЛГ факторами считаются: длительный

многолетний анамнез заболевания, выраженные нарушения гемодинамики в МКК (лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 1200 дин×с×см⁻⁵). Ведущим механизмом патогенеза является, сохраняющаяся после ЛЭЭ, дистальная микроваскулопатия [214, 116, 77, 181, 89, 91].

Вопросы медикаментозной и хирургической коррекции резидуальной ЛГ после ЛЭЭ крайне мало освещены в современной литературе. Бóльшая часть исследований по оценке эффективности медикаментозных препаратов и хирургических методик проведена только на ограниченном количестве пациентов [53]. Успешно развивающаяся в последние годы баллонная ангиопластика лёгочной артерии (БАЛА) имеет ограниченные показания при резидуальной ЛГ, и применима лишь у небольшой части пациентов при сохраняющихся неокклюзирующих стенозах сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА [14, 33, 105, 144]. Трансплантация лёгких или комплекса сердце – лёгкие рассматриваются при лечении тяжёлых форм резидуальной ЛГ, но опыт таких операций в России и в мире небольшой, а результаты проведённых операций неутешительны [89, 91].

Основным методом лечения резидуальной ЛГ на сегодняшний день является медикаментозная терапия патогенетическими ЛАГ-специфическими препаратами (вазодилататорами) в сочетании с поддерживающей терапией [55, 24]. Обоснованием для применения вазодилататоров при резидуальной ЛГ является знание о схожести патогенеза дистальной микроваскулопатии при ХТЭЛГ и патогенеза идиопатической лёгочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) [139]. Поэтому препараты, давно использующиеся для лечения ИЛАГ, стали применяться off-label и у пациентов ХТЭЛГ, ввиду небольшой доказательной базы [48]. Однако следует помнить, что применение ЛАГ-специфической терапии у пациентов ХТЭЛГ только облегчает симптомы и замедляет темп прогрессирования заболевания, но не воздействует на основной субстрат заболевания [212, 121, 120, 25].

До настоящего времени разработка методов медикаментозной и хирургической коррекции резидуальной гипертензии МКК после ЛЭЭ и оценка

их эффективности, является нерешённой задачей. Поиск новых методов лечения резидуальной ЛГ не прекращается и в настоящее время. Возможной альтернативой в будущем времени может стать интервенционная стратегия лечения резидуальной ЛГ: миниинвазивные, малотравматичные эндоваскулярные методы лечения, которые стали развиваться в последние годы, в том числе радиочастотная абляция лёгочной артерии (РЧА ЛА), методика, направленная на выключение патологической функции автономной нервной системы (НС) при ЛГ и сопутствующей ей ХСН [81, 77, 241, 48, 53].

Активное участие вегетативной нервной системы (ВНС) в патогенезе ЛГ было продемонстрировано многими исследованиями [187, 166, 72, 135, 110, 155, 239]. Так в исследованиях A.Ciarka at al. и M.Nootens at al. была подтверждена гипотеза о том, что развитие и прогрессирование ЛГ и ХСН тесно связаны с повышенной активностью симпатической нервной системы (СНС) [84]. В 1960 г. был открыт пульмо-пульмональный рефлекс, и было доказано, что он является дополнительным путём активации СНС в малом круге кровообращения [190, 85]. В области крупных ветвей ЛА были найдены вегетативные ганглии, которые содержат воспринимающие симпатические нервные окончания, при раздражении которых активируется СНС и поддерживается вазоконстрикторный эффект в артериях МКК.

В настоящее время опыт применения метода РЧА ЛА с целью снижения давления в сосудах МКК составляет всего лишь несколько десятков пациентов и не связан с группой больных ХТЭЛГ [81, 79, 242, 204]. Мы предположили, что методика РЧА ЛА может быть безопасной и эффективной у пациентов резидуальной ЛГ, которая сохраняется после ЛЭЭ.

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.

Гипотеза

Радиочастотная абляция лёгочной артерии у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ приводит к более выраженному снижению гемодинамических показателей МКК (сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии), улучшению клинико-функционального состояния пациентов в сравнении с терапией риоцигуатом при сопоставимой безопасности

Цель

Изучить безопасность и влияние на клинико-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.

Для этого были поставлены следующие задачи.

Задачи

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 клинико-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.

Апробация работы и публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 2 научных работы: две - в реферируемых ВАК российских периодических изданиях, одна в зарубежном журнале.:

1. Чернявский А.М., Новикова Н.В., Едемский А.Г., Чернявский А.М., Таркова А.Р. Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия: сложные аспекты диагностики и лечения. // Медицинский алфавит. 2015. № 10(2). С. 5-9.
2. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., Романов А.Б., Артёменко С.Н., Руденко Б.А., Таркова А.Р. Применение радиочастотной абляции лёгочной артерии при лечении резидуальной лёгочной гипертензии после лёгочной эндартерэктомии. // Кардиология. 2018. № 58(4). С. 15-21.
3. 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. Pulmonary Artery Denervation for Patients With Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. // Journal of the American college of cardiology. 2020. № 76(8). P. 916-926.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных мероприятиях:

1. Европейский конгресс кардиологов, Рим, 27-31 августа 2016 г. Тезисы, постерный доклад.
2. VII съезд кардиологов СФО «Будущее - за пациент ориентированной кардиологией» совместно с VII Всероссийской научно-практической конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани», Омск, 5-7 октября 2017 г. Очный доклад.

3. Российский национальный конгресс кардиологов. Российско-Американский симпозиум «Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия: современные подходы к лечению», Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г. Очный доклад.
4. Европейский конгресс кардиологов, Барселона, 2017 г. Тезисы, постерный доклад.
5. Европейский конгресс кардиологов, Мюнхен, 2018 г. Тезисы, постерный доклад.
6. Российский кардиологический конгресс, Москва, 2018 г. Тезисы, постерный доклад.
7. Европейский конгресс кардиологов, Париж, 2019 г. Тезисы, постерный и очный доклады.
8. Российский кардиологический конгресс, Екатеринбург, 2019 г. Тезисы, постерный доклад.

Внедрение

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику центра ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Полученные данные используются в лекциях и на практических занятиях кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПК ППВ ГОУ ВПО Новосибирского государственного медицинского университета и международного Центра постдипломного образования при ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Личный вклад автора в получении новых научных результатов

Под руководством научных руководителей 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,

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.

Объём и структура 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 объём 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 (директор института - д.м.н., профессор, А.М. Чернявский).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методика РЧА ЛА является безопасным способом лечения пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, и не увеличивает количество осложнений ни в раннем послеоперационном периоде, ни в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.
2. Методика РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ приводит к более выраженному снижению основных гемодинамических показателей МКК (сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии) в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.
3. Методика РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ приводит к более значимому улучшению клинико-функционального состояния пациентов в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.

4. Методика РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ способствует положительному ремоделированию ПЖ по данным ЭхоКГ и приводит к улучшению сократительной способности ПЖ в течение 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.

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.

ГЛАВА 1

ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе ХТЭЛГ

1.1.1. Определение ХТЭЛГ, место в клинической классификации лёгочных гипертензий

Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия - прекапиллярная форма лёгочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных/средних ветвей лёгочных артерий и вторичные изменения микроциркуляторного русла лёгких приводят к прогрессирующему повышению лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [42, 146, 236].

Диагноз ХТЭЛГ устанавливается при наличии триады критериев:

1. прекапиллярная ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца в покое: ср.ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.; давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст.; ЛСС > 240 дин \times с \times см $^{-5}$ (или 3 ЕД Вуда);
2. как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких; хронические/организованные тромбы/эмболы в лёгочных артериях эластического типа (лёгочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные лёгочные артерии) по данным АПГ (ангиопульмонографии) при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или селективной АПГ при катетеризации правых отделов сердца (КПОС);
3. эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 3-х месяцев [42, 56, 113, 195].

Зачастую ХТЭЛГ развивается у лиц молодого и среднего возраста, т.е. у работоспособного социально активного населения. Из всех форм ЛГ, это самая немногочисленная группа - всего 2 % от общего числа ЛГ [47]. Одной из особенностей этого заболевания является то, что на ранних стадиях ХТЭЛГ

протекает бессимптомно, а при манифестации имеет неспецифическую клиническую картину, характерную для многих патологических состояний. Известно, что в среднем от появления первых симптомов заболевания до подтверждения диагноза проходят не месяцы, а годы [17]. Это приводит к поздней диагностике заболевания и несвоевременно начатому лечению. Упущенное время ведёт к тому, что большая часть пациентов ХТЭЛГ на момент постановки диагноза имеют тяжёлую, часто необратимую правожелудочковую сердечную недостаточность, сложный коморбидный фон, в результате чего, состояние пациентов не позволяет специалистам выполнить хирургическое лечение, которое сегодня признано «золотым стандартом» в лечении этой патологии [44, 46]. Только хирургическое лечение - лёгочная эндартерэктомия избавляет пациентов от субстрата заболевания, являясь лечением, направленным на основной механизм патогенеза заболевания. В результате успешного хирургического лечения нормализуется гемодинамика в МКК, происходит положительное ремоделирование правых отделов сердца и обратное развитие ХСН [51, 194].

ЛГ представляет собой синдром, который осложняет большинство сердечно-сосудистых и лёгочных заболеваний, а также может являться симптомом при разнообразных клинических состояниях. Все ЛГ разделены на пять групп, различные по этиологии и патогенезу, по клиническим особенностям, подходам к диагностике и лечению (табл. 1) [211].

Таблица 1

Обновлённая классификация лёгочных гипертензий, 2019 г. [211]

1 . Лёгочная артериальная гипертензия
1.1 Идиопатическая лёгочная гипертензия
1.2 Наследственная ЛГ
1.3 Индуцированная приёмом лекарств и токсинов
1.4 ЛГ ассоциированная с:
1.4.1 заболеваниями соединительной ткани

1.4.2 ВИЧ-инфекцией
1.4.3 портальной гипертензией
1.4.4 врождёнными заболеваниями сердца
1.4.5 шистосомозом
1.5 ЛГ у пациентов, с длительным ответом на терапию антагонистами кальция
1.6 ЛГ с признаками поражения лёгочных вен/ капилляров (лёгочная вено-окклюзионная болезнь/ лёгочный капиллярный гемангиоматоз)
1.7 Персистирующая ЛГ новорожденных
2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца:
2.1 ЛГ вследствие сердечной недостаточности с сохранённой ФВ ЛЖ
2.2 ЛГ вследствие сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ
2.3 Клапанная болезнь сердца
2.4 Врожденные и приобретённые сердечно-сосудистые заболевания, ведущие к посткапиллярной ЛГ
3. ЛГ вследствие заболевания лёгких и/или гипоксии
3.1 Обструктивная болезнь лёгких
3.2 Рестриктивная болезнь лёгких
3.4 Гипоксия без заболевания лёгких
3.5 Нарушения развития лёгких
4. ЛГ вследствие обструкции лёгочных артерий
4.1 ХТЭЛГ
4.2 Другие обструкции лёгочной артерии
5. ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами
5.1 Гематологические заболевания
5.2 Системные и метаболические заболевания
5.3 Прочие
5.4 Сложные врождённые пороки сердца

ХТЭЛГ наряду с другими обструктивными заболеваниями ЛА (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы) относится к группе 4 (табл. 2) [211].

Таблица 2

Лёгочные гипертензии вследствие обструкции лёгочной артерии [211]

4.1 ХТЭЛГ
4.2 Прочие обструктивные поражения лёгочной артерии
4.2.1. Саркома (высокой и средней степени дифференцировки по Грейд) или ангиосаркома
4.2.2 Другие злокачественные опухоли Рак почки Рак матки Герминогенные опухоли яичка Прочие
4.2.3 Незлокачественные опухоли: лейомиома матки
4.2.4 Артериит без заболевания соединительной ткани
4.2.5 Врожденные стенозы лёгочной артерии
4.2.6 Паразитозы: гидатидоз

1.1.2. Распространенность и этапы диагностики ХТЭЛГ

Оценить истинную заболеваемость и распространённость ХТЭЛГ сложно из-за ряда причин. Во-первых, отсутствие характерных клинических симптомов, длительное бессимптомное или малосимптомное течение заболевания, на начальных этапах препятствуют своевременному распознаванию этого диагноза. Во-вторых, у 25–50% больных ХТЭЛГ нет указаний на эпизод перенесённой острой ТЭЛА в анамнезе, что не позволяет врачам связать имеющуюся клиническую картину с последствиями лёгочной эмболии [45]. В-третьих, несмотря на доступность бóльшего, чем ранее, количества лекарственных препаратов, применяемых для лечения острой ТЭЛА и профилактики повторных эпизодов тромбоэмболии, выявление случаев ХТЭЛГ в последние годы растёт. Если раньше, при оценке исходов острой ТЭЛА частота развития ХТЭЛГ в течение первых двух лет после перенесённого эпизода составляла 1,0–3,8%, то

сейчас заболеваемость выросла и составляет по литературным данным от 0,4 до 14,7% согласно данным метаанализа 15 когортных исследований европейских и азиатских регистров пациентов ТЭЛА и ХТЭЛГ [193, 242]. Согласно данным зарубежных источников, распространенность ХТЭЛГ составляет 8–40 случаев на миллион населения. Данные регистра Великобритании предполагают, что это заболевание возникает примерно у 5 человек на 1 млн. в год [117].

Рост случаев ХТЭЛГ в последние годы объясняется не только повышенной настороженностью врачей к данной патологии, но и более тщательным и долговременным наблюдением за пациентами после острой ТЭЛА. Немаловажную роль в этом сыграла широкая доступность методики обследования МСКТ. Именно с доступностью МСКТ врачи связывают более высокую выявляемость как ТЭЛА, так и ХТЭЛГ в последние годы [22].

В России заболеваемость ХТЭЛГ согласно данным национального регистра составляет 0,9 случаев на 1 млн. человек, а распространенность – 3,2 на 1 млн. человек. Заболевание в равной мере распространено среди мужчин и женщин трудоспособного возраста. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза составляет 58,6 [48,6; 69,3] года. Зачастую диагноз устанавливается уже на поздней стадии заболевания. По данным Российского регистра, диагноз ХТЭЛГ у пациентов устанавливается спустя 12,8 [2,5; 43,2] мес. после дебюта симптомов. К этому времени 79,1% пациентов ХТЭЛГ имеют III или IV функциональный класс ХСН согласно классификации ВОЗ [5].

Диагностика ХТЭЛГ включает комплексное обследование пациентов и проведение дифференциально-диагностического поиска, в результате которых уточняется диагноз, оценивается функциональный и гемодинамический статус пациентов, определяется тактика лечения и решается вопрос о технической операбельности [10, 26, 55, 91].

Согласно евразийским рекомендациям по диагностике и лечению ХТЭЛГ 2020 г. выделяют четыре этапа диагностического процесса. На первом этапе у пациентов с подозрением на наличие ЛГ/ХТЭЛГ оценивают жалобы, данные анамнеза и объективный статус. Сложности ранней диагностики связаны с малой

выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях заболевания. Основные симптомы и признаки включают: одышку при физической нагрузке, клинические проявления острой ТЭЛА и тромбоза глубоких вен нижних конечностей, сосудистые шумы над лёгкими, аускультативные признаки, указывающие на наличие ЛГ (акцент II тона над ЛА, систолический шум над мечевидным отростком, шум Грэхема-Стилла) [113, 156]. Отёки голеней и стоп, асцит, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. При сборе анамнеза следует оценивать спектр сопутствующей патологии и факторы риска заболевания. При физикальном осмотре пациентов ХТЭЛГ может определяться цианоз. При развитии ХСН по большому кругу кровообращения отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отёки, асцит [23].

Второй этап проводится с целью подтверждения диагноза ЛГ и включает общедоступные инструментальные методы, используемые в качестве скрининга. С помощью электрокардиограммы (ЭКГ) оценивается ритм сердца и признаки нагрузки на правые отделы сердца, признаки ишемии миокарда ЛЖ [35]. Рентгенография органов грудной клетки позволяет выявить интерстициальные заболевания лёгких, приобретённые и врождённые пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ. У пациентов ХТЭЛГ могут выявляться признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях ЛА - расширение ствола и главных ветвей ЛА, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком является обеднение лёгочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения [115]. Трансторакальная ЭхоКГ является методом первой линии в диагностическом поиске, и позволяет не только оценить уровень ДЛА, но и даёт важную информацию о причинах ЛГ. С помощью ЭхоКГ проводится дифференциальная диагностика между болезнями миокарда, клапанными и врождёнными пороками сердца [2, 107]. В редких случаях визуализируются тромбы в правых отделах сердца, стволе и ветвях ЛА. Длительный анамнез ХТЭЛГ приводит к развитию ремоделирования правых отделов сердца, который оценивается при анализе структурно-функциональных ЭхоКГ параметров камер сердца и ЛА.

На третьем этапе проводится дифференциальная диагностика ЛГ/ХТЭЛГ, и включает инструментальные методы, в т.ч. инвазивные методики. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия является методом скрининга для исключения рецидивирующей ТЭЛА, как причины ЛГ [2, 226]. Основным критерием диагностики тромбоэмболических нарушений является наличие перфузионных дефектов характерной треугольной формы, с основанием, направленным к внешнему контуру легких, соответствующих долевого и сегментарному строению лёгких, при практически неизменённых данных вентиляционной сцинтиграфии или МСКТ. В целом, в диагностике рецидивирующей ТЭЛА, чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких составляет 90-100%, специфичность – 94-100% [42]. Основными признаками ХТЭЛГ при МСКТ-ангиопульмонографии являются окклюзии и стенозы ЛА. Патологические изменения могут также включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устье сосудов и на их протяжении, окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перемычек [165]. МСКТ позволяет диагностировать и другие заболевания лёгких. КПОС необходима для подтверждения диагноза ЛГ/ХТЭЛГ и определения степени тяжести заболевания и эффективности проводимого лечения [42, 115]. Исследование должно проводиться на базе экспертного центра специалистом по рентгенэндоваскулярным вмешательствам с соответствующим опытом. При проведении КПОС должны быть измерены следующие параметры: давление в правом предсердии (ДПП), давление в ПЖ, ДЛА, ДЗЛА и насыщение смешанной венозной крови кислородом (SvO_2) [174]. При подозрении на ХТЭЛГ, селективная ангиопульмонография остаётся “золотым стандартом” диагностики и является обязательным этапом в рамках КПОС для определения типа поражения и отбора кандидатов на операцию ЛЭЭ [104, 114]. При АПГ чрезвычайно важно добиться качественного изображения лёгочного сосудистого русла, для этого рекомендовано использовать достаточный объём и скорость введения контрастного вещества и выполнять съёмку в режиме дигитальной субтракции.

На четвёртом этапе диагностики проводится оценка функционального статуса пациентов и лабораторных показателей. Объективная оценка функциональной способности больных ХТЭЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии [23]. Для характеристики тяжести ХТЭЛГ оценивается дистанция Т6МХ, которая обратно коррелирует с ФК ХСН. Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности [26]. Кардиопульмональный нагрузочный тест также можно рассматривать в качестве перспективного дополнительного диагностического инструмента для оценки функционального статуса пациентов ХТЭЛГ [48]. Для характеристики тяжести и функциональной способности больных ХТЭЛГ используется функциональная классификация лёгочной гипертензии - модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), предложенная для пациентов с сердечной недостаточностью (табл.3) [47].

Таблица 3

Функциональный класс ХСН согласно классификации NYHA [47]

Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычные физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Симптомы могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

Всем больным ХТЭЛГ в обязательном порядке должны проводиться рутинные лабораторные тесты: общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) и биохимический (оценка функции почек, печени, липидного спектра, содержания белка, электролитов, уровня мочевой кислоты) анализы крови, коагулограмма, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценка гормональной функции щитовидной железы, определение титра антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) и уровня β 2-гликопротеина [48]. При диагностике тромбофилических состояний особое внимание уделяется оценке антифосфолипидных антител, повышенного содержания фактора VIII, патологических изменений фибриногена и плазминогена, гомоцистеина [237]. Для исключения наследственной тромбофилии при подозрении на наличие ХТЭЛГ необходимо провести генетическое исследование [104]. Уровень NT-proBNP у пациентов ЛГ любой этиологии является хорошим прогностическим признаком прогрессирования заболевания, а пациенты со стабильно высоким уровнем NT-proBNP имеют высокий риск прогрессирования заболевания [186].

1.1.3. Путь от острой ТЭЛА до ХТЭЛГ: факторы риска формирования ХТЭЛГ

Первые классические труды немецкого патолога Р.Вирхова, посвященные венозным тромбозам и лёгочным эмболиям были опубликованы более 200 лет назад [31]. С тех пор медицинской наукой достигнуты ощутимые успехи в диагностике и лечении острой ТЭЛА. Антикоагулянтная терапия, внутрисосудистый и системный тромболитис, хирургические методы лечения, такие как катетерная фрагментация тромбоземболов и тромбэкстракция из ветвей ЛА стали неотъемлемыми современными способами лечения этой тяжёлой патологии [152]. Но и спустя два века, это заболевание уносит тысячи жизней работоспособных и социально активных людей разного возраста, часто неотягощённых другими заболеваниями. ТЭЛА одно из самых тяжёлых острых

сосудистых заболеваний, с высоким риском смертельного исхода, она занимает третье место среди причин смерти населения планеты.

Пережив острую ТЭЛА, пациенты в дальнейшем сталкиваются с повышенным риском тяжелых осложнений и ассоциированных состояний тромботического и нетромботического характера. F.Klok et al. показали в исследовании, что у пациентов после эпизода острой ТЭЛА, в сравнении с группой контроля, повышен риск рецидива тромбоэмболии, лёгочной гипертензии вследствие ХТЭЛГ, сердечно-сосудистых событий, рака и смерти из-за различных причин [150, 151]. Эти результаты подчёркивают, что острая ТЭЛА является важной клинической проблемой с плохим прогнозом для кратко- и долгосрочного выживания. В современной клинической практике пациенты после первого эпизода острой ТЭЛА прекращают прием антикоагулянтов обычно через 3–6 месяцев, перестают посещать врача и наблюдаться. Однако результаты долгосрочных наблюдений за пациентами, перенесшими острую ТЭЛА, подчёркивают важность периодических осмотров этих больных в течение нескольких лет после заболевания для выявления неблагоприятных событий и для эффективного и своевременного лечения [17].

Далеко не у всех пациентов, перенесших острую ТЭЛА впоследствии развивается ХТЭЛГ. В большинстве случаев, после эпизода острой ТЭЛА, происходит резорбция свежих тромбов при помощи локальных фибринолитических агентов или тромболитиков и антикоагулянтов, назначаемых при лечении, после чего кровоток по артериям лёгких восстанавливается [36, 63, 170]. У небольшого числа пациентов растворение тромбов не происходит. Со временем тромбы, попавшие в сосуды лёгких, подвергаются организации и плотно прикрепляются к внутренней стенке ЛА [234]. К этому предрасполагают аномалии гемостаза и фибринолиза, рецидивирующее течение ТЭЛА, массивность тромбоэмболии и отсутствие своевременного лечения [102]. В течение 3 мес. происходит преобразование тромба и превращение его из кровяного сгустка, податливого для тромболитического и антикоагулянтного воздействия в соединительнотканый, плотно прикреплённый к внутренней

оболочке сосуда, тромбозом. Реорганизация тромба служит началом для так называемого периода мнимого благополучия (в зарубежной литературе - «honey moon period») - это время между эпизодом острой ТЭЛА и появлением первых симптомов ХТЭЛГ [124, 213, 230]. Длиться этот период может от нескольких месяцев до нескольких лет. В это время постепенно реализуются патогенетические механизмы: ремоделирование дистального сосудистого русла лёгких или микроваскулярная болезнь лёгких, ремоделирование правых отделов сердца в ответ на повышение сопротивления и давления в МКК, и окончательно формируется ХТЭЛГ и правожелудочковая сердечная недостаточность. Возобновление или нарастание одышки в отдалённом периоде после перенесённой острой ТЭЛА, должно в первую очередь наводить врача на мысль не о рецидиве ТЭЛА, а об уже сформированной ХТЭЛГ и сопутствующей ей сердечной недостаточности [102]. Через 3–4 месяца после острой ТЭЛА естественный процесс преобразования тромба в фиброзную ткань полностью исключает естественное восстановление просвета артерии, что приводит к развитию и прогрессированию ХТЭЛГ.

Вопросы, почему и как, формируется ХТЭЛГ, интересовали врачей всегда. Несмотря на большое количество исследований в этой области, до сих пор остаётся много вопросов, на которые нет однозначных ответов. До сих пор неясно, почему у части пациентов не происходит полного растворения тромбов после острой ТЭЛА, даже при своевременно начатом лечении. Непонятно, почему у некоторых пациентов болезнь прогрессирует быстро, а у других может «затаиться на несколько лет», и спустя какое-то время вернуться в виде правожелудочковой сердечной недостаточности. Почему почти половина пациентов в дебюте заболевания уже имеют клинически развёрнутую картину ХТЭЛГ и ХСН, «не имея за плечами» явного эпизода острой ТЭЛА?

Все известные на сегодняшний день факторы повышенного риска формирования ХТЭЛГ разделены на большие 2 группы: 1) выявляемые в период острой ТЭЛА, 2) выявляемые после эпизода ТЭЛА в период формирования

ХТЭЛГ. Известны также ряд заболеваний и состояний, ассоциированных с ХТЭЛГ [48].

К факторам риска ХТЭЛГ, выявляемым в период острой ТЭЛА, относятся: молодой возраст пациентов, массивная лёгочная эмболия и рецидивирующее течение лёгочной эмболии, крупный дефект перфузии по данным сцинтиграфии легких, лёгочная эмболия, при которой не удалось установить источник/причину ТЭЛА. Предрасполагают к развитию ХТЭЛГ венозные тромбозы и эмболии в анамнезе, поздняя диагностика и отсутствие лечения острой ТЭЛА (табл.4) [236, 149, 203, 183].

Таблица 4

Факторы риска формирования ХТЭЛГ, выявляемые в период острой ТЭЛА

Факторы риска ХТЭЛГ, выявляемые во время эпизода острой ТЭЛА:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Массивная и рецидивирующая ТЭЛА; 2. Предшествующий анамнез венозной тромбоэмболии; 3. ТЭЛА в отсутствие факторов риска; 4. Молодой возраст; 5. Дисфункция правого желудочка по данным ЭхоКГ/КТ; 6. Крупный дефект перфузии по данным сцинтиграфии лёгких; 7. Поздняя диагностика острой ТЭЛА (давность от начала эпизода до постановки диагноза не менее 2 нед.); 8. Несвоевременное лечение острой ТЭЛА.
Недоказанные факторы риска ХТЭЛГ:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Сахарный диабет; 2. Терапия тромболитиками или эндартерэктомия в анамнезе.
Факторы риска ХТЭЛГ при лёгочной гипертензии:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Отношение диаметров правого к левому желудочку более 1,0 (компьютерная томография); 2. Систолическое давление в лёгочной артерии более 60 мм рт.ст. (ЭхоКГ).

Надо отметить, что не доказана на сегодняшний день связь между видом антикоагулянтной терапии, применённой в период острой стадии заболевания (тромболитическая или гепаринотерапия), и частотой формирования ХТЭЛГ [193]. Также важно помнить, что если при первичном обращении по поводу острой ТЭЛА, по данным ЭхоКГ и КТ выявляются признаки дисфункции правого желудочка (СДЛА более 60 мм рт.ст., отношение диаметров правого/левого желудочка более 1,0), в этом случае следует думать об уже сформированной

ХТЭЛГ, и данный эпизод «острой ТЭЛА» скорее всего, является первым проявлением ХТЭЛГ и правожелудочковой ХСН [193, 242, 64, 86, 102, 103, 242].

Кроме того, в литературе выделяют дополнительные факторы риска ХТЭЛГ, выявляемые в период наблюдения после эпизода острой ТЭЛА, такие как: возраст, одышка после периода благополучия или усиление сохраняющейся после эпизода острой ТЭЛА одышки, крупный дефект перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии лёгких, группы крови II, III, IV и приобретённые и врождённые тромбофилии (табл.5) [236].

Таблица 5

Факторы риска формирования ХТЭЛГ, выявляемые в период диагностики ХТЭЛГ [236].

Факторы риска, выявляемые в период диагностики ХТЭЛГ:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Появление вновь после периода благополучия или сохраняющаяся и со временем усиливающаяся одышка после эпизода острой ТЭЛА; 2. Крупный дефект перфузии, выявленный на сцинтиграфии; 3. Группы крови II, III, IV; 4. Тромбофилии (врождённые и приобретённые).
Факторы риска ХТЭЛГ при лёгочной гипертензии:
Гипертрофия правого желудочка по электрокардиографии и повышение NTpro-BNP.
Врождённые тромбофилии с повышенной тенденцией к тромбозам:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Дефицит антитромбина III; 2. Дефицит протеина S и C; 3. Мутация протромбина G20210A; 4. Полиморфизм гликопротеинов Пб/Ша (тромбоцитарных рецепторов фибриногена); 5. Лейденовская мутация V фактора.
Приобретённые тромбофилии (заболевания) с повышенной тенденцией к тромбозам:
<ol style="list-style-type: none"> 1. инфекционный эндокардит; 2. тромбоцитемии; 3. антифосфолипидный синдром; 4. онкологические заболевания; 5. беременность; 6. гормональная терапия у женщин; 7. нефротический синдром.

Приобретённые тромбофилии часто сопровождают такие заболевания как инфекционный эндокардит, тромбоцитемии, антифосфолипидный синдром, онкологические заболевания, беременность, гормональную терапию у женщин,

нефротический синдром. Врождённые тромбофилии особенно сложны в диагностике, поскольку, кроме собственно тромбозов, они не имеют никаких клинических проявлений. Клиническими ориентирами врождённых тромбофилий являются беспричинные рецидивирующие тромбозы в молодом возрасте, семейный тромботический анамнез, тромбозы после травм.

Выделяют несколько наследственных нарушений свертывания, у которых доказана связь с повышенным риском развития ХТЭЛГ: дефицит антитромбина III, дефицит протеина S и C, Лейденовская мутация фактора V, мутация протромбина G20210A, полиморфизм гликопротеинов IIb/IIIa (тромбоцитарных рецепторов фибриногена) [69, 158, 238]. При обследовании на факторы риска у больных ХТЭЛГ в 10% случаев выявляется волчаночный антикоагулянт, а антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт у 20%, повышение активности фактора VIII — белка, ассоциированного с развитием венозных тромбозов у 39% больных. Исследования, в которых изучается связь развития ХТЭЛГ с тромбофилиями, проводятся и в настоящее время (табл. 5) [74, 82, 106, 137, 162, 219, 222, 228].

К заболеваниям и состояниям, ассоциированных с повышенным риском развития лёгочной эмболии и ХТЭЛГ относятся: перенесённая спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, травма, установка центральных внутривенных катетеров или электродов электрокардиостимулятора, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, а также онкологические и хронические воспалительные заболевания [56, 70, 71, 112, 143, 156, 194]. Подтверждений связи этих состояний с развитием ХТЭЛГ не так много, но ряд зарубежных исследователей доказали тесную взаимосвязь между этими патологическими состояниями и ХТЭЛГ [197, 198, 240].

1.1.4. Компенсаторное ремоделирование лёгочного кровотока и внутрисердечная гемодинамика у пациентов ХТЭЛГ

Патогенез ХТЭЛГ - сложный многокомпонентный, длительно протекающий во времени процесс, который на сегодняшний день до конца не изучен [7]. Спустя 3

мес. после эпизода острой ТЭЛА процесс преобразования тромба в фиброзную ткань полностью исключает естественное восстановление просвета артерии [77, 124, 213]. Длительная обструкция тромбами ЛА приводит к перераспределению кровотока из гипоперфузируемых зон постэмболической окклюзии в зоны, где лёгочный кровоток не нарушен. В результате повышения внутрисосудистого давления в зонах интенсивного лёгочного кровообращения, возрастает нагрузка на сосудистую стенку, и возникающий в ответ сосудистый спазм первоначально носит компенсаторный характер, препятствуя растяжению сосудов [182]. Происходит гемодинамическое «повреждение» дистально расположенных сосудов (начальный этап дистальной микроваскулопатии или ремоделирования микроциркуляторного русла). ДЛА и ЛСС на этом этапе повышены и находятся в прямой зависимости от степени окклюзии тромботическими массами ветвей ЛА. Частичная компенсация кровотока в гипоперфузируемых участках достигается за счёт развития коллатерального кровообращения из системного кровотока (из артерий большого круга кровообращения) - межреберных, диафрагмальных, бронхиальных артерий [181].

При длительном сохранении повышенного ДЛА в лёгочных сосудах происходит дальнейшее развитие дистальной микроваскулопатии, которая на данном этапе заболевания приобретает уже патологический характер. Характерной чертой дистальной микроваскулопатии является то, что изменения происходят как в зонах эмболии (т.е. в «выключенных» из кровотока областях ЛА), так и в свободных от тромбов сосудистых зонах [99].

При длительном течении ХТЭЛГ дистальная микроваскулопатия выходит на первое место в патогенезе заболевания и является одним из определяющих факторов послеоперационного исхода ЛЭЭ и дальнейшего прогноза [97]. Процессы, играющие ключевую роль в патогенезе микроваскулярной болезни при ХТЭЛГ: повреждение и дисфункция эндотелия с дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов; пролиферация, мускуляризация и фиброз всех слоёв ЛА с уменьшением и облитерацией просвета сосудов, жёсткость сосудов; прокоагулянтное состояние с тромбозами *in situ*, также приводящее к

облитерации сосудов; хроническое воспаление; гиперактивация симпатической нервной системы, поддерживающая сосудистый спазм [196]. В результате дисфункции эндотелия происходит дисбаланс между медиаторами-вазоконстрикторами (тромбоксан, эндотелин-1) и медиаторами-вазодилататорами (натрийуретические гормоны, оксид азота (NO)), что приводит к устойчивому сосудистому спазму. Гиперактивность СНС также поддерживает сосудистый спазм [83]. Итогом этих процессов является резкое уменьшение просвета сосудов вплоть до облитерации части из них, и к дальнейшему необратимому росту ЛСС и ДЛА, замыкается порочный круг, прервать который очень сложно. На этом этапе заболевания отмечается дальнейшее повышение ЛСС и ДЛА, при этом наблюдается отсутствие прямой корреляции между степенью обструкции ветвей ЛА тромбами и степенью повышения ДЛА и ЛСС, т.к. в патогенезе нарушений гемодинамики МКК уже ведущую роль играет дистальная микроваскулопатия, приводящая к значительному ремоделированию дистальных участков ЛА, и именно она отвечает на данном этапе за повышение ЛСС в МКК (рис. 1) [116].

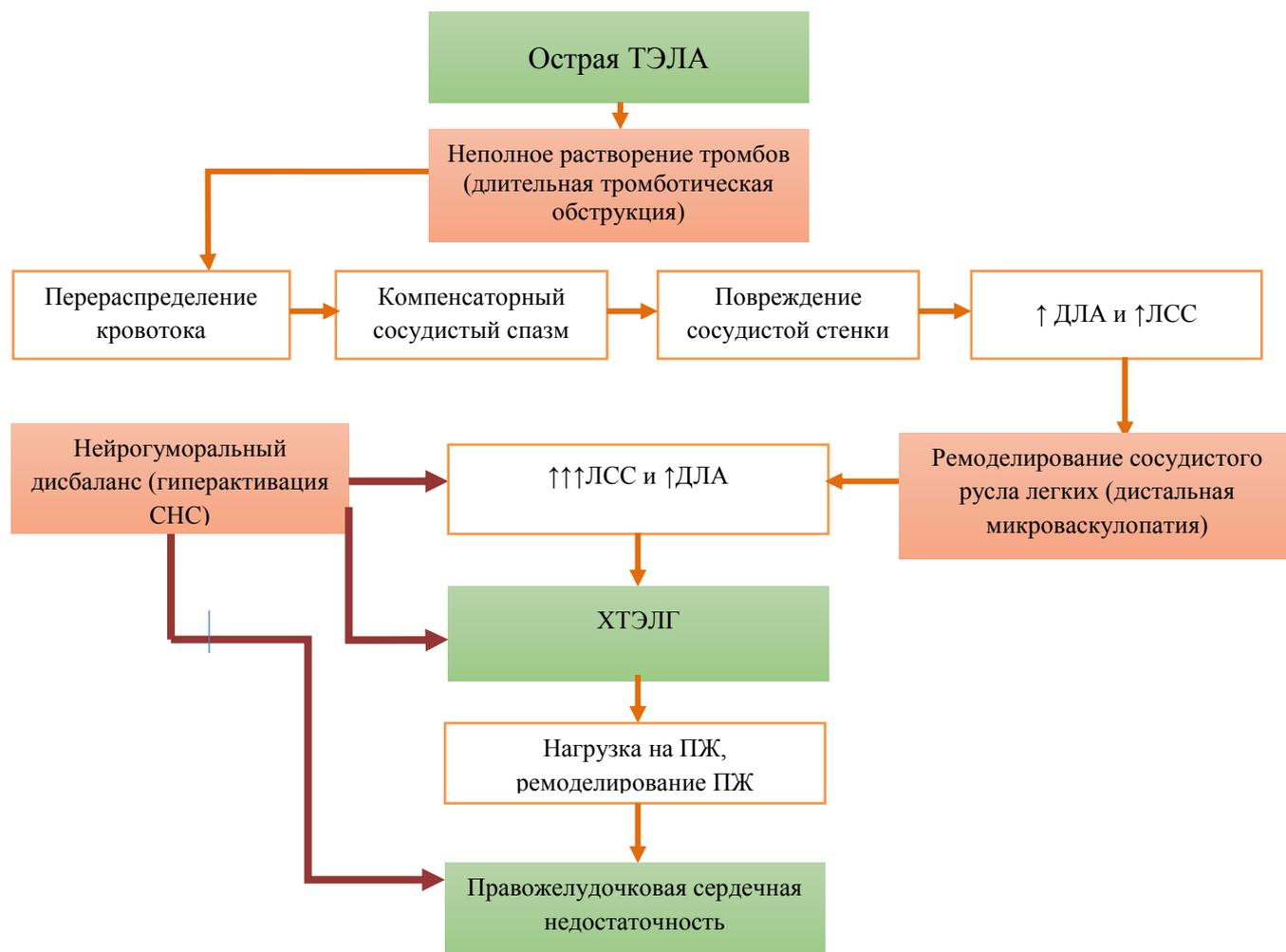


Рисунок 1. Патогенез хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии [116]

В результате многократного повышения ЛСС и ДЛА правый желудочек работает в режиме значительных перегрузок. Повышение постнагрузки на ПЖ лежит в основе ремоделирования правых отделов сердца. Такая перегрузка давлением сначала приводит к гипертрофии стенок ПЖ [107]. По мере развития дистрофических и фиброзных изменений в миокарде ПЖ, а также присоединения недостаточности трикуспидального клапана, происходит нарушение его наполнения (диастолическая дисфункция), и затем снижение сократительной функции, развивается его дилатация, наступает недостаточность кровообращения [176]. Ремоделирование правого желудочка является предиктором неблагоприятного исхода ХТЭЛГ [66]. Длительное течение ХТЭЛГ приводит к нарушению диастолической функции ЛЖ, что в сочетании с уменьшением притока крови к ЛЖ, является причиной левожелудочковой сердечной недостаточности, гипоперфузии жизненно важных органов, коронарной недостаточности и ишемии миокарда у пациентов ХТЭЛГ, что более характерно для пожилых пациентов с коморбидным фоном (рис. 2) [98].

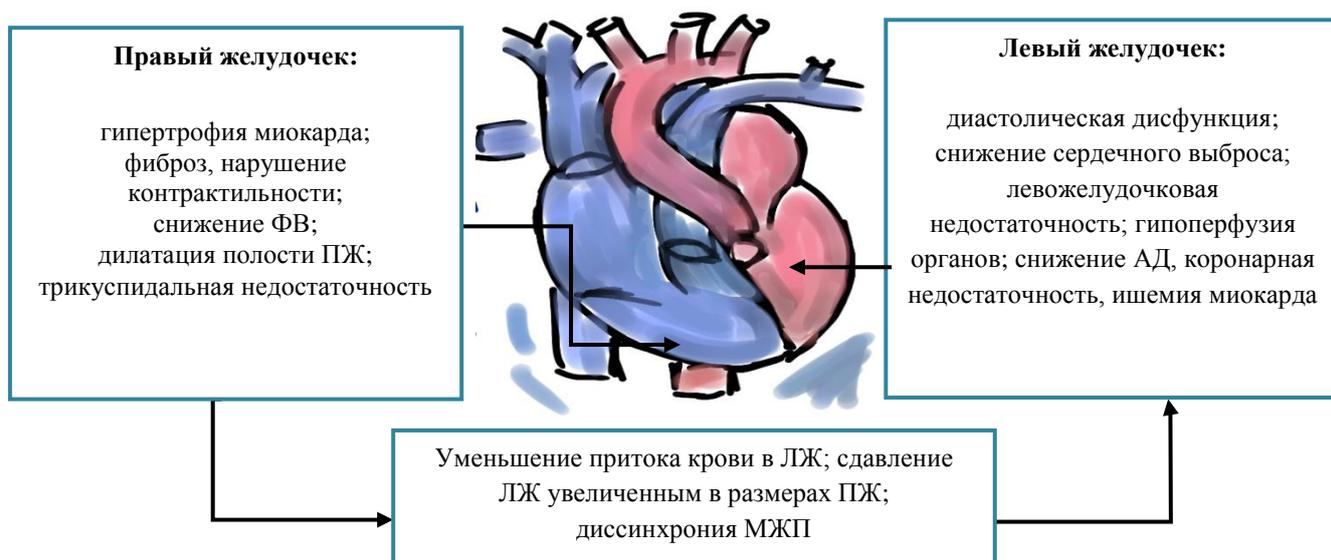


Рисунок 2. Схема нарушения центрального кровообращения при ХТЭЛГ (из архива Новиковой Н.В.)

Представление о ХТЭЛГ как о болезни только крупных сосудов в корне неверно. Оба компонента патогенеза (хроническая обструкция тромбозами крупных ветвей ЛА и дистальная микроваскулопатия) могут одновременно наблюдаться у одного и того же больного, особенно при длительном течении заболевания [182].

В зависимости от локализации тромбозов в ветвях ЛА, ХТЭЛГ делится на проксимальную и дистальную формы. Определение формы и ведущего патогенетического механизма ХТЭЛГ важно для определения операбельности пациента и правильного выбора метода лечения [163]. Пациенты с проксимальной формой ХТЭЛГ, в патогенезе которой ведёт обструкция крупных ветвей ЛА тромбами, как правило, являются операбельными, и прогноз после операции у них благоприятный. Если в патогенезе ХТЭЛГ доминирует микроваскулярный компонент или дистальная форма заболевания, такие пациенты чаще признаются технически неоперабельными, а в случае выполнения операции ЛЭЭ таким пациентам - прогноз после операции у них менее оптимистичный, в том числе вследствие сохранения резидуальной ЛГ [236].

Прогноз пациентов ХТЭЛГ зависит от компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. По данным M. Riedel et al. 5-летняя выживаемость при ХТЭЛГ и ср.ДЛА более 30 мм рт.ст. равна примерно 30%, а если ср.ДЛА превышает 50 мм рт.ст., за этот же период умирает 90% больных [202]. Основная причина смерти - прогрессирующая правожелудочковая сердечная недостаточность. Неизбежным следствием хронической систолической перегрузки ПЖ является снижение сократительной способности, выраженная дилатация правых отделов сердца и развитие недостаточности кровообращения по большому кругу. Отдалённый прогноз в основном определяется тяжестью обструктивного поражения ветвей ЛА, степенью гипертензии МКК, компенсаторными возможностями гипертрофированного миокарда ПЖ и в меньшей степени длительностью заболевания. Известно, что до 40% пациентов ХТЭЛГ считаются технически неоперабельными [58]. У данной когорты пациентов преимущественно имеется дистальный субсегментарный тип

поражения ветвей ЛА тромбоэмболическими массами с ремоделированием лёгочного сосудистого русла диаметром 0,1-0,5 мм подобно ИЛАГ. С момента появления специфической терапии, доказавшей свою эффективность у пациентов неоперабельной и резидуальной ЛГ, прогноз у данной когорты пациентов улучшился [6, 212].

1.1.5. Роль эндотелиальной дисфункции и симпатической нервной системы в формировании ХТЭЛГ

Автономная нервная система состоит из симпатического и парасимпатического отделов и делится на нервные и эндокринные регуляторные компоненты [216]. СНС происходит из груднопоясничного отдела спинного мозга. Короткие преганглионарные волокна из синапсов сегментов T1-L2 паравертебральных или превертебральных ганглиев позволяют длинным постганглионарным волокнам иннервировать органы-мишени, в том числе сердце и лёгкие [13]. К СНС также относятся верхне-шейный и звёздчатый ганглии. Парасимпатическая нервная система берёт свое начало от черепных нервов III, VII, IX и X и крестцовых нервов S2-S4. Парасимпатическая НС вызывает расширение сосудов, включая лёгочную сосудистую сеть, а СНС вызывает вазоконстрикцию [168]. Степень активности симпатических и парасимпатических нервов, регулирующих тонус сосудов, зависит от состояния структур центральной нервной системы, участвующей в регуляции кровообращения (сосудодвигательные центры). Контроль над деятельностью вазомоторных нейронов осуществляют структуры гипоталамуса, продолговатого и среднего мозга, а также сегментарный аппарат.

Известно, что ЛГ любой этиологии характеризуется злокачественным течением и быстрым присоединением правожелудочковой сердечной недостаточности [216]. Это связано с тем, что правый желудочек по массе значительно уступает левому, и его компенсаторные возможности существенно меньше [73]. Поэтому при ЛГ, вследствие перегрузки давлением, патологическое ремоделирование ПЖ развивается достаточно быстро - увеличивается конечный

диастолический и систолический объёмы, снижается фракция выброса ПЖ. В итоге, ЛГ быстро трансформируется в сердечную недостаточность [60, 122].

В последние десятилетия XX века теория патогенеза ХСН претерпела значительные изменения, что повлекло за собой создание новых стратегий лечения данной патологии. Современная модель патогенеза ХСН говорит о том, что наряду с гемодинамической дисфункцией миокарда, важная роль в развитии ХСН также отводится нейрогуморальному дисбалансу, который на начальных этапах заболевания носит адаптационный, компенсаторный характер. С течением времени, при декомпенсации заболевания, нейрогормональный дисбаланс поддерживает патологические процессы и приводит к дальнейшему прогрессированию ХСН [173].

Изменения нейрогуморальной системы включают в себя: гиперактивацию симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальной системы, системы эндопептидов, а также снижение эффективности системы натрийуретических пептидов. На начальных этапах ХСН наблюдается своеобразное регулирующее влияние СНС на сердечно-сосудистую систему, которое носит адаптационный характер. Однако со временем гиперактивность СНС приобретает патологический характер [178]. Все эффекты СНС (в том числе рефлекторные) определяются двумя основными нейрогормонами: норадреналином и адреналином. Их эффекты реализуются через взаимодействие с β - и α - адренергическими рецепторами клеточных мембран органов и тканей [68, 72, 108, 135]. Чрезмерная симпатическая активность приводит к некрозу кардиомиоцитов вследствие кардиотоксического действия гиперактивированных β -адренорецепторов сердца, вызывая фиброз сердечной мышцы. За счет того, что СНС воздействует на другие системы организма, происходит увеличение выработки ренина, ангиотензина II (стимуляция β -адренорецепторов юстагломерулярных клеток почек). Нейрогормоны СНС оказывают влияние на синтез серотонина и мелатонина в эпифизе, на выработку NO - эндотелиального фактора расслабления [187].

Участие вегетативной нервной системы в патогенезе ЛГ было продемонстрировано многими исследованиями несколько лет назад, однако степень вовлечения ВНС в развитие ЛГ до конца не изучена до настоящего времени [67, 68, 206, 233].

В ряде исследований для анализа активности симпатических нервов использовался метод микронеурографии, который ранее применялся для оценки нейронных механизмов вегетативной регуляции. В исследованиях сравнивалась активность периферических мышечных симпатических нервов у пациентов ЛГ и здоровых людей. В результате была подтверждена более высокая активность мышечных симпатических нервов у пациентов лёгочной гипертензией, которая напрямую коррелировала с частотой сердечных сокращений, наличием выпота в перикарде, насыщением кислородом периферической крови, а также функциональным классом ХСН по NYHA и дистанцией Т6МХ [233].

Повышенную активность СНС при ЛГ также оценивали по нейрогормональной активации [187]. Полученные результаты в разных исследованиях были противоречивы. В ряде исследований было доказано, что у пациентов ЛГ в отличие от здоровых людей, концентрация адреналина и норадреналина в плазме повышается и находится в прямой зависимости от степени повышения ЛСС и давления в МКК, являясь предиктором низкой пятилетней выживаемости. Наряду с этими данными, были работы, демонстрирующие, что у пациентов ЛГ наблюдается повышение концентрации катехоламинов, однако эти уровни не превышают нормальных значений и не коррелируют с гемодинамическими параметрами МКК [68].

М. Bristow at al. первыми описали локальные изменения β -адренергических рецепторов в миокарде при правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов ЛГ [148]. С тех пор началось интенсивное изучение влияния агонистов и антагонистов α/β -адренорецепторов на течение ЛГ. М. Ishikawa at al. показали, что введение атенолола - антагониста β -адренергических рецепторов, предотвращает развитие ЛГ, индуцированной монокроталином у лабораторных

крыс и вызывает нормализацию давления в ЛА и снижение отношения массы ПЖ к массе тела животных [135].

Прогностическая значимость variability сердечного ритма (ВСР) и чувствительности к барорефлекторным реакциям давно изучается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доказано, что у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, снижение ВСР и чувствительности к барорефлекторным реакциям является предиктором повышенной сердечно-сосудистой смертности [93, 148]. Эти же показатели были оценены в небольшой группе пациентов ЛГ (9 пациентов). Было показано, что у пациентов с ЛГ ВСР значительно снижена по сравнению с группой контроля. Другое исследование в группе из 47 детей с тяжелой ЛГ показало, что ВСР коррелировала с дистанцией Т6МХ и была прогностической величиной трансплантации и/или смертности [155]. Совсем недавно H.Yi at al. также подтвердили, что параметры ВСР во временной области, а также индексы в частотной области были значительно снижены у пациентов ЛГ (n=26) по сравнению с контролем (n=51) и коррелировали со ср.ДЛА [239].

Нарушения ритма сердца у пациентов ЛГ вносят важный вклад в течение заболевания и зачастую являются причиной или механизмом смерти при тяжелой правожелудочковой недостаточности [224, 229]. Электроанатомическое ремоделирование правых камер сердца в ответ на длительную перегрузку давлением и объёмом, возникает в т.ч. в результате повышенной активации СНС, ишемии миокарда, и может быть причиной повышенной аритмогенности у пациентов ЛГ. У пациентов ЛГ нарушения ритма сердца встречаются достаточно часто, особенно когда присоединяется правожелудочковая недостаточность, и, как правило, связаны с ухудшением прогноза заболевания. Наиболее частыми суправентрикулярными аритмиями, наблюдаемыми у пациентов ЛГ, являются фибрилляция и трепетание предсердий, синусовая тахикардия [75, 167, 235]. Выявлено, что у пациентов с постоянной формой фибрилляции или трепетания предсердий смертность выше, по сравнению с пациентами, у которых сохраняется синусовый ритм. Выживаемость хуже также и у тех пациентов, у которых

развивались вышеперечисленные нарушения ритма, и значительно хуже у пациентов с постоянной формой фибрилляции/трепетания предсердий в сравнении с пароксизмальными формами аритмий или без них [189].

Все сосудистые рефлексы делятся на системные и регионарные. Системные рефлексы регулируют общее системное давление крови. Регионарные рефлексы отвечают за тонус сосудов в какой-то отдельной области. Тонус сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга постоянно поддерживается импульсами, приходящими от различных рецепторов. Рецепторы, возбуждающиеся при повышении давления крови, называются барорецепторами или прессорными рецепторами [168]. Самые крупные скопления барорецепторов сосредоточены в области крупных сосудов: в дуге аорты, в месте разветвления общей сонной артерии на наружную и внутреннюю, а также в сосудах МКК (область бифуркации и главных ветвей ЛА) – это основные сосудистые рефлексогенные зоны [100, 125, 210]. Концентрируются барорецепторы в специальных образованиях – ганглиях, которые обильно снабжаются кровеносными капиллярами и переплетены нервными волокнами. Афферентные и эфферентные пути парасимпатической НС от сердечно-сосудистой системы и сосудов легких проводят импульсы по языкоглоточному и вагусному нервам, а также III и VII парам черепно-мозговым нервам от синокаротидной, аортальной и лёгочной рефлексогенных зон, и отвечают за расширение сосудов, а симпатические афферентные и эфферентные пути идут из верхне-шейного и звездчатого симпатических ганглиев и из спинномозговых Th1- L2 и вызывают вазоспазм [93, 101, 148].

Примером рефлекторной регуляции лёгочного кровотока служит регионарный рефлекс Парина. При повышении давления в МКК происходит возбуждение барорецепторов в области крупных ветвей ЛА, в результате чего снижается давление в большом круге кровообращения за счет замедления работы сердца и расширения сосудов большого круга. Физиологически данный рефлекс снижает венозный возврат крови в сосуды МКК и препятствует переполнению лёгких кровью и развитию их отёка [30].

Другим примером регуляции лёгочного кровотока, непосредственно участвующим в развитии ЛГ, служит пульмо-пульмональный рефлекс, открытый учеными физиологами в 1960-ых годах. В середине XX столетия произошел всплеск заболеваемости ЛГ, и ученые активно изучали механизмы её развития. В 1960 г. С.Juratsh at al. в ходе электрофизиологических экспериментов на собаках установили, что острое и хроническое растяжение баллоном одной из крупных ветвей ЛА на уровне ствола ЛА и обеих главных ветвей вызывает рефлекторное повышение давления в ЛА и ЛСС дистальнее того места, где установлен баллон (рис. 3) [140].

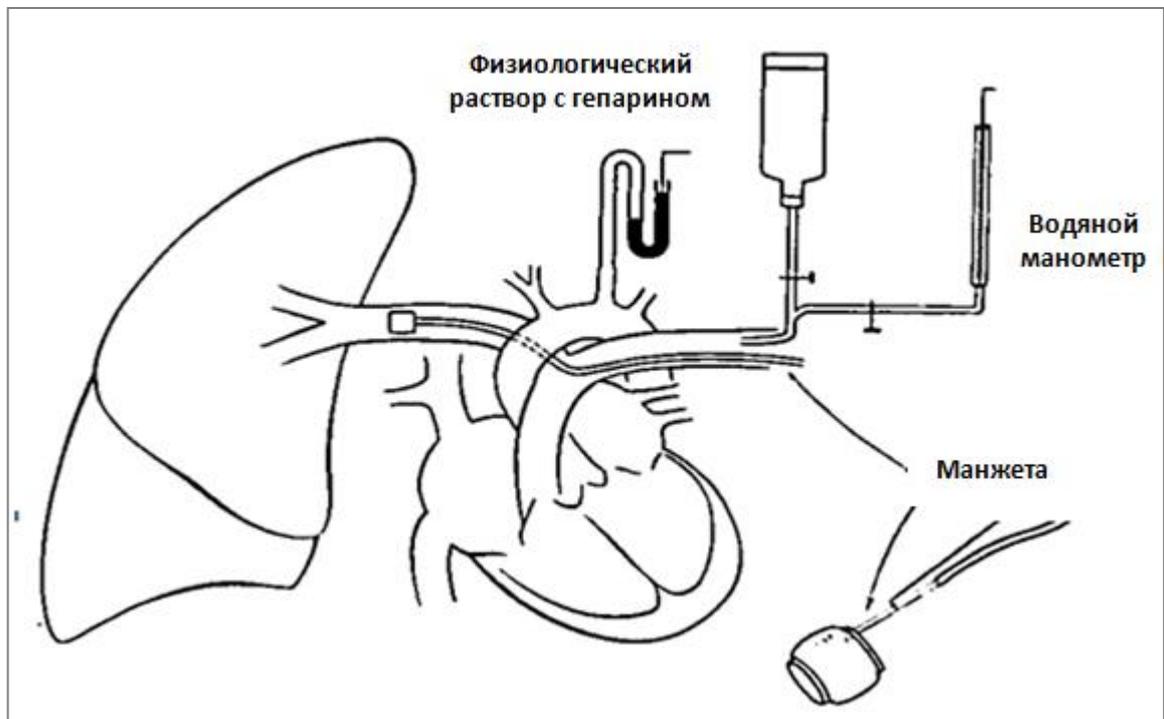


Рисунок 3. Манжета изготовлена из жесткого пластика, снаружи покрытого резиновой мембраной. Водяной манометр снабжен пневматическим устройством, которое позволило уменьшить запись в 10 раз, чтобы она поместилась на кимограмме [88]

Costero at al. в те же годы также описали наличие барорецепторов в стенке ЛА, раздражение которых приводило к повышению давления и сосудистого сопротивления в МКК (рис. 4) [88].

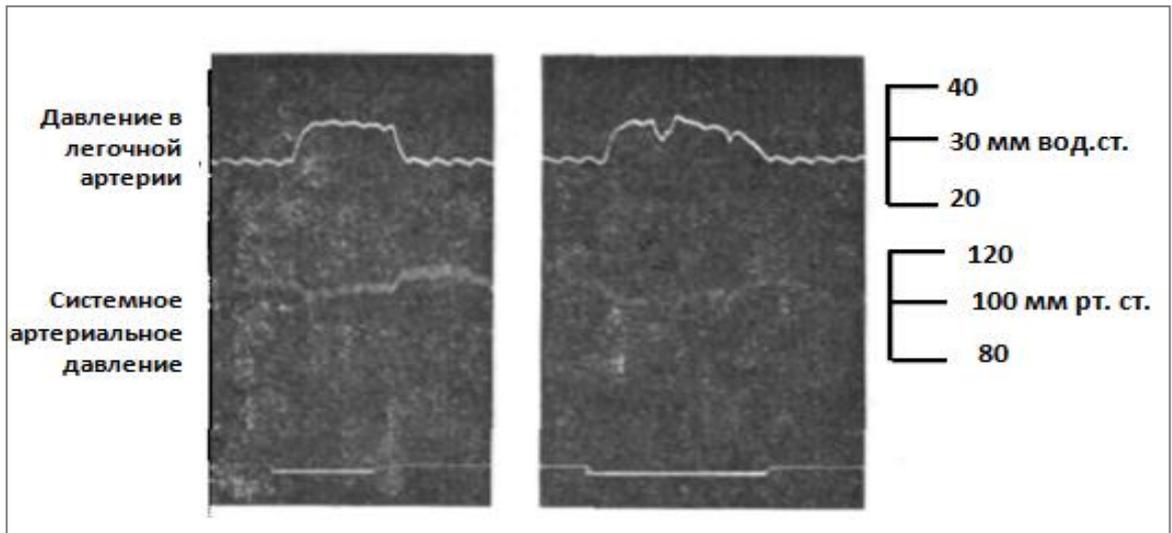


Рисунок 4. На кимограмме изображена динамика лёгочного и системного давления, вызванного надуванием баллона в крупной ветви лёгочной артерии [88]

При дальнейшем изучении механизмов развития ЛГ J.Ossorio at al. установили, что скопления воспринимающих рецепторов этого рефлекса (барорефлекторные зоны) расположены в области бифуркации и обеих главных ветвей ЛА до их деления на долевые ветви. Данный рефлекс был назван пульмо-пульмональным рефлексом, который является дополнительным путём, приводящим к усилению вазоконстрикции и участвующим в формировании ЛГ (рис. 5) [190].

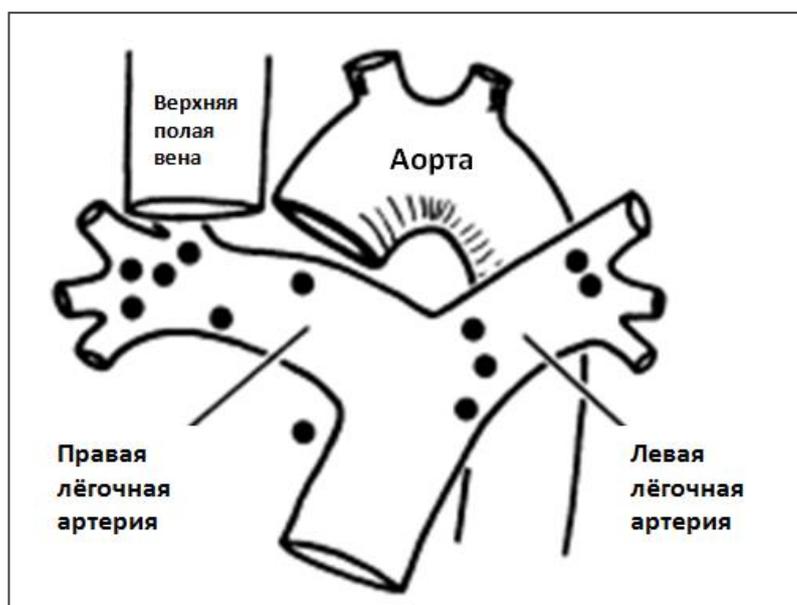


Рисунок 5. Положение одиннадцати рецепторов лёгочной артерии, местоположение которых было точно определено точечной стимуляцией в эксперименте [190].

В последующих исследованиях было выяснено, что афферентными и эфферентными звеньями пульмо-пульмонального рефлекса являются именно симпатические нервные волокна. В экспериментах на животных проводилась фармакологическая или хирургическая блокада нервных окончаний симпатической и парасимпатической НС, с целью выяснения роли ВНС в развитии ЛГ [175]. Пересечение парасимпатических нервов (n.vagus) не приводило к обратному развитию искусственно полученной ЛГ. Тогда как блокада симпатических нервов вызывала снижение давления и сопротивления в ЛА, т.е. обратное развитие ЛГ, спровоцированной растяжением/окклюзией крупных ветвей ЛА баллоном или лекарственными препаратами (монокроталиновая модель ЛГ) [140]. Т.о. вышеприведённые результаты экспериментов свидетельствуют, о том, что повышение ДЛА и ЛСС является рефлекторным, в ответ на стимуляцию барорецепторов (рецепторов растяжения), локализованных в крупных ветвях ЛА. Данные рецепторы локализованы в адвентиции или непосредственной близости от сосудистой стенки проксимальных отделов ЛА. Афферентные и эфферентные нервные

волокна этого рефлекса входят в состав симпатической нервной системы. Эфферентные волокна заканчиваются нервными окончаниями, которые расположены в гладкомышечном слое ЛА, вызывая сосудистый спазм на дистальном уровне [190].

Попытки подавления гиперактивности СНС при ЛГ могут стать эффективной терапевтической и хирургической стратегиями, применёнными в будущем для лечения различных форм ЛГ и быстро прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности [94]. Эти методы лечения могут предотвращать патологическое ремоделирование камер сердца и лёгочных сосудов при ЛГ, увеличить продолжительность жизни этой тяжелой категории пациентов, однако эффективность и безопасность таких подходов лечения в клинических условиях остаются не изученными до сих пор. Фармакологическая адренергическая блокада и новые хирургические прямые методы воздействия на СНС, такие как денервация почек и ЛА, могут быть полезными при лечении любой формы ЛГ, в том числе резидуальной ЛГ. Необходимы дальнейшие исследования для определения степени вовлечения ВНС в патогенез ЛГ и оценки эффективности и безопасности воздействия на ВНС и РААС, как способа лечения пациентов ЛГ любой этиологии (рис.6).

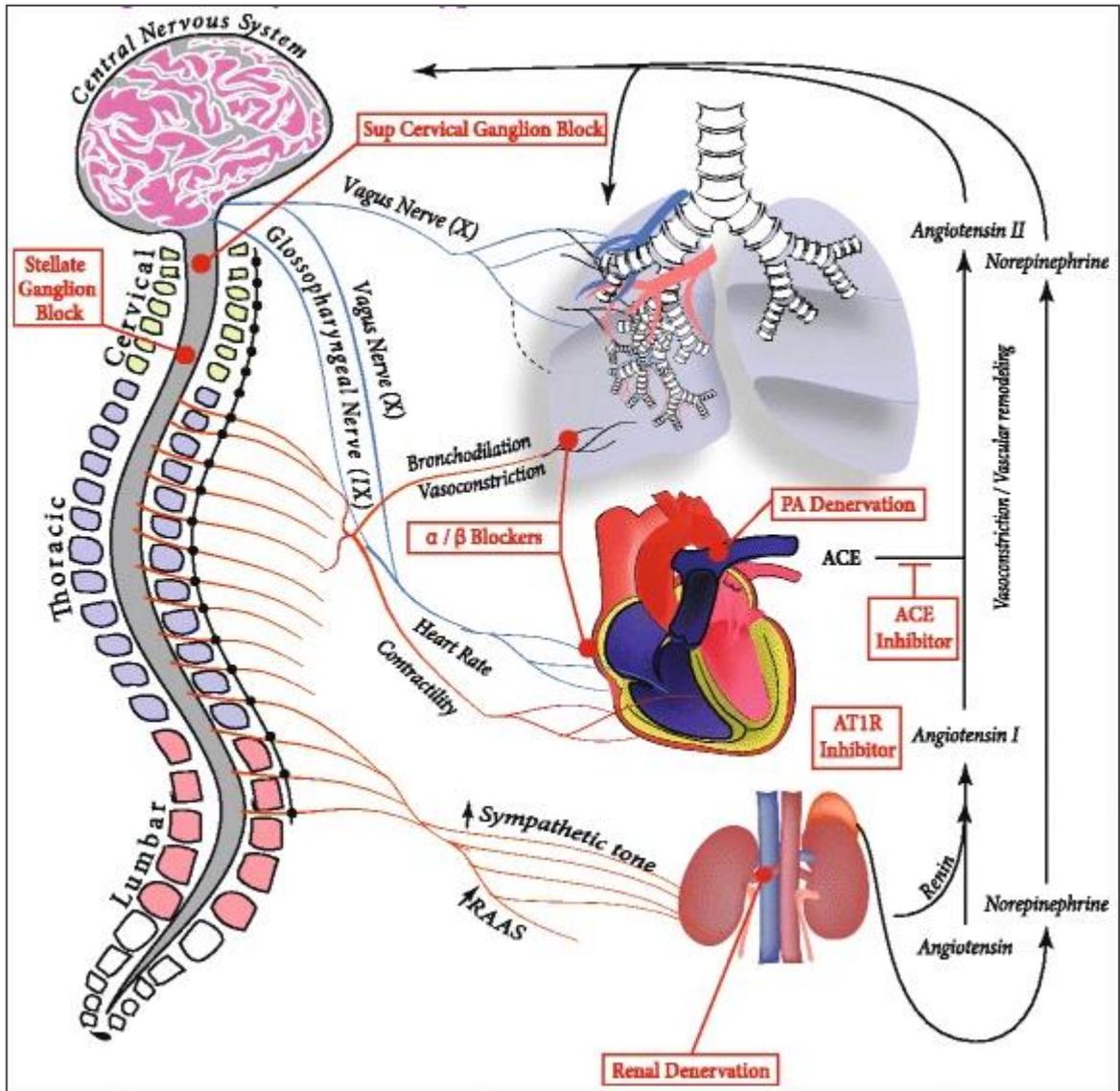


Рисунок 6. Схема, обобщающая участие вегетативной нервной системы в патогенезе ЛГ и различные терапевтические и хирургические стратегии, направленные на снижение активности СНС и РААС при ЛГ [94]

1.2. Современные методы лечения ХТЭЛГ

ХТЭЛГ, пожалуй, одна из немногих форм ЛГ, потенциально излечимая хирургическими методами [55, 56, 236]. При выборе метода лечения ХТЭЛГ необходимо помнить, что терапией выбора является операция ЛЭЭ. Согласно рекомендациям ESC/ERS по диагностике и лечению ЛГ 2015 г., ЛЭЭ при глубокой гипотермии и циркуляторном аресте рекомендована для пациентов

ХТЭЛГ (класс рекомендаций и уровень доказательности – IC). Медикаментозная терапия при ХТЭЛГ может использоваться лишь в некоторых случаях [48].

Основными целями лечения ХТЭЛГ являются: улучшение клинической симптоматики, повышение толерантности к нагрузкам (оценка по дистанции Т6МХ), достижение I-II ФК (ВОЗ), улучшение качества и продолжительности жизни, улучшение гемодинамических параметров (снижение ЛСС более чем на 30%, повышение сердечного индекса более 2,4 л/мин/м², снижение ср.ДЛА в ПП менее 10 мм рт.ст.), увеличение времени до клинического ухудшения [47].

Методы лечения ХТЭЛГ:

1. Хирургические – лёгочная эндартерэктомия, баллонная ангиопластика ветвей лёгочной артерии, атриосептотомия, пересадка лёгких или комплекса сердце-лёгкие [48, 115];
2. Медикаментозные – антикоагулянты (антагонисты витамина К или новые оральные антикоагулянты), поддерживающие препараты (инотропные и мочегонные средства), ЛАГ-специфические препараты таргетной терапии [47, 55];
3. Различные сочетания хирургических и медикаментозных методов [26, 50, 113].

Еще 10 лет назад арсенал врачей в борьбе против ХТЭЛГ был невелик. Единственным способом лечения заболевания была операция ЛЭЭ. Только ЛЭЭ могла спасти пациентов от неблагоприятного прогноза и существенно повлиять на выживаемость. Поздняя диагностика заболевания приводила к тому, что более 40% больных признавались неоперабельными. В итоге, получить хирургическое лечение могли лишь немногие пациенты [48]. У значительной части пациентов лечение ограничивалось приёмом антикоагулянтов и поддерживающих препаратов, которые не влияли на прогноз и течение заболевания. Продолжительность жизни у пациентов высокой ЛГ не превышала 30% в течение 3 лет [96]. Внедрение современных хирургических методов лечения и новых ЛАГ-специфических препаратов значительно расширило медицинские ресурсы лечения этой категории пациентов. Однако и сегодня, предпочтительным методом лечения ХТЭЛГ является хирургическое устранение тромбоэмболических масс из ветвей ЛА.

Нередко, сегодня используется та или иная комбинация хирургических и медикаментозных методов лечения. К примеру, пациентам с тяжелой правожелудочковой ХСН на фоне выраженных нарушений гемодинамики МКК (ЛСС более 1000-1200 дин×с×см⁻⁵), которые ранее признавались неоперабельными, сначала назначается курс ЛАГ-специфических препаратов («мост» перед операцией ЛЭЭ) [139, 201]. Или первым этапом у таких пациентов может быть операция БАЛА. И далее при стабилизации состояния и снижения ЛСС успешно выполняется ЛЭЭ [14, 113].

Решение о тактике ведения и операбельности пациента ХТЭЛГ принимается в экспертном центре (не менее 30 операций в год). В состав оценочной комиссии входят: сердечно-сосудистый хирург, имеющий достаточный опыт проведения ЛЭЭ, эндоваскулярный хирург с опытом проведения диагностических и лечебных манипуляций, кардиолог или пульмонолог, врач функциональной и ультразвуковой диагностики и радиолог. На этапе подготовки к операции важно правильно оценить форму ХТЭЛГ – проксимальную или дистальную [103].

Когда мы говорим о проблемах ХТЭЛГ, нельзя не вспомнить о трудностях, с которыми сталкиваются пациенты при обеспечении ЛАГ-специфическими препаратами. Бесспорно, что для пациентов ХТЭЛГ хирургическое лечение рассматривается в качестве стандарта лечения, тем не менее, до половины всех больных по разным причинам признаются неоперабельными, и у 10-40% пациентов, которым выполняется ЛЭЭ, после операции отмечается резидуальная ЛГ. Для таких пациентов медикаментозное лечение ЛАГ-специфическими препаратами может рассматриваться как оптимальная терапевтическая стратегия [18]. Согласно российскому законодательству ХТЭЛГ наряду с прочими формами ЛГ относится к орфанным (редким) заболеваниям [117]. Однако, только пациенты ИЛАГ имеют право на получение лекарственных препаратов для лечения за счёт региональных бюджетов, в то время как у пациентов ХТЭЛГ такой возможности нет, что является одним из лимитирующих моментов широкого применения вазодилататоров в лечении пациентов ХТЭЛГ [40, 48].

1.2.1. Лёгочная эндартерэктомия

Основным патогенетическим лечением проксимальной формы ХТЭЛГ является ЛЭЭ, во время которой устраняется тромботическая обструкция ветвей ЛА на уровне ствола, главных, долевого и сегментарных ветвей. В случае локализации тромбоэмболов в сегментарных и субсегментарных ветвях ЛА методом выбора может быть БАЛА [48, 103, 115, 144]. При дистальной форме ХТЭЛГ, когда тромбы располагаются в субсегментарных ветвях ЛА основным методом лечения становится медикаментозная терапия ЛАГ-специфическими препаратами [12, 24].

Радикальным способом лечения ХТЭЛГ является операция ЛЭЭ, недаром эта операция признана «золотым стандартом» в лечении этого варианта ЛГ. Успешно выполненная операция ЛЭЭ устраняет основную причину заболевания – обструкцию ветвей ЛА «старыми» тромбоэмболическими массами, нормализует гемодинамику МКК и работу правых отделов сердца, излечивает пациентов от сердечной недостаточности и возвращает их к активной жизни [57, 138, 171]. Показаниями к хирургическому лечению являются: доказанный тромбоэмболический генез ЛГ, показатели гемодинамики МКК, полученные при КПОС: ЛСС свыше $300 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, ср.ДЛА $\geq 25 \text{ мм рт.ст.}$ в сочетании с клинически значимыми проявлениями заболевания [57].

Для обеспечения ЛЭЭ используют методики искусственного кровообращения, циркуляторного ареста (обеспечение сухого поля), глубокой гипотермии, краниocereбральной гипертермии, Cell Saver. Необходимо проведение в операционной ЧП ЭхоКГ и бронхоскопии для выявления и лечения возможных интраоперационных осложнений [26, 103]. В редких случаях после операции может потребоваться аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации. Восстановление пациентов после операции ЛЭЭ требует длительного времени. В ОРИТ пациенты, как правило, находятся 3-4 дня. В первую неделю после операции высока вероятность развития реперфузионного повреждения лёгких разной степени выраженности, лёгочных и системных кровотечений, развития почечной, печеночной дисфункции, неврологических осложнений. Раннее

назначение антикоагулянтов профилактирует риски повторных тромбоэмболических событий, как из вен нижних конечностей, так и тромбозов *in situ* из-за обширного повреждения интимы во время операции. В свою очередь ранее назначение антикоагулянтной терапии предрасполагает пациентов к кровотечениям, особенно у той категории пациентов, у которых до операции выявлены различные коагулопатии [103].

Летальность при операции ЛЭЭ составляет 4-8% и продолжает снижаться с накоплением опыта операций [138, 163]. Основными причинами летального исхода в раннем послеоперационном периоде являются реперфузионный отек лёгких, острый лёгочный криз (острая правожелудочковая недостаточность), лёгочное кровотечение, инфекционные осложнения, прогрессирование ХСН. Причинами смерти в отдалённом послеоперационном периоде чаще становятся резидуальная ЛГ, рецидивы ТЭЛА, прогрессирование ХСН [138].

1.2.2. Баллонная ангиопластика лёгочной артерии

Баллонная ангиопластика лёгочных артерий – это этапное эндоваскулярное хирургическое лечение ХТЭЛГ, направленное на разрушение баллоном организованных тромботических масс в ветвях лёгочной артерии, вследствие чего происходит восстановление кровотока по ЛА. Методика разработана ещё в 2001 г. в Японии, однако широкое применение получила с 2012 г. и стала активно применяться при дистальной форме ХТЭЛГ. В настоящее время показания для БАЛА активно расширяются. Так, метод применяется при резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ при наличии остаточных или вновь возникших стенозов ЛА, а также в качестве «моста» у пациентов тяжелой ХСН, как подготовительный этап лечения перед ЛЭЭ [14]. Основная задача ангиопластики лёгочных артерий уменьшить степень ЛГ, остановив тем самым прогрессирование правожелудочковой сердечной недостаточности, что позволяет влиять на прогноз заболевания. БАЛА достоверно улучшает функциональный и гемодинамический статус пациентов имеющих неоперабельную форму ХТЭЛГ [144, 217]. Для достижения позитивных результатов, требуется проведение двух и более сессий.

Накопленный в России позитивный опыт демонстрирует, что БАЛА улучшает функциональный и гемодинамический статус пациентов, страдающих неоперабельной формой ХТЭЛГ, как в непосредственном, так и в отдалённом периоде [20].

1.2.3. Прочие хирургические методы лечения ХТЭЛГ

Атриосептотомия – эндоваскулярное хирургическое лечение, направленное на создание шунта со сбросом крови справа-налево на уровне предсердий, которое позволяет снизить среднее давление в правом предсердии и перегрузку ПЖ, а также увеличить преднагрузку ЛЖ и сердечный выброс [23, 207]. Рекомендована техника ступенчатой баллонной атриосептостомии, что позволяет минимизировать риск формирования как недостаточного, так и чрезмерного сообщения [11]. К настоящему времени опубликована серия исследований по имплантации в межпредсердную перегородку устройств, поддерживающих заданный диаметр сообщения [145]. Операция рекомендована больным ФК III-IV с частыми синкопе и/или тяжелой правожелудочковой ХСН, рефрактерной к проводимой терапии, а также при недоступности ЛАГ-специфической терапии; в том числе перед трансплантацией лёгких или комплекса сердце-лёгкие. Операция рекомендована, в том числе и пациентам дистальной формой ХТЭЛГ [207]. Проведённые рандомизированные клинические исследования доказали эффективность процедуры в отношении улучшения гемодинамического и функционального статуса больных, а также их прогноза [115].

Трансплантация лёгких или комплекса сердце-лёгкие может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения у пациентов неоперабельной ХТЭЛГ или тяжелой резидуальной ЛГ. Однако, такие операции единичны, а результаты неутешительны как в России, так и за рубежом. Дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессивной терапии, хронические инфекции – это лишь немногие проблемы сопутствующие этому виду хирургического лечения. Риск осложнений значительно выше у пациентов, которым была проведена ЛЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. Общий уровень смертности после

трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация сердце-лёгкие) с 5-летней выживаемостью примерно 50% [50, 115].

1.2.4. Лекарственная терапия

Медикаментозное лечение относится к относительно новым методам лечения ХТЭЛГ. Новые лекарственные препараты специфической терапии ЛАГ – вазодилататоры, доказали свою эффективность и безопасность в большом количестве РКИ [24]. С помощью современной ЛАГ-специфической терапии удалось заметно улучшить выживаемость пациентов с различными формами ЛАГ [44, 46, 47]. Однако следует помнить, что возможности медикаментозного лечения ХТЭЛГ ограничены, т.к. эти препараты не воздействуют на основной субстрат заболевания – организованные тромбы в ветвях ЛА. Обоснованием для назначения вазодилататоров при ХТЭЛГ являются данные, говорящие о схожести патогенетических механизмов между ИЛАГ и дистальной микроваскулопатией при ХТЭЛГ [44].

Медикаментозные препараты для лечения ХТЭЛГ делятся на:

1. Поддерживающую терапию (оральные антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия)
2. ЛАГ-специфическую терапию (простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5), стимуляторы гуанилатциклазы).

Лекарственная терапия ХТЭЛГ ЛАГ-специфическими препаратами направлена на вазодилатацию лёгочного артериального русла путем воздействия на важнейшие молекулярные пути регуляции сосудистого тонуса: эндотелиновый путь, путь оксида азота и путь простациклина, т.е. направлена на лечение микроваскулярного компонента ХТЭЛГ [47, 48].

В России для терапии ЛАГ одобрены: бозентан, амбризентан, мацитентан – эндотелиновый путь; силденафил, риоцигуат – путь NO; ингаляционный илопрост – путь простациклина. Что касается ХТЭЛГ, то выбор медикаментозной терапии

совсем невелик. Только риоцигуат и ингаляционный илопрост рекомендованы для лечения неоперабельной и резидуальной ЛГ (класс доказательности IB). Три других препарата (бозентан, мацитентан и силденафил) из-за небольшой доказательной базы используются в лечении пациентов ХТЭЛГ of-label (класс доказательности IB) [24].

Силденафил изучался в двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном РКИ у 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ продолжительностью 12 недель. В этом исследовании не наблюдалась статистически значимая разница между группами по первичной конечной точке и дистанции Т6МХ. Однако значимые улучшения наблюдались в классе ХСН по ВОЗ и динамике ЛСС. Несмотря на то, что данное исследование не обладало достаточной мощностью для оценки первичной конечной точки, подчеркиваются благоприятные эффекты силденафила по некоторым вторичным конечным точкам [220].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BENEFiT изучался бозентан у 157 пациентов ЛАГ из них 41 пациент ХТЭЛГ. В этом исследовании было 2 независимые конечные точки: изменение ЛСС в процентах от исходного и изменение дистанции Т6МХ от исходного уровня после 16 недель лечения бозентаном или плацебо. В результате был показан статистически значимый эффект лечения в группе бозентана по сравнению с плацебо по ЛСС – 24,1% от исходного (95% ДИ -31,5% до -16,0%; $p < 0,0001$). Средний эффект лечения по дистанции Т6МХ составил +2,2 м (95% ДИ -22,5 до 26,8 м; $p = 0,5449$). Данное исследование показало положительный эффект лечения бозентаном на гемодинамику у данной популяции пациентов, однако не было улучшений по переносимости физических нагрузок [136].

В исследовании AIR изучался ингаляционный илопрост у 203 пациентов тяжёлой ЛАГ и у 57 пациентов неоперабельной ХТЭЛГ (ФК по NYHA III, IV). Первичная конечная точка считалась достигнутой, если после 12 недель терапии ФК по NYHA и дистанция Т6МХ улучшились как минимум на 1 класс и как минимум на 10% соответственно при отсутствии клинического ухудшения. По первичной конечной точке был показан значимый эффект лечения в пользу

илопроста ($p = 0,007$). Данное большое плацебо контролируемое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность ингаляционного илопроста при лечении тяжёлой ЛГ и ХТЭЛГ [188].

Риоцигуат - единственный препарат с самой широкой доказательной базой у пациентов ХТЭЛГ. Класс и уровень доказательности – IV (европейские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, 2015 г.). Это относительно новый класс лекарственных препаратов, стимулятор растворимой гуанилатциклазы, с двойным механизмом действия [6, 115]. Он напрямую стимулирует растворимую гуанилатциклазу и повышает ее чувствительность к эндогенному оксиду азота. Что приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов. Данный препарат изучался у 261 пациента, из них у 72 - с неоперабельной или резидуальной ЛГ после ЛЭЭ в рандомизированном плацебо-контролируемом 16-недельном исследовании CHEST-1. В результате, к концу 16-ой недели дистанция Т6МХ увеличилась в среднем на 39 метров в группе риоцигуата, в группе плацебо уменьшилась в среднем на 6 метров ($p < 0,001$). Значимо уменьшилось ЛСС ($-246 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5}$; 95% ДИ -303 до -190; $p < 0,001$). Риоцигуат был также ассоциирован со значительными улучшениями в уровнях NT-proBNP ($p < 0,001$) и ФК по ВОЗ ($p = 0,003$) [121]. Наиболее частыми серьёзными нежелательными явлениями были правожелудочковая сердечная недостаточность (у 3% пациентов в каждой группе) и синкопы (у 2% в группе риоцигуата и у 3% в группе плацебо), наблюдались случаи кровохарканья/лёгочного кровотечения. В исследовании CHEST-1 в целом риоцигуат значимо улучшал дистанцию Т6МХ, ЛСС и клинические исходы у пациентов ХТЭЛГ, которые считались неоперабельными или которые имели персистирующую или резидуальную ЛГ после ЛЭЭ [121]. Далее 237 пациентов из исследования CHEST-1 приняли участие в открытом длительном исследовании CHEST-2, первичной конечной точкой в котором была оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. В итоге длительная терапия риоцигуатом продемонстрировала благоприятный профиль пользы и риска у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной ЛГ после ЛЭЭ [120].

Принимая во внимание необходимость осторожного интерпретирования результатов открытых долгосрочных исследований, необходимо отметить, что улучшение дистанции Т6МХ и ФК ХСН по ВОЗ поддерживались до 1 года лечения; частота годичной выживаемости составила 97%, а у 88% выживших пациентов не наблюдалось клиническое ухудшение по итогам 1 года. Более того, по данным на март 2014 г., двухлетняя выживаемость в CHEST-2 составила 93% [120].

1.3. Современные представления об этиологии и патогенезе резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ

Резидуальная (остаточная) ЛГ – это сохраняющаяся гипертензия МКК после радикального хирургического лечения ХТЭЛГ лёгочной эндартерэктомии. О сохранении резидуальной ЛГ после операции можно говорить в том случае, если спустя 6-12 месяцев по данным КПОС определяется повышенное давление и сосудистое сопротивление в МКК. Остаточные нарушения гемодинамики МКК - сохраняющееся повышение ЛСС и ДЛА, приводят к дальнейшему прогрессированию ХСН [53, 111, 132, 172].

Предрасполагающими к резидуальной ЛГ факторами считаются: длительный многолетний анамнез заболевания, что не редко встречается у пациентов ХТЭЛГ, и выраженные нарушения гемодинамики в МКК, а именно ЛСС более $1200 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ [10]. А ведущим механизмом патогенеза является, сохраняющаяся после операции дистальная микроваскулопатия, то есть те вторичные морфологические изменения, которые происходят в дистально расположенных сосудах МКК на фоне длительной тромботической обструкции ветвей ЛА [116, 214]. Немаловажную роль в сохранении дистальной микроваскулопатии играет повышенная активность СНС, активное участие которой в патогенезе ЛГ было продемонстрировано многими исследованиями. В ряде случаев причиной резидуальной ЛГ является рецидивирующий после операции тромбоз или эмболия лёгочной артерии, и тогда по данным обследования определяются вновь возникшие стенозы и/или окклюзии крупных и средних ветвей ЛА [166, 187].

Согласно литературным источникам резидуальная ЛГ является одним из самых частых осложнений отдалённого послеоперационного периода [7, 133, 180]. Именно резидуальная ЛГ, наравне с сохраняющейся хронической сердечной недостаточностью и риском повторных тромбоэмболических событий, определяет качество жизни и прогноз пациентов в отдалённом послеоперационном периоде и является основной причиной летальных исходов у этих пациентов [47, 48, 55].

Согласно зарубежной литературе, резидуальная ЛГ регистрируется у 10–40% пациентов, перенесших ЛЭЭ [57, 76, 87, 111, 132, 138, 163, 172]. Критерии резидуальной ЛГ, разработаны и приняты к использованию в НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина: 1. Среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца через 6–12 мес. после ЛЭЭ. 2. Сопротивление в сосудах МКК ≥ 400 дин \times с \times см⁻⁵ через 6–12 мес. после ЛЭЭ.

Следует отметить, что в настоящее время не определены единые критерии резидуальной ЛГ. Это является причиной большой разницы послеоперационных показателей встречаемости данного осложнения. Каждый сердечно-сосудистый хирург – специалист по лечению ХТЭЛГ, оценивая состояние прооперированных им пациентов, сам устанавливает критерии резидуальной ЛГ, руководствуясь накопленным опытом. Верхняя граница ЛСС в разных центрах варьирует от 400 до 550 дин \times с \times см⁻⁵, верхний предел ср.ДЛА от 25 до 30 мм рт.ст. (табл. 6) [87, 111, 163, 172, 214].

Таблица 6

Критерии и частота встречаемости резидуальной ЛГ по данным мировых экспертных центров

Автор	Операции, n	Гемодинамические критерии резидуальной ЛГ	Частота, %
Е.Mayer [172]	386	Среднее ДЛА более 25 мм рт. ст.	17
D.H.Freed [111]	314	Среднее ДЛА более 30 мм рт. ст.	31
M.Madani [163]	500	ЛСС более 500 дин \times с \times см ⁻⁵	6
N.Skoro-Sajer [214]	103	ЛСС более 550 дин \times с \times см ⁻⁵	14
A.Corsico [87]	157	ЛСС более 500 дин \times с \times см ⁻⁵	25

Во вторую очередь, причиной увеличения случаев резидуальной ЛГ является расширение показаний для хирургического лечения. Несмотря на накопленный опыт и большое количество операций, выполненных в зарубежных и национальных экспертных центрах (более 8000 по всему миру), наблюдается рост пациентов резидуальной ЛГ. Это происходит потому, что зачастую на операционный стол стали попадать пациенты, которым ранее было бы отказано в хирургическом лечении [91, 156]. К примеру, высокое сосудистое сопротивление (более $1000-1200 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$) уже не является строгим противопоказанием для выполнения ЛЭЭ, хотя этот критерий по-прежнему относится к предикторам высокого риска осложнённого послеоперационного течения, в том числе способствует сохранению резидуальной ЛГ раннего и отдалённого послеоперационного периода. На хирургическое лечение стали попадать и пациенты с дистальным типом ХТЭЛГ. Все вышеперечисленное ведёт к росту количества пациентов резидуальной ЛГ [91, 132, 156].

Определение общепринятых критериев резидуальной ЛГ и включение их в международные и национальные рекомендации крайне важно для клинической практики. Каждый врач должен ясно представлять и понимать, при каких показателях гемодинамики МКК и в какие сроки после ЛЭЭ, следует думать о сохранении у оперированного пациента резидуальной ЛГ, когда принимать активные меры для коррекции резидуальной ЛГ, в том числе, когда нужно обоснованно назначать ЛАГ-специфические препараты или направить пациента резидуальной ЛГ к сердечно-сосудистому хирургу для обсуждения вопроса повторного хирургического вмешательства и его вида [53].

Хирургическое удаление фиброзно-изменённых хронических тромбов из ветвей ЛА восстанавливает лёгочный кровоток в ранее «закрытых» тромбами участках ЛА, что практически сразу отражается на показателях гемодинамики МКК: происходит снижение ЛСС и ДЛА, затем следует объемная разгрузка ПЖ. С момента операции начинается обратное развитие заболевания [111, 53]. Дальнейшая нормализация гемодинамических параметров МКК и восстановление функции ПЖ продолжается в течение 6-12 месяцев после ЛЭЭ и происходит, в

том числе, за счёт обратного ремоделирования дистальной микроваскулопатии [86]. Увеличение диаметра ранее гипотрофированных суженных артерий, обратное развитие гипертрофии средней оболочки артериол ведёт к восстановлению просвета артериального русла лёгких, снижению ДЛА и ЛСС, и дальнейшему восстановлению объёмных параметров и функции ПЖ. Клинико-функциональное состояние пациента в этот период улучшается, о чем свидетельствуют многочисленные наблюдения за пациентами после ЛЭЭ [53, 215].

Однако, есть пациенты, и их не мало, у которых хирургическое удаление субстрата заболевания не приводит к нормализации гемодинамики МКК. Длительное наблюдение за пациентами после ЛЭЭ показывает, что у части пациентов сохраняется повышенное давление и сопротивление в сосудах МКК, и как следствие, нагрузка на правые отделы сердца, что ведёт к дальнейшему прогрессированию правожелудочковой сердечной недостаточности [57, 76, 87, 132, 138, 163].

Клинически, резидуальная ЛГ проявляется теми же симптомами, которые были у пациентов до операции. Одышка, сердцебиения, боли в прекардиальной области и ограничение физической активности – самые частые жалобы, предъявляемые пациентами. Пациенты с клинически выраженной сердечной недостаточностью характеризуются наличием отёчного синдрома, увеличением печени, анасаркой. Часто у пациентов резидуальной ЛГ регистрируются нарушения ритма сердца – суправентрикулярная или желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная или постоянная фибрилляция или трепетание предсердий [53]. Резидуальная ЛГ не позволяет пациентам вернуться к привычному образу жизни, служит причиной повторных госпитализаций в кардиологические стационары. На этом этапе заболевания довольно сложно разделить клинику резидуальной ЛГ от прогрессирования ХСН. Оба осложнения идут рука об руку друг с другом, усугубляя клиническую картину в отдалённом послеоперационном периоде. Сохранение резидуальной ЛГ и прогрессирование ХСН являются основными причинами летальных исходов отдалённого послеоперационного периода [24].

Как хроническое, неизбежно прогрессирующее заболевание, резидуальная ЛГ требует пожизненного лечения ЛАГ-специфическими препаратами в сочетании со стандартными диуретиками и инотропными препаратами [24].

Послеоперационное ср.ДЛА тесно коррелирует с клинико-функциональным состоянием пациентов. Доказано, что ср.ДЛА более 30 мм рт.ст. сопровождается более низкой толерантностью к физическим нагрузкам по результатам Т6МХ. Пациенты со ср.ДЛА менее 30 мм рт.ст. в среднем проходят 386 + 106 метров, а пациенты со ср.ДЛА более 30 мм рт.ст. – 337 + 97 метров ($p < 0,001$). В первой группе 88,1% пациентов находились в I и II ФК NYHA, во второй группе - 68,9% пациентов ($p < 0,001$) [111].

Послеоперационное ЛСС наиболее сильно коррелирует с уровнем послеоперационной смертности, как в раннем, так и в отдалённом послеоперационном периодах. Пациенты с послеоперационным ЛСС выше 500 $\text{дин}\times\text{с}\times\text{см}^{-5}$ имеют высокий уровень смертности - 30,6% (15 из 49 пациентов), тогда как у пациентов с послеоперационным уровнем ЛСС менее 500 $\text{дин}\times\text{с}\times\text{см}^{-5}$ уровень смертности составил 0,9% (4 из 434 пациентов), $p = 0,0001$ [76].

1.4. Немедикаментозные методы воздействия на СНС в лечении ЛГ различной этиологии

Симпатическая нервная система – один из основных прессорных механизмов, а её активация входит в число ключевых факторов развития и прогрессирования таких заболеваний как, рефрактерная артериальная гипертензия (АГ), лёгочная гипертензия и сердечная недостаточность [108, 192]. Поиск немедикаментозных методов лечения, позволяющих контролировать эффекты СНС и регулировать её чрезмерную активность, ведётся довольно давно. Первые радикальные хирургические методики грудной, брюшной и тазовой денервации, применяемые для лечения рефрактерной АГ, были сопряжены с высокой смертностью и риском осложнений. В связи с этим интересы воздействия на симпатические нервы, как одного из видов лечебной тактики, были направлены на разработку и внедрение малоинвазивных методов симпатической денервации.

Проведённые многочисленные научные исследования по изучению симпатической иннервации органов, а также накопленный богатый клинический опыт явились предпосылками разработки в 2003 г. новой методики лечения рефрактерной АГ – радиочастотной денервации (РДН) почечных артерий [191]. Кроме этого, с 2013 г. также стала использоваться методика радиочастотная абляция лёгочных артерий для лечения пациентов ЛГ [80, 81].

1.4.1. Радиочастотная денервация почек в лечении рефрактерной АГ

Симпатическая денервация почек представляет собой относительно малотравматичную процедуру - РЧА почечных симпатических нервов. Процедура направлена на уменьшение активности СНС у пациентов рефрактерной АГ и обладает дополнительными положительными эффектами на функцию почек, углеводный обмен, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [191]. Впервые, катетерная почечная денервация была выполнена пациентам резистентной АГ в исследовании Simplicity HTN-1 [153]. Через 12 месяцев после операционного вмешательства отмечалось значительное снижение систолического и диастолического артериального давления на 27 и 17 мм рт.ст. соответственно ($p = 0,026$ по сравнению с первоначальными данными). Из 153 больных у 149 (97 %) операция прошла без осложнений. По данным 36 месячного контрольного наблюдения эффект по снижению САД и ДАД сохранялся и составил 33 и 19 мм рт.ст. ($p < 0,01$, по сравнению с первоначальными данными). Эти результаты были получены на данных 24 пациентов, которые наблюдались в течение 36 мес. [154]. Данное клиническое исследование впервые продемонстрировало, что РДН является безопасной и эффективной технологией в течение длительного период времени.

Результаты следующего исследования Symplicity HTN-2 ($n=106$) подтвердили, что РДН является безопасным и эффективным способом коррекции рефрактерной к медикаментозному лечению АГ. Все пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 на контрольную группу (медикаментозная терапия АГ, $n=54$) и группу ренальной денервации в сочетании с медикаментозной терапией АГ

(n=52). В основной группе отмечено среднее снижение САД на 32/12 мм рт.ст. при исходном среднем АД 178/96 мм рт.ст. В контрольной группе изменений АД по сравнению с исходным средним АД не отмечено. Общее число «респондеров» (т.е. пациентов, у которых АД снизилось более чем на 10 мм рт.ст. или достигло целевого уровня) в основной группе составило 84 %. В течение всего исследования отмечался достоверный и длительный эффект снижения АД. Серьёзных осложнений, связанных с процедурой, не отмечено [153, 221]. В отличие от предыдущих двух, исследование Symplicity HTN-3 (n=530) не подтвердило значимого положительного эффекта методики РЧА почечных артерий по первичной конечной точке - САД. САД через 6 месяцев в среднем снижалось на 14 ± 24 мм рт.ст. в группе РДН и 12 ± 26 мм рт.ст. в группе плацебо, межгрупповая разница в 2,4 мм рт.ст. была статистически недостоверной ($p = 0,26$) [65, 141]. По мнению экспертов, в недостаточной эффективности процедуры, вероятно, не последнюю роль сыграло отсутствие соответствующего опыта специалистов, её выполнявших. Другой причиной могут быть недостаточно жёсткие критерии отбора больных для проведения вмешательства. Не исключено также, что одной из причин является отсутствие связи между АД и гиперактивностью СНС [62, 199, 227].

В большинстве развитых стран для оценки активности СНС помимо лабораторных показателей используются пять основных подходов: анализ вариабельности сердечного ритма, функциональные пробы, изучение спилловера норадреналина, микронейрография и методики визуализации скоплений симпатических нервных волокон [13].

Оценка активности СНС была исследована лишь в единичных случаях после РЧА почечных артерий. Степень снижения активности СНС после ренальной денервации была исследована с помощью оценки мышечной активности методом микронейрографии и измерениями спилловера норадреналина. У одного пациента, при проведении микронейрографии общего малоберцового нерва, было установлено, что постганглионарный поток нервных импульсов снизился через 1 месяц после почечной денервации и нормализовался через 12 месяцев после

оперативного лечения, с улучшением барорефлекторной чувствительности [208]. У 10 пациентов в ходе экспериментального исследования спилловер норадреналина снизился на 50% в течение 15-30 дней после ренальной денервации. Эти данные подтверждают тот факт, что ренальная денервации частично уменьшает общую активность СНС.

Основными ограничениями результатов опубликованных исследований являются: небольшое количество пациентов и короткая продолжительность наблюдений, отсутствие у части пациентов оптимального лечения АГ, отсутствие в повседневной клинической практике маркеров влияния денервации почек на симпатическую систему почек во время и после вмешательства; т.к. использование сложных экспериментальных методик невозможно в условиях клинической практики.

1.4.2. Радиочастотная абляция лёгочной артерии в лечении лёгочной гипертензии

Методика РЧА ЛА с целью снижения давления и сопротивления в сосудах МКК используется с 2011 г. Впервые положительное влияние процедуры РЧА ЛА на гемодинамические и клинические показатели у пациентов ИЛАГ было продемонстрировано профессором Chen S., et al. в пилотном исследовании PADN-1 (2013 г.). В этом исследовании 13 пациентам с диагнозом ИЛАГ была выполнена процедура РЧА ЛА [81]. Технический успех операции (критерий успеха - снижение ср.ДЛА > 10 мм рт.ст.) составил 92%. Методика оказалась безопасной и хорошо переносимой пациентами. Только у одного из них возникла интенсивная боль в груди, в связи, с чем процедура была прервана. Через 3 месяца наблюдения у пациентов в группе РЧА ЛА в отличие от группы контроля отмечалось достоверное снижение гемодинамических показателей МКК и рост толерантности к физическим нагрузкам по данным Т6МХ.

Исследования методики РЧА ЛА продолжились, и в 2015 г. были опубликованы результаты II фазы исследования PADN-1, подтвердившие положительные гемодинамические и клинические эффекты применения РЧА ЛА

у пациентов ЛГ [79]. В этом исследовании приняли участие 66 пациентов ЛГ различной этиологии, в т.ч. 9 пациентов ХТЭЛГ (13,6%). Технический успех процедуры составил 93,9%. Через 12 мес. после РЧА ЛА наблюдалось достоверно значимое снижение основных показателей гемодинамики МКК (СДЛА, ср.ДЛА и ЛСС). Дистанция Т6МХ достоверно увеличилась в среднем на 94 метра. В 62,3% случаев удалось достигнуть снижения функционального класса ЛГ. Необходимо отметить, что в данное исследование были включены пациенты ЛГ различной этиологии, и во всех группах наблюдалось достоверно значимое снижение гемодинамических показателей и улучшение клинико-функционального состояния после РЧА ЛА, что позволило авторам говорить об универсальности такого патогенетического механизма как симпатикотония при ЛГ любой этиологии.

В следующее проспективное многоцентровое рандомизированное исследование PADN-5 было включено 98 пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ, обусловленной патологией левых камер сердца (ср.ДЛА \geq 25 мм рт.ст., ДЗЛА \geq 15 мм рт.ст. и ЛСС \geq 3 ед. Вуда) [79]. Гипотеза авторов исследования строилась на возможности воздействия на обратимый прекапиллярный компонент комбинированной ЛГ. 48 пациентам была выполнена РЧА ЛА, 50 пациентам — фиктивная процедура (sham-procedure). Этой же группе назначался силденафил. Через 6 мес. наблюдения в группе РЧА ЛА было отмечено достоверное увеличение дистанции Т6МХ на 83 метра, в группе фиктивного вмешательства в сочетании с терапией силденафилом дистанция выросла на 15 м (95% ДИ: 38,2 - 98,8; $p < 0,001$). Аналогичные данные были получены в отношении ЛСС. РЧА ЛА привела к существенному снижению среднего ЛСС с $6,38 \pm 3,19$ до $4,18 \pm 1,51$ ед. Вуда ($p < 0,01$), в то время как в группе фиктивного вмешательства снижения ЛСС не отмечалось. Впервые в данном исследовании было сделано важное предположение о том, что РЧА ЛА приводит к положительному ремоделированию камер сердца. После проведения РЧА ЛА наблюдалось достоверное снижение уровня ДЗЛА с $22,2 \pm 6,6$ мм рт.ст. до $16,1 \pm 6,2$ мм рт.ст ($p < 0,013$), что авторы связали с возможным

положительным влиянием операции на ремоделирование левого желудочка (уменьшение его размеров и нормализации межжелудочкового взаимоотношения).

Заключение

В настоящее время хирургическое лечение ХТЭЛГ - лёгочная эндартерэктомия является эффективным методом, призванным улучшить состояние больного, а зачастую спасти его от смерти. Доказано, что ЛЭЭ увеличивает продолжительность жизни пациентов: после операции выживаемость спустя 5 лет составляет 76%, в то время как при естественном течении заболевания к пятилетнему сроку умирает 52% больных. Однако у части пациентов после ЛЭЭ сохраняется резидуальная ЛГ, которая служит основной причиной прогрессирования сердечной недостаточности и смерти в отдалённом послеоперационном периоде. Очевидная значимость этой проблемы, наличие нерешённых вопросов лечения резидуальной ЛГ, объясняют постоянный интерес к ней врачей различных специальностей - особенно кардиологов и кардиохирургов. Таким образом, проблема лечения резидуальной ЛГ после ЛЭЭ до настоящего времени остается нерешённой. С одной стороны, имеется ряд медикаментозных препаратов, возможная эффективность которых доказана на ограниченном количестве пациентов с различными формами ЛГ. Однако существующие препараты - вазодилататоры, имеют ряд ограничений при использовании у больных резидуальной ЛГ, в основном в силу системных эффектов. Возможной альтернативой в будущем времени может стать миниинвазивная, малотравматичная эндоваскулярная хирургия, которая стала развиваться в последние годы, в том числе РЧА лёгочной артерии, методика, направленная на выключение патологической функции автономной нервной системы при ЛГ и сопутствующей ей ХСН. РЧА ЛА показала обнадеживающие результаты в плане безопасности и эффективности у пациентов ИЛАГ. Однако данные о широком клиническом применении этого метода лечения именно у пациентов резидуальной ЛГ представлены лишь единичными наблюдениями.

Поэтому необходимо проведение рандомизированных, многоцентровых исследований для определения безопасности и эффективности РЧА ЛА для лечения пациентов резидуальной ЛГ. Таким образом, сложились предпосылки для клинического применения методики РЧА ЛА с целью немедикаментозного лечения резидуальной ЛГ у больных после ЛЭЭ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Данное исследование включало ретроспективную и проспективную части. В период с 2004 по 2015 год из центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ выписано 284 пациента ХТЭЛГ после операции ЛЭЭ. Большая часть пациентов после операции продолжили наблюдение в НМИЦ.

В основу ретроспективной части работы был положен анализ результатов обследования пациентов, которым в предыдущие годы была выполнена операция ЛЭЭ. Из 278 пациентов (100%), доступных для контакта 216 пациентов (77,7%) не были включены в исследование по следующим причинам: 187 пациентов (67,2%) не имели на момент скрининга резидуальной ЛГ по данным ЭхоКГ; 14 пациентов (5,1%) отказались от участия в исследовании; 15 пациентов (5,4%) умерли в отдалённом послеоперационном периоде. Анализ летальности не являлся целью данной работы.

Из 278 пациентов было отобрано 62 пациента (22,3%), у которых после ЛЭЭ сохранялись клинические симптомы резидуальной ЛГ, и по данным ЭхоКГ у которых, было 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.).

Всем пациентам было предложено участие в исследовании, предполагающем сравнение безопасности и эффективности двух методов лечения резидуальной ЛГ: процедуры РЧА ЛА и медикаментозной терапии ЛАГ-специфическим препаратом - риоцигуатом.

Пациенты, вошедшие в исследование, были информированы о возможных побочных эффектах и осложнениях проводимых процедур и планируемого

лечения. Все пациенты до начала проведения процедур протокола подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Это исследование проведено в соответствии с протоколом и стандартными операционными процедурами Good Clinical Practice.

Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина. Так как, диссертационная работа выполнена в рамках клинической апробации, номер протокола 6-1 «Радиочастотная абляция легочной артерии для лечения пациентов с резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ», протокол клинической апробации одобрен центральным этическим комитетом Министерства здравоохранения РФ. Исследование зарегистрировано на сайте [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), идентификационный номер исследования: NCT02745106.

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 подтвержденной резидуальной ЛГ у пациентов через 6-12 месяцев после лёгочной эндартерэктомии (критерии: среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст. в покое, сопротивление в сосудах МКК ≥ 400 дин \times с \times см⁻⁵ в покое);
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 подтвержденная тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
- 11) Беременность, планируемая беременность или кормление грудью.

Все пациенты, включённые в исследование, на момент скрининга имели клинически значимые проявления ХСН и получали поддерживающую терапию, включающую диуретики, инотропные препараты, а также антикоагулянтную терапию варфарином или новыми оральными антикоагулянтами (НОАК).

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 аблации, 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 оценки влияния на клинико-функциональный статус сердечно-сосудистой системы и безопасности обоих методов лечения по первичной и вторичным конечным точкам исследования. Каждые 3 месяца осуществляли плановую телефонную связь с пациентами, во время которой оценивали жалобы и общее состояние пациентов, нежелательные/серьёзные нежелательные явления.

Через 12 месяцев после рандомизации пациенты госпитализировались в клинику повторно для контрольного обследования, чтобы оценить безопасность и эффективность обоих методов лечения резидуальной ЛГ: РЧА ЛА и терапии риоцигуатом, всего 47 пациентов (n=47). 3 пациента, один в группе РЧА ЛА и два в группе терапии риоцигуатом умерли от прогрессирующей сердечной недостаточности.

Обследование пациентов на этапе скрининга и далее на контрольном визите через 12 месяцев включало: физикальный осмотр и сбор анамнеза, оценку нежелательных явлений/серьёзных нежелательных явлений (НЯ/СНЯ), лабораторные анализы, в т.ч. биомаркёры ХСН, ЭКГ, рентгенографию лёгких, ЭхоКГ, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию лёгких, МСКТ-ангиопульмонографию, КПОС, АПГ. Для оценки динамики клинико-функционального состояния всем пациентам выполнялся Т6МХ и оценка ФК ХСН по классификации NYHA (табл.3). Оценка НЯ/СНЯ явлений проводилась при каждом контакте с пациентом, в том числе во время телефонных звонков.

Учитывая хорошую переносимость процедуры РЧА ЛА всеми пациентами первой группы, а также стабильное состояние пациентов на протяжении всего периода наблюдения, вопрос об эскалации препаратов ЛАГ-специфической терапии пациентам этой группы не вставал.

Определены первичные и вторичные конечные точки исследования.

Первичная конечная точка исследования:

- изменение лёгочного сосудистого сопротивления по данным КПОС через 12 месяцев наблюдения.

Вторичные конечные точки исследования:

- безопасность: количество и характер осложнений при применении методики РЧА ЛА и переносимость (наличие побочных действий) на фоне терапии риоцигуатом;

- изменение систолического и среднего давления в лёгочной артерии по данным КПОС через 12 месяцев наблюдения;

- клинические исходы лечения – летальные исходы, госпитализации, количество респондеров (ответчиков) и нереспондеров (не ответчиков).

- изменение клинико-функционального статуса пациентов через 12 месяцев наблюдения по динамике дистанции Т6МХ, оценке ФК ХСН по классификации NYHA и уровня NT-proBNP;

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

Определения

- Резидуальная (остаточная) ЛГ – это вновь возникшая или сохраняющаяся гипертензия МКК после радикального хирургического лечения - лёгочной эндартерэктомии у пациентов ХТЭЛГ. О сохранении резидуальной ЛГ после ЛЭЭ можно говорить в том случае, если спустя 6-12 месяцев по данным КПОС определяется повышенное давление и сосудистое сопротивление в МКК - среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст., сопротивление в сосудах МКК ≥ 400 дин \times с \times см⁻⁵ в покое. Резидуальная ЛГ является основной причиной прогрессирования ХСН в отдалённом послеоперационном периоде.
- Летальность – смерть от любых причин, возникшая в период наблюдения (12 месяцев после включения пациентов в исследование).
- Осложнения РЧА ЛА. Анализ литературных данных показал, что пациенты резидуальной ЛГ, постоянно принимающие антикоагулянтную

терапию, относятся к группе высокого риска развития геморрагических осложнений, в т.ч. в области сосудистого доступа. В связи с чем, в перечень возможных осложнений вошли - гематома в области сосудистого доступа, гемоперикард, а также перфорация и стеноз ствола ЛА, рецидивирующая ТЭЛА после радиочастотного воздействия на стенку ЛА сразу после операции и в период 12 месяцев наблюдения.

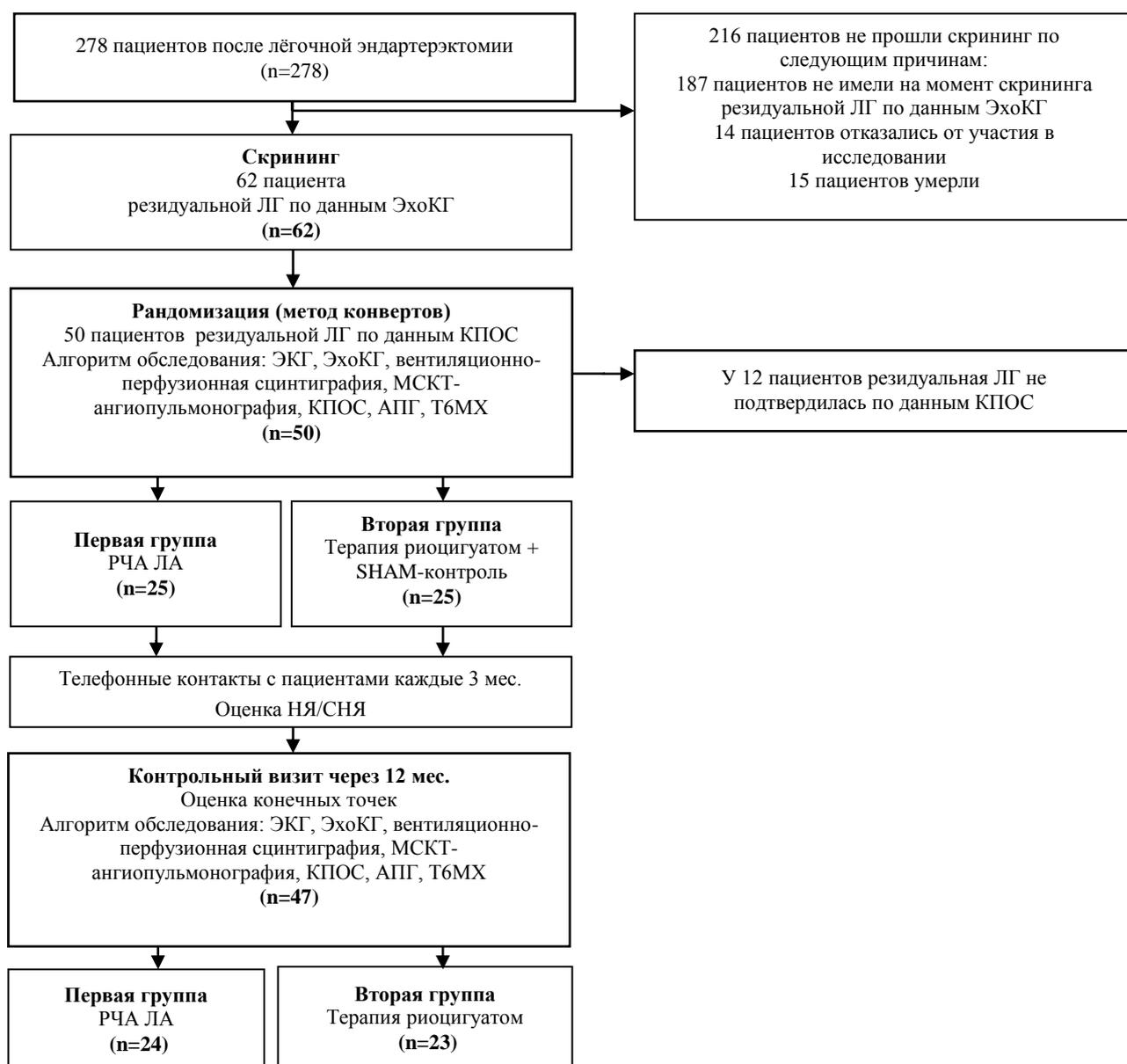


Рисунок 7. Дизайн пилотного рандомизированного клинического исследования с группой sham-контроля по оценке безопасности и эффективности методики

РЧА ЛА после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ в сравнении с медикаментозной терапией.

Обоснование выбора группы сравнения. 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 [37, 39, 123, 120, 205, 119, 212, 177, 131, 121, 115].

Подбор дозы риоцигуата у всех пациентов в группе сравнения проводился путем титрации согласно инструкции к препарату [19]. 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. 8).

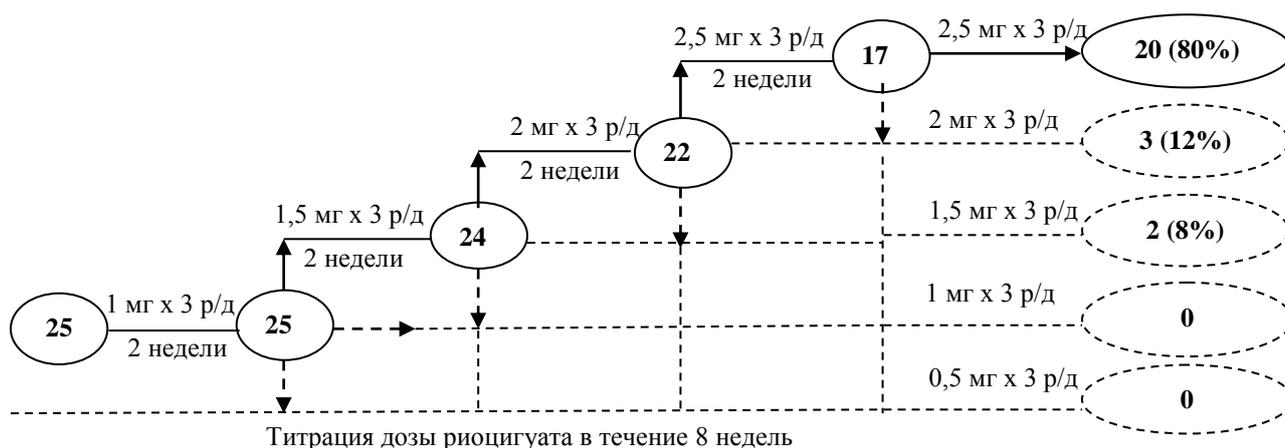


Рисунок 8. Схема титрации риоцигуата в группе терапии риоцигуатом и результаты титрования дозы препарата исследования.

2.2. Общая характеристика клинического материала

Исходные клинические данные и характеристики двух групп были схожими. Межгрупповых различий по полу и возрасту, давности анамнеза, клинико-функциональному статусу не было. Средний возраст пациентов составил $48,9 \pm 14,7$ лет в группе РЧА ЛА и $47,6 \pm 15,3$ лет в группе терапии риоцигуатом ($p = 0,82$). Распределение пациентов по гендерному признаку было равномерным в группах наблюдения. Время после ЛЭЭ до рандомизации составило 54,0 (19,0; 87,0) мес. и 49,0 (16,0; 75,0) мес. соответственно ($p = 0,51$). Толерантность к физическим нагрузкам, оцениваемая по результатам Т6МХ в обеих группах была сопоставима, расстояние, пройденное за 6 минут в группе РЧА ЛА составило 364,0 (285,0; 450,0) метров, а в группе терапии риоцигуатом - 380,0 (315,0; 466,0) метров ($p = 0,64$) (табл. 7).

Таблица 7

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа РЧА ЛА (n=25)	Группа терапии риоцигуатом (n=25)	р- уровень
Возраст, годы (среднее \pm σ)	48,9 \pm 14,7	47,6 \pm 15,3	0,82
Мужчины/женщины, количество (n,%)	12 (48%) / 13 (52%)	13 (52%) / 12 (48%)	0,98
Время ХТЭЛГ перед операцией ЛЭЭ, месяцы (медиана (25-75 перцентиль))	45,0 (21,0; 67,0)	48,0 (24,5; 65,5)	0,67
Время после операции ЛЭЭ перед рандомизацией, месяцы (медиана (25-75 перцентиль))	54,0 (19,0; 87,0)	49,0 (16,0; 75,0)	0,51
Т6МХ, метры (медиана (25-75 перцентиль))	364,0 (285,0; 450,0)	380,0 (315,0; 466,0)	0,64

2.3. Методы обследования

Согласно существующему алгоритму диагностики ЛГ всем пациентам в обязательном порядке проводились следующие исследования [48] (табл. 8).

Таблица 8

Методы исследования и лечения, применяемые у пациентов резидуальной ХТЭЛГ в течение всего периода наблюдения

Методы обследования	Скрининг	Рандомизация	Период наблюдения	Контрольный визит через 12 месяцев
Информированное согласие	✓			
Жалобы	✓	✓	✓	✓
Анамнез заболевания	✓			✓
Физикальный осмотр	✓	✓		✓
Оценка НЯ/СНЯ	✓	✓	✓	✓
ЭКГ	✓			✓
ЭхоКГ	✓			✓
Рентгенография органов грудной клетки	✓			✓
Лабораторные анализы	✓			✓
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия лёгких	✓			✓
МСКТ-ангиопульмонография	✓			✓
КПОС	✓			✓
АПГ	✓			✓
Т6МХ	✓			✓
РЧА ЛА (первая группа)		✓		
Терапия риоцигуатом (вторая группа)	✓	✓	✓	✓

2.3.1. Общеклиническое обследование.

При включении в исследование всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза и физикальный осмотр согласно общепринятой схеме. При физикальном осмотре обращалось внимание на симптомы ЛГ и ХСН – акроцианоз, набухшие шейные вены, гепатомегалию, периферические отёки. При аускультации выявлялись характерные аускультативные признаки ЛГ: акцент II тона над ЛА,

систолический шум трикуспидальной недостаточности, диастолический шум Грэхема-Стилла, выслушиваемый при недостаточности клапана ЛА [48].

2.3.2. Электрокардиография.

На этапе скрининга и при контрольном обследовании через 12 месяцев пациентам выполнялась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе MAC 1100 (Германия) «GE Medical Systems Information Technologies GmbH». При анализе ЭКГ обращали внимание на определение частоты сердечных сокращений, выявление нарушений ритма и проводимости сердца, признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца согласно общепринятым критериям. У пациентов резидуальной ЛГ при записи ЭКГ зачастую выявляются признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо, полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса, могут развиваться наджелудочковые нарушения ритма – синусовая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция и/или трепетание предсердий [179, 184, 16, 29, 1].

2.3.3. Рентгенография органов грудной клетки.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась при первичной и повторной госпитализации через 12 месяцев в двух стандартных проекциях: прямой и левой боковой с контрастированием пищевода бариевой смесью на цифровом аппарате DX-D 300 (Agfa), аппаратах Sireskope CX (Siemens) и Diagnost 56 (Philips) с последующей оцифровкой на системе CR 85-X (Agfa).

При анализе рентгенограмм особое внимание уделялось оценке состояния сосудистого рисунка, выявлению очаговых и инфильтративных изменений лёгких, оценке размеров правых и левых камер сердца и ширины корней легких. Помимо, этого рассчитывались индекс Мура и кардиоторакальный индекс. Основными рентгенологическими признаками резидуальной ХТЭЛГ являются выбухание ствола и левой ветви ЛА, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У пациентов тяжёлой ЛГ и ХСН обнаруживается плевральный выпот. У больных резидуальной ЛГ можно

выявить признаки, указывающие на наличие тромбов в ветвях ЛА - расширение ствола и главных ветвей ЛА, симптом деформации и укорочения корня лёгкого. Специфическим признаком является обеднение лёгочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения [27].

2.3.4. Лабораторная диагностика.

Рутинное лабораторное обследование включало клинический, биохимический анализы крови и исследование коагулограммы, и проводилось на этапе включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения на контрольном визите. Всем пациентами проводилась оценка уровня NT-proBNP, повышение которого характерно для пациентов ЛГ любой этиологии и ХСН, в начале лечения и в динамике через 12 месяцев. С целью выявления тромбофилий, часто встречающихся при ХТЭЛГ, проводилось исследование генетических маркеров наследственных тромбофилий. Оценивались маркёры свертывания – D-димер, антитромбин III, протеин С или S, определялся титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) [48].

2.3.5. Эхокардиография.

ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ любой этиологии [34, 61, 110, 147, 159]. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате «VIVID – 7 Dimension» (GEMS, США) и включало одно- и двухмерное сканирование, с применением доплерографии в импульсном и постоянном волновом режимах, а также цветное доплеровское картирование кровотока. Обследование проводилось на этапе включения в исследование и при контрольном обследовании через 12 месяцев наблюдения.

Проводилось измерение поперечных размеров лёгочного ствола и его главных ветвей, продольного и поперечного размеров ПЖ и ПП, определялась толщина миокарда передней стенки ПЖ. Для оценки степени дилатации ПЖ вычислялось отношение площадей обеих желудочков. Проводилось измерение систолического и среднего давления в ЛА. Оценивались такие показатели как КДО ПЖ и ЛЖ, ФВ ЛЖ. Систолическая функция ПЖ оценивалась по показателям FAC и TAPSE. Степень трикуспидальной и лёгочной

регургитации, кровотоков по нижней полой вене оценивались в режиме доплер эхокардиографии.

Методом оценки функции ПЖ является определение фракционированного измерения площади (ФИП) (Fractional Area Change, FAC), которое отражает фракцию выброса ПЖ. $FAC = (S_d - S_s) / S_d \times 100$, где S_d – конечно-диастолическая площадь ПЖ, S_s – конечно-систолическая площадь ПЖ (норма 35-60%). Важным в оценке функции ПЖ является показатель TAPSE – систолическая экскурсия трикуспидального кольца (норма ≥ 2 см). Снижение FAC и TAPSE характерно для пациентов резидуальной ЛГ и отражает снижение функции ПЖ. У пациентов резидуальной ЛГ выявляется увеличение размеров ЛА, дилатация ПП и ПЖ, утолщение передней стенки ПЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки с её смещением в систолу в сторону ЛЖ, трикуспидальная недостаточность и недостаточность клапана лёгочной артерии. Для определения ДПП проводилась оценка диаметра НПВ и её коллабирования на вдохе. Для оценки систолической функции ЛЖ проводилось определение ФВ по методу Симпсона в 2D режиме из апикальной 4-ёх и 2-ух камерной позиции [110, 147, 159, 185].

Анализ потоков лёгочной и трикуспидальной регургитации позволяет провести расчёт СДЛА, диастолического давления в лёгочной артерии (ДДЛА) и ср.ДЛА [28]. Расчёт СДЛА проводился на основании модифицированного уравнения Бернулли: $PG = 4V^2$, где PG – это градиент давления, V – пиковая скорость дистальнее обструкции. По уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости струи трикуспидальной регургитации (V_{TR}) рассчитывали систолический градиент давления (PG_{ТК}) между ПЖ и правым предсердием: $PG_{TK} = 4 \times V_{TR}^2$. Измерения проводили в режиме непрерывно-волнового доплера. Для расчета давления в ПЖ, а, следовательно, и в лёгочной артерии (PAPs) к градиенту давления на трикуспидальном клапане (PG_{ТК}) прибавляли давление в правом предсердии (P_{ПП}): $PAPs = PG_{TK} + P_{PP}$ [200]. Для оценки давления в правом предсердии, определяли диаметр нижней полой вены (НПВ) и оценивали её реакцию на глубокий вдох. Если НПВ менее 15 мм при

глубоком вдохе, считалось, что давление в правом предсердии менее 5 мм рт.ст. Если диаметр НПВ при вдохе увеличивался до 25 мм, считалось, что давление в правом предсердии составляет 5–10 мм рт.ст. При уменьшении реакции НПВ на глубокий вдох менее чем на 50% при нормальном диаметре НПВ, считалось, что давление в правом предсердии, равно 10–15 мм рт.ст., а при дилатации НПВ – 15–20 мм рт.ст. Если выявляли дилатацию не только НПВ, но и печёночных вен, то считали, что давление в правом предсердии превышает 20 мм рт.ст.

Далее рассчитывалось ср.ДЛА и ДДЛА. По потоку регургитации на лёгочной артерии, зарегистрированному в режиме непрерывно-волнового доплеровского сканирования, измеряли скорость потока и градиент давления в начале и конце диастолы с дальнейшим расчётом ср.ДЛА и ДДЛА по формулам: $\text{ср.ДЛА} = 4 \times V_{\text{ЛР нд}}^2 + \text{ДПП}$, $\text{ДДЛА} = 4 \times V_{\text{ЛР кд}}^2 + \text{ДПП}$, где $V_{\text{ЛР нд}}$ – скорость потока ЛР в начале диастолы, $V_{\text{ЛР кд}}$ – скорость потока ЛР в конце диастолы [200].

2.3.6. Мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТ) в режиме ангиопульмонографии.

На этапе скрининга и далее на контрольном визите через 12 месяцев выполнялась МСКТ-ангиография ЛА, в т.ч. с целью исключения рецидивирующей после операции ТЭЛА. Исследование проводилось на 64- и 320-срезовых томографах следующих производителей: «Siemens» (Германия), «General Electric» (США), «Toshiba» (Япония). Толщина сканирования составляла 0,5-1 мм. Во время исследования оценивались: состояние лёгочных полей, а также размеры камер сердца, аорты и ЛА, наличие тромбов в камерах сердца и просвете ЛА с помощью контрастирования полостей сердца и просвета сосудов при внутривенном введении 80-120 мл контрастного вещества Ультравист-370 в режиме ЭКГ-синхронизации. В режиме цифровой субтракции селективно последовательно в прямой и боковой проекциях снимались правая и левая ЛА [218, 78, 160, 27].

2.3.7. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия лёгких выполнялась всем пациентам на этапе скрининга и далее на контрольном визите. В первую очередь выполнялась вентиляционная (ингаляционная) сцинтиграфия лёгких. В качестве ингалируемого агента использовался ^{99m}Tc диэтилентриаминпентаацетат (пентатех) через небулайзер. После завершения ингаляции в положении лёжа на спине, выполнялась статическая сцинтиграфия лёгких в 6 стандартных проекциях (передней, задней, левой и правой боковых, левой и правой задних косых) с использованием двухдетектерной гамма-камеры Sky Ligth (Филипс, США).

Далее выполнялась перфузионная сцинтиграфия. В качестве РФП применялись меченные ^{99m}Tc макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки с активностью 4 мКи. Спустя 5 минут от внутривенного введения РФП аналогично 1 этапу исследования осуществлялась дальнейшая регистрация изображения. Средняя эффективная доза лучевой нагрузки при данном исследовании не превышала 1,2-1,4 мЗв. Оценивались дефекты перфузии, а также единичные или множественные совпадающие дефекты накопления препарата в лёгочной ткани [226, 115].

2.3.8. Катетеризация правых отделов сердца.

Для оценки основных показателей гемодинамики МКК всем пациентам на этапе скрининга и далее на контрольном визите через 12 месяцев проведена КПОС. С помощью методики КПОС измерялись следующие основные параметры: систолическое, диастолическое, среднее давление в лёгочной артерии, сердечный выброс (СВ), сердечный индекс, ДЗЛА, ЛСС. Во время катетеризации использовался 7,5 F катетер Свана – Ганца, В. Braun Melsungen AG D-34209 (Мельзунген, Германия). Катетер Свана – Ганца вводился через правую яремную вену для интраоперационного измерения давления и сопротивления в ЛА. Для расчёта среднего давления в лёгочной артерии использовалась формула: $\text{ср. ДЗЛА} = \text{СДЗЛА} + (\text{ДДЗЛА} \times 2) / 3$. Далее шприцем из набора катетера Сван – Ганца нагнетался воздух в специальный порт катетера, тем самым выполняли заклинивание одной из ветвей ЛА и измеряли ДЗЛА.

Затем выполнялось измерение СВ по методике термодилуции три раза. Вычислялось среднее арифметическое. Далее вычислялось сопротивление сосудов малого круга кровообращения, используя формулу: $LCC = 80 \times (\text{ср.ДЛА} - \text{ДЗЛА}) / \text{СВ}$ [157, 243].

2.3.9. Ангиопульмонография.

Для оценки состояния лёгочного сосудистого русла всем пациентам на этапах исследования выполнялась ангиопульмонография на двухплановой ангиографической установке «AdvantexLC/LP» (США GE 95/264). [115, 127, 129]. С помощью АПГ выявлялись рестенозы лёгочной артерии. АПГ начинали с выполнения пункции правой подключичной или яремной вены, в которую устанавливался интродьюсер 6FR. По интродьюсеру на проводнике при помощи «Pigtail» катетеризировали правые отделы сердца. Диагностический катетер устанавливался в лёгочный ствол в область бифуркации правой и левой главных ветвей ЛА. При помощи шприца высокого давления объёмом 40 мл вводился контраст через «Pigtail» в ЛА. Для съёмки использовался режим цифровой субтракции с частотой 6,0-7,5 кадров в секунду. Первым этапом выполнялась обзорная АПГ обеих ЛА в прямой проекции. Далее для визуализации правой ЛА «Pigtail» устанавливался в правую главную ЛА, и вводилось 15-30 мл контраста. Для визуализации левой ЛА «Pigtail» устанавливался в левую главную ЛА и вводился тот же объём контраста. Во время введения контраста пациента просили задержать дыхание и выполняли съёмку ЛА в прямой, правой и левой косой позициях на высоте максимального вдоха.

2.3.10. Тест 6-минутной ходьбы.

В данном исследовании для оценки функциональной способности больных резидуальной ЛГ и динамики клинического состояния на фоне проводимого лечения использовался Т6МХ, который проводился в контрольных точках исследования (до начала лечения и через 12 месяцев наблюдения). Тест выполнялся в утренние часы в коридоре длиной 30 м, в спокойном темпе, за 6 минут пациенты проходили максимально возможное расстояние. Перед

началом и в конце исследования проводилась оценка одышки по шкале Борга, частота сердечных сокращений, артериальное давление и сатурация кислородом крови пульсоксиметром. Исходные значения данных показателей и их динамика на фоне физической нагрузки позволили правильно оценить тяжесть резидуальной ЛГ. Оценка тяжести резидуальной ЛГ осуществлялась согласно функциональной классификации (ВОЗ) в модифицированном варианте классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) - I ФК ХСН – 426 – 550 м; II ФК ХСН – 301 – 425 м; III ФК ХСН – 151-300 м; IV ФК ХСН < 150 м [115, 49, 20].

2.4. Медикаментозная терапия

Все пациенты получали варфарин в качестве антикоагулянтной терапии с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,5–3,5. Кроме того, пациенты получали поддерживающую терапию: диуретики и инотропные препараты. Часть пациентов получали патогенетические ЛАГ-специфические препараты в качестве монотерапии: ИФДЭ-5, АРЭ.

В группе сравнения после рандомизации был назначен риоцигуат в режиме титрования трижды в день согласно инструкции. Рекомендуемая начальная доза составила 1 мг три раза в день. У пациентов с риском развития системной гипотонии лечение начинали с дозы 0,5 мг три раза в день. Доза постепенно повышалась до целевой 2,5 мг три раза в день. Повышающее титрование проводили с шагом 0,5 мг три раза в день каждые две недели и только в том случае, если систолическое артериальное давление было выше 95 мм рт. ст. без клинических признаков гипотонии.

2.5. Техника хирургического вмешательства

В ходе исследования в процедуру РЧА ЛА были внесены дополнения и изменения, что существенно модифицировало методику, ранее предложенную Chen S. и соавторами [81].

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. 9).



Рисунок 9. 3D-навигационная система, используемая для РЧА ЛА в нашем 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. 10).

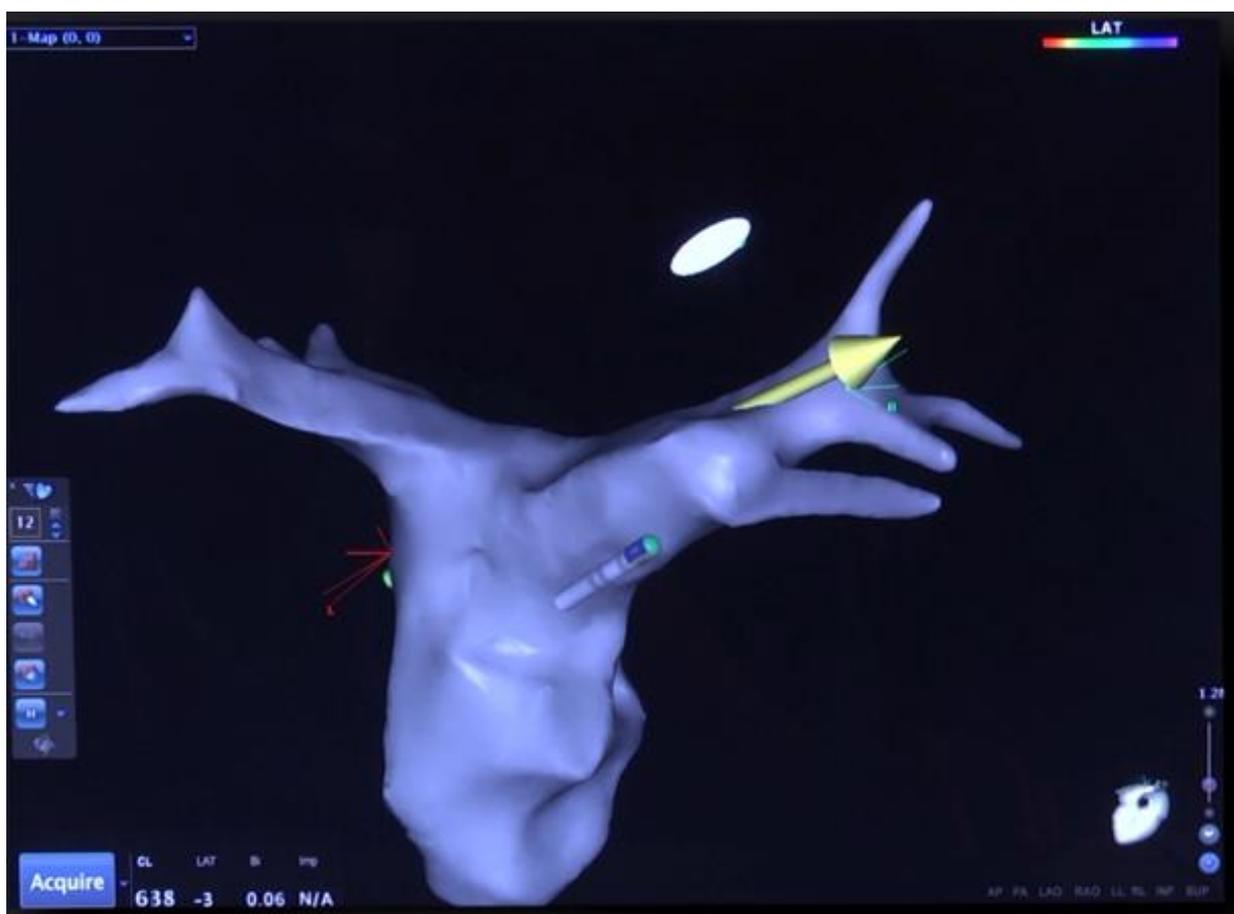


Рисунок 10. Анатомическая реконструкция выходного отдела правого желудочка и лёгочной артерии с использованием 3D-навигационной системы до применения радиочастотной абляции лёгочной артерии (передняя проекция).

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.11).

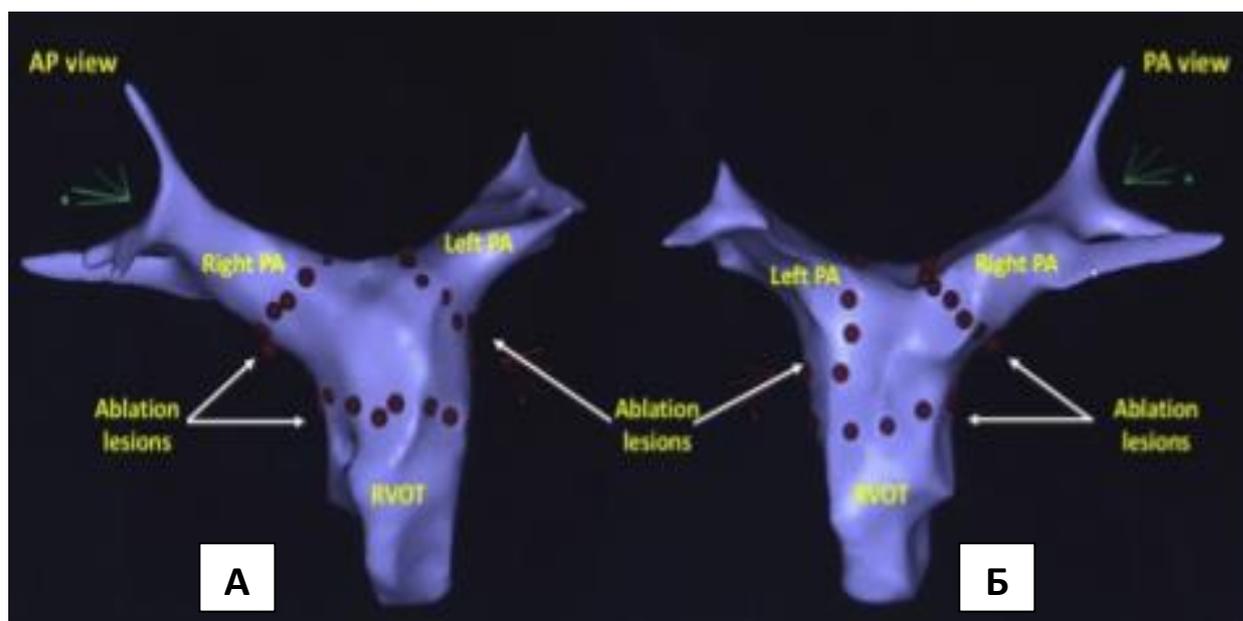


Рисунок 11. Финальный вид аблационного воздействия. Аблационные линии в области главной ЛА, правой и левой её ветвей. А – вид спереди; Б – вид сзади. Right PA – правая лёгочная артерия, Left PA – левая лёгочная артерия, ablation lesions – аблационное воздействие, RVOT – выходной отдел правого желудочка.

Во время аблации проводился постоянный контроль температуры и импеданса для оценки эффективности и безопасности процедуры. Контроль за показателями 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 аблации, что и в группе реальной РЧА ЛА, но без радиочастотного воздействия. Точки фиктивной аблации были записаны на трёхмерной карте с целью имитации процедуры РЧА ЛА и отданы пациенту после операции.

2.6. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере. Электронная база составлена в формате MS Excel™ 2007. Все анализы были выполнены с использованием R (RCoreTeam, 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, StataCorpLP, 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 бóльшему снижению ЛСС, но и количественно оценить этот эффект. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым, что соответствует критериям медико-биологических исследований.

Резюме. В исследование включено 50 пациентов, которым ранее выполнялась ЛЭЭ по поводу ХТЭЛГ, и у которых в отдалённом послеоперационном периоде, при обследовании в центре, подтверждён диагноз резидуальной ЛГ по данным КПОС. В данном пилотном рандомизированном исследовании с группой sham-контроля сравниваются два метода лечения: хирургический – радиочастотная абляция лёгочной артерии и медикаментозный – терапия риоцигуатом. Оцениваются их возможности положительного воздействия на гемодинамику МКК, а именно на снижение сосудистого сопротивления и

давления в ЛА, положительное влияние на клинико-функциональный статус пациентов, возможности положительного ремоделирования правых отделов сердца и предотвращения прогрессирования ХСН. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 месяцев. Полученные данные обработаны современными статистическими методами.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ЛГ ПОСЛЕ ЛЁГОЧНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

3.1. Оценка частоты встречаемости резидуальной лёгочной гипертензии после лёгочной эндартерэктомии у пациентов ХТЭЛГ.

В рамках данного исследования была установлена связь с 278 пациентами, перенесшими операцию ЛЭЭ в разные годы (2004-2015 г.г.), что составило 97,8 % от общего количества выписанных (n=284).

Из 278 пациентов в исследование включено 62 пациента (22%), у которых после операции сохранялись клинические симптомы резидуальной лёгочной гипертензии 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. 216 пациентов не прошли скрининг по следующим причинам: 187 пациентов не имели на момент скрининга резидуальной ЛГ по данным ЭхоКГ; 16 пациентов отказались от участия в исследовании; 17 пациентов умерли в отдалённом послеоперационном периоде. Известно, что причинами смерти стали хроническая сердечная недостаточность, рецидивирующая ТЭЛА, геморрагический инсульт, онкологические заболевания и острый инфаркт миокарда. Подробный анализ летальности в отдалённом периоде наблюдения после ЛЭЭ не являлся целью данной работы.

У 50 пациентов после обследования, проведённого в НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина, по данным катетеризации правых отделов сердца, была подтверждена резидуальная ЛГ (критерии: ср.ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ЛСС ≥ 400 дин \times с \times см⁻⁵, ДЗЛА ≤ 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.12). Результаты данного исследования вполне согласуются с данными зарубежных экспертных центров [7,18, 26].

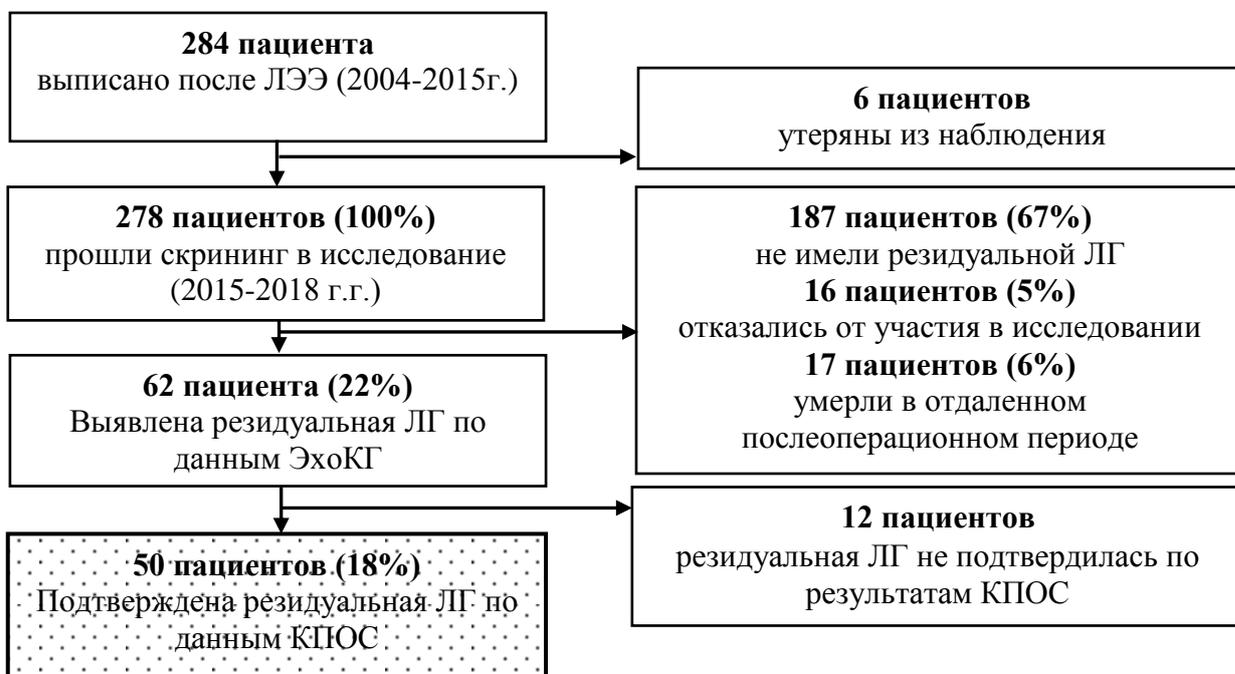


Рисунок 12. Оценка частоты резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, выполненных в центре хирургии аорты, периферических и коронарных артерий НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина в период с 2004 по 2015 г.г.

Резюме. Таким образом, при длительном диспансерном наблюдении за пациентами ХТЭЛГ после ЛЭЭ выявлено, что у 62 (22%) пациентов по данным ЭхоКГ определяется повышение СДЛА ≥ 45 мм рт.ст. Диагноз резидуальной ЛГ подтвердился по данным КПОС у 50 пациентов, из 278, доступных для обследования в отдалённом послеоперационном периоде, что составляет 18%. У всех пациентов резидуальной ЛГ сохраняются клинически значимые симптомы сердечной недостаточности.

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

Распределение пациентов в группы было достаточно однородным и практически не различалось по основным характеристикам (табл. 9). 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 ($p = 0,51$).

Таблица 9

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	$48,9 \pm 14,7$	$47,6 \pm 15,3$	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 \pm σ , медианы (25-75 процентиль).

Самой частой сопутствующей патологией в обеих группах были врождённые тромбофилии: у 24 (96%) пациентов в группе хирургического лечения и у 22 (88%) пациентов в группе терапии риоцигуатом. Второй по частоте сопутствующей патологией в обеих группах наблюдения были посттромбофлебитический синдром и варикозная болезнь нижних конечностей, которые встречались у 21 (84%) пациента в группе РЧА ЛА и у 23 (92%)

пациентов в группе терапии риоцигуата. Пациентов с хронической ИБС в группе РЧА ЛА было 3 (12%) в сравнении с 1 (4%) в группе медикаментозной терапии, разница оказалась не достоверной ($p = 0,15$). Пароксизмальная или постоянная форма фибрилляции предсердий встречалась одинаково часто в обеих группах: у 4 пациентов (16%) в группе РЧА ЛА и у 5 пациентов (20%) в группе терапии риоцигуатом. 3 пациента (12%) из группы РЧА ЛА и один пациент (4%) из группы терапии риоцигуатом ранее переносили ОНМК в анамнезе. ХОБЛ встречался у 3 (12%) пациентов в группе РЧА ЛА и у 4 (16%) пациентов в группе терапии риоцигуатом. Онкологические заболевания, диагностированные ранее, и на момент включения в исследование, были в стадии стойкой ремиссии, выявлены у 2 пациентов из группы РЧА ЛА (8%). Хроническая анемия выявлена у двух пациентов, по одному в каждой группе (4%).

Таким образом, достоверных различий по большинству признаков в обеих группах не было выявлено. В группе РЧА ЛА было больше пациентов с хронической ИБС и у 2 пациентов имелись онкологические заболевания в стадии ремиссии. Однако мы считаем, что в этом исследовании данные заболевания никак не повлияли на течение основного заболевания и результаты исследования в целом (табл.10).

Таблица 10

Сравнительная характеристика профиля сопутствующей патологии у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Препараты	Группа РЧА ЛА, n=25		Группа терапии риоцигуатом, n=25		p- уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
Врождённые тромбофилии	24	96%	22	88%	0,85
ПТФС, ВБН	21	84%	23	92%	0,74
ИБС	3	12%	1	4%	0,15
Пароксизмальная или постоянная ФП-ТП	4	16%	5	20%	0,91
ОНМК в анамнезе	3	12%	1	4%	0,35

ХОБЛ	3	12%	4	16%	0,79
Онкологические заболевания в анамнезе	2	8%	0	-	0,07
Хроническая анемия	1	4%	1	4%	>0,99

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

Клиническая картина резидуальной ЛГ в основном представлена характерными симптомами для ХТЭЛГ и сохраняющейся ХСН. Одышка, ограничивающая повседневную физическую активность, беспокоила всех пациентов (100%), чуть реже пациенты жаловались на усталость/слабость и учащенные сердцебиения (86% и 76% соответственно). Данная триада симптомов чаще всего встречается у пациентов ЛГ и ХСН. Боли в груди испытывали более половины пациентов (54%). Такие симптомы сердечной недостаточности, как отёки на нижних конечностях и боли в правом подреберье, встречались у 50% и 24% пациентов соответственно. Кровохарканье (3 пациента – 6%) и синкопальные состояния (1 пациент – 2%) встречались намного реже, но тоже были достаточно характерными для клинической картины резидуальной ЛГ (табл. 11).

Таблица 11

Сравнительная характеристика основных клинических симптомов у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Симптомы	Группа РЧА ЛА, n=25		Группа терапии риоцигуатом, n=25		p- уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
Одышка	25	100%	25	100%	1,00
Утомляемость и слабость	22	88%	21	84%	0,85
Сердцебиения	18	72%	20	80%	0,74
Боли в грудной клетке	15	60%	12	48%	0,83
Преходящие отеки на н/к	12	48%	13	52%	0,79
Дискомфорт в правом подреберье	7	28%	5	20%	0,82
Кровохарканье	2	8%	1	4%	0,89
Синкопальные состояния	0	-	1	4%	0,78

Примечание: данные представлены как количество n, %

ЭхоКГ выполнялась всем пациентам при включении в исследование для оценки структурно-функционального состояния сердца. Проводилась оценка давления в лёгочной артерии – СДЛА и ср.ДЛА, а также степень трикуспидальной недостаточности. Оценивались объёмные показатели и линейные размеры правых и левых отделов сердца и сократительная способность миокарда ПЖ и ЛЖ. 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.

СДЛА и ср.ДЛА были повышены в обеих группах наблюдения. СДЛА в группе РЧА ЛА было повышено до $55,4 \pm 13,8$ мм рт.ст., в группе сравнения до $56,3 \pm 10,7$ мм рт.ст. соответственно ($p = 0,88$). Ср.ДЛА в группе РЧА ЛА было $38,6 \pm 9,1$ мм рт.ст., в группе терапии риоцигуатом $37,6 \pm 10,3$ мм рт.ст. соответственно ($p = 0,74$). Трикуспидальная недостаточность выявлена у всех пациентов в обеих группах наблюдения: I / II / III степени - у 8(32%) / 14(56%) / 3(12%) пациентов в группе РЧА ЛА и у 5(20%) / 17(68%) / 3(12%) в группе терапии риоцигуатом. II степень недостаточности ТК (умеренная) в обеих группах встречалась наиболее часто. Среднее значение степени трикуспидальной недостаточности в группе хирургического лечения было $1,82 \pm 0,6$, в группе сравнения - $1,92 \pm 0,5$ ($p = 0,08$). КДО ПЖ был увеличен в обеих группах наблюдения: в первой группе этот показатель составил 72,4 (36,8; 105,2) мл, во второй - 70,4 (42,0; 98,5) мл ($p = 0,84$). В группе РЧА ЛА базальный диастолический размер ПЖ составил 5,2 (4,3; 7,1) см, в группе терапии риоцигуатом 5,1(3,9; 7,0) см ($p = 0,91$). Стенка ПЖ была утолщена (гипертрофирована) до 0,68 (0,49; 0,88) см в группе РЧА ЛА и до 0,69 (0,47; 0,93) см в группе сравнения соответственно, без достоверной разницы между группами ($p = 0,92$). Площадь ПП была увеличена до $27,4 \pm 9,3$ см² в первой группе и до $26,8 \pm 8,6$ см² в группе сравнения ($p = 0,86$).

Показатель ФИП ПЖ достоверно не отличался в обеих группах и составил $36,6 \pm 8,3\%$ в группе РЧА ЛА и $36,1 \pm 6,7\%$ в группе терапии риоцигуатом ($p = 0,90$). TAPSE в группе РЧА ЛА было ниже нормы и составил $1,50 \pm 0,29$ см, в группе терапии риоцигуатом – $1,47 \pm 0,25$ см ($p = 0,79$). Расширение правых камер сердца повлекло за собой смещение межжелудочковой перегородки, что привело к снижению наполнения ЛЖ, однако уменьшения его объема или снижения функции мы не наблюдали. В первой группе КДО ЛЖ составил $78,25 \pm 29,58$ мл, ФВ ЛЖ $61,5 \pm 7,8 \%$, во 2 группе - $76,63 \pm 22,87$ мл и $62,8 \pm 9,3$ мл соответственно (табл. 14). Диаметр ствола, главных - правой и левой ветвей ЛА был увеличен и составил в группе РЧА ЛА $3,95 / 2,93 / 2,74$ см и в группе терапии риоцигуатом $3,80 / 2,76 / 2,55$ см соответственно (табл. 12).

Таким образом, в нашем исследовании мы наблюдаем все характерные признаки ремоделирования правых отделов сердца на фоне сохраняющейся резидуальной ЛГ – дилатацию правых отделов сердца и снижение сократительной способности ПЖ, расширение крупных ветвей ЛА, без нарушения функции и объёмных показателей левых отделов сердца.

Таблица 12

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 (36; 105)	70 (42; 98)	0,84
Площадь ПП, см ²	$27,4 \pm 9,3$	$26,8 \pm 8,6$	0,86
Толщина стенки ПЖ, см	0,68 (0,49; 0,88)	0,69 (0,47; 0,93)	0,92
Фракционное измерение площади ПЖ (ФАС), %	$36,6 \pm 8,3$	$36,1 \pm 6,7$	0,90
Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), см	$1,50 \pm 0,29$	$1,47 \pm 0,25$	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 ± 7	56 ± 8	0,88
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	38 ± 9	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. Уровни СДЛА и ср.ДЛА до операции были сопоставимы в обеих группах: СДЛА в группе РЧА ЛА составило $56,8 \pm 15,4$ мм рт.ст., в группе риоцигуата $57,4 \pm 14,8$ мм рт.ст., $p = 0,94$, ср.ДЛА в первой группе равнялось $35,5 \pm 9,2$ мм рт.ст., во второй группе $36,9 \pm 8,7$ мм рт. ст. ($p = 0,84$). ДЗЛА в обеих группах также не отличалось, и составило $12,2 \pm 3,6$ мм для группы РЧА ЛА и $12,7 \pm 2,8$ мм рт.ст. для группы терапии риоцигуатом ($p = 0,90$). Сердечный выброс в обеих группах наблюдения не отличался: в группе РЧА ЛА сердечный выброс был равен $3,7 \pm 0,4$ л/мин., в группе терапии риоцигуатом $3,6 \pm 0,4$ л/мин. соответственно ($p = 0,87$). Сопротивление в сосудах МКК в первой группе составило $600,8 \pm 151,6$ дин×с×см⁻⁵, во второй - $593,4 \pm 170,5$ дин×с×см⁻⁵ ($p = 0,75$). Таким образом, статистически достоверных различий по всем основным показателям гемодинамики МКК между двумя группами не выявлено (табл. 13).

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

Параметры	Группа РЧА ЛА (n=25)	Группа терапии риоцигуатом (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 ⁻⁵	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. Известно, что NT-proBNP является диагностическим маркером сердечной недостаточности, использование которого считают важным инструментом при диагностике ХСН и прогнозе исходов. Кроме того, уровень NT-proBNP

значительно повышается при ЛГ любой этиологии. Патогенетическая роль NT-proBNP заключается в подавлении активности СНС, расслаблении гладких мышц сосудов и снижении давления крови и преднагрузки желудочков сердца. Таким образом, NT-proBNP является антагонистом циркулирующих в избытке гормонов у больных ХСН [105, 167]. Уровень NT-proBNP существенно не отличался в обеих группах наблюдения и был равен в группе РЧА ЛА $1596,8 \pm 870,4$ пг/мл, в группе риоцигуата – $1638,3 \pm 930,9$ пг/мл, $p = 0,83$ (табл. 14).

Таблица 14

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).

3.3. Анализ медикаментозной терапии, в т.ч. оценка частоты назначения ЛАГ-специфической терапии у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Все пациенты резидуальной ЛГ, включенные в исследование получали не прямые оральные антикоагулянты (НОАК). Большая часть пациентов принимали варфарин в соответствующей дозировке с достижением целевого уровня МНО 2,5-3,5: в группе РЧА ЛА варфарин принимали 23 пациента (92%), в группе терапии риоцигуатом – 24 (96%) соответственно. 3 пациента в группе РЧА ЛА (12%) и 1 пациент в группе сравнения (4%) по поводу сопутствующей

ИБС, стабильного течения заболевания, принимали дезагрегант. 3 пациента получали ривароксабан в дозе 15 мг/сутки, и были ранее переведены с варфарина на НОАК амбулаторно в связи с наличием малых кровотечений в анамнезе.

Все пациенты получали стандартную терапию ХСН, которая включала основные группы лекарственных препаратов: иАПФ и/или АРА, β -адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды. По поводу пароксизмальной ФП/ТП 5 пациентов получали амиодарон в поддерживающей дозе 200 мг/сутки. Шести пациентам, с целью контроля за частотой сердечных сокращений, был назначен ивабрадин в дозе 10 мг/сутки (по 5 мг 2 раза в день). Статины получали все пациенты с сопутствующим диагнозом ИБС (табл. 15). 5 пациентов (2 в группе РЧА ЛА и 3 в группе терапии риоцигуатом) получали антагонисты Са с целью коррекции артериального давления.

ЛАГ-специфические препараты принимали 8 пациентов, что составило 16% от всех, включённых в исследование пациентов. Все пациенты получали препарат группы ИФДЭ-5 - силденафил: 6 пациентов в дозе 60 мг/сутки (по 20 мг 3 раза в день) и 2 пациента в дозе 30 мг/сутки (по 10 мг 3 раза в день). Комбинацию из двух и более ЛАГ-специфических препаратов не получал ни один пациент. Статистически значимое различие объёма получаемой медикаментозной терапии пациентами исследуемых групп заключалось в приеме силденафила, который в бóльшем количестве принимали пациенты в группе терапии риоцигуатом.

Все пациенты, получавшие силденафил и рандомизированные в группу терапии риоцигуатом, прошли процедуру эскалации, с переходом на препарат исследования - риоцигуат. Согласно современным рекомендациям всем пациентам при смене терапии проведена оценка стратификация риска при ЛГ.

Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у пациентов
резидуальной ЛГ после ЛЭЭ

Препараты	Группа РЧА ЛА, n=25		Группа терапии риоцигуатом, n=25		p- уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
Варфарин	23	92	24	96	0,87
Прочие НОАК	2	8	1	4	0,74
Антиагреганты	3	12	1	4	0,55
Инг.АПФ/АРА II	23	92	22	88	0,85
В-блокаторы	17	68	13	52	0,36
Спиронолактон	21	84	22	88	0,85
Сердечные гликозиды	10	40	12	48	0,73
Мочегонные	24	96	22	88	0,62
Антиаритмические препараты	3	12	2	8	0,78
Антиангинальные препараты	4	16	2	8	0,37
Статины	8	32	5	20	0,26
Антагонисты Са	2	8	3	12	0,78
ЛАГ-специфические препараты					
Силденафил	2	8	6	24	<0,05

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

Резюме. Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что по данным ЭхоКГ помимо повышения давления в ЛА, как систолического, так и среднего, определяется нарушение структурно-функциональных показателей сердца – расширение полости ПЖ и ПП, снижение его сократительной способности (снижение ФИП и TAPSE), нарушение межжелудочкового взаимодействия, без нарушения функции ЛЖ. Вышеперечисленные изменения отражаются на клинико-функциональном состоянии пациентов. Наиболее частыми симптомами резидуальной ЛГ остаются одышка, утомляемость/слабость и сердцебиения, которые испытывают 100%, 86% и 76% пациентов соответственно. Большая часть пациентов ограничены в своей

физической активности и относятся ко II и III ФК ХСН по классификации NYHA – 41 (82%) пациент из 50-ти на момент включения в исследование. Все пациенты получают терапию антикоагулянтами и медикаментозную терапию ХСН. ЛАГ-специфические препараты получают лишь 8 (16%) пациентов, и ни у одного из них на момент включения в исследование не достигнуты ни гемодинамические, ни клинические цели лечения.

ГЛАВА 4. 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.

4.1. Осложнения в группе РЧА ЛА у пациентов резидуальной лёгочной гипертензией

Средняя продолжительность процедуры РЧА ЛА составила $74,3 \pm 13,5$ минут при среднем количестве радиочастотных воздействий 37 ± 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 ангиопульмонографии.

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%).

4.2. Переносимость медикаментозной терапии риоцигуатом у пациентов резидуальной лёгочной гипертензией

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). Серьёзных 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. Основным ориентиром при титрации дозы препарата служило артериальное давление: при снижении систолического АД до 90 мм рт. ст. доза препарата оставалась прежней, а в случае симптомной гипотонии доза риоцигуата уменьшалась на 0,5 мг на прием. 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.

8 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. 16).

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

Параметры	Группа РЧА ЛА, n=25	Группа терапии риноцигуатом, 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, медианы (25-75 процентиль).

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.

Резюме. Таким образом, в обеих группах серьёзных 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, $p = 0,86$

4.3. 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. 17).

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

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

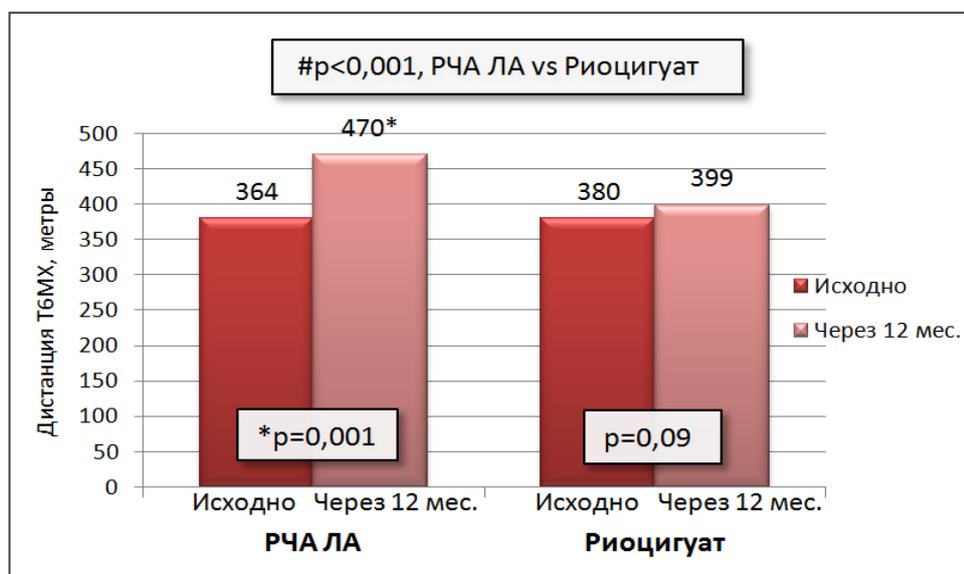
Резюме. Анализ летальности показал, что в группе РЧА ЛА умер один пациент за период наблюдения и 2 пациента умерли в группе терапии риоцигуатом. Причинами смерти во всех случаях стала прогрессирующая ХСН. Ни один из летальных исходов, по нашему мнению, не был связан с методом лечения, который был применён в исследовании к пациентам. Разница между группами по количеству летальных исходов была недостоверной ($p = 0,094$). В группе терапии риоцигуатом госпитализаций было значительно больше (всего 7) в сравнении с группой РЧА ЛА (всего 2). Разница между группами по числу госпитализаций была достоверной ($p = 0,046$).

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ЛГ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Сравнительная оценка динамики клинико-функциональных показателей 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 свидетельствуют 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 473,0 (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.13).



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

Рисунок 13. Сравнительная оценка динамики дистанции Т6МХ у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения.

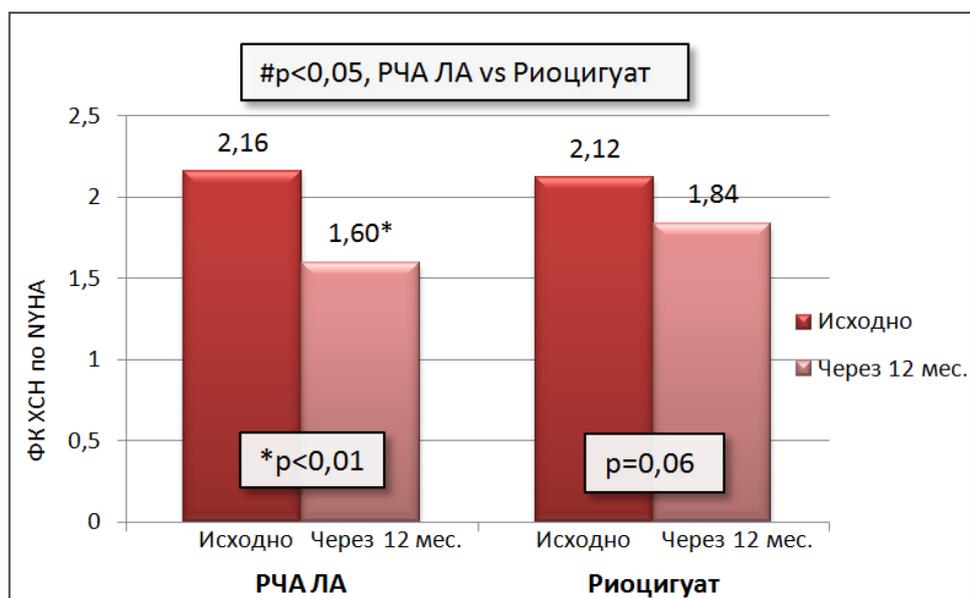
Индекс одышки по шкале Борг в группе РЧА ЛА на исходном этапе после выполнения Т6МХ составил $3,84 \pm 1,28$ балла, в группе терапии риоцигуатом $3,92 \pm 1,29$ балла соответственно, и был сопоставим при межгрупповом сравнении ($p = 0,84$). Через 12 месяцев в группе РЧА ЛА индекс одышки по шкале Борг 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.18).

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.14). 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 14. 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. 20).

Таблица 20

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)			р-уровень между группами
	Исходно	Через 12 мес.	р-уровень	Исходно	Через 12 мес.	р-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 ± σ. * p<0,05 в сравнении с исходными данными; # p< 0,05 при межгрупповом сравнении

Резюме. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии и хирургического и медикаментозного методов лечения на клинко-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.

5.2. 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 ± 135 дин \times с \times см $^{-5}$, тогда как в группе терапии риоцигуатом – 149 ± 73 дин \times с \times см $^{-5}$. Средняя разница между группами составила 109 дин \times с \times см $^{-5}$ (95% доверительный интервал [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 дин \times с \times см $^{-5}$ на каждые 10 дин \times с \times см $^{-5}$ от исходного уровня ЛСС. Этот эффект был менее выражен в группе терапии риоцигуатом, и составил – 2,4 дин \times с \times см $^{-5}$, тогда как в группе РЧА ЛА этот показатель был равен 4,1 дин \times с \times см $^{-5}$ на каждые 10 дин \times с \times см $^{-5}$ от исходного ЛСС ($p=0,0003$). Данные результаты показали, что применение РЧА ЛА эффективнее, чем терапия риоцигуатом снижает ЛСС, что статистически достоверно ($p<0,001$) (табл. 21, рис.15).

Таблица 21

Сравнительная оценка динамики легочного сосудистого сопротивления (первичной конечной точки) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Параметр	Группа РЧА ЛА			Группа терапии риоцигуатом			p-уровень между группами
	Исходно	Через 12 мес.	p-уровень	Исходно	Через 12 мес.	p-уровень	
Сопротивление сосудов МКК, дин \times с \times см $^{-5}$	600 ± 151	342 ± 127	$<0,001$	593 ± 170	444 ± 132	149 ± 73	$<0,001$
Снижение на каждые 10 дин \times с \times см $^{-5}$	$4,1$ дин \times с \times см $^{-5}$			$2,4$ дин \times с \times см $^{-5}$			$0,0003$ (тест Вальда)
Средняя разница между группами наблюдения	109 дин \times с \times см $^{-5}$ (ДИ 45-171)						$<0,001$

Примечание. Данные представлены в виде среднего \pm σ .

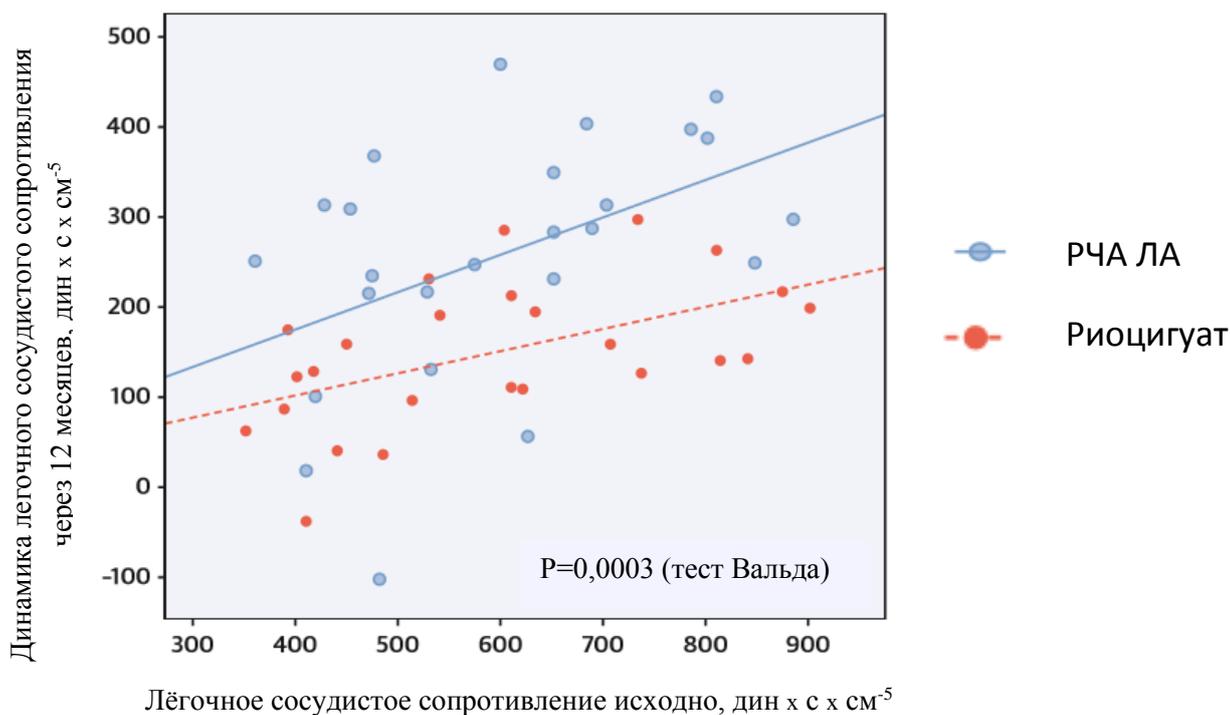


Рисунок 15. Динамика снижения лёгочного сосудистого сопротивления в группе РЧА ЛА (сплошная линия, синие точки) и в группе терапии риоцигуатом (пунктирная линия, красные точки) через 12 месяцев наблюдения.

Для оценки эффективности обоих методов лечения резидуальной ХТЭЛГ 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 ± 15 мм рт. ст. до 46 ± 14 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 ± 14 мм рт. ст. до 54 ± 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. 16, 17).

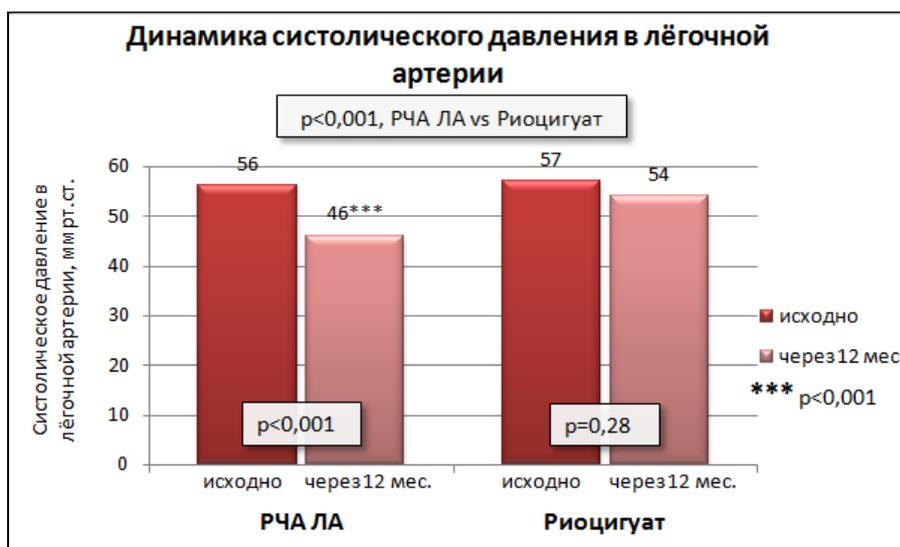


Рисунок 16. Сравнительная оценка динамики СДЛА (вторичной конечной точки) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

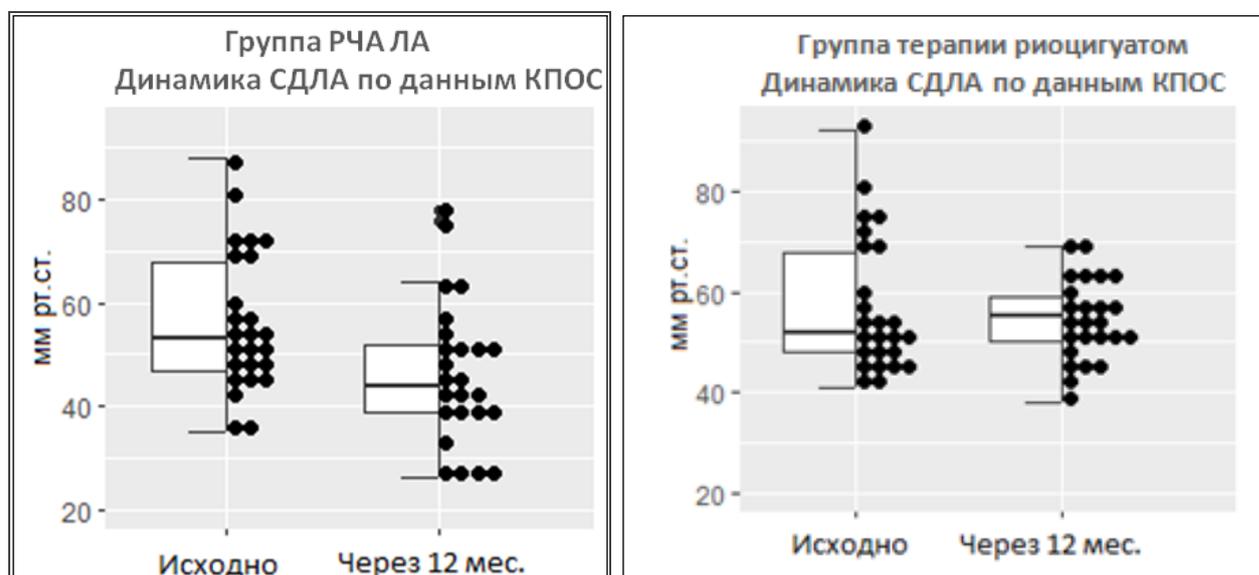


Рисунок 17. Сравнительная оценка динамики СДЛА (вторичной конечной точки) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Снижение ср.ДЛА ≥ 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 ± 9 мм рт. ст. до 24 ± 6 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 мм рт. ст. до 34 ± 6 мм рт. ст., $p = 0,24$. Разница между группами была достоверной, $p < 0,001$ (рис. 17, 18).

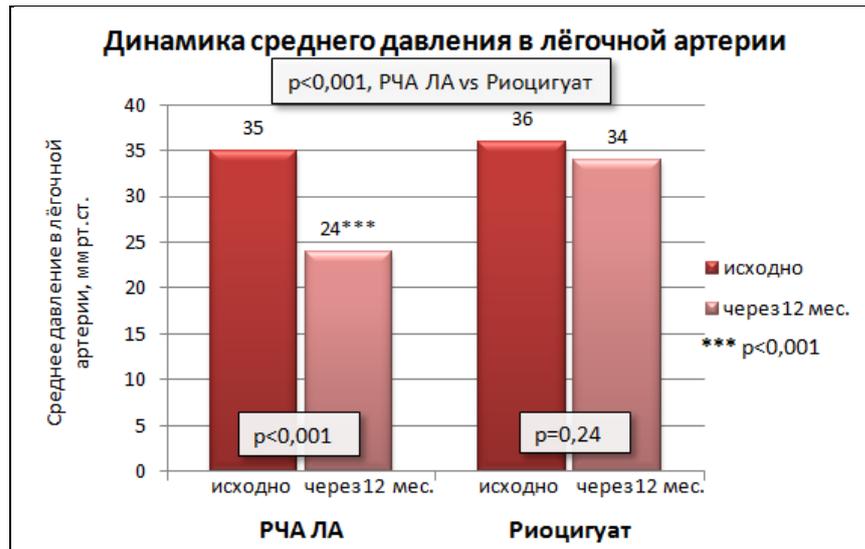


Рисунок 18. Сравнительная оценка динамики ср.ДЛА (вторичной конечной точки) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

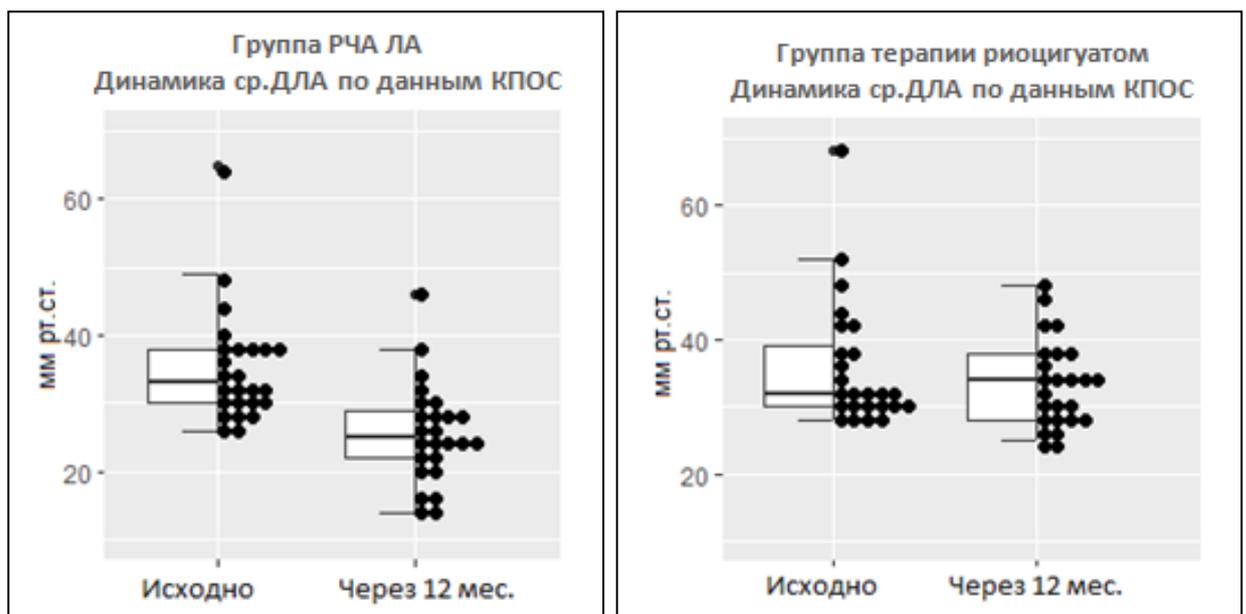


Рисунок 19. Сравнительная оценка динамики ср.ДЛА (вторичной конечной точки) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

В группе РЧА ЛА ДЗЛА снизилось с 12 ± 2 мм рт.ст. до 9 ± 2 мм рт.ст., $p < 0,04$, в группе медикаментозного лечения с 12 ± 1 мм рт.ст. до 11 ± 2 мм рт.ст., $p = 0,76$. Разница между группами оказалась статистически значимой, $p < 0,002$. Сердечный выброс в группе РЧА увеличился с $3,7 \pm 0,4$ л/мин. до $3,9 \pm 0,6$ л/мин. в группе РЧА ЛА, тогда как в группе терапии риоцигуатом увеличение СВ было минимальным с $3,6 \pm 0,4$ л/мин. до $3,7 \pm 0,5$ л/мин. ($p = 0,16$). В обеих группах разница оказалась недостоверной (рис. 20).

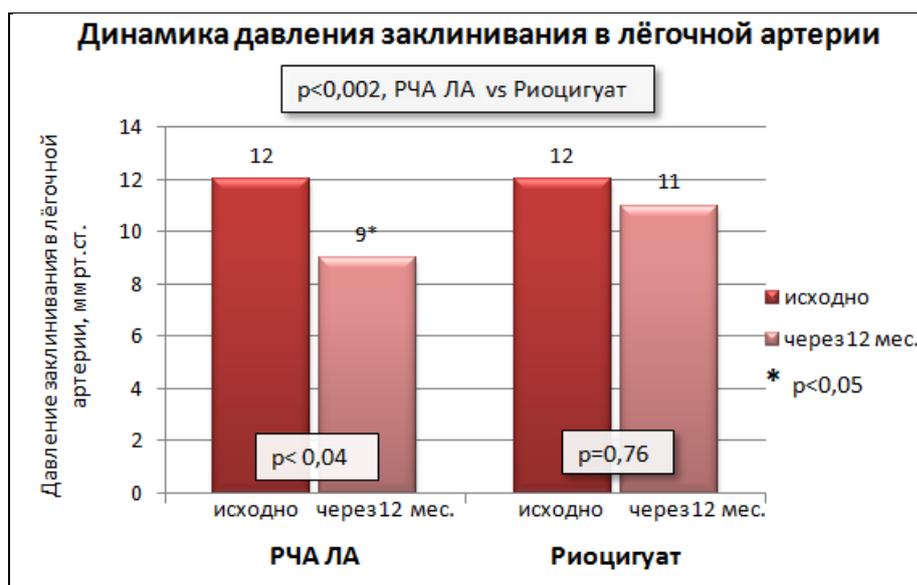


Рисунок 20. Сравнительная оценка динамики ДЗЛА у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

5.3. 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 ≥ 150 дин \times с \times см $^{-5}$, ср.ДЛА ≥ 10 мм рт.ст. и увеличением ТбМХ ≥ 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 (отношение шансов (ОШ) 8,6; 95% ДИ от 1,2 до 62,3; $p=0,03$). (табл. 22).

Таблица 22

Количество респондеров в каждой группе наблюдения

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 (%).

Резюме. 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 ХТЭЛГ. Количество респондеров в группе РЧА ЛА оказалось больше, разница между группами была статистически достоверной.

5.4. Влияние процедуры РЧА ЛА и терапии риоцигуатом на структурно–функциональное состояние сердца по данным ЭХО КГ через 12 месяцев наблюдения

Структурно-функциональное состояние правых отделов сердца является важным предиктором исхода у больных ХТЭЛГ. А одной из рекомендуемых целей лечения ЛГ любой этиологии, в т.ч. резидуальной ХТЭЛГ является нормализация размеров и функции правых отделов сердца по данным ЭХОКГ (положительное ремоделирование).

При проведении ЭхоКГ исходно в обеих группах наблюдалось расширение и увеличение объёмов правых отделов сердца (правого предсердия и правого желудочка), снижение систолической функции ПЖ, недостаточность трикуспидального клапана различной степени выраженности, повышение СДЛА и ср.ДЛА, функция и объём ЛЖ были сохранены. Достоверных различий в исходных показателях ЭхоКГ между группами выявлено не было (таблица 14). 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(36; 105) мл до 70(30; 98) мл, $p = 0,08$ и площади ПП с $27,4 \pm 9,3 \text{ см}^2$ до $26,8 \pm 8,6 \text{ см}^2$, $p = 0,69$, 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 $p = 0,54$ (табл.23).

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(42; 98) мл до 71 (40; 102) 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 (табл.23).

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 (табл.23 рис.21).

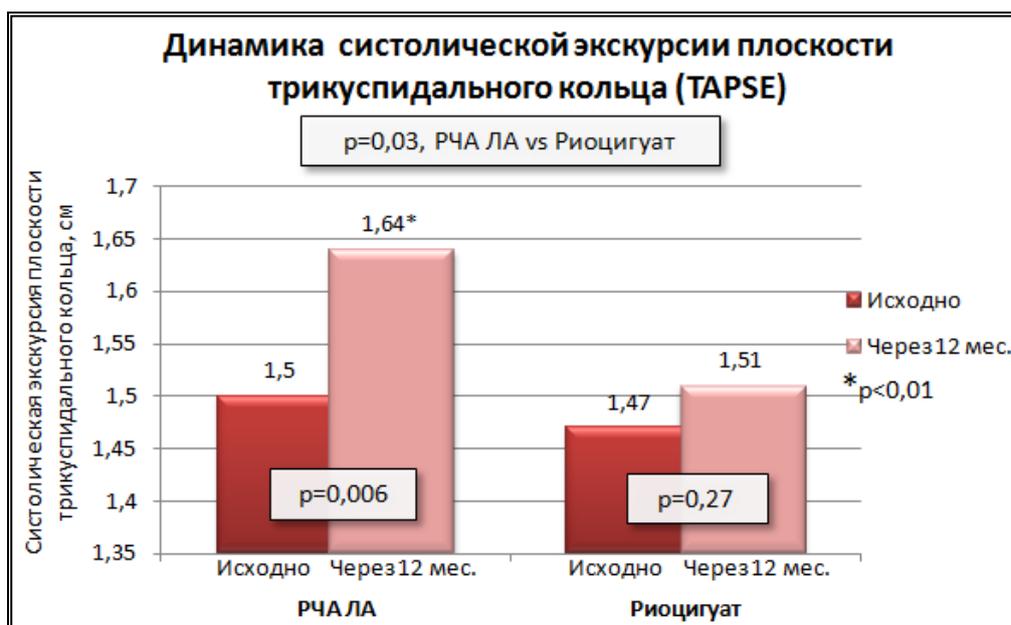


Рисунок 21. Сравнительная оценка динамики систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

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, $p < 0,001$ (табл. 23, рис.22).

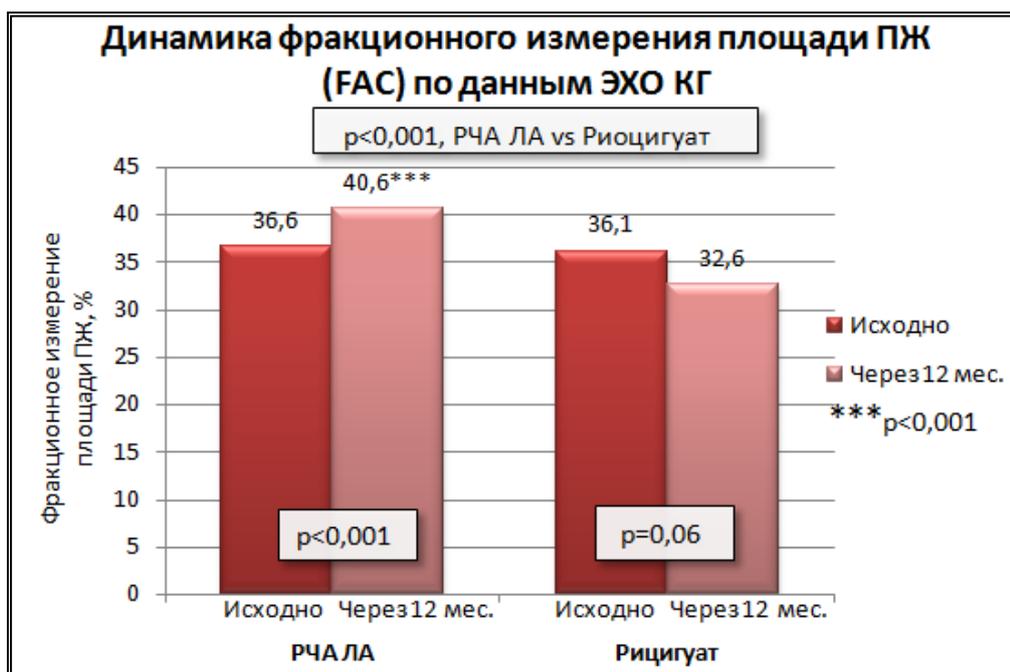


Рисунок 22. Сравнительная оценка динамики фракционного измерения площади ПЖ (FAC) у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения

Также в группе РЧА ЛА через 12 мес. после операции отмечено статистически значимое снижение СДЛА с 55 ± 7 мм рт.ст. до 43 ± 5 мм рт. ст., $p = 0,001$ и ср.ДЛА с 38 ± 9 мм рт.ст. до 27 ± 7 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 ± 8 мм рт.ст., а через 12 мес. лечения снизилось до 50 ± 5 мм рт.ст., с уровнем статистической значимости $p = 0,06$. Ср.ДЛА до лечения было 37 ± 9 мм рт.ст., а после лечения составило 32 ± 9 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, $p = 0,001$ (табл.23, рис.23, 24).

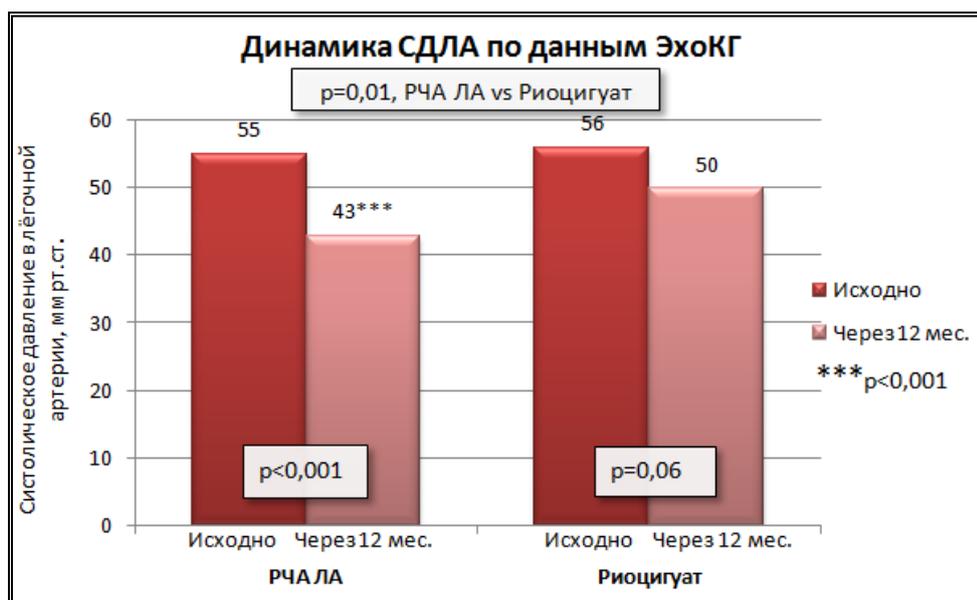


Рисунок 23. Сравнительная оценка динамики СДЛА у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения по данным ЭхоКГ

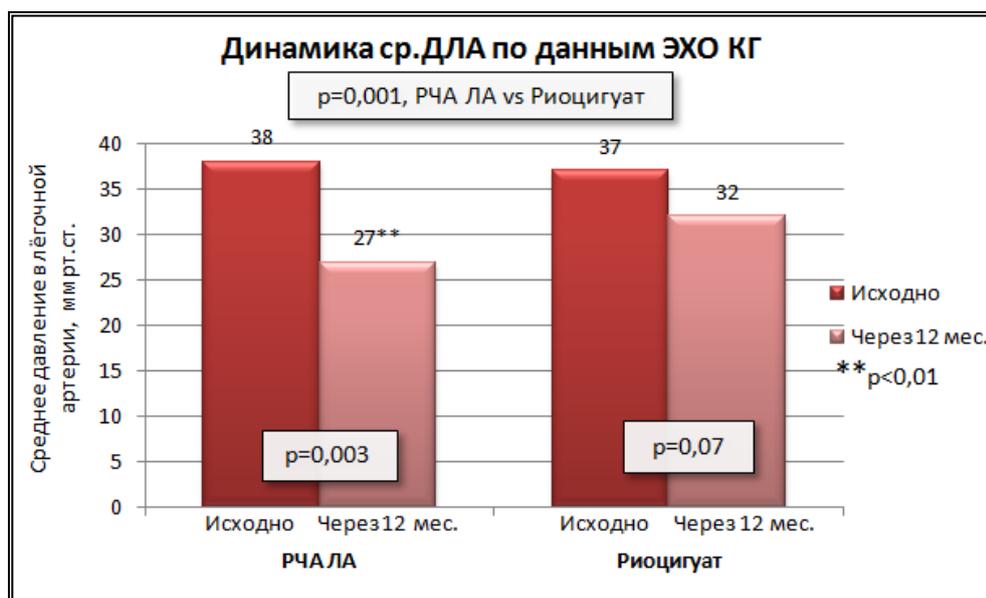


Рисунок 24. Сравнительная оценка динамики ср.ДЛА у пациентов резидуальной ЛГ через 12 месяцев после хирургического и медикаментозного методов лечения по данным ЭхоКГ

Уменьшение степени недостаточности трикуспидального клапана (среднее значение) в группе РЧА ЛА с $1,82 \pm 0,6$ до $1,68 \pm 0,6$, не достигло

статистической значимости ($p = 0,07$) через 12 мес. после операции. Такая же тенденция наблюдалась и в группе терапии риоцигуатом. Среднее значение степени трикуспидальной недостаточности с $1,92 \pm 0,5$ уменьшилось до $1,88 \pm 0,5$ и не достигло уровня значимости, $p = 0,09$ через 12 мес. лечения. Статистически значимой разницы между группами не обнаружено, $p = 0,08$ (табл.30).

Объём и функция ЛЖ практически не изменились через 12 мес. после РЧА ЛА. КДО ЛЖ с $78,2 \pm 29,5$ мл до операции увеличился до $78,9 \pm 19,3$ мл через 12 мес., с уровнем достоверности $p = 0,65$. ФВ ЛЖ до операции составила $61 \pm 7\%$, и $62 \pm 9\%$ через 12 мес. ($p = 0,44$). Диссинхрония МЖП до РЧА ЛА выявлена у 21(84%) пациента. Количество пациентов с диссинхронией МЖП через 12 мес. после операции уменьшилось до 18(72%) пациентов, но не достигло статистически значимого уровня, $p = 0,06$.

Ни объём, ни ФВ ЛЖ достоверно не изменились через 12 мес. и на фоне терапии риоцигуатом. КДО ЛЖ с $76,6 \pm 22,8$ уменьшился до $76,3 \pm 21,7$, $p = 0,83$. ФВ ЛЖ через 12 мес. лечения стала меньше чем до начала терапии риоцигуатом и составила $62 \pm 5\%$ на начальном этапе и $60 \pm 7\%$ чрез 12 мес., $p = 0,52$. Диссинхрония МЖП одинаково часто определялась до начала лечения и после 12 мес. терапии риоцигуатом – у 20 (80%) пациентов, $p > 0,99$. Сравнительный межгрупповой анализ не показал достоверной разницы ни в отношении КДО ЛЖ, $p = 0,61$, ни в отношении ФВ ЛЖ, где p -уровень составил 0,06 (табл.30).

Динамика ЭхоКГ показателей на фоне лечения через 12 месяцев наблюдения в обеих группах наблюдения

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	
Объёмные и функциональные показатели ПЖ и ПП							
Базальный диастолический размер ПЖ, см	5,2(4,3;7,1)	5,1(4,0;7,3)	0,72	5,1(3,9;7,0)	5,0(3,7;7,8)	0,85	0,32
Конечный диастолический объем ПЖ, мл	72(36;105)	70(30;98)	0,08	70(42;98)	71 (40;102)	0,66	0,75
Площадь ПП, см ²	27,4±9,3	26,8±8,6	0,69	26,8±8,6	26,2±8,2	0,74	0,89
Толщина стенки ПЖ, см	0,68(0,49;0,88)	0,64(0,43;0,75)	0,09	0,69(0,47;0,93)	0,64(0,50;0,86)	0,08	0,74
Фракционное измерение площади ПЖ (FAC), %	36,6±8,3	40,6±7,0**	<0,001	36,1±6,7	32,6±6,4	0,06	<0,05
Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), см	1,50±0,29	1,64±0,16*	0,006	1,47±0,25	1,51±0,21	0,27	0,03
Ствол легочной артерии, мм	3,95±0,7	3,90±0,6	0,73	3,80±0,5	3,84±0,4	0,84	0,36
Правая легочная артерия, мм	2,93±0,3	2,90±0,2	0,67	2,76±0,6	2,69±0,5	0,62	0,09
Левая легочная артерия, мм	2,74±0,3	2,68±0,3	0,54	2,55±0,4	2,53±0,3	0,74	0,45
СДЛА, мм рт.ст.	55±7	43±5**	<0,001	56±8	50±5	0,06	<0,01
Ср.ДЛА, мм рт.ст.	38±9	27±7*	0,003	37±9	32±9	0,07	<0,001
Степень трикуспидальной недостаточности							
I	8 (32%)	10(40%)	0,07	5 (20%)	6(24%)	0,63	0,07
II	14 (56%)	13(52%)	0,34	17 (68%)	16(64%)	0,74	0,53
III	3 (12%)	2(8%)	0,78	3 (12%)	3(12%)	0,92	0,72
Среднее значение степени трикуспидальной недостаточности	1,82±0,6	1,68±0,6	0,07	1,92±0,5	1,88±0,5	0,09	0,08
Объёмные и функциональные показатели ЛЖ							
Конечный диастолический объем, мл	78,2±29,5	78,9±19,3	0,65	76,6±22,8	76,3±21,7	0,83	0,61

Фракция выброса ЛЖ, %	61±7	62±9	0,44	62±5	60±7	0,52	0,06
Диссинхрония МЖП	21(84%)	18(72%)	0,06	20(80%)	20(80%)	>0,99	0,75

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

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – при сравнении с исходным значением внутри группы

Резюме. 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 ХТЭЛГ 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, $p=0,001$. Степень трикуспидальной недостаточности, а также объём ЛЖ в обеих группах наблюдения через 12 мес. уменьшились, но разница также была недостоверной. Что касается сократительной способности ЛЖ, то в группе РЧА ЛА ФВ ЛЖ увеличилась незначимо ($p=0,44$), а в группе терапии даже уменьшилась, но также не

достигла статистической значимости ($p=0,52$). Разница между группами через 12 мес. была недостоверной ($p=0,06$).

5.5. Клинический пример. Клинический случай применения РЧА ЛА у пациента резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.

Пациент Е., 47 лет поступил в отделение хирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России 10.09.2016 г. Диагноз: Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия. Состояние после хирургического лечения 05.07.2013 г. лёгочной тромбэндартерэктомии. Резидуальная лёгочная гипертензия. ХСН III ФК по NYHA. Посттромбофлебитический синдром. ХВН II ст.

Жалобы: одышка при незначительной физической нагрузке (подъём на 1-2 пролёта), выраженная слабость, учащённые сердцебиения при нагрузках, сухой кашель, периодически головокружения.

Анамнез заболевания: В 2005 году перенёс острую ТЭЛА, источник – глубокие вены нижних конечностей, с того времени беспокоит одышка с постепенным прогрессированием. В 2012 г. - присоединение декомпенсированной правожелудочковой сердечной недостаточности (выраженная одышка, сердцебиения, в т.ч. в покое, отёки, увеличение печени, акроцианоз). Обследован в Областной клинической больнице г. Екатеринбург. По данным МСКТ-ангиопульмографии выявлена окклюзия правой ЛА, стенозы и окклюзия нижнедолевой ветви левой ЛА. Признаки выраженной ЛГ по данным ЭХО КГ: СДЛА 92 мм рт.ст., ср.ДЛА 49 мм рт.ст., увеличение правых отделов сердца. Верифицирован диагноз ХТЭЛГ, и пациент после заочного консультирования направлен в клинику Мешалкина. Госпитализирован в НМИЦ 20.06.2013 г. Выполнено обследование. ЭХО КГ: СДЛА 84 мм рт. ст., ср.ДЛА 50 мм рт. ст., недостаточность трикуспидального клапана III ст., ФИП 20%, TAPSE 1,0 см, ФВ ЛЖ 61 %. Показатели гемодинамики МКК при катетеризации правых отделов сердца: ДЛА

96/45/64 мм рт.ст., ДЗЛА 15 мм рт.ст., сердечный выброс 4,2 л/мин., ЛСС 933 дин×с×см⁻⁵. Ангиопульмонография: тромбоз правой ЛА, стенозы и окклюзии сегментарных ветвей левой ЛА. Клинико-функциональный статус: ХСН ФК III по NYHA. Дистанция Т6МХ - 220 метров. Диагноз ХТЭЛГ, проксимальная форма подтверждён. Мультидисциплинарной комиссией определены показания к хирургическому лечению, выполнению ЛЭЭ. 05.07.2013 г. успешно выполнена операция ЛЭЭ. 6 дней после операции пациент провёл в ОРИТ, выписан на 18 день после операции в стабильном состоянии. Назначена антикоагулянтная терапия варфарином с контролем МНО. ЭХО КГ при выписке: ср.ДЛА 29 мм рт.ст., ФИП 36%, TAPSE 1,6 см. Клинико-функциональный статус пациента при выписке: ХСН ФК II по NYHA. Дистанция Т6МХ - 330 м (рис.25).



Рисунок 25. Фото тромбов, которые были удалены у пациента Е., 47 лет во время операции лёгочной эндартерэктомии.

Рецидив клиники ХСН через полтора года после ЛЭЭ, с января 2015 г. По данным ЭХО КГ амбулаторно определяется повышение СДЛА до 57 мм рт

ст. Повторно госпитализирован в НМИЦ в 2016 г. ЭХО КГ: СДЛА 65 мм рт.ст., ср.ДЛА 38 мм рт. ст., ФИП 28%, TAPSE 1,4 см. АПГ: признаков тромбоза главных, долевых, сегментарных ветвей ЛА нет, признаки лёгочной гипертензии. КПОС: ср.ДЛА – 45 мм рт.ст., ЛСС - 552 дин×с×см⁻⁵. Клинико-функциональный статус - ФК III ХСН по NYHA. Дистанция Т6МХ составила 290 метров (рис.26).

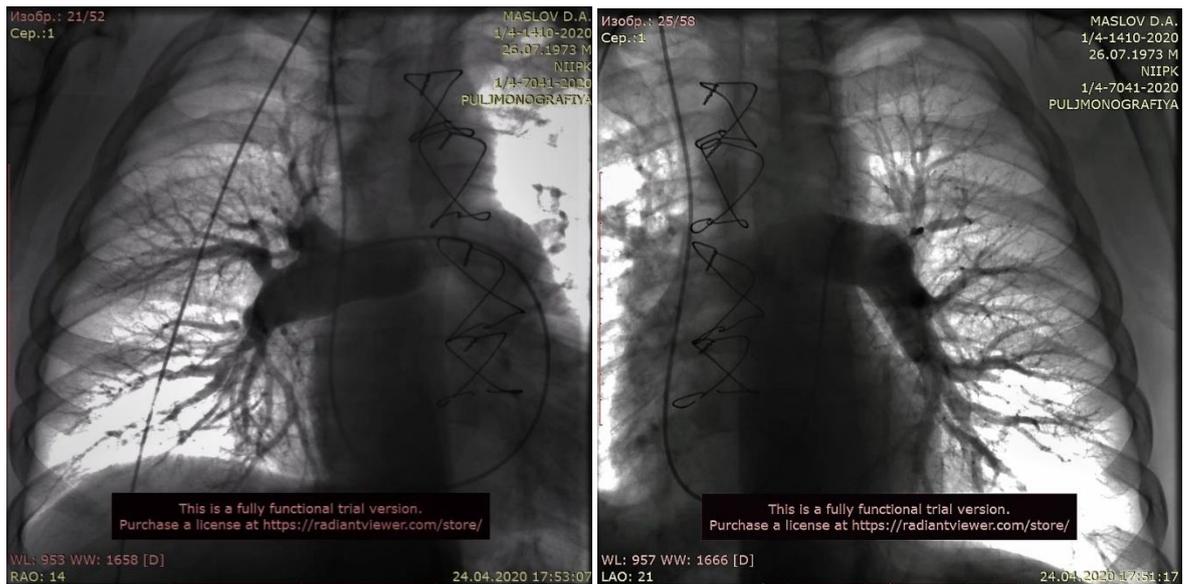


Рисунок 26. Результаты ангиопульмонографии пациента Е., 47 л. Диагноз: резидуальная ЛГ.

Пациент соответствовал критериям включения, и у него не было ни одного критерия исключения, и был включен в данное исследование после подписания информированного согласия. Методом рандомизации был определен в группу хирургического лечения - РЧА ЛА (рис.27, 28).

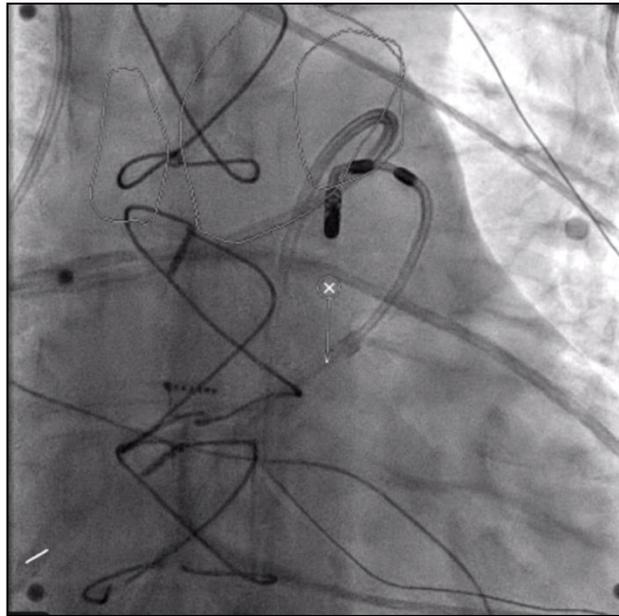


Рисунок 27. Положение катетера во время радиочастотной абляции легочной артерии.

10.09.2016 г. успешно выполнена РЧА ЛА. Осложнений не было. Общее время операции составило 92 минуты. Выписан на 4 день после операции.



Рисунок 28. Трёхмерная реконструкция ВОПЖ, правой и левой ЛА. Финальный вид абляционного воздействия. Белые линии обозначают места планируемого воздействия на вегетативные ганглии. Оранжевые точки обозначают места выполненной абляции. Желтая стрелка – вектор 3D-

моделирования. Катетер, с помощью которого проводились радиочастотные воздействия.

На контрольном визите через 12 месяцев выполнено обследование, которое продемонстрировало улучшение, как гемодинамических показателей, так и функционального статуса пациента. Кроме этого, по данным ЭхоКГ выявлено улучшение функции правого желудочка и уменьшение размеров правых отделов сердца. КПОС: ср.ДЛА 33 мм рт.ст., ЛСС 360 дин \times с \times см⁻⁵. ЭХО КГ: ср.ДЛА 29 мм рт.ст., ФИП 34%, TAPSE 1,6 см. Клинико-функциональный статус пациента: ХСН ФК II по NYHA. Дистанция Т6МХ составила 390 м.

Данный клинический пример демонстрирует, что РЧА ЛА является безопасным и эффективным методом лечения резидуальной ЛГ у пациентов ХТЭЛГ после ЛЭЭ, приводит к улучшению показателей гемодинамики МКК и вызывает положительное ремоделирование ПЖ, тем самым останавливает дальнейшее прогрессирование ХСН.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данное исследование является первым 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.

Основным выводом нашего исследования является то, что методика РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ является эффективным методом лечения заболевания и приводит к более выраженному снижению сосудистого сопротивления и давления в МКК через 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом. У пациентов, рандомизированных в группу РЧА ЛА, через 12 месяцев после операции отмечается более выраженное снижение ЛСС (первичная конечная точка исследования), чем у пациентов, получающих терапию риоцигуатом. Средняя разница между группами по данному показателю составляет $109 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ($p = 0,001$). Также в группе РЧА ЛА наблюдается более выраженное снижение СДЛА и ср.ДЛА (вторичные конечные точки исследования), со средним межгрупповым различием снижения – $8,0 \text{ мм рт.ст.}$ для обоих показателей ($p < 0,001$).

В задачи исследования входила оценка частоты развития резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ, изучение влияния исследуемых методов лечения на показатели гемодинамики МКК при КПОС, клинико-функциональный статус пациентов и уровень биохимических маркёров крови, структурно-

функциональное состояние сердца по данным ЭхоКГ, а также оценка безопасности обоих методов лечения. Для решения поставленных задач в настоящее исследование включались ретроспективная и проспективная части.

ХТЭЛГ является редким отдалённым осложнением после острой ТЭЛА, которое характеризуется быстрым прогрессированием с исходом в тяжёлую ХСН и неблагоприятным прогнозом [115, 209, 64, 92, 164, 95, 193, 194]. В отличие от всех остальных форм ЛГ, основным методом лечения ХТЭЛГ является хирургический. ЛЭЭ признана экспертами «золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ, и в большинстве случаев приводит к нормализации основных показателей гемодинамики МКК, останавливает прогрессирование ХСН, улучшает клинико-функциональный статус пациентов и выживаемость в отдалённом послеоперационном периоде [138, 163, 57, 171, 76, 111, 172, 49, 50].

На сегодняшний день самым большим хирургическим опытом лечения ХТЭЛГ обладают врачи из госпиталя г. Сан Диего, США (M. Madani at al.), которые опубликовали результаты хирургического лечения и длительного наблюдения за пациентами ХТЭЛГ за 12 лет (более 2700 оперированных пациентов). В раннем послеоперационном периоде у большинства пациентов наблюдается снижение ЛСС с $861,2 \pm 446,2$ до $94,8 \pm 204,2$ дин \times с \times см $^{-5}$, $p < 0,001$ и ср.ДЛА с $45,5 \pm 11,6$ до $26,0 \pm 8,4$ мм рт.ст., $p < 0,001$ и отмечается улучшение гемодинамики правых и левых отделов сердца [163].

Результаты ведущих российских сердечно-сосудистых хирургов, занимающихся хирургическим лечением пациентов ХТЭЛГ, сопоставимы с результатами операций, выполненных в крупных зарубежных кардиохирургических центрах. Так, по данным 10-летнего наблюдения за 169 пациентами после ЛЭЭ (А.М. Чернявский, 2016г.) показано, что уже на госпитальном этапе после ЛЭЭ статистически значимо снижается сопротивление сосудов МКК с $539,66 \pm 120,59$ дин \times с \times см $^{-5}$ до $101,39 \pm 89,20$ дин \times с \times см $^{-5}$ ($p < 0,001$) и ср.ДЛА по данным КПОС с 47 мм рт.ст. до 33 мм

рт.ст., $p < 0,001$, улучшаются показатели внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ. Наблюдается положительное влияние ЛЭЭ на клинико-функциональный статус пациентов, что выражается в приросте дистанции Т6МХ в 2,25 раза и в снижении среднего ФК ХСН (NYHA). Доказано, что данный эффект устойчив и сохраняется через 10 лет после операции у большинства пациентов [57, 58].

Положительное влияние хирургического лечения на отдалённый прогноз и выживаемость пациентов показано во всех долгосрочных наблюдениях за пациентами ХТЭЛГ после ЛЭЭ. Отдалённая выживаемость пациентов после ЛЭЭ (360 пациентов) и пациентов с дистальной формой заболевания (144 пациента), которым назначалось консервативное лечение в связи с невозможностью выполнить ЛЭЭ, оценивалась группой учёных из Китая в течение 15 лет. В результате этого наблюдения было установлено, что 10-тилетняя выживаемость после ЛЭЭ составила 94,6%, а 15-тилетняя - 91%. У пациентов с дистальным типом поражения (группа консервативного лечения) выживаемость была существенно ниже и составила 71,7% и 29,5% соответственно [118].

В ряде случаев, в том числе при несвоевременной диагностике, хирургическое лечение предпринимается в тот момент, когда происходят необратимые вторичные морфологические изменения в дистально расположенных сосудах МКК (дистальная микроваскулопатия), которые являются основной причиной сохранения ЛГ в отдалённом послеоперационном периоде. Резидуальная ЛГ остаётся одной из самых значимых проблем у пациентов, перенесших ЛЭЭ, и является не только наиболее частой причиной периоперационной смертности во многих центрах, но и значительно ухудшает отдалённый прогноз после операции [163, 57, 171, 76, 111, 132, 223, 76, 214].

Центр кардиохирургии аорты, коронарных и периферических артерий НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина обладает достаточно большим опытом хирургического лечения ХТЭЛГ. Операция ЛЭЭ выполняется в центре с 2004

года. На первом этапе нашего исследования (ретроспективная часть) был проведён подробный анализ частоты резидуальной ЛГ у прооперированных пациентов. В анализ были включены 284 пациента ХТЭЛГ, которым в период с 2004 г. по 2015 г. была выполнена операция ЛЭЭ. Было выяснено, что у 50 из 278 доступных для контакта пациентов в отдалённом послеоперационном периоде сохраняется резидуальная ЛГ по данным КПОС, что составило 18%.

Среди причин сохранения ЛГ после операции, все исследователи указывают в первую очередь, дистальную микроваскулопатию, наличие которой до операции определить практически невозможно. Реже, причинами сохранения ЛГ являются недостаточное удаление тромботических масс во время операции, а также рецидивирующий характер ТЭЛА.

Всем пациентам, включённым в данное исследование, проведено подробное обследование - МСКТ с контрастированием ЛА, двухэтапная сцинтиграфия лёгких, АПГ, и подтверждено, что основной причиной сохранения ЛГ является дистальная микроваскулопатия, а не прочие причины, о которых упоминалось выше. Полученные данные сопоставимы с результатами исследований других авторов, опубликованных ранее в медицинской литературе. По данным литературы, у 10-40% больных сохраняются резидуальная гипертензия МКК, которая в последующем является ведущей причиной низкого качества жизни и неблагоприятного отдалённого прогноза [171, 76, 111, 132, 223, 76, 214].

Так в исследовании D.Jenkins at al. при наблюдении за 314 пациентами после ЛЭЭ в течение 5 лет было продемонстрировано, что у 69 % пациентов произошло значительное снижение ср.ДЛА с 48 ± 12 до 22 ± 10 мм рт.ст., $p < 0,001$. Однако у 31% пациентов отмечалась резидуальная ЛГ (ср.ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.). Пациенты первой группы демонстрировали значительно лучшую переносимость физических нагрузок и уменьшение симптомов ХСН в сравнении с пациентами второй группы. Кроме того, в группе 1 не было пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в сравнении с группой 2 (0% против 25%, $p < 0,001$). В исследовании E.Mayer and

W.Klepetko также говорится о том, что одним из важнейших осложнений после ЛЭЭ является резидуальная ЛГ, которая наблюдается примерно у 10% пациентов [76, 111].

Все исследователи говорят о важности длительного наблюдения за пациентами после ЛЭЭ. Результаты крупнейшего проспективного исследования Великобритании, 2017 г. (J.Cannon, D.Jenkins, J.Pepke-Zaba) говорят о необходимости систематического и долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими ЛЭЭ, с использованием именно инвазивных методов исследования (катетеризации правых отделов сердца) для более точной оценки результатов лечения. Такая тактика ведения пациентов позволяет своевременно выявлять пациентов резидуальной ЛГ и назначать им дополнительное лечение.

На следующем этапе данной работы исследованы клинические и гемодинамические характеристики, уровень биомаркёров крови, структурно-функциональное состояние сердца у пациентов резидуальной ЛГ, и далее проведена оценка объёма и качества лечения на этапе включения в исследование.

В начале исследования состояние пациентов расценено как среднетяжелое и тяжелое, что свидетельствовало о неудовлетворительном эффекте хирургического лечения. У всех пациентов сохранялись и прогрессировали симптомы ХСН, выявлено снижение толерантности к физическим нагрузкам по данным Т6МХ и повышение уровня NT-proBNP. Все жалобы, которые беспокоили пациентов до хирургического лечения, присутствовали у пациентов резидуальной ЛГ в отдалённом послеоперационном периоде и существенно ограничивали физическую активность в повседневной жизни.

При включении в исследование основная часть пациентов была отнесена ко II и III ФК ХСН согласно классификации NYHA – 38 пациентов (74%), и только 12 пациентов (26%) принадлежали к I ФК ХСН по NYHA. Пациенты с IV ФК в исследовании не встречались. Средняя дистанция Т6МХ на начальном этапе исследования составила 380 метров. Уровень NT-proBNP на

момент начала исследования был повышен и составил в среднем 1607 ± 900 пг/мл.

Структурно-функциональные изменения сердца по данным ЭхоКГ выявлены практически у всех пациентов. В условиях сохраняющейся перегрузки давлением выявлена гипертрофия (толщина миокарда ПЖ – 0,7 см) и дилатация ПЖ (базальный диастолический размер ПЖ - 5,2 (4,3;7,1)), увеличение конечного диастолического объема ПЖ – 103 мл², а также увеличение объема ПП - 27,4 мл². О снижении сократительной способности миокарда ПЖ свидетельствовали сниженные показатели ФИП ($36,6 \pm 8,3\%$) и TAPSE ($1,50 \pm 0,29$ см), которые фиксировались у большинства пациентов. У 41 (82%) пациентов наблюдалось нарушение межжелудочкового взаимодействия за счет диссинхронии МЖП. Сократительная способность ЛЖ была в норме. II степень трикуспидальной недостаточности встречалась наиболее часто и составила 62 % - у 31 пациента.

Гемодинамические параметры МКК по данным КПОС указывали на умеренный характер ЛГ. СДЛА в среднем составило 56 ± 15 мм рт. ст., ср.ДЛА равнялось 35 ± 9 мм рт.ст., ЛСС в среднем было 600 ± 151 дин \times с \times см⁻⁵, ДЗЛА 12 ± 2 мм рт.ст., сердечный выброс равен $3,7 \pm 0,4$ л/мин.

«Клинический портрет» пациента резидуальной ЛГ, представленный в данном исследовании, характеризуется не только сохранением нарушений гемодинамики в МКК (повышением ДЛА и ЛСС). Он сочетает в себе также прогрессирование симптомов ХСН с характерными жалобами и повышением уровня NT-proBNP, снижение функционального статуса (превалирование сердечной недостаточности II и III ФК по классификации NYHA, снижение дистанции Т6МХ), а также структурно-функциональные изменения ПЖ по данным ЭхоКГ (дилатация и снижение сократительной способности).

Результаты данного исследования полностью сопоставимы с работами зарубежных коллег. По литературным данным, пациенты резидуальной ЛГ (ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.) после ЛЭЭ имеют более низкий уровень

переносимости физических нагрузок, у них сохраняются симптомы сердечной недостаточности. Это, по мнению ряда специалистов, говорит о плохом прогнозе при естественном течении заболевания, и свидетельствует о необходимости коррекции резидуальной ЛГ.

Часть экспертов придерживается мнения, что умеренная резидуальная ЛГ (ср.ДЛА 25-29 мм рт. ст.) при удовлетворительном самочувствии пациента, не требует дополнительной коррекции, в частности назначения ЛАГ-специфических препаратов. И приводят в пользу своего мнения тот факт, что отдалённая выживаемость этих пациентов не отличается от выживаемости пациентов с нормальными цифрами ср.ДЛА после хирургического лечения. Таких пациентов некоторые исследователи предпочитают наблюдать в динамике без назначения ЛАГ-специфических препаратов.

Так, J.Cannon et al. опубликовали данные, в которых говорится о том, что только 49 % пациентов нормализовали ср.ДЛА после ЛЭЭ (группа 1), тогда как 51% пациентов имели ср.ДЛА выше 25 мм рт.ст. (группа 2). При этом клинико-функциональный статус улучшился сразу после операции у всех пациентов в группе 1 и у большинства пациентов в группе 2, а 3-летняя выживаемость составила 90% в обеих группах. По мнению J.Cannon et al. бессимптомные пациенты с умеренной резидуальной ЛГ, со ср.ДЛА 25-29 мм рт.ст. должны наблюдаться в динамике и им не показана дополнительная терапия, тогда как пациенты со ср.ДЛА 30 мм рт. ст. и выше, а также пациенты, у которых при динамическом обследовании через 3, 6 и 12 месяцев после операции и далее выявлены симптомы ХСН и дисфункция ПЖ являются претендентами на лечение ЛАГ-специфическими препаратами даже при умеренной степени ЛГ [76].

Часть специалистов настаивают на продолжении лечения сразу после операции и назначают ЛАГ-специфические препараты до выписки пациента из стационара. Другая часть предпочитает отказаться от лечения резидуальной ЛГ сразу после хирургического лечения, признавая тот факт, что после операции происходит дальнейшее снижение ДЛА и положительное

ремоделирование сосудистого русла лёгких и правых камер сердца, и настаивают на повторной оценке гемодинамических параметров МКК через 3, 6 и 12 месяцев после ЛЭЭ инвазивным методом, и только после этого принимают решение о начале ЛАГ-специфической терапии.

Отсутствие общепринятых рекомендаций по лечению резидуальной ЛГ ведёт к тому, что подходы к лечению сильно различаются. Основные вопросы касаются не только отбора пациентов и оптимальных сроков для начала терапии резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, но и выбора метода лечения. Возможно, этим и объясняется низкий процент назначения ЛАГ-специфических препаратов таким пациентам.

Лечение пациентов резидуальной ЛГ состоит из назначения поддерживающей терапии ХСН, антикоагулянтов и препаратов патогенетической ЛАГ-специфической терапии. Надо отметить, что на момент включения в исследование все пациенты получали препараты поддерживающей терапии. Все пациенты без исключения принимали антикоагулянты (варфарин или пероральные антикоагулянты). Препараты патогенетической ЛАГ-специфической терапии в данном исследовании получали лишь 8 пациентов (16%). В результате данного исследования выявлен низкий процент назначения ЛАГ-специфических препаратов пациентам резидуальной ЛГ, и соответственно никто из них не достиг целей лечения.

Данные медицинской литературы подтверждают наши результаты. Результаты международного регистра ($n = 679$) говорят о том, что фармакотерапия ЛАГ-специфическими препаратами назначается всего 38% пациентам в момент установления диагноза ХТЭЛГ, при этом частота назначений в разных странах колеблется от 2,2 до 88,9%. По данным российского регистра всего 66-68% пациентов ЛГ получают специфическую терапию. Чаще всего из этой группы препаратов назначается силденафил, что согласуется с данными международных и национального регистров, в 49% и 51,6% соответственно [49, 50, 24, 142, 134, 90, 43].

В клинической практике часто встречаются пациенты ХТЭЛГ, которые, несмотря на терапию ИФДЭ-5 или АРЭ не достигают цели лечения, что требует усиления ЛАГ-специфической терапии. Вопрос о возможности замены патогенетической терапии на препарат из группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы является актуальным в настоящее время, особенно у пациентов ХТЭЛГ. Риоцигуат - новый препарат из этой группы, одобренный для лечения пациентов неоперабельной или персистирующей/резидуальной формой ЛГ, что основано на обширной доказательной базе РКИ. Данные крупных исследований последних лет (RESPITE, CAPTURE, СТЕРН EAS) подтвердили возможность успешного перехода с терапии ИФДЭ-5 и АРЭ на терапию риоцигуатом пациентов ХТЭЛГ, в случаях недостаточного ответа на терапию прежними препаратами [33]. В связи, с чем мы посчитали возможным перевести часть пациентов, участвующих в исследовании, с монотерапии ИФДЭ-5 или АРЭ на терапию риоцигуатом.

В данной работе, в обеих группах наблюдения осложнений тяжелой степени, угрожающих жизни больного, связанных с применением исследуемых методов лечения не выявлено. Все предыдущие исследования подтверждают безопасность РЧА ЛА и минимальное количество осложнений, которыми этот метод сопровождается [81, 79, 241]. В нашей работе также подтверждена безопасность методики, тем не менее, осложнения встречались. Надо помнить, что процедура РЧА ЛА является инвазивной и несёт определённые риски. А пациенты резидуальной ЛГ, получающие постоянную антикоагулянтную терапию и имеющие генетически обусловленные нарушения гемостаза, относятся к группе высокого риска развития кровотечений при выполнении сосудистого доступа. В данной работе у двух пациентов, по одному в каждой группе, во время выполнения РЧА ЛА и при выполнении sham-процедуры феморальным доступом возникла паховая гематома в месте внутривенного доступа, что составило 4% в каждой группе. У пациента в группе РЧА ЛА

выявлена артерио-венозная фистула, потребовавшая повторного хирургического вмешательства – ушивания. Во втором случае, у пациента, в группе терапии риоцигуатом, наложение давящей повязки привело к остановке кровотечения. Таких осложнений как перфорация ЛА, аневризма ветвей ЛА, гемоперикард после радиочастотного воздействия на стенку ЛА не зарегистрировано. В группе РЧА ЛА не выявлено случаев рецидивирования тромбоэмболии ЛА, ни сразу после операции, ни в отдаленном послеоперационном периоде через 12 месяцев. Все исследования РЧА ЛА (PADN-1 фаза I и II, PADN-5) также сообщают о низкой частоте непосредственных периоперационных осложнений, отсутствии сосудистых осложнений в раннем и отдалённом послеоперационном периодах.

У 2 пациентов (8 %) в группе РЧА ЛА в процессе выполнения РЧ-воздействия, возник болевой синдром в грудной клетке, который в большинстве случаев проходил сразу после окончания РЧ-воздействия, что согласуется с данными литературы. Chen S. et al. сообщают, что основным побочным эффектом процедуры РЧА ЛА стали боли за грудиной, в 71,2% случаев (n = 47). Однако переносимость этих болевых ощущений была хорошей, и ни в одном случае не понадобилось назначения седативных и обезболивающих препаратов. Те же авторы в более раннем исследовании PADN-1, фаза 1 (13 пациентов ИЛАГ), сообщают об одном случае интенсивной боли в груди, вызванной процедурой РЧА ЛА, в момент РЧ-воздействия, из-за чего операция была прекращена.

Во время РЧ-воздействия в нашем исследовании наблюдались вагусные реакции, главным образом, в виде возникновения брадиаритмий. У 8 пациентов (32%) развилась преходящая синусовая брадикардия или кратковременные эпизоды асистолии, которые лечили кратковременной желудочковой электрокардиостимуляцией с ЧСС 70 в мин. в эндокардиальном варианте. Все нарушения проводимости прошли после окончания радиочастотного воздействия, не отражались на показателях гемодинамики и больше не повторялись в послеоперационном периоде.

Исследование PADN-1 фаза II также сообщает об одном случае синусовой брадикардии, которая прошла через 3 минуты после прекращения РЧ-воздействия.

Самым частым осложнением в группе терапии риоцигуатом в данной работе была гипотония - у 5 пациентов (20%), которая не позволила титровать дозу риоцигуата до максимальной, но и не потребовала прекращения лечения. Вторым по частоте осложнением был диспепсический синдром у 3 пациентов (12%). В 1 случае (4%) возникло кровохарканье. Надо отметить, что все осложнения возникали на первом этапе лечения (первые 8 недель), т.е. в период титрации дозы препарата. И ни в одном из случаев в течение 12 месяцев наблюдения не потребовалось отменять риоцигуат.

Исследования CHEST-1 и CHEST-2 с наиболее длительным периодом наблюдения за пациентами, получавшими риоцигуат, подтверждают наши данные. В рамках этих исследований 171 пациент принимали лечение более двух лет, и за время наблюдения только 5% пациентов были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями и побочными эффектами, что говорит о хорошей переносимости риоцигуата. Наиболее часто встречались такие осложнения, связанные с приемом препарата, как головокружение (11%), диспепсия (8%) и гипотония (5%). Было зарегистрировано 7 (3%) синкопальных состояний, 4 (2%) лёгочных кровотечения, не связанных с приемом препарата.

M. van Thor et al. в своей работе оценивали безопасность долгосрочной терапии риоцигуатом у 36 пациентов неоперабельной и резидуальной ЛГ. 24 пациента (67%) испытали по крайней мере одно нежелательное явление во время лечения. Гипотензия и тяжелая одышка возникли соответственно у 6 (17%) и 1 (3%) пациентов, из которых 2 (6%) прекратили прием риоцигуата по причине развития нежелательных явлений. Распространёнными нежелательными явлениями были диспепсия (25%), головная боль (22%), инфекция верхних дыхательных путей (17%), головокружение (14%), анемия (11%). В данном исследовании ни у одного из пациентов не зафиксированы

такие нежелательные явления как обморок, кровохарканье и острая правожелудочковая недостаточность [232].

Таким образом, одним из выводов данной работы является то, что в общей сложности количество пациентов с осложнениями в группе РЧА ЛА было 11(44%). Все осложнения были кратковременны, и быстро регрессировали после завершения процедуры. Что подтверждает гипотезу о безопасности процедуры РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ. В группе терапии риоцигуатом в основном, осложнения были связаны с побочными действиями препарата (количество пациентов с осложнениями и побочными эффектами составило 10 (40%)).

Далее в нашей работе были оценены клинические исходы. Малое количество пациентов с летальным исходом в отдаленном периоде наблюдения ($n = 3$) в данном исследовании накладывает ограничение не выше 15% на мощность соответствующих статистических методов для выявления предикторов летальности в отдаленном периоде. Поэтому, поиск предикторов летальности в нашем исследовании не проводился.

В данном исследовании летальность составила три пациента: один пациент в группе РЧА ЛА (4%) и два пациента в группе терапии риоцигуатом (8%). При сравнительном анализе достоверной разницы между группами по данному показателю не выявлено, $p = 0,094$. Все летальные исходы, по нашему мнению, не связаны с выполнением процедуры РЧА ЛА или приемом риоцигуата, а обусловлены прогрессированием основного заболевания, исходной тяжестью состояния пациентов и наличием тяжёлой сопутствующей патологии.

Причинами летальных исходов в нашем исследовании была прогрессирующая ХСН в двух случаях (по одному случаю в каждой группе наблюдения). Оба пациента были пожилого возраста, с тяжелой сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Ещё одна пациентка, 46 лет в группе терапии риоцигуатом умерла в стационаре через 8

месяцев после начала терапии риоцигуатом. Причиной смерти стала прогрессирующая ХСН.

Полученные данные полностью согласуются с ранее опубликованными данными. Анализ причин летальности в исследованиях РЧА ЛА у пациентов ЛГ разной этиологии (проф. Chen at al., PADN-1, PADN-5) показал, что основными причинами летальных исходов в периоде наблюдения являются прогрессирующая ХСН и рецидивирующая ТЭЛА. Так в исследовании PADN-1, фаза II (n = 66) сообщается о 8 летальных исходах, в 5 из которых причиной летального исхода была ХСН, в трёх оставшихся случаях причинами летальных исходов были геморрагический инсульт, септический шок и политравма, полученная в автомобильной аварии. В исследовании PADN-5 (n = 98) в течение 6 месяцев, в группе РЧА ЛА зарегистрировано 3 летальных исхода: 2 пациента умерли от ХСН и 1 пациент от рецидивирующей ТЭЛА. В группе фиктивной sham-процедуры + силденафил летальных исходов было вдвое больше – 6. 5 пациентов умерли от прогрессирующей ХСН и 1 пациент от рецидивирующей ТЭЛА. В этом исследовании клинических ухудшений было зарегистрировано больше во второй группе наблюдения 20(40%) и всего 8 (16,7%) в группе РЧА ЛА, p = 0,018 [81, 79, 241].

M. van Thor at al. оценивали долгосрочную эффективность риоцигуата у 36 пациентов с неоперабельной (92%) и резидуальной ЛГ (8%). Средняя продолжительность терапии риоцигуатом составила 2,3 года \pm 1,2 года. Выживаемость больных и выживаемость без событий клинического ухудшения через 3 года после начала терапии риоцигуатом составили 94 и 78% соответственно. Надо отметить, что большинство событий клинического ухудшения пришлось на первый год приема риоцигуата [232].

По результатам нашего исследования в группе РЧА ЛА 2 пациента (8%) госпитализированы в стационар по месту жительства по поводу прогрессирующей ХСН. В одном случае пациент выписан с положительной

динамикой после консервативного лечения, во втором случае наступил летальный исход.

В группе терапии риоцигуатом 7 пациентов (28%) за период наблюдения госпитализированы в стационары. У 6 пациентов причиной госпитализации послужила прогрессирующая ХСН, 5 из них выписаны домой после консервативного лечения, в двух случаях наступил летальный исход. Обращает внимание, что в группе терапии риоцигуатом число госпитализаций было существенно больше, чем в группе РЧА ЛА. Разница между группами по числу госпитализаций была достоверной ($p = 0,046$).

Подробный анализ причин госпитализаций в группе терапии риоцигуатом показал, что пациенты резидуальной ЛГ по-прежнему представляют собой очень сложную категорию пациентов для врачей амбулаторного звена здравоохранения. Определенные трудности вызваны также отсутствием опыта применения ЛАГ-специфических препаратов, в частности риоцигуата у врачей, не работающих в экспертных центрах и кабинетах ЛГ. Основная часть госпитализаций в группе терапии риоцигуатом пришлась на первые два месяца лечения, т.е. на период титрации дозы препарата. В случае развития побочных эффектов риоцигуата, подробно описанных в инструкции к препарату, таких как артериальная гипотензия или диспепсия, а также в случае нарастания признаков ХСН (одышка, симптомы задержки жидкости, снижение толерантности к физической нагрузке), амбулаторные врачи предпочитают госпитализировать пациентов резидуальной ЛГ в стационар вместо того, чтобы самостоятельно управлять дозой риоцигуата или усилить терапию ХСН. Кроме того, высокая настороженность развития повторных тромбоэмболических событий у пациентов резидуальной ЛГ является дополнительной причиной для госпитализаций данной категории пациентов.

Тем не менее, данное исследование было рандомизированным, и мы получили достоверную разницу по числу госпитализаций при межгрупповом сравнении в пользу группы РЧА ЛА ($p = 0,046$).

Впервые положительное влияние процедуры РЧА ЛА на гемодинамические и клинические показатели у пациентов ИЛАГ было продемонстрировано профессором Chen S., et al. в пилотном исследовании PADN-1 (2013 г.). В этом исследовании 13 пациентам с диагнозом ИЛАГ была выполнена процедура РЧА ЛА [81, 79, 241]. Технический успех операции (критерий успеха - снижение ср.ДЛА > 10 мм рт.ст.) составил 92%. Через 3 месяца наблюдения у пациентов в группе РЧА ЛА в отличие от группы контроля отмечалось достоверное снижение гемодинамических показателей МКК и рост толерантности к физическим нагрузкам по данным Т6МХ. В исследовании PADN-1 (фаза I) впервые было продемонстрировано, что РЧА ЛА является эффективной технологией в лечении пациентов ИЛАГ. Однако ряд ограничений, а именно отсутствие рандомизации, небольшое количество включённых в исследование пациентов и короткий период наблюдения, не позволили авторам исследования получить убедительные данные об эффективности новой методики лечения пациентов ИЛАГ.

Исследования методики РЧА ЛА продолжились, и в 2015 г. были опубликованы результаты II фазы исследования PADN-1, вновь продемонстрировавшие положительные гемодинамические и клинические эффекты применения РЧА ЛА у пациентов ЛГ. В этом исследовании приняли участие 66 пациентов ЛГ различной этиологии, в т.ч. 9 пациентов ХТЭЛГ (13,6%). Технический успех процедуры составил 93,9%. Через 12 мес. после РЧА ЛА наблюдалось достоверно значимое снижение основных показателей гемодинамики МКК (СДЛА, ср.ДЛА и ЛСС). Дистанция Т6МХ достоверно увеличилась в среднем на 94 метра. В 62,3% случаев удалось достигнуть снижения функционального класса ЛГ. В течение всего периода наблюдения частота развития неблагоприятных событий, связанных с прогрессированием ЛГ и ХСН, составила 15,2% (включая 6 смертей). Необходимо отметить, что в данном исследовании были включены пациенты ЛГ различной этиологии, и во всех группах наблюдалось достоверно значимое снижение гемодинамических и клинических параметров после РЧА

ЛА, что позволило авторам говорить об универсальности такого патогенетического механизма как симпатикотония при ЛГ любой этиологии [79].

В следующее проспективное многоцентровое рандомизированное исследование PADN-5 [241]. было включено 98 пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ, обусловленной патологией левых камер сердца (ср.ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА ≥ 15 мм рт.ст. и ЛСС ≥ 3 ед. Вуда). Гипотеза авторов исследования строилась на возможности воздействия на обратимый прекапиллярный компонент комбинированной ЛГ. 48 пациентам была выполнена РЧА ЛА, 50 пациентам — фиктивная процедура (sham-procedure). Этой же группе назначался силденафил. Через 6 мес. наблюдения в группе РЧА ЛА было отмечено достоверное увеличение дистанции Т6МХ на 83 метра, в группе фиктивного вмешательства в сочетании с терапией силденафилом дистанция выросла на 15 м (95% ДИ: 38,2 – 98,8; $p < 0,001$). Аналогичные данные были получены в отношении ЛСС. РЧА ЛА привела к существенному снижению среднего ЛСС с $6,38 \pm 3,19$ до $4,18 \pm 1,51$ ед. Вуда ($p < 0,01$), в то время как в группе фиктивного вмешательства снижения ЛСС не отмечалось. Впервые в данном исследовании было сделано важное предположение о том, что РЧА ЛА приводит к положительному ремоделированию камер сердца. После проведения РЧА ЛА наблюдалось достоверное снижение уровня ДЗЛА с $22,2 \pm 6,6$ мм рт. ст. до $16,1 \pm 6,2$ мм рт.ст ($p < 0,013$) что авторы связали с возможным положительным влиянием операции на ремоделирование левого желудочка (уменьшение его размеров и нормализации межжелудочкового взаимоотношения).

Железнев С. И., Богачев-Прокофьев А.В. и др. (2015 г.) представили результаты конкомитантной аблации ганглионарных сплетений лёгочной артерии у пациентов с пороками митрального клапана, осложнёнными высокой лёгочной гипертензией при операциях на открытом сердце [4]. В группе РЧА ЛА коррекция порока МК происходила после эпикардальной

аблации ганглионарных сплетений ЛА, что увеличило время ИК на основном этапе операции приблизительно на 15 мин., и никак не отразилось на течении послеоперационного периода. В этом исследовании не было осложнений, связанных с процедурой РЧА ЛА, и летальных исходов. При анализе данных у 14 пациентов в группе РЧА ЛА в сочетании с протезированием/пластикой МК, в раннем послеоперационном периоде отмечено значимое снижение СДЛА и ср.ДЛА ($p < 0,001$). В группе изолированной хирургической коррекции порока МК также отмечено значимое снижение СДЛА ($p < 0,001$), однако снижение ср.ДЛА не достигло статистической значимости ($p = 0,881$). В группе пациентов с сочетанной РЧА ЛА не было необходимости в назначении ЛАГ-специфических препаратов (ингаляции оксида азота), что требуется рутинно пациентам с высокой ЛГ для предотвращения и лечения послеоперационных лёгочных гипертензивных кризов. Таким образом, продемонстрированы преимущества сопутствующей РЧА ЛА в лечении ЛГ при пороках МК.

Эффективность риоцигуата у пациентов ХТЭЛГ оценивалась в исследованиях CHEST-1 и CHEST-2, включавших неоперабельных пациентов или пациентов с персистирующей и/или рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ. В исследование был включен 261 пациент с различной степенью тяжести заболевания со средней дистанцией Т6МХ $150-450 \pm 347$ м. Наблюдалось улучшение гемодинамических параметров в группе риоцигуата по сравнению с плацебо: статистически значимое снижение ЛСС в среднем на $246 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ($p < 0,0001$), снижение ср.ДЛА в среднем на $5,0 \text{ мм рт.ст.}$ ($p < 0,0001$) и увеличение СИ на $0,47 \text{ л/мин/м}^2$ ($p < 0,0001$) [212, 121, 120, 139].

Основным результатом нашего исследования является то, что методика РЧА ЛА у пациентов с резидуальной ЛГ показала достоверно более эффективные результаты лечения, чем терапия риоцигуатом. При оценке параметров гемодинамики МКК через 12 месяцев наблюдения в группе РЧА ЛА было продемонстрировано значительное снижение гемодинамических

показателей, чем в группе терапии риоцигуатом, и разница между группами была достоверной. Среднее снижение ЛСС (первичная конечная точка исследования) в группе РЧА ЛА составило 258 ± 135 дин \times с \times см $^{-5}$, тогда как в группе терапии риоцигуатом - 149 ± 73 дин \times с \times см $^{-5}$. Средняя разница между группами составила 109 дин \times с \times см $^{-5}$ и была статистически достоверной ($p = 0,001$). Статистически достоверная межгрупповая разница была продемонстрирована также для СДЛА, ср.ДЛА и ДЗЛА (вторичные конечные точки исследования). В группе РЧА ЛА отмечалось значительное снижение СДЛА в среднем на $9,7$ мм ($p = 0,01$) и ср.ДЛА в среднем на $9,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Среднее межгрупповое различие снижения систолического ДЛА и ср.ДЛА составило $8,0$ мм рт. ст. для обоих показателей и было статистически достоверным ($p < 0,001$). В группе терапии риоцигуатом данные показатели снизились несущественно – среднее снижение СДЛА – на $2,8$ мм рт.ст., и среднее снижение ср.ДЛА - на $2,2$ мм рт. ст., $p = 0,28$ и $p = 0,24$ соответственно. В группе РЧА ЛА ДЗЛА снизилось с 12 ± 2 мм рт.ст. до 9 ± 2 мм рт.ст., в группе медикаментозного лечения с 12 ± 1 мм рт.ст. до 11 ± 2 мм рт.ст., разница между группами оказалась статистически значимой, $p = 0,002$. Сердечный выброс в группе РЧА ЛА увеличился с $3,7 \pm 0,4$ л/мин. до $3,9 \pm 0,6$ л/мин. ($p = 0,08$), но не достиг статистической значимости, тогда как в группе терапии риоцигуатом увеличение сердечного выброса было минимальным с $3,6 \pm 0,4$ л/мин. до $3,7 \pm 0,5$ л/мин. ($p = 0,16$). В обеих группах разница оказалась недостоверной.

Результаты данного исследования говорят о том, что применение процедуры РЧА ЛА эффективнее, чем терапия риоцигуатом улучшает гемодинамические параметры МКК, что статистически достоверно при оценке основных показателей через 12 месяцев наблюдения. У пациентов резидуальной ЛГ препараты ЛАГ-специфической терапии демонстрируют менее выраженный положительный эффект лечения, чем у пациентов ИЛАГ. Возможно, это связано с тем, что дисфункция эндотелия, являясь основным механизмом патогенеза при ИЛАГ, при ХТЭЛГ сочетается с другим

патогенетическим процессом: хроническим тромбозом ЛА. К тому же во время операции ЛЭЭ происходит удаление тромботических масс вместе с интимальным слоем лёгочных артерий, что может наносить дополнительную травму эндотелию и еще больше нарушать его функцию. В связи, с чем воздействие ЛАГ-специфических препаратов у пациентов резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ не имеет такого эффекта, как при других формах ЛГ.

Не исключено также, что применение 3D-навигации при выполнении РЧА ЛА обеспечило нам более точное, стабильное и безопасное радиочастотное воздействие на определенные точки ЛА в области вегетативных ганглиев, повысив эффективность и безопасность методики.

При оценке тех или иных исследований мы сталкиваемся с разными результатами эффективности процедуры РЧА ЛА в виду небольшого опыта применения и отсутствия единого определения эффективности процедуры. В ранее проведенных исследованиях PADN-1 (фаза I и II), PADN-5 авторы сообщают о высоком техническом успехе процедуры РЧА ЛА от 92 до 93,9% согласно принятому критерию успеха - снижение ср.ДЛА > 10 мм рт.ст.

В нашем исследовании пациентами, ответившими на лечение (респондерами), были определены пациенты с функциональным и клиническим улучшением, а именно с уменьшением ЛСС ≥ 150 дин \times с \times см $^{-5}$, ср.ДЛА ≥ 10 мм рт.ст. и увеличением теста 6МХ $\geq 20\%$ в сравнении с исходными данными. Результаты исследования показали, что в группе РЧА ЛА вероятность положительного ответа на лечение была в 8 раз выше, чем в группе терапии риоцигуатом (отношение шансов (ОШ) 8,6; 95% ДИ от 1,2 до 62,3; $p = 0,03$). В группе РЧА ЛА 52% пациентов соответствовали критериям респондеров, тогда как в группе медикаментозной терапии респондеров было только 12%, разница между группами была статистически достоверной ($p = 0,005$).

Данное исследование продемонстрировало, что процедура РЧА ЛА в сравнении с терапией риоцигуатом через 12 месяцев наблюдения приводит к более выраженному улучшению клинико-функционального состояния

пациентов, снижению биомаркёров ХСН и положительному ремоделированию правых отделов сердца.

В группе РЧА ЛА отмечалось объективное улучшение толерантности к нагрузке по динамике Т6МХ. Через 12 месяцев наблюдения выявлен прирост дистанции Т6МХ с 380 (315; 450) метров до 470 (340; 510) метров ($p = 0,001$), т.е. на 110 (50; 135) метров. Тогда как, в группе терапии риоцигуатом прирост в дистанции Т6МХ был меньше, с 380 (315; 420) м до 399 (320; 460) метров ($p = 0,09$), т.е. на 20 (10; 80) метров. Разница между группами составила 71 м и была достоверной (95% ДИ: от 13 до 129) м, $p = 0,03$.

Известно, что уровень NT-proBNP у пациентов ЛГ любой этиологии играет ключевую роль в определении выраженности ремоделирования ПЖ, тяжести состояния и прогноза пациентов. В нашем исследовании продемонстрировано достоверное снижение уровня NT-proBNP в обеих группах лечения через 12 месяцев наблюдения. В группе РЧА ЛА отмечалось снижение уровня NT-proBNP с 1596 ± 870 пг/мл до 984 ± 369 пг/мл (среднее различие внутри группы 632 (95% ДИ, 394–871) пг/мл, $p < 0,001$). В группе терапии риоцигуатом также отмечалось значимое снижение уровня NT-proBNP с 1638 ± 930 пг/мл до 1320 ± 364 пг/мл (средняя различие внутри группы 176 (95% ДИ, 50–303) пг/мл, ($p = 0,008$)). Более выраженное снижение продемонстрировано в группе РЧА ЛА - среднее различие между группами составило 427 (95% ДИ, от 12 до 842) пг/мл, $p = 0,04$.

В нашем исследовании была проведена оценка клинико-функционального статуса пациентов. В начале исследования большинство пациентов в обеих группах наблюдения находились во II и III ФК. Через 12 месяцев наблюдения было выявлено достоверное снижение ФК СН в группе РЧА ЛА с $1,96 \pm 0,72$ ФК до $1,52 \pm 0,69$ ($p < 0,01$), и менее выраженное не достигающее достоверного уровня снижение ФК ХСН в группе терапии риоцигуатом с $2,0 \pm 0,70$ до $1,88 \pm 0,70$ ($p = 0,06$). При межгрупповом анализе выявлены достоверные различия по ФК СН между первой и второй ($p < 0,05$).

Таким образом, оба метода лечения резидуальной ХТЭЛГ: и РЧА ЛА, и терапия риоцигуатом в перспективе могут останавливать прогрессирование правожелудочковой сердечной недостаточности, стабилизируя состояние больных, но в данном исследовании, в группе РЧА ЛА этот эффект был достоверно выше, чем в группе терапии риоцигуатом в течение 12 месяцев наблюдения.

Полученные результаты согласуются с литературными данными. Впервые положительное влияние процедуры РЧА ЛА на клинико-функциональный статус пациентов ИЛАГ было продемонстрировано проф. Chen at al. в исследовании PADN-1 (фаза I). Через 3 мес. наблюдения после выполнения РЧА ЛА 13 пациентам ИЛАГ, отмечался рост дистанции Т6МХ с 324 ± 21 метров до 491 ± 38 метров ($p = 0,004$). NT-proBNP достоверно снизился через 3 мес. с 2005 ± 442 пг/мл до 822 ± 201 пг/мл ($p = 0,003$).

Следующие исследования по изучению влияния процедуры РЧА ЛА у пациентов ЛГ различной этиологии (PADN-1 (фаза II) и PADN-5) подтвердили первоначальные выводы. Во II фазу исследования PADN-1 вошли 66 пациентов, в т.ч. 9 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, которым была выполнена РЧА ЛА. Через 6 месяцев дистанция Т6МХ достоверно увеличилась в среднем на 94 ± 73 метра ($p < 0,001$). Уровень NT-proBNP снизился с 2229 ± 2922 нг/мл до 917 ± 947 нг/мл в течение 1 года наблюдения ($p < 0,001$). В течение 6-месячного наблюдения ФК СН по ВОЗ улучшился у 42 пациентов (63,6%); среди 56 пациентов, выживших в течение 1 года, средний ФК ВОЗ составил $2,7 \pm 0,6$ в начале исследования и $1,9 \pm 0,7$ через 12 месяцев наблюдения после РЧА ЛА ($p < 0,001$).

В исследовании PADN-5 ($n = 98$) через 6 мес. в обеих группах наблюдения (группа РЧА ЛА и группа фиктивной процедуры + силденафил) дистанция Т6МХ (первичная конечная точка исследования) увеличилась статистически значимо. В группе РЧА ЛА отмечено достоверное увеличение величины дистанции Т6МХ на 83 метра, с 360 (120; 620) метров до 432,5 (136; 690) метров ($p < 0,001$), а в группе фиктивного вмешательства в сочетании с

терапией силденафилом дистанция выросла на 15 метров с 342,5 (153; 543) метров до 358 (150; 522) метров ($p < 0,001$). Разница между группами сравнения была достоверной (95% ДИ: 38,2-98,8; $p < 0,001$) в пользу группы РЧА ЛА. Уровень NT-proBNP достоверно снизился в группе РЧА ЛА ($p = 0,001$), и остался практически на исходном уровне в группе фиктивного вмешательства + силденафил, разница между двумя группами была достоверной ($p = 0,003$).

Эффективность риоцигуата оценивалась в ходе исследования CHEST-1, включавшего неоперабельных пациентов или пациентов с персистирующей и/или рецидивирующей ХТЭЛГ после ЛЭЭ ($n = 261$). В ходе исследования было продемонстрировано увеличение дистанции Т6МХ к 16 неделе терапии в группе риоцигуатом на 46 метров в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$); существенное снижение NT-proBNP, среднее изменение от исходного - 444 нг/л (ДИ от -843 до -45) нг/л в группе риоцигуата по сравнению с плацебо ($p=0,001$), существенное улучшение, как минимум на один ФК, на 16 неделе в группе риоцигуата у 33% пациентов, в группе плацебо - 15%; снижение как минимум на один ФК у 5% пациентов в группе риоцигуата, 7% в группе плацебо ($p = 0,0026$). ФК без изменений у 62% пациентов группы риоцигуата, 78% - в группе плацебо. Долговременное лечение ХТЭЛГ оценивалось в исследовании CHEST-2, которое включало 237 пациентов, которые завершили исследование CHEST-1. В исследовании CHEST-2 наблюдались дальнейшие улучшения со стороны дистанции Т6МХ и ФК ХСН. Однолетняя выживаемость составила 98%.

C.Tsai at al. ретроспективно оценивали влияние риоцигуата на лёгочную гемодинамику у пациентов неоперабельной ХТЭЛГ ($n = 11$). Медиана продолжительности лечения составила 12 мес. По данным КПОС отмечалось значимое снижение ЛСС ($p = 0,007$) и ср.ДЛА ($p = 0,045$). У 9 из 11 пациентов отмечалось достоверное улучшение ФК (ВОЗ), а у 2 пациентов ФК остался прежним ($p = 0,004$). Кроме того уровни NT-proBNP также достоверно снизились с 281 (117; 5943) пг/мл до 226 (48; 1276) пг/мл ($p =$

0,021). Таким образом, терапия риоцигуатом улучшила как клинические симптомы, так и лёгочную гемодинамику у неоперабельных пациентов ХТЭЛГ [225].

Нарушение функции правых отделов сердца является важным предиктором неблагоприятного исхода у больных резидуальной ЛГ. Исходно практически все пациенты в нашем исследовании имели признаки перегрузки правых отделов сердца: гипертрофию стенки ПЖ, дилатацию правых камер сердца, в большинстве случаев умеренную трикуспидальную недостаточность, диссинхронию МЖП без уменьшения размеров ЛЖ, с сохранной ФВ ЛЖ. Через 12 месяцев только в группе РЧА ЛА наблюдалось улучшение систолической функции ПЖ. Нами отмечено достоверное увеличение TAPSE ($p = 0,006$) и ФИП ПЖ ($p < 0,001$) в группе РЧА ЛА, чего не наблюдалось в группе терапии риоцигуатом. Объёмные показатели правых отделов сердца имели лишь тенденцию к уменьшению, но не достигли статистически достоверных уровней в обеих группах наблюдения. Достоверной динамики размеров ствола и главных ветвей ЛА также не было выявлено в нашем исследовании.

Отсутствие значимой динамики объёмных показателей сердца у пациентов резидуальной ЛГ на фоне успешного лечения и снижения гемодинамических показателей МКК, по нашему мнению, может быть связано с посткардиотомным синдромом. Наличие спаечного процесса в сердечной сумке после ЛЭЭ не позволяет в полной мере камерам сердца изменять объёмные показатели в отдалённом послеоперационном периоде, несмотря на значительное снижение постнагрузки на правые отделы сердца в результате лечения. Наличие посткардиотомного синдрома, спаечного процесса в перикарде может влиять на слабую динамику объёмных показателей сердца, несмотря на успешное лечение.

Во второй фазе исследования PADN-1 ($n = 66$) впервые было продемонстрировано положительное влияние РЧА ЛА на структурные и функциональные показатели ПЖ. Через 6 мес. после РЧА наблюдалось

достоверное уменьшение размеров ПЖ по длинной оси ($p < 0,001$) и диаметра ПЖ ($p = 0,046$), уменьшения перикардального выпота ($p = 0,039$) и уменьшение индекса Tei ($p < 0,001$). Данные эффекты сохранялись при контрольном обследовании через 12 мес. после РЧА ЛА.

А. Магга и соавт. оценивали размер и функцию ПЖ по данным ЭхоКГ на фоне длительной терапии риоцигуатом у пациентов ($n = 71$) с ЛАГ – 45% и ХТЭЛГ – 55% (исследование RIVER). Пациенты, ранее получавшие риоцигуат в течение 3-12 мес., были включены в данное исследование. Через 12 мес. у пациентов, получавших риоцигуат, наблюдались значительное уменьшение размеров ПП ($-2,6 \pm 4,4$ см², 95% ДИ $-3,84 - -1,33$, $p < 0,001$) и площади ПЖ ($-3,5 \pm 5,2$ см², 95% ДИ $-5,1 - -1,9$, $p < 0,001$), толщины стенки ПЖ ($0,76 \pm 2,2$ см², 95% ДИ $1,55-0,03$, $p = 0,023$), достоверное увеличение TAPSE ($2,95 \pm 4,78$ мм, 95% ДИ $1,52-4,39$, $p < 0,001$) изменение фракционной площади ПЖ ($8,12 \pm 8,87$ мм, 95% ДИ $4,61-11,62$, $p < 0,001$). Таким образом, у пациентов ХТЭЛГ и ЛАГ, получавших длительную терапию риоцигуатом, отмечались значимые уменьшение размеров ПЖ и улучшение функции ПЖ [169].

Заключение

В нашем исследовании продемонстрировано, что длительное динамическое наблюдение за пациентами после ЛЭЭ очень важно и должно быть направлено на раннее выявление пациентов резидуальной ЛГ. Оценка параметров гемодинамики МКК должна обязательно включать инвазивные методы обследования, а именно КПОС. Своевременно начатое лечение резидуальной ЛГ позволяет назначать дополнительное лечение и останавливает дальнейшее прогрессирование правожелудочковой ХСН и увеличивает продолжительность жизни пациентов.

В настоящей работе показано, что новый хирургический метод лечения – РЧА ЛА превзошел по эффективности медикаментозное лечение по всем точкам исследования, при этом, не проиграв ему в безопасности. Таким

образом, мы считаем, что РЧА ЛА можно рекомендовать для лечения резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ.

В заключение следует отметить, что в ходе исследования были решены все поставленные задачи. Впервые была проведена оценка частоты резидуальной ЛГ после операции легочной эндартерэктомии, которые выполняются в центре с 2004 года. Проведена клиническая и функциональная оценка состояния пациентов резидуальной ЛГ, оценка объема и качества лечения пациентов с резидуальной ЛГ в реальной клинической практике (ретроспективная часть исследования).

Была выполнена сравнительная характеристика двух методов лечения резидуальной ЛГ – РЧА ЛА vs терапия риоцигуатом. Было продемонстрировано, что через 12 месяцев лечения у пациентов после РЧА ЛА сохраняется более выраженное снижение основных гемодинамических параметров: ЛСС, СДЛА, ср.ДЛА, чем в группе терапии риоцигуатом при сопоставимой безопасности обеими методами лечения.

Результаты, полученные в этом пилотном экспериментальном исследовании важны, так как они демонстрируют эффективность безопасность нового альтернативного метода лечения резидуальной ЛГ после ЛЭЭ и позволяют рекомендовать РЧА ЛА к полноразмерным клиническим исследованиям.

Ограничения исследования

Наше исследование было разработано, как пилотное рандомизированное ослеплённое, для проверки тезиса эффективности и безопасности применения методики РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ. Формальный расчет объёма выборки для данных исследований, особенно у пациентов резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ сделать было невозможно, так как отсутствуют данные о влиянии процедуры РЧА ЛА у исследуемой когорты пациентов. Результаты получены в одноцентровом исследовании с относительно небольшим количеством пациентов и ограниченным 12 месяцами периодом наблюдения. Поэтому, мы не можем экстраполировать наши результаты на долгосрочную вероятность поддержания контроля

гемодинамики МКК на более длительные сроки. В данной работе мы определили пациентов, ответивших на лечение, как пациентов со снижением ЛСС на $150 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ и увеличением дистанции Т6МХ на 20%, что не является общепринятым. Хотя это определение является произвольным, мы считаем, что оно отражает соответствующие параметры функционального и клинического улучшения пациентов резидуальной ЛГ и соответствует достигнутой цели лечения. К ограничениям исследования также можно отнести отсутствие интраоперационных точек эффективности процедуры, поиск которых – тема для дальнейших исследований.

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 малоинвазивной 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 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 ≥ 25 мм рт.ст, ЛСС ≥ 400 дин \times с \times см $^{-5}$ 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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алокова Ф.Х., Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Архипова О.А., Рябыкина Г.В., Саидова М.А., Чазова И.Е. Изменения электрокардиограммы в 12 отведениях у больных с идиопатической легочной гипертензией. // Медицинский алфавит. 2018. № 36 (4). С. 29-35.
2. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Перфузионная сцинтиграфия лёгких у больных с лёгочной гипертензией различной этиологии. // Евразийский кардиологический журнал. 2015. № 4. С. 21-25.
3. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А., Лоскутова А.С., Рябыкина Г.В., Архипова О.А., Чазова И.Е. Сопоставление векторкардиографических параметров со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у пациентов с легочной гипертензией // Системные гипертензии. 2015. № 4(12). С. 57-60.
4. Богачев-Прокофьев А.В., Железнёв С.И., Афанасьев А.В., Фоменко М.С., Демидов Д.П., Шарифулин Р.М., Караськов А.М. Аблация ганглионарных сплетений легочной артерии при хирургическом лечении пороков митрального клапана у пациентов с высокой легочной гипертензией. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. № 4 (19). С. 19-25.
5. Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра. // Терапевтический архив. 2021. № 9(93). С. 1058-1065.
6. Валиева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. // Кардиология. 2020.

№ 8(60). С. 115-123.

7. Васильцева О.Я., Едемский А.Г., Гранкин Д.С., Кливер Е.Н., Чернявский А.М. Путь от тромбоэмболии легочной артерии к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: факторы риска. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021. № 3(25). С. 11-19.
8. Вёрткин А.Л., Грицанчук А.М. Пациент с тромбоэмболией лёгочной артерии на приёме у терапевта. // Архивъ внутренней медицины. 2014. № 4. С. 12-16.
9. Вёрткин А.Л., Грицанчук А.М. Тромбоэмболия лёгочной артерии: эпидемия, о которой все молчат. // Архивъ внутренней медицины. – 2014. № 1. С. 33-39.
10. Газизов В.В., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Партигулов С.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Акчурина Р.С. Результаты легочной тромбэндартерэктомии в зависимости от величины легочного сосудистого сопротивления и ангиографического индекса поражения легочной артерии. // Системные гипертензии. 2020. № 1(17). С. 62-68.
11. Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Шмальц А.А., Дадабаев Г.М., Нишонов Н.А., Пардаев Д.Б., Алекян Б.Г. Результаты атриосептостомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. № 2(61). С. 100-113.
12. Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. // Терапевтический архив. 2020. № 9(92). С. 77-84.
13. Григин В.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. // Системные

- гипертензии. 2014. № 4(11). С. 21-26.
14. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В., Федотенков И.С., Чазова И.Е. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). // *Consilium medicum*. 2015. № 10(17). С. 61-66.
 15. Дорохина К.Р., Хромцова О.М., Фоминых М.И. Распространенность тромбоэмболии легочной артерии в разных странах мира. // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019. № 6(84). С. 48-53.
 16. Дощицин В. Л. Блокады сердца. // Москва: Медицина. 1979.
 17. Едемский А.Г., Иванов С.Н., Кливер Е.Н., Новикова Н.В., Галстян М.Г., Севастьянов А.В., Чернявский А.М. Путь пациента от острой тромбоэмболии легочной артерии до хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: вопросы диагностики и лечения. // *Терапевтический архив*. 2019. № 8(91). С. 108-114.
 18. Журавлева М. В., Лебедева А. Ю. Организация лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями в г. Москве на примере легочной артериальной гипертензии. // *Медицинский совет*. 2018. № 16. С. 24-31.
 19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас. ЛП 002639250914. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=86125&t.
 20. Карабашева М.Б., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Отдаленные результаты транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. // *Системные гипертензии*. 2019. № 4(16). С. 27-32.
-
21. Кириенко А.И., Чернявский А.М., Андрияшкин В.В. Тромбоэмболия легочных артерий: как лечить и предотвращать. // Москва: Медицинское информационное агенство. 2015. С. 15-37.

22. Кульчиев А.А., Морозов А.А., Кульчиева Л.М. Визуализационная диагностика тромбоза легочной артерии. // Главный врач Юга России. 2021. № 1(76). С. 9-14.
23. Мартынюк Т. В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. // Москва: Медицинское информационное агентство. 2018. 304 с.
24. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. // Атеротромбоз. 2015. № 1. С. 87-98.
25. Мартынюк Т. В., Чазова И. Е. Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций. // Системные гипертензии. 2016. № 2(13). С. 46-64.
26. Мершин К.В., Акчурин Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. // Легочная гипертензия. 2015. С. 563-602.
27. Мершина Е.А., Сеницын В.Е. Роль методов лучевой диагностики при постановке диагноза хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. // Атеротромбоз. 2016. № 1. С. 16-25.
28. Неклюдова, Г.В., Науменко Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии. // Практическая пульмонология. 2015. № 2. С. 48-56.
29. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. // ООО "Медицинское информационное агентство". 2020. 560 с.
30. Парин В.В. Роль легочных сосудов в рефлекторной регуляции кровообращения. // М.: ОГИЗ. 1946.
31. Пархоменко А.Н. История исследований венозного тромбоза и эмболии. Вклад Рудольфа Вирхова. // Український медичний часопис. 2014. № 6. С. 190-192.
32. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 №03 (ред. от 04.09.2012) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими

- прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» / Resolution of the Government of the Russian Federation No. 403 «On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases, leading to reduced life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment» of April 26, 2012 (as amended on September 04, 2012).
33. Пурсанов М.Г., Лосев В.В., Жеблави И.А. Баллонная ангиопластика периферических тромбозов ветвей легочной артерии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (современное состояние вопроса). // Медицинский альманах. 2017. № 3(48). С. 62-68.
 34. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. // Москва.: Видар. 2008. 583 с.
 35. Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией Пособие для практикующих врачей Глава I. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. // Медицинский алфавит. 2017. № 8(1). С. 52-66.
 36. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И., Покровский А.В., Карпенко А.А., Золотухин И.А., Шулутко А.М. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. // Флебология. 2018. № 3(12). С. 146-240.
 37. Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Инновация в медикаментозном лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией и неоперабельной, персистирующей/резидуальной формами хронической

- тромбоэмболической легочной гипертензии: стимулятор растворимой гуанилатциклазы-риоцигуат. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016. № 4(5). С. 87-95.
38. Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. Пульмонология. 2020. № 30(4). С. 427-436.
39. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Методы лекарственной терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные подходы к ведению пациентов. // Кардиология. 2018. № 11(58). С. 82-93.
40. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» / Federal Law No. 323-FZ «On fundamental healthcare principles in the Russian Federation» of November 11, 2011 (as amended on 07.03.2018)
41. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А. Акчури Р.С., Аншелес А.А., Шмальц А.А. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). // Евразийский кардиологический журнал. 2021. № 1.
42. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. // Терапевтический архив. 2014. № 9(86). С. 4-23.
43. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. // Терапевтический архив. 2014. № 9(86). С. 56-64.

44. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. // Терапевтический архив. 2019. № 9(91). С. 77-87.
45. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Недогода С.В., Саласюк А.С., Грацианская С.Е. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. // Терапевтический архив. 2018. № 9(90). С. 101-109.
46. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. // Терапевтический архив. 2019. № 1(91). С. 25-31.
47. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. Евразийская ассоциация кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. 2019.
48. Чазова И. Е. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020) //Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – №. 1.
49. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Akchurin R.S., Chernyavsky A.M., Mershin K.V., Danilov N.M., Filippov E.V. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). // Терапевтический архив. 2016. № 9(88). С. 90-101.
50. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Akchurin R.S., Chernyavsky A.M., Mershin K.V., Danilov N.M., Filippov E.V. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической

- легочной гипертензии (II часть). // Терапевтический архив. 2016. № 10(88). С. 63-73.
51. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Таркова А.Р., Новикова Н.В., Иванов С.Н. Возможности хирургического лечения хронической постэмболической легочной гипертензии. // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. 2016. № 2. С. 76-80.
52. Чернявский М.А., Аляпкина Е.М., Мироненко А.А., Альсов С.П., Карпенко А.М., Чернявский А.М. Динамика качества жизни у больных с хронической постэмболической легочной гипертензией после операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. №. 4. С. 56-60.
53. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., Романов А.Б., Артеменко С.Н., Руденко Б.А., Таркова А.Р. Применение радиочастотной абляции легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии. // Кардиология. 2018. № 4(58). С. 15-21.
54. Чернявский А.М., Новикова Н.В., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Таркова А.Р. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: сложные аспекты диагностики и лечения. // Медицинский алфавит. 2015. № 10(2). С. 5-9.
55. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., Пак Н.Т., Нарциссова Г.П., Завадовский К.В., Иванов С.Н. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. // Новосибирск: Издательство СО РАН. 2019 . 318 с.
56. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., Пак Н.Т., Нарциссова Г.П., Иванов С.Н. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. // Руководство "Легочная гипертензия". 2-е издание под редакцией С.Н. Авдеева. М.: ГЭОТАР-Медиа 2019. С. 365-418.

57. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Таркова А.Р., Кливер Е.Н., Иванов С.Н. Пятилетние результаты хирургического лечения пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015. № 1(21). С. 165-169.
58. Чернявский М.А. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: дис. ...доктора мед.наук: 14.01.26: защищена 28.12.2016 / Чернявский Михаил Александрович - Новосибирск. 2016. 157с., библиограф. с. 130-157.
59. Яблонский П.К., Павлушков Е.В., Федорова Т.А., Головин В.Н. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2009. № 2 (48). С. 52-59.
60. Arrigo, M., Huber, LC., Winnik, S., Mikulicic, F., Guidetti, F., Frank, M., Ruschitzka, F. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. // *Cardiac failure review*. 2019. № 3 (5). P.140-146.
61. Augustine DX., Coates-Bradshaw LD., Willis, J., Harkness A., Ring L., Grapsa J., Coghlan G., Kaye N., Oxborough D., Robinson S., Sandoval J., Rana BS., Siva A., Nihoyannopoulos P., Howard LS., Fox K., Bhattacharyya S., Sharma V., Steeds RP., Mathew T., and British Society of Echocardiography Education Committee. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. // [Echo Research and Practice](https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071). 2018. № 3(5). G.11–24. <https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071>.
62. Bakris, G. L., Townsend, R. R., Liu, M., Cohen, S. A., D'Agostino, R., Flack, J. M. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. №11(64). P. 1071-1078.
63. Banks DA., Pretorius GVD., Kerr KM., Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension. // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications, 2014. № 4(18). P. 319-330.
64. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R., Silingardi M., Poggio R., Taliani MR., Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. // *Chest*. 2006. № 1 (130). P. 172-175.
 65. Bhatt DL., Kandzari DE., O'Neill WW., D'Agostino R., Flack, JM., Katzen BT., Bakris GL. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. // *New England Journal of Medicine*. 2014. T. 370. P. 1393-1401.
 66. Bleasdale R. A., Frenneaux M. P. Prognostic importance of right ventricular dysfunction. // *Heart*. 2002. № 4(88). P. 323-324.
 67. Boe J., Simonsson BG. Adrenergic receptors and sympathetic agents in isolated human pulmonary arteries. // *European journal of respiratory diseases*. 1980. № 4(64). P. 195-202. (122 обзор)
 68. Bogaard HJ., Natarajan R., Mizuno S., Abbate A., Chang, PJ., Chau VQ., Voelkel NF. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010. № 5(182). P. 652-660.
 69. Bonderman D., Turecek PL., Jakowitsch J., Weltermann A., Adlbrecht C., Schneider B., Lang, IM. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Thrombosis and haemostasis*. 2003. № 9(90). P. 372-376.
 70. Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C., Schemper M., Kyrle PA., Schönauer V., Lang IM. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Thrombosis and haemostasis*. 2005. № 3(93). P. 512-516.

71. Bonderman D., Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // Textbook of Pulmonary Vascular Disease. Springer, Boston, MA, 2011. P. 1253-1259.
72. Bristow MR., Ginsburg R., Umans V., Fowler M., Minobe W., Rasmussen R., Jamieson S. Beta 1-and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. // Circulation research. 1986. № 3(59). P. 297-309.
73. Bristow M. R., Quaipe R. A. The adrenergic system in pulmonary arterial hypertension: bench to bedside (2013 Grover Conference series). // Pulmonary circulation. 2015. № 3(5). P. 415-423.
74. Butt AY., Cremona G., Wood G., Katayama Y., Higenbottam, T.W. Anticardiolipin antibodies and pulmonary hypertension. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1995. (151). P. A726.
75. Cannillo M., Marra WG., Gili S., D'Ascenzo F., Morello M., Mercante L., Gaita F. Supraventricular arrhythmias in patients with pulmonary arterial hypertension. // The American Journal of Cardiology. 2015. № 12(116). P. 1883-1889.
76. Cannon JE., Su L., Kiely DG., Page K., Toshner M., Swietlik E., Pepke-Zaba J. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. // Circulation. 2016. № 18(133). P. 1761-1771.
77. Carroll D. Chronic obstruction of major pulmonary arteries. // The American journal of medicine. 1950. № 2(9). P. 175-185.
78. Castañer E., Gallardo X., Ballesteros E., Andreu M., Pallardó Y., Mata JM., Riera L. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. // Radiographics. 2009. № 1(29). P. 31-50.
79. Chen SL., Zhang H., Xie DJ., Zhang J., Zhou L., Rothman AM., Stone GW. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary

- artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015. № 11(8). P. e002837.
80. Chen SL., Zhang YJ., Zhou L., Xie DJ., Zhang FF., Jia HB., Kwan TW. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. // *Euro Intervention*. 2013. № 2(9). P. 269-76.
81. Chen SL., Zhang FF., Xu J., Xie DJ., Zhou L., Nguyen T., Stone GW. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. № 12(62). P. 1092-1100.
82. Chen Z., Nakajima T., Tanabe N., Hinohara K., Sakao S., Kasahara Y., Kimura A. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. // *Human genetics*. 2010. № 4(128). P. 443-452.
83. Ciarka A., Doan V., Velez-Roa S., Naeije R., Van De Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010. № 11(181). P. 1269-1275.
84. Cohen AT., Agnelli G., Anderson FA., Arcelus JJ., Bergqvist D., Brecht JG., VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. // *Thrombosis and haemostasis*. 2007. № 10 (98). P. 756-764.
85. Coleridge J. C. G., Kidd C. Electrophysiological evidence of baroreceptors in the pulmonary artery of the dog. // *The Journal of physiology*. 1960. № 2(150). P. 319.
-

86. Condliffe R., Kiely DG., Gibbs JSR., Corris PA., Peacock AJ., Jenkins DP., Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // American journal of respiratory and critical care medicine. 2008. № 10(177). P. 1122-1127.
87. Corsico AG., D'Armini AM., Cerveri I., Klersy C., Ansaldo E., Niniano R., Viganò M. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. // American journal of respiratory and critical care medicine. 2008. № 4(178). P. 419-424.
88. Costero I. Bases morfológicas an la patología de la hypertension pulmonary. // Principia Cardiol Mex. 1960. T. 7. P. 206.
89. D'Armini AM., Morsolini M., Mattiucci G., Grazioli V., Pin M., Sciortino A., Viganò M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from transplantation to distal pulmonary endarterectomy. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016. № 6(35). P. 827-831.
90. D'Alonzo GE., Barst RJ., Ayres SM., Bergofsky EH., Brundage BH., Detre KM., Wu M. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. // Annals of internal medicine. 1991. № 5(115). P. 343-349.
91. D'Armini AM., Morsolini M., Mattiucci G., Grazioli V., Pin M., Valentini A., Dore R. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2014. № 3(148). P. 1005-1012. e2.
92. Dartevelle P., Kim NH., Delcroix M., Jenkins DP., Channick R., Jansa P., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // European Respiratory Journal. 2004. № 4(23). P. 637-648.
93. De Ferrari GM., Sanzo A., Bertoletti A., Specchia G., Vanoli E., Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular

- function. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. № 24(50). P. 2285-2290.
94. de Man FS., Handoko ML., Guignabert C., Bogaard HJ., Vonk-Noordegraaf A. Neurohormonal axis in patients with pulmonary arterial hypertension: friend or foe? // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013. № 1(187). P. 14-19.
 95. de Perrot M., Granton J., Fadel E. Pulmonary hypertension after pulmonary emboli: an underrecognized condition. // *Canadian Medical Association Journal*. 2006. № 12(174). P. 1706-1706.
 96. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J., Jansa P., D'Armini AM., Snijder R., Simonneau G. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. // *Circulation*. 2016. № 9(133). P. 859-871.
 97. Delcroix M., Noordegraaf AV., Fadel E., Lang I., Simonneau G., Naeije R. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *European Respiratory Journal*. 2013. № 1(41). P. 224–232.
 98. Dittrich HC., Chow LC., Nicod PH. Early improvement in left ventricular diastolic function after relief of chronic right ventricular pressure overload. // *Circulation*. 1989. № 4(80). P. 823-830.
 99. Dorfmueller P., Günther S., Ghigna MR., de Montpréville VT., Boulate D., Paul JF., Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. // *European Respiratory Journal*. 2014. № 5(44). P. 1275-1288.
 100. Downing SE., Lee JC. Nervous control of the pulmonary circulation. // *Annual Review of Physiology*. 1980. № 1(42). P. 199-210.
 101. Eckberg DL., Drabinsky M., Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. // *New England Journal of Medicine*. 1971. № 16(285). P. 877-883.
-

102. Ende-Verhaar YM., Cannegieter SC., Noordegraaf AV., Delcroix M., Pruszczyk P., Mairuhu AT., Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. // *European Respiratory Journal*. 2017. № 2(49).
103. Escribano-Subias P., Blanco I., López-Meseguer M., Lopez-Guarch CJ., Roman A., Morales P., Barberà JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. // *European Respiratory Journal*. 2012. № 3(40). P. 596-603.
104. Fedullo PF., Auger WR., Kerr KM., Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *New England Journal of Medicine*. 2001. № 20(345). P. 1465-1472.
105. Feinstein JA., Goldhaber SZ., Lock JE., Fernandes SM., Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Circulation*. 2001. № 1(103). P. 10-13.
106. Feng YX., Liu D., Sun ML., Jiang X., Sun N., Mao YM., Jing ZC. BMPR2 germline mutation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Lung*. 2014. № 4(192). P. 625-627.
107. Fisher MR., Forfia PR., Chamera E., Houston-Harris T., Champion HC., Girgis RE., Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009. № 7(179). P. 615-621.
108. Floras J. S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. // *Journal of the American College of cardiology*. 2009. № 5(154). P. 375-385.
109. Folino AF., Bobbo F., Schiraldi C., Tona F., Romano S., Buja G., Bellotto F. Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension. // *Lung*. 2003. № 6(181). P. 321-328.
110. Forfia PR., Fisher MR., Mathai SC., Houston-Harris T., Hemnes AR., Borlaug BA., Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts

- survival in pulmonary hypertension. // American journal of respiratory and critical care medicine. 2006. № 9(174). P. 1034-1041.
111. Freed DH., Thomson BM., Berman M., Tsui SS., Dunning J., Sheares KK., Jenkins DP. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011. № 2(141). P. 383-387.
112. Frey MK., Alias S., Winter MP., Redwan B., Stübiger G., Panzenboeck A., Lang IM. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. // Journal of the American Heart Association. 2014. № 1(3). P. e000772.
113. Fukuda K., Date H., Doi S., Fukumoto Y., Fukushima N., Hatano M., Tsutsui H. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). // Circulation Journal. 2019. № 4(83). P. 842-945.
114. Fukui S., Ogo T., Morita Y., Tsuji A., Tateishi E., Ozaki K., Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. // European Respiratory Journal. 2014. № 5(43). P. 1394-1402.
115. Galiè N., Humbert M., Vachiery JL., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Hoeper M. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). // European heart journal. 2016. № 1 (137). P. 67-119.
116. Kim NH., Fesler P., Channick RN., Knowlton KU., Ben-Yehuda O., Lee SH., Rubin LJ. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // Proceedings of the American Thoracic Society. 2006. № 7(3). P. 571-576.
117. Gall H., Hoeper MM., Richter MJ., Cacheris W., Hinzmänn B., Mayer E.

- An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. // *European Respiratory Review*. 2017. № 143(26).
118. Gan HL., Zhang JQ., Bo P., Zhou QW., Wang SX. The actuarial survival analysis of the surgical and non-surgical therapy regimen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2010. № 1(29). P. 25-31.
119. Ghofrani HA., Grimminger F., Grünig E., Huang Y., Jansa P., Jing ZC., Humbert M. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. № 5(4). P. 361-371.
120. Ghofrani HA., Hoeper MM., Halank M., Meyer FJ., Staehler G., Behr J., Grimminger F. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. // *European Respiratory Journal*. 2010. № 4(36). P. 792-799.
121. Ghofrani HA., D'Armini AM., Grimminger F., Hoeper MM., Jansa P., Kim NH., Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *New England Journal of Medicine*. 2013. № 4(369). P. 319-329.
122. Gorter TM., van Veldhuisen DJ., Bauersachs J., Borlaug BA., Celutkiene J., Coats A J., de Boer RA. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. // *European journal of heart failure*. 2018. № 1(20). P. 16-37.
123. Grimminger F., Weimann G., Frey R., Voswinckel R., Thamm M., Bölkow D., Ghofrani HA. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. // *European Respiratory Journal*. 2009. № 4(33). P. 785-792.
-

124. Guérin L., Couturaud F., Parent F., Revel MP., Gillaizeau F., Planquette B., Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. // *Thrombosis and haemostasis*. 2014. № 9(112). P. 598-605.
125. Guidotti TL. The lung: scientific foundations. // *Journal of the American Medical Association* . 1997. (278). P. 2117- 2117.
126. Harrigan R. A., Jones K. Conditions affecting the right side of the heart. // *British Medical Journal*. 2002. № 7347(324). P. 1201-1204.
127. Harvey S., Harrison DA., Singer M., Ashcroft J., Jones CM., Elbourne D., Rowan K. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. // *The Lancet*. 2005. № 9484(366). P. 472-477.
128. Heit J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008. № 3(28). P. 370-372.
129. Hoeper MM., Bogaard HJ., Condliffe R., Frantz R., Khanna D., Kurzyna M., Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. №.25S (62). P. D42-D50.
130. Hoeper MM., Klinger JR., Benza RL., Simonneau G., Langleben D., Naeije R., Corris PA. Rationale and study design of RESPITE: an open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors. // *Respiratory medicine*. 2017. (122). P. S8-22.
131. Hoeper MM., Corris PA., Klinger J., Langleben D., Naeije R., Simonneau G., Benza RL. The RESPITE Study: riociguat in patients with PAH and an inadequate response to phosphodiesterase 5 inhibitors // C106. WRECKING BALL: NEW PARADIGMS IN UNDERSTANDING AND

- TREATMENT OF PH. // American Thoracic Society. 2016. P. A6315-A6315.
132. Hoepfer M. M. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: the fog is clearing. // *Circulation*. 2016. № 18 (133). P. 1731-1733.
 133. Hugon-Rodin J., Horellou MH., Conard J., Flaujac C., Gompel A., Plu-Bureau G. First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women. // *Medicine*. 2017. № 34(96). e7734.
 134. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V., Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006. № 9(173). P. 1023-1030.
 135. Ishikawa M., Sato N., Asai K., Takano T., Mizuno K. Effects of a pure α/β -adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. // *Circulation Journal*. 2009. P. 0910060498-0910060498.
 136. Jaïs X., D'Armini AM., Jansa P., Torbicki A., Delcroix M., Ghofrani HA. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 25(52). P. 2127-2134.
 137. Jenkins D., Mayer E., Screatton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. // *European Respiratory Review*. 2012. № 123(21). P. 32-39.
 138. Jenkins DP., Madani M., Mayer E., Kerr K., Kim N., Klepetko W., Darteville P. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *European Respiratory Journal*. 2013. № 3(41). P. 735-742.
 139. Jensen KW., Kerr KM., Fedullo PF., Kim NH., Test VJ., Ben-Yehuda O.,

- Auger WR. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. // *Circulation*. 2009. № 13(120). P. 1248-1254.
140. Juratsch CE., Jengo JA., Castagna J., Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. // *Chest*. 1980. № 4(77). P. 525-530.
141. Kandzari DE., Bhatt DL., Sobotka PA., O'Neill WW., Esler M., Flack JM., Bakris G. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. // *Clinical cardiology* . 2012. № 9(35). P. 528-535
142. Kane GC., Maradit-Kremers H., Slusser JP., Scott CG., Frantz RP., McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. // *Chest*. 2011. № 6(139). P. 1285-1293.
143. Karimi M., Cohan N. Cancer-associated thrombosis. // *The open cardiovascular medicine journal*. 2010. (4). P. 78.
144. Kataoka M., Inami T., Hayashida K., Shimura N., Ishiguro H., Abe T., Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Circulation: cardiovascular interventions*. 2012. № 6(5). P. 756-762.
145. Khan MS., Memon MM., Amin E., Yamani N., Khan SU., Figueredo VM., Krasuski RA. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Chest*. 2019. № 1(156). P. 53-63.
146. Kim NH., Delcroix M., Jenkins DP., Channick R., Dartevelle P., Jansa P., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. №. 25S (25). P. D92-D99.
147. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. // *Circulation*. 1983. № 2(68). P. 302-309.
-

148. Kleiger RE., Miller JP., Bigger Jr JT., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. // *The American journal of cardiology*. 1987. № 4(59). P. 256-262.
149. Klok FA., Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M., Vliegen HW., Pruszczyk P., Hasenfuß G., Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. № 1(14). P. 121-128.
150. Klok FA., Zondag W., van Kralingen KW., van Dijk AP., Tamsma JT., Heyning FH., Huisman MV. Patient outcomes after acute pulmonary embolism: a pooled survival analysis of different adverse events. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010. № 5(181). P. 501-506.
151. Klok FA., Zondag W., van Kralingen KW., van Dijk AP., Tamsma JT., Heyning FH., Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. // *Chest*. 2010. № 6(138). P. 1432-1440.
152. Konstantinides SV., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing GJ., Harjola VP., Zamorano JL. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). // *European heart journal*. 2020. № 4(41). P. 543-603.
153. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka PA., Sadowski J., Bartus K., Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. // *The Lancet*. 2009. № 9671 (373). P. 1275-1281.
154. Krum H., Schlaich MP., Sobotka PA., Böhm M., Mahfoud F., Rocha-Singh K., Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with

- treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. // *The Lancet*. 2014. № 9917(383). P. 622-629.
155. Lammers A. E., Munnery E., Hislop AA., Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. // *International journal of cardiology*. 2010. № 2(142). P. 159-165.
156. Lang IM., Simonneau G., Pepke-Zaba JW., Mayer E., Ambrož D., Blanco I., Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Thrombosis and haemostasis*. 2013. № 7(110). P. 83-91.
157. Lang IM., Plank C., Sadushi-Kolici R., Jakowitsch J., Klepetko W., Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2010. № 12(3). P. 1287-1295.
158. Lang IM., Plank C., Sadushi-Kolici R., Jakowitsch J., Klepetko W., Maurer G. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). // *Thrombosis and haemostasis*. 1996. № 9(76). P. 476-477.
159. Lang RM., Badano LP., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015. № 3(16). P. 233-271.
160. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton MB., Schneider J., Wirth GM., Mayer E., Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). // *European radiology*. 2012. № 3(22). P. 607-616.
161. Lim W., Meade M., Lauzier F., Zarychanski R., Mehta S., Lamontagne F.

- Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. // *Critical Care Medicine*. 2015. № 2(43). P. 401-410.
162. Lindner J., Maruna P., Kunstyr J., Jansa P., Gürlich R., Kubzova K., Linhart A. Hemodynamic instability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension correlates with cytokine network hyperstimulation. // *European Surgical Research*. 2009. № 1(43). P. 39-46.
163. Madani MM., Auger WR., Pretorius V., Sakakibara N., Kerr KM., Kim NH. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. // *The Annals of thoracic surgery*. 2012. № 1(94). P. 97-103.
164. Mahmud E., Madani MM., Kim NH., Poch D., Ang L., Behnamfar O., Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. № 21(71). P. 2468-2486.
165. Mahrholdt H., Wagner A., Judd RM., Sechtem U., Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. // *European heart journal*. 2005. № 15(26). P. 1461-1474.
166. Mak S., Witte KK., Al-Hesayen A., Granton JJ., Parker JD. Cardiac sympathetic activation in patients with pulmonary arterial hypertension. // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2012. № 10(302). P. R1153-R1157.
167. Małaczyńska-Rajpold K., Komosa A., Błaszyk K., Araszkievicz A., Janus M., Ołasińska-Wiśniewska A., Mularek-Kubzdela T. The management of supraventricular tachyarrhythmias in patients with pulmonary arterial hypertension. // *Heart, Lung and Circulation*. 2016. № 5(25). P. 442-450.
168. Maron BA., Leopold JA. Emerging concepts in the molecular basis of

- pulmonary arterial hypertension: part II: neurohormonal signaling contributes to the pulmonary vascular and right ventricular pathophenotype of pulmonary arterial hypertension. // *Circulation*. 2015. № 23(131). P. 2079-2091.
169. Marra AM., Egenlauf B., Ehlken N., Fischer C., Eichstaedt C., Nagel C., Grünig E. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *International journal of cardiology*. 2015. (195). P. 19-26.
170. Martinez C., Cohen AT., Bamber L., Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. // *Thrombosis and haemostasis*. 2014. № 08(112). P. 255-263.
-
171. Mayer E., Jenkins D., Lindner J., D'armini A., Kloek J., Meyns B., Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011. № 3(141). P. 702-710.
172. Mayer E., Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006. № 7(3). P. 589-593.
173. McDonagh TA., Metra M., Adamo M., Gardner RS., Baumbach A., Böhm M., Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. // *European heart journal*. 2021. № 36(42). P. 3599-3726.
174. McGoon M., Gutterman D., Steen V., Barst R., McCrory DC., Fortin TA., Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial

- hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. // *Chest*. 2004. № 1(126). P. 14S-34S.
175. McMahon NC., Drinkhill MJ., Myers DS., Hainsworth R. Reflex responses from the main pulmonary artery and bifurcation in anaesthetised dogs. // *Experimental physiology*. 2000. № 4(85). P. 411-420.
176. Menzel T., Wagner S., Kramm T., Mohr-Kahaly S., Mayer E., Braeuninger S., Meyer J. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy. // *Chest*. 2000. № 4(118). P. 897-903.
177. Minai OA., Bonner N., Mathai SC., Busse D., Brockmann B., Teal S., de la Orden Abad M. Assessment Of Patient-Reported Health Status In Chronic Thromboembolic Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Riociguat: 2-Year Results From The Chest-2 Extension Study. // *Value in health*. 2015. № 7(18). P. A398-A399.
178. Minguell E. R. Clinical use of markers of neurohormonal activation in heart failure. // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2004. № 4(57). P. 347-356.
179. Mohsen A., El-Kersh K. Variable ECG findings associated with pulmonary embolism. // *Case Reports*. 2013. (2013). P. bcr2013008697.
180. Monreal M., Agnelli G., Chuang LH., Cohen AT., Gumbs PD., Bauersachs R., Van Hout B. Deep vein thrombosis in Europe—health-related quality of life and mortality. // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019. (25). P. 1076029619883946.
181. Moser KM., Auger WR., Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. // *Circulation*. 1990. №. 6(81). P. 1735-1743.
182. Moser KM., Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. //

- Chest. 1993. № 3(103). P. 685-692.
183. Movahed MR., Hashemzadeh M., Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. // Chest. 2005. № 5(128). P. 3568-3571.
184. Myers GB., Klein HA., Stofer BE. The electrocardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy. // American Heart Journal. 1948. № 1(35). P. 1-40.
185. Naeije R., Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. // European respiratory review. 2014. № 134(23). P. 476-487.
186. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., Satoh T., Kyotani S., Sakamaki F., Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. // Circulation. 2000. № 8(102). P. 865-870.
187. Nootens M., Kaufmann E., Rector T., Toher C., Judd D., Francis GS., Rich S. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. // Journal of the American College of Cardiology. 1995. № 7(26). P. 1581-1585.
188. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N., Higenbottam T., Naeije R., Rubin LJ., Seeger W. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. // New England Journal of Medicine. 2002. № 5(347). P. 322-329.
189. Olsson KM., Nickel NP., Tongers J., Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. // International journal of cardiology. 2013. № 5(167). P. 2300-2305.
190. Osorio J., Russek M. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery. // Circulation Research. 1962. № 4(10). P. 664-667.
191. Papademetriou V., Doumas M., Tsioufis K. Renal sympathetic denervation for the treatment of difficult-to-control or resistant

- hypertension. // International Journal of Hypertension. 2011.
192. Patel HC., Rosen SD., Lindsay A., Hayward C., Lyon A R., di Mario C. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management. // International journal of cardiology. 2013. № 2(170). P. 107-117.
193. Pengo V., Lensing AW., Prins MH., Marchiori A., Davidson BL., Tiozzo F., Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. // New England Journal of Medicine. 2004. № 22 (35). P. 2257-2264.
194. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I., Mayer E., Jansa P., Ambroz D., Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry. // Circulation. 2011. № 18(124). P. 1973-1981.
195. Pepke-Zaba J., Hoeper MM., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. // European Respiratory Journal. 2013. № 1(41). P. 8-9.
196. Pietra GG., Capron F., Stewart S., Leone O., Humbert M., Robbins IM., Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. // Journal of the American College of Cardiology. 2004. № 12S(43). P. S25-S32.
197. Quarck R., Wynants M., Verbeken E., Meyns B., Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // European Respiratory Journal. 2015. № 2(46). P. 431-443.
198. Quarck R., Nawrot T., Meyns B., Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. // Journal of the American College of Cardiology. 2009. № 14(53). P. 1211-1218.
199. Reddy VY., Olin JW. Renal denervation for resistant hypertension: not dead yet. // Journal of the American College of Cardiology. 2014. №

- 11(64). P. 1088-1091.
200. Rudski LG., Lai WW., Afilalo J., Hua L., Handschumacher MD., Chandrasekaran K., Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. // *Journal of the American society of echocardiography*. 2010. №7 (23). P. 685-713.
201. Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B., Rutsch M., El Fechtali E., Schmehl T., Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *European Respiratory Journal*. 2007. № 5(30). P. 922-927.
202. 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. № 2(81). P. 151-158.
203. Rivera-Lebron B., McDaniel M., Ahrar K., Alrifai A., Dudzinski DM., Fanola C., PERT Consortium. Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019. T.25. P. 1076029619853037.
204. Romanov A., Cherniavskiy A., Novikova N., Edemskiy A., Ponomarev D., Shabanov V., Steinberg, JS. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. № 8(76). P. 916-926.
205. Rubin LJ., Galiè N., Grimminger F., Grünig E., Humbert M., Jing ZC., Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). // *European Respiratory Journal*. 2015. № 5(45). P. 1303-1313.
-

206. Salvi S. S. α 1-Adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. // Chest. 1999. № 6(115). P. 1708-1719.
 207. Sandoval J., Gaspar J., Pulido T., Bautista E., Martínez-Guerra ML., Zeballos M., Gómez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. // Journal of the American College of Cardiology. 1998. № 2(32). P. 297-304.
 208. Schlaich MP., Sobotka PA., Krum H., Lambert E., Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. // New England Journal of Medicine. 2009. № 9(361). P. 932-934.
 209. Schmitt-Opitz I., Ulrich S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // Swiss medical weekly. 2018. T. 148. P.w14702.
 210. Shepherd JT. The lungs as receptor sites for cardiovascular regulation. // Circulation. 1981. № 1(63). P. 1-10.
 211. Simonneau G., Montani D., Celermajer DS., Denton CP., Gatzoulis MA., Krowka M., Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. // European Respiratory Journal. 2019. № 1(53).
 212. Simonneau G., D'Armini AM., Ghofrani HA., Grimminger F., Hoeper MM., Jansa P., Mayer E. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). // European Respiratory Journal. 2015. № 5(45). P. 1293-1302.
 213. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // European Respiratory Review. 2017. № 143(26).
 214. Skoro-Sajer N., Hack N., Sadushi-Koliçi R., Bonderman D., Jakowitsch J., Klepetko W., Lang IM. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. // Circulation. 2009. № 2(119). P. 298-305.
-

215. Skoro-Sajer N., Marta G., Gerges C., Hlavin G., Nierlich P., Taghavi S., Lang IM. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. // *Thorax*. 2014. № 2(69). P. 116-122.
 216. Squire L., Berg D., Bloom FE., Du Lac S., Ghosh A., Spitzer NC. *Fundamental neuroscience*. Academic press, 2012.
 217. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K., Nochioka K., Miura Y., Aoki T., Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Circulation journal*. 2011. P. 1112131507-1112131507.
 218. Sugiura T., Tanabe N., Matsuura Y., Shigeta A., Kawata N., Jujo T., Tatsumi K. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Chest*. 2013. № 4(143). P. 1070-1077.
 219. Suntharalingam J., Machado RD., Sharples LD., Toshner MR., Sheares KK., Hughes RJ., Pepke-Zaba J. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Thorax*. 2007. № 7(62). P. 617-622.
 220. Suntharalingam J., Treacy CM., Doughty NJ., Goldsmith K., Soon E., Toshner MR., Pepke-Zaba J. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Chest*. 2008. № 2(134). P. 229-236.
 221. Symplicity HTN-2 Investigators et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. // *The Lancet*. 2010. № 9756(376). P. 1903-1909.
 222. Tanabe N., Amano S., Tatsumi K., Kominami S., Igarashi N., Shimura R., Kuriyama T. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Circulation Journal*. 2006. № 9(70). P. 1174-1179.
-

223. Thistlethwaite PA., Mo M., Madani MM., Deutsch R., Blanchard D., Kapelanski DP., Jamieson SW. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002. № 6(124). P. 1203-1211.
224. Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G., Kempf T., Schaefer A., Knapp JM., Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. // *American heart journal*. 2007. № 1(153). P. 127-132.
225. Tsai CH., Wu CK., Kuo PH., Hsu HH., Chen ZW., Hwang JJ., Lin YH. Riociguat improves pulmonary hemodynamics in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *Acta Cardiologica Sinica*. 2020. № 1(36). P. 64.
226. Tunariu N., Gibbs SJ., Win Z., Gin-Sing W., Graham A., Gishen P., Adil AN. Ventilation–perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. // *Journal of nuclear medicine*. 2007. № 5(48). P. 680-684.
227. Tzafiriri AR., Mahfoud F., Keating JH., Markham PM., Spognardi A., Wong G., Edelman ER. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. № 11 (64). P. 1079-1087.
228. Ulrich S., Szamalek-Hoegel J., Hersberger M., Fischler M., Garcia JS., Huber LC., Speich R. Sequence variants in *BMPR2* and genes involved in the serotonin and nitric oxide pathways in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: relation to clinical parameters and comparison with left heart disease. // *Respiration*. 2010. № 4(79). P. 279-287.
229. Umar S., Lee JH., de Lange E., Iorga A., Partow-Navid R., Bapat A., Eghbali M. Spontaneous ventricular fibrillation in right ventricular failure

- secondary to chronic pulmonary hypertension. // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012. № 1(5). P. 181-190.
230. Unauthorised N. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Not so infrequent after all. // *Canadian Journal of Diagnosis*. 2007. P. 89-93.
231. Vamsidhar A., Rajasekhar D., Vanajakshamma V., Lakshmi AY., Latheef K., Sankara CS., Reddy GO. Comparison of PESI, echocardiogram, CTPA, and NT-proBNP as risk stratification tools in patients with acute pulmonary embolism . // *Indian heart journal*. 2017. № 1(69). P. 68-74.
232. Van Thor MCJ., Ten Klooster L., Snijder RJ., Post MC., Mager JJ. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. // *International Journal of Cardiology Heart & Vasculature*. 2019. T.22. P. 163-168.
233. Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B., Vachiery JL., Naeije R., Van De Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. // *Circulation*. 2004. № 10(110). P. 1308-1312.
234. Wagenvoort C. A. Pathology of pulmonary thromboembolism. // *Chest*. 1995. № 1(170). P. 10S-17S.
235. Wen L., Sun ML., An P., Jiang X., Sun K., Zheng L., Jing ZC. Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. // *The American Journal of Cardiology*. 2014. № 9(114). P. 1420-1425.
236. Wilkens H., Konstantinides S., Lang IM., Bunck AC., Gerges M., Gerhardt F., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. // *International journal of cardiology*. 2018. T. 272. P. 69-78.
237. Wilkens H., Konstantinides S., Lang I., Bunck AC., Gerges M., Gerhardt F., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016. // *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2016. № S 01(141). P.

S62-S69.

238. Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F., Eschwege V., Jaillet H., Meyer D., Simonneau G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. // *European Respiratory Journal*. 2000. № 2(15). P. 395-399.
239. Yi HT., Hsieh YC., Wu TJ., Huang JL., Lin WW., Liang KW., Wang KY. Heart rate variability parameters and ventricular arrhythmia correlate with pulmonary arterial pressure in adult patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. // *Heart & Lung*. 2014. № 6(43). P. 534-540.
240. Zabini D., Heinemann A., Foris V., Nagaraj C., Nierlich P., Bálint Z., Olschewski A. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. // *European Respiratory Journal*. 2014. № 4(44). P. 951-962.
241. Zhang H., Zhang J., Chen M., Xie DJ., Kan J., Yu W., Chen SL. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre-and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: the PADN-5 study. // *Cardiovascular Interventions*. 2019. № 3(12). P. 274-284.
242. Zhang M., Wang N., Zhai Z., Zhang M., Zhou R., Liu Y., Yang Y. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. // *Journal of thoracic disease*. 2018. № 8(10). P. 4751-4763.
243. Zuckerman WA., Turner ME., Kerstein J., Torres A., Vincent JA., Krishnan U., Rosenzweig EB. Safety of cardiac catheterization at a center specializing in the care of patients with pulmonary arterial hypertension. // *Pulmonary circulation*. 2013. № 4(3). P. 831-839.
-