

**ЯРОВОЙ СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ**

**Влияние транслюминальной баллонной легочной ангиопластики и  
медикаментозного лечения на структурно-функциональное состояние  
легочных сосудов у неоперабельных больных с хронической  
тромбоэмболической легочной гипертензией**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

**Чазова Ирина Евгеньевна**

доктор медицинских наук

**Матчин Юрий Георгиевич**

**Официальные оппоненты:**

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы».

Пурсанов Манолис Георгиевич – доктор медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярный хирург отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени академика А.Н. Бакулева», Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ г

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

**Ускач Татьяна Марковна**

### Список сокращений

BNP – мозговой натрийуретический пептид	Дс – диаметр сосуда, ограниченный наружной эластической мембраной
CPAP-терапия – неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях	ИР – индекс ремоделирования по данным инвазивной ангиопульмонографии
PEPSI – Pulmonary Edema Predictive Scoring Index	КПОС – катетеризация правых отделов сердца
PFG – Pulmonary Flow Grade	ЛА – легочная артерия
SaO <sub>2</sub> – сатурация артериальной крови	ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
SvO <sub>2</sub> – сатурация венозной крови	ЛГ – легочная гипертензия
Sp – площадь просвета сосуда, ограниченная интимой сосуда	ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление
Sc – площадь сосуда, ограниченная наружной эластической мембраной	ОФП – острая фармакологическая проба
ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения	ПЖ – правый желудочек
ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование	СВ – сердечный выброс
Д3 – диаметр ветви легочной артерии 3-го порядка по данным инвазивной ангиопульмонографии	ΔСВ – изменение СВ после острой фармакологической пробы
Д4 – диаметр ветви легочной артерии 4-го порядка по данным инвазивной ангиопульмонографии	СИ – сердечный индекс
Д5 – диаметр ветви легочной артерии 5-го порядка по данным инвазивной ангиопульмонографии	СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии	срДЛА – среднее давление в легочной артерии
ДЛА – давление в легочной артерии	ΔсрДЛА – изменение срДЛА после острой фармакологической пробы
Дп – диаметр просвета сосуда, ограниченный интимой сосуда	Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ДПЖ – давление в правом желудочке	ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий
ДПП – давление в правом предсердии	ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
	ТЭЭ – операция тромбэндартерэктомии из легочной артерии
	ФК – функциональный класс
	ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
	ЭКГ – электрокардиограмма
	ЭХОКГ – эхокардиография

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), характеризующаяся хронической обструкцией крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА), а также вторичными изменениями микроциркуляторного русла легких. Ее распространенность в мире составляет около 1,5-3% от общего числа случаев ЛГ. При отсутствии адекватного лечения ХТЭЛГ быстро приводит к развитию недостаточности правых отделов сердца и преждевременной смерти больных. При этом ХТЭЛГ является потенциально излечимой формой ЛГ, и методом выбора лечения данного заболевания является операция тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из ЛА. Несмотря на высокую эффективность оперативного лечения, в ряде случаев выполнение ТЭЭ не представляется возможным. Согласно данным международного регистра больные ХТЭЛГ были признаны неоперабельными в 37% случаев.

После публикации работы Feinstein J.A. в 2001 году и результатов исследований японских специалистов в 2013 году стал активно развиваться новый метод лечения больных с ХТЭЛГ – транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (ТЛА). Ее принцип заключается в разрушении при помощи баллона организованных тромбов, значительно уменьшающих площадь сосудистого просвета, и, как следствие, восстановлении кровотока. При этом плотная фиксация организованных масс к сосудистой стенке препятствует дистальной эмболизации.

Помимо эндоваскулярных методов в последние годы активно развивается медикаментозная терапия ХТЭЛГ. Среди ЛАГ-специфических препаратов, применяемых для лечения неоперабельных больных ХТЭЛГ, особое место занимает риоцигуат – представитель стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Он обладает двойным механизмом действия, как стимулируя растворимую гуанилатциклазу напрямую, так и повышая ее чувствительность к эндогенному оксиду азота, и имеет класс рекомендаций IV для пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ.

Таким образом, в настоящее время неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ все же имеют возможность получить лечение, улучшающее их прогноз и качество жизни. Однако отмечается недостаток накопленных данных по структурным и функциональным изменениям сосудистой стенки после эндоваскулярного вмешательства и ЛАГ-специфической терапии, по взаимосвязи этих изменений с клиническим эффектом, что важно для выбора оптимальной тактики лечения пациентов. Также остается неясным степень возможного положительного ремоделирования легочных сосудов как после ТЛА, так и на фоне медикаментозной терапии.

**Цель исследования:** Изучить изменения структурно-функционального состояния легочных сосудов после ТЛА и на фоне медикаментозного лечения у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ.

**Задачи исследования:**

1. Оценить динамику давления в ЛА и сердечного выброса по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) на фоне острой фармакологической пробы (ОФП) у пациентов с ХТЭЛГ исходно и через 6 месяцев после серии ТЛА или назначения ЛАГ-специфической терапии.
2. Оценить изменение толщины стенок, площади просвета ЛА по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) при ОФП исходно и через 6 месяцев после серии ТЛА.
3. Оценить взаимосвязь ответа на ОФП и структуры стенки ЛА с клиническим состоянием пациента и гемодинамическими параметрами исходно и в отдаленные сроки после ТЛА или назначения ЛАГ-специфической терапии.
4. Изучить изменение диаметра и площади ЛА, подвергшихся ангиопластике, непосредственно и в отдаленные сроки (6 месяцев) после серии ТЛА по данным методов ВСУЗИ и автоматической количественной ангиографии.

**Научная новизна исследования.** Впервые была показана связь ответа на ОФП с эффективностью эндоваскулярного и медикаментозного лечения, а также изменение ответа на ОФП после лечения у неоперабельных больных с ХТЭЛГ. Впервые оценены структурные изменения ЛА при ОФП с помощью ВСУЗИ у

пациентов с ХТЭЛГ. Впервые выполнена оценка состояния ЛА пораженных сосудов после ТЛА и положительного ремоделирования ЛА после процедуры ТЛА с использованием двух методик – ВСУЗИ и ангиографии, определен уровень наибольших структурных изменений ЛА после лечения.

**Практическая значимость.** По результатам проведенного исследования установлено, что ТЛА и медикаментозная терапия риоцигуатом способствуют частичному восстановлению вазореактивности легочных сосудов у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Выявлены дополнительные параметры ОФП, связанные с эффективностью планируемого эндоваскулярного и медикаментозного лечения. С помощью ангиографии и ВСУЗИ подтверждено положительное ремоделирование легочных сосудов после ТЛА на уровне субсегментарных ЛА и их ветвей.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. ТЛА у пациентов с ХТЭЛГ приводит к снижению срДЛА после ОФП в отдаленном периоде без изменения показателей СВ. После медикаментозного лечения риоцигуатом улучшения показателей ОФП выявлено не было.
2. Показатели СВ и срДЛА и их динамика после ОФП коррелируют с результатами эндоваскулярного и медикаментозного лечения в отдаленном периоде.
3. Лучшие показатели гемодинамики малого круга кровообращения после серии ТЛА соответствуют более выраженному положительному ремоделированию ЛА.
4. Ответ на ОФП и процессы положительного ремоделирования после ТЛА наиболее выражены на уровне ветвей ЛА 5-го и 6-го порядка.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела гипертонии и лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при научно-диспансерном отделе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества пациентов. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 22 апреля 2021 года (протокол № 8/21). Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы работы были представлены на международных конгрессах (29th European meeting of hypertension and cardiovascular protection и Transcatheter therapy congress 2016).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 клинических случаев в разделе приложение, списка литературы, включающего 85 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 14 рисунками.

**Личный вклад автора:** Автором проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения. Проведен сбор анамнестических, клинических, лабораторных данных, анализ результатов всех неинвазивных и инвазивных исследований. Автор участвовал в проведении и анализе результатов КПОС, ВСУЗИ ЛА и инвазивной ангиопульмонографии, ОФП до и после лечения пациентов. Автором создана база данных для статистической обработки материала, проведен анализ и научная интерпретация полученных данных, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и в зарубежном журнале.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работа выполнена на базе отдела гипертонии и лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при научно-диспансерном отделе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол №230 от 30 октября 2017 года).

Исходно для участия в исследовании на проспективной основе за период 2017-2019 гг. были отобраны 52 пациента с ХТЭЛГ. Диагноз ХТЭЛГ был установлен в соответствии с действующими российскими и европейскими клиническими рекомендациями. Мультидисциплинарной комиссией в составе кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга 31 пациент был признан неоперабельным и продолжил участие в исследовании.

Обследуемые были распределены в две группы с учетом наличия субстрата для ТЛА по результатам анализа ангиопульмонографии рентгенэндоваскулярным хирургом (рандомизация не проводилась по этическим соображениям): 1) пациенты, направленные на ТЛА – «Группа ТЛА»; 2) пациенты, которым была инициирована ЛАГ-специфическая терапия риоцигуатом – «Группа ЛАГ-специфической терапии». Оценка всех клинических и гемодинамических параметров, вазореактивности, а также морфологических показателей ЛА проводилась исходно (перед первой ТЛА/до начала ЛАГ-специфической терапии) и после периода наблюдения (после серии ТЛА/приема ЛАГ-специфической терапии в течение 3 месяцев). Наблюдение за группами осуществлялось в течение 160 (107;230) дней; длительность наблюдения после последней ТЛА/подбора оптимальной дозы препарата составила 84 (38;117) дня.

**Характеристика пациентов.** В исследование было включено 13 (42%) мужчин и 18 (58%) женщин. 22 пациента были распределены в «Группу ТЛА». 11 из них было дополнительно выполнено ВСУЗИ ветвей ЛА («Подгруппа ВСУЗИ»). 9 пациентов вошли в «Группу ЛАГ-специфической терапии». Основные исходные клинические и гемодинамические параметры в разных группах статистически

достоверно не отличались. Подробная характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

**Таблица 1.** Основные исходные клинические, гемодинамические параметры пациентов по группам.

	<b>Общая группа (n=31)</b>	<b>«Группа ТЛА» (n=22)</b>	<b>«Подгруппа ВСУЗИ» (n=11)</b>	<b>«Группа ЛАГ-специфической терапии» (n=9)</b>
Пол, м/ж	13 / 18	9 / 13	6 / 5	4 / 5
Возраст, г	64 (54;72)	62,5 (34;79)	66 (58;72)	64 (56;71)
Давность ТЭЛА, г	2,7±1,4	4,9±3,9	2,1±3,1	2,2±1,3
ФК, I : II : III : IV	2 : 8 : 18 : 3	1 : 6 : 13 : 2	0 : 4 : 5 : 2	1 : 2 : 5 : 1
Т6МХ, м	357 (250;430)	350 (230;426)	345 (275;426)	340 (255;430)
ВНР, пг/мл	452 (156;565)	412 (142;565)	507 (343;701)	400 (132;545)
срДЛА, мм рт.ст.	47 (41;52)	48 (43;52)	46 (42;54)	45 (40;53)
СВ, л/мин	3,8 (3,0;4,8)	3,75 (3,0;4,8)	3,4 (3,0;3,9)	3,6 (3,0;4,6)
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	858 (528;1128)	910 (675;1076)	926 (780;1200)	902 (553;1140)
	$p > 0,05$			

Примечание: ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, срДЛА – среднее давление в легочной артерии, СВ – сердечный выброс, ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление.

Пациентам «Группы ТЛА» было выполнено измерение ветвей ЛА 3-го, 4-го, 5-го порядка с помощью ангиографии (Д3, Д4, Д5). В «Подгруппе ВСУЗИ» помимо ангиографии было также проведено измерение диаметра просвета и наружного диаметра сосудов – ветвей ЛА 4-го, 5-го и 6-го порядка с помощью ВСУЗИ (Дп4, Дп5, Дп6 и Дс4, Дс5, Дс6 соответственно) в тех сегментах, где выполнялось вмешательство.

Назначение терапии риоцигуатом в «Группе ЛАГ-специфической терапии» проводилось по стандартной схеме титрования данного препарата, оптимальная доза – 2,5 мг х 3 раза в день.

## Методы исследования

**Неинвазивные методы исследования.** У всех пациентов уточнялись анамнестические данные, проводилось стандартное физикальное обследование. Функциональное состояние оценивалось как по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) с определением соответствующего ФК, так и с помощью Т6МХ с измерением пройденной дистанции в метрах и оценкой выраженности одышки после теста по 8-балльной шкале Борга. Всем пациентам проводилось ЭКГ, ЭХОКГ, спирометрия и ультразвуковое доплеровское сканирование вен нижних конечностей по стандартным методикам. Для оценки функционального состояния правых отделов сердца и уточнения степени компенсации сердечной недостаточности дополнительно определялся уровень BNP.

**Инвазивные методы исследования.** Пациентам, включенным в исследование, на аппарате Allura Xper FD-10 (Philips, Нидерланды) выполнялась КПОС согласно стандартному протоколу с использованием кубитального или феморального венозного доступа. Путем прямой манометрии выполнялось измерение ДПП, ДПЖ, СДЛА, срДЛА и ДЗЛА. Для определения SvO<sub>2</sub> производился забор крови из ЛА, непосредственное определение сатурации выполнялось на портативном анализаторе i-STAT1 Analyzer (Abbott, США). Определение SaO<sub>2</sub> осуществлялось с помощью пульсоксиметра на пальце руки. Дополнительно вычислялись расчетные показатели – СВ (непрямой метод Фика), СИ, ЛСС. Во время КПОС проводилась ОФП с ингаляцией 10-20 мкг илопроста через небулайзер, затем повторно определялись гемодинамические параметры малого круга кровообращения. Положительным ответом на пробу считалось снижение срДЛА  $\geq 10$  мм рт.ст. с достижением абсолютной величины срДЛА  $\leq 40$  мм рт.ст. при отсутствии снижения СВ. При исходном срДЛА  $< 40$  мм рт.ст. относительное снижение срДЛА  $\geq 20\%$  при отсутствии снижения СВ также рассматривалось как положительный ответ на пробу.

Для уточнения характера поражения ЛА, выбора целевой ветви для ТЛА и оценки эффективности проведенного эндоваскулярного лечения выполнялась

ангиопульмонография. По диагностическому проводнику Amplatz Type Super Stiff J-Tip диаметром 0,035 дюйма длиной 260 см в правую или левую ЛА доставлялся диагностический катетер диаметром 6 F длиной 110 см Pig 145°, затем проводилась съемка в прямой и боковой проекции в режиме цифровой субтракции. Все измерения выполнялись на программном обеспечении Xcelera (Philips, Нидерланды) на кадре с максимальным заполнением артерии контрастным препаратом. Измерялся диаметр просвета сосуда на уровне ветвей ЛА 3-го, 4-го и 5-го порядка. Выбор идентичных точек при повторном измерении осуществлялся с помощью анатомических ориентиров. Также определялся индекс ремоделирования (ИР), соответствующий относительному изменению диаметра артерии при контрольном обследовании после серии ТЛА по сравнению с диаметром сразу после ТЛА.

После проведения селективной ангиопульмонографии осуществлялась поэтапная дилатация пораженного участка артерии баллонами разного диаметра (1,5-6,0 мм) давлением до 8-14 атм. Подходящий размер баллона определялся по данным ангиопульмонографии и ВСУЗИ. Для оценки риска реперфузионного отека и уточнения объема возможного вмешательства использовался индекс PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index), рассчитываемый как  $PEPSI = ЛСС \times \Delta PFG$ , где ЛСС учитывается в единицах Вуда,  $\Delta PFG$  (Pulmonary Flow Grade) – суммарный ожидаемый прирост степени кровотока по сегментарным ЛА после ТЛА. С целью профилактики реперфузионного отека легких всем пациентам вводился фуросемид 40-60 мг и проводилась неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР на аппарате Bellavista 1000 на уровне 7-10 см водного столба в течение не менее 3-х часов.

Структурные параметры ветвей ЛА измерялись в «Подгруппе ВСУЗИ». После соответствующего позиционирования направляющего катетера в дистальный отдел сегментарной ЛА устанавливался интракоронарный проводник, по которому проводился электронный ВСУЗИ-катетер Eagle Eye® Platinum ST (Volcano Therapeutics, Inc., США) с 64-мя пьезо-элементами, частотой 20 МГц. Измерения проводились на уровне ветвей ЛА 4-го, 5-го, 6-го порядка. После

достижения ВСУЗИ-катетером ветви 6-го порядка выполнялась обратная тракция в ручном режиме со скоростью 1 мм/сек, длиной 60-80 мм для записи ультразвуковой картины строения стенки сосуда. Данные записи с датчика передавались на консоль Volcano S5 (Volcano Therapeutics, Inc., США). Измерение необходимых параметров проводилось на поперечных изображениях в серой шкале в соответствии международными рекомендациями по исследованию сосудов с использованием ВСУЗИ. Для выбора одних и тех же участков артерии при оценке параметров в динамике использовались анатомические ориентиры. Для отграничения посттромботических фиброзных тяжей и мембран от стенки сосуда дополнительно применялся режим визуализации ChromaFlo. С помощью ВСУЗИ определялись следующие параметры: Дс в мм, ограниченный наружной эластической мембраной; Дп в мм, ограниченный интимой сосуда; площадь сосуда (Sc) в мм<sup>2</sup>, ограниченная наружной эластической мембраной; площадь просвета сосуда (Sp) в мм<sup>2</sup>, ограниченная интимой сосуда.

**Статистический анализ.** Статистический анализ данных проводился при помощи программы STATISTICA 12,5 (StatSoft, Россия). Данные описательной статистики представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы, 25% и 75% квартилей. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка. При сравнении показателей двух независимых групп использовался непараметрический тест Манна-Уитни, при сравнении двух зависимых групп – непараметрический тест Вилкоксона. При сравнении показателей трех независимых групп был использован непараметрический тест Краскела-Уоллиса, при подтверждении гипотезы о различии групп применялось их попарное сравнение с применением метода Манна-Уитни и поправкой Бонферрони. Оценка корреляционных связей проводилась при помощи непараметрического теста Спирмена. Применение параметрических тестов не представлялось возможным в связи с малым объемом выборки и отсутствием нормального распределения признаков. При применении статистических тестов достоверными признавались различия при уровне значимости меньше 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Включенным «Группу ТЛА» 22 пациентам было выполнено в среднем  $2,3 \pm 1,4$  этапов ТЛА с интервалом между процедурами 35 (24;56) дней. Всего выполнено 51 вмешательство на 94 сосудах. Наблюдение осуществлялось в течение 160 (85;248) дней; длительность наблюдения после последней ТЛА серии составила 69 (36;104). Среди пациентов, включенных в группу, за время наблюдения умер 1 пациент (вне связи с проведенным вмешательством, геморрагический инсульт вследствие разрыва аневризмы мозговой артерии), 2 пациентов отказались продолжить участие в исследовании.

При сравнении клинических и гемодинамических данных до и после серии ТЛА было выявлено улучшение по следующим показателям: дистанция в Т6МХ, уровень BNP, СДЛА, срДЛА, ДПП, ДПЖ. Также после лечения было отмечено увеличение числа пациентов с более высоким ФК (без достижения критериев достоверности) (Таблица 2).

В «Группе ЛАГ-специфической терапии» 7 из 9 пациентов достигли оптимальной дозы риоцигуата 2,5 мг x 3 раза в сутки. Для 2 больных максимально переносимая доза препарата составила 2 мг x 3 раза в сутки. Наблюдение за пациентами «Группы ЛАГ-специфической терапии» продолжалось в течение 186 (154;248) дней. Длительность наблюдения после подбора оптимальной/максимально переносимой дозы препарата составила 126 (70;184) дней. В течение периода наблюдения все больные получали риоцигуат в подобранной дозе, без перерывов и коррекции дозы препарата. Выбывших из исследования пациентов не было. Основные данные представлены в Таблице 3.

**Таблица 2.** Основные клинические и гемодинамические параметры пациентов «Группы ТЛА» исходно и после серии ТЛА.

	<b>Исходно (n=22)</b>	<b>После серии ТЛА (n=19)</b>	<b>p</b>
ФК	1 : 5 : 13 : 2	2 : 7 : 9 : 1	0,091
BNP, пг/мл	412 (142;565)	221 (56;461)	0,079
Т6МХ, м	360 (260;430)	432 (370;575)	0,003
СДЛА, мм рт.ст.	81 (68;90)	74 (67;85)	0,027
срДЛА, мм рт.ст.	47 (41;52)	42 (37;48)	0,061
ДПП, мм рт.ст.	10 (7;12)	8 (3;12)	0,047
ДПЖ, мм рт.ст.	13,5 (10;17)	13 (6;18)	0,023

Примечание: ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, ФК – функциональный класс, BNP – мозговой натрийуретический пептид, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, срДЛА – среднее давление в легочной артерии, ДПП – давление в правом предсердии, ДПЖ – давление в правом желудочке.

**Таблица 3.** Основные клинические и гемодинамические параметры пациентов «Группы ЛАГ-специфической терапии» исходно и после лечения.

	<b>Исходно (n=9)</b>	<b>После лечения риноцигуатом (n=9)</b>	<b>p</b>
ФК	1 : 2 : 5 : 1	2 : 2 : 4 : 1	0,291
BNP, пг/мл	62 (42;615)	68 (39;530)	0,465
Т6МХ, м	328 (230;414)	393 (350;430)	0,083
СДЛА, мм рт.ст.	87 (68;106)	71 (69;89)	0,067
срДЛА, мм рт.ст.	47 (41;52)	48 (44;50)	0,661
ДПЖ, мм рт.ст.	16 (12;19)	12 (10;14)	0,073

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, BNP – мозговой натрийуретический пептид, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, срДЛА – среднее давление в легочной артерии, ДПЖ – давление в правом желудочке.

При анализе полученных данных в «Группе ЛАГ-специфической терапии» было отмечено некоторое улучшение по уровню сДЛА ( $p = 0,067$ ) и ДПЖ ( $p = 0,073$ ). Также определялось улучшение ФК у 2 пациентов (с III до II и со II до I соответственно).

**Динамика показателей острой фармакологической пробы.** ОФП была выполнена 31 пациенту неоперабельному пациенту с ХТЭЛГ. Все пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от результатов ОФП: 1) «неответчиков», у которых наблюдалось снижение СВ и/или повышение/сохранение на прежнем уровне срдЛА после пробы; 2) «серой зоны», которые не достигали критериев положительного ответа на пробу, однако демонстрировали снижение срдЛА при повышении или сохранении прежнего уровня СВ; 3) «ответчиков» – пациентов, у которых определялись все критерии положительного ответа на пробу. В «Подгруппе ВСУЗИ» проводилась дополнительная оценка состояния сосудистой стенки с помощью ВСУЗИ до и после ОФП. Исходно показатели гемодинамики после ОФП ни у одного из 31 пациентов не достигали критериев положительного ответа на пробу.

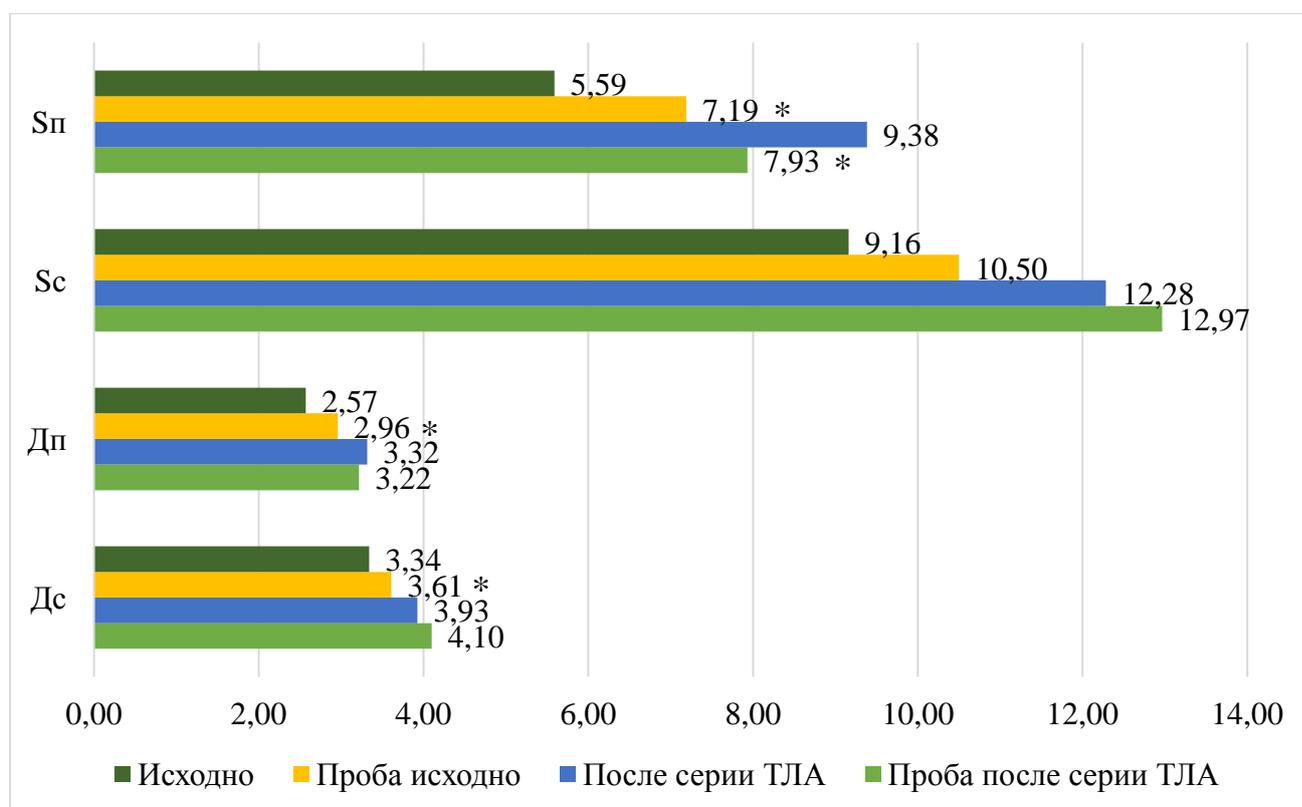
В «Группе ТЛА» исходно у 21 из 22 больных изменение срдЛА ( $\Delta$ срдЛА) после пробы составило  $-3$  ( $-5;0$ ) мм рт.ст., абсолютное значение срдЛА –  $46$  ( $37;51$ ) мм рт.ст., изменение сердечного выброса ( $\Delta$ СВ)  $-0,05$  ( $-0,3;0,3$ ) л/мин. У 1 больного с исходным значением срдЛА  $< 40$  мм рт.ст. при контроле параметров после ОФП –  $\Delta$ срдЛА  $-37,0\%$ ,  $\Delta$ СВ  $-0,3$  л/мин. 14 пациентов ( $63,6\%$ ) были отнесены к «неответчикам», 8 пациентов ( $36,4\%$ ) – к «серой зоне». «Ответчиков» выявлено не было.

После лечения в «Группе ТЛА» была отмечена положительная динамика только по значению срдЛА после ОФП: с  $46$  ( $37;51$ ) мм рт.ст. до  $38$  ( $32;43$ ) мм рт.ст. ( $p=0,035$ ), что соответствует лучшим показателям срдЛА после лечения (Таблица 2). Однако при распределении пациентов по группам «неответчиков», «серой зоны» и «ответчиков» было выявлено, что группа «неответчиков» уменьшилась до 11 человек ( $55,5\%$ ), появилась группа «ответчиков» – 3 человека ( $16,7\%$ ). Из 3 исключенных из исследования пациентов

1 был представителем «серой зоны», 2 – «неответчиками». Такие результаты свидетельствуют в пользу улучшения вазореактивности легочных сосудов после ТЛА.

Общепринятые критерии положительного ответа на ОФП по данным ВСУЗИ в настоящее время отсутствуют. Для оценки реакции сосудистой стенки были использованы результаты измерений диаметра и площади сосуда и просвета сосуда. В «Подгруппе ВСУЗИ» на уровне ветвей ЛА 5-го порядка исходно в ответ на введение илопроста отмечалось увеличение Дс и Дп, увеличение Sp. После серии ангиопластик на том же уровне наблюдалась парадоксальная реакция – уменьшение площади просвета в ответ на введение вазодилататора. На других исследованных уровнях статистически достоверного изменения площади и диаметра ветвей ЛА при ОФП выявлено не было (Рисунок 1).

**Рисунок 1.** Показатели ВСУЗИ при ОФП в «Подгруппе ВСУЗИ» до и после ТЛА.



Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением.

В «Группе ЛАГ-специфической терапии» исходно был выявлен 1 пациент «серой зоны», 8 пациентов «неответчиков». После проведенного лечения в группу

«ответчиков» также не вошел ни один пациент. Однако наблюдалось более выраженное относительное снижение срДЛА после ОФП: -6,8% (-20,0;2,0) и -12,9% (-22,5;-5,8) без достижения критериев статистической достоверности ( $p=0,073$ ), что можно рассматривать как некоторое улучшение вазореактивности ЛА на фоне приема риоцигуата. Данное наблюдение было подтверждено переходом 1 пациента из группы «неответчиков» в «серую зону».

**Клиническое значение показателей острой фармакологической пробы у неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.** Для оценки взаимосвязи между результатами ОФП, структурными особенностями стенки ветвей ЛА и клинико-гемодинамическими показателями пациентов, а также результатами эндоваскулярного и консервативного лечения был проведен анализ ранговой корреляции Спирмена. Поиск корреляционной связи проводился между соответствующими показателями исходно и после лечения.

Основные выявленные взаимосвязи между ОФП и клиническими показателями в «Группе ТЛА» представлены в Таблице 4.

**Таблица 4.** Корреляционный анализ в «Группе ТЛА»: показатели ОФП и клиническое состояние пациентов.

	<b>ОФП</b>	<b>После лечения</b>	
<b>Исходно</b>	СВ после пробы	ФК	$r = -0,527, p = 0,020$
	$\Delta$ СВ	ФК	$r = -0,553, p = 0,014$
<b>После лечения</b>	$\Delta$ срДЛА	BNP	$r = 0,520, p = 0,027$
	$\Delta$ срДЛА/срДЛА	ФК	$r = 0,493, p = 0,032$
		BNP	$r = 0,577, p = 0,012$
	$\Delta$ СВ	Т6МХ	$r = 0,668, p = 0,013$
Одышка по шкале Борга		$r = -0,630, p = 0,021$	

Примечание: ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, ОФП – острая фармакологическая проба, СВ – сердечный выброс, ФК – функциональный класс, срДЛА – среднее давление в легочной артерии, BNP – мозговой натрийуретический пептид, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы.

Более выраженное исходное увеличение СВ после пробы в описываемой группе (более сохранный механизм вазодилатации и меньшая степень ремоделирования ЛА) соответствовало достижению более высокого ФК после лечения. Более хорошие показатели вазореактивности после лечения отмечались у более стабильных, компенсированных пациентов с хорошей толерантностью к физическим нагрузкам.

При корреляционном анализе гемодинамических параметров и результатов ОФП в «Группе ТЛА» было отмечено, что лучшая сохранный вазореактивность перед серией ТЛА (более выраженное абсолютное и относительное снижение срДЛА) соответствовала формально худшим гемодинамическим показателям малого круга кровообращения в отдаленном периоде после эндоваскулярного лечения (более низким  $SaO_2$ , СВ, СИ, более высокому ЛСС) и, в то же время, меньшей выраженности перегрузки правых отделов сердца – более низкому ДПП (все корреляционные связи средней силы,  $p < 0,05$ ). Такой результат не противоречит лучшему клиническому состоянию пациентов, имеющих относительно сохранный вазореактивность, после серии ТЛА. Эндоваскулярное лечение предполагает устранение препятствий кровотоку – мембран, перетяжек и т.д., эквивалентных ремоделированию сосудистой стенки по «необратимому» влиянию на легочный кровоток. Таким образом, пациенты с большим вкладом вазоконстрикции в ЛГ после ТЛА избавляются от относительно менее значимой причины повышения ЛСС и, соответственно, срДЛА. Кроме того, процесс ремоделирования сосудистой стенки и изменения вазореактивности является общим для всех легочных сосудов у пациентов с ХТЭЛГ. То есть у пациентов с более сохранный вазореактивностью при восстановлении кровотока по ранее стенозированной ЛА эффект ТЛА может частично нивелироваться спазмом стенки артерии в ответ на повышение давления на этом участке.

В «Группе ЛАГ-специфической терапии» отмечалась тенденция к достижению меньших размеров ПП и ПЖ при более выраженном снижении срДЛА после ОФП исходно ( $p$  от 0,06 до 0,08). Больше снижение срДЛА после лечения также соответствовало меньшим значениям площади ПП и апикальному размеру

ПЖ, более низкому ДПП и ДПЖ (все корреляционные связи – сильные,  $p < 0,05$ ). Таким образом, после медикаментозной терапии меньшие размеры правых отделов сердца и давление в них наблюдались у пациентов с более сохранной вазореактивностью, что отражает действие риоцигуата на спастический компонент в патогенезе ЛГ.

**Структурные изменения легочных артерий после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий у неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.** Оценка диаметра просвета ветвей ЛА по данным ангиографии проводилось исходно, сразу после ТЛА и при контрольном визите через 6 месяцев после начала лечения. Таким образом, для каждого участка ветви ЛА, подвергшейся ангиопластике, были получены 3 результата измерения диаметра сосуда. Для анализа были использованы только ветви ЛА, подвергшиеся первому этапу ангиопластики.

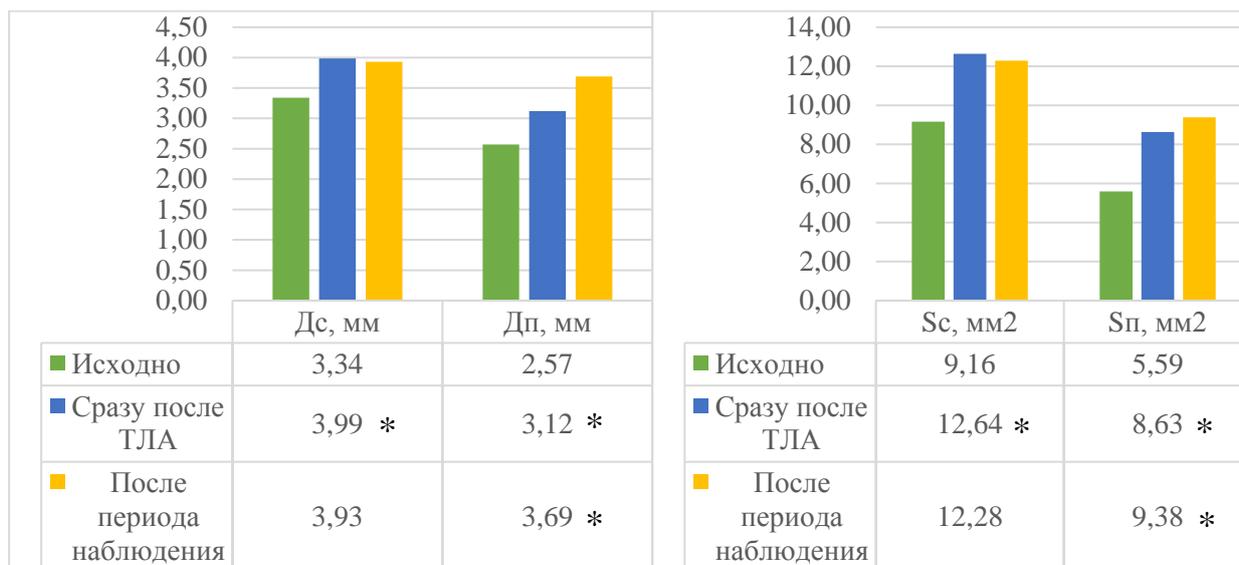
При измерении диаметров ветвей ЛА, планируемых к первой ТЛА, исходно по результатам ангиопульмонографии были получены следующие результаты: Д3 8,4 (6,0;9,2) мм, Д4 3,9 (2,9;5,0) мм, Д5 2,2 (2,0; 2,4) мм. При проведении измерений сразу после ТЛА – Д3 8,6 (6,9;9,8) мм, Д4 5,1 (3,5;5,9) мм, Д5 2,6 (2,3; 3,1) мм. После периода наблюдения диаметры ветвей ЛА: Д5 2,65 (2,35; 3,35) мм, Д4 5,3 (3,5;5,9) мм, Д3 9,5 (7,2;11,2) мм. При анализе изменения размера артерий, подвергшихся ангиопластике, сразу после ТЛА на уровне ветвей 3-го, 4-го и 5-го порядка было отмечено статистически достоверное увеличение диаметра артерий ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,008$  и  $p = 0,019$  соответственно). При оценке ИР (относительного изменения диаметра артерии при обследовании после периода наблюдения по сравнению с диаметром сразу после ТЛА): для ветвей 3-го порядка – 11,9%, 4-го порядка – 7,7%, 5-го порядка – 22,2%, однако статистически достоверные изменения ( $p < 0,05$ ) были зафиксированы только на уровне ветвей 5-го порядка.

Таким образом, сразу после ТЛА отмечается увеличение диаметра ЛА на всех трех уровнях, что обусловлено непосредственным механическим воздействием баллоном и резким изменением гемодинамических параметров в области выполненной ангиопластики. Продолжение изменения диаметра исследуемых

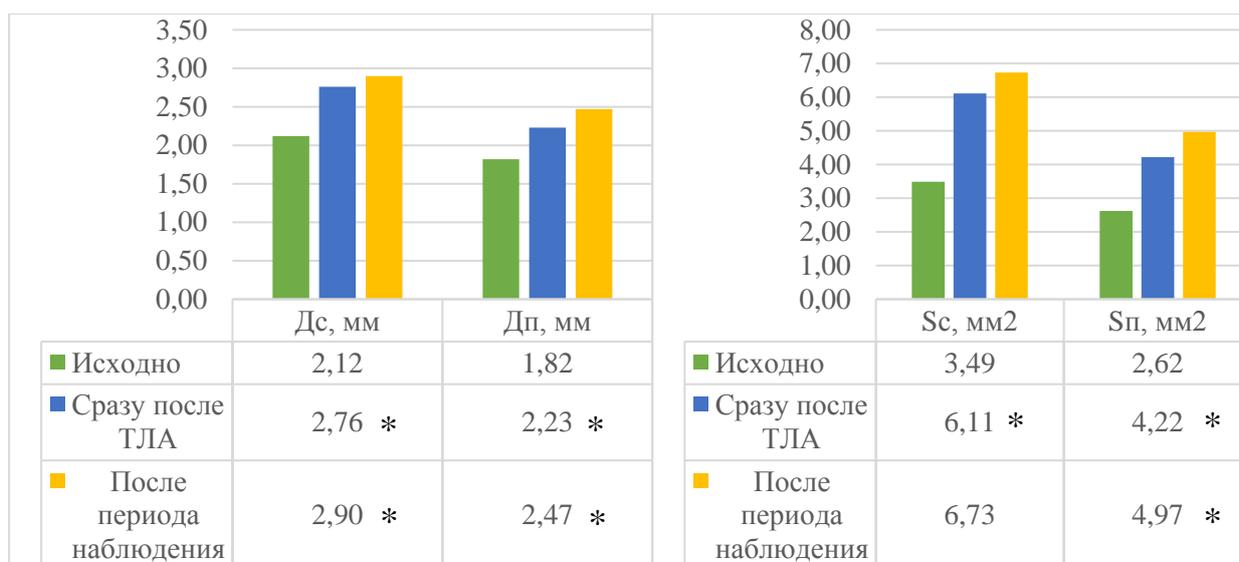
сосудов в периоде наблюдения, рассматриваемое как положительное ремоделирование, нашло подтверждение только на уровне ветвей ЛА 5-го порядка (ветвей субсегментарных артерий).

В «Группе ТЛА» был дополнительно проведен анализ ранговой корреляции Спирмена для определения взаимосвязи клинических и гемодинамических параметров со структурными характеристиками ЛА. Были выявлены связи на уровне ветвей 5-го порядка ЛА между следующими показателями: диаметр ветви ЛА и срДЛА после лечения ( $r=-0,740$ ,  $p=0,006$ ), СВ после лечения ( $r=0,714$ ,  $p=0,010$ ), ЛСС после лечения ( $r=-0,781$ ,  $p=0,003$ ). То есть в отдаленном периоде на указанном уровне более крупный диаметр артерии, подвергшейся ангиопластике, соответствовал лучшим показателям гемодинамики малого круга кровообращения.

Измерения параметров ВСУЗИ также проводились на трех уровнях – ветвей ЛА 4-го, 5-го и 6-го порядка. Подробные данные представлены на Рисунках 2 и 3. На представленных диаграммах продемонстрировано, что увеличение размеров легочных сосудов в отдаленном периоде после эндоваскулярного лечения по данным ВСУЗИ – положительное ремоделирование – происходит преимущественно на уровне ветвей ЛА 5-го и 6-го порядка. Статистически достоверного изменения размеров ветвей 4-го порядка после периода наблюдения не выявлено. Данные об уровне ремоделирования в целом соответствуют результатам, полученным при ангиографии.

**Рисунок 2.** Ремоделирование ветвей ЛА 5-го порядка по данным ВСУЗИ.

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением.

**Рисунок 3.** Ремоделирование ветвей ЛА 6-го порядка по данным ВСУЗИ.

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением.

### Заключение

В настоящем исследовании было показано положительное влияние эндоваскулярного лечения на вазореактивность легочных сосудов. Прием риоцигуата приводит к лишь небольшому улучшению ответа на ОФП. Различие между вариантами лечения обусловлено влиянием на разные патогенетические механизмы развития ХТЭЛГ – ангиопластика предполагает устранение механических («необратимый» фактор) препятствий кровотоку, в то время как прямое стимулирование растворимой гуанилатциклазы и повышение ее

чувствительности к оксиду азота (действие риоцигуата) приводит прежде всего к уменьшению выраженности вазоконстрикции («обратимого» фактора). Определение исходного ответа на ОФП и оценка соотношения этих факторов может быть использовано для оценки предполагаемой эффективности лечения ТЛА и медикаментозного лечения.

Результаты данной работы позволили подтвердить факт положительного ремоделирования ЛА после ТЛА и определить уровень легочных сосудов, на котором происходит данный процесс. Понимание процесса ремоделирования важно для оптимизации эндоваскулярного лечения ЛА.

### **Выводы**

1. У пациентов с ХТЭЛГ после серии ТЛА отмечается лучший ответ на острую фармакологическую пробу в виде более низкого среднего давления в легочной артерии по сравнению с исходными показателями. ЛАГ-специфическая терапия не приводит к значимому изменению показателей ОФП.

2. При ОФП исходно на уровне ветвей легочной артерии 5-го порядка отмечается увеличение диаметров и площадей сосуда и просвета ЛА по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. При ОФП после серии ТЛА на уровне ветвей ЛА 5-го порядка по данным ВСУЗИ наблюдается парадоксальная реакция в виде уменьшения диаметра и площади просвета сосуда.

3. Более высокие значения СВ после ОФП исходно являются предикторами лучшего функционального состояния пациентов после серии ТЛА. Более низкие значения срДЛА после ОФП исходно являются предикторами лучших гемодинамических показателей после серии ТЛА. Большее снижение срДЛА при ОФП после терапии риоцигуатом соответствует меньшим размерам и давлению в правых отделах сердца.

4. Лучшие показатели гемодинамики малого круга кровообращения после серии ТЛА соответствуют большему диаметру просвета ветвей 5-го порядка ЛА по данным рентгенконтрастной ангиографии через 6 месяцев после эндоваскулярного лечения.

5. Непосредственно после ТЛА отмечается умеренное увеличение диаметра и площади ветви ЛА и ее просвета по данным рентгенконтрастной ангиографии. Через 6 месяцев после серии ТЛА по данным рентгенконтрастной ангиографии и ВСУЗИ возникает положительное ремоделирование в виде увеличения размеров и площадей сосуда и его просвета преимущественно на уровне ветвей ЛА 5-го и 6-го порядка.

### **Практические рекомендации**

1. Для неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, которым планируется ТЛА, целесообразно проведение ОФП перед первым эндоваскулярным вмешательством для оценки возможной эффективности лечения и повторно после проведенного лечения для обсуждения возможности назначения терапии блокаторами кальциевых каналов.

2. При сомнительных результатах стандартной ОФП неоперабельным пациентам с ХТЭЛГ возможно ее проведение в сочетании с ВСУЗИ для уточнения степени вазореактивности легочных сосудов.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Danilov, N. Short- and long-term remodeling of pulmonary arteries after balloon angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N.Danilov, Y.Matchin, S.Yarovoy et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – №68(18). – P.B37-B38.

2. Данилов, Н.М. Баллонная ангиопластика как альтернатива тромбэндартерэктомии при проксимальном типе поражения легочной артерии у больной с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (клинический случай) / Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, С.Ю.Яровой // Системные Гипертензии. – 2017. – №14(1). – С.41-44.

3. Danilov, N. Extending of indications for balloon pulmonary angioplasty in STEPH patients with proximal type of lesion / N.Danilov, Y.Matchin, S.Yarovoy et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – №70(18). – P.B247-B248.

4. Yarovoy, S. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and severe renal impairment / S.Yarovoy, N.Danilov, I.Chazova // Journal of Hypertension. – 2019. – №37. – P.e264.
5. Yarovoy, S. Pulmonary artery vasoreactivity in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty / S.Yarovoy, N.Danilov, I.Chazova // Journal of Hypertension. – 2019. – №37. – P.e247.
6. Яровой, С.Ю. Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии / С.Ю.Яровой, Н.М.Данилов, И.Е.Чазова // Терапевтический архив. – 2019. – №91(12). – С.4-9.
7. Яровой, С.Ю. Показатели острой фармакологической пробы у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий / С.Ю.Яровой, И.Е.Чазова, Ю.Г.Матчин и др. // Системные гипертензии. – 2020. – №17(3). – С.53-58.
8. Яровой, С.Ю. Структурные изменения легочных артерий после транслюминальной баллонной ангиопластики у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / С.Ю.Яровой, Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин и др. // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №4. – С.12-20.
9. Денисова, А.Р. Особенности течения и подходы к лечению коронавирусной инфекции COVID-19 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.Р.Денисова, О.А.Сивакова, С.Ю.Яровой и др. // Кардиологический вестник. – 2020. – №15(3). – С.64-71.