

Криоденервация легочных артерий у пациентов с легочной гипертензией, обусловленной поражением левых отделов сердца: техника вмешательства, безопасность и результаты госпитального этапа лечения

Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Концевая А. В., Гаврилова Н. Е., Шукуров Ф. Б., Власов В. Ю., Чигидинова Д. С., Васильев Д. К.

Цель. Изучить влияние инновационного метода денервации легочной артерии с использованием криодеструкции на давление в легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

Материал и методы. Включение в исследование основывалось на результатах эхокардиографического исследования (систолическое давление в легочной артерии ≥ 35 мм рт.ст.) и оценке клинической картины (наличие ХСН II ФК и выше по классификации NYHA). 20 пациентам после предварительной катетеризации правых отделов сердца была выполнена криодеструкция легочной артерии. С помощью катетера, предназначенного для точечного воздействия на эндотелий, была выполнена циркулярная криоденервация нервных ганглиев, расположенных в зоне бифуркации легочного ствола, с шагом в 2 мм и температурными значениями $-75-80^\circ\text{C}$ продолжительностью 2 мин на каждой точке воздействия. В качестве конечных точек исследования были выбраны: изменения систолического и среднего давлений в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления по данным инвазивных измерений и результатов теста с 6-минутной ходьбой до и непосредственно после операции.

Результаты. В ходе исследования получены непосредственные результаты применения нового метода. У всех пациентов была зафиксирована положительная динамика инвазивных гемодинамических параметров малого круга кровообращения. По сравнению с исходными данными наблюдалось значимое снижение среднего давления в легочной артерии с 40 [37; 44] до 31 [28; 35] мм рт.ст. ($p < 0,05$), легочного сосудистого сопротивления с 5,6 [4,9; 6,1] до 3,9 [3,5; 4,5] ед. Вуда ($p < 0,05$) и увеличения пройденной дистанции по результатам теста с 6-минутной ходьбой с 287 [233; 332] до 320 [276; 348] м ($p < 0,05$). Процедура прошла успешно во всех случаях, летальных исходов и каких-либо осложнений, непосредственно связанных с вмешательством, зафиксировано не было.

Заключение. Криоденервация легочной артерии является новым и перспективным методом лечения вторичной легочной гипертензии. Необходимы дальнейшие, в том числе рандомизированные, исследования с продолжительным периодом наблюдения, которые позволят с большей степенью доказательности продемонстрировать клинические преимущества нового метода. Однако на данном этапе мы можем говорить о наблюдаемом снижении гемодинамических показателей и улучшении клинических параметров при использовании новой методики у определенной группы пациентов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):29–35
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-29-35>

Ключевые слова: легочная гипертензия, криоденервация легочных артерий, хроническая сердечная недостаточность.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Фещенко Д. А.* — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, заведующая операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Власов В. Ю. — м.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-0338-3217, Чигидинова Д. С. — м.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-1464-4339, Васильев Д. К. — лаборант-исследователь отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dfeshenko@gnicpm.ru

ДГД — диастолический градиент давления, дДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, РЧА — радиочастотная абляция, СВ — сердечный выброс, сДЛА — систолическое давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТПГД — транспульмональный градиент давления, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона.

Рукопись получена 28.04.2019

Рецензия получена 29.05.2019

Принята к публикации 06.06.2019



Cryoablation method for pulmonary artery sympathetic denervation in patients with pulmonary hypertension secondary to left sided heart disease: interventional technique, safety and results of the hospital phase

Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Gavrilova N. E., Shukurov F. B., Vlasov V. Yu., Chigidinova D. S., Vasiliev D. K.

Aim. To study the influence of innovative Pulmonary Denervation Cryoablation Method (PDCM) on pulmonary artery pressure in Patients with Pulmonary Hypertension and Chronic Heart Failure.

Materials and methods. Inclusion in the study ($n=20$) was based on the results of an echocardiographic study (systolic pressure in the pulmonary artery ≥ 35 mm Hg)

and clinical assessment (NYHA \geq II FC heart failure). The procedure of pulmonary artery cryodenervation was performed at the bifurcation level of the main pulmonary trunk using single-point cryoablation catheter. The cryoablation was applied in a circular way around the pulmonary trunk at the bifurcation level, rotating the catheter tip with the pace of 2 mm with temperature minus $75-80^\circ\text{C}$ and time 120 s

at each spot. The study endpoints were the changes in systolic pulmonary artery pressure, mean pulmonary artery pressure, pulmonary vessel resistance and 6 min walking test before and immediately after procedure.

Results. We analyzed intermediate results of sympathetic fibers cryodestruction, located in the bifurcation of main pulmonary trunk. The mean systolic pulmonary artery pressure decreased from 40 [37; 44] to 31 [28; 35] mm Hg ($p < 0,05$), pulmonary vessel resistance decreased from 5,6 [4,9; 6,1] to 3,9 [3,5; 4,5] WU ($p < 0,05$) and improvement of 6 min walking test from 287 [233; 332] to 320 [276; 348] m ($p < 0,05$) was observed. There were no cases of early deaths and specific complications.

Conclusion. The cryoablation pulmonary denervation is a new promising treatment in patients with pulmonary hypertension. First clinical results demonstrate the safety of this procedure. Further randomized studies are required to confirm the efficacy of PDCM. However, today we can see decrease of hemodynamic parameters and clinical improvement when using the new technique in a certain group of patients.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):29–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-29-35>

Одной из самых распространенных причин повышения давления в легочной артерии (ЛА) является патология левых отделов сердца. Эта группа пораженных весьма многочисленна и составляет 95% среди всех заболеваний, сопровождающих легочную гипертензию (ЛГ) [1]. Согласно клинической классификации Simonneau G, et al. (2013) ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, относится ко 2 группе [2]. Она включает в себя заболевания, сопровождающиеся систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ); поражения митрального и аортального клапанов сердца; врожденную и приобретенную обструкцию выносящего тракта ЛЖ и др. ЛГ развивается у 79% больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в т.ч. у значительной части пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, у лиц с артериальной гипертензией, в 73% случаев заболеваний митрального клапана и в 30–55% — при аортальном стенозе [3–5]. При этом развитие ЛГ на фоне ХСН существенно ухудшает прогноз заболевания и повышает риск декомпенсации сердечной недостаточности (СН).

Несмотря на свою высокую распространенность и медико-социальную значимость, в мировой литературе недостаточно информации об особенностях лечения и профилактики данной патологии. Существующая на сегодняшний день специфическая для легочной гипертензии терапия, включающая в себя антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, была разработана для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛГ 1 группы) как прогностически неблагоприятного заболевания, уносящего жизни молодого населения. Однако согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, использование этих препаратов при лечении пациентов с ЛГ 2 группы не рекомендуется ввиду отсутствия достоверного влияния на гемодинамические параметры, клинические проявления и отдаленную выживаемость [6].

Key words: pulmonary hypertension, cryodestruction of pulmonary arteries, chronic heart failure.

Conflicts of interest: nothing to declare.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Feshchenko D.A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Rudenko B.A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shanoyan A.S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A.V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Gavrilova N.E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Shukurov F.B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vlasov V.Yu. ORCID: 0000-0002-0338-3217, Chigidinova D.S. ORCID: 0000-0002-1464-4339, Vasiliev D.K. ORCID: 0000-0003-2602-5006.

Received: 28.04.2019 Revision Received: 29.05.2019 Accepted: 06.06.2019

Поэтому основные усилия ученых всего мира направлены на поиск новых методов лечения.

В нашем исследовании впервые предложен новый инновационный малоинвазивный метод лечения ЛГ — криоабляция ЛА, целью которой является снижение патологического влияния симпатической нервной системы на поддержание повышенного давления в системе ЛА. Данное исследование проведено с целью оценки динамики уровней давления в легочной артерии до и после вмешательства и безопасности криодеструкции у пациентов с ЛГ и ХСН на фоне патологии левых отделов сердца в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения.

Материал и методы

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦПМ Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование включено 20 пациентов, соответствующих критериям включения: наличие признаков ЛГ (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) систолическое давление в легочной артерии ≥ 35 мм рт.ст.) и ХСН (II ФК и выше по классификации NYHA) на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Критериями исключения являлись отсутствие ХСН или ХСН I ФК по классификации NYHA, острая сердечная недостаточность или декомпенсация ХСН, острый воспалительный процесс любой этиологии и локализации.

У всех пациентов ЛГ была вызвана заболеваниями левых отделов сердца (1 пациент с клапанным поражением и противопоказаниями к проведению оперативного вмешательства, 12 пациентов с систолической СН, 7 пациентов с диастолической СН). Набор пациентов проводился в течение 2018г. Медиана возраста пациентов составила 68 [60; 75] лет, по гендерному составу — 12 (60%) мужчин и 8 (40%) женщины. При поступлении в стационар пациенты выполняли тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) для оценки функционального статуса СН, трансторакальную ЭхоКГ,

Таблица 1
Клинико-инструментальная характеристика пациентов

	ЛГ 2 типа (n=20)
Возраст	68 [60; 75]
Мужской пол, n (%)	12 (60)
Причины ЛГ, n (%)	
• Систолическая дисфункция ЛЖ (СН-нФВ)	12 (60)
• Диастолическая дисфункция ЛЖ	7 (35)
• Клапанные поражения	1 (5)
Функциональный класс ХСН (по NYHA), n (%)	
• I	0
• II	6 (30)
• III	14 (70)
• IV	0
Функциональный класс ЛГ по ВОЗ (мод. NYHA), n (%)	
• I	0
• II	6 (30)
• III	14 (70)
• IV	0
Медикаментозная терапия, n (%)	
– иАПФ	– 16 (80)
– БРА	– 4 (20)
– БАБ	– 14 (70)
– Спиринолактон	– 20 (100)
– Фуросемид	– 18 (90)
– Гипотиазид	– 2 (10)
– Амиодарон	– 4 (20)
– НОАК	– 16 (80)
– Варфарин	– 2 (10)
– Статины	– 20 (100)
– Силденафил	– 2 (10)
Тест 6-минутной ходьбы	287 [233; 332]
сДЛА по данным ЭхоКГ, мм рт.ст.	60 [40; 62]
NT-proBNP, нг/мл	2650 [1910; 3390]
Среднее давление в легочной артерии (КПКС), мм рт.ст.	40 [37; 44]
ДЗЛА, мм рт.ст.	20 [16; 25]
Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), ед. Вуда	5,6 [4,9; 6,1]
Диастолический пульмональный градиент (ДЛАд-ДЗЛК)	9 [7; 13]
• Смешанная пре- и посткапиллярная ЛГ	20 (100)

определялся уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), проводилась оценка венозного бедренного доступа (табл. 1).

По протоколу исследования первый госпитальный этап подразумевает выполнение диагностической процедуры — катетеризации правых отделов сердца с тензиометрией малого круга кровообращения — с целью подтверждения степени ЛГ и определения её гемодинамического профиля. После диагностической процедуры выполняется малоинвазивное оперативное лечение — криоденервация ЛА. По завершении этого этапа проводится анализ ближайших (госпитальных) результатов малоинвазивного вмешательства на легочных артериях: частота технического успеха (выполнение как минимум 10 точечных абляций в устье каждой ЛА), степень снижения легочного давления и сопротивления в малом круге кровообращения, изменение симптомов недо-



Рис. 1. Дизайн исследования.

статочности кровообращения, переносимость физических нагрузок. Через 24 ч после вмешательства ЭхоКГ контроль, ультразвуковое исследование венозного доступа и оценка функционального статуса. Период наблюдения составит 1 год с промежуточным амбулаторным визитом через 6 мес., включающий в себя проведение ЭхоКГ и ТШХ. Через 12 мес. планируется повторная госпитализация пациентов для оценки отдаленных результатов с выполнением катетеризации правых отделов сердца. Возможные осложнения вмешательства регистрируются на каждом этапе. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Процедура криоденервации ЛА. После обеспечения доступа к бедренной вене по методике Селдингера с помощью интродьюсера первым этапом выполнялась катетеризация правых отделов сердца, тензиометрия малого круга кровообращения с использованием катетера Сван-Ганца 7Fr. Для оценки инвазивных параметров гемодинамики проводились измерения систолического, диастолического, среднего давления в правом предсердии, правом желудочке, в ЛА (сДЛА, дДЛА, срДЛА), давления заклинивания ЛА (ДЗЛА), сердечного выброса (СВ) методом термодиллюции, ЛСС (по формуле $LCC = (срДЛА - ДЗЛА) / СВ$), транспульмонального градиента



Рис. 2. Криохирургическая консоль.

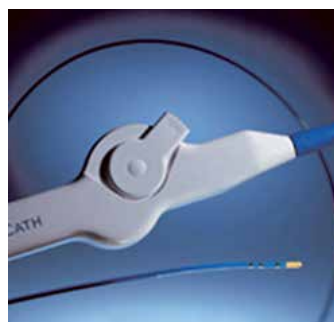


Рис. 3. Криоабляционный катетер.

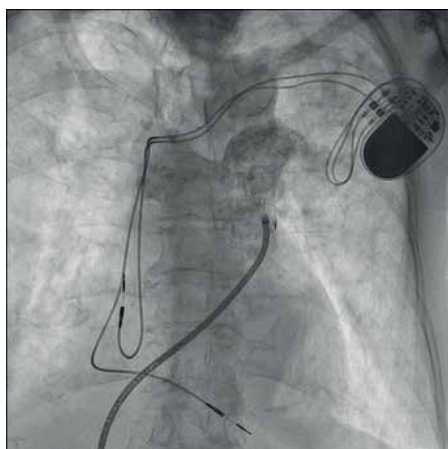


Рис. 4. Контрольная ангиография ЛА.

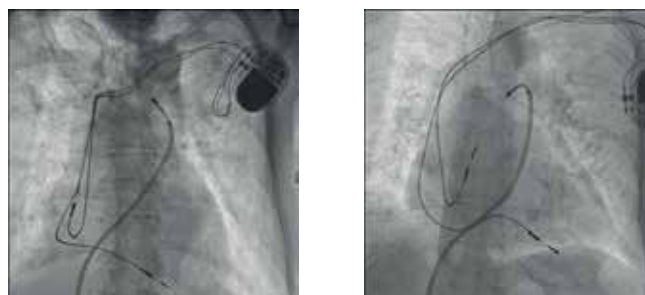


Рис. 5. Криоденервация левой и правой ЛА.

давления (ТГД=сДЛА-ДЗЛА), диастолического градиента давления (ДГД=дДЛА-ДЗЛА).

Лечебный этап включал в себя проведение криодеструкции устьев правой и левой ЛА (отступая 2 мм от бифуркации легочного ствола по окружности правой и левой ЛА с расстоянием между точками воздействия 2 мм) с помощью точечного катетера криохирургической консоли (Cardiac Cryoablation System, Medtronic, Ирландия) (рис. 2, 3). Предварительно для оценки анатомии ствола ЛА хирург через интродьюсер выполнял контрольную ангиографию (рис. 4). Затем криокатетер подводился к области бифуркации ЛА с помощью длинного интродьюсера. Переключатель на ручке катетера и его достаточная длина позволяли добиться плотного контакта кончика электрода с поверхностью эндотелия. Средняя продолжительность операции составила 50 мин, этого времени было достаточно, чтобы выполнить последовательную циркулярную криодеструкцию правой и левой ЛА (рис. 5, 6).

Генератор криоконсоли снабжен системой непрерывного мониторинга с автоматическим прекращением воздействия в случае резких колебаний температуры, что происходит при потере контакта со стен-

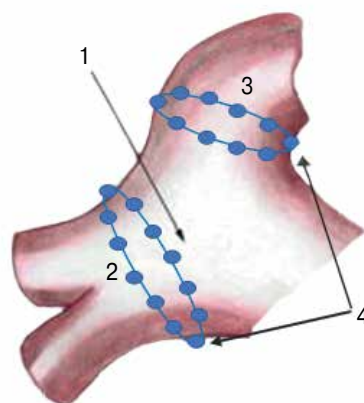


Рис. 6. Циркулярная криоденервация.

Примечание: 1 — легочный ствол; 2 — правая легочная артерия; 3 — левая легочная артерия; 4 — область денервации.

кой. Для выполнения следующей аппликации кончик катетера перемещался под флюороскопическим контролем на расстоянии 2 мм от первоначального положения с помощью поворотов ручки по или против часовой стрелки. Минимальное количество аппликаций — по 10 в устье каждой легочной артерии. Параметры холодовой аппликации: достижение температуры -80°C и продолжительностью воздействия на каждую точку 120 сек.

На протяжении всего вмешательства проводился непрерывный мониторинг электрической активности сердца и системного артериального давления.

Таблица 2

Непосредственные результаты криоденервации ЛА (госпитальные данные)

	До процедуры	После процедуры	P
Среднее давление в легочной артерии	40 [37; 44]	31 [28; 35]	<0,05
Легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуда	5,6 [4,9; 6,1]	3,9 [3,5; 4,5]	<0,05
Тест 6-минутной ходьбы	287 [233; 332]	320 [276; 348]	<0,05

Успех процедуры определялся по снижению среднего давления в ЛА >10 мм рт.ст. и отсутствию осложнений. Пациентов наблюдали в блоке интенсивной терапии не менее 24 ч после процедуры.

Конечные точки исследования. Первичными конечными точками были повышение толерантности к переносимым нагрузкам (по данным ТШХ), снижение срДЛА, ЛСС (по результатам катетеризации правых отделов сердца).

В качестве вторичных конечных точек определяли оценку безопасности проводимого лечения — возникновение неблагоприятных событий (перфорация легочной артерии, тромботические осложнения и кровотечения).

Статистический анализ. Учитывая малый объем выборки, результаты непрерывных переменных представлены в виде медиан и квартильных размахов. Для проведения анализа статистической значимости различий непрерывных переменных использовался W критерий Уилкоксона. Различия между значениями сравниваемых параметров расценивались как статистически значимые при достижении уровня статистической значимости (p) менее чем 0,05 (p<0,05). Все анализы проводились с использованием статистической программы SPSS версии 20.0 для Windows (SPSS Institute, Чикаго, США).

Результаты

На данном этапе получены и проанализированы непосредственные (госпитальные) результаты лечения. У всех пациентов процедура криодеструкции ЛА прошла успешно. Не было зафиксировано летальных исходов и осложнений на госпитальном этапе. Непосредственно после вмешательства отмечалось достоверное снижение среднего давления в ЛА 40 [37; 44] до 31 [28; 35] мм рт.ст., p<0,05), легочного сосудистого сопротивления с 5,6 [4,9; 6,1] до 3,9 [3,5; 4,5] ед. Вуда, p<0,05) по сравнению с исходным уровнем. При выписке из стационара толерантность к физическим нагрузкам значимо возросла с 287 [233; 332] до 320 [276; 348] м, p<0,05), результаты ЭхоКГ соответствовали достигнутому инвазивным параметрам гемодинамики (табл. 2). Ни в одном случае не понадобилось назначения наркотических анальгетиков ввиду хорошей переносимости процедуры и отсутствия болезненных ощущений при холодных аппликациях. Осложнений (смерть, перфорации легочных артерий,

острый тромбоз ЛА или в месте доступа, кровотечения) при проведении криоабляции ЛА не отмечено. В ходе операции 1 пациент пожаловался на слабость, дурноту, сопровождающуюся развитием эпизода брадикардии до 40 уд./мин и гипотонии, которое было успешно купировано внутривенным введением 1 мл 0,1% раствора Атропина. Данное событие расценено как проявление вазовагальной реакции на пункцию бедренной вены. Все пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии не менее 24 ч и были выписаны из больницы через 3 сут. после вмешательства. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 5 дней.

Обсуждение

Под ЛГ понимают повышение среднего давления в ЛА >25 мм рт.ст., измеренное в покое при катетеризации правых отделов сердца. Прогрессирование течения ЛГ в отсутствие должного лечения в конечном итоге ведёт к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти.

В последние годы исследователи большое внимание стали уделять механизму развития ЛГ, обусловленной патологией левых отделов сердца. Принципиальным отличием этой группы ЛГ от остальных групп является наличие так называемой посткапиллярной (венозной) гипертензии. Вследствие клапанной патологии (митральная или аортальная недостаточность/стеноз), систолической или диастолической дисфункции ЛЖ происходит повышение давления в левом предсердии (ДЗЛА \geq 15 мм рт.ст.), что в свою очередь в виду замкнутости системы малого круга кровообращения приводит к венозному застою. Чтобы обеспечить достаточный уровень легочного кровотока и снизить риск возможного интерстициального отека пропорционально возрастает давление в ЛА. Необходимый для перфузии уровень легочного кровотока поддерживается за счет транспульмонального градиента давления (ТПГД), который представляет собой разницу между систолическим давлением ЛА и ДЗЛА. В норме его уровень не превышает 12 мм рт.ст.

Назначение адекватной медикаментозной терапии с целью снижения пред- и постнагрузки на ЛЖ при ХСН, хирургическая коррекция клапанных пороков должны приводить к нормализации давления в ЛА. Однако в ряде случаев, несмотря на принятые

меры, сохраняется легочная гипертензия. При детальном изучении данных пациентов оказалось, что в поддержании повышенного давления ключевую роль играет прекапиллярный компонент. При этом повышение давления в левом предсердии и давлением в легочных “капиллярах”, сопровождающееся значительным ростом ЛСС (>3 ед. Вуда), приводит к резкому непропорциональному повышению давления в ЛА. Такая форма посткапиллярной ЛГ, сходная с прекапиллярной, получила название реактивной, или непропорциональной. Патогенетическим обоснованием данных изменений может служить вазоконстрикция, которая является проявлением эндотелиальной дисфункции, спровоцированной длительно персистирующей локальной альвеолярной гипоксией. При развитии эндотелиальной дисфункции активность сосудосуживающих медиаторов (эндотелина, простагландинов) резко повышается, одновременно снижается синтез релаксирующих факторов (оксида азота и др.), возникает ремоделирование сосудистой стенки. Схожие патогенетические изменения наблюдаются при развитии ЛАГ.

За последние несколько лет было инициировано несколько исследований, оценивающих эффективность легочных вазодилататоров (антагонисты рецепторов эндотелина, аналоги простагландина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5) в лечении реактивной формы ЛГ 2 группы. Однако в этих исследованиях, конечными точками которых являлись продолжительность жизни, ТШХ, уменьшение клинических признаков СН, величина сердечного индекса, госпитализация по поводу СН, общая смертность, — были продемонстрированы отрицательные результаты их применения [7-11]. Только два небольших исследования с участием менее 40 больных в каждом демонстрировали положительный результат применения силденафила в дозах 25-75 мг/сут. [12, 13].

В ряде экспериментальных и клинических исследований было выдвинуто предположение о патологическом влиянии симпатической нервной системы в регуляции легочного артериального давления. В работах Juratsch SE, et al. кратковременное растяжение сосудистой стенки при раздувании баллонного катетера в области бифуркации легочного ствола приводило к значительному росту ЛСС и давления в ЛА [14]. Исследователи предположили, что в основе данных изменений лежит нейронный рефлекс, проявляющийся при активации барорецепторов. Проводимая хирургическая и химическая денервация полностью устраняла индуцированную ЛГ. Анатомические исследования показали, что у пациентов с ЛГ выявляются участки гипертрофии мышечного слоя артериол, что может свидетельствовать о длительном пребывании сосудистой стенки в спазмированном состоянии в ответ на постоянную стимулирующую активность симпатической нервной системы.

Chen SL, et al. впервые предложил использовать радиочастотную абляцию (РЧА) как менее травматичный внутрисосудистый метод денервации [15, 16]. Для проведения РЧА был специально разработан новый циркулярный катетер и генератор радиочастотной энергии. Положительные результаты на экспериментальных моделях ЛГ позволили инициировать клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности нового метода в лечении пациентов с ЛАГ. В ходе исследования удалось достигнуть значимого снижения среднего давления ЛА (с 55 ± 5 до 36 ± 5 мм рт.ст., $p < 0,01$), улучшения толерантности к физической нагрузке (повышение показателей ТШХ с 342 ± 21 мм до 491 ± 38 м, $p < 0,006$) через 3 мес. после вмешательства. Во вторую фазу исследования стали включать пациентов с вторичной ЛГ, и также были доказаны очевидные преимущества РЧА в снижении среднего давления и ЛСС. К сожалению, малая выборка пациентов, отказ от рекомендуемой терапии на время исследования не позволяет в полной мере судить о достоверности полученных результатов.

Нами предложен оригинальный метод деструкции ганглионарных сплетений ЛА с помощью криовоздействия у пациентов, страдающих ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца и сохраняющейся на фоне оптимально подобранной терапии. Следует отметить, что в исследовании для подтверждения наличия прекапиллярного компонента помимо определения ЛСС проводился анализ ДГД как наиболее чувствительного и независимого показателя прекапиллярной гипертензии. Преимуществами нового метода перед РЧА являются меньшее деструктивное воздействие на эндотелий сосуда и как следствие низкий тромбогенный эффект процедуры и отсутствие необходимости назначения антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде, лучшая переносимость операции пациентом, отсутствие болезненных ощущений при криовоздействии [17]. В нашем исследовании, основанном на катетеризации правых отделов сердца и предварительной ЭхоКГ, криоденервация ЛА значимо влияла на среднее давление, ЛСС в раннем послеоперационном периоде. Это ещё раз подтверждает участие симпатической нервной системы в поддержании повышенного давления в системе ЛА. В ходе исследования не было зафиксировано ни одного осложнения. Помимо нормализации гемодинамических параметров, у пациентов отмечалось клиническое улучшение в виде расширения объема двигательной активности без ощущения одышки. На данном этапе представлены непосредственные промежуточные результаты лечения небольшой группы пациентов, однако уже имеющиеся данные позволяют считать криоденервацию ЛА безопасным вмешательством.

Заключение

Разработана методика проведения криоденервации ЛА у пациентов с ЛГ, обусловленной патологией левых отделов сердца, применение которой сопровождалось снижением сРДЛА, ЛСС по данным инвазивных измерений и повышением толерантности к физическим нагрузкам. Метод продемонстрировал свою безопасность на небольшом количестве паци-

ентов. Однако для подтверждения эффективности и безопасности нового метода необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Amosova EN, Konoplyova LF, Bereza NV, Shishkina NV. Pulmonary Hypertension Secondary to Left Sided Heart Disease. *Heart and vessels*. 2015;2:96-103. (In Russ.) Амосова Е. Н., Коноплёва Л. Ф., Береза Н. В., Шишкина Н. В. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца. *Серце і судини*. 2015;2:96-103.
- Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25;63(7):746. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.004.
- Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):222-31. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.076.
- Hart SA, Krasuski RA, Wang A, et al. Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis. *J. Heart Valve Dis*. 2010 Nov;19(6):708-15.
- Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011 Jun;141(6):1424-30. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.02.028.
- Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. 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 and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2016;37:67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease in the adult — a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2012 Sep;31(9):913-33. doi:10.1016/j.healun.2012.06.002.
- Martischknig AM, Tichy A, Nikfardian M, et al. Inhaled iloprost for patients with precapillary pulmonary hypertension and right-side heart failure. *J. Cardiac. Fail*. 2011 Oct;17(10):813-8. doi:10.1016/j.cardfail.2011.05.012.
- Melenovsky V, Al-Hiti H, Kazdova L, et al. Transpulmonary B-type natriuretic peptide uptake and cyclic guanosine monophosphate release in heart failure and pulmonary hypertension: the effects of sildenafil. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;54:595-600.
- Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, et al. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*. 1998 Jan;113(1):237-40.
- Yui Y, Nakajima H, Kawai C, Murakami T. Prostacyclin therapy in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol*. 1982 Aug;50(2):320-4.
- Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000 Sep;36(3):845-51.
- Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007 Oct 2;116(14):1555-62.
- Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest* 1980;77:525-30.
- Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: a single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1092-100. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.075.
- Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8:e002837. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.
- Andrade JG, Khairy P, Dubuc M. Catheter Cryoablation: Biology and Clinical Uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:218-27 doi:10.1161/CIRCEP.112.973651.