

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200418>

[Оригинальная статья]

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, Н.М. Данилов

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]doctoryarovoy@gmail.com**Аннотация**

Цель. Изучить влияние транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий (ТЛА) на динамику давления в легочной артерии, сердечного выброса и структурных параметров легочных артерий на фоне острой фармакологической пробы (ОФП) у неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материалы и методы. В исследование на проспективной основе включены 22 пациента с неоперабельной формой ХТЭЛГ, 11 пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) легочных артерий. Оценка клинических и гемодинамических параметров, вазореактивности, структурных показателей легочных артерий по данным ВСУЗИ проводилась на 2 визитах – перед первой ТЛА и после серии ТЛА.

Результаты. Пациентам выполнялось по 2,3±1,4 этапа ТЛА. Наблюдение осуществлялось в течение 160 (85; 248) дней. После серии ТЛА выявлена положительная динамика по клиническим (функциональный класс, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, уровень мозгового натрийуретического пептида) и гемодинамическим (систолическое и среднее давление в легочной артерии, давление в правом предсердии и др.) показателям. Также по результатам ОФП после ТЛА отмечено уменьшение доли «неответчиков» с 63,6 до 55,5%, появилась группа «ответчиков» – 16,7%. При проведении ВСУЗИ до и после ОФП наибольшие изменения в ответ на введение илопроста наблюдались на уровне ветвей субсегментарных артерий и исходно соответствовали процессу вазодилатации. Однако после серии ТЛА при проведении пробы в среднем отделе отмечена парадоксальная реакция – уменьшение просвета и увеличение толщины и площади стенки сосуда. Такой эффект, вероятно, связан с ответом на пробу на уровне микроциркуляторного русла, как при легочной артериальной гипертензии до начала его выраженных структурных изменений. Полученные данные подтверждают обратное ремоделирование легочных сосудов и восстановление вазореактивности после серии ТЛА.

Заключение. ТЛА позволяет улучшить клинические и гемодинамические параметры, а также вазореактивность легочных артерий у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. ОФП может быть включена в рекомендации по обследованию пациентов с ХТЭЛГ для оценки эффективности ТЛА и определения прогноза заболевания.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, острая фармакологическая проба, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Для цитирования: Яровой С.Ю., Чазова И.Е., Матчин Ю.Г., Данилов Н.М. Показатели острой фармакологической пробы у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий. Системные гипертензии. 2020; 17 (3): 53–58. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200418

Parameters of acute vasoreactivity testing after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

[Original Article]

Sergey Y. Yarovoy[✉], Irina E. Chazova, Yuri G. Matchin, Nikolay M. Danilov

Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

[✉]doctoryarovoy@gmail.com

For citation: Yarovoy S.Y., Chazova I.E., Matchin Y.G., Danilov N.M. Parameters of acute vasoreactivity testing after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (3): 53–58. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200418

Abstract

Aim. To study the effect of balloon pulmonary angioplasty (BPA) on the changes of pulmonary artery pressure, cardiac output and structural parameters of pulmonary arteries after acute vasoreactivity testing (AVT) in inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Materials and methods. The prospective study included 22 patients with inoperable CTEPH. 11 patients underwent intravascular ultrasound (IVUS) of the pulmonary arteries. The assessment of clinical and hemodynamic parameters, vasoreactivity, structural parameters of the pulmonary arteries according to IVUS data was performed at 2 visits – before the first BPA and after a series of BPA.

Results. The patients underwent 2.3±1.4 stages of BPA. The follow up was 160 (85; 248) days. Positive changes after a series of BPA were revealed in clinical (functional class, distance in the 6-minute walk test, level of brain natriuretic peptide) and hemodynamic (systolic and mean pulmonary artery pressure, right atrium pressure, etc.) parameters. The results of the AVT after BPA demonstrated a decrease in the portion of “non-responders” from 63.6 to 55.5%, and a group of “responders” (16.7%) has appeared. According to IVUS before and after AVT, the response to iloprost administration was observed basically in branches of subsegmental pulmonary arteries and initially corresponded to the process of vasodilation. However, after a series of BPA there was noted a paradoxical reaction in the middle section after the AVT – a decrease in the vessel lumen and an increase in the thickness and area of the vessel wall. This effect is probably associated with the response to the test at the level of the microvasculature, as in pulmonary arterial hypertension before the onset of its pronounced structural changes. The data obtained confirm the reverse remodeling of the pulmonary vessels and the restoration of vasoreactivity after a series of BPA.

Conclusion. BPA improves clinical and hemodynamic parameters, as well as pulmonary vasoreactivity, in inoperable patients with CTEPH. AVT may be included in the recommendations for the examination of patients with CTEPH to assess the effectiveness of BPA and determine the disease prognosis.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, acute vasoreactivity testing, balloon pulmonary angioplasty, intravascular ultrasound.

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), характеризующаяся обструктивными изменениями в крупных и средних ветвях легочной артерии, а также вторичной ангиопатией микроциркуляторного русла, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), прогрессирующей дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. ХТЭЛГ является потенциально излечимой формой ЛГ с помощью хирургического лечения [1–3].

Патогенез развития ЛГ и патоморфологические изменения легочных сосудов при ХТЭЛГ во многом идентичны таковым при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [4]. Процессы вазоконстрикции, снижения эластичности легочных сосудов, редукции легочного сосудистого русла, облитерации легочных сосудов (вследствие микротромбозов и процессов пролиферации и гиперплазии меди и интимы) приводят к гипоксии и формированию порочного круга [4–6]. Неинвазивные и инвазивные методы обследования для оценки функционального статуса, гемодинамических и структурных характеристик малого круга кровообращения для этих двух форм ЛГ в значительной степени совпадают. Для оценки вклада вазоконстрикции в патогенез ЛГ и определения возможности терапии блокаторами кальциевых каналов и прогноза заболевания у пациентов с идиопатической, наследственной и лекарственно-индуцированной ЛАГ применяется острая фармакологическая проба (ОФП) с кратковременным введением селективного вазодилатора (илопрост, оксида азота, эпопростенола или аденозина) [2, 7]. Однако у пациентов с ХТЭЛГ этот метод, согласно актуальным клиническим рекомендациям, не входит в перечень необходимого обследования. По данным некоторых ретроспективных исследований, распространенность положительного ответа на ОФП среди пациентов с ХТЭЛГ может достигать 14% [8], что сопоставимо с аналогичными данными среди пациентов с ЛАГ – 10–11% [2].

При современном подходе может быть выбран один из трех методов (или их сочетания) лечения ХТЭЛГ: «золотой стандарт» – операция тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии; транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (ТЛА) – сравнительно новый метод, впервые примененный J. Feinstein в 2001 г., однако уже представленный в клинических рекомендациях с уровнем доказательности IIb; медикаментозное лечение – применение ЛАГ-специфических препаратов, утвержденных для лечения ХТЭЛГ [1, 2]. Выполнение ТЭЭ ограничено у пациентов с высоким ЛСС (особенно при несоответствии ЛСС объему поражения легочных артерий), дистальным типом поражения легочных артерий, выраженной дисфункцией правого желудочка (ПЖ), тяжелой сопутствующей патологией, а также высоким риском кровотечения [9]. По данным разных авторов, неоперабельных признают до 37% пациентов с ХТЭЛГ [10, 11].

В настоящее время в небольших рандомизированных исследованиях стали появляться данные о процессах обратного ремоделирования легочных артерий после ТЛА [12]. Однако остается неясным влияние ТЛА на вазореактивность легочных артерий.

Цель исследования – изучение влияния ТЛА на динамику ДЛА, сердечного выброса и структурных параметров легочных артерий на фоне ОФП у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе отдела гипертонии и лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при научно-диспансерном отделе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ

кардиологии». Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Все пациенты подписали информированные согласия на участие в исследовании, обработку персональных данных.

В исследование на проспективной основе за период 2017–2019 гг. включены 22 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ из регионов России. Диагноз ХТЭЛГ был установлен на основании обследования в экспертном центре по лечению ЛГ (ФГБУ «НМИЦ кардиологии») в соответствии с действующими российскими и европейскими клиническими рекомендациями. Решение об операбельности пациента, а также возможности выполнения ТЛА принималось мультидисциплинарной комиссией в составе кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга. Включение в исследование осуществлялось в соответствии со следующими критериями.

Критерии включения:

- возраст более 18 лет;
- наличие хронических/организованных тромбов/эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии) по данным ангиопульмонографии, мультиспиральной компьютерной томографии, ангиопульмонографии или перфузионной сцинтиграфии легких;
- данные катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) > 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) < 15 мм рт. ст., ЛСС > 240 дин·с/см⁵;
- неоперабельный статус пациента: высокий риск ТЭЭ при ЛСС > 1100 дин·с/см⁵, недоступное поражение легочных артерий (дистальный тип поражения), тяжелая дисфункция ПЖ, тяжелые и средней степени тяжести интерстициальные и обструктивные заболевания легких, сопутствующая выраженная дисфункция других органов на фоне хронической сердечной недостаточности, кровотечение любой локализации или высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде, невозможность проведения искусственного кровообращения с циркуляторным арестом.

Критерии исключения:

- пациенты с верифицированной ЛГ любой другой этиологии, кроме ХТЭЛГ;
- ДЗЛА > 15 мм рт. ст.;
- выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/ч);
- рецидивирующая желудочковая тахикардия;
- указание на непереносимость рентгеноконтрастных препаратов или аллергическую реакцию на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе;
- острая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
- нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 мес;
- острый воспалительный процесс любого происхождения;
- индивидуальная непереносимость илопрост;
- постоянный прием ЛАГ-специфической терапии до включения в исследование;
- необходимость значительной коррекции поддерживающей диуретической терапии в течение последних 3 мес;
- отсутствие эффективной антикоагулянтной терапии на протяжении последних 3 мес в лечебных дозах;
- крайне тяжелое состояние пациента, не позволяющее провести оперативное вмешательство.

Характеристика пациентов

В исследование включены 9 (41%) мужчин и 13 (59%) женщин. Возрастная характеристика группы – 62,5 (34; 79) года. Давность перенесенной ТЭЛА составила 4,7±3,9 года (здесь и далее – описание признаков, имеющих нормальное распределение, с использованием арифметического среднего M и стандартного отклонения $s - M \pm s$). Распределение пациентов

Таблица 1. Исходные клинические и гемодинамические параметры**Table 1. Clinical and hemodynamic parameters at baseline**

Показатель	Значение
Пол	
Мужчины	9 (41%)
Женщины	13 (59%)
Возраст, лет	62,5 (49; 72)
Давность ТЭЛА, годы	4,7±3,9
ФК	2,7±0,7
I	1 (4,5%)
II	6 (27,3%)
III	13 (59,1%)
IV	2 (9,1%)
ТБМХ, м	360 (260; 430)
Одышка по шкале Борга, баллы	4 (3; 5)
BNP, пг/мл	412,5 (142,0; 565,2)
СДЛА, мм рт. ст.	81 (68; 90)
срДЛА, мм рт. ст.	47 (41; 52)
ДПП, мм рт. ст.	10 (7; 12)
ДПЖ, мм рт. ст.	13,5 (10; 17)
SaO ₂ , мм рт. ст.	91,5 (91; 97)
SvO ₂ , мм рт. ст.	59,5 (55; 64)
СВ, л/мин	3,85 (3,1; 4,8)
СИ, л/мин/м ²	2,0 (1,6; 2,3)
ЛСС, дин×с/см ⁵	867,5 (628; 1076)

Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ДПЖ – среднее давление в ПЖ, SaO₂ – сатурация артериальной крови, SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови, СИ – сердечный индекс.

по функциональному классу (ФК), согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было представлено следующим образом: I ФК – 1 (4,5%) пациент, II ФК – 6 (27,3%), III ФК – 13 (59,1%), IV ФК – 2 (9,1%) пациента. Среднее значение ФК составило 2,7±0,7. Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ТБМХ) – 360 (260, 430) м. Параметры гемодинамики, полученные по данным КПОС перед включением пациента в исследование, имели следующие значения: срДЛА – 47 (41; 52) мм рт. ст., среднее давление в правом предсердии (ДПП) – 10 (7; 12) мм рт. ст., сердечный выброс (СВ) – 3,85 (3,1; 4,8) л/мин. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Причины, по которым пациенты были признаны неоперабельными: высокое ЛСС – у 5 (27,2%) пациентов, дистальный тип поражения легочных артерий – у 16 (72,%) пациентов, сопутствующая выраженная дисфункция других органов на фоне хронической сердечной недостаточности – у 3 (13,6%) пациентов, кровотечение любой локализации или высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде – у 2 (9,1%) пациентов.

Все пациенты на момент включения в исследование, а также в течение периода наблюдения получали адекватную антикоагулянтную, диуретическую и, при необходимости, ритмурежающую терапию. ЛАГ-специфическая терапия в течение периода наблюдения не назначалась.

Из 22 пациентов, включенных в исследование, 11 пациентам дополнительно выполнено ВСУЗИ до и после введения вазодилататора в рамках ОФП.

Методы

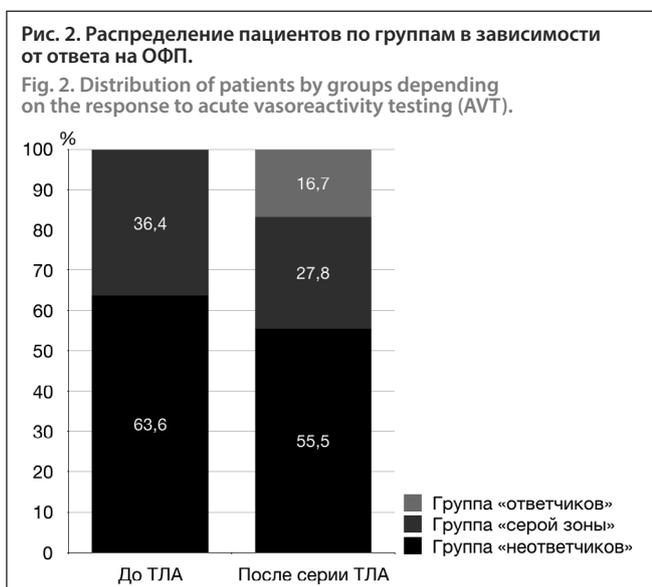
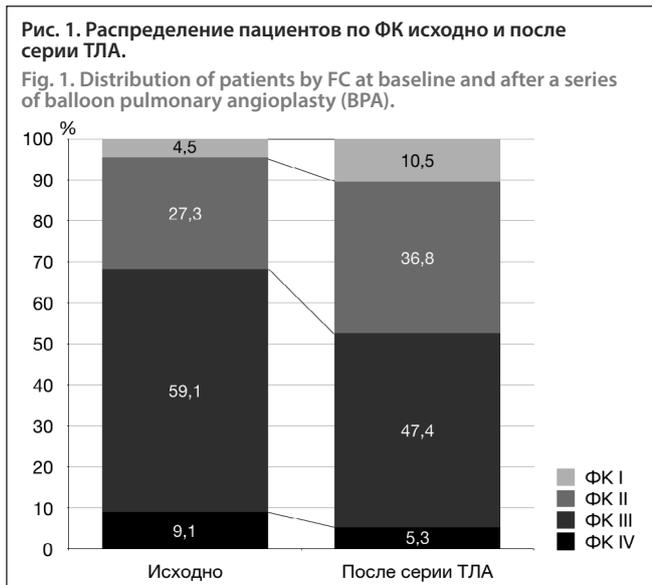
Оценка клинических и гемодинамических параметров, вазореактивности, структурных показателей легочных артерий по данным ВСУЗИ проводилась на 2 визитах – перед первой ТЛА и после серии ТЛА. Наблюдение осуществлялось в течение 160 (85; 248) дней; длительность наблюдения после последней ТЛА серии составила 69 (36; 104) дней.

У всех пациентов уточнялись анамнестические данные (давность перенесенной ТЭЛА), функциональное состояние (ФК в соответствии с классификацией ВОЗ, дистанция в ТБМХ, оценка выраженности одышки после теста по 8-балльной шкале Борга), определялся уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP).

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась КПОС согласно стандартному протоколу. С помощью 4-канального катетера Свана–Ганца длиной 110 см диаметром 6F (Swan–Gantz CCO CEDV, Edwards Lifescience, Irvine, CA, США) путем прямой манометрии последовательно измерялись ДПП, ДПЖ, СДЛА, срДЛА и ДЗЛА. Определение SvO₂ проводилось в пробе крови из легочной артерии, а SaO₂ – с помощью пульсоксиметра на пальце руки. По полученным данным вычислялись СВ (непрямой метод Фика), СИ, ЛСС. Затем выполнялась ОФП: пациенту ингалировался илопрост в дозе 10–20 мкг в течение 5–10 мин, после чего повторно определялись гемодинамические параметры малого круга кровообращения. Положительным ответом на пробу считалось снижение срДЛА ≥10 мм рт. ст. и достижение абсолютной величины срДЛА <40 мм рт. ст. при неизменном или возросшем СВ. При исходном срДЛА <40 мм рт. ст. относительное снижение срДЛА 20% при отсутствии снижения СВ также рассматривалось как положительный ответ на пробу. Для уточнения характера поражения легочных артерий и целей для ТЛА выполнялась обзорная и селективная ангиопульмонография.

Измерение структурных параметров выполнялось с помощью ВСУЗИ. В дистальный отдел выбранной сегментарной легочной артерии устанавливался интракоронарный проводник, по которому проводился электронный ВСУЗИ-катетер Eagle Eye® Platinum (Volcano Therapeutics, Inc., США) с 64 пьезоэлементами частотой 20 МГц. Измерения проводились на уровне ветвей 4, 5, 6-го порядка легочных артерий (условно обозначенных как проксимальный, средний и дистальный отделы) – субсегментарных легочных артерий и их ветвей. После достижения ВСУЗИ-катетером дистального отдела выбранной артерии выполнялась обратная тракция («протяжка») в ручном режиме длиной 60–80 мм. Данные записи с датчика передавались на консоль Volcano S5 (Volcano Therapeutics, Inc., США). Для измерения необходимых параметров использовались поперечные серошальные изображения. Выбор одних и тех же участков артерии при оценке параметров в динамике проводился по анатомическим ориентирам (отхождение ветвей сосуда, особенности строения сосудистой стенки). При необходимости для отграничения постстромботических фиброзных тяжей и мембран от стенки сосуда дополнительно применялся режим визуализации ChromaFlo, «окрашивающий» поток крови. Измерялись следующие структурные параметры: диаметр сосуда (Dнар), ограниченный наружной эластической мембраной; диаметр просвета сосуда (Dвн), ограниченный интимой сосуда; минимальная, максимальная и средняя толщина стенки сосуда (Tmin, Tmax, Tmean), соответствующая толщине комплекса интима–медиа; площадь просвета сосуда (LA), ограниченная интимой; площадь стенки сосуда (Sст), соответствующая площади, занимаемой комплексом интима–медиа; площадь, ограниченная наружной эластической мембраной (EEM); относительная толщина стенки сосуда (RWT) – Tmean/Dвн; относительная площадь, занимаемая стенкой сосуда (%Sст) – Sст/EEM.

Для выполнения ТЛА использовался аппарат Allura Xper FD-10 (Philips, Нидерланды). По направляющему катетеру через пораженный участок проводился интракоронарный проводник, затем осуществлялась поэтапная дилатация пораженного участка артерии баллонами разного диаметра (2,0–6,0 мм) с постепенным переходом от меньшего размера к большему. Подходящий размер баллона определялся по данным ангиопульмонографии и ВСУЗИ. Для снижения риска реперфузионного отека допустимый объем вмешательства уточнялся с использованием индекса PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index), а после ТЛА всем пациентам прово-



дилась активная диуретическая терапия фуросемидом и неинвазивная искусственная вентиляция легких в режиме Continuous positive airway pressure (CPAP) в течение 3 ч.

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 – $M \pm s$, а также медианы, 25% и 75% квартилей – $Me (Q1; Q3)$. 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. Оценка корреляционных связей проводилась при помощи непараметрического теста Спирмена. При применении статистических тестов достоверными признавались различия при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Включенным в исследование 22 пациентам было выполнено в среднем $2,3 \pm 1,4$ этапа ТЛА с интервалом между процедурами 4–8 нед. Данное количество процедур на 1 пациента, как правило, недостаточно для достижения целевого уровня срДЛА.

Таблица 2. Клинические и гемодинамические параметры исходно и после серии ТЛА

Table 2. Clinical and hemodynamic parameters at baseline and after a series of BPA

Показатель	Исходно	После серии ТЛА	<i>p</i>
ФК	$2,7 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,8$	0,091
ТбМХ, м	360 (260; 430)	432 (370; 575)	0,003
ВНР, пг/мл	412,5 (142,0; 565,2)	221,25 (56,5; 461,4)	0,079
срДЛА, 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
SaO ₂ , %	91,5 (91; 97)	93 (91; 96)	0,155
ЛСС, дин·с/см ⁵	868 (628; 1076)	686 (533; 865)	0,157

Таблица 3. Показатели ОФП до и после серии ТЛА

Table 3. AVT indicators before and after a series of BPA

Показатель	Исходно	После серии ТЛА	<i>p</i>
срДЛА после пробы, мм рт. ст.	46 (37; 51)	38 (32; 43)	0,035
ΔсрДЛА, мм рт. ст.	-3 (-5; 0)	-5 (-8; 0)	0,268
ΔсрДЛА/срДЛА, %	-6,1 (-10,2; 0,0)	-9,5 (-20,0; -4,4)	0,091
СВ после пробы, л/мин	3,55 (2,9; 4,8)	3,55 (3,1; 4,4)	0,897
ΔСВ, л/мин	-0,05 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,8; 0,2)	0,737

Примечание. ΔсрДЛА – разница между срДЛА после ОФП и срДЛА до пробы; ΔСВ – разница между СВ после ОФП и СВ до пробы.

Таблица 4. Изменения стенки в среднем отделе сосуда на фоне ОФП исходно

Table 4. Wall changes in the middle section of the vessel after AVT at baseline

Показатель	До пробы	После пробы	<i>p</i>
Днар, мм	$3,34 \pm 0,41$	$3,61 \pm 0,65$	0,053
Двн, мм	$2,57 \pm 0,38$	$2,96 \pm 0,56$	0,007
Тmax, мм	$0,66 \pm 0,19$	$0,57 \pm 0,25$	0,017
RWT, %	16 ± 4	13 ± 5	0,037
LA, мм ²	$5,59 \pm 1,55$	$7,19 \pm 2,59$	0,012
%Ст, %	$38,3 \pm 8,9$	$31,3 \pm 9,1$	0,007

Оптимальное количество ТЛА у 1 пациента варьирует от 2 до 10 [12]. Общее количество выполненных ТЛА – 51.

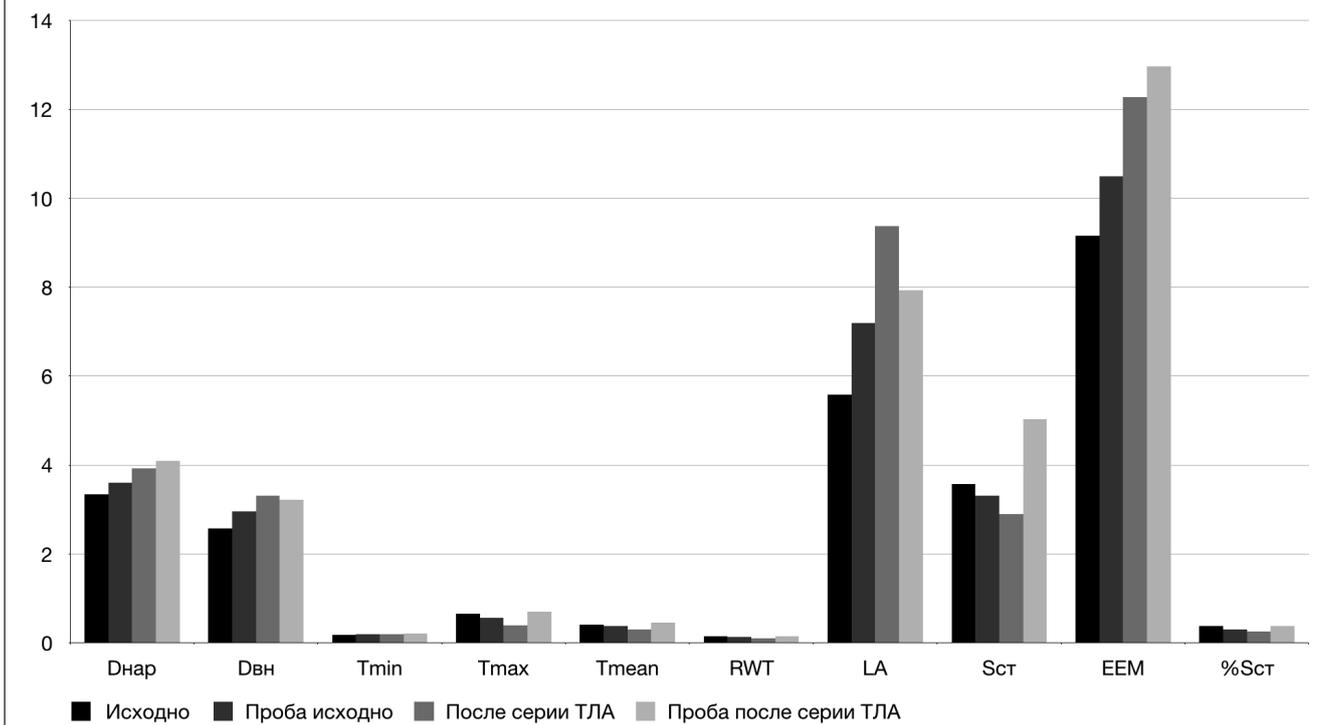
Среди пациентов, включенных в исследование, за время наблюдения умер 1 пациент. Причина смерти – геморрагический инсульт вследствие разрыва аневризмы мозговой артерии, развившийся через несколько недель после очередного этапа ТЛА. Также 2 пациента отказались принять дальнейшее участие в исследовании, из них 1 умер через 15 мес после первого визита вследствие прогрессирования правосторонней недостаточности, 1 пациент через 10 мес после первого визита не отмечал субъективных признаков ухудшения состояния.

При анализе данных выявлено улучшение после серии ТЛА по следующим показателям: ФК ($p=0,091$), дистанции в ТбМХ ($p=0,003$), уровню ВНР ($p=0,079$), срДЛА ($p=0,027$), срДЛА ($p=0,061$), ДПП ($p=0,047$), ДПЖ ($p=0,023$), SaO₂ ($p=0,155$), ЛСС ($p=0,157$). Более подробно динамика показателей после ТЛА представлена на рис. 1 и в табл. 2.

При сравнении показателей, характеризующих ответ на ОФП, исходно и после серии ТЛА отмечена положительная динамика показателей после ТЛА: более низкое значение срДЛА после пробы ($p=0,035$), более выраженное абсолютное и относительное снижение срДЛА ($p=0,268$ и $p=0,091$). Значи-

Рис. 3. Динамика показателей ВСУЗИ на фоне ОФП исходно и после серии ТЛА.

Fig. 3. Changes of IVUS parameters after AVT at baseline and after a series of BPA.



мого изменения СВ после пробы, динамики СВ после пробы не наблюдалось (табл. 3).

Все пациенты были разделены на 3 группы 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 при применении селективного вазодилатора демонстрировали снижение срДЛА при повышении или сохранении прежнего уровня СВ;

3) «ответчиков» – пациентов, у которых определялись все критерии положительного ответа на пробу.

Последняя группа выявлена только после серии ТЛА и состояла из 3 человек. Также после ТЛА отмечалось уменьшение группы «неответчиков» (рис. 2).

При проведении ВСУЗИ исходно отмечалось, что после ОФП наибольшие изменения структурных параметров сосудистой стенки происходят в среднем отделе: увеличиваются Dnar и Dvn, LA, уменьшается Tmax, RWT, %Sct (табл. 4).

В проксимальном и дистальном отделах значимых изменений параметров в ответ на ОФП отмечено не было.

После серии ТЛА, несмотря на положительную динамику ответа на ОФП (по гемодинамическим показателям), в среднем отделе легочных сосудов наблюдалась парадоксальная реакция: в ответ на введение вазодилатора происходило уменьшение Dvn и LA, увеличение Dnar, Tmin, Tmax, Tmean, RWT, Sct и %Sct, EEM (рис. 3).

Статистическая достоверность ($p < 0,05$) достигалась по показателям LA ($8,8 \pm 1,12$ и $7,9 \pm 1,75$) и Sct ($2,7 \pm 1,11$ и $5,4 \pm 0,81$). В дистальном и проксимальном отделах значимой динамики параметров, полученных с помощью ВСУЗИ, зафиксировано не было.

Обсуждение

ТЛА является наиболее быстро развивающимся методом лечения пациентов с ХТЭЛГ. В настоящее время отсутствуют крупные рандомизированные исследования этого метода лечения, и его влияние на функциональное состояние легочных артерий остается малоизученным.

Изучение эффективности ТЛА не являлось целью настоящего исследования. Однако даже с учетом анализа промежуточных данных – количество выполненных на одного пациента ангиопластик недостаточно для достижения целевого уровня ДЛА – отмечалось значимое улучшение клинических (ФК, дистанции в ТбМХ, уровня BNP) и гемодинамических (сДЛА, срДЛА, ДПП, ДГЖ, SaO₂, ЛСС) параметров.

После серии ангиопластик легочных артерий наблюдалась положительная динамика показателей ответа на ОФП: более низкое значение срДЛА после пробы, более выраженное абсолютное и относительное снижение срДЛА. Также после проведенного лечения доля «неответчиков» на пробу уменьшилась с 63,6 до 55,5%, а у 3 пациентов наблюдались все критерии положительного ответа на пробу. Полученные данные отражают восстановление вазореактивности легочных сосудов после ангиопластики.

При проведении ВСУЗИ до и после ОФП наибольшие изменения в ответ на введение илопроста наблюдались в среднем отделе легочных сосудов и исходно соответствовали процессу вазодилатации – увеличение диаметра сосуда, просвета сосуда, уменьшение толщины и площади стенки сосуда. Однако после серии ангиопластик при проведении пробы в среднем отделе была отмечена парадоксальная реакция – показатели соответствовали утолщению стенки сосуда и уменьшению его просвета, т.е. вазоконстрикции. По литературным данным [13], подобные структурные изменения на исследованном уровне легочных сосудов наблюдаются у пациентов с идиопатической ЛГ. У пациентов с сохраненной вазореактивностью ответ на пробу происходит в основном на уровне артериол и артерий мышечного типа диаметром менее 0,5 мм, ремоделирование которых еще не привело к потере способности к дилатации. Однако отделы, расположенные проксимальнее (средний отдел сосудов в настоящем исследовании), могут отвечать процессами вазоконстрикции в ответ на резкое снижение сосудистого сопротивления на более дистальном уровне. Использование ВСУЗИ в настоящее время не позволяет изучать микроциркуляторное русло, но хорошо визуализирует изменения на уровне среднего отдела сосудов. При прогрессировании идиопатической ЛГ и усилении процессов

фиброзирования интимы и гипертрофии меди на уровне микроциркуляторного русла основной эффект вводимого вазодилатора приходится именно на средний отдел легочных сосудов. Поскольку патоморфологические изменения дистального легочного русла у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ практически идентичны, полученные результаты следует расценивать как подтверждение обратного ремоделирования и восстановления вазореактивности после серии ТЛА.

В актуальных клинических рекомендациях Европейского, Евразийского, Российского кардиологических обществ ОФП рекомендуется для выполнения только пациентам с некоторыми формами ЛАГ. По данным современных исследований, положительный ответ на ОФП у пациентов с ХТЭЛГ также связан с более мягким течением заболевания и лучшей выживаемостью [8, 14]. В настоящее исследование включено малое число пациентов, длительность наблюдения была относительно небольшой, что не позволило нам сделать выводы об изменении прогноза у данных пациентов после вмешательства. Но мы полагаем, что ТЛА способна улучшать не только

клиническое состояние, но и прогноз у пациентов с ХТЭЛГ, который может быть оценен с помощью ОФП. Необходимы дальнейшие исследования функционального состояния легочных сосудов и способов его улучшения у пациентов с ХТЭЛГ.

Заключение

ТЛА позволяет улучшить клинические и гемодинамические параметры, а также вазореактивность легочных артерий у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Восстановление вазореактивности подтверждается данными ВСУЗИ. ОФП может быть включена в рекомендации по обследованию пациентов с ХТЭЛГ для оценки эффективности ТЛА и определения прогноза заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). Терапевтический архив. 2016; 88 (9): 90–101. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I). Therapeutic Archive. 2016; 88 (9): 90–101 (in Russian).]
2. Galie N, Humbert M, Vachiery J et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2015; 37 (1): 67–119.
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиол. журн. 2020; 1: 78–122. [Chazova I.E., Martyniuk T.V., Valieva Z.S. et al. Evrazijskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Evraz. kardiolog. zhurn. 2020; 1: 78–122 (in Russian).]
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015; с. 81–102, 309–24, 563–604. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow: Praktika, 2015; 81–102, 309–24, 563–604 (in Russian).]
5. Lang I, Dorfmueller P, Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Am Thorac Soc 2016; 13 (Suppl. 3): S215–S221.
6. Albani S, Biondi F, Stolfo D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2019; 20 (4): 159–68.
7. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111 (23): 3105–11.
8. Xu Q, Yang Y, Geng J et al. Clinical study of acute vasoreactivity testing in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chin Med J (Engl) 2017; 130 (4): 382–91.
9. Thistlethwaite P, Mo M, Madani M et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124 (6): 1203–11.
10. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Circulation 2011; 124 (18): 1973–81.
11. Madani M, Auger W, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Am Thorac Soc 2012; 94 (1): 97–103.
12. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 59–61. [Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Ballonnaya angioplastika legochnykh arterii pri neoperabel'noi khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 59–61 (in Russian).]
13. Сарайдак О.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. и др. Структурные изменения легочных артерий по данным внутрисосудистого ультразвука при проведении острой фармакологической пробы у больных с идиопатической легочной гипертензией. Кардиологический вестник. 2016; 11 (3): 60–4. [Sagaidak O.V., Danilov N.M., Matchin Yu.G. et al. Strukturnye izmeneniia legochnykh arterii po danym vnutrisosudistogo ultrazvuka pri provedenii ostroi farmakologicheskoi proby u bol'nykh s idio-paticheskoi legochnoi gipertenziei. Kardiologicheskii vestnik. 2016; 11 (3): 60–4 (in Russian).]
14. Yang Y, Yu Y, Yuan P et al. Sex differences of hemodynamics during acute vasoreactivity testing to predict the outcomes of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Respir J 2020; 14 (7): 611–21.

Информация об авторах / Information about the authors

Яровой Сергей Юрьевич – мл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: doctoryarovoy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1982-3061

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Матчин Юрий Георгиевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №2 ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: yumatchin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0200-852X

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ndanilov1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9853-9087

Sergey Y. Yarovoy – Res. Assist., Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: doctoryarovoy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1982-3061

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Yuri G. Matchin – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: yumatchin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0200-852X

Nikolay M. Danilov – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: ndanilov1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9853-9087

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020