

Клинический случай радиочастотной денервации легочного ствола при резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Совершенствование методов диагностики, терапии и оперативного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) позволяет в большинстве случаев достигнуть полного излечения. Сведения о выживаемости больных ХТЭЛГ достаточно противоречивы, и в первую очередь они обусловлены доступностью лечения. На территории РФ крайне мало специализированных экспертных центров, где имеется большой опыт в выполнении тромбэндартерэктомии и баллонных ангиопластик легочных артерий. В то же время специфическая медикаментозная терапия до недавнего времени была недоступна для большинства пациентов ввиду высокой стоимости. Представленный клинический случай демонстрирует современные возможности лечения неоперабельных пациентов с резидуальной ХТЭЛГ методом радиочастотной абляции легочных артерий.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, радиочастотная абляция легочных артерий, система денервации Symplicity.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 24/09-2019

Рецензия получена 23/10-2019

Принята к публикации 30/10-2019



Для цитирования: Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К. Клинический случай радиочастотной денервации легочного ствола при резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):121–125

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-121-125



A clinical case of radiofrequency pulmonary artery denervation for treatment of a patient with residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M., Gavrilova N. E., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Vasiliev D. K. National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Improving the methods of diagnosis, therapy and surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) provides a complete cure in most cases. Data on the survival of CTEPH patients is contradictory, and primarily due to the treatment availability. In Russian Federation there are few experienced centers performing thromboendarterectomy and balloon pulmonary angioplasty. Until recently, specific drug therapy was not available for most patients because of its high cost. The presented clinical case demonstrates modern opportunities of treatment of inoperable patients with residual CTEPH by the method of pulmonary artery denervation using a radiofrequency ablation.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, radiofrequency pulmonary artery denervation, Symplicity renal denervation system.

Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006.

Received 24/09-2019

Revision Received 23/10-2019

Accepted 30/10-2019

For citation: Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M., Gavrilova N. E., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Vasiliev D. K. A clinical case of radiofrequency pulmonary artery denervation for treatment of a patient with residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):121–125. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-121-125

Conflicts of Interest: nothing to declare.

ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, СНС — симпатическая нервная система, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ТЭЛА — тромбоэмболия ЛА, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dfeshchenko@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 330-38-33

[Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Руденко Б. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., с.н.с., главный врач, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д. К. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2602-5006].

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является следствием серии патологических событий, включающих в себя обструкцию артериального русла тромбоэмболическим материалом, вторичный тромбоз *in situ* в непораженных участках, иммунную реакцию с активацией синтеза провоспалительных цитокинов и дистальную ангиопатию. Это относительно редкое заболевание, вероятность возникновения которого после эпизода острой тромбоэмболии не превышает 10% [1]. Однако существует предположение, что распространенность ХТЭЛГ значительно шире, т.к. у 30-50% больных отсутствуют тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе [2, 3]. Медикаментозная терапия имеет ограниченную эффективность, и не влияет на отдаленный прогноз. Хирургическое лечение в виде тромбэндартерэктомии из легочной артерии (ЛА) является методом выбора при проксимальном типе поражения с вовлечением крупных артерий, и имеет наивысший класс рекомендаций [1]. Однако ~1/3 пациентов с ХТЭЛГ считаются неоперабельными в виду диффузного дистального поражения и коморбидности. Не менее важное значение имеет и тот факт, что в 30% случаев при успешно проведенном хирургическом лечении в послеоперационном периоде сохраняется резидуальная легочная гипертензия (ЛГ), значимо ухудшающая отдаленный прогноз [4].

В качестве малоинвазивного хирургического лечения была предложена баллонная ангиопластика. Этот метод эффективен и безопасен, если выполняется в экспертных центрах¹, специализирующихся на лечении ЛГ. Однако, как и в случае с открытой хирургией, не лишен недостатков, в первую очередь, имеются высокие риски реперфузионного отека легочной ткани при реканализации пораженных сегментов, механизм которого остается не до конца ясным.

С целью снижения риска реперфузионного отека легких баллонную ангиопластику проводят в несколько этапов на протяжении нескольких нед. Один этап ограничивается вмешательством в пределах не более 2 легочных сегментов.

Последние несколько лет пристальное внимание ученых и клиницистов направлено на исследование нового малоинвазивного метода эндоваскулярной денервации ЛА, т.к. с помощью микронефрографии у больных ЛГ удалось зарегистрировать

¹ Экспертным центром по лечению легочной гипертензии являются центры, которые в своем штате имеют мультидисциплинарную команду, состоящую из кардиолога, пульмонолога, радиолога, специалиста по психосоциальной поддержке и оказывающую медицинскую помощь в круглосуточном режиме. Экспертный центр должен наблюдать, как минимум, 50 пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) или ХТЭЛГ и получать, как минимум, два новых обращения в месяц с подтвержденной ЛАГ или ХТЭЛГ [1].

повышенную активность симпатической нервной системы (СНС) — симпатикотонию [5]. В ходе анатомогистологических исследований было обнаружено, что в области бифуркации легочного ствола концентрируется большое количество барорецепторов и паравазальных вегетативных ганглиев [6, 7]. При постоянном повышении давления в ЛА импульсы, идущие от барорецепторов по нервным волокнам, активируют центры СНС, и, как следствие, центральный отдел СНС находится в состоянии постоянного возбуждения, и посылает импульсы к периферическим сосудам. Увеличение активности прессорного отдела вызывает повышение периферического сосудистого тонуса и дальнейшее увеличение легочного давления. Проведение денервации бифуркации легочного ствола приводит к разобщению патологического рефлекторного круга. Первые эксперименты проводили на животных с использованием открытой хирургической операции. Учитывая высокие операционные риски, развитие денервации было приостановлено. И только с появлением новых методов физического воздействия и технологий малоинвазивного вмешательства метод получил второе развитие.

Обнадеживающие результаты на моделях ЛГ у животных, а также отсутствие периоперационных осложнений, создали предпосылки к началу использования радиочастотной денервации у пациентов с ЛГ [8]. В нерандомизированном клиническом исследовании у 66 пациентов с различными вариантами ЛГ (9 из которых были с неоперабельной ХТЭЛГ) впервые выполнили радиочастотную абляцию специально созданным для этой операции катетером и генератором, продемонстрировав положительный эффект этого воздействия на снижение уровня давления в ЛА и проявлений сердечной недостаточности, увеличение толерантности к физическим нагрузкам [9].

Представляем клинический случай эффективного лечения резидуальной ХТЭЛГ после ранее проведенной операции тромбэндартерэктомии из ЛА методом радиочастотной абляции с использованием системы денервации Symplicity (Medtronic, USA).

Клинический случай

Пациентка 50 лет с жалобами на прогрессирующую одышку (13 баллов по шкале Борга) и чувство нехватки воздуха, неполноценности вдоха при физической нагрузке, с резкими эпизодами удушья в ночные часы была госпитализирована в стационар ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

За 3 года до госпитализации во время длительного трансатлантического перелета возник эпизод потери сознания с последующей нарастающей по интенсивности одышкой, после приземления была госпитализирована в клинику Нью-Йорка

с диагнозом “массивная ТЭЛА”. Несмотря на проведенное лечение, в течение года сохранялась высокая ЛГ по данным эхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Учитывая благоприятную для хирургического вмешательства анатомию и локализацию тромботического поражения в крупных легочных ветвях, пациентке была выполнена тромбэндартерэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Был рекомендован прием антикоагулянтной терапии. Через полгода после вмешательства пациентка при регулярных физических нагрузках стала отмечать эпизоды потемнения в глазах с одышкой, чувством “неполноты дыхания”, проявляющихся при подъеме по лестнице на второй лестничный проем. За год до нынешней госпитализации в связи с прогрессированием одышки была госпитализирована в стационар городской больницы г. Москвы. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием данных за острую ТЭЛА не получено, при этом описаны тромботические массы в субсегментарных ветвях с двух сторон. По результатам дуплексного сканирования вен: посттромбофлебитический синдром с тромбозом глубоких вен голени в стадии реканализации без флотации. По данным эхокардиографии зарегистрировано повышение систолического давления в ЛА до 70 мм рт.ст., значимой клапанной патологии и дисфункции левого желудочка не выявлено. Проведен анализ крови на тромбофилические мутации, диагностирована полигенная тромбофилия. Выписана в стабильном состоянии на терапии — ривароксабан 20 мг, силденафил 50 мг. Через полгода прием силденафила был прекращен в связи с ортостатической гипотензией, продолжен прием ривароксабана. Толерантность к нагрузкам была низкой: пройденное расстояние по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) составило 270 метров (таблица 1). В ходе КПОС был подтвержден диагноз прекапиллярной ЛГ (таблица 2). При планарной полипозиционной сцинтиграфии легких отмечалось диффузное снижение суммарной перфузии в проекции нижних сегментов с обеих сторон; локальные дефекты перфузии в проекции язычковых сегментов слева и заднего сегмента (верхней доли) справа. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона — 370 пг/мл. Пациентке была выполнена радиочастотная абляция ЛА с целью снижения степени ЛГ.

Вмешательство проводилось в катетеризационной лаборатории под флюороскопическим контролем с периодическими инъекциями контрастного вещества в случаи трудностей при навигации. На протяжении всей операции пациентка находилась под внутривенной седацией. Под местной анестезией выполнена пункция и установка двух интродьюсеров 6Fg и 8Fg в правую бедренную вену. Выбор двух доступов продиктован необходимостью непрерывного контроля давления в ЛА посредством катетера Сван-Ганца во время абляции. После пункции вены был введен гепарин из расчета 100 Ед/кг с достижением значения активированного времени свертывания >250 сек. Далее с помощью левого диагностического катетера JL4.0 в дистальные отделы легочного русла заведен длинный (260 см) диагностический (0,035 дюйма) проводник. По этому проводнику до уровня бифуркации был подведен проводниковый катетер JR4.0 8 Fg, внутренний просвет которого соответствует внешнему диаметру абляционного катетера системы денервации Symlicity (Flex®; Medtronic). Следующим этапом выполнена ангиография легочного ствола с целью оценки его анатомии, определения зоны предполагаемого вмешательства. На расстоянии 2 мм от устья правой и левой ЛА под адвентицией пролегают основные нервные волокна СНС — мишени для последующих абляций. Было выполнено в общей сложности 22 эффективных абляционных воздействия по периметру каждой ЛА (рисунки 1, 2). Генератор Symplicity имеет уже предустановленные параметры абляции (максимальная мощность 10 Вт, температура >50° С и продолжительность 120 сек) и алгоритм обратной связи, сигнализирующий оператора в случае неплотного контакта катетера с сосудистой стенкой или превышения допустимой температуры, после чего воздействие прекращается (рисунок 3). При мониторинге давления в ЛА было зафиксировано снижение среднего давления на 10 мм рт.ст., что означало достижение критерия эффективности операции. Пациентка была выпи-

Таблица 1

Результаты ТШХ

Период	Расстояние, м
До операции	270
Через 6 мес.	330
Через 12 мес.	350

Таблица 2

Результаты КПОС до и после радиочастотной абляции ЛА

Показатель	До операции	После операции	Через 12 мес.
Среднее давление в легочном стволе, мм рт.ст.	39	29	28
Среднее давление в правом желудочке, мм рт.ст.	34	27	27
Легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуда	7,5	3,8	3,5



Рис. 1 Абляционный катетер подведен к нижней стенке левой ЛА на проводниковом катетере. После достижения плотного контакта с сосудистой стенкой проводится радиочастотная абляция левой ЛА, отступая 2 мм от устья.



Рис. 2 Абляционный катетер подведен к нижней стенке правой ЛА на проводниковом катетере. После достижения плотного контакта с сосудистой стенкой проводится радиочастотная абляция правой ЛА, отступая 2 мм от устья.

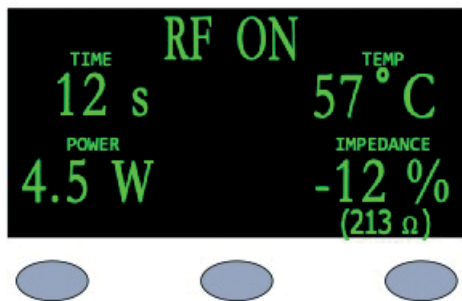


Рис. 3 Параметры абляции.

сана через 3 дня. Послеоперационный период протекал без осложнений. Чтобы оценить влияние радиочастотной абляции на легочное давление в отдаленном периоде (через 12 мес.) выполнена повторная КПОС. Результаты представлены в таблице 2. На протяжении всего периода наблюдения больная отмечала улучшение общего самочувствия, увеличение объема физической активности без одышки. Достигнутое клиническое улучшение соответствовало положительным результатам функциональных ТШХ и снижению давления в правых камерах сердца и ЛА.

Заключение

Совершенствование методов диагностики, терапии и оперативного лечения ХТЭЛГ позволяет в большинстве случаев достигнуть полного излечения. Сведения о выживаемости больных ХТЭЛГ достаточно противоречивы, и в первую очередь они обусловлены доступностью лечения. На территории РФ крайне мало специализированных экспертных центров, где имеется большой опыт в выполнении тромбэндартерэктомий и баллонных ангиопластик ЛА. В то же время специфическая медикаментозная терапия до недавнего времени была не доступна для большинства пациентов ввиду высокой стоимости. Единственный препарат с доказанной эффективностью при неоперабельной

ХТЭЛГ — стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат). Стоимость годового курса препарата превышает 1 млн рублей. Только в 2019г этот препарат был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения.

Представленный клинический случай демонстрирует современные возможности лечения неоперабельных пациентов с резидуальной ХТЭЛГ методом радиочастотной абляции ЛА. Изменения ЛА у больных ХТЭЛГ происходят как на проксимальном, так и дистальном уровнях. Характер изменений на дистальном уровне схож с изменениями, происходящими при первичной ЛГ. Утолщение сосудистой стенки резистивных артериол является реакцией на повышенное давление в малом круге кровообращения. В данном случае пациентке с помощью тромбэндартерэктомии удалось полностью удалить тромботические массы из крупных легочных стволов, однако при этом оставались изменения в микроциркуляторном русле, не позволяющие достигнуть полноценного результата от оперативного лечения. Пациентке в экспертном центре был рекомендован прием риоцигуата, от которого она вынуждена была отказаться из-за финансовых ограничений (на тот момент препарат не входил в перечень ЖНВЛП). В качестве альтернативного и единственно доступного варианта лечения пациентке был предложен метод радиочастотной абляции ЛА. После циркулярной двусторонней абляции устьев правой и левой ЛА на операционном столе удалось достигнуть снижения среднего давления в ЛА на 10 мм рт.ст., что свидетельствовало о наличии вазоспазма как обратимого компонента повышенного сосудистого сопротивления вследствие симпатикотонии. Положительный клинический результат и достигнутые изменения гемодинамических параметров малого круга кровообращения сохранялись в течение 1 года наблюдения при отсутствии изменений в медикаментозной терапии, что, вероятнее всего, обусловлено замедлением процессов ремоделирования

дистального сосудистого русла. Таким образом, метод радиочастотной абляции ЛА продемонстрировал свою безопасность и эффективность.

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

Литература/References

1. 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.
2. Lang IM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565.
3. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325-31. doi:10.1183/09031936.00087608.
4. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7. doi:10.1164/rccm.200712-1841OC.
5. Bhama-Ariza P, Keogh AM, Muller DW. Percutaneous interventional therapies for the treatment of patients with severe pulmonary hypertension. *JACC*. 2014;63:611-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.022.
6. Verity MA, Bevan JA. Fine structural study of the terminal effector plexus, neuromuscular and intermuscular relationships in the pulmonary artery. *J Anat*. 1968;103(1):49-63.
7. Richardson JB. Nerve supply to the lungs. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(5):785-802.
8. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9(2):269-76. doi:10.4244/EIJV9I2A43.
9. 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.