ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ им. А.Н. БАКУЛЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сагымбаев Байзак Абдрасулович

«Баллонная ангиопластика ветвей легочной артерии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией»

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор РАН Петросян К. В.

Москва 2026

Список сокращений

АПГ – Ангиопульмонография
ДисДЛА **–** диастолическое давление в легочной артерии
ДМПЖ **–** диастолическая масса правого желудочка
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КЖ – качество жизни
КПОС **–** катетеризация правых отделов сердца
КСО **–** конечно-систолический объем
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
МОК **–** минутный объем кровообращения
МРТ **–** магнитно-резонансная томография
ОЛС – общее легочное сопротивление
ПЖ – правый желудочек
ПЛА **–** правая легочная артерия
Сис ДПЖ – систолическое давление в правом желудочке
СисДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СМПЖ **–** систолическая масса правого желудочка
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
СрДПВ **–** среднее давление в полых венах
ССТК – систолическое смещение трикуспидального кольца
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика
ТЭЛА **–** тромбоэмболия легочной артерии
ФИПС – фракция изменения площади сечения
ФВ – фракция выброса
ФК **–** функциональный класс
ФРК/FFR **–** фракционный резерв кровотока
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭКГ – электрокардиография
Эхо-КГ – эхокардиография
ЭКМО **–** экстракорпоральная мембранная оксигенация
BNP **–** натрийуретический мозговой пептид
NYHA **–** New-York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)
PFG **–** Pulmonary flow grade
PEPSI **–** Pulmonary Edema Predictive Scoring Index
ASC **–** American Society of Echocardiography

Оглавление

Список сокращений……...2

Оглавление…….…….3

Введение 4

Глава 1. Баллонная ангиопластика как новый метод лечения обструктивных тромботических поражений легочных артерий у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией 10

1.1. Фундаментальные аспекты возникновения и современные механизмы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии..... 10

1.2. Стратегия хирургической реконструкции легочного русла: тромбэндартерэктомия как приоритетный метод лечения 19

1.3. Транслюминальная баллонная ангиопластика в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии……

Глава 2. Методы исследования и клиническая характеристика пациентов с ХТЭЛГ 34

2.1. Методы исследования..... 34

2.2. Клиническая характеристика больных 42

Глава 3 . Методика выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики при ХТЭЛГ..... 48

3.1. Предоперационная подготовка пациентов: 48

3.2 Выполнение ТЛБАП ЛА: 51

3.3. Профилактика осложнений:..... 53

Глава 4. Результаты исследования..... 60

4.1. Непосредственные результаты 61

4.2. Отдаленные результаты транслюминальной баллонной ангиопластики ветвей ЛА у больных с ХТЭЛГ 64

4.3. Клинические примеры 72

Глава 5. Обсуждение результатов..... 81

Заключение..... 88

Выводы……...90

Практические рекомендации……92

Список литературы..... 92

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) классифицируется как специфическая форма прекапиллярного поражения легких, патофизиологическим субстратом которой выступает персистирующее механическое ограничение кровотока в легочном артериальном русле. Данная окклюзия является результатом формирования в просвете сосудов организованных тромботических конгломератов, существующих в течение длительного времени. Особенностью заболевания является то, что наряду с макрососудистым блокированием кровотока, при ХТЭЛГ инициируется процесс ремоделирования дистальных артерий малого калибра, во многом идентичный изменениям при идиопатическом варианте легочной гипертензии [19, 70]. Именно этот дуализм патологических механизмов- сочетание механического барьера и прогрессирующей васкулопатии – обуславливает обособленное положение данной нозологии в актуальной классификации состояний, сопровождающихся повышением давления в легочной артерии [32].

Эпидемиология. Точная распространенность ХТЭЛГ остается неясной, однако согласно данным Lang и соавторов, примерно на один миллион населения ежегодно регистрируется около 5 случаев этого заболевания [46]. В Соединенных Штатах ежегодно обнаруживается примерно 1,5 тысячи новых случаев на 300 миллионов населения, а в России- от 700 до 800 новых случаев на 140-150 миллионов человек [108].

Хирургическая эндартерэктомия пораженных участков легочной артерии считается стандартным методом лечения ХТЭЛГ. В клинических центрах с большим опытом лечения ХТЭЛГ госпитальная летальность при данной процедуре составляет менее 5% [55, 53].

После проведения хирургической эндартерэктомии пораженных сегментов легочной артерии наблюдается положительная динамика гемодинамических и функциональных показателей, а также высокие показатели долгосрочной выживаемости.

Тем не менее, не все пациенты могут подвергаться хирургическому вмешательству «на открытом сердце» из-за наличия дистальных поражений легочной артерии, возрастного ограничения у пожилых пациентов или тяжелых сопутствующих заболеваний. В связи с этим необходимы альтернативные подходы лечения ХТЭЛГ, такие как транслюминальная баллонная ангиопластика для тех пациентов, которым хирургическая эндартерэктомия трудновыполнима и сопряжена с высоким риском осложнений.

Высокая доля пациентов, которым не может быть выполнено радикальное хирургическое лечение, подтверждается данными международного регистра: из 679 пациентов с подтвержденной ХТЭЛГ 36,4% были признаны неоперабельными [69].

До 2001 года существовало разногласие относительно оптимальных методов лечения данной категории пациентов. Долго возможности лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, не подлежащих хирургической эндартерэктомии, фактически ограничивались медикаментозной терапией. Однако такой подход далеко не всегда обеспечивал достаточный клинический и гемодинамический ответ. Тогда Feinstein и соавт. предложили использовать транслюминальную баллонную ангиопластику легочной артерии (ТЛБАП) для коррекции дистальных поражений легочного артериального русла, и этот метод сразу привлек внимание сердечно-сосудистых и рентгенэндоваскулярных хирургов – впервые появилась возможность целенаправленного эндоваскулярного воздействия у пациентов, ранее относившихся к группе неоперабельных [24].

Отдаленные результаты, представленные J. Feinstein и соавт., показали, что терапевтический эффект ТЛБАП способен сохраняться во времени. За 36 месяцев наблюдения авторы зафиксировали достоверное улучшение гемодинамики: среднее давление в легочной артерии снизилось в среднем на 9 мм рт. ст. Эта динамика сопровождалась клиническим улучшением – уменьшением выраженности симптомов, повышением толерантности к нагрузке и переходом пациентов в более благоприятный функциональный класс по NYHA [24]. Несмотря на ограниченный объем накопленных данных по применению ТЛБАП при ХТЭЛГ, опубликованные исследования уже позволяют говорить о благоприятном влиянии метода на гемодинамический профиль, выживаемость и качество жизни больных. Поэтому ТЛБАП рассматривается как одно из перспективных направлений эндоваскулярного лечения дистальных форм хронического тромбоэмболического поражения легочных артерий. Это послужило основанием для проведения нашей работы на базе накопленного опыта в «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и определило цель и задачи диссертации.

Цель исследования:

Выполнить комплексную научную оценку отдаленных клинико-гемодинамических результатов применения эндоваскулярной реконструкции при поражении ветвей легочной артерии у пациентов с верифицированным диагнозом хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.

Задачи исследования

1. Определить клиническую эффективность транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.
2. Изучить отдаленную динамику гемодинамических показателей после выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий у пациентов с ХТЭЛГ.

3. Оценить выраженность обратного ремоделирования правого желудочка в отдаленные сроки после ТЛБАП ЛА у пациентов с ХТЭЛГ.
4. Проанализировать изменения клинического статуса и качества жизни пациентов с ХТЭЛГ после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий в отдаленном периоде наблюдения.
5. Разработать, опираясь на накопленный клинический опыт, практический алгоритм баллонной ангиопластики сегментарных и субсегментарных ветвей легочных артерий у пациентов с верифицированной ХТЭЛГ.

Научная новизна

Пионерный характер работы определяется тем, что в ней впервые в Российской Федерации с помощью русскоязычной валидизированной версии опросника SF-36 (рекомендованой МЦИКЖ) проведена оценка качества жизни пациентов с ХТЭЛГ. Измерения выполнялись в двух временных точках: исходно, до начала ТЛБАП, и в отдаленные сроки после завершения эндоваскулярного лечения. Это позволило объективно оценить динамику изменений физического и психического здоровья больных. В диссертации разработан алгоритм выполнения ТЛБАП у больных ХТЭЛГ, детально изучены методические и тактические аспекты процедуры. Кроме того, на основании эхокардиографических данных проведена углубленная оценка обратного ремоделирования правого желудочка в отдаленные сроки после вмешательства.

Практическая значимость

Благодаря данным предшествующих исследований и клиническому опыту, накопленного в НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России, были разработаны и внедрены практические алгоритмы выполнения ТЛБАП у пациентов с ХТЭЛГ. Результаты исследования подтвердили, что методика сохраняет эффективность и приемлемый профиль безопасности даже у больных с высоким

хирургическим риском. Установлено также, что ТЛБАП сопровождается улучшением гемодинамического профиля – снижением среднего давления в легочной артерии и общего легочного сопротивления, – а также повышением качества жизни пациентов по данным опросника SF-36.

Положения, выносимые на защиту:

1. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при наличии сопутствующей патологии, затрудняющей хирургическое вмешательство либо сопряженной с высоким риском для проведения тромбоэндартерэктомии.
2. В отдаленном периоде после успешно проведенной транслюминальной баллонной ангиопластики наблюдается процесс обратного ремоделирования правого желудочка
3. Проведение транслюминальной баллонной ангиопластики сопровождается улучшением гемодинамических показателей в долгосрочной перспективе.
4. В отдаленном периоде после выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики отмечается улучшение клинического статуса и увеличение всех показателей по шкалам опросника SF-36

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования нашли практическое применение в клинической деятельности специализированного подразделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, где выполняется транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.

Апробация диссертации.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликованы 9 научных работ, в том числе 6 статьи (все статьи в журналах, рецензируемых ВАК) и 3 тезисов. Темы, раскрытые в научных публикациях, полностью соответствуют содержанию диссертационной работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста. Структура работы включает введение, пять глав, отражающих обзор литературы, материалы и методы исследования, методику выполнения ТЛБАП, результаты собственного исследования, а также заключение и обсуждение полученных данных. Завершают рукопись выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 14 таблицами. Библиографический список включает 113 источников.

Глава 1. Баллонная ангиопластика как новый метод лечения обструктивных тромботических поражений легочных артерий у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

1.1. Фундаментальные аспекты возникновения и современные механизмы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) рассматривается как специфическое патологическое состояние, формирующееся в результате неполного разрешения тромбоэмболов в сосудистом русле легких. Фундаментальной особенностью данного заболевания является персистенция организованных тромботических масс, приводящая к обструкции легочных артерий, несмотря на проведение адекватной антикоагулянтной терапии в течение трех и более месяцев после перенесенного эпизода острой ТЭЛА. [69].

Морфологическая трансформация тромбоэмбола при переходе из острого состояния в хроническое сопровождается радикальной сменой его физико-химических свойств. Если в остром периоде ТЭЛА субстрат представляет собой гемодинамически нестабильные, эластичные конгломераты из фибрина и эритроцитов, то патогенез ХТЭЛГ характеризуется глубокой организацией этих масс. Тромботический субтсрат замещается белесоватой фиброзной тканью, богатой коллагеном и эластином, которая фактически становится частью сосудистой стенки (интимно спаивается с эндотелием). Эта перестройка делает невозможным спонтанный лизис и создает механический барьер для кровотока, что и формирует ядро клинической картины заболевания[8, 59].

Среди всех форм легочной гипертензии ХТЭЛГ встречается в 2% случаев. Согласно современным диагностическим стандартам, для верификации ХТЭЛГ необходимо инструментальное подтверждение прекапиллярного характера гемодинамики. Ключевыми параметрами являются пороговое значение срДЛА

свыше 20 мм рт. ст. при сохранении нормальных показателей давления заклинивания в легочных капиллярах (не более 15 мм рт. ст.). Верифицирующим признаком при этом выступает визуализация сформированных тромботических масс в легочном русле, определяемых методами ангиографии [32].

Этиология ХТЭЛГ многофакторна. В качестве значимых причин рассматриваются аутоиммунные и гематологические нарушения, ранее удаление селезенки, установка вентрикуло-предсердных шунтов и электродов кардиостимулятора, хронические воспалительные процессы, онкологические заболевания и гормонотерапия гипотериоза. Валидность этой связи подтверждена исследованием Bonderman и коллег (2009г.), в котором проанализированы данные 433 пациентов с ХТЭЛГ и 254 больных с другими типами легочной гипертензии [10].

Воспалительный компонент рассматривается как один из механизмов, участвующих в патогенезе ХТЭЛГ. У пациентов с данным заболеванием описано повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), что указывает на наличие воспалительного ответа и его возможное участие в прогрессировании легочной сосудистой патологии. После выполнения ТЭАЭЛА уровень СРБ, как правило, заметно снижается [72]. При этом диагностическая ценность данного показателя ограничена: повышение СРБ не является специфичным для ХТЭЛГ и может выявляться при других формах легочной гипертензии.

Дальнейшие исследования подтвердили активное участие воспаления в патогенезе ХТЭЛГ и расширили спектр его маркеров. Помимо С-реактивного белка, в плазме крови этих пациентов были выявлены повышение уровни интерлейкина (IL)-10, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), макрофагального воспалительного белка-1α (MIP-1a) и металлопротеиназы-9(MMP-9) [72].

Наличие хронической инфекции, такой как Staphylococcus aureus, у пациентов с ХТЭЛГ может играть роль в развитии тромбов, которые не лизируются. Некоторые исследования, проведенные Bonderman и соавторами, обнаружили стафилококковую ДНК в шести из семи хронических тромбов, удаленных из легочной артерии во время ТЭАЭЛА у пациентов с ХТЭЛГ и ранее имплантированными вентрикуло-предсердными шунтами. На основании этих данных авторы предположили, что инфекция в тромбах может быть фактором, способствующим развитию ХТЭЛГ. Инфицирование стафилокком в мышиной модели приводило к замедлению резорбции тромба, что сопровождалось повышением регуляции трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и связанного с соединительной тканью фактора роста (CTGF) [10]. Эти результаты подчеркивают возможную роль инфекции в патогенезе ХТЭЛГ.

Wolf M. и соавторы в 2000 году для определения роли факторов свертывания крови при ХТЭЛГ обследовали 116 пациентов с ХТЭЛГ и 83 пациента с идиопатической легочной гипертензией. Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с ХТЭЛГ наблюдается повышенное содержание антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта по сравнению с группой контроля. Однако уровни остальных факторов, таких как белок С, белок S, антитромбин, фактор V и фактор II не были повышены [96].

В другом проспективном исследовании отмечены высокие уровни фактора VIII и фактора Фон Виллебранда у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с другими типами легочной гипертензии и контрольной группой [6]. Эти результаты указывают на возможную роль факторов свертывания крови в патогенезе ХТЭЛГ.

В исследовании, проведенном Song Gu и соавторами, были проанализированы профили экспрессии генов эндотелиальных клеток легочной артерии у 5 пациентов с ХТЭЛГ и 5 здоровых лиц из контрольной группы с использованием олигонуклеотидных микрочипов. У пациентов с ХТЭЛГ было

обнаружено повышенное или снижение экспрессии более 1600 генов по сравнению с контрольной группой [26]. В другом исследовании была обнаружена мутация гена рецептора II костного морфогенетического белка (BMPR2) при ХТЭЛГ [23]. Возможна генетическая предрасположенность к развитию ХТЭЛГ.

Согласно мировой статистике, ХТЭЛГ чаще встречается у пациентов с группами крови А, В и АВ. Было показано, что 77% пациентов с ХТЭЛГ имеют «не-О» группу крови (p=0.003), что указывает на возможную связь между группой крови и развитием ХТЭЛГ [6]. Большое европейское регистрационное исследование подтвердило, что наличие «не-О» группы крови является предиктором при диагностировании ХТЭЛГ (отношение шансов 2.09, 95% ДИ 1.12–3.94; p=0.019) [8].

Формирование нелизирующегося тромба у пациентов с ХТЭЛГ связано с аномальными молекулами фибриногена в крови. Некоторые из этих аномальных молекул включают фибриноген Aa-Thr312Ala [48] и мутации, такие как β-цепные P235L/γ R375W, P235L/γ Y114H, P235L, а также α-цепные L69H и R554H, которые были обнаружены у пациентов с ХТЭЛГ [54]. Аномальный фибрин замедляет нормальный процесс физиологического лизиса тромба и способствует формированию хронического тромба [48, 56]. В другом сравнительном анализе было обнаружено, что фибрин у пациентов с ХТЭЛГ был более устойчивым к плазмин-опосредованному лизису, чем у здоровых лиц контрольной группы [53].

В 2016 году Yaoita N с соавторами изучали роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI) в развитии ХТЭЛГ и выявили значимую связь повышения уровня TAFI у пациентов с ХТЭЛГ с формированием нелизирующегося тромба. Уровень TAFI не изменился после выполнения ТЛБАП ЛА (P<0.05) [97].

Существенную роль в патогенезе ХТЭЛГ, по данным экспериментов на животных, играют нарушения ангиогенеза(формирования новых сосудов), которые замедляют процесс реканализации тромба [1, 25]. Недостаточность ангиогенеза

может быть связана с процессом ремоделирования и окклюзии ветвей легочной артерии у пациентов с острой тромбоэмболией легочных артерий (ТЭЛА) [1].

Изучение гистологических особенностей удаленных хронических тромбов у 38 пациентов с ХТЭЛГ после выполнения ТЭАЭЛА выявило, что ангиостатические факторы, такие как тромбоцитарный фактор 4, коллаген I типа и IP-10, связаны с нарушением ангиогенеза и неадекватным растворением тромба[25]. Эти результаты подчеркивают значимость ангиогенеза и его нарушений в развитии ХТЭЛГ и могут способствовать поиску новых подходов к лечению этого заболевания. Действительно, окклюзия проксимальных легочных артерий организованными тромбами считается основным механизмом развития ХТЭЛГ. Однако у некоторых пациентов может развиваться дополнительная легочная микроваскулопатия, которая представляет собой болезнь мелких сосудов в легких [59].

Гистологические исследования показывают, что в мелких легочных ветвях (с диаметром от 0.1 до 0.5 мм) происходят изменения, такие как утолщение интимы, эксцентрический интим-фиброз, пролиферация интим-фибромышечных клеток и плексиформные изменения [19, 59,72]. Такие изменения возникают вследствие перераспределения кровотока в неокклюзированных легочных ветвях. При перераспределении кровотока в микроциркуляторное русло мелкие легочные сосуды оказываются под давлением, к которому они исходно не приспособлены. Возрастает напряжение сдвига, повреждается эндотелий, запускается ремоделирование сосудистой стенки. Постепенно этот процесс перестает быть простой реакцией на обструкцию и приобретает самостоятельную патогенетическую логику: легочное сосудистое сопротивление нарастает, а микроциркуляторное звено превращается в активного участника прогрессирования ХТЭЛГ. Показательно, что сходная перестройка мелких сосудов обнаруживается и при проксимальном, и при дистальном поражении легочных артерий. Значит, одну лишь механическую окклюзию уже невозможно считать исчерпывающим

объяснением заболевания; за ней разворачивается более тонкая цепь сосудистых реакций, поддерживающих легочную васкулопатию [19].

Системно-легочные анастомозы при ХТЭЛГ формируются как адаптивный ответ на проксимальную обструкцию легочных артерий. Коллатеральный кровоток обеспечивается главным образом гипертрофированными бронхиальными артериями и vasa vasorum (сосуды, обеспечивающие питание стенки сосудов), через которые кровь поступает в легочную ткань дистальнее зоны обструкции. Тем самым частично компенсируется дефицит перфузии в участках, выключенных из нормального легочного кровотока.

Раскрытие анастомозов между бронхиальным и легочным капиллярным руслом объясняется градиентом давления между двумя сосудистыми бассейнами. Системная циркуляция, находящаяся под более высоким давлением, фактически берет на себя часть перфузии гипоперфузируемых участков легочной ткани. На раннем этапе это выглядит как компенсаторный механизм. Однако цена такой компенсации высока, ведь микроциркуляторное русло получает дополнительную гемодинамическую нагрузку, а уже поврежденный эндотелий оказывается в условиях, благоприятных для дальнейшего ремоделирования. Этот процесс сохраняет перфузию в ишемической легочной ткани ниже уровня обструкции. Однако по мере развития заболевания длительное воздействие на легочные артерии высокого системного давления может стимулировать ремоделирование мелких легочных ветвей и приводить к развитию высокой ОЛС.

Анастомозы между системным кровообращением и капиллярами легочных артерий могут вызывать патологические изменения, напоминающие капиллярный гемангиоматоз и легочное вено-окклюзионное заболевание, что было показано на гистологических исследованиях, проведенных у 17 пациентов с ХТЭЛГ и 10 моделях свиней (см. рисунок 1.1) [19]. Реализация описанных механизмов ведет к

развитию микроваскулопатии и ремоделированию мелких ветвей легочной артерии, что дополнительно отягощает течение легочной гипертензии и способствует нарастанию легочного сосудистого сопротивления.

В патогенезе ХТЭЛГ значимое место занимают аномалии внутриклеточной передачи сигналов по пути NO-цГМФ [46, 87]. Если в физиологических условиях оксида азота эндотелиального происхождения эффективно ингибирует агрегацию тромбоцитов и гиперплазию гладкомышечных элементов сосудов, то при хронической тробмоэмболии реализация данных защитных механизмов нарушается вследствие дисфункции внутриклеточного гуанозинмонофосфатного (цГМФ) каскада [46, 87]. Недостаточная активность этого звена препятствует адекватной вазодилатации и поддержанию низкого уровня легочного сосудистого сопротивления, что критически важно для нормального кровообращения.

Центральным ферментативным звеном в данном процессе выступает растворимая гуанилатциклаза (рГЦ). Ее активация является ключевым условием для биосинтеза цГМФ – универсального вторичного мессенджера, опосредующего основные релаксирующие эффекты оксида азота на сосудистую стенку. Рост концентрации внутриклеточного цГМФ инициирует расслабление гладких мышц, расширение просвета артерий и снижение давления в легочном русле [79].

У пациентов с верифицированной ХТЭЛГ отмечается выраженная дисрегуляция данной системы. Одним из ведущих факторов патогенеза здесь выступает существенное повышение в плазме крови уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА [78]. Являясь эндогенным ингибитором NO-синтазы, АДМА блокирует продукцию оксида азота, что неизбежно ведет к дефициту цГМФ и провоцирует стойкую вазоконстрикцию. Таким образом, нарушение метаболического пути NO-цГМФ признано фундаментальным механизмом,

способствующим прогрессированию легочной гипертензии у этой категории больных.

Образование микрососудистых изменений у пациентов с ХТЭЛГ может объяснять, почему состояние некоторых пациентов продолжает ухудшаться даже при отсутствии новых рецидивов тромбоэмболии. Поражение микроциркуляторного русла способно ухудшать гемодинамику и снижать функцию легких даже при отсутствии хронической тромботической обструкции в проксимальных легочных артериях. Микрососудистые изменения включают утолщение интимы, эксцентрический интимальный фиброз, пролиферацию фибромышечных клеток интимы и плексиформную перестройку мелких легочных ветвей. Эти процессы нарушают кровоток на уровне малых сосудов, повышают легочное сосудистое сопротивление и поддерживают рост давления в легочной артерии. Характерным признаком микрососудистого поражения становится выраженное увеличение ОЛС, несоразмерное степени механической окклюзии проксимальных легочных артерий хроническими тромбами [40]. При ХТЭЛГ тяжесть микрососудистой перестройки у разных пациентов варьируется.

При ведении пациентов с ХТЭЛГ необходимо учитывать вероятность микрососудистого компонента заболевания, особенно в тех случаях, когда анатомическая выраженность хронической тромботической обструкции не объясняет уровень ОЛС. Наличие микрососудистого поражения рассматривается как фактор неблагоприятного течения ХТЭЛГ и может ассоциироваться с тяжелыми исходами, включая летальный [19, 40, 59].

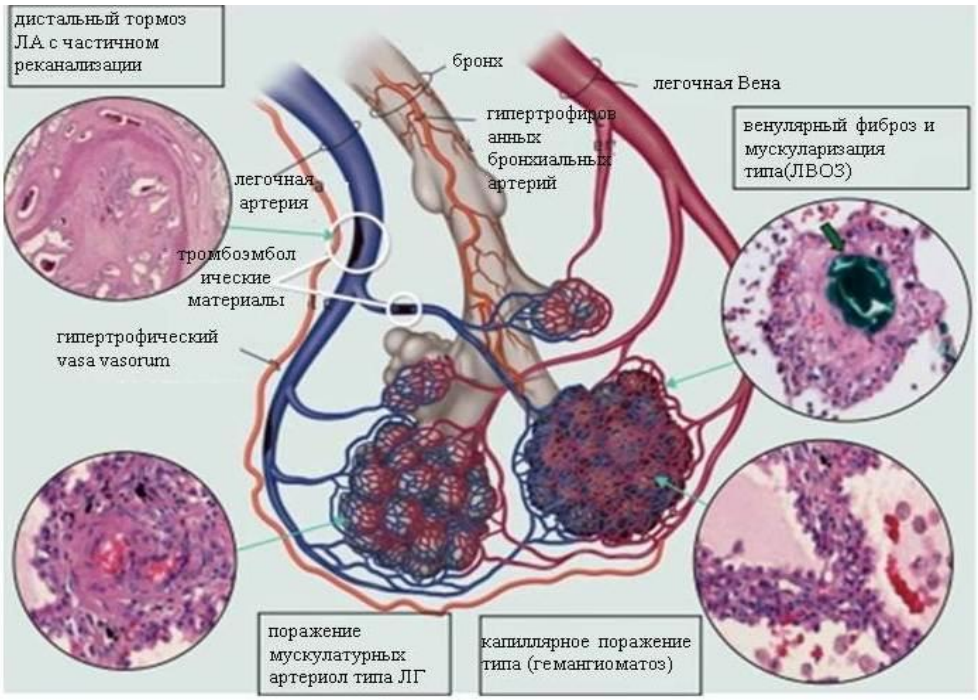


Рисунок 1.1. Системно-легочная связь

На рисунке 1.1 представлена микроваскулопатия при ХТЭЛГ с вовлечением легочных артериол, венул и капилляров. Отдельно показана системно-легочная связь – сообщение между системным и легочным кровообращением через расширенные бронхиальные артерии и vasa vasorum, питающие сосудистую стенку. Подобный тип коллатерального кровотока имеет значение при состояниях, сопровождающихся нарушением легочного сосудистого русла, включая легочное вено окклюзионное заболевание, при котором формируются препятствия венозному оттоку из легких.

У детей и подростков ХТЭЛГ встречается, однако, крайне редко; правда, в литературе описаны успешные случаи хирургического и эндоваскулярного лечения, в том числе с применением ТЭАЭЛА и ТЛБАП [111].

Ремоделирование правого желудочка

ХТЭЛГ характеризуется постоянным увеличением нагрузки на правый желудочек (ПЖ) и напряжения его стенок. В ответ на это ПЖ подвергается гипертрофии, т. е. увеличивается толщина стенки и количество клеток за счет добавления саркомеров [19, 91]. Это способствует снижению напряжения стенки и повышение эффективности работы сердца. Становится возможным сохранять

функцию ПЖ [91]. Такие адаптивные изменения называют «адаптивным» ремоделированием [91]. Однако при длительном повышении давления в легочной артерии ПЖ претерпевает дезадаптивное ремоделирование, характеризующееся негативными изменениями: утолщением стенок, расширением полостей, снижением сократительной функции, нарушением диастолической функции и недостаточности у пациентов с ХТЭЛГ [91].

Снижение ударного объема правого желудочка, уменьшение легочного кровотока и недостаточное наполнение левого желудочка вызывают системную гипотензию и ухудшение коронарной перфузии ПЖ. В результате развивается недостаточность правого желудочка, которая является главной причиной смертности при ХТЭЛГ. [106, 19, 91].

1.2. Стратегия хирургической реконструкции легочного русла: тромбэндартерэктомия как приоритетный метод лечения

В современных условиях ТЭАЭЛА представляет собой признанный эффективный метод лечения у пациентов с ХТЭЛГ. Применение ТЭАЭЛА в специализированных центрах приводит к улучшению клинического состояния и гемодинамических показателей [55, 53]. Согласно рекомендациям ESC/ERS 2022года, ТЭАЭЛА считается предпочтительным методом лечения для пациентов с ХТЭЛГ, подходящих для хирургического вмешательства [32]. В Соединенных Штатах Америки на 1 миллион населения ежегодно проводится от 0,9 до 1 эндартерэктомии, в то время как в Европе этот показатель составляет приблизительно 1,7 на 1 миллион населения [46].

В медицинский лексикон термин «тромбоэндартерэктомия легочной артерии» был введен в начале 1970-х годов для обозначения операции по удалению хронического тромба, вызвавшего легочную гипертензию. Операция включала две

части: удалении тромба (как при острой эмболии) и удалении организованного фиброзного компонента, прикрепленного к стенке сосуда [11, 58, 76].

Первая успешная ТЭАЭЛА у пациента с ХТЭЛГ была выполнена в 1973 году в Калифорнийском университете в Сан-Диего (США) Moser и Braunwald [58]. Исторически первое сообщение о результатах ТЭАЭЛА при ХТЭЛГ принадлежит Sabiston и соавт. (1977г.): из 6 прооперированных больных улучшение достигнуто у 5 [76]. Через год Cabrol с соавт. (1978г.) опубликовали данные о 16 операциях; у 10 пациентов выживаемость после вмешательства составила от 6 мес. до 10 лет, тогда как у 6 человек постоперационные осложнения стали причиной смерти [12].

В последующие 10 лет после исследования Cabrol и коллег был накоплен значительный объем данных, доказывающих клиническую и гемодинамическую эффективность ТЭАЭЛА при ХТЭЛГ: отмечены улучшение самочувствия пациентов и повышение их физической работоспособности [55]. Одновременно работы японских ученых продемонстрировали, что данное оперативное вмешательство характеризуется минимальным числом осложнений и низкой летальностью в периоперионционном периоде [53].

Таким образом, ТЭАЭЛА доказала свою эффективность, но только при строгом соблюдении протоколов и высоком уровне подготовки хирургов. Ввиду технической сложности операции она должна выполняться в специализированных центрах с большим опытом. Определение показаний и противопоказаний должно осуществляться междисциплинарной экспертной группой (Heart team), включающей пульмонологов, кардиологов, рентгенологов и хирургов [105, 32, 38].

Обычно, когда обструктивные хронические тромбы присутствуют в главных, долевых или проксимальных сегментарных ветвях легочной артерии у пациентов с симптомами, ТЭАЭЛА рекомендуется независимо от тяжести дисфункции правого желудочка или высокого общего легочного сосудистого сопротивление. Однако выполнение ТЭАЭЛА и последующее лечение могут быть «усложнены» наличием

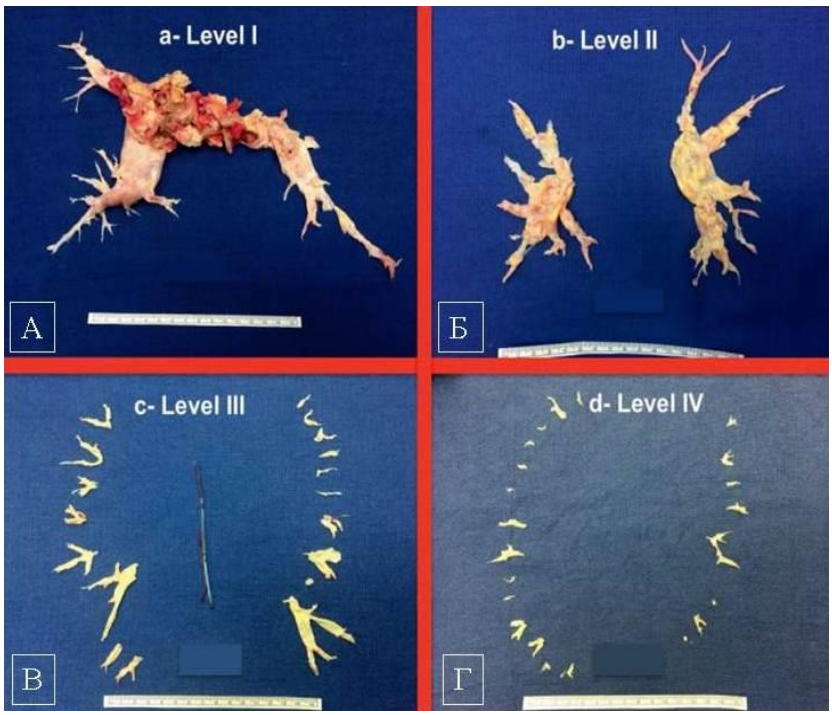
серьезной легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности. В случаях, когда хронические тромбы обнаруживаются в дистальных ветвях, проведение ТЭАЭЛА может быть технически сложным и в некоторых центрах рассматриваются как противопоказание. Важно отметить, что высокое общее легочное сосудистое сопротивление и обструкция периферических ветвей ЛА рассматриваются как факторы риска, а не абсолютные противопоказания к ТЭАЭЛА [108, 38, 46, 55].

Согласно хирургической классификации, разработанной в Калифорнийском университете в Сан-Диего (UCSD), выделяют четыре существует четыре уровня поражения легочной артерии хроническим тромбоэмболическим материалом. Уровень 0 обозначает отсутствие хирургически подтвержденных признаков тромбов. На уровне 1 тромбы обнаруживаются в главных ветвях легочной артерии. Если одна из главных ветвей полностью блокирована и легкое не получает кровоснабжение, это обозначается как уровень IC. Уровень 2 предполагает отсутствие тромбов в основных ветвях, но наличие изменений в интиме сосудов и тромбов в долевых ветвях. На уровне 3 хронические тромбы присутствуют в сегментарных ветвях. Уровень 4 характеризуется наличием ТЭАЭЛА в субсегментарных ветвях. В этом случае тромбоэндартерэктомия легочной артерии считается технически сложной, и для достижения оптимальных результатов требуется значительный опыт хирурга (см. рисунок 1.2.) [38, 50].

В 2011 году Mayer и его коллеги опубликовали результаты одного из наиболее масштабных исследований, в котором были представлены данные по выполнению ТЭАЭЛА у 368 пациентов ХТЭЛГ. По их данным, после хирургического вмешательства отмечено снижение общего легочного сопротивления (ОЛС) с 698 до 235 дин.см^5/м^6, масса правого желудочка увеличилась с 362 до 459 граммов, и большинство пациентов оценивалось как находящиеся в I-II функционального класса по классификации NYHA [55].

В масштабном анализе, проведенном Madani и соавторами (2012г.) на когорте из 1000 пациентов, была продемонстрирована высокая эффективность хирургического метода: средней уровень давления в легочной артерии регрессировал с исходных 46.1±11.4 до 28.7±10.1 мм рт. ст. [53]. Данные результаты сопровождались существенным снижением показателя ОЛС и низким уровнем летальности.

Рисунок 1. 2. Классификация уровней легочной эндартерэктомии (Калифорнийский университет, Сан-Диего)



А-уровень 1: В данной категории имеется тромбоз в крупных сосудах, который можно легко обнаружить при вскрытии легочной артерии.

Б-уровень 2: В этом случае отсутствует тромбоз в основных ветвях, но имеются признаки утолщенной интимы и наличия тромбов в долевых ветвях.

В-уровень 3: на данном этапе поражаются дистальные участки, в основном затрагивая только сегментарные ветви.

Г-уровень 4: Тромбоз отсутствует как в основных, так и в сегментарных ветвях, однако тромбоэмболическое поражение выявляется только в субсегментарных ветвях.

Corsico и соавторы провели анализ изменений гемодинамических показателей и выживаемости у 157 пациентов с ХТЭЛГ, которым была выполнена ТЭАЭЛА, в период наблюдения от 3 месяцев до 4 лет. Согласно данным исследования, выживаемость через 5 лет составила 84%, при этом сохранялось улучшение гемодинамических показателей (см. таблица 1.1) [12]. После выполнения ТЭАЭЛА отмечается улучшение ударного объема и сократимости сердца. Ключевым фактором для достижения обратного ремоделирования правого желудочка является время, поскольку его регресс, в отличие от немедленной гемодинамической разгрузки, происходит отсрочено [106, 13, 73]. В исследовании, проведенном Berman и соавторами в 2014 году, изучался феномен обратного ремоделирования ПЖ. По данным МРТ у 72 пациентов после ТЭАЭЛА были получены следующие результаты: конечно-диастолической объем ПЖ (КДО) снизился с 137±59 до 93±46 мл, конечно-систолический объем (КСО) снизился с 103±51 до 62±37 мл, диастолическая масса (ДМ) с 145±54 до 101±31 г, систолическая масса (СМ) с 125±46 до 81±25 г, а фракция выброса (ФВ) увеличилась с 29±12 до 48±11% [5].

Наиболее частым осложнением после выполнения ТЭАЭЛА является реперфузионный отек легкого [107, 55, 87]. Обычно этот вид отека развивается в течение первых 48 часов после операции [87]. Исходя из данных крупного европейско-канадского реестра, реперфузионный отек легких наблюдается у 9,6% пациентов с ХТЭЛГ после выполнения ТЭАЭЛА [55]; по данным более позднего международного регистра, его частота составила 7%[17].

В случае тяжелого реперфузионного отека легких может потребоваться применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Летальность среди пациентов с тяжелым реперфузионным отеком, которым была подключена ЭКМО, варьировала в пределах 50–70% [87]. Решающее значение для исхода имеет своевременность подключения: анализ данных крупного центра

показал, что у пациентов, которым ЭКМО была установлена в течение первых 120 часов после операции, выживаемость достигала 46,2% (летальность 53,8%) тогда как при подключении после 120 часов ни один пациент не выжил (0 из 7) [87].

Таблица 1.1. Изменения гемодинамических показателей у пациентов с ХТЭЛГ после выполнения ТЭАЭЛА в отдаленном периоде.

Показатели	**До ТЭАЭЛА**	**2 мес п/е опер**	**1 года п/е опер**	**2года п/е опер**	**3 года п/е опер**	**4 года п/е опер**	**P**
СрДПВ мм рт. ст	6.9±5.8	2.5±3	2.5±3	2.8±3.8	2.7±3.5	1.8±2.3	<0.001
Ср ДЛА мм рт. ст	47.6±12.9	23.9±10.9	24.2±11.7	23.7±12.6	24.3±13.4	22.8±11.1	<0.001
ОЛС Дин.с. м5	1.140±517	327±238	349±311	326±317	352±296	339±251	<0.001
МОК Мл\ мн	3.3±1.0	5.1±1.3	4.9±1.2	4.6±1.2	4.7±1.1	4.5±1.0	<0.001

1.3. Транслюминальная баллонная ангиопластика в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Начало клинического применения транслюминальной баллонной ангиопластики при ХТЭЛГ связывают с вмешательством, выполненным в 1988 г. в нидерландском университетском госпитале Лейдена. За три интервенционных сеанса были дилатированы четыре стенотических поражения; в результате среднее давление в легочной артерии снизилось с 46 до 35 мм рт. ст., а легочная перфузия улучшилась [93].

Первое крупное исследование ТЛБАП при ХТЭЛГ, проведенное Feinstein и соавт. (2001г.) на 18 пациентах, продемонстрировало как положительные эффекты, так и существенные риски. С одной стороны, через 36 месяцев наблюдения

зафиксированы снижение среднего давления в ЛА, улучшение функционального класса (NYHA) и роста дистанции в тесте 6-минутной ходьбы; все расширенные сосуды оставались проходимыми. С другой стороны, у 11 из 18 пациентов развился реперфузионный отек легких, а 30-дневная летальность составила 5,5% [24].

Эти осложнения послужили главной причиной того, что методика длительное время не находила широкого применения [24]. Однако начиная с 2012 года работы японских и норвежских исследователей вновь привлекли внимание к данному методу [56]. Результаты этих исследований продемонстрировали повышение эффективности ТЛБАП при приемлемом уровне осложнений [56].

Анализ серии из 69 вмешательств, представленный Mizoguchi и коллегами в 2012 году, подтвердил высокую клиническую результативность метода ТЛБАП у пациентов с ХТЭЛГ [56]. По данным исследования, вмешательство сопровождалось приростом сердечного индекса, улучшением функционального класса по классификации ВОЗ и отчетливым снижением нагрузки на малый круг кровообращения. ОЛС уменьшилось, а систолическое давление в легочной артерии снизилось в среднем на 12–24 мм рт. ст. [56]. Исследователи акцентируют внимание на том, что достигнутая степень гемодинамической коррекции сопоставима с показателями, характернвми для хирургической тромбоэндартерэктомии [56].

Sugimura с коллегами в том же 2012 году обнародовали наблюдения за 12 пациентами с тяжелейшим течением ХТЭЛГ. Помимо ТЛБАП, эти больные получали специфическую фармакотерапию. Примененное вмешательство способствовало нормализации гемодинамических параметров в малом круге, а показатели выживаемости в данной группе значимо превосходили контрольные значения [81].

В другом работе., охватившей 29 пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ, после выполнения ТЛБАП и в процессе длительного наблюдения у большинства пациентов отмечено повышение функционального класса и падение

концентрации мозгового натрийуретического пептида. Важно, что улучшение клинической картины и гемодинамических показателей регистрировалось уже в период госпитализалции[40].

Одним из первых рактических доказательств применимости ТЛБАП у сложной категории больных стали результаты A. Andreassen и соавт. (2013г.) В исследование вошли 20 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ либо резидуальной легочной гипертензией после перенесенной ТЭАЛА. Частота реперфузионного отека составила 35%, перипроцедурная летальность- 10%. Однако у выживших пациентов достигнуто значимое улучшение гемодинамических и функциональных показателей, а выживаемость через 51 месяц достигла 85% [3].

Эффективность ТЛБАП при ХТЭЛГ была подтверждена в следующих исследованиях, продемонстрировавших улучшение клинического статуса, гемодинамики и толерантности к физической нагрузке. При этом современная методика характеризуется низкой частотой осложнений и летальности [40, 56, 63, 74, 17].

С развитием эндоваскулярных методов терапии стратегия лечения ХТЭЛГ претерпела значительное изменения. Некоторые исследователи начали применять комплексный подход, ТЭАЭЛА для устранения проксимальных поражений и последующий ТЛБАП для коррекции дистальных изменений [47].

Примером успешной реализации такого подхода служит исследование Shimura с соавторами (2015), в котором представлен положительный опыт проведения ТЛБАП периферических сегментов легочной артерий у 9 пациентов с сохраняющейся легочной гипертензией после ТЭАЭЛА [77].

Значительный клинический опыт в лечении ХТЭЛГ обобщен в работе Inami и соавторов, включающей анализ результатов трех методов терапии-специфической лекарственной терапии (n=30), ТЭАЭЛА (n=18) и ТЛБАП (n=58) - на когорте из 116 пациентов. Показательно, что более тяжелые исходные гемодинамические нарушения у пациентов, направленных на хирургическое или

эндоваскулярное лечение, не нивелировали преимущества активной тактики. Напротив, пятилетняя выживаемость после вмешательств существенно превышала аналогичный показатель при изолированной медикаментозной терапии: 98% против 64% соответственно (p<0,0001) [33].

Для более точного описания анатомического субстрата ХТЭЛГ T. Kawakami и соавт. в 2016 г. предложили ангиографическую классификацию поражений легочных артерий, основанную на морфологии сужений. Она включает пять типов – A, B, C, D и E (рис. 1.3). Тип A описывает концентрическое сужение («ring»), тип B – паутинообразное поражение («web»), тип C – субокклюзию, тип D – окклюзию с престенотическим расширением («pouch»), тип E – извитые дистальные поражения мелких сосудов («torturous lesions») [41]. Для типов A–D принципиален уровень вовлечения легочного артериального русла – долевые, сегментарные или субсегментарные ветви; тип E, напротив, относится к артериям меньшего диаметра. Тип B имеет дополнительную внутригрупповую градацию: подтип I соответствует продольному дефекту («расщелина»), подтип II – локальному скоплению тромботических масс («complex mesh»), подтип III – коническому сужению с признаками I и II подтипов («abrupt narrowing») (рис. 1.4) [41].

Haruhisa Ishiguro с соавт. выполнили оптическую когерентную томографию (ОКТ) четырем пациентам с ХТЭЛГ, (с типами поражениями A - D по классификации T. Kawakami), до и после ТЛБАП. Во всех случаях выявлена ячеистая структура тромба, напоминающая по виду обрубленный корень лотоса. Такой тромб содержал узкие каналы, по которым осуществлялся кровоток. Малый диаметр этих каналов коррелировал с наличием легочной гипертензии, а большое количество каналов внутри тромба затрудняло его диагностику при ангиографии. После ТЛБАП ОКТ продемонстрировала разрушение структуры тромба, он принимал форму «развернутого корня лотоса» (разделение тромба и распределение тромботических масс по стенке сосуда) со значительным расширением просвета. Эти наблюдения подтверждают, что метод ТЛБАП является безопасным и эффективным при различных типах поражений легочной артерии [30].

Наиболее репрезентативные данные представлены в японском многоцентровом регистре, охватившем 308 пациентов, которым в общей сложности было выполнено 1408 процедур (интенсивность вмешательств составила в среднем 4 сеанса на одного человека) [63]. Положительный гемодинамический ответ был зафиксирован у 249 участников исследования (81%), при этом у 196 больных достигнутый успех был верифицирован результатами инвазивного мониторинга в ходе катетеризации правых отделов сердца В данной группе среднее давление в легочной артерии снизилось с показателя 43,2±11,0 до 24,3±6,4 мм рт. ст. (p<0,001) [63].

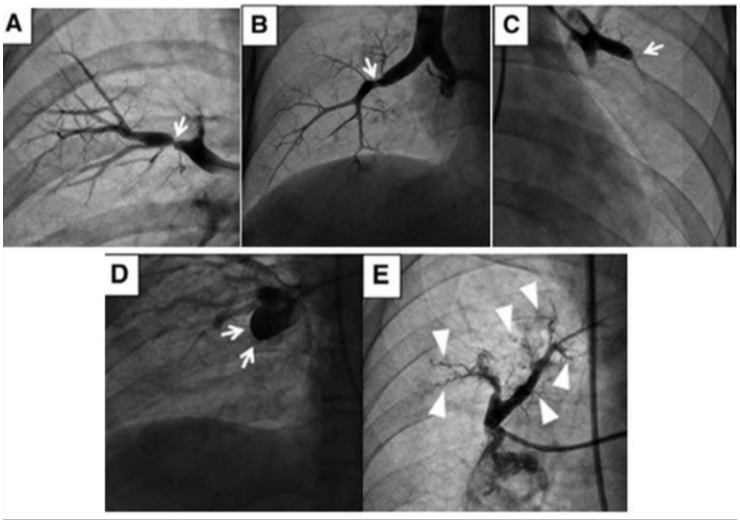


Рисунок 1.3. Характеристика типов стенозов легочной артерии при ХТЭЛГ, по данным селективной ангиографии (классификация T. Kawakami, 2016 г.).
В классификации выделяют пять вариантов: A – концентрическое («кольцевидное») сужение; B – паутинообразное (с множественными мелкими каналами); C – окклюзия (частичная закупорка); D –окклюзия с расширением сосуда проксимальнее стеноза («карман»); E – извитые дистальные изменения мелких ветвей.

Согласно действующим рекомендации ESC/ERS (2022), интервенционная методика -ТЛБАП- может рассматриваться для пациентов с ХТЭЛГ, которые не являются кандидатами на хирургическую тромбоэндартерэктомию (например, при дистальных поражениях, высоком операционном риске или тяжелых

сопутствующих заболеваниях). Данный подход имеет класс рекомендации I и уровень доказательства C [32].

В отличие от типа E, который поражает артерии наименьшего калибра, варианты A-D различаются по преимущественной локализации патологического процесса: в долевых, сегментраных или субсегментарных ветвях легочной артерии [41].

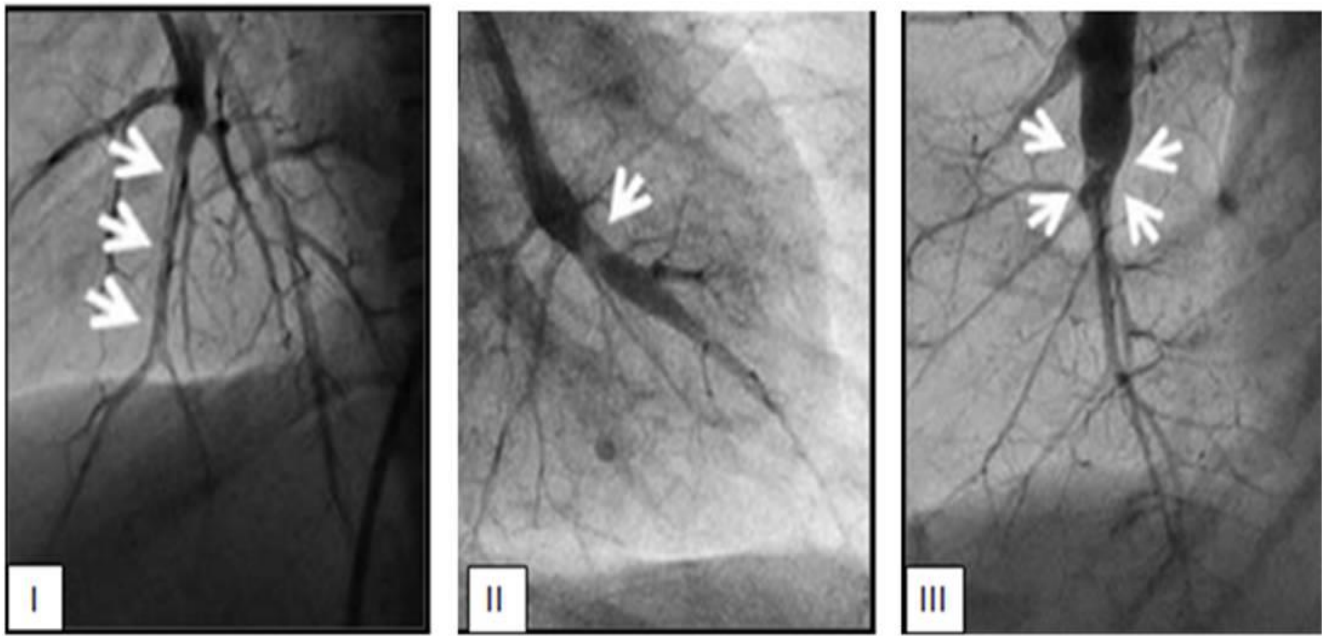


Рисунок 1.4. Ангиографическая классификация ХТЭЛГ, внесенная изменениями T. Kawakami в 2016 году.

Тип B (паутинообразный) имеет три ангиографических варианта.
Первый (I) – характеризуется продольным дефектом “расщелина” в просвете сосуда
Второй (II) –представляет собой локальное скопление тромбов
Третий (III) – коническое сужение, сочетающее особенности первого и второго варианта.

Подробный обзор современных подходов к ТЛБАП, включая историю развития метода, показания и технические аспекты, представлен в работе Рахмонова и соавторов [109]. Согласно заявлению Japanese Circulation Society (2014), применение ТЛБАП при ХТЭЛГ может быть рекомендовано для групп

пациентов [37]. Кандидатами для выполнения ТЛБАП рассматриваются больные с противопоказаниями к хирургическому лечению вследствие сопутствующей патологии; пациенты с остаточной или рецидивирующей ЛГ после ТЭАЭЛА; лица с неоперабельным поражением легочных артерий; больные, у которых специфическая медикаментозная терапия не обеспечивает достаточного клинического эффекта при III ФК по NYHA, срДЛА ≥30 мм рт. ст. и ОЛС ≥300 дин·с·см$^{-5}$; пациенты, отказавшиеся от хирургического вмешательства. Обязательным условием остается отсутствие медицинских противопоказаний к проведению ТЛБАП [37].

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют единые стандартизированные критерии противопоказаний к ТЛБАП, однако экспертные соглашения определяют абсолютные и относительные ограничения для проведения процедуры [32, 37]. Согласно экспертному соглашению, абсолютным противопоказанием для ТЛБАП служит гиперчувствительность к йодсодержащему контрасту(анафилаксия), тогда как тяжелая почечная недостаточность рассматривается как относительное противопоказание [37].

Решение о проведении ТЛБАП принимается индивидуально междисциплинарной командой (Heart team), в состав которой обязательно входит кардиохирург, имеющий опыт выполнения ТЭАЭЛА [32, 38]. Важно отметить, что сама по себе высокая легочная гипертензия в сочетании с низким сердечным индексом не рассматривается как абсолютный барьер для проведения ТЛБАП. Более того, ряд исследований подтверждают эффективность и безопасность ТЛБАП даже у пациентов с тяжелой правожелудочковой недостаточностью и низким сердечным выбросом [34, 40, 63, 85].

Клинический пример успешного выполнения ТЭАЭЛА у пациентки с исходным общим легочным сопротивлением более 1400 дин/с/см$^{-5}$ и длительностью заболевания более 5 лет представлен в работе Сабитова и соавторов [110].

Проведение ТЛБАП при ХТЭЛГ может сопровождаться с серьезными осложнениями, среди которых наиболее частым является реперфузионный отек легких; возможны также диссекция или перфорация стенки легочной артерии, сопровождающиеся кровотечением [24, 37]. В ранних исследованиях частота реперфузионного отека достигала 61% [24], однако с внедрением поэтапной методики и малых баллонов она снизилась до 8-14 % [56, 63].

Реперфузионный отек легких является частым осложнением после ТЛБАП, особенно при наличии высокого давления в легочной артерии и при устранении нескольких сужений этого осложнения варьирует от 8,8% до 61% [101, 24, 56, 65, 81].

По мнению исследователей, в большинстве случаев реперфузионный отек легких может быть успешно купирован консервативной медикаментозной терапией. Тяжелый реперфузионный отек легких может потребовать применения искусственной вентиляции легких и ЭКМО [3, 87]; это серьезное осложнение, которое при запоздалом или недостаточном лечении грозит неблагоприятными последствиями.

Хотя ТЛБАП относится к менее инвазивным вмешательствам по сравнению с ТЭАЭЛА, частота развития реперфузионного отека легких при ее выполнении выше [3]. В качестве профилактической меры рекомендуется дилатировать не более 1-2 сегментов в пределах одной доли легкого [37, 56].

Индекс PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index) был предложен Inami и соавторами как инструмент для оценки риска реперфузионного отека и определения оптимального объема эндоваскулярного вмешательства. Установлено,

что при индексе свыше 34 частота реперфузионного отека составляет 90–95% а отрицательная прогностическая ценность достигает 92,3% ($p<0,0001$) [36]. В последующем исследовании (2014) та же группа авторов продемонстрировала, что комбинация PEPSI с измерением давления дистальнее стеноза позволяет снизить частоту клинически значимого реперфузионного отека до 0% [35]. PEPSI был предложен в 2013 году и в последующих работах той же группы (2014) показал эффективность в комбинации с датчиком давления, однако широкого международного распространения не получил, что подчеркивает актуальность поиска новых подходов к профилактике реперфузионного отека.

Во время выполнения ТЛБАП диссекция стенки легочной артерии является редким осложнением (частота 0,7%), тогда как перфорация встречается в 2,9% случаев [63]. Оба осложнения признаются серьезными, так как правило, не требует специфического лечения, однако при тяжелом поражении может потребоваться длительная инфляция баллонного катетера или установка периферического стента [22, 31].

Адекватный выбор диаметра баллонного катетера имеет решающее значение для профилактики диссекции и перфорации сосудистой стенки. При лечении сложных стенозов предпочтительно испоьзовать баллоны, диаметр которых не превышает 50–70% от нормального диаметра пораженой ветви [84]. Оптическая когерентная томография дает возможность точно измерить диаметр сосуда, оценить морфологическую особенность и протяженность тромбоэмболических масс, с высокой точностью определить геометрические параметры целевого сегмента и подобрать баллонный катетер оптимального диаметра [30, 75, 86].

Несмотря на малую инвазивность метода, в ходе ТЛБАП сохраняется риск перфорации стенки легочной артерии, которая чаще всего инициируется механическим воздействием дистального конца проводника. При развитии

критических геморрагических осложнений требуется экстренное междисциплинарное вмешательства: для герметизации поврежденного участка применяются методики суперселективной эмболизации спиралями или окклюдерами [22, 31, 38].

С целью снижения риска перфорации рекомендуется использовать переформированные коронарные проводники с J-образной формой для реканализации окклюзированных сосудов, а также проводить процедуру под контролем ангиографии. Следует избегать манипуляций на участках легочной артерии без четкой визуализации дистального отдела [37, 84].

Глава 2. Методы исследования и клиническая характеристика пациентов с ХТЭЛГ

Критерии включения и исключения пациентов в исследование

Дизайн исследования: одноцентровое когортное ретроспективное-проспективное исследование.

Критерии включения:

- пациенты, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России в период июля 2015 по январь 2023 года для обследования и лечения по поводу хронической тромбоэмболической легочной гипертензии;
- наличие добровольного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. ангиосаркома;
2. возраст ≤18 лет;
3. беременность;
4. острый воспалительный процесс любой этиологии;
5. острая тромбоэмболия легочной артерии.

2.1. Методы исследования

Функциональная и гемодинамическая оценка до вмешательства

Перед проведением ТЛБАП все пациенты проходили предоперационное обследование, направленное на оценку клинического статуса и функциональных резервов. Диагностический протокол включал:

- определение функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);
- тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) с регистрацией дистанции и степени одышки по модифицированной шкале Борга;

- эхокардиографию (ЭхоКГ) для оценки геометрии и функции правого желудочка, размером полостей и давления в легочной артерии;
- катетеризацию правых отделов сердца (КПОС) с измерением давления в легочной артерии и расчетом общего легочного сопротивления (ОЛС);
- ангиопульмонографию (АПГ) для определения локализации и типа тромботических поражений;
- двухэнергетическую компьютерную томографию (ДЭКТ) легких.

В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) адаптировала классификацию Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) для клинической оценки пациентов с легочной артериальной гипертензией. С этого момента функциональный класс ВОЗ/NYHA закрепился как один из основных клинико-прогностических параметров; его используют при первичной характеристике состояния пациента, стратификации риска и анализе эффективности лечения в клинических исследованиях [32].

Таблица 2.1. Функциональная классификация ВОЗ/NYHA при легочной гипертензии по данным [32]

Класс	Описание
I ФК	Обычная физическая активность сохранена; ее выполнение не сопровождается усилением одышки, утомляемостью, болью в грудной клетке или предсинкопальными состояниями.
II ФК	Физическая активность умеренно ограничена. В покое симптомы отсутствуют, однако привычная нагрузка вызывает усиление одышки, слабость, боль в грудной клетке или предсинкопальные состояния.
III ФК	Физическая активность резко снижена. В покое пациент, как правило, не предъявляет жалоб, но нагрузка меньшей интенсивности, чем повседневная, провоцирует одышку, утомляемость, боль в грудной клетке или предсинкопальные состояния.
IV ФК	Одышка и/или утомляемость сохраняются даже в покое и нарастают при минимальной физической активности; возможны проявления правожелудочковой недостаточности.

Тест с 6 минутной ходьбой

Для объективизации толерантности к физической нагрузке и оценки функционального статуса пациентов на госпитальном этапе и в ходе динамического наблюдения применялся тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). Исследование выполнялось в соответствии со стандартным протоколом: пациентам предлагалось преодолеть максимально возможное расстояние по прямолинейному участку коридора (длинной не менее 30 метров) в течение фиксированного временного интервала[32].

Протокол безопасности и мониторинга. Был важен мониторинг самочувствия: проба подлежала немедленному прекращению при возникновении жалоб на кардиалгию, нарастании дыхательного дискомфорта до выраженной степени, появлении мышечных алгий в нижних конечностях или нарушение координации. Также основаниями для остановки теста служили объективные признаки декомпенсации: профузное потоотделение, резкая бледность кожных покровов и падение сатурации гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии.

Субъективная оценка одышки. Степень выраженности диспноэ верифицировалась в состоянии покоя и в момент завершения нагрузки с использованием модифицированной шкалы Борга. Интенсивность ощущений ранжировалась от 0 баллон (состояние физического комфорта) до 10 баллов (критический уровень одышки), что позволяло детально охарактеризовать динамику самочувствия пациента в ответ на физическую активность.

Оценка качества жизни

Мониторинг субъективного благополучия пациентов осуществлялся на дооперационном этапе и в различные сроки после проведения интервенции. Инструментом для анализа качества жизни (КЖ) послужил адаптированный русскоязычный аналог опросника SF-36, валидизированный Международным

центром исследования КЖ [39]. Данный диагностический инструмент базируется на 11 разделах, позволяющих комплексно оценить удовлетворенность больного своим физическим и психоэмоциональным статусом, а также зафиксировать субъективное восприятие ключевых симптомов заболевания (интенсивность одышки, болевой синдром). Результаты анкетирования интерпретировались по 8-балльной системе шкал, где более высокие значения свидетельствовали о более высоком уровне КЖ [39].

В ходе исследования проводилась количественная оценка следующих параметров жизнедеятельности:

1. Physical Functioning (PF) – физическое функционирование: отражает способность пациента выполнять физические нагрузки различной интенсивности, включая самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, перенос тяжестей и другие виды повседневной активности.
2. Role Physical (RP) - функционирование, обусловленное физическим состоянием: характеризует влияние соматического статуса на выполнение работы, бытовых обязанностей и привычных ежедневных действий.
3. Bodily Pain (BP) – интенсивность боли: оценивает выраженность болевого синдрома и степень его влияния на повседневную активность пациента.
4. General Health (GH) – общее состояние здоровья: отражает субъективную оценку текущего здоровья и ожиданий пациента в отношении дальнейшего течения заболевания и лечения.
5. Vitality (VT) – жизненная активность: характеризует уровень энергии, бодрости и утомляемости, включая ощущение прилива сил либо, напротив, физического и эмоционального истощения.
6. Social Functioning (SF) – социальное функционирование: оценивает, в какой мере физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность, общение и взаимодействие с окружающими.

7. Role Emotional (RE) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием: отражает влияние эмоциональных трудностей на работу, повседневные обязанности и привычную активность.
8. Mental Health (MH) – психическое здоровье: характеризует эмоциональное состояние пациента, включая уровень тревожности, депрессивных проявлений и частоту положительных эмоций.

Трансторакальная эхокардиография

Методика трансторакальной эхокардиографии применялась у всей когорты пациентов для оценки морфофункционального состояния камер сердца до проведения интервенции и на последующих этапах отдаленного катамнеза. Использовали ультразвуковые системы VIVID 7 (GE), Affinity 70 (PHILIPS) с датчиками 5Ms и S5-1. Все исследования проведены двумя сертифицированными специалистами в области кардиовиузализации, имеющими опыт наблюдения за кардиохирургическими пациентами.

Морфофункциональное состояние желудочков и предсердий оценивали в соответствии с действующими рекомендациями ASE и EACVI от 2015 года, а также внутреннему протоколу Центра [51]. Измерения размеров и объемов камер сердца, показателей систолической функции, а также параметров ремоделирования проводили из стандартизированных плоскостей и временных фаз сердечного цикла, при необходимости значения индексировали на площадь поверхности тела. Качественную и количественную оценку отклонений от нормы выполняли на основании референсных диапазонов и порогов градации степени выраженности, приведенных в указанных рекомендациях.

По данным трансторакальной эхокардиографии вероятность легочной гипертензии у пациента стратифицировали как низкую, промежуточную или высокую. Оценка основывалась на пиковой скорости трикуспидальной регургитации и наличии дополнительных ЭхоКГ-признаков, отражающих

состояние желудочков сердца, легочной артерии, нижней полой вены и правого предсердия.

Измерение максимальной скорости потока трикуспидальной регургитации (ТР) проводилось в режиме непрерывного допплеровского картирования, используя апикальную четырехкамерную проекцию, парастернальную длинную ось ПЖ.

Легочную гипертензию предполагали при пиковой скорости трикуспидальной регургитации в покое >2,8 м/с, если этот показатель сочетался как минимум с двумя дополнительными ЭхоКГ-признаками и отсутствовала обструкция выносящего тракта ПЖ. К числу таких признаков относили дилатацию ПЖ, в том числе превышение его базального диаметра над базальным диаметром ЛЖ; патологический индекс эксцентричности ЛЖ >1,1; среднесистолическую «выемку» (notching) допплеровского сигнала в выносящем тракте ПЖ; конечнодиастолическую скорость легочной регургитации >2,2 м/с; а также маркеры повышенного давления в правом предсердии – диаметр нижней полой вены >2,1 см или площадь правого предсердия >18 см².

Для вычисления индекса эксцентричности ЛЖ анализировалось соотношение септально-латерального размера, измеряемого перпендикулярно плоскости межжелудочковой перегородки, к передне-заднему диаметру (параллельно перегородке). Съемка и фиксация показателей проводились из парастернального доступа по короткой оси; при этом контрольной точкой служил уровень сосочковых (папиллярных) мышц в терминальную фазу систолы.

Систолическое давление в правом желудочке определяли по максимальной скорости трикуспидальной регургитации с применением упрощенного уравнения Бернулли; затем к рассчитанному градиенту давления добавляли оценочное давление в правом предсердии. Давление в ПП оценивали по диаметру НПВ и ее коллапсу на вдохе/выдохе, с учетом комбинации этих параметров оно принималось в диапазоне 5–20 мм рт. ст. Измерение диаметра НПВ выполняли из субкостального доступа.

Ангиопульмонография, КПОС:

Всем пациентам на госпитальном этапе выполняли катетеризацию правых отделов сердца (КПОС) и ангиопульмонографию (АПГ). Исследование проводили на ангиографических установках Philips Azurion 7 и Azurion 5 (Нидерланды), а также General Electric Innova 2100 (США). Для АПГ использовали сосудистый доступ по Сельдингеру через бедренную, плечевую, локтевую или яремную вену (v. femoralis, v. basilica, v. cubitalis, v. jugularis). Пункцию вены выполняли под контролем ультразвукового допплеровского сканирования, что позволяло исключить наличие тромбов в месте пункции и снизить риск гематом и артериовенозных свищей [103].

Ангиопульмоногорафию осуществляли 5 French (5Fr),- катетером «pigtail». Контрастный препарат вводили в легочный ствол, правую и левую главные легочные артерии с помощью шприца высокого давления. Объем контрастного вещества составлял 25–40 мл на одну инъекцию, давление введения – 900–1000 psi. Во время контрастирования пациент задерживал дыхание, после чего выполняли ангиографическую съемку легочных артерий в нескольких проекциях: переднезадней с краниальной ангуляцией (AP 0°/40°), правой косой (RAO 30–50°) и левой косой (LAO 20–50°) [103].

Для измерения систолического и диастолического давления в легочной артерии использовали катетер Swan-Ganz 7 Fr («B. Braun», США), который проводили и позиционировали в легочной артерии. Среднее давление в легочной артерии рассчитывали по формуле:

$$СрДЛА = СисДЛА + (ДисДЛА \times 2) / 3.$$

Измеряли давление заклинивания легочной артерии и рассчитывали общее легочное сопротивление:

$$ОЛС = 80 \times (СрДЛА – ДЗЛА) / СВ,$$

где СВ - сердечный выброс.

Двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ)

ДЭКТ- стала современным и многообещающим методом диагностики ХТЭЛГ. Несмотря на то, что золотым стандартом для диагностики ХТЭЛГ остается легочная ангиография, ДЭКТ стала дополнительным инструментом, использования двух различных уровней энергии для получения изображений одновременно, предоставляя структурную и функциональную информацию в одной съемке. Полученные при ДЭКТ изображения могут подвергаться постпроцессорной обработке, что позволяет точнее дифференцировать тромбоэмболические массы, паренхиму легких, сосудистую стенку и зоны нарушенной перфузии.

Диагностическая ценность ДЭКТ при ХТЭЛГ связана прежде всего с возможностью тканевой характеристики патологических образований по различиям в поглощении энергии. За счет этого метод помогает различать некальцинированные, кальцинированные и смешанные тромбоэмболические поражения легочных артерий. Такая детализация имеет практическое значение: морфологические особенности тромботического материала учитываются при оценке операбельности, прогнозировании технической сложности вмешательства и выборе лечебной тактики.

Важное преимущество ДЭКТ – оценка легочной перфузии по распределению йодсодержащего контрастного вещества в сосудистом русле и паренхиме легких. Сочетание анатомической и функциональной информации позволяет сопоставить уровень сосудистой обструкции с выраженностью перфузионного дефицита, что особенно важно при определении тяжести ХТЭЛГ и планировании дальнейшего лечения.

ДЭКТ улучшает визуализацию легочного сосудистого русла. Повышение контрастности изображения облегчает выявление стенозов, окклюзий, посттромботических деформаций, а также коллатеральных сосудов. В результате

формируется более точная топическая картина поражения, необходимая для оценки распространенности хронического тромбоэмболического процесса.

По сравнению с инвазивной легочной ангиографией ДЭКТ представляет собой менее травматичный диагностический подход. Метод снижает процедурную нагрузку на пациента и может использоваться для динамического наблюдения, включая оценку изменений тромбоэмболических масс, перфузионных дефектов и сосудистой архитектоники после лечения.

Благодаря сочетанию морфологической и функциональной информации ДЭКТ становится ценным инструментом контроля эффективности терапии. В динамике можно оценивать уменьшение объема тромбоэмболических поражений, восстановление перфузии и изменение состояния легочного сосудистого русла.

Комбинирование ДЭКТ с другими методами изображения, такими как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ядерно-медицинские исследования, может усилить нашу способность комплексно оценивать ХТЭЛГ и адаптировать, и индивидуализировать стратегии лечения к пациентам. В сущности, способность ДЭКТ предоставлять всесторонний обзор ХТЭЛГ – от характеристики тромбов до оценки сосудов и функциональных аспектов – позиционирует его как бесценный инструмент в борьбе с этим сложным расстройством.

2.2. Клиническая характеристика больных

В ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» в период с 2015 - 2023 гг. 146 пациентам с верифицированной ХТЭЛГ проведено 550 сеансов транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) (в среднем 3,8 сеанса на пациента) [103]. Среди больных доминировали женщины -90 (61,6%), мужчины составили 56 (38,4%). Возрастной диапазон - от 27 до 80 лет, средний возраст составил 51,5±13,1 года [103].

У всех включенных в исследование больных (100%) имелись клинические и инструментальные признаки легочной гипертензии. Согласно результатам первичного осмотра, наиболее распространенной жалобой являлось прогрессирующее диспноэ, сопровождавшееся выраженным падением толерантности к физическим нагрузкам. Клинические маркеры правожелудочковой недостаточности (эктазия яремных вен, пастозность и отечность нижних конечностей) были верифицированы у 124 пациентов, что составило 85,1% от всей когорты. Мониторинг газового состава крови выявил системное снижение оксигенации (SPO2 менее 92%) у 102 человек (70,2%). При этом средний показатель сатурации в данной подгруппе находился в диапазоне 90,5±1,5% [103].

Длительность заболевания от момента установления диагноза до первого сеанса ТЛБАП в среднем составляла 22,2±28,8 месяца [103]. Сопутствующие заболевания, наиболее часто встречавшиеся в исследуемой группе, представлены в таблице 2.2. В структуре сопутствующей патологии чаще всего регистрировались артериальная гипертензия – у 22 пациентов (14,9%), тромбофлебит нижних конечностей – у 19 (12,9%) и тромбоз глубоких вен – у 16 (10,9%). Кроме того, у 8 больных (5,5%) в анамнезе была отмечена коронавирусная инфекция COVID-19 [103].

Таблица 2.2. Сопутствующие заболевания пациентов с ХТЭЛГ (N=146)

Сопутствующая патология	Абс.	%
Артериальная гипертензия	22	14,9
Тромбофлебит нижних конечностей	19	12,9
Тромбоз глубоких вен	16	10,9
Варикозная болезнь нижних конечностей	11	7,5
Бронхолегочные заболевания	9	6,1
Ишемическая болезнь сердца	9	6,1
Онкологические заболевания	9	6,1
COVID-19	8	5,5
Гастрит	5	3,4
Фибрилляция предсердий	4	2,7
Трепетание предсердий	2	1,4
Перелом нижних конечностей	1	0,7

До проведения ТЛБАП ЛАГ-специфическую терапию получали 99 пациентов (67,8%): в течение 3 месяцев до вмешательства им назначались стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и антагонисты рецепторов эндотелина. У остальных 47 пациентов (32,2%) специфическая терапия была инициирована уже на стационарном этапе [103]. В 9 случаях (6,2%) пациенты ранее перенесли тромбоэндартерэктомию легочной артерии, после которой у них сформировалась резидуальная легочная гипертензия. Еще у 20 больных (13,7%) ТЛБАП выполняли как первый этап комбинированного лечения перед планируемой ТЭАЭЛА.

До вмешательства большинство пациентов находились во II и III функциональных классах: II ФК-54 (37,0%), III ФК-86 (58,9%), IV ФК – 6 (4,1%) (см. рисунок 2.1.) [103]. Средняя дистанция Т6МХ составляла 328±94,1 м, оценка одышки по шкале Борга в покое-4,0 [3,0-5,5] балла, после нагрузки – 6,0 [4,0-7,0] балла (см. таблица 2.3) [103].

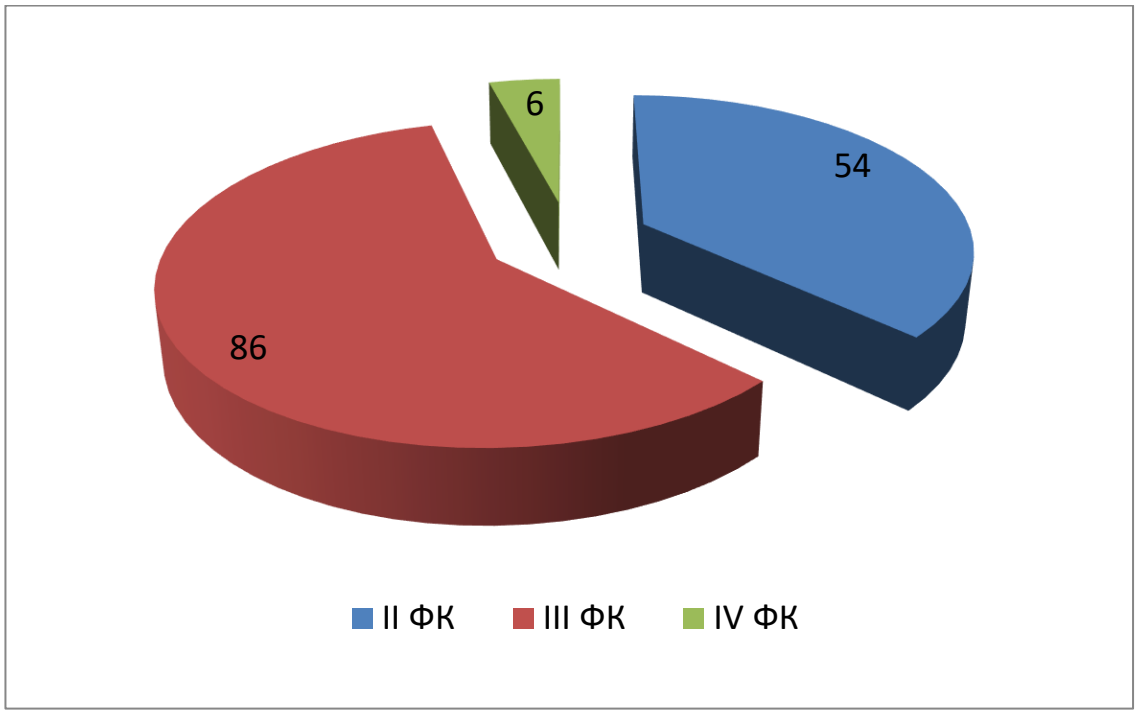


Рисунок 2.1. Распределение пациентов по классам (ФК) по классификации NYHA

Таблица 2.3. Показатели Т6МХ и шкалы Борга (n=146)

Показатели	Медиана	ИКИ
Т6МХ, м	328,3±94,1	(234,2-422)
Borg в покое	4,0	(3,0–5,5)
Borg после Т6мх	6,0	(4;7)

Анализ исходного гемодинамического статуса по данным катетеризации правых камер сердца подтвердил наличие тяжелой прекапиллярной легочной гипертензии у обследованной когорты больных. Согласно инвазивному мониторингу, систолическое давление в легочной артерии (сисДЛА) составило 86,7 (59,8; 113,6) мм рт. ст., а среднее давление (срДЛА) находилось на уровне 52,5 (35,6; 69,4) мм рт. ст. Критическим маркером тяжести состояния стало резкое повышение общего легочного сопротивления, медиана которого достигла 1728 (1232; 2640) дин·с·см$^{-5}$. Сатурация артериальной крови (SaO_2) составляла 94,0 % (91,0–96,0%), венозной (SvO_2) – 68% (56–72%). Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) был повышен – 263,3 (118,9; 633,4) пг/мл [103].

По данным ЭхоКГ, выполненной до вмешательства, у пациентов отмечалось выраженные изменения геометрии правых отделов сердца: КДР ПЖ составлял 4,8 см[4,3-5,5], КДО ПЖ-123,0 мл [99,5-166,5]; ФИП-32% [18-34,4%]; TAPSE- 13,0 мм [12,5-16,0]; S′-7,2 см/с [6,7-8,9] [102]. Размеры правого предсердия были увеличены: поперечный диаметр- 5,27 см [4,50-6,10], продольный-5,80 см [5,00-6,60], площадь -24,01 см^2 [17,76-31,62] (см. таблицу 2.4) [102].

Таблица. 2.4. Эхокардиографические данные до операции

Показатель, Me [IQR]	**До операции**	**p**
ЛП (2D), мл/м^2	38,0 [35,0-41,0]	0,027
КСР ЛЖ, см	2,80 [2,50-3,20]	0,101
КДР ЛЖ, см	4,50 [4,0-5,0]	0,001
КДО ЛЖ инд., мл/м^2	49,2 [40,8-66,7]	0,023
КСО ЛЖ инд., мл/м^2	16,7 [12,7-23,9]	0,785
УО абс., мл	57,9 [50,0-76,2]	0,035
ФВ ЛЖ(2D), %	66,0 [61,2-69,0]	0,528
Индекс эксцентричности ЛЖ	1,15 [1,07-1,22]	0,046
ПП (поперечный диаметр), см	5,27 [4,50-6,10]	<0,001
ПП (продольный диаметр), см	5,80 [5,00-6,60]	<0,001
Площадь ПП, см^2	24,01 [17,67-31,62]	<0,001
КДР ПЖ, мм	4,80 [4,30-5,50]	<0,001
КДП ПЖ инд., см^2/м^2	18,45 [14,9-25,0]	<0,001
TAPSE (2D), мм	13,0 [12,5-16,0]	0,003
S`, см/с	7,2 [6,7-8,9]	<0,001
ФИП ПЖ, %	32 [28,0-35,0]	<0,001
Систолическое давление ПЖ, мм рт.ст.	69 [46-90]	0,002
Диаметр ЛА, мм	35,0 [30,0-39,0]	0,944
ФК ТК, мм	38,0 [34,0-41,0]	0,008

КДО инд. – индексированный к ППТ конечный диастолический объем;
КСО инд. – индексированный к ППТ конечный систолический объем;
КДП ПЖ инд.– индексированная к ППТ конечная диастолическая площадь правого желудочка;
КДР ПЖ– конечный диастолический размер;
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка
(ФИП ПЖ % = ФВ ПЖ - 10)
S` – систолическая скорость латерального сегмента кольца трикуспидального клапана
TAPSE – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана
***** – изменения показателей статистически значимы (p <0,05).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли с использованием SPSS Statistics 26 (IBM, США) и Microsoft Office 365. Характер распределения определял способ представления количественных данных: при нормальном распределении приводили среднее арифметическое со стандартным отклонением (M±SD), при отклонении от нормальности – медиану с интерквартильным размахом Me [Q1; Q3]. Категориальные переменные описывали через абсолютное число наблюдений и их долю в выборке.

Динамику показателей в связанных измерениях оценивали с учетом распределения данных. При нормальном распределении использовали парный t-критерий Стьюдента; если распределение отличалось от нормального, статистическую проверку проводили с помощью критерия Уилкоксона. При сравнении независимых групп использовали t-критерий для независимых выборок или U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Выживаемость оценивали методом Каплана-Майера с расчетом кумулятивной доли выживших и 95% доверительного интервала.

Глава 3. Методика выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики при ХТЭЛГ

Метод транслюминальной баллонной ангиопластики ЛА в лечении пациентов с ХТЭЛГ представляет собой относительно новое направление. Несмотря на широкое применение этого метода, до настоящего времени нет четких рекомендаций и ограничений для его использования, а также международных стандартов для его выполнения. Поэтому каждый центр кардиохирургии может выбрать свой собственный подход и методику проведения ТЛБАП. В данной главе последовательно представлен алгоритм проведения ТЛБАП и перечислены профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты осложнений. Это, в свою очередь, позволяет углубить представление о характере вмешательства и его эффективности у больных ХТЭЛГ.

3.1. Предоперационная подготовка пациентов:

Диагностический алгоритм на дооперационном этапе реализовывался в строгом соответствии с клиническим протоколом, утвержденным в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. Вердикт о целесообразности и безопасности выполнения эндоваскулярной процедуры выносился на основе комплексной интерпретации результатов селективной ангиопульмонографии и детального анализа тяжести коморбидного фона каждого пациента.

Ключевым инструментом принятия тактических решений в нашем Центре выступала междисциплинарная экспертная группа (Heart team).

Эта группа включает в себя опытных сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов, анестезиологов и эндоваскулярных хирургов.

Подготовка пациента к данной процедуре включала в себя следующие этапы:

1) Переключение с применения Варфарина на Гепарин проводилась за 3 дня до процедуры. Доза Гепарина рассчитывается так, чтобы значение времени активации частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) оставалось в диапазоне 60–80 секунд.

2) Во время выполнения процедуры может потребоваться введение анестезирующего средства с целью снижения вероятности развития регургитации (обратного тока) и аспирационной пневмонии (вдыхания пищевых масс в дыхательные пути). Для этого важно, чтобы пациент воздерживался от пищи и жидкости в течение последних 4 и 8 часов соответственно перед началом операции.

3) Пациента размещается на операционном столе в положении лежа на спине, руки фиксируется за головой. Заблаговременно обеспечивается венозный доступ. На протяжении всей операции осуществляется постоянный контроль ЭКГ, артериального давления и уровень насыщения артериальной крови кислородом(пульсоксиметрия).

Согласно принятому в нашем центре протоколу, вмешательства в объеме ТЛБАП выполняются в условиях местной анестезии, что исключает необходимость в эндотрахеальной интубации и применении средств для общего наркоза. На протяжении всего периода эндоваскулярных манипуляций каждому пациенту обеспечивается непрерывная ингаляция увлажненного кислорода (с поддержанием потока на уровне 10 л/мин).

Данная мера является патогенетически обоснованной и направлена на предотвращение гипоксической вазоконстрикции легочных сосудов. Поддержание стабильно высокого насыщения артериальной крови кислородом позволяет минимизировать риски интраоперационных осложнений и обеспечить благоприятный гемодинамический фон для проведения баллонной дилатации

Доступы и особенности катетеризации ветвей ЛА:

Для проведения ТЛБАП у пациентов с ХТЭЛГ наилучший сосудистый доступ - через бедренную вену. Этот подход позволяет использовать интродьюсер с более крупным диаметром и удобно манипулировать катетером как для хирурга, так и для пациента. Однако стоит отметить, что такой способ доступа не всегда является возможным. Если возникает билатеральный илиофеморальный тромбоз или уже ранее был установлен кава-фильтр, мы прибегаем к альтернативным доступам, таким как через вену локтевого сгиба (v. cubitalis), плечевую вену (v. basilica) или внутреннюю яремную вену (v. jugularis).

При выборе бедренного доступа для проведения местной анестезии используется раствор новокаина/лидокаина в дозе 20 мг. Этот раствор вводится подкожно. Для выполнения пункции мы руководствуемся методом Сельдингера и проводим ее под ультразвуковым контролем, что снижает вероятность возникновения осложнений, таких как гематома или венозная артериальная фистула в месте пункции. Кроме того, с помощью ультразвука можно визуализировать просвет вены и убедиться в отсутствии тромбов, которые могут стать причиной осложнений во время манипуляций.

При выполнении пункции яремной вены используется аналогичный алгоритм, однако следует учитывать, что этот вид доступа более сложен и подвержен риску осложнений. Проведение пункции при этом доступе рекомендуется осуществлять только под ультразвуковым контролем для минимизации риска осложнений.

3.2 Выполнение ТЛБАП ЛА:

После установки сосудистого доступа в сосуд устанавливается интродьюсер размером 6–8 French (6-8 Fr). Через этот интродьюсер производится внутривенное введение гепарина с расчетом 50 МЕ на килограмм веса (АСТ 150–200). Катетеризацию ветвей легочной артерии проводят с использованием диагностических катетеров "Pigtail" или JR. После этого производят инвазивное измерение давления в ЛА. Затем через стандартный проводник 0.035" Fr длиной 260 см вводится проводниковый катетер (Medtronic, США) или система доставки длинной 90 см Mullins (Cook) (см. рисунок 3.1), диаметр которой варьируется от 7 до 11 Fr. Выбор модификации катетера зависит от особенностей анатомии поражения.

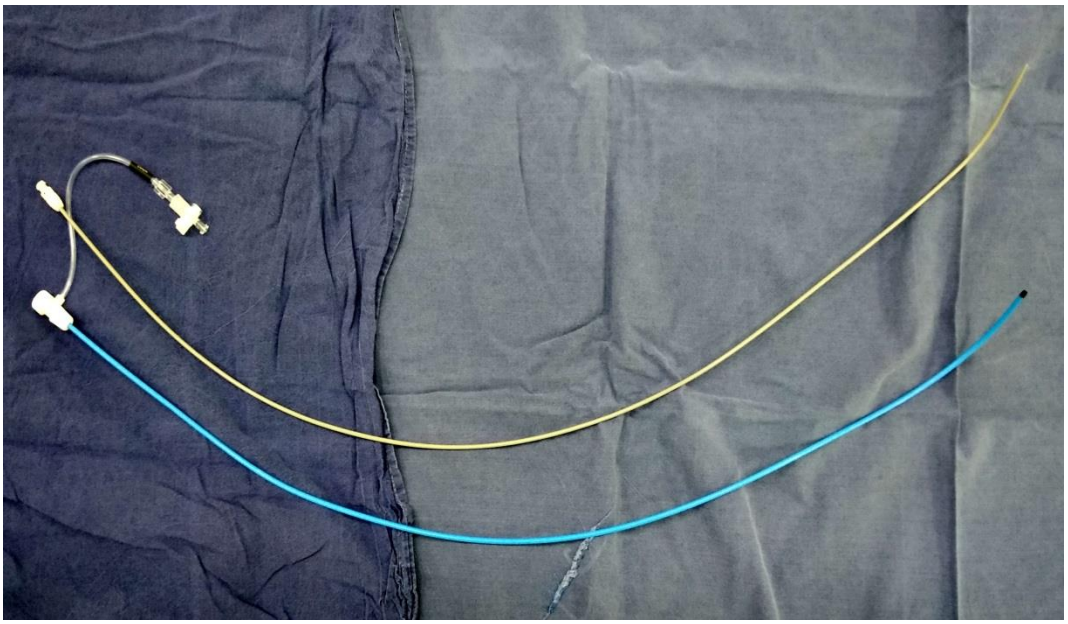


Рисунок 3.1. Доставляющая система (Mullins 9Fr)

На основании результатов селективной ангиографии и классификации Kawakami [41] определяли подлежащие коррекции сегменты. Диаметр баллона выбирали так, чтобы он составлял 70–90% от диаметра суженной ветви ЛА. Рекомендованный объем вмешательства за одну процедуру 3- 4 сегмента

(независимо от того, в одном или обоих легких), но не более двух сегментов в границах одной доли. Указанные ограничения необходимо соблюдать, особенно если вмешательство выполняет хирург, накапливающий опыт (см. рисунок 3.2).

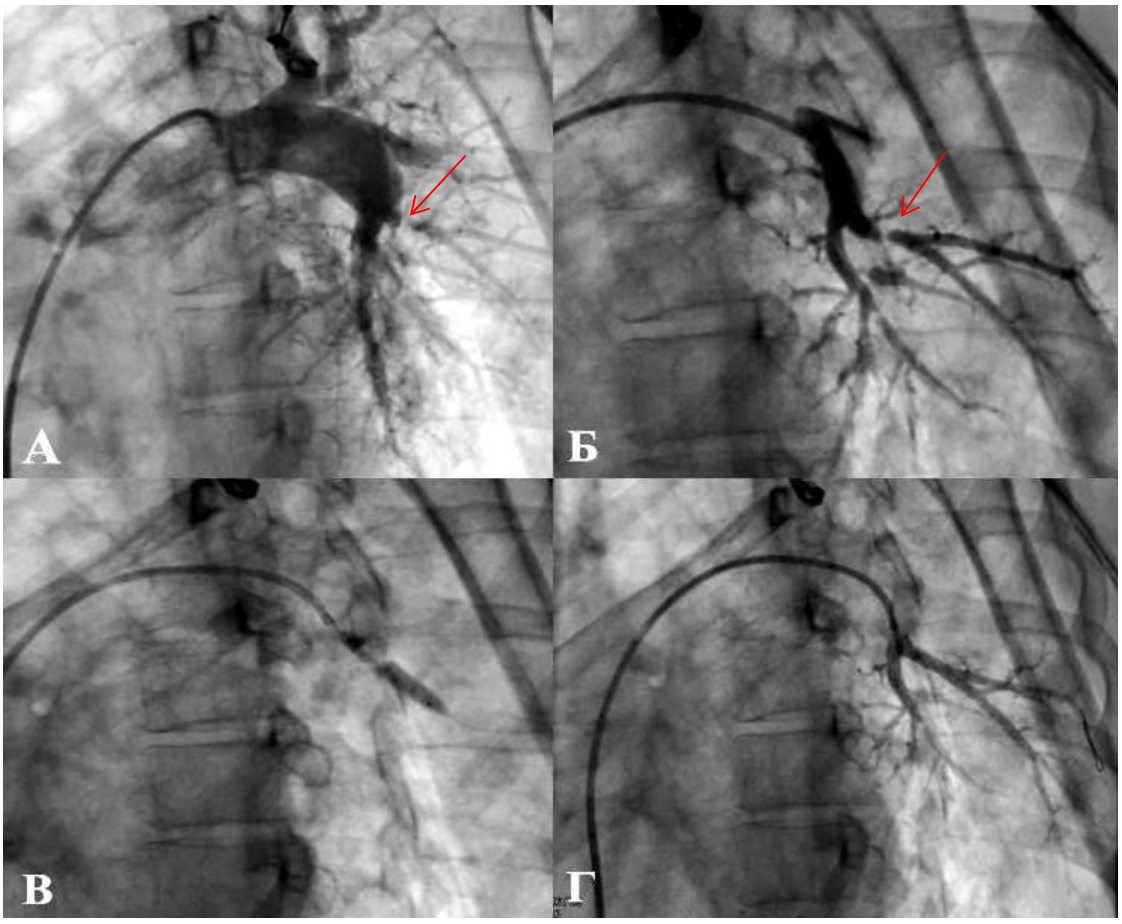


Рисунок 3.2. Последовательность этапов ТЛБАП у пациентов с ХТЭЛГ

А. На обзорной ангиограмме левой легочной артерии в левой косой проекции, стрелка указывает на стенозированный сегмент .
Б. Для оценки степени сужения и выбора диаметра баллона производят селективное контрастирование выявленного сегмента.
В. Дилатацию выбранного сегмента легочной артерии производят с помощью баллонного катетера.
Г. При контрольной ангиографии оценивают анатомический результат: расширение просвета и улучшение кровотока.

3.3. Профилактика осложнений:

Профилактика осложнений в виде диссекции или разрыва ЛА: Постепенное увеличение диаметра баллона

С целью минимизации рисков, ассоциированных с процессом инфляции баллона, в большинстве клинических ситуаций реализовывался прецизионный технический алгоритм. Процесс дилатации инициировался с использования инструментария малого калибра с его последующей поэтапной заменой на катетеры большего диаметра. Первичная экспансия баллона, центрированного в зоне наиболее выраженного стеноза, осуществлялась в режиме низкого давления (не превышающем 2 атм).

В условиях непрерывного рентгеноскопического мониторинга осуществлялось контролируемое нагнетание давления, не превышающее предельно допустимых рабочих значений, регламентированных производителем для данного типа баллона. Критерием адекватности воздействия служило полное нивелирование или значительный регресс визуальной «перетяжки» на теле баллонного катетера

Если «перетяжка» изначально не формировалась или первая попытка не давала желаемого эффекта, использовали баллон на 1–2 мм большего диаметра. После каждого раздувания выполняли контрольную ангиографию для проверки результата и своевременного выявления осложнений.

Использование методики внутрисосудистой визуализации.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) в нашем центре не применялось рутинно, однако было выполнено у ограниченной группы пациентов (n=6) со сложными анатомическими вариантами поражения (типы C, D по классификации Kawakami). В этих случаях ВСУЗИ позволяло точнее оценить истинный диаметр легочной артерии, характер тромбоэмболических масс и оптимальный размер баллона, а также исключить диссекцию после дилатации. В

ходе исследования использовался ультразвуковой датчик с частотой 20 МГц (Volcano Philips Allura Xper FD10) (рис. 3.3). У остальных пациентов выбор диаметра баллона производился на основании селективной ангиографии и стандартных номограмм. Рутинное внедрение ВСУЗИ было ограничено в начальном периоде исследования.

В сложных случаях, когда селективная ангиография недостаточна для точной оценки диаметра сосуда и морфологии поражения, ВСУЗИ является незаменимым адъювантым методом, обеспечивающим более точное измерение и безопасную дилатацию [66]. При лечении хронической тотальной окклюзий легочной артерии ВСУЗИ-навигация позволяет точно позиционировать проводник в истинном просвете сосуда, снижая риск его перфорации [67, 61].

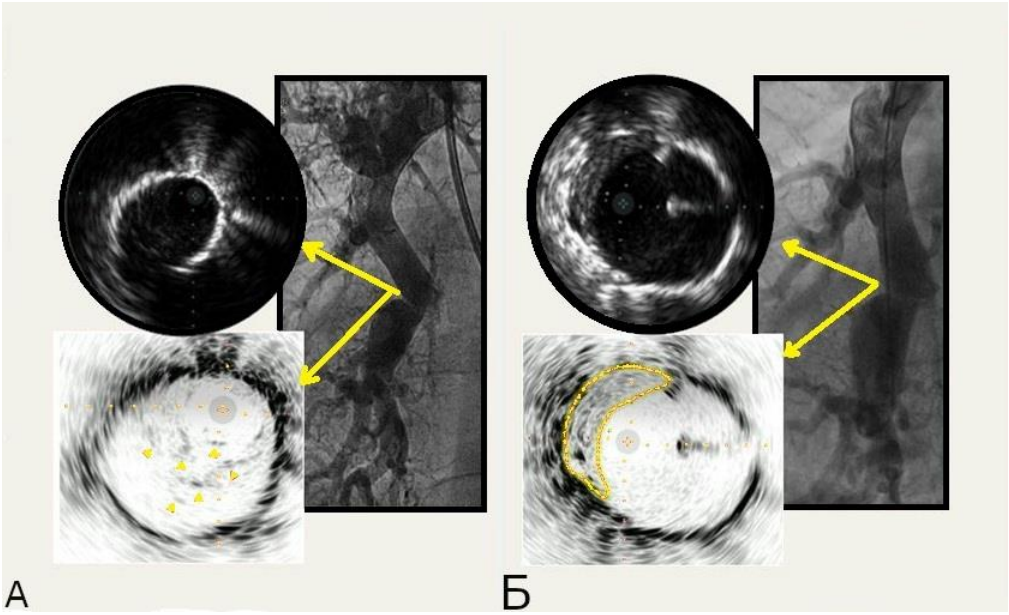


Рисунок 3.3. Применение метода внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) для оценки морфологии легочного русла в ходе ТЛБАП[112].

А. Состояние до вмешательства: при ультразвуковом сканировании в просвете сегментарной ветви легочной артерии верифицируется организованный тромботический субстрат. Стрелками указана характерная для патогенеза ХТЭЛГ трабекулярная архитектоника тромба.

Б. Контрольное сканирование после процедуры: определяется эффективное пристеночное смещение (компрессия) тромботических наложений (зона выделена пунктирной линией), что обеспечивает значимое расширение просвета и восстановление перфузии в целевом сегменте

Оптическая когерентная томография (ОКТ):

Исследование внутрисосудистой ОКТ выполнялось у 7 пациентов, у которых по данным ангиографии имелись сомнительные или ложноположительные признаки стеноза, а также при подозрении на дистальные поражения типа E по Kawakami. Оборудовании от компании Abbott, (ранее известной как Saint Jude Medical, (США). ОКТ высоким разрешением (10–20 мкм) позволило:

- верифицировать наличие тромбоэмболических масс;
- выявить реканализированные каналы внутри хронического тромба («ячеистую структуру);
- исключить ложноположительные ангиографические признаки стеноза (3.4, 3.5); [30, 75].
- подобрать оптимальный диаметр баллона [30, 75, 86].

В качестве характерного примера сложной внутрисосудистой морфологии в нашем исследовании рассматривалось поражение **типа «B» (паутинообразное)** в правой нижнедолевой легочной артерии. При проведении селективной ангиопульмонографии в данной зоне верифицировалось сужение, имеющее специфическую конфигурацию **«паучьего гнезда»**.

Применение оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило детализировать структуру данного поражения: в проксимальной зоне сканирования внутри организованного тромботического субстрата были выявлены множественные **реканализированные каналы**, формирующие характерную **ячеистую архитектонику**. В то же время в дистальном отделе целевого сегмента определялись преимущественно пристеночные тромботические наложения. Выполнение ТЛБАП в данной позиции обеспечило эффективную деструкцию элементов «паутины» и компрессию тромбомасс, что привело к полному нивелированию ангиографических признаков сужения и значимому расширению истинного просвета сосуда (рис. 3.4.).

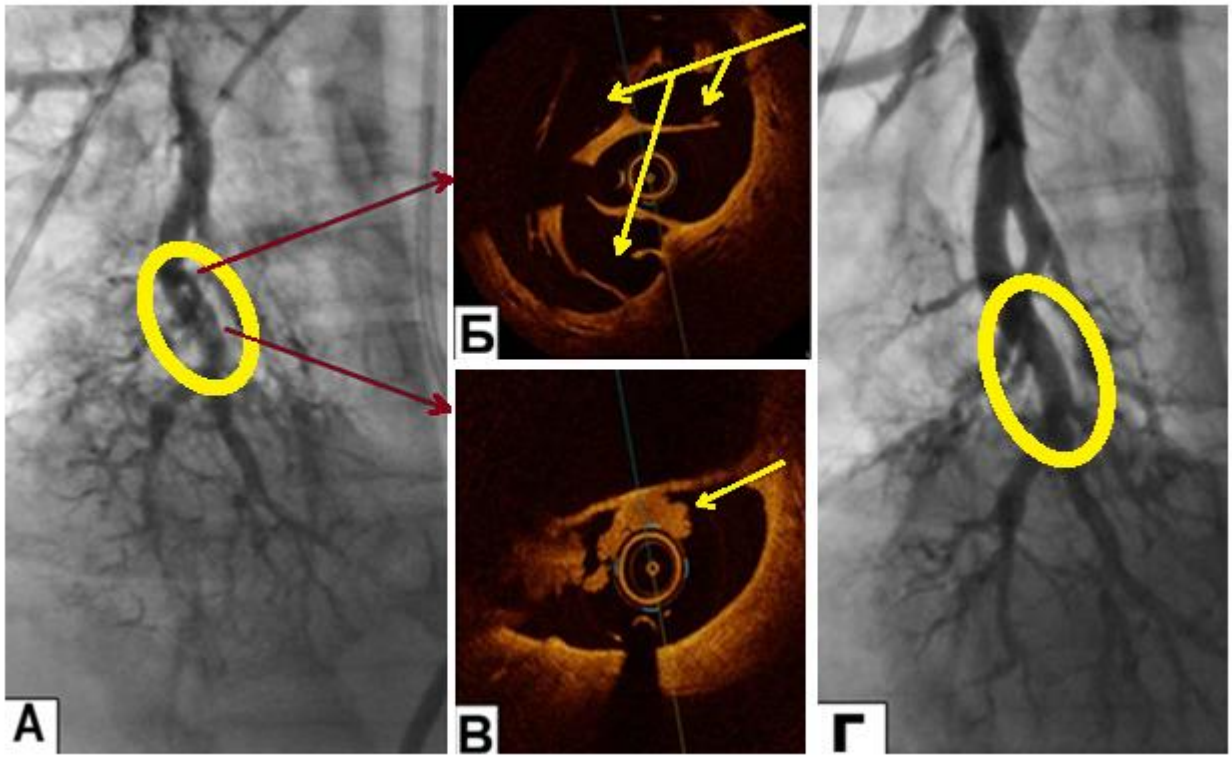


Рисунок 3.4. ОКТ правой нижнедолевой легочной артерии при поражении типа «B» («Web» - «паучье гнездо»)[113].
а. Ангиография из ЛА, визуализировано сужение в виде «паучьего гнезда» (указано овалом).
б. ОКТ сканирование проксимальной зоны поражения: в хронических тромботических наложениях имеются реканализированные каналы (ячеистая структура тромба указана стрелками).
в. ОКТ сканирование дистального отдела зоны поражения: выявляются пристеночные тромбы (одинарной стрелкой указан белый тромб, двойной – красный).
г. После ТЛБАП отсутствуют признаки сужения ЛА (овал).

В ходе выполнения исследования была верифицирована значимая роль внутрисосудистых методов визуализации в дифференциальной диагностике ложноположительных ангиографических признаков. Характерным примером послужило наблюдение пациента с подозрением на концентрический стеноз морфологического типа А («Ring») в проекции устья нижнедолевой сегментарной ветви правой ЛА. Несмотря на убедительную ангиографическую картину сужения,

результаты проведенной в этой же зоне оптической когерентной томографии выявили абсолютно интактный просвет сосуда при полном отсутствии организованного тромботического субстрата.

Подобные клинические ситуации демонстрируют, что изолированная интерпретация данных ангиопульмонографии может приводить к ложной тактике избыточного вмешательства. Следует подчеркнуть, что на начальных этапах реализации данной научной работы технология ОКТ еще не была интегрирована в протокол Центра в качестве рутинного диагностического стандарта, что требовало от оператора особой осторожности при оценке дистального русла (рис. 3.5.).

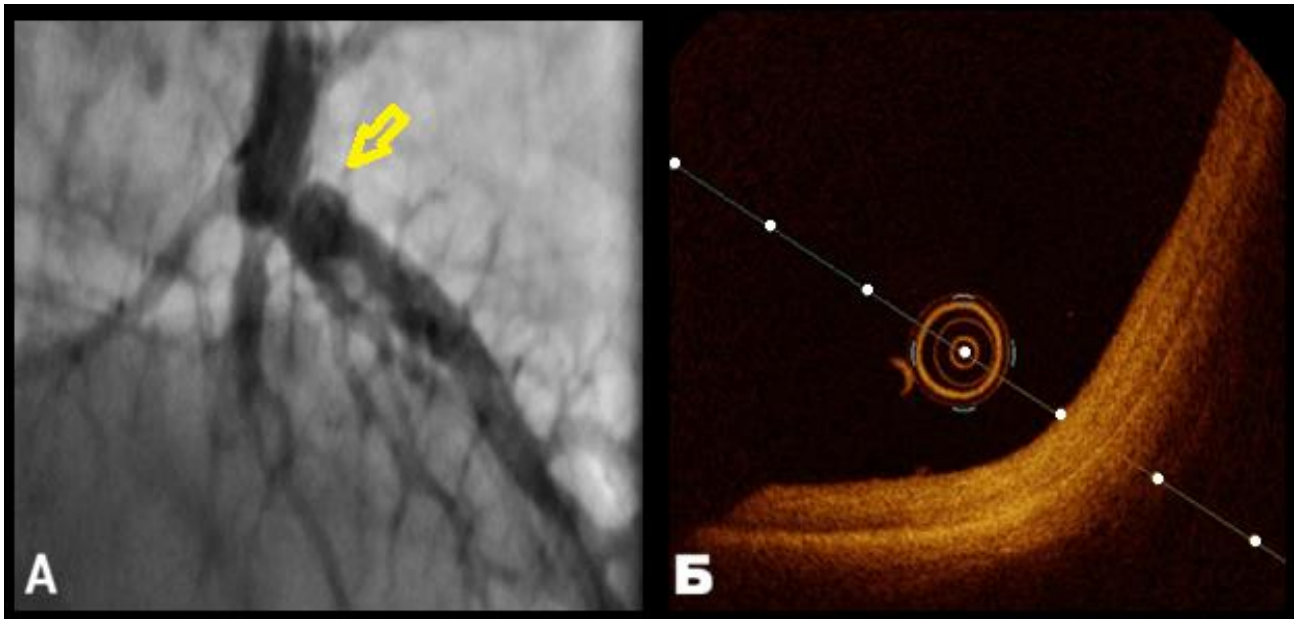


Рисунок 3.5. Демонстрация ложноположительного ангиографического стеноза[112].

А. На ангиограмме правой легочной артерии визуализируется «кольцевое» сужение (тип А) в устье нижнедолевой сегментарной ветви (красной стрелки).

Б. При ОКТ этой области определяется нормальный просвет сосуда, тромботических масс нет.

Профилактика осложнения в виде реперфузионного отека легкого:

Основными методами профилактики реперфузионного отека легких (РОЛ) в нашей клинике являлись:

- **этапное выполнение ТЛБАП** (не более 1–2 сегментов в одной доле за сеанс, общее количество сеансов от 1 до 8 на пациента) [103];
- **предоперационная ЛАГ-специфическая** терапия (67,8% пациентов получали ее за 3 месяца до вмешательства, остальным она инициирована в стационаре) [103];
- **консервативное ведение после процедуры** (ингаляции кислорода, диуретики при первых признаках застоя).

У ограниченной группы пациентов (=5) был апробирован индекс PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index) для прогнозирования риска РОЛ [36]. Расчет производился по оригинальной методике (определение ΔPFG и умножение на ОЛС по Вуду), однако рутинное использование PEPSI не было внедрено из-за отсутствия стандартизированного оборудования для измерения фракционного резерва кровотока у всех пациентов. Рисунок 3.6 и таблица 3.1 иллюстрируют принцип расчета PEPSI на одном из клинических примеров.

Методы внутрисосудистой визуализации (ВСУЗИ, ОКТ) также не применялись рутинно, а использовались лишь в отдельных сложных случаях.

Благодаря описанной стратегии частота РОЛ в нашей когорте составила 8,9% (13 пациентов), что соответствует данным крупных регистров [56,63]. Во всех случаях РОЛ был купирован консервативно; летальных исходов, связанных с РОЛ, не было (за исключением одного фатального случая, описанного в разделе 4.1.1) [103].

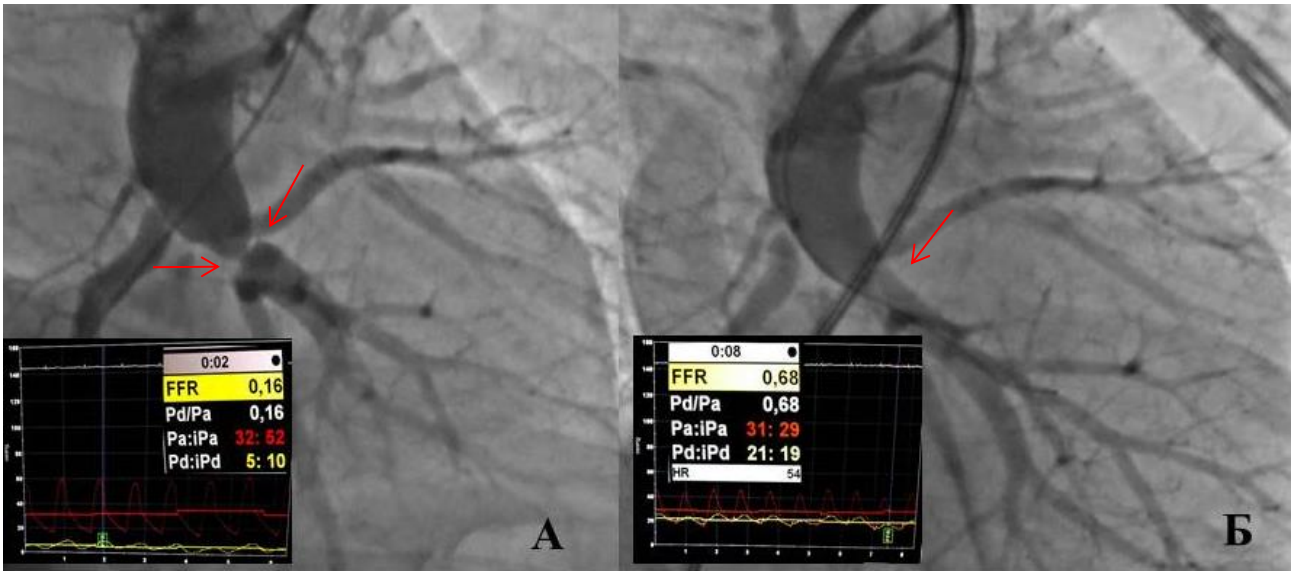


Рисунок 3.6. Определение значений ФРК до и после ТЛБАП ЛА
А - до выполнения ТЛБАП, сужение типа А (концентрическое сужение «Ring» красные стрелки). Значение ФРК на месте сужения составило 0.16
Б - после выполнение ТЛБАП, по данным контрольного АКГ выявлен положительный результат, а значение ФРК повысилось и составило 0.68
2 - Определить степень фракционного резерва кровотока в дистальном русле пораженного сегмента, согласно со шкалой Inami T, до и после проведения ТЛБАП (таблица 3.1)

Таблица 3.1. Степень потока в ЛА согласно с ФРК значением места сужения ЛА

Степень	ФРК
0	**<0.20**
1	**0.20-0.30**
2	**0.30-0.60**
3	**0.60-0.90**

Глава 4.

Результаты исследования

146 пациентам с хронической тробмоэмболической легочной гипертензией выполнили ТЛБАП ветвей легочной артерии. Всего обработано 550 сегментов, в расчете на одного больного - в среднем 4,0±2,2 (от 1 до 7). Число сеансов на пациента варьировало от 1 до 8: одна процедура потребовалась 77 (52,7%) пациентам, две- 30 (20,5%) , три - 13 (8,9%), четыре - 14 (9,6%), пять - 5 (3,4%), шесть - 2 (1,4%), семь - 2 (1,4%), восемь - 3 (2,1%) [103].

Очередность вмешательств зависела от исходного клинического статуса и характера поражения легочных артерий. В 117 случаях (80,1%) ТЛБАП применяли как самостоятельный метод лечения. У 20 пациентов (13,7%) баллонную ангиопластику выполняли как первый этап перед плановой тромбоэндартерэктомией, а у 9 пациентов (6,2%) - после ТЭАЭЛА для коррекции резидуальной легочной гипертензии.

Отдаленные результаты оценены у 144 пациентов (двое пациентов умерли в госпитальном периоде, см. раздел 4.1.1). Срок наблюдения в отдаленном периоде составил для 111 пациентов до 36 месяцев (в среднем 17,7±7,56 мес), а для 33 пациентов – более 36 месяцев (в среднем 55,2±15,8 мес) [103].

4.1. Непосредственные результаты

Ангиографические результаты и осложнения

ТЛБАП ЛА у пациентов с ХТЭЛГ была успешно завершена в 534 из 550 обработанных сегментов (97,1%). Технический успех определялся как возможность провести проводник и баллон через зону тромбоэмболической окклюзии и выполнить дилатацию без интраоперационных осложнений (диссекция, перфорация) [103].

Осложненное течение процедуры отмечено у 19 пациентов, что соответствует 13,0% всей исследуемой выборки. У одного пациента иногда регистрировалось несколько нежелательных событий. Характер осложнений, связанных с выполнением ТЛБАП, отражен в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Осложнения при выполнении ТЛБАП у пациентов с ХТЭЛГ (n=146)

Тип осложнения	Количество n (%)
Реперфузионный отек легкого	13 (8.9)
Травма проводником\ перфорация	4 (2,7)
Диссекция сосуда	2 (1,4)
Гематома места пункции	1 (0.7)
Госпитальная летальность	2 (1,4)

Анализ госпитальной летальности и фатальных осложнений

Уровень смертности в исследуемой группе на госпитальном этапе составил 1,4% (n=2). В первом клиническом случае летальный исход был обусловлен интраоперационным повреждением (перфорацией) стенки легочной артерии, которое привело к массивному геморрагическому пропитыванию легочной паренхимы. Несмотря на экстренно реализованную тактику «спасения» (bail-out) в

виде суперселективной эмболизации целевого сегмента микроспиралями, купировать проявления острой сердечно-легочной недостаточности не удалось.

Второе фатальное наблюдение касалось пациентки с экстремально высокими исходными значениями общего легочного сопротивления. После технически успешной дилатации четырех сегментарных ветвей правого легкого развилась критическая форма реперфузионного повреждения (отека) легких. Проведение комплексной интенсивной терапии, усиленной применением вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в течение 5 суток, не обеспечило стабилизации состояния, что привело к смерти больной [103].

Структура нелетальных перипроцедурных осложнений

Наиболее частым побочным эффектом ТЛБАП в нашей когорте выступал реперфузионный отек легких (РОЛ) умеренной степени тяжести, зафиксированный у 13 пациентов (8,9%). Данный вид осложнения во всех случаях успешно поддавался консервативной коррекции, включавшей интенсификацию диуретической поддержки и ингаляцию увлажненного кислорода.

Механическое травмирование сосудистой стенки, инициированное воздействием проводника в фазе реканализации и сопровождавшееся локальным кровотечением, наблюдалось у 4 больных (2,7%). Гемостаз в данных ситуациях был достигнут консервативными методами, без необходимости в дополнительных вмешательствах. Явления краевой диссекции стенки артерии имели место у 2 пациентов (1,4%); указанное осложнение не имело гемодинамической значимости и носило транзиторный характер, не требуя инструментальной коррекции [103].

Таким образом, наиболее частым осложнением в нашей группе был реперфузионный отек легких (8,9%), затем-перфорация/травма проводником (2,7%) и диссекция (1,4%). Гематома места пункции отмечена в одном случае (0,7%).

Анализ ангиографических результатов в зависимости от типа поражения ЛА

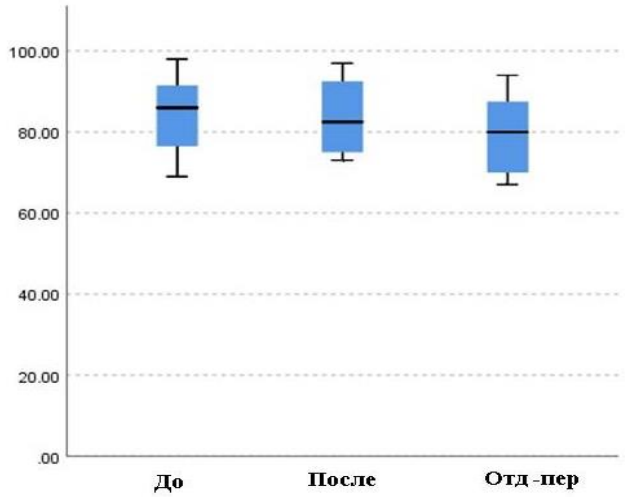
Анализ результатов ТЛБАП в зависимости от типа сужения по классификации T. Kawakami (2016) [41] представлен в таблице 4.2. Наиболее частым был тип А (концентрическое сужение)-281 сегмент (51,1%); во всех случаях вмешательство выполнено успешно (100%), осложнений не отмечено.

Тип В (паутинообразное поражение) выявлен в 189 сегментах (34,3%); технический успех достигнут в 185 случаях (97,9%) при этом зафиксированы одна перфорация (0,5%) и две диссекции (1,1%). Тип С (субокклюзия)- 38 сегментов (6,9%), успех в 33 случаях (86,8%), осложнения: две диссекции (5,3%) и одна перфорация (2,6%). Тип D (окклюзия с престенотическим расширением)-41 сегмент (7,5%), успешная реканализация в 38 случаях (92,7%), технических неудач- 3 (7,3%). Тип Е (дистальные извитые поражения) отмечен в одном сегменте (0,2%) вмешательство успешно.

Таблица 4.2. Количество и тип поражений ЛА при ХТЭЛГ (550 сегментов, 146 пациентов)

Тип поражения	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**
Описание поражения	**Концентрическое сужение**	**Паучье гнездо**	**Субокклюзия**	**Окклюзия с престенотическим расширением**	**Дистальные извитые**
Общее количество	281 (51,1%)	189 (34,3%)	38 (6,9%)	41 (7,5%)	1 (0,2%)
Успех вмешательство	281 (100%)	185 (97,9%)	33 (86,8%)	38 (92,7%)	1(100%)
Травма проводником/перфорация	----	1 (0,5%)	1 (2,6%)	----	----
Диссекция сосуда	----	2 (1,1%)	2 (5,3%)	----	----

Рисунок 4.1. Сравнение уровня креатинина до и после ТЛБАП ЛА в отдаленном периоде (P=0.205)



При проведении ТЛБАП использовались контрастное вещество в объеме 350±25 мл на одну процедуру. Анализ функции почек (уровень креатинина) не выявил статистически значимых изменений в послеоперационном и отдаленном периодах (p=0,205, критерий Краслера-Уоллиса) (рис. 4.1) [103].

4.2. Отдаленные результаты транслюминальной баллонной ангиопластики ветвей ЛА у больных с ХТЭЛГ

Оценка изменений гемодинамических показателей

В отдаленном периоде (срок наблюдения до 55,2 мес) у 144 пациентов выполнена контрольная катетеризация правых отделов сердца. Зафиксировано статистически значимое снижение общего легочного сопротивления (ОЛС) и давление в легочной артерии (табл4.3). ОЛС уменьшилось на 57% - с 1728 до 740 Дин/сек/см-5 (P=0.001). Систолическое давление в легочной артерии (сисДЛА) снизилось на 19% (с 86,7 до 70,2 мм рт. ст. P <0.001), среднее давление (срДЛА) на

14% (с 52,5 до 45,2 мм рт. ст. Р <0.001) [103]. Систолическое давление в правом желудочке уменьшилось 69 до 46 мм рт. ст. (p=0,002). Сатурация артериальной крови (SaO_2) повысилась с 94% до 96; (p<0,001), венозной (SvO_2) – с 68% до 73% (p=0,013). Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) снизилась с 263,3 до 85 пг/мл (p=0,012) [103].

Таблица 4.3. Гемодинамические показатели до и после ТЛБАП в отдаленном периоде (n= 144) [103]

Показатель	**До ТЛБАП**	**После ТЛБАП**	**Р**
сисДЛА, мм рт. ст.	86,7 (59,8;113,6)	70,2 (44,9;95,5)	<0,001
срДЛА, мм рт. ст.	52,5 (35,6;69,4)	45,2 (29,4;61,0)	<0,001
ОЛС, Дин/с/см$^{-5}$	1728 (1232;2640)	740 (621;1232)	<0,001
Сис ДПЖ, мм рт. ст.	69(46;90)	46(34;62)	0,002
SvO_2 %	68(56;72)	73(67;77)	0,013
SaO_2 %	94,0 (91;96)	96,0 (93;98)	<0,001
BNP нг/мл	263,3(118,9;633,4)	85 (29,7;198,0)	<0,012

Оценка изменения функции и геометрии правого желудочка

Эхокардиографическое исследование в отдаленном периоде выполнено у 146 пациентов [102]. Зафиксировано статистически значимое уменьшение дилатации правого желудочка: конечный диастолический размер (КДР) ПЖ снизился с 4,80 см [4,30–5,50] до 4,10 см [3,80-4,80] (p<0,001), индексированная конечная диастолическая площадь ПЖ уменьшилась с 18,45 см^2/м^2 [14,9-25,0] до 14,21 см^2/м^2 [12,00-19,84] (p < 0,001) [102].

Систолическая функция ПЖ значимо улучшилась: фракционное изменение площади (ФИП) ПЖ увеличилось с 32% до 37% (p=0,001), TAPSE- с 13,0 мм [12,5–16,0] до 18,0 мм [16,0-19,0] (p = 0,003) а пиковая систолическая скорость движения фиброзного кольца (S`)- с 7,2 см/с [6,7-8,9] до 10,0 см/с [8,9-10,6] (p <0,001) [102].

Динамика геометрии правого предсердия

Размеры правого предсердия (ПП) статистически значимо уменьшилось: поперечный диаметр - с 5,27 см [4,50–6,10] до 4,85 см [4,00–5,50] (p < 0,001), продольный диаметр - с 5,80 см [5,00–6,60] до 5,10 см [4,60–6,05] (p < 0,001), площадь ПП - с 24,01 $см^2$ [17,67-31,62] до 19,43 $см^2$ [14,45-26,13] (p <0,001) [102].

Динамика показателей левого желудочка

Отмечено изменение геометрии левого желудочка (ЛЖ): конечно-диастолический размер ЛЖ увеличился с 4,50 см [4,0–5,0] до 4,80 см [4,2–5,1] (p = 0,001), индексированного конечно-диастолический объем с 49,2 мл/м2 [40,8-66,7] до 60,3 [46,0-71,3] (p = 0,023). Индекс эксцентричности ЛЖ снизился с 1,15 [1,07-1,22] до 1,05 [1,00-1,10]. Фракция выброса ЛЖ и конечно-систолический объем значимо не изменились (p> 0,05), что свидетельствует о восстановлении нормальной геометрии ЛЖ за счет устранения компрессии со стороны дилатированного ПЖ [102].

Таким образом, полученные данные подтверждают положительное обратное ремоделирование правых отделов сердца и улучшение их систолической функции в отдаленном периоде после успешной ТЛБАП. Визуальная динамика ключевых эхокардиографических параметров представлена на рисунках 4.2-4.4 [102].

Таблица 4.4. Сравнение эхокардиографических данных до и после операции

Показатель, Me [IQR]	**До операции**	**После операции**	**p**
ЛП (2D), мл/м^2	38,0 [35,0-41,0]	37,0 [34,5-42,5]	0,027
КСР ЛЖ, см	2,80 [2,50-3,20]	2,9 [2,6-3,2]	0,101
КДР ЛЖ, см	4,50 [4,0-5,0]	4,8 [4,2-5,1]	0,001
КДО ЛЖ инд., мл/м^2	49,2 [40,8-66,7]	60,3 [46,0-71,3]	0,023
КСО ЛЖ инд., мл/м^2	16,7 [12,7-23,9]	18,1 [14,2-23,0]	0,785
УО абс., мл	57,9 [50,0-76,2]	75,1 [56,6-86,0]	0,035
ФВ ЛЖ(2D), %	66,0 [61,2-69,0]	65,2 [60,0-70,0]	0,528
Индекс эксцентричности ЛЖ	1,15 [1,07-1,22]	1,07 [1,03-1,18]	0,046
ПП (поперечный диаметр), см	5,27 [4,50-6,10]	4,85 [4,00-5,50]	<0,001
ПП (продольный диаметр), см	5,80 [5,00-6,60]	5,10 [4,60-6,05]	<0,001
Площадь ПП, см^2	24,01 [17,67-31,62]	19,43 [14,45-26,13]	<0,001
КДР ПЖ, мм	4,80 [4,30-5,50]	4,10 [3,80-4,80]	<0,001
КДП ПЖ инд., см^2/м^2	18,45 [14,9-25,0]	14,21 [12,00-19,84]	<0,001
TAPSE (2D), мм	13,0 [12,5-16,0]	18,0 [16,0-19,0]	0,003
S`, см/с	7,2 [6,7-8,9]	10,0 [8,9-10,6]	<0,001
ФИП ПЖ, %	32 [28,0-35,0]	37 [33,0-40,0]	<0,001
Систолическое давление ПЖ, мм рт.ст.	69 [46-90]	46 [34-62]	0,002
Диаметр ЛА, мм	35,0 [30,0-39,0]	35,0 [29,0-39,0]	0,944
ФК ТК, мм	38,0 [34,0-41,0]	36,0 [33,0-39,0]	0,008
Т6МХ, м	328,3[234,2-422,4]	430 [320-532]	<0,001

КДО инд. – индексированный к ППТ конечный диастолический объем;
КСО инд. – индексированный к ППТ конечный систолический объем;
КДП ПЖ инд.– индексированная к ППТ конечная диастолическая площадь правого желудочка;
КДР ПЖ– конечный диастолический размер;
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
TAPSE – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана
ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка
(ФИП ПЖ % = ФВ ПЖ - 10)
S` – систолическая скорость латерального сегмента кольца трикуспидального клапана
***** – изменения показателей статистически значимы (p <0,05).

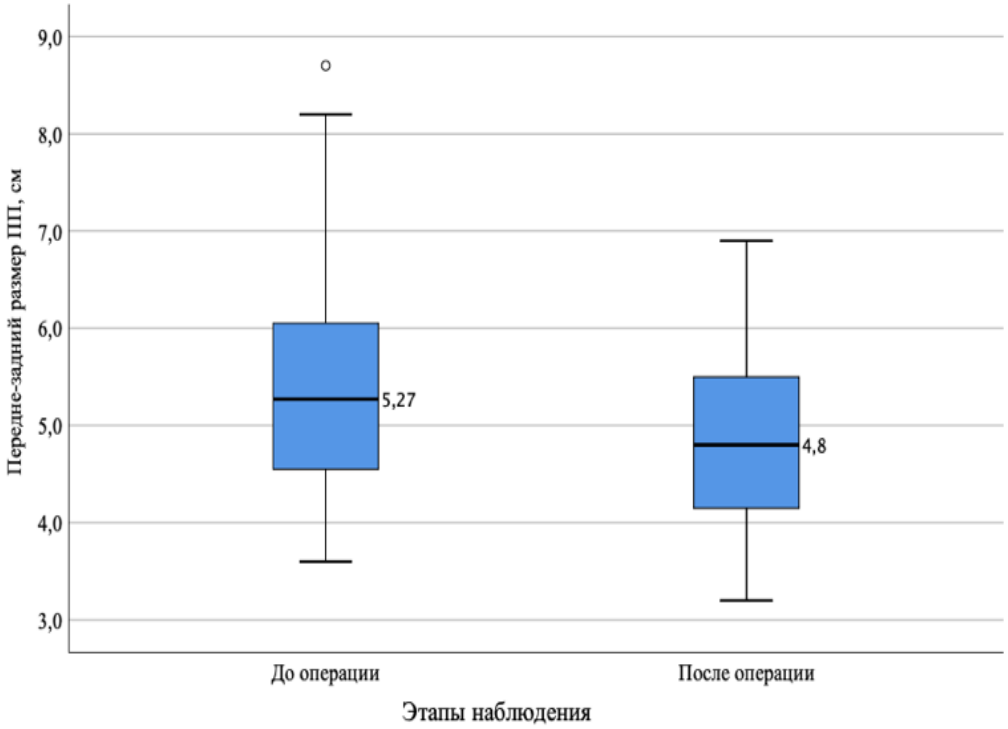


Рисунок 4.2. Анализ динамики эхокардиографического значения продольных размеров правого предсердия

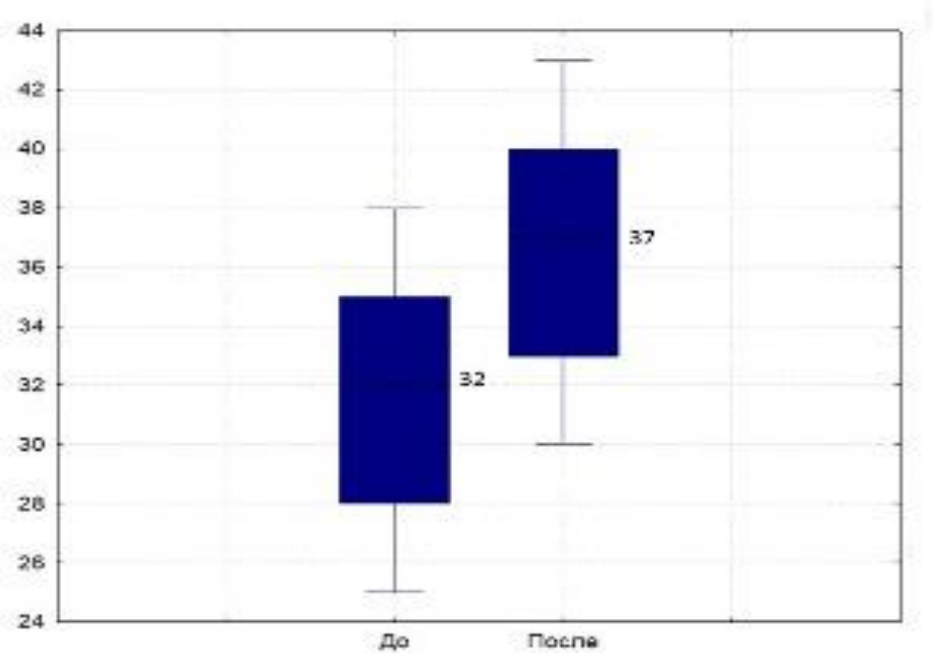


Рисунок 4.3. Динамика глобальной систолической функции правого желудочка по данным фракционного изменения площади до и после ТЛБАП.

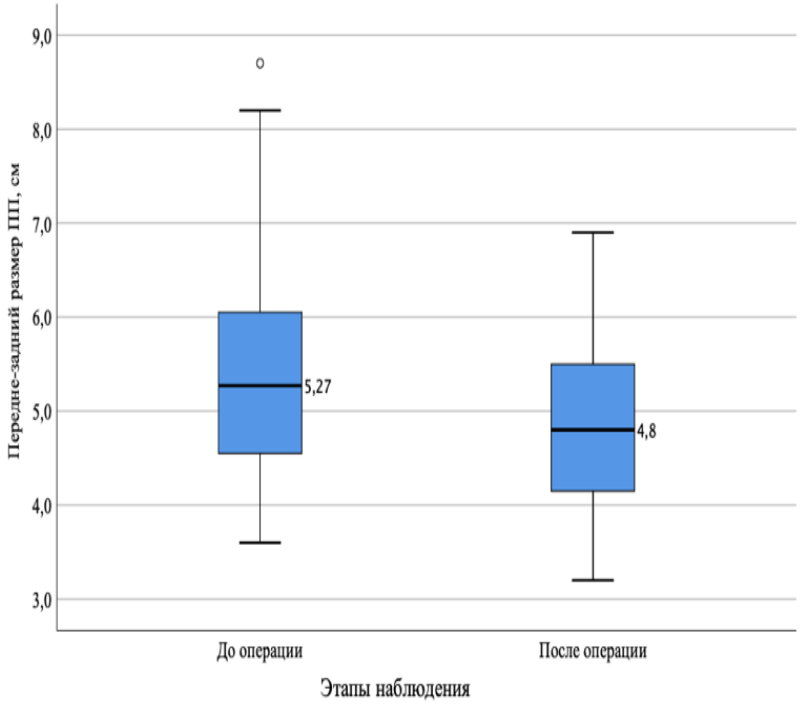


Рисунок 4.4. Динамика продольной сократительной функции правого желудочка по данным TAPSE до и после ТЛБАП

Оценка клинического статуса и качества жизни:

При анализе отдаленных результатов лечения было выявлено значимое улучшение клинического состояния всей когорты пациентов. Большинство участников исследования успешно достигли I–II функционального класса (ФК) по классификации NYHA, что свидетельствует о существенном восстановлении толерантности к физическим нагрузкам.

До вмешательства среди пациентов преобладали лица с выраженным ограничением физической активности: III и IV функциональные классы суммарно составляли 63,0%. После завершения циклов ТЛБАП распределение изменилось. Доля пациентов с I ФК увеличилась до 21,5% (n=31), со II ФК – до 54,9% (n=79). Статистически подтвержденная миграция между функциональными классами (p=0,007) свидетельствует о явном клиническом эффекте эндоваскулярного лечения в отдаленной перспективе [103].

При катамнестическом наблюдении также отмечен прирост физической работоспособности. Дистанция, пройденная пациентами в тесте 6-минутной ходьбы, статистически достоверно увеличилась: медиана показателя возросла с 328,3 м [234,2; 422,4] до 430 м [320; 532] ($p<0,001$).

Объективное улучшение переносимости нагрузок сопровождалось выраженным регрессом субъективного ощущения дыхательного дискомфорта. Согласно результатам оценки по модифицированной шкале Борга, интенсивность одышки сократилась в два раза – с исходных 4 [3; 5] баллов до 2 [1; 3] баллов в момент завершения теста ($p < 0,001$), что подтверждает значимое повышение качества жизни и восстановление функционального резерва кардиореспираторной системы в результате проведенного лечения(табл. 4.5.) [103].

Таблица 4.5. Динамика функционального статуса

Показатель	До ТЛБАП	После ТЛБАП	P
Т6МХ, мм	328.3(234.2;422.4)	430(320;532)	<0.001
Borg после нагрузки, баллы	4(3;5)	2(1;3)	<0.001
ФК(NYHA)			
I	----	31 (21.5)	0.007
II	54 (37.0)	79 (54.9)	0.007
III	86 (58.9)	32 (22.2)	0.007
IV	6 (4.1)	2 (1.4)	0.007

Оценка качества жизни

Параллельно с объективным ростом физической толерантности была зафиксирована выраженная положительная динамика субъективного качества жизни (КЖ) обследованных пациентов. По результатам анкетирования с использованием опросника SF-36 статистически достоверное улучшение показателей ($p < 0,001$) отмечено по всем восьми дескрипторам здоровья.

Наиболее значимый прогресс был достигнут в сферах, непосредственно связанных с физическим компонентом здоровья: так, значения по шкале физического функционирования (PF) увеличились в 2,4 раза, а показатели ролевого функционирования (RP) продемонстрировали рост в 3,1 раза по сравнению с исходным уровнем. Столь существенная динамика свидетельствует о том, что устранение гемодинамических барьеров в малом круге кровообращения позволило пациентам вернуться к полноценной повседневной и социальной активности.

Важным научным выводом стало сопоставление полученных результатов с популяционными нормами. Сравнительный анализ профиля КЖ прооперированных больных в отдаленном периоде со значениями здоровых лиц соответствующей возрастной группы (30–82 лет) не выявил статистически значимых различий (p = 0,071). Это подтверждает, что применение методики ТЛБАП позволяет не только стабилизировать состояние больного, но и достичь уровня психосоматического благополучия, сопоставимого с общепопуляционным (рис. 4.6) [103].

Таблица 4.6. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 (n=144)

Показатели	До ТЛБАП	После ТЛБАП	P
PF	19.0±1.48	48.1±3.0	<0.001
RF	15.1±1.5	46± 3.0	<0.001
BP	27.6± 3.7	45.5±2.3	<0.001
GH	24.8± 2.3	45.9± 2.6	<0.001
VT	19.3± 1.7	45.4 ±3.1	<0.001
SF	22.3± 3.7	44.9±1.9	<0.001
RE	26.2±2.8	47.7 ±2.5	<0.001
MH	26.6 ± 3.3	45.9 ±3.3	<0.001

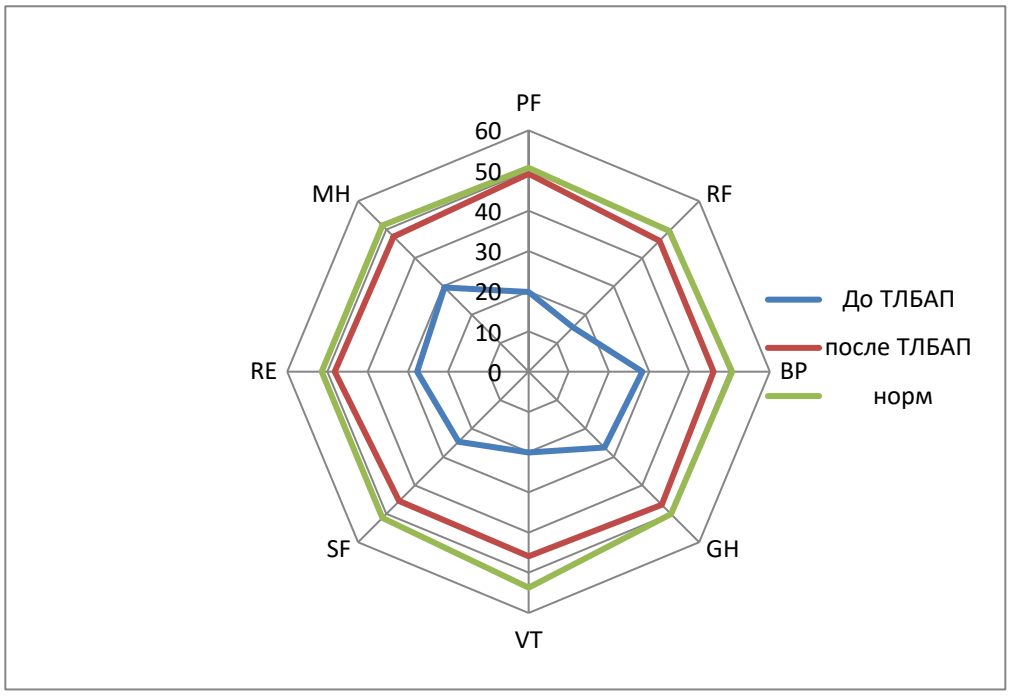


Рисунок 4.5. Сравнения показателей качества жизни до после ТЛБАП с нормативными значениями (P=0.071)

4.3. Клинические примеры

Клинический пример №1. Случай электродного эндокардита

Пациент Б. 19 лет

***Жалобы*:** одышка при минимальной физической нагрузке, затрудненное дыхание, общая слабость, кашель.

История заболевания: В возрасте 6 лет имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС) по поводу полной поперечной блокады. В 2013 году развился электродный эндокардит с повторным эпизодами лихорадки. Несмотря на антибактериальную терапию, в ноябре 2017 года диагностирована ТЭЛА на фоне эндокардита. После смены ЭКС и операции на трикуспидальном клапане (ТК) (протезирование биопротезом 31 в декабре 2019 гг.) сохранялась трикуспидальная недостаточность,

постепенно нарастала одышка. В 2021 году при обследовании выявлены дилатация ПЖ (КДР 6 см) снижение TAPSE до 7 мм, ВЛГ (диастолическое давление в ЛА 39 мм рт.ст.) по данным КТ подтвердила ХТЭЛГ(окклюзия нижнедолевых ветвей правой и левой ЛА) рис. 4.6.

Ангиопульмонография и катетеризация правых отделов сердца (КПОС): окклюзия сегментарных ветвей нижнедолевой правой и левой ЛА. Давление в легочной артерии (ЛА) 110/54 мм рт. ст., среднее давление ЛА (срДЛА) 74 мм рт. ст. рис. 4.7.

Диагноз: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия на фоне перенесенного электродного эндокардита, после протезирования ТК , имплантация ЭКС. III класс ФК (NYHA).

Решение мультидисциплинарной команты (Heart team): пациенту показано выполнение этапной ТЛБАП.

Выполнена операция: реканализация и транслюминальная баллонная ангиопластика 6 сегментов. ЛА (рис.4.8.).



Рисунок 4.6. Йод-перфузионная карта по данным двухэнергетической компьютерной компьютерной томографии до ТЛБАП

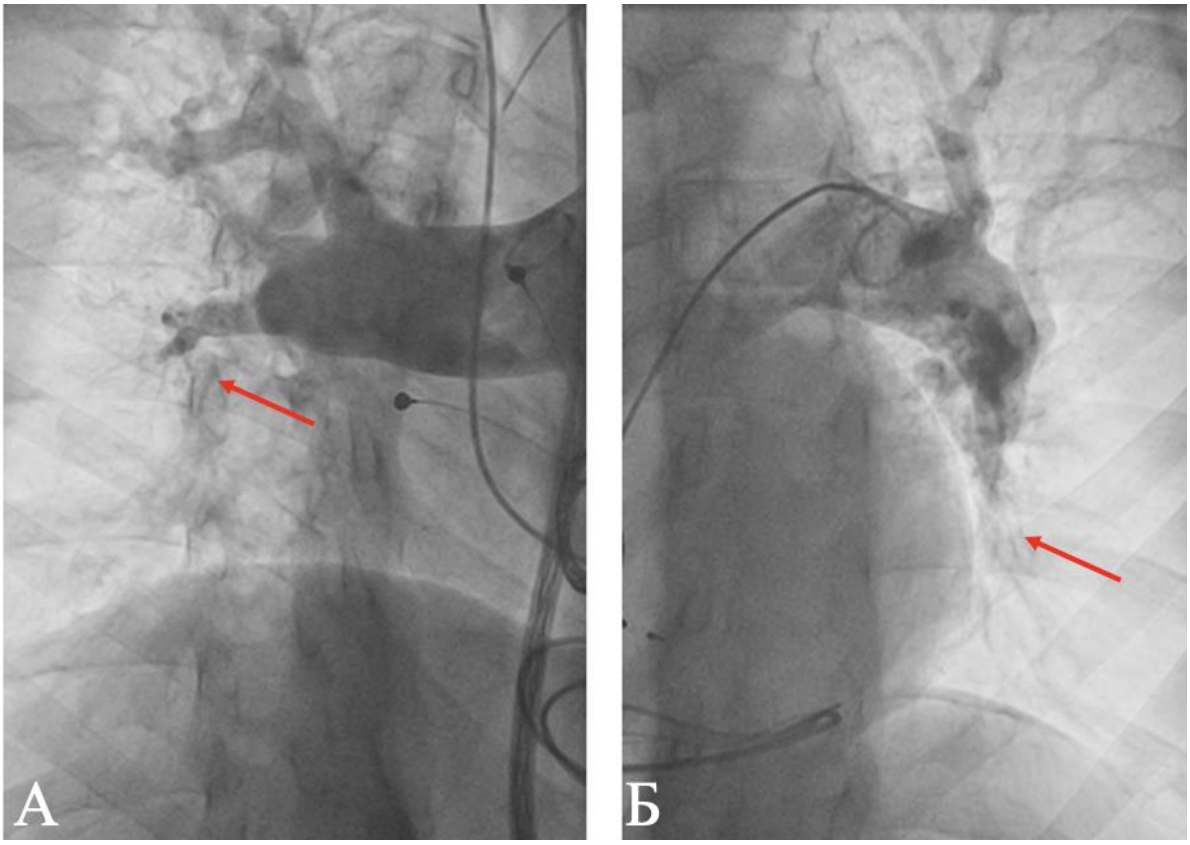


Рисунок 4.7. Ангиопульмонография до ТЛБАП

А. Селективная ангиопульмонография правой ЛА (передне-задняя проекция): в проекции нижнедолевых сегментов верифицируется тотальная обструкция (окклюзия) артериальных ветвей (позиции поражения отмечены стрелками) .

Б. Ангиографическое исследование левой ЛА в аналогичной проекции: определяется аналогичный характер поражения с наличием организованного тромботического субстрата, полностью перекрывающего просвет нижнедолевых сегментарных сосудов (маркировано стрелками)

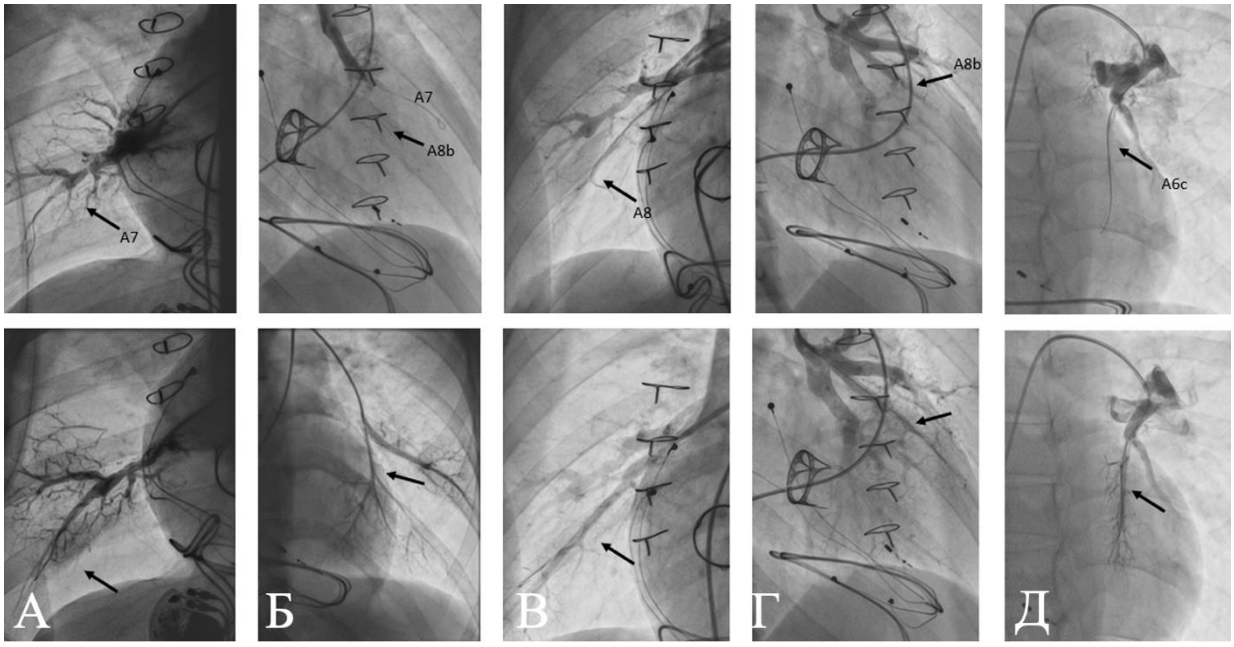


Рисунок 4.8. Ангиография до и после проводниковой реканализации ЛА

А. Реканализация и ТЛБАП А7 н/д правой ЛА
Б. Реканализация и ТЛБАП А7 и А8 н/д левой ЛА
В. Реканализация и ТЛБАП А8 н/д правой ЛА
Г. Реканализация и ТЛБАП А8b н/д левой ЛА
Д. Реканализация и ТЛБАП А6с н/д левой ЛА

Таблица 4.7. Клинические и гемодинамические показатели до и после ТЛБАП

Показатели	ДО ТЛБАП	После ТЛБАП
Сис ДЛА, мм рт. ст.	110	69
срДЛА мм рт. ст.	74	44
Т6МХ, м	180	376
ФК(NYHA)	III	I

Клинический пример № 2. Случай выполнения многоэтапной ТЛБАП при ХТЭЛГ

Пациентка А., 19 лет

Жалобы: затрудненное дыхание при минимальной физической нагрузке, общая слабость, кашель с примесью крови, кратковременное покалывания в левой половине грудной клетки, не связанные с нагрузкой и проходящие самостоятельно, онемение конечностей, выпадение волос.

История заболевания: одышка беспокоит с декабря 2021 года после перенесенной двусторонней пневмонии. С апреля 2022 года известно о наличии тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Осмотр: общее состояние тяжелое, сознание ясное. частота дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, акцент II тона во втором межреберье слева от грудины. Пульс удовлетворительного наполнения, 89 ударов в минуту.

Ангиопульмонография и катетеризация правых отделов сердца (КПОС): стенотические поражения сегментарных ветвей III–IV порядка нижнедолевых ветвей правой и левой легочных артерий, а также окклюзия сегментарных ветвей III–IV порядка среднедолевой ветви правой легочной артерии. Давление в легочной артерии составило 98/41 мм рт. ст., срДЛА – 62 мм рт. ст.; давление в правом желудочке – 98 мм рт. ст., ОЛС – 603 дин·с·см$^{-5}$.

Таблица 4.8. Клинические и гемодинамические показатели до и после ТЛБАП

Показатели	ДО ТЛБАП	После 7 сессий ТЛБАП
СисДЛА, мм рт. ст.	98	62
срДЛА мм рт. ст.	62	41
Т6МХ м	166	321
ОЛС Дин/сек/см$^{-5}$	603	557
КДО ПЖ мл	132	60
ФВ ПЖ%	35	53
ФК(NYHA)	III	II

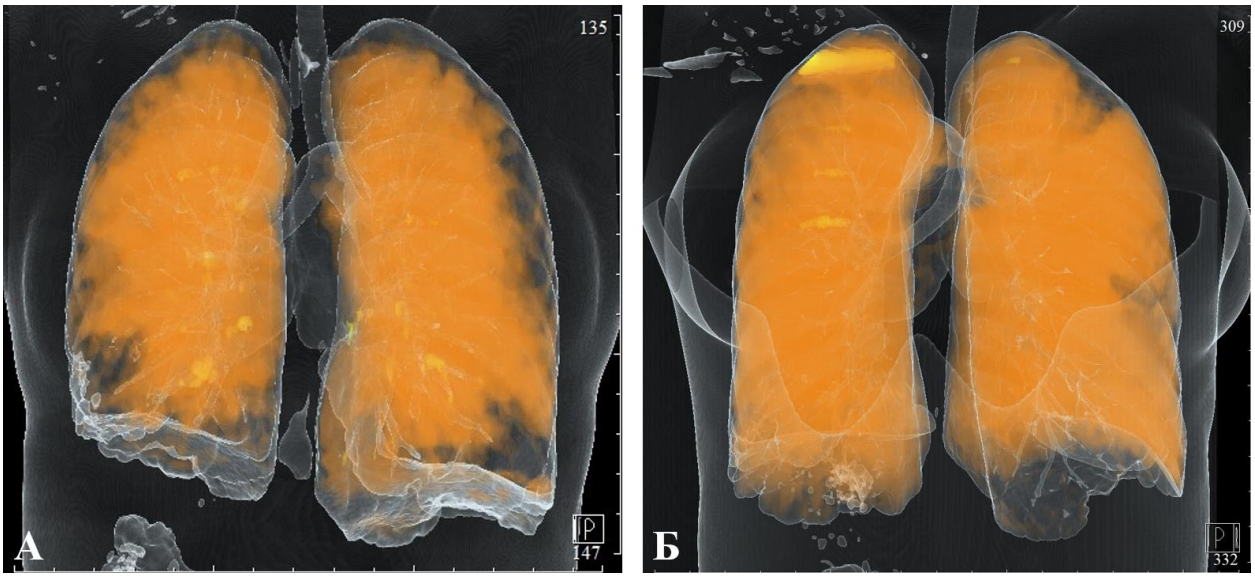


Рисунок 4.9. Йод-перфузионная карта по данным двухэнергетической компьютерной компьютерной томографии до ТЛБАП (А) и после 7 сессий ТЛБАП (Б).

А. Йод-перфузионная карта по данным двухэнергетической компьютерной компьютерной томографии до ТЛБАП (А).

Б. Йод-перфузионная карта по данным двухэнергетической компьютерной компьютерной томографии после ТЛБАП (Б).

Диагноз: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Открытое овальное окно. II класс ФК (NYHA).

Сопутствующее заболевания: Наследственная тромбофилия высокого риска: дефицит протеинов S. C. Полиморфизм генов тромбофилии ITG – гетерозигота, SERPIN 1 (PAI-1) – гетерозигота.

Решение мультидисциплинарной команды (Heart team): пациенту показано выполнение этапной ТЛБАП.

Выполнена операция: реканализация и транслюминальная баллонная ангиопластика двух сегментов. правой легочной артерии (рис.4.10).

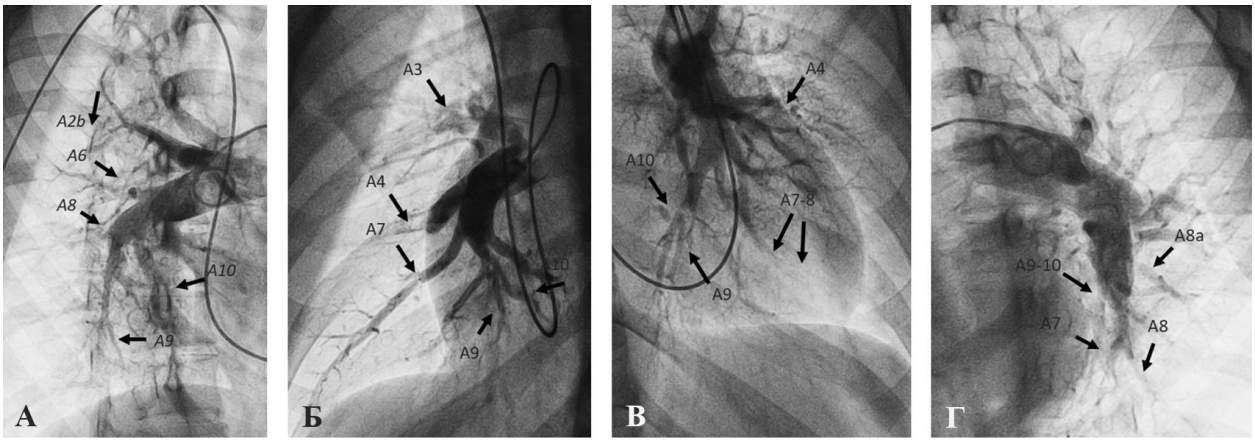


Рисунок 4.10. Ангиопульмонография до ТЛБАП
А. Ангиопульмонография правой легочной артерии в проекции RAO 30-50 до ТЛБАП.
Б. Ангиопульмонография правой легочной артерии в проекции LAO 50-60 до ТЛБАП.
В. Ангиопульмонография левой легочной артерии в проекции RAO 30-50 до ТЛБАП.
Г. Ангиопульмонография левой легочной артерии в проекции LAO 30-50 до ТЛБАП.

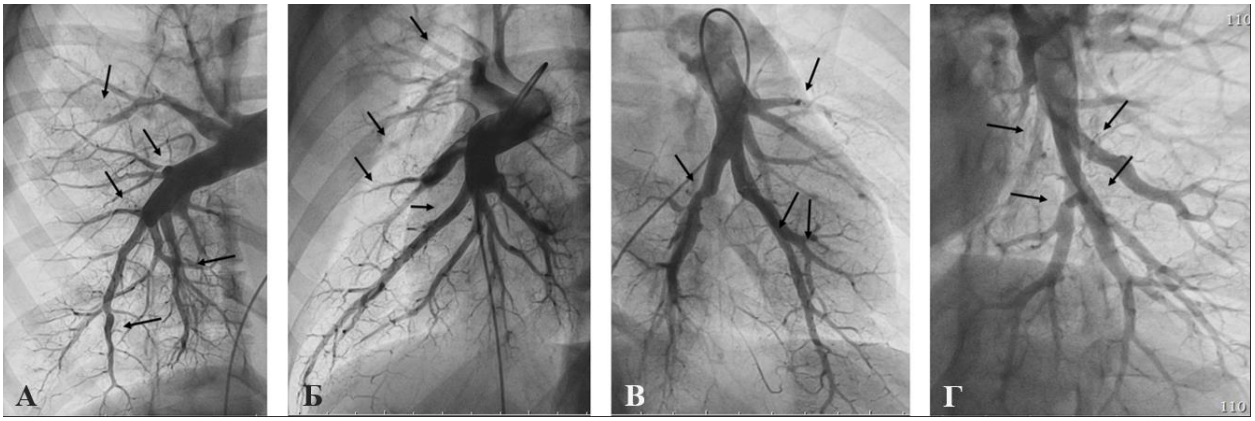


Рисунок 4.11. Ангиопульмонография после ТЛБАП
А. Ангиопульмонография правой легочной артерии в проекции RAO 30-50 после ТЛБАП.
Б. Ангиопульмонография правой легочной артерии в проекции LAO 50-60 после ТЛБАП.
В. Ангиопульмонография левой легочной артерии в проекции RAO 30-50 после ТЛБАП.
Г. Ангиопульмонография левой легочной артерии в проекции LAO 30-50 после ТЛБАП.

Клинический пример №3. Случай осложнения в виде перфорации легочной артерии с летальным исходом

Пациентка У., 47 лет

Жалобы: одышка при минимальной физической нагрузке, вынужденное избегание положения на правом боку, невозможность лежать на правом боку, боли в грудной клетке, связанные с актом дыхания.

История заболевания: начало заболевания связывает с 1 августа 2016 г., когда появились боль и отек левой нижней конечности. С 10 августа 2016 - одышка. С 19 по 21 августа 2016 года находилась на амбулаторном лечении. 8 сентября 2016 года консультирована пульмонологом, с подозрением на ТЭЛА переведена в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для дообследования и определения тактики лечения.

Ангиопульмонография и КПОС: сужения сегментарных ветвей нижнедолевой правой легочной артерии. Давление в ЛА 127/39 мм рт. ст., срДЛА: 83 мм рт. ст., давление в ПЖ составляло 100 мм рт. ст, ОЛС 1102 Дин/сек/см$^{-5}$.

Диагноз: ХТЭЛГ. Недостаточность трикуспидального клапана 3–4 степени. IV ФК(NYHA).

Решение Heart team: пациентке показана этапное ТЛБАП справа.

Выполнена операция: транслюминальная баллонная ангиопластика ЛА справа.

Осложнение: во время попытки реканализации сегментарной ветви ЛА (тип Е по классификации Kawakami) проводник уперся в стенку сосуда. При контрольной ангиографии отмечено поступление контрастного вещества в ткань легкого (признак кровотечения). Экстренно была выполнена эмболизация пораженного сегмента спиралью. Однако на фоне массивного кровотечения развилась острая сердечно-легочная недостаточность; несмотря на реанимационные мероприятия, пациентка скончалась на операционном столе (рис. 4.12.)

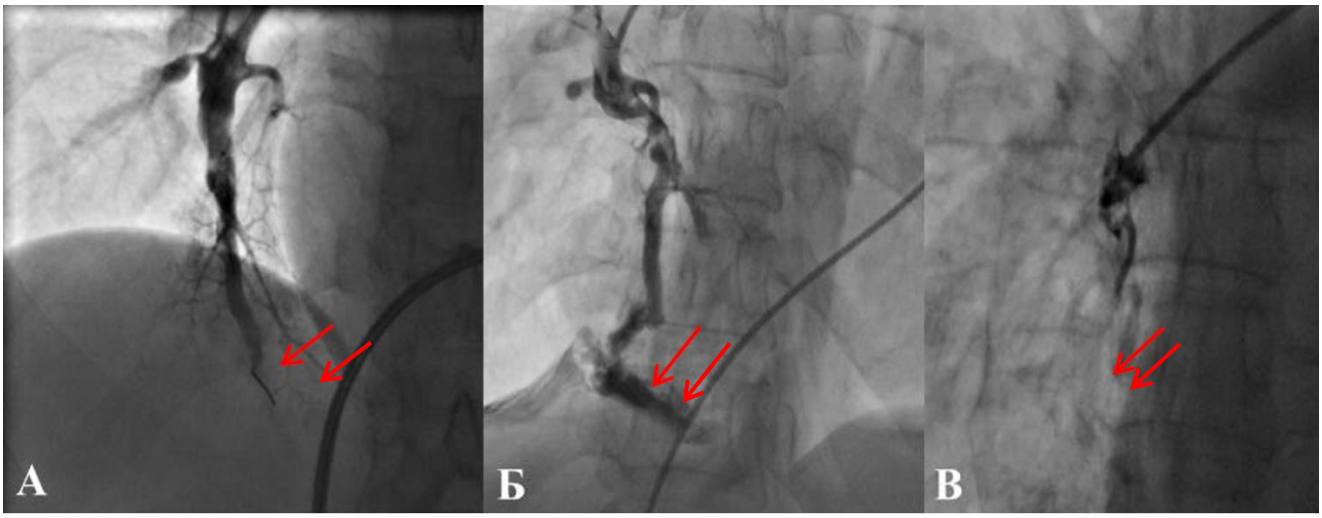


Рисунок 4.12. Перфорация проводником в н\д правой легочной артерии

А. Пораженный сегмент (тип Е) правой н\д ЛА. Проводник упирается в стенку сосуда (показано стрелкой).

Б. Контрольная ангиограмма: обширная геморрагия в легочную паренхиму (отмечено стрелками).

В. Эмболизация спиралью MReye. Кровотечение отсутствует.

Глава 5.
Обсуждение результатов

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) входит в «большую тройку» сердечно-сосудистых заболеваний наряду с инфарктом миокарда и инсультом. Ежегодная частота ТЭЛА включает 100–200 случаев на 100 000 населения [29, 95]. В большинстве случаев после острой фазы тромб подвергается лизису, кровоток в легочной артерии восстанавливается, а гемодинамические показатели нормализуются. Однако в 0,1–3,8% случаев, даже на фоне антикоагулянтной терапии, может развиваться хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия [69,68].

За последние 30 лет разработаны различные инструментальные методы диагностики ХТЭЛГ, включая компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, сцинтиграфия легких. Тем не менее, ангиография легочной артерии остается «золотым стандартом» диагностики [14, 21, 37, 65]. Этот метод позволяет точно определить наличие, локализацию тромбов и рассчитать все ключевые гемодинамические параметры.

Хирургическая тромбоэндартерэктомия (ТЭАЭЛА) является предпочтительным методом лечения пациентов с проксимальными поражениями легочных артерий. Однако у почти 40% пациентов хирургическое вмешательство затруднено из-за дистального расположения тромбов или тяжелых сопутствующих заболеваний. Оценка операбельности должна проводиться мультидисциплинарной командой (Heart team) [105, 32, 38].

Особое значение в нашей работе имеет использование ТЛБАП в структуре мультимодального лечения ХТЭЛГ. В отличие от многих зарубежных центров, рассматривающих баллонную ангиопластику исключительно как метод для неоперабельных больных, в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева была реализована

концепция гибридного и этапного подхода. Проведение ТЛБАП в качестве «моста» к хирургии у крайне тяжелых пациентов (13,7%) [103] позволило добиться предварительной гемодинамической разгрузки и снизить риск последующей открытой операции. С другой стороны, выполнение вмешательства при резидуальной легочной гипертензии после ТЭАЭЛА (6,2%) [103] обеспечило полную реваскуляризацию и улучшение долгосрочного прогноза. Таким образом, ТЛБАП в современных условиях должна рассматриваться не как конкурирующая, а как взаимодополняющая методика в арсенале экспертного центра[17, 32].

В 2001 г. Feinstein и соавт. обозначили транслюминальную баллонную ангиопластику легочных артерий (ТЛБАП) как эндоваскулярный путь лечения ХТЭЛГ у пациентов, для которых хирургическая коррекция была признана недоступной [24]. Настоящее исследование сосредоточено на клинической эффективности ТЛБАП у данной категории больных и на изменении качества жизни в отдаленные сроки наблюдения.

В анализ включены данные 146 пациентов с ХТЭЛГ, относившихся к группе крайне высокого хирургического риска. Возможность выполнения операции в каждом случае оценивалась мультидисциплинарной командой на основании клинического статуса, результатов инструментального обследования и ангиопульмонографической картины поражения легочного артериального русла.

В нашем центре были определены критерии успешной процедуры: успешное проведение проводника и баллона через зону тромбоэмболии и выполнение дилатации без интраоперационных осложнений (диссекция, перфорация).

Согласно этим критериям, ТЛБАП была признана успешной в 534 сегментах (97%) [103].

Наиболее частым осложнением после ТЛБАП является реперфузионный отек легких. По данным литературы, его частота варьирует от 6% до 60% [2, 24, 63, 81]. В нашем исследовании реперфузионныый отек развился у 13 пациентов (8,9%).

Другие осложнения-диссекция и перфорация-встретились у 4(2,7%) и 2 (1,4%) пациентов соответственно, что сопоставимо с мировыми данными (2,9% и 5,1%) [63, 61]. Госпитальная летальность составила 1,4% (2 пациента) [103].

Анализ накопленного клинического опыта позволяет констатировать значимую эволюцию методики ТЛБАП в условиях НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, что отражает общемировую тенденцию совершенствования рентгенэндоваскулярных подходов при ХТЭЛГ [103, 30]. Результаты нашего исследования наглядно демонстрируют эффект «кривой обучения» по мере стандартизации протоколов и накопления опыта операционной бригады произошло радикальное снижение частоты наиболее грозных перипроцедурных осложнений.

Наиболее показательным маркером этой динамики является частота развития реперфузионного отека легких (РОЛ). В исторически первом крупном исследовании Feinstein и соавт. (2001 г.) РОЛ регистрировался у 61% пациентов, что на длительный период ограничило распространение метода из-за высокой опасности фатальных осложнений [24]. В нашей когорте, включавшей 146 пациентов и 550 сеансов вмешательств, частота клинически значимого РОЛ составила всего 8,9% [103]. Столь существенный прогресс (снижение риска более чем в 6 раз по сравнению с ранними данными литературы) обусловлен переходом от агрессивной тактики полной реваскуляризации к разработанному в Центре прецизионному этапному алгоритму.

Достижение высокого профиля безопасности стало возможным благодаря внедрению в практику трех ключевых принципов:

1. **Жесткое лимитирование объема вмешательства:** дилатация проводилась не более чем в 1–2 сегментах в пределах одной доли легкого за одну сессию.
2. **Методика постепенной экспансии:** использование на начальном этапе баллонов малого диаметра (составляющих 70–90% от диаметра сосуда) с

последующим поэтапным увеличением размера инструментария в ходе повторных сеансов (от 1 до 8 процедур на пациента).

3. **Мультимодальный контроль:** решение о тактике принималось коллегиально группой Heart Team, а в сложных анатомических ситуациях (типы C и D) ангиографический контроль дополнялся методами внутрисосудистой визуализации (ОКТ и ВСУЗИ).

Таким образом, анализ «кривой обучения» подтверждает, что ТЛБАП в современных условиях перестала быть процедурой «высокого риска» и, при условии соблюдения разработанного протокола этапности, является безопасным методом лечения даже для пациентов, признанных неоперабельными для открытой хирургии

В 2016 году Kawakami с соавторами предложили ангиографическую классификацию поражений легочной артерии (типы A-E) [41]. В нашем исследовании наиболее эффективным для ТЛБАП оказался тип A (100% успеха), наименьшая успешность отмечена при типе D (91,5%) (табл. 4.2).

При проведении ТЛБАП использовался значительный объем контрастного вещества (в среднем 350±25 мл). Однако анализ функции почек не выявил статистически значимых нарушений ни в госпитальном, ни в отдаленном периоде (p=0,205) [103].

В отдаленном периоде зафиксировано статистически значимое улучшение гемодинамических показателей: срДЛА снизилось на 7,3 мм рт. ст. (с 52,5 до 45,2 мм рт. ст., p<0,001), сисДЛА-на 16,5 мм рт. ст. (с 86,7 до 70,2 мм рт. ст., p<0,001), ОЛС-на 988 Дин/сек/см$^{-5}$ (с1728 до 740 Дин/сек/см$^{-5}$, p=0,001) [103]. Эти результаты согласуются с данными Японского многоцентрового регистра, где снижение срДЛА составило 18,9 мм рт. ст., а ОЛС-494,2 Дин/сек/см$^{-5}$ [63].

Главным научным достижением проведенного труда мы считаем клиническую верификацию гипотезы о том, что последовательная эндоваскулярная

реваскуляризация способна запустить механизмы обратной морфофункциональной перестройки правых камер сердца. В патогенетической основе ХТЭЛГ лежит постепенная эволюция правого желудочка: от стадии компенсаторной гипертрофии к дезадаптивному расширению и тяжелой систоло – диастолической дисфункции, что продиктовано сохраняющейся высокой постнагрузкой [18, 50, 92]. В нашем исследовании именно достигнутое стойкое падение ОЛС на 57% и среднего ДЛА на 14% выступило в роли триггерного фактора, обеспечившего эффективную механическую разгрузку миокарда ПЖ [103].

Анализ данных показал, что уменьшение КДР правого желудочка (с 4,8 до 4,1 см) и площади его полости отражало качественную реанимацию глобального сократительного резерва [102]. Положительная динамика медианы TAPSE (рост с 13 до 18 мм) и ФИП (с 32% до 37%) прямо указывает на регресс явлений миокардиального станнинга. Мы связываем это с восстановлением работы как продольных, так и радиальных мышечных волокон ПЖ на фоне значимого снижения напряжения его стенок [11, 90, 102].

Примечателен выявленный эффект восстановления геометрии левого желудочка (ЛЖ). Исходно у большинства пациентов определялся патологический индекс эксцентричности ЛЖ – 1,15; это отражало механическое сдавление левого желудочка дилатированным и перегруженным ПЖ при межжелудочковом взаимодействии. После серии сеансов ТЛБАП индекс эксцентричности снизился до нормативных значений – 1,05, указывая на регресс диастолической деформации межжелудочковой перегородки [18, 92].

Гемодинамический эффект ТЛБАП проявляется восстановлением диастолического наполнения ЛЖ и увеличением его ударного объема с 57,9 до 75,1 мл, что способствует нормализации системного сердечного выброса [102]. В отличие от быстрой хирургической разгрузки после ТЭАЭЛА, этот процесс развивается постепенно; миокард получает возможность адаптироваться к новым

условиям внутрисердечной гемодинамики без резкого сдвига нагрузочных параметров [102, 106].

Полученные нами данные подтверждают, что снижение легочного сосудистого сопротивления после ТЛБАП запускает обратное ремоделирование правого желудочка [5, 13, 73]. Уменьшение конечного диастолического размера и объема ПЖ отражает снижение его перегрузки объемом и давлением. Регресс гипертрофии и дилатации сопровождался улучшением систолической функции ПЖ: фракция изменения площади увеличилась с 32 до 37% ($p=0,001$), TAPSE – с 13 до 18 мм ($p=0,003$), S’ – с 7,2 до 10,0 см/с ($p<0,001$) [102].

Анализа требует динамика левого желудочка. Увеличение КДР и КДО ЛЖ при сохранной фракции выброса свидетельствует об устранении компрессии со стороны дилатированного ПЖ и восстановлении полноценного диастолического наполнения. Именно этот механизм во многом объясняет клинический эффект вмешательства [19].

Сокращение размеров правого предсердия – поперечного диаметра с 5,27 до 4,85 см ($p<0,001$), площади с 24,01 до 19,43 см² ($p<0,001$) – отражает снижение давления наполнения ПЖ и улучшение его диастолической функции [102].

Эхокардиографическая динамика сопровождалась улучшением клинического статуса: доля пациентов с III–IV ФК NYHA снизилась с 63,0 до 23,6%, а дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась на 102 м ($p<0,001$) [103].

Прецизионное выполнение ТЛБАП в нашем Центре стало возможным благодаря активному использованию внутрисосудистой визуализации [86, 103]. Наш опыт показывает, что даже ангиопульмонография, традиционно рассматриваемая как «золотой стандарт», в ряде ситуаций дает ложноположительные результаты, особенно при морфологических типах C, D и E. Причинами становятся анатомическая извитость сосудов и артефакты наложения теней.

Включение ОКТ и ВСУЗИ в процедурный протокол позволило детально оценивать морфологию тромботического материала, выявлять характерные «ячеистые структуры» [30] и элементы «паутины» [80], а также избегать необоснованной дилатации интактных сегментов. По нашим данным, интеграция этих методов в лечебный алгоритм повышает безопасность ТЛБАП и снижает риск ятрогенного повреждения сосудистой стенки [103].

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 показала значительное улучшение по всем шкалам ($p<0,001$). Сравнение с нормативными показателями здоровых лиц того же возраста не выявило статистически значимых различий ($p=0,071$) [103].

Ограничения исследования. Настоящая работа имеет определенные ограничения. Во-первых, исследование является одноцентровым, что может отражать специфику хирургической и интервенционной тактики, принятой в конкретном учреждении. Во-вторых, группа пациентов, у которых применялись методы ОКТ и ВСУЗИ, была относительно малочисленной, что требует дальнейшего накопления опыта для статистического подтверждения преимуществ визуализации. Тем не менее, значительный объем выборки (146 пациентов) и длительный период катамнестического наблюдения позволяют считать полученные выводы достоверными и применимыми в клинической практике.

Заключение

В диссертационной работе представлены результаты одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования, включавшего 146 пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), которым в период с 2015 по 2023 год выполнено 550 сеансов транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) ветвей легочной артерии.

Проведенное исследование показало, что ТЛБАП является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с неоперабельными формами ХТЭЛГ. Технический успех процедуры был достигнут в 97,0% обработанных сегментов. Госпитальная летальность составила 1,4%, частота реперфузионного отека легких – 8,9%, что сопоставимо с данными крупных международных регистров.

Анализ накопленного клинического опыта подтвердил выраженный эффект «кривой обучения». Стандартизация протоколов и внедрение разработанного в Центре прецизионного этапного алгоритма позволили снизить частоту реперфузионного отека легких более чем в 6 раз по сравнению с историческими данными мировой литературы [103, 30]. За счет этого ТЛБАП постепенно вышла из категории вмешательств высокого риска и приобрела характеристики управляемой, воспроизводимой и безопасной эндоваскулярной процедуры [24].

В отдаленном периоде наблюдения, достигавшем 60 месяцев, зарегистрировано статистически достоверное улучшение гемодинамических показателей: среднее давление в легочной артерии снизилось на 7,3 мм рт. ст. ($p<0,001$), общее легочное сопротивление – на 988 дин·с·см$^{-5}$ ($p=0,001$). Одновременно отмечены повышение сатурации артериальной крови на 2% ($p<0,001$) и снижение уровня мозгового натрийуретического пептида с 263 до 85 пг/мл ($p=0,012$).

Впервые в российской практике была выполнена развернутая оценка обратного ремоделирования правых отделов сердца по данным эхокардиографии. Установлено уменьшение конечного диастолического размера правого желудочка с 4,80 до 4,10 см ($p<0,001$), увеличение фракции изменения площади с 32 до 37% ($p=0,001$) и TAPSE с 13 до 18 мм ($p=0,003$), а также сокращение размеров правого предсердия. Эти изменения сопровождались улучшением функционального статуса: доля пациентов с I–II ФК NYHA возросла с 37,0 до 76,0%, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась на 102 м ($p<0,001$). По опроснику SF-36 качество жизни улучшилось по всем шкалам и приблизилось к уровню здоровой популяции ($p<0,071$).

Важным условием безопасности вмешательства стала интеграция ОКТ и ВСУЗИ в процедурный протокол. Внутрисосудистая визуализация обеспечила точную верификацию морфологического субстрата, включая «ячеистые структуры» и элементы «паутины», а также позволила отказаться от избыточной дилатации в зонах ложноположительных ангиографических признаков [86, 74]. Это имеет прямое практическое значение при лечении сложных морфологических типов поражения легочных артерий.

Доказана эффективность ТЛБАП как самостоятельного метода лечения неоперабельных больных и как главного компонента мультимодальной стратегии. Итак, применение ТЛБАП в качестве «моста» к большой хирургии у крайне тяжелых пациентов (13,7%) или как метода коррекции резидуальной легочной гипертензии после тромбэндартерэктомии (6,2%) обеспечивает достижение максимально полной реваскуляризации и улучшение долгосрочного прогноза [103].

Выводы

1. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий продемонстрировала эффективность и приемлемый профиль безопасности при лечении пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Технический успех вмешательства был достигнут в 97,0% случаев, госпитальная летальность составила 1,4%.
2. После проведения ТЛБАП в отдаленном периоде наблюдается значимое обратное ремоделирование правых отделов сердца: уменьшение конечно-диастолического размера ПЖ с 4,80 см до 4,10 см ($p<0,001$), увеличение фракции изменения площади ПЖ с 32% до 37% ($p=0,001$) TAPSE с 13 до 18 мм ($p=0,003$). Также отмечено уменьшение размеров правого предсердия (площадь с 24,01 до 19,43 $см^2$, ($p<0,001$) и восстановление геометрии левого желудочка.
3. В долгосрочной перспективе после ТЛБАП наблюдается улучшение гемодинамических показателей: снижение среднего давления в легочной артерии на 7,3 мм рт. ст. ($p<0,001$), общего легочного сопротивления на 988 дин/с/$см^5$-($p=0,001$) и повышение сатурации артериальной крови на 1,5% ($p<0,001$).
4. В отдаленном периоде после ТЛБАП отмечается улучшение клинического статуса пациентов: дистанция теста 6-минутной ходьбы увеличилось с 328 до 430 м ($p<0,001$), доля пациентов с I-II функциональным классом NYHA возросла с 37% до 76%.
5. Качество жизни по опроснику SF-36 улучшилось по всем шкалам ($p<0,001$). Статистически значимых различии с показателями здоровой популяции того же возраст не обнаружено ($p=0,071$).

Практические рекомендации

1. При неоперабельной форме ХТЭЛГ или резидуальной легочной гипертензии после ТЭАЭЛА рекомендуется рассмотрение ТЛБАП как паллиативного метода. Решение принимается мультидисциплинарной командой (Heart team).
2. ТЛБАП следует выполнять поэтапно, дилатируя не более 1–2 сегмента в одной доле за один сеанс.
3. Целесообразно предоперационное назначение ЛАГ-специфической терапии.
4. На начальных этапах освоения методики следует избегать вмешательств при полной окклюзии легочной артерии, отдавая предпочтение простым типам поражений (тип А).
5. В сложных анатомических случаях (типы С, D, Е) рекомендуется использование внутрисосудистой визуализации (ВСУЗИ, ОКТ) для точного подбора баллона и снижение риска перфорации.

Список литературы

1. Ogawa A., Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty: a treatment option for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Front.Cardiovasc. Med. 2015. Т. 2. № 4. С. 3.

2. Alias S, Redwan B, Panzenböck A, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014; 34: 810–819.

3. Andreassen A.K., Ragnarsson A., Gude E., et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart. 2013;99: 1415–1420.

4. Aoki T., Sugimura K., Nochioka K., et al. Effects of balloon pulmonary angioplasty on oxygenation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension:importance of intrapulmonary shunt. Circ. J. 2016;80(10): 2227–2234.

5. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. J Nucl Med 1997; 38: 980–983.

6. Banks D.A., Pretorius G.V., Kerr K.M., et al. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;18:319-330.

7. Berman M, Deepa Gopalan,Linda Sharples, et al. Right ventricular reverse remodeling after pulmonary endarterectomy: magnetic resonance imaging and clinical and right heart catheterization assessment Pulm Circ 2014;4(1):36-44.

8. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a studyof 54 cases from 1990 to 2001. Hum Pathol 2003; 34: 1290–1298.

9. Bonderman D., Turecek P.L., Jakowitsch J., et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Thromb. Haemost. 2003. Vol. 90. №3. P. 372–376.

10. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S., et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 33. № 2. P. 325–331.

11. Broch K., Murbraech K., Ragnarsson A., et al. Echocardiographic evidence of right ventricular functional improvement after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // J. Heart Lung Transplant. 2016. Vol. 35. №1. P. 80–86.

12. Cabrol C, Cabrol A, Acar J, el al. Surgical correction of chronic postembolic obstructions of the pulmonary arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76:620-8.

13. Chitwood W.R., Sabiston D.C., Wechsler A.S. Surgical treatment of chronic unresolved pulmonary embolism // Clin. Chest Med. 1984. Vol. 5 №3.P.507-536.

14. Corsico A.G., D'Armini A.M., Cerveri I., et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol.178. №4. P. 419-424.

15. D'Armini A.M., Zanotti G., Ghio S., et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. Vol. 133.P. 162–168.

16. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 23. P. 637–648.

17. Delcroix M., Pepke-Zaba J., D'Armini A.M., et al. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy // Circulation. 2024. Vol.150. №17. P.1354-1365.

18. Delcroix M., Vonk Noordegraaf A., Fadel E., et al. Vascular and right ventricular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 41. №1. P. 224–232.

19. Dor V, Jourdan J, Schmitt R, Sabatier M, Amulf JJ, Kreitmann P. Delayed pulmonary thrombectomy fire a peripheral approach in the treatment of pulmonary embolism and sequelae. Thorac Cardiovasc Surg 1981; 29:227-32.

20. Dorfmüller P., Günther S., Ghigna M.R., et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44. P. 1275–1288.

21. Mahmud E., Madani M.M., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease //J. Am. Coll. Cardiol. 2018 Vol.71№21. P. 2468-2486.

22. Ejiri K., Ogawa A., Matsubara H. Bail-out technique for pulmonary artery rupture with a covered stent in balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // JACC Cardiovasc Interv. 2015. Vol. 8 №5. P. 752-753.

23. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. 2001. Vol.345. P. 1465–1472.

24. Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E., Ferndandes S.M., Landzberg M.J. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circulation. 2001. Vol. 103. №1. P.10-13.

25. Feng Y.X., Liu D., Sun M.L., et al. BMPR2 germline mutation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Lung. 2014. Vol.192. P. 625–627.

26. Freed D.H., Thomson B.M., Berman M., et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 141. P. 383-387.

27. Frey M.K., Alias S., Winter M.P., et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis // J. Am. Heart Assoc. 2014. Vol. 3. e000772.

28. Gu S., Su P., Yan J., et al. Comparison of gene expression profiles and related pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Int. J. Mol. Med. 2014. Vol. 33. P. 277–300.

29. Guijarro R, Trujillo-Santos J, Bernal-Lopez MR, et al. Trend and seasonality in hospitalizations for pulmonary embolism: a time-series analysis. J Thromb Haemost. 2015. Vol. 13. P. 23–30.

30. Ishiguro H., Kataoka M., Inami T., et al Diversity of Lesion Morphology in CTEPH Analyzed by OCT, Pressure Wire, and Angiography // JACC Cardiovasc. Imaging. 2016. Vol. 9. №3. P. 313-315.

31. Hosokawa K., Abe K., Oi K., Mukai Y., Hirooka Y., Sunagawa K. Balloon pulmonary angioplastyrelated complications and therapeutic strategy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Int. J. Cardiol. 2015. Vol. 197. P. 224–226.

32. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43. P. 3618–3731.doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.

33. Inami T., Kataoka M., Ando M., et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty // PLoS One. 2014. Vol. 9: e94587.

34. Inami T., Kataoka M., Ishiguro H., Yanagisawa R., Shimura N., Yoshino H., Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension with severe right heart failure // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014. Vol. 189. № 11. P.1437-1439.

35. Inami T., Kataoka M., Shimura N., et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // JACC Cardiovasc. Interv. 2014. Vol. 7. P. 1297–1306.

36. Inami T., Kataoka M., Shimura N., et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement

of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty // JACC Cardiovasc. Interv. 2013. Vol. 6. № 7. P. 725-736.

37. JCS Joint Working Group. Statement for balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (JCS 2014) // Circ. J. (Forthcoming). (In Japanese)

38. Jenkins D., Madani M., Fadel E. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. Rev. 2017. Vol. 26. №143. P. 111-160.

39. John E. Ware, Jr., and Barbara Gandek Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. J Clin Epidemiol 1998. Vol. 51, № 11. P. 903–912.

40. Kataoka M., Inami T., Hayashida K., et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circ. Cardiovasc. Interv. 2012. Vol. 5. P. 756–762.

41. Kawakami T., Ogawa A., Miyaji K., et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty // Circ. Cardiovasc. Interv. 2016. Vol. 9. e003318.

42. Kerr K.M., Auger W.R., Marsh J.J., et al. Efficacy of methylprednisolone in preventing lung injury following pulmonary thromboendarterectomy // Chest. 2012. Vol. 141. P. 27–35.

43. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 62. №25 (Suppl.). P. D92–D99.

44. Kim N.H., Fesler P., Channick R.N., et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circulation. 2004. Vol. 109. P.18–22.

45. Kimura M., Kohno T., Kawakami T., et al. Balloon pulmonary angioplasty attenuates ongoing myocardial damage in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Int. J. Cardiol. 2016. 207. P. 387–389.

46. Klinger J.R., Abman S.H., Gladwin M.T. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 188. P. 639–646.

47. Kopeć G., Stępniewski J., Waligóra M., et al. Staged treatment of central and peripheral lesions in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Pol. Arch. Med. Wewn. 2016. Vol. 126. P. 97–99.

48. Kurzyna M., Darocha S., Koteja A., et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Postepy Kardiol. Interwencyjnej. 2015. Vol.11. P. 1–4.

49. Lang I.M., Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circulation. 2014. Vol. 130. P. 508-518.

50. Lang I.M., Dorfmüller P., Vonk Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Ann. Am. Thorac. Soc. 2016. Vol.13. №Suppl. 3. P. S215–S221.

51. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Journal of the American Society of Echocardiography. 2015. Vol. 28. №1. P. 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

52. Le Gal G., Delahousse B., Lacut K., et al. Fibrinogen Aα-Thr312Ala and factor XIII-A Val34Leu polymorphisms in idiopathic venous thromboembolism // Thromb. Res. 2007. Vol.121. P. 333–338.

53. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V., Sakakibara N., Kerr K.M., Kim N.H., Fedullo P.F., Jamieson S.W. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single

institution's experience of more than 2,700 patients //Ann. Thorac. Surg. 2012 Vol.94 №1. P. 97-103.

54. Marsh J.J., Chiles P.G., Liang N.C., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure // Thromb. Res. 2013. Vol.132. P. 729–734.

55. Mayer E., Jenkins D.P., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an International Prospective Registry // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 141 №3. P. 702– 710.

56. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M., Mikouchi H., Ito H., Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronicthromboembolic pulmonary hypertension // Circ. Cardiovasc. Interv. 2012 Vol. 5. №6. P.748-755.

57. Morris T.A., Marsh J.J., Chiles P.G., et al. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol.173. P. 1270–1275.

58. Morris T.A., Marsh J.J., Chiles P.G., et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Blood. 2009. Vol.114. P. 1929–1936.

59. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension // Chest. 1993. Vol.103. P. 685–692.

60. Moser K.M., Braunwald N.S. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Chest. 1973. Vol.64. P.29-35.

61. Nagayoshi S., Fujii S., Nakajima T., et al. Intravenous ultrasound-guided balloon pulmonary angioplasty in the treatment of totally occluded chronic thromboembolic pulmonary hypertension // EuroIntervention. 2018. Vol. 14. № 2. P. e235–e236. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00770a.

62. Ng C., Jenkins D.P. Surgical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Br. J. Hosp. Med.2013. Vol.74. P. 31–35.

63. Ogawa A., Satoh T., Fukuda T., Sugimura K., Fukumoto Y., Emoto N., et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results of a multicenter registry //Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2017. Vol.10. e004029.

64. Ogo T., Fukuda T., Tsuji A., et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography // Eur. J. Radiol. 2017. Vol. 89. P. 270–276.

65. Olsson K.M., Wiedenroth C.B., Kamp J.C., et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience // Eur. Respir. J. 2017. Vol.49. 1602409.

66. Páez-Carpio A., Vollmer I., Zarco F.X., et al. Imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension before, during and after balloon pulmonary angioplasty // Diagnostic and Interventional Imaging. 2024. Vol.105. №6. P. 215–226. DOI: 10.1016/j.diii.2024.02.005.

67. Patel N., Hyder S.N., Michaud E., et al. Interventional Imaging Roadmap to Successful Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // J. Soc. Cardiovasc. Angiogr. Interv. 2022. Vol. 1. № 6. 100429. DOI: 10.1016/j.jscai.2022.100429.

68. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., et al. (2004) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. 2004. Vol.350. P. 2257–2264.

69. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I., Mayer E., Jansa P., Ambroz D., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // Circulation. 2011. Vol.124. № 18. P. 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.

70. Pietra G.G., Capron F., Stewart S., et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43. №Suppl. P. 25S–32S.

71. Quarck R., Nawrot T., Meyns B., et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. P. 1211–1218.

72. Quarck R., Wynants M., Verbeken E., et al. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. P. 431–443.

73. Reesink H.J., Marcus J.T., Tulevski I.I., et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. Vol.133. P. 58–64.

74. Roik M., Wretowski D., Łabyk A., et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology – multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension – technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties // Int. J. Cardiol. 2016. Vol.203. P. 228–235.

75. Roik M., Wretowski D., Łabyk A., Kostrubiec M., Rowiński O., Pruszczyk P. Optical coherence tomography of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with refined balloon pulmonary angioplasty // Arch. Med. Wewn. 2014. Vol. 124. №12. P. 742-743.

76. Sabiston D.C., Wolfe W.G., Oldham H.N., et al. Surgical management of chronic pulmonary embolism // Ann. Surg. 1977. Vol.185. P. 699-712.

77. Shimura N., Kataoka M., Inami T., et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy // Int. J. Cardiol. 2015. Vol.183. P. 138–142.

78. Skoro-Sajer N., Mittermayer F., Panzenboeck A., et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol.176. P. 1154–1160.

79. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension // Handb. Exp. Pharmacol. 2013. Vol.218. P. 279–313.

80. Sugimura K., Fukumoto Y., Miura Y., Nochioka K., Miura M., Tatebe S., Aoki T., Satoh K., Yamamoto S., Yaoita N., Shimokawa H. Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Heart J. 2013. Vol.34. №28. P. 2121.

81. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K., et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circ. J. 2012. Vol. 76. P. 485–488.

82. Suntharalingam J., Goldsmith K., van Marion V., et al. Fibrinogen Aα Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2008. Vol.31. P. 736–741.

83. Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P., et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44. № 6. P. 1635–1645.

84. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Curr. Opin. Pulm. Med. 2015. Vol. 21. P. 425-431.

85. Taniguchi Y., Miyagawa K., Nakayama K., Kinutani H., Shinke T., Okada K., Okita Y., Hirata K.I., Emoto N. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // EuroIntervention. 2014. Vol.10 №4. P. 518-525.

86. Tatebe S., Fukumoto Y., Sugimura K., Miura Y., Nochioka K., Aoki T., Miura M., Yamamoto S., Yaoita N., Satoh K., Shimokawa H. Optical coherence tomography is

superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circ. J. 2013. Vol.77. №4. P. 1081-1083.

87. Thistlethwaite P.A., Madani M.M., Kemp A.D., et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 82. P. 2139–2145.

88. Thistlethwaite P.A., Mo M., Madani M.M., et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002. Vol.124. P. 1203–1211.

89. Tonelli A.R., Haserodt S., Aytekin M., et al. Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension: pathobiology and implications for therapy // Pulm. Circ. 2013. Vol. 3. P. 20–30.

90. Tsugu T., Murata M., Kawakami T., et al. Changes in right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Am. J. Cardiol. 2016. Vol.118. P. 1081–1087.

91. Utley J.R., Spragg R.G., Long W.B., Moser K.M. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic obstruction: recent surgical experience // Surgery. 1982. Vol. 92. P. 1096-1102.

92. van de Veerdonk M.C., Bogaard H.J., Voelkel N.F. The right ventricle and pulmonary hypertension // Heart Fail. Rev. 2016. Vol. 21. P. 259–271.

93. Voorburg J.A., Cats V.M., Buis B., Bruschke A.V. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism // Chest. 1988. Vol.94 №6. P.1249-1253.

94. Wagenvoort C.A. Pathology of pulmonary thromboembolism // Chest. 1995. Vol.107. P. 10-17.

95. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects // Circ. Res. 2016. Vol. 118. P.1340–1347.

96. Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F., et al**.** Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2000. Vol.15. P. 395–399.

97. Yaoita N., Satoh K., Satoh T., et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016. Vol. 36. P. 1293–1301.

98. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Рахмонов К.Х., Шмальц А.А., Гренадеров М.А., Белкина М.В., Хальвани М.Ю., Сабитов А.А. Непосредственные результаты легочной тромбэндартэктомии у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2017. Т. 18. № S3. С. 14.

99. Давыденко, М.В., Трофимов Н.А., Драгунов А.Г., Ефимова И.П., Киселева Н.И., Шатилова Н.А., Шипунова О.А., Сибирцев А.А. Отдаленные результаты хирургического лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) методом баллонной ангиопластики (БАП) в сочетании с тромболитической терапией. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):196-202. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-196-202

100. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // Consilium Medicum. 2016. Т.18. № 5. С. 59–61.

101. Марукян Н.В., Симакова М.А., Карпова Д.В., Зверев Д.А., Чернявский М.А., Приворотский В.В., Глебовская Т.Д., Моисеева О.М. Реперфузионный отек легкого как осложнение баллонной ангиопластики легочной артерии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией // Флебология. 2017. Т.11. № 4. С. 243-248.

102. Сагымбаев Б.А., Ванеева А.М., Петросян К.В. Ремоделирование правых отделов сердца у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным эхокардиографии после баллонной ангиопластики ветвей

легочных артерий // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. Естественные и технические науки. 2026. № 2. С. 302-308

103. Сагымбаев Б.А., Дадабаев Г.М., Горбачевский С.В., Петросян К.В. Отдаленные результаты транскатетерного подхода при лечении больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2025. Т. 26. № 1. С. 69–79.

104. Царева Н., Авдеев С., Чучалин А. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия // Пульмонология. 2006. Т.16. №6. С. 103-111.

105. Чазова И. Е., Карабашева М. Б., Данилов Н. М., Матчин Ю. Г. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современный взгляд на проблему // Кардиологический вестник. 2019. Т.14. №2. С.14-23.

106. Чернявский А.М., Курбатов В.П., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Таркова А.Р., Ефименко В.Г., Иванов С.Н. Ремоделирование правых отделов сердца и сосудов малого круга кровообращения при хирургическом лечении хронической постэмболической легочной гипертензии // Журнал «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014. Т. 7. №5. Т. 7. №5. С. 73-77.

107. Чернявский А.М., Несмачный А.С., Аляпкина Е.М., Дерягин М.Н., Корнилов И.А., Ломиворотов В.В., Чернявский М.А., Матвеева Н.В. Лечение реперфузионного повреждения легких после хирургического лечения хронической пост эмболической легочной гипертензии с помощью ЭКМО // Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. Т. 20. № 1. С. 166-167.

108. Чернявский А.М., Новикова Н.В., Едемский А.Г., Чернявский М. А., Таркова А.Р. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: сложные аспекты диагностики и лечения // Медицинский алфавит. 2015. Т.2. № 10. С. 5-9.

109. Рахмонов К.Х., Диасамидзе К.Э., Сагымбаев Б.А. Эндоваскулярное лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: транслюминальная баллонная ангиопластика ветвей легочной артерии // Сердечно-сосудистые

заболевания. Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2023. Т. 24. № 4. С. 303–316. DOI: 10.24022/1810-0694-2023-24-4-303-316.

110. Сабитов А.А., Черногривов И.Е., Сагымбаев Б.А., Хакимов М.М., Горбачевский С.В. Регресс легочной гипертензии после тромбэндартерэктомии у пациентки с длительным анамнезом хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и высоким исходным легочным сосудистым сопротивлением // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2024. Т. 25. № 4. С. 305–312. DOI: 10.24022/1810-0694-2024-25-4-305-312.

111. Горбачевский С.В., Петросян К.В., Сабитов А.А., Сагымбаев Б.А., Зокиров Ф.К., Черногривов И.Е. Легочная тромбоэндартерэктомия и баллонная ангиопластика у детей и подростков с венозными тромбоэмболическими осложнениями // Детские болезни сердца и сосудов. 2025. Т. 22. № 1. С. 52–65. DOI: 10.24022/1810-0686-2025-22-1-52-65.

112. Петросян К.В., Горбачевский С.В., Жеблави И.А. [и др.] Транслюминальная баллонная ангиопластика ветвей легочной артерии при лечении больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и высоким хирургическим риском (четырехлетний опыт) // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т.62. №4. С. 334–344.

113. Пурсанов М.Г., Соболев А.В., Рахмонов К.М. [и др.] Баллонная ангиопластика периферических тромбозов ветвей легочной артерии при хронической тромбоэмблический легочной гипертензии. // Анналы хирургии. 2018. Т.23. №1. С. 20-32.