

Легочная денервация в лечении легочной гипертензии: современное состояние метода и опыт клинического применения

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

Несмотря на достигнутые успехи в лечении, прогноз пациентов как с первичной, так и вторичной легочной гипертензией остается неблагоприятным. Повышенная активность симпатической нервной системы — один из универсальных механизмов, участвующий в патогенезе легочной гипертензии. Денервация легочных артерий является новым малоинвазивным патогенетически обоснованным методом лечения. Преимущественно процедура денервации реализуется посредством радиочастотной абляции легочного ствола, в сосудистой стенке которого сконцентрирована большая часть нервных волокон симпатической нервной системы. В статье представлен современный обзор применения нового метода, анализ проведенных экспериментальных и клинических исследований, а также опыт клинического применения. Результаты исследований, в том числе, рандомизированных, продемонстрировали безопасность эндоваскулярной операции и ее положительное влияние на динамику как гемодинамических, так и клинических параметров.

Ключевые слова: легочная гипертензия, денервация легочных артерий, радиочастотная абляция.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Фещенко Д. А.* — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-

0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д. К. — лаборант-исследователь отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006.

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

ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛА — денервация легочных артерий, ДПГ — диастолический пульмональный градиент, ЛА — легочные артерии, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛС — легочный ствол, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МК — митральный клапан, МСАПН — мышечная симпатическая активность периферических нервов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РЧА — радиочастотная абляция, СНС — симпатическая нервная система, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 01.11.2019

Рецензия получена 11.11.2019

Принята к публикации 11.11.2019



Для цитирования: Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Концевая А. В., Гаврилова Н. Е., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К. Легочная денервация в лечении легочной гипертензии: этапы развития метода и опыт клинического применения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):162-168

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-162-168



Pulmonary artery denervation in patients with pulmonary hypertension: present state and clinical experience

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

Despite treatment advances, the prognosis of patients with both primary and secondary pulmonary hypertension (PH) remains unfavorable. The increased activity of the sympathetic nervous system is one of the universal mechanisms involved in the PH pathogenesis. Pulmonary artery denervation is a novel minimally invasive pathogenetic method of PH treatment. The denervation procedure is mainly implemented by using radiofrequency ablation of the pulmonary trunk, where most sympathetic nerve fibers are located. In this article we present an overview and analysis of the present state, results of various experimental and clinical studies, as well as clinical experience. The results of studies demonstrated the safety of endovascular surgery and its beneficial effect on both hemodynamic and clinical parameters.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary artery denervation, radiofrequency ablation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

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

Received: 01.11.2019 **Revision Received:** 11.11.2019 **Accepted:** 11.11.2019

For citation: Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Gavrilova N. E., Shukurov F. B., Vasiliev D. K. Pulmonary Artery Denervation for Pulmonary Hypertension: stages of development and clinical experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):162-168. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-162-168

Денервация легочных артерий (ДЛА) является новым малоинвазивным методом лечения легочной гипертензии (ЛГ), к которому обращено пристальное внимание как научного сообщества, так и практикующих врачей. Считается, что действие ДЛА направлено на снижение стимулирующего влияния симпатической нервной системы (СНС) на легочное сосудистое русло. Механизмы повышенной активности СНС при ЛГ остаются до конца не ясными, однако имеются аналогии с патофизиологическими процессами, ассоциированными с развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

Согласно экспериментальным данным, при растяжении сосудистой стенки одной из крупных дочерних ветвей легочной артерии (ЛА) и полном закрытии ее просвета резко повышается сопротивление и легочное давление [2, 3]. При этом конечно-диастолическое давление в левом и правом желудочках, давление в аорте и сердечный выброс остаются неизменными. Эти наблюдения позволили предположить, что барорецепторы расположены близко к бифуркации ЛС и вовлечены в рефлекторную дугу пульмо-пульмонального рефлекса [3].

Барорецепторы — это разновидность механорецепторов, которые располагаются в кровеносных сосудах млекопитающих: их задача улавливать колебания давления, преобразовывать раздражения в нервные импульсы и передавать их в центральную нервную систему. Различают артериальные (функционирующие в условиях высокого давления) и венозные (функционирующие в условиях низкого давления) барорецепторы. Венозные барорецепторы локализованы возле интимы [2]. Сенсорные окончания артериальных барорецепторов в большинстве случаев расположены в адвентициальном слое сосудистой стенки. Вот почему так принципиально важно удалить всю адвентицию и часть медию для достижения полного прекращения функционирования этих рецепторов. В эксперименте после проведения полноценной хирургической симпатэктомии с рассечением адвентиции растяжение сосудистой стенки не приводило к возрастанию сопротивления. Таким образом, эти исследования подтвердили тот факт, что повышение давления в ЛА является рефлекторной реакцией на раздражение барорецепторов, расположенных в крупных ветвях ЛА.

Однако проведение открытой хирургической симпатэктомии не получило широкого применения в клинической практике, и, в первую очередь, из-за высокого риска осложнений, как непосредственно после вмешательства, так и в отдаленном периоде наблюдения. В связи с этим, новый этап в развитии ДЛА подразумевал разработку и внедрение малоинвазивных эндоваскулярных методов симпатической

денервации, суть которых заключалась бы в селективной деструкции нервных сплетений без повреждения соседних анатомических структур.

Экспериментальные исследования

Накопленные научные данные позволили начать серию экспериментов по использованию радиочастотной абляции (РЧА) ЛА на собаках [4]. В ходе предварительных исследований были определены: оптимальная зона для проведения радиочастотного воздействия (<2 мм проксимальнее области бифуркации ЛС) и степень перекрытия просвета легочного сосуда, при которой можно ожидать значительный рост сопротивления и давления. Ученые раздували баллонный катетер в левой междолевой ЛА, после чего наблюдали резкое повышение давления в ЛА и правом желудочке, продолжающееся в течение 10 мин и достигающее своего пика на 5 мин.

Далее выполнялась циркулярная РЧА. Для осуществления этого воздействия был специально создан генератор и катетер (рис. 1). С целью исключения риска перфорации сосудистой стенки и обеспечения плотного контакта кончик катетера был сконфигурирован по типу лассо с 10 электродами на поверхности (ширина электрода 0,75 мм, расположены электроды друг от друга на расстоянии 2 мм). Также исследова-

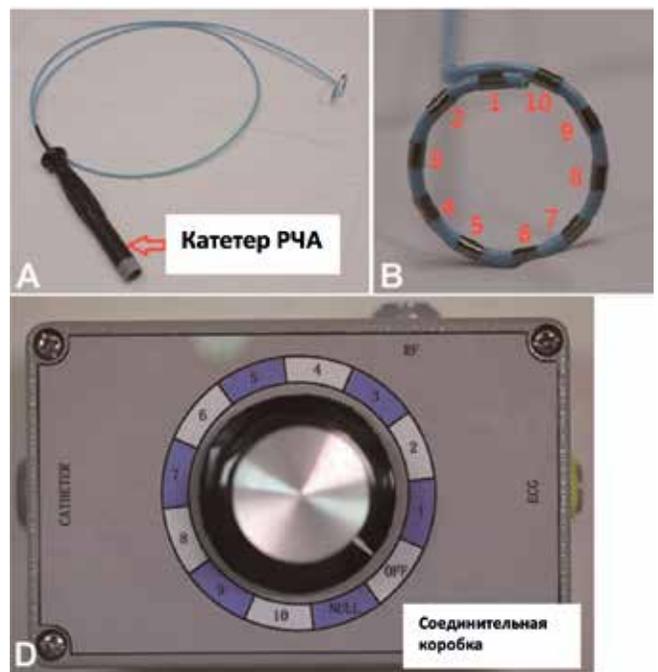


Рис. 1 (А, В, D). 7,5 Fr катетер для проведения РЧА и соединительная коробка. (А) (В) Катетер имеет коническое тело с диаметром рабочей части электрода 5Fr, кончик катетера по типу лассо с 10 электродами на поверхности (ширина электрода 0,75 мм, расположены электроды друг от друга на расстоянии 2 мм). (D) На соединительной коробке имеется ручка-переключатель, с помощью которой включается поэтапная подачи энергии на каждый электрод. **Примечание:** модифицировано из Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1092-1100.

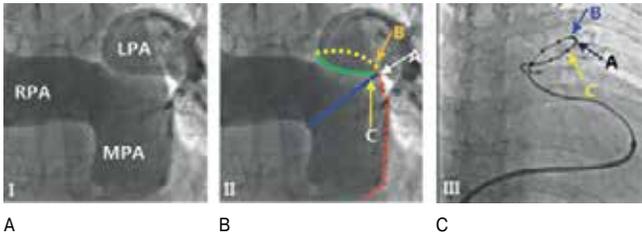


Рис. 2. Ангиопульмонография, позиционирование электродов и операция денервации. **А:** прямая и краниальная позиции при проведении ангиопульмонографии. **В:** красной линией обозначена боковая стенка ЛС, синей линией обозначена передняя стенка левой легочной артерии (ЛЛА), эти две линии пересекаются в точке а; точка b является точкой пересечения желтой (задняя стенка ЛЛА) и красной линий, которая находится в 1-2 мм кзади от точки а; зеленая линия начинается от нижней стенки правой легочной артерии (ПЛА) и заканчивается в точке а, а точка с находится на этом же уровне, только на 1-2 мм кпереди от точки а. **С:** Катетер для РЧА с 10 электродами на конце позиционирован в дистальной порции ЛС, электроды катетера а, b, с расположены напротив точек а, b и с, соответственно [11].

Примечание: модифицировано из Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002837. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

тели представили размерный ряд данных катетеров в зависимости от диаметра целевой артерии. Катетер напрямую подключается к генератору, у которого имеется механизм поочередной подачи энергии на каждый электрод, регулируемый с помощью переключателя. Параметры абляции заранее выставлены производителями: температура 50° С, энергия ≤10 W, сопротивление <140 Ω, продолжительность 20 сек.).

Процедура прошла успешно во всех случаях, вероятных осложнений (смерти, перфораций острого тромбоза) зафиксировано не было. Средняя продолжительность операции составила 18,6 мин. При этом после проведения РЧА удалось достигнуть снижения гемодинамических параметров по данным катетеризации правых отделов сердца: среднего давления в легочной артерии (срДЛА) на 13,3 мм рт.ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 601 дин·сек·см⁻⁵. Однако в исследовании был ряд ограничений. В первую очередь, механизм раздувания баллонного катетера имеет огромное значение. В данном исследовании раздувание баллона происходило одновременно с достижением диаметра, соответствующего диаметру целевого сосуда. При этом возникающая окклюзия приводила к перераспределению объема и последующему растяжению ЛС и последующей вазоконстрикции. Однако постепенное раздувание с нарастанием давления нагнетания и превышением баллоном истинного диаметра дочерней ЛА само по себе может спровоцировать вазоконстрикцию и как следствие повышение давления в ЛА и систолического давления правого желудочка без участия барорецепторов области бифуркации ЛС. Вторым и не менее важным ограничением исследова-

ния явилось то, что не были представлены гистологические подтверждения изменений тканей после катетерного лечения.

Последующие исследования продемонстрировали характерные повреждения нервных волокон после РЧА [5], стойкость гипотензивного эффекта [6] и потенциальное ингибирующее влияние на активность РААС [7].

В то же время, экспериментальные модели в полной мере не отражают патологические процессы, возникающие при длительно протекающей хронической ЛГ. И сложно было предсказать, каков эффект будет при применении этого метода у пациентов с ЛГ. Совсем не ясно, как долго будет сохраняться эффект после операции, если уже имеются сведения о наличии феномена реинервации [8]. Однако стоит признать, что метод смог продемонстрировать свою безопасность и предоставил веские основания целесообразности его применения в лечении пациентов с ЛАГ, в патогенезе которой симпатикотония играет одну из важных ролей.

Эти факты, а также развитие в последнее время ренальной денервации в лечении резистентной ЛГ стали ключевыми для начала исследований легочной денервации у пациентов с ЛАГ [9].

Клинические исследования ДЛА у пациентов с ЛГ

В первое пилотное нерандомизированное одноцентровое исследование PADN-1, проведенном Chen SL, et al. (2013) [10] включили 21 пациента с рефрактерной к терапии ЛАГ. 13 пациентам была проведена РЧА ЛА в области бифуркации ЛС и устьев правой и ЛА (рис. 2). В этом исследовании был использован ранее упоминавшийся генератор и катетер. Операция считалась успешно выполненной, если удавалось достигнуть снижения срДЛА >10 мм рт.ст. при отсутствии осложнений. Технический успех операции составил 92%. Через 3 мес. наблюдения срДЛА снизилось на 19 мм рт.ст. (с 55±5 мм рт.ст. до 36±5 мм рт.ст., p<0,01), а также возросла толерантность к физическим нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Однако на результаты и выводы этого исследования с остороженностью отреагировало научное сообщество, прежде всего, из-за малой выборки пациентов, отсутствия рандомизации, короткого периода наблюдения и несоблюдения этических норм (отмена рекомендуемой медикаментозной терапии перед проведением операции).

Однако исследование продолжилось и была начата 2 фаза, результаты которой были опубликованы в 2015г [11]. В этой фазе проводился анализ влияния РЧА ЛА на гемодинамические (срДЛА, ЛСС), функциональные (дистанция ТШХ, уровень NT pro-BNP) и клинические параметры (функциональный класс ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения) у 66 пациентов с ЛГ различной этиоло-

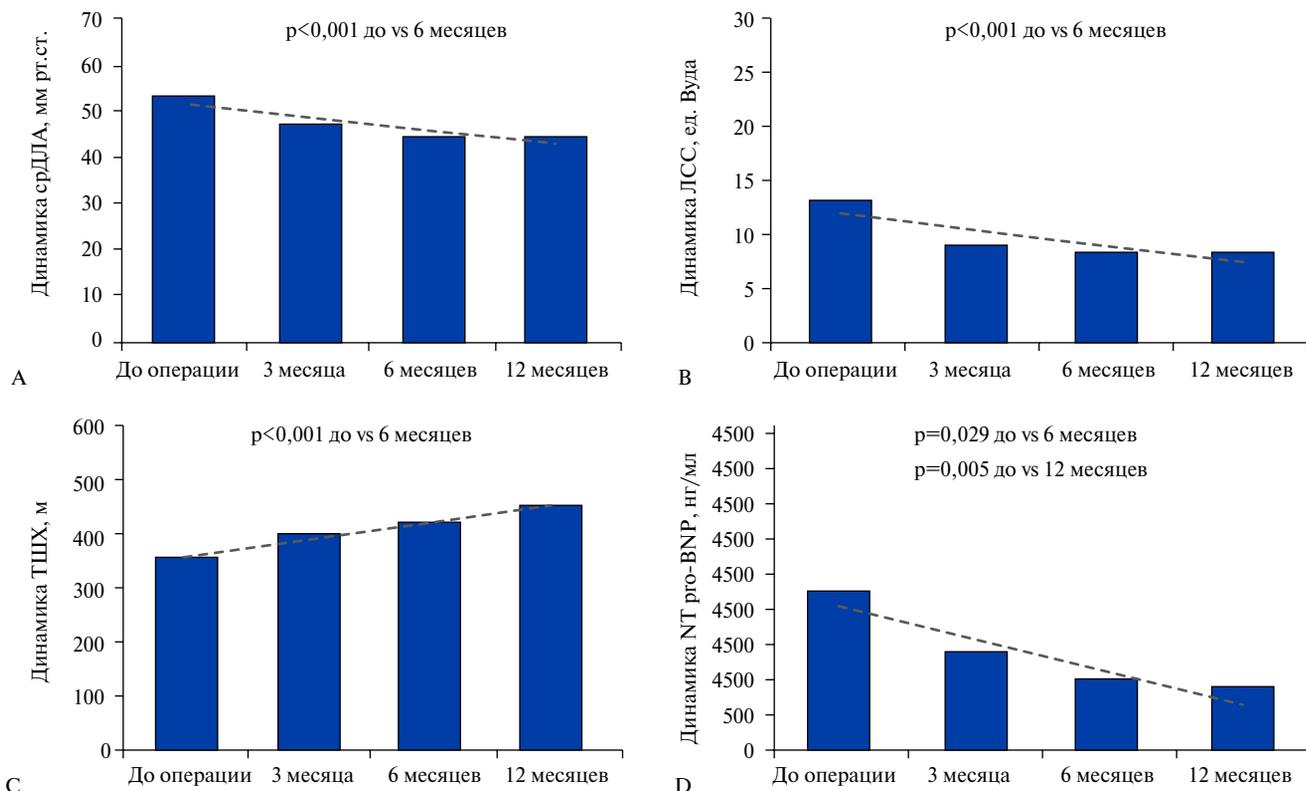


Рис. 3 (А, В, С, D). Динамика изменений параметров срДЛА (А), ЛСС (В), ТШХ (С) и NT pro-BNP (D). Через 6 месяцев после ДЛА наблюдалось достоверно значимое улучшение всех исследуемых параметров, без существенной динамики в промежутке между 6 месяцами и 1 годом наблюдения.

Примечание: модифицировано из Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002837.

гии. Все вмешательства прошли без осложнений, основным побочным эффектом процедуры стали боли за грудиной, возникающие в 71,2% случаев. Однако переносимость этих болевых ощущений была хорошей и ни в одном случае не понадобилось назначения седативных и обезболивающих препаратов. Технический успех процедуры составил 93,9%. Предикторами безуспешности операции явились систолическое ДЛА ($p=0,022$), срДЛА ($p=0,011$) и наличие перикардального выпота ($p=0,036$). Через 6 мес. среднее давление снизилось с 53 ± 19 мм рт.ст. до $44,8 \pm 16,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), дистанция ТШХ увеличилась в среднем на 94 м (рис. 3). В 62,3% случаев удалось достигнуть снижения функционального класса ЛГ. Этот эффект сохранялся в течение года наблюдения и никак не был связан с принимаемой в послеоперационном периоде медикаментозной терапией, так как прием ЛАГ-специфической терапии был отменен сразу после операции. В послеоперационном периоде с целью профилактики тромбоэмболических осложнений исследователи назначали варфарин с рекомендацией достижения целевого уровня международного нормализованного отношения в пределах 1,5-2,5, в случае наличия противопоказаний к назначению варфарина была рекомендо-

вана двойная антиагрегантная терапия (75 мг клопидогрел и 100 мг аспирин). Однако в статье отсутствовала информация о длительности назначаемого курса антикоагулянтной терапии. В сравнении с 1 фазой подверглись изменениям параметры аблации: в основном, это касалось длительности аблации. В области устьев правой и левой ЛА длительность составила 240 сек., в области бифуркации ЛС — 120 сек. В течение всего периода наблюдения, который составил 1 год, частота развития неблагоприятных событий, связанных с прогрессированием ЛАГ и правожелудочковой сердечной недостаточности (СН), составила 15,2% (включая 6 смертей). Ряд авторов предполагает, что некоторые из этих смертей могли быть связаны с отменой исследователями лекарственных средств с доказанной клинической эффективностью [12].

Необходимо отметить, что в данном исследовании были включены пациенты с ЛГ различной этиологии (1, 2 и 4 группы в модификации Simonneau G, et al. (2004)) и патогенеза. И во всех группах наблюдалось достоверно значимое снижение гемодинамических и клинических параметров после РЧА ЛА, что может говорить об универсальности такого патогенетического механизма как симпатикотония. Однако

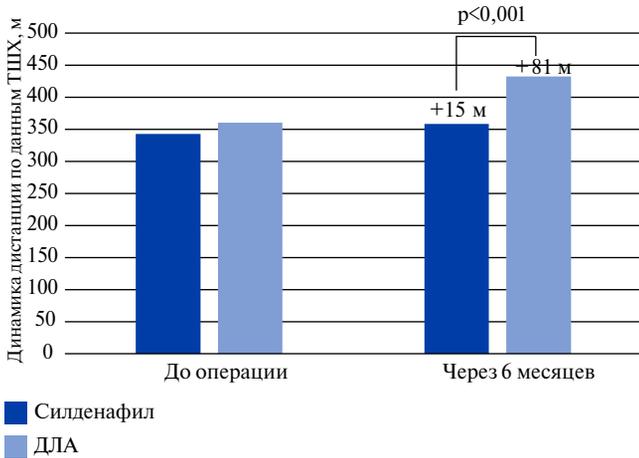


Рис. 4. Динамика изменений дистанции по данным ТШХ в течение периода наблюдения в группе силденафила (+фиктивная операция) и ДЛА. Достоверно значимый рост пройденной дистанции на 81 м в группе ДЛА против 15 м в группе силденафила.

имеет ли этот механизм важную роль в возникновении ЛГ или же является следствием развивающейся СН следует еще изучить.

Тем не менее, китайские ученые не остановились на достигнутом и инициировали новое проспективное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) PADN-5 [13]. Перед собой исследователи поставили цель изучить эффективность и безопасность РЧА ЛА у наиболее сложной в плане лечения когорты пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ, обусловленной патологией левых камер сердца. В большинстве случаев появление ЛГ на фоне ХСН происходит в результате неспособности левых камер сердца справиться с объемом поступающей крови. Нарастание давления заполнения левого желудочка приводит к пассивному росту венозного легочного давления. При этом ЛСС не меняется (“пассивная” посткапиллярная ЛГ). Однако приблизительно у 30% пациентов ЛСС повышается выше нормальных значений, что, по мнению ряда авторов, обусловлено наличием вазоспастического компонента на прекапиллярном уровне, и это т.н. реактивная, или комбинированная, ЛГ. Гипотеза авторов исследования строилась на возможности воздействия на обратимый прекапиллярный компонент посредством ДЛА, поэтому в исследование включали пациентов с преимущественно реактивной ЛГ, соответствующих по данным катетеризации правых отделов сердца следующим гемодинамическим параметрам: срДЛА >25 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) >15 мм рт.ст. и ЛСС >3 ед. Вуда.

В исследовании приняли участие 4 медицинских центра Китая. Общее количество пациентов, подвергшихся рандомизации, составило 98. Из них 48 пациентам была выполнена РЧА ЛА (1 группа), 50 пациен-

там — фиктивная процедура (sham-procedure) (2 группа), при которой абляционный катетер доставлялся до области бифуркации ЛС, подключался к генератору, включался звук, имитирующий выполнение воздействия, однако абляция не выполнялась. При этом, той же группе назначался силденафил в начальной дозе 60 мг/сут. с увеличением дозы до 120 мг/сут. через неделю после включения. По аналогии с предыдущими исследованиями, прибор для выполнения РЧА и параметры абляции оставались прежними, однако несколько поменялась область воздействия. При проведении эксперимента на собаках было выявлено, что именно по левой боковой стенке ЛС проходит крупный нервный ствол и в области перехода терминального отдела ЛС в устье левой ЛА этот нервный ствол расположен наиболее близко к интимае, именно этот анатомический факт предопределил зону вмешательства [14]. Результаты исследования оценивались по 2 критериям: клиническая эффективность и безопасность. Первичной конечной точкой эффективности являлась величина изменения дистанция ТШХ через 6 мес. наблюдения, вторичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения ЛСС по данным катетеризации правых отделов сердца через 6 мес. Конечная точка безопасности — частота развития тромбоэмболических осложнений в исследуемой и контрольной группах в течение периода наблюдения. Ухудшением клинического течения болезни считалось возникновение следующих неблагоприятных событий: прогрессирование СН на фоне терапии, повторные госпитализации по поводу прогрессирования СН, необходимость в проведении трансплантации комплекса сердце-легкие, смерть от всех причин. Группы были сопоставимы по основным показателям. Через 6 мес. в 1 группе отмечено достоверное увеличение величины дистанции ТШХ на 83 м, во 2 группе — на 15 м (95% ДИ: 38,2-98,8; $p < 0,001$) (рис. 4). Аналогичные данные были получены в отношении ЛСС и диастолического пульмонального градиента (ДПГ). В 1 группе РЧА ЛА привела к существенному снижению среднего ЛСС с 6,4 до 4,2 ед. Вуда и ДПГ с 10,9 до 6,8 мм рт.ст., в то время как в группе фиктивного вмешательства в сочетании с силденафилом значимого снижения этих показателей выявлено не было. Одна из интересных находок исследования: после проведения РЧА ЛА наблюдалось снижение уровня ДЗЛА. Первоначально авторы исследования имели опасения в отношении возможного роста ДЗЛА после РЧА, так как снижение сопротивления неизбежно приведет к снижению срДЛА и увеличению преднагрузки на и так скомпрометированные левые отделы [15, 16]. Однако их опасения не оправдались, и выявленное снижение ДЗЛА авторы связали с возможным положительным влиянием ДЛА на ремоделирование левого желудочка: уменьшение размеров и нормали-

зации межжелудочкового взаимоотношения. Анализ критериев безопасности показал, что в обеих группах была равная частота развития фатальной тромбоэмболии (по 1 на каждую группу), однако в 1 группе частота наступления неблагоприятных событий была достоверно ниже в сравнении с 2 группой (8 и 20, соответственно, $p=0,014$).

Стоит отметить, что в дизайне и гипотезе исследования PADN-5 имелись существенные ограничения. Пациенты были включены в исследование с впервые возникшими симптомами СН, а подбор терапии проводился уже после рандомизации. Дополнительное назначение силденафила в группе фиктивного вмешательства кажется не вполне разумным, если принимать во внимание, что этот препарат не обладает доказанной эффективностью в отношении ЛГ 2 группы и приводит к отсутствию “ослепления” в РКИ. В то же время, это исследование открывает новые возможности для дальнейшего развития ДЛА. И в первую очередь, это касается возможности более избирательного, а не слепого, воздействия на нервные структуры. В 2017г коллектив авторов из Японии опубликовал клинический случай лечения пациентки с идиопатической ЛГ методом РЧА ЛА с применением системы картирования активности автономной нервной системы [17]. Таргетные воздействия позволяют достигнуть большей эффективности и избежать аблаций в зонах повышенного риска.

Опыт использования ДЛА в России

В России первая операция РЧА ЛА была выполнена в 2014г в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России у больного с идиопатической ЛАГ. Технику проведения операции контролировал лично родоначальник метода Шаолианг Чен. В исследование было включено 3 пациента, период наблюдения составил 1 год. При анализе результатов лечения значимого положительного эффекта ни у одного из пациентов не было достигнуто.

Однако метод активно поддержали сердечно-сосудистые хирурги крупных медицинских центров Кемерово, Новосибирска и Москвы. Перед ними стояла непростая задача выбора целевой когорты пациентов, у которой в большей степени можно было бы ожидать положительный эффект от операции, и инструментария для выполнения РЧА ЛА. На территории Российской Федерации не был доступен генератор радиочастотного воздействия и катетеры, разработанные в Китае. Инструментарий в большей части был заимствован у коллег-аритмологов. В 2016г Железнев С. И., и др. (2016) представили сравнительный анализ результатов лечения пациентов с высокой ЛГ на фоне диспластических пороков митрального клапана (МК) без и с использованием РЧА ЛА [18]. В группе РЧА коррекция порока митрального клапана происходила после эпикардиальной аблации ЛС

с использованием многофункционального радиочастотного электрода (AtriCure® Inc., West Chester, OH, США). При анализе данных у 30 включенных пациентов в раннем послеоперационном периоде в основной группе отмечено значимое снижение систолического (с $82,1 \pm 12,9$ до $39,7 \pm 8,1$ мм рт.ст.) и среднего (с $48,1 \pm 10,2$ мм рт.ст. до $29,8 \pm 4,4$ мм рт.ст.) давлений ЛА ($p < 0,001$). В группе изолированной пластики МК также отмечено значимое снижение систолического (с $78,2 \pm 14,2$ до $45,2 \pm 10,9$ мм рт.ст., $p < 0,001$) давления, однако снижение среднего давления не достигло статистической значимости (исходное — $45,3 \pm 12,4$ мм рт.ст., на 2-е сут. — $36,2 \pm 15,6$ мм рт.ст., $p = 0,881$).

В 2016г в двух учреждениях (НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина, г. Новосибирск и НМИЦ профилактической медицины, г. Москва) стартовало исследование, целью которого было изучить эффективность и безопасность РЧА ЛА с использованием нефлюороскопической системы навигации у пациентов с резидуальной хронической тромбоэмболической ЛГ после операции тромбэндартерэктомии [19, 20]. 50 пациентов подверглись вмешательству. В раннем и отдаленном периодах наблюдения было зафиксировано достоверно значимое улучшение как гемодинамических, так и клинических параметров в отсутствии серьезных периоперационных осложнений.

Коллективом авторов под руководством д.м.н. Руденко Б. А. (НМИЦ Профилактической медицины, г. Москва) был предложен совершенно новый подход к выполнению ДЛА — криоденервация [21]. Преимущества этого метода заключаются в лучшей переносимости операции пациентами и низких рисках тромбоэмболических осложнений вследствие малой травматичности криовоздействия на эндотелий. В апробации метода участвовали пациенты с комбинированной ЛГ 2 группы. Были получены обнадеживающие результаты в отношении безопасности и эффективности предложенного метода.

Учитывая накопленные научные данные, ДЛА является перспективным методом лечения ЛГ, которому еще предстоит пройти непростой путь признания. Памятуя о не столь однозначном опыте применения ренальной денервации, кардиологическое сообщество выказывает некоторые опасения в отношении эффективности метода по следующим причинам:

1. Отсутствие ясного понимания механизмов реализации эффекта ДЛА (изолированный эффект на легочное сосудистое русло или наличие плейотропного эффекта на всю сердечно-сосудистую систему).

2. Использование различных критериев в оценке эффективности метода (снижение среднего или систолического давления в ЛА более чем на 10 мм рт.ст. или же на 10%), отсутствие обоснований к такому выбору критериев.

3. Несовершенство техники выполнения операции: целесообразность таргетного подхода в проведении аблации ЛА с целью увеличения эффективности метода; выбор наиболее эффективных и в то же время безопасных параметров аблации.

4. Существенные ограничения в дизайне проведенных исследований.

В заключение необходимо отметить, что многочисленные эксперименты и исследования, включая

РКИ, смогли доказать безопасность и воспроизводимость метода. В ближайшее время ожидаются результаты крупных РКИ, которые смогут пролить свет на эффективность ДЛА и определить его место в лечении ЛГ.

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

Литература/References

- de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:780-9. doi:10.1164/rccm.201203-0411OC.
- Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest.* 1980;77:525-30. doi:10.1378/chest.77.4.525.
- Laks MM, Juratsch CE, Garner D, et al. Acute pulmonary artery hypertension produced by distention of the main pulmonary artery in the conscious dog. *Chest.* 1975;68:807-13. doi:10.1378/chest.68.6.807.
- Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention.* 2013;22:269-76. doi:10.4244/EIJV9I2A43.
- Rothman AM, Arnold ND, Chang W, et al. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002569. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569.
- Zhou L, Zhang J, Jiang XM, et al. pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2015;8:2013-2023. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.015.
- Liu C, Jiang XM, Zhang J, et al. Pulmonary artery denervation improves pulmonary arterial hypertension induced right ventricular dysfunction by modulating the local renin-angiotensin aldosterone system. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;10:192. doi:10.1186/s12872-016-0366-4.
- Takachi T, Maeda M, Shirakusa T, et al. Sympathetic reinnervation of unilaterally denervated rat lung. *Acta Physiol Scand.* 1995;154:43-50 doi:10.1111/j.1748-1716.1995.tb09884.x.
- Leopold JA. Catheter-based therapies for patients with medication-refractory pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e003332. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003332.
- Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1092-1100. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.075.
- Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002837. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.
- Hoepfer MM, Gal   N. Letter by Hoepfer and Gal   regarding article, "Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study". *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003422. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003422.
- Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: the PADN-5 study. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2019;12:274-84. doi:10.1016/j.jcin.2018.09.021.
- Zhou L, Zhang J, Jiang XM, et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2015;8:2013-23. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.015.
- Naeije R, Gerges M, Vachieri JL, et al. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e004082. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082.
- Fayaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation.* 2018;137:1796-810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
- Fujisawa T, Kataoka M, Kawakami T et al. Pulmonary artery denervation by determining targeted ablation sites for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e005812. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005812.
- Zheleznev SI, Demidov DP, Afanasiev AV, et al. Radiofrequency denervation of pulmonary artery in surgery of dysplastic mitral valve defects with severe pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(11):70-2. (In Russ.) Железнев С. И., Демидов Д. П., Афанасьев А. В., и др. Радиочастотная денервация легочной артерии при хирургической коррекции диспластических пороков митрального клапана с высокой легочной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2016;11:70-2. doi:10.15829/1560-4071-2016-11-70-72.
- Chernyavskiy AM, Edemskiy AG, Novikova NV, et al. Radiofrequency Pulmonary Artery Ablation for Treatment of Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *Kardiologiya.* 2018;58(4):15-21. (In Russ.) Чернявский А. М., Едемский А. Г., Новикова Н. В., и др. Применение радиочастотной аблации легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии. *Кардиология.* 2018;58(4):15-21. doi:10.18087/cardio.2018.4.10105.
- Rudenko BA, Feshchenko DA, Shanoian AS, et al. Endovascular treatment of the residual thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary thrombendarterectomy with the denervation system symplicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(2):43-8. (In Russ.) Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Шаноян А. С., и др. Эндovasкулярное лечение пациентов с резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после операции легочной тромбэндартерэктомии с использованием системы денервации symplicity. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(2):43-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-2-43-48.
- Feshchenko DA, Rudenko BA, Shanoian AS, et al. Cryoablation method for pulmonary artery sympathetic denervation in patients with pulmonary hypertension secondary to left sided heart disease: interventional technique, safety and results of the hospital phase. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(8):29-35. (In Russ.) Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., и др. Криоденервация легочных артерий у пациентов с легочной гипертензией, обусловленной поражениями левых отделов сердца: техника вмешательства, безопасность и результаты госпитального этапа лечения. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(8):29-35. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-29-35.